

Université Catholique de Louvain

Faculté des Sciences

Unité de Chimie Organique et Médicinale

Pr. J. Marchand-Brynaert



**Synthèse de β -lactames monocycliques
fonctionnalisés, précurseurs d'antibiotiques
(carbapénèmes)**

Dissertation présentée en vue
de l'obtention du grade de
Docteur en Sciences

par **Mathieu Laurent**

2004

Composition du jury

Pr. J. Fastrez (Président de jury)
Université Catholique de Louvain

Pr. J. Marchand-Brynaert (Promoteur)
Université Catholique de Louvain

Dr. M. Cérésiat
Tessengerlo Chemie

Pr. J.-C. Braeckman
Université Libre de Bruxelles

Pr. O. Riant
Université Catholique de Louvain

Pr E. Sonveaux
Université Catholique de Louvain

Au terme de ces cinq années de thèse, je voudrais dire merci à toutes les personnes qui, par leur aide et leur soutien, ont rendu possible ce travail. Que ceci soit l'occasion pour moi de leur marquer encore une fois mon estime et ma gratitude.

En premier lieu, je tiens à exprimer ma reconnaissance au Pr. Jacqueline Marchand-Brynaert pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Sa disponibilité permanente, sa rigueur scientifique et sa motivation m'ont appris à mener ma recherche. La confiance qu'elle m'a d'emblée accordée, ont été pour moi une source d'encouragements tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier le Dr. Marcel Cérésiat et, par là, Tessenderlo Chemie pour avoir été partie prenante de ce projet : les discussions instructives, notamment en ce qui concerne l'analyse économique de la séquence, m'ont été très profitables. Mes remerciements s'adressent également à L. Kemps et à M. Belmans pour la fabrication de certains intermédiaires à plus grande échelle.

Ce travail est également le fruit de collaborations scientifiques fructueuses. Je remercie à ce titre particulièrement les Dr. R. Touillaux et D. Chapon pour la prise de spectres RMN au 500 MHz ainsi que A. Jancart, le Pr. B. Tinant pour la détermination de structures cristallographiques et R. Rozenberg pour la prise des spectres de masse. Je remercie également le Dr. B. Mathieu pour m'avoir appris la manipulation du spectromètre à 500 MHz.

Du côté des synthèses, je remercie également Brigitte et Anny pour m'avoir apporté leur aide pour la synthèse de certains intermédiaires.

Comme j'ai eu la chance d'être assistant, je voudrais remercier les professeurs qui, par leur exemple, m'ont appris ce métier : les Pr. D. Peeters, J. Vandooren, J.-P. Soumillon et M. Devillers.

Merci également à mes "étudiants" Sabrina, Sonia et Jean-Christophe, pour m'avoir permis d'"apprendre à apprendre".

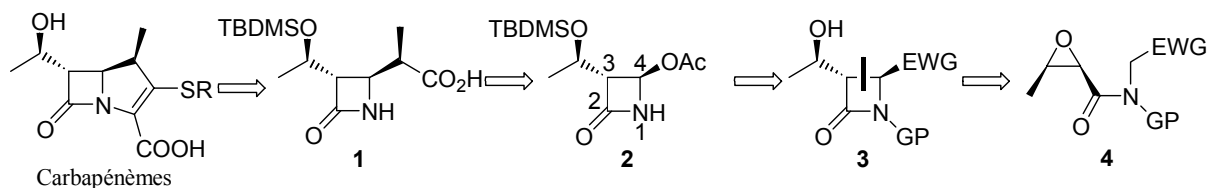
Un grand merci à tout les membres anciens et actuels du labo Marchand particulièrement à Raphaël pour m'avoir initié au travail expérimental. Je pense aussi particulièrement à Pablo. Un merci tout spécial à Chantal pour son éternelle bonne humeur.

Enfin, je veux remercier ma famille : mes parents, Gwenaëlle et Vinciane ainsi que David, Emeric et Matthias, mon filleul, pour leur soutien constant et leur amour pendant toutes ces années.

A Isabelle également, pour son amour et sa patience, particulièrement en ces derniers moments.

Résumé

Les carbapénèmes occupent actuellement une place centrale dans la lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques classiques de type pénicilline. Notre thèse a pour objectif de développer une synthèse de leurs intermédiaires **1** et **2** dans l'optique d'une application à l'échelle industrielle.



TBDMS = *tert*-butyldiméthylsilyle; EWG = groupe électrocapteur; GP = groupe protecteur

Nous avons exploité, comme stratégie de fermeture de l'hétérocycle, la formation du lien C-3/C-4 par attaque nucléophile intramoléculaire sur un époxyde **4**. Celui-ci est obtenu à partir de la *L*-thréonine qui fournit deux stéréocentres et permet d'induire le troisième carbone asymétrique. Nous avons utilisé le groupe benzhydryle comme groupe protecteur (GP), nouveau dans cette chimie, pour remplacer le groupe *para*-anisyle habituel qui pose des problèmes industriels. Ce nouveau groupe change fortement la réactivité de l'époxyamide **4** impliquant une optimisation délicate des conditions et un choix judicieux des substituants (EWG). De plus, une nouvelle méthode de déprotection par bromation photochimique a été mise au point, complètement compatible avec la fragilité du cycle β -lactame.

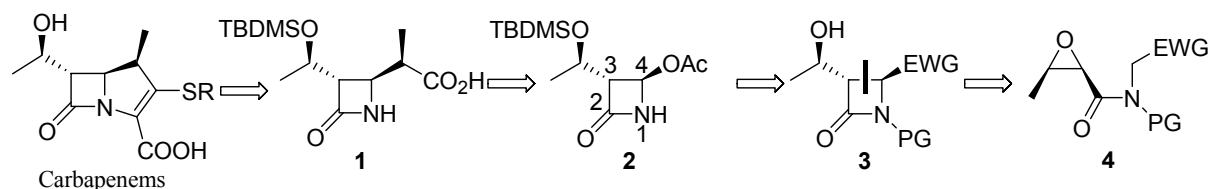
Enfin, pour générer le groupe partant en C-4, nous avons utilisé une oxydation de Baeyer-Villiger. La régiosélectivité de cette étape dépend fortement des substituants et apparaît contradictoire avec les exigences de la fermeture de cycle. L'étude de l'influence des substituants sur ces deux étapes nous a permis de sélectionner le substituant optimal.

Dans la seconde partie de cette thèse, nous nous intéressons à l'introduction du 4^e centre asymétrique caractéristique des carbapénèmes. Nous avons étudié la possibilité de l'effectuer avec des dérivés de l'acide de Meldrum pour substituer la position C-4 de l'intermédiaire-clef **2**, suivi d'une décarboxylation asymétrique.

Nous clôturons ce travail par une évaluation économique de notre synthèse d'un précurseur équivalent à l'acét oxyazétidinone **2**.

Summary

Carbapenems occupy a central role in the fight against bacteria that are resistant to classical antibiotics such as penicillins. Our thesis has the aim to develop a synthesis of their principal intermediates **1** and **2** with the objective to apply it at the industrial scale.



TBDMS = *tert*-butyldimethylsilyl; EWG = electronwithdrawing group; PG = protecting group

We have explored, as strategy of the heterocycle closing, the formation of the C-3/C-4 bond by a nucleophilic attack on an epoxide **4**. This one was obtained from *L*-threonine which brings two stereocenters and allows the induction for the creation of the third asymmetric carbon. We used the benzhydryl group as protecting group (PG), new in this chemistry, to replace the usual *para*-anisyl group which causes industrial problems. This new group strongly affects the reactivity of the epoxyamide **4** imposing a fine optimization of the conditions and an adequate choice of substituents (EWG). Furthermore, a new deprotection method by photochemical bromination was developed, entirely compatible with the fragility of the β -lactam ring.

Finally, to create the leaving group in C-4, we used a Baeyer-Villiger oxidation. Regiochemistry of this step strongly depends on substituents and appears contradictory with the requirements of the ring closing. The study of the influence of the substituents on these two steps permits us to choose the optimal substituent.

In a second part of the work, we were interested in the introduction of the fourth asymmetric center of carbapenems. We studied the feasibility to perform it with Meldrum's acid derivatives by substituting the C-4 position of the key-intermediate **2**, followed by an asymmetric decarboxylation.

We ended this work by an economic evaluation of the synthesis of our precursor similar to acetoxyazetidinone **2**.

Abréviations

Ac	acétyle
AcOEt	acétate d'éthyle
ADN	acide désoxyribonucléique
AIBN	azo- <i>bis</i> -(<i>iso</i> -butyronitrile)
6-APA	acide 6-aminopénicillanique (6-Amino-Penicillanic Acid)
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique (Atmospheric Pressure Chemical Ionisation)
APT	test de protons liés (Attached Proton Test)
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	aryle
BINAP	ligand binaphtyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
BOM	benzyloxy-méthyle
Bu	butyle
B-V	Baeyer-Villiger
15-c-5	éther-couronne C ₁₀ H ₂₀ O ₅
18-c-6	éther-couronne C ₁₂ H ₂₄ O ₆
CAN	nitrate cérique d'ammonium
Cbz	benzyloxycarbone
CCM	chromatographie sur couches minces
COSY	spectroscopie de corrélation (Correlated Spectroscopy)
CI	ionisation chimique (Chemical Ionisation)
d	doublet
d l	doublet large
DABCO	1,4-diaza-bicyclo-[2.2.2]-octane
DAM	di-(<i>para</i> -anisyl)-méthyle
DATMP	<i>N</i> -diéthylaluminium tétraméthylpipéridine
DBN	1,5-diaza-bicyclo-[4.3.0]-non-5-ène
DBP	peroxyde de dibenzyle
DBU	1,8-diaza-bicyclo-[5.4.0]-undéc-7-ène
DCC	dicyclohexyl-carbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
de	excès diastéréoisomérique
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DET	tartrate de diéthyle
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAP	<i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
DMB	2,4-diméthoxybenzyle
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	diméthoxyphényle
DMSO	diméthylsulfoxyde
DTA	analyse thermique différentielle (Differential Thermal Analysis)
ee	excès énantiomérique
EI	impact électronique (Electronic Impact)

éq.	équivalent
ESI	Electrospray
Et	éthyle
EWG	groupe électrocapteur (Electron Withdrawing Group)
FAB	bombardement par atomes rapides (Fast Atom Bombardement)
Fmoc	9-fluorényl méthoxycarbonyl
FTIR	spectrométrie infra-rouge à transformée de Fourier (Fourier Transform Infra-Red)
GP	groupe protecteur
HETCOR	corrélation de déplacements chimiques hétéronucléaire (Heteronuclear Chemical Shift Correlation)
HMBC	corrélation de liens multiples hétéronucléaires (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HMDS	hexaméthylidisilylazane
HMQC	Corrélation hétéronucléaire à quantas multiples (Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation)
HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie (Highest Occupied Molecular Orbital)
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution (High Resolution Mass Spectrometry)
HSQC	Corrélation hétéronucléaire à simples quantas (Heteronuclear Single-Quantum Correlation)
In	initiateur
IR	Spectrométrie Infra-Rouge
KHMDS	hexaméthylidisilylamidure de potassium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LG	groupe partant (Leaving Group)
LiHMDS	hexaméthylidisilylamidure de lithium
m	multiplet, massif
M	métal
MAP	<i>para</i> -méthoxy acétophénone
mCPBA	acide <i>méta</i> -chloro perbenzoïque
Me	méthyle
MPPA	acide monoperphthalique
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus Aureus</i>)
Ms	mésyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMM	<i>N</i> -méthylmorpholine
NOE	effet nucléaire Overhauser (Nuclear Overhauser Effect)
NOESY	spectroscopie d'effet NOE et d'échange (Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy)
PA	pour analyse
PBP	protéine liant la pénicilline (Penicillin Binding Protein)
Ph	phényle
Pht	phthalimide
PMB	4-méthoxybenzyle
PMBOM	4-méthoxybenzyloxy-méthyle
PMP	4-méthoxyphényle
PNB	4-nitrobenzyle

Pr	propyle
PV	produit voulu
py	pyridine, pyridyle
q	quadruplet
quint.	quintuplet
Rf	rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RP-18	phase inverse équipée de chaînes C ₁₈ (Reversed Phase)
s	singulet
s l	singulet large, signal large
sept.	septuplet
t	triplet
ta	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutyl ammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDMSCl	chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxyde
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofuranne
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	tétraméthylsilane, triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilyle
Ts	tosyle
TsCl	chlorure de tosyle
UHP	urée – eau oxygénée (Urea Hydrogen Peroxide)
UV	Ultra-Violet

Table des matières

Avant-propos	1
Chapitre I - Introduction	7
1) Les carbapénèmes et l'acétoxyazétidinone 1	7
2) Synthèses industrielles de 1	10
2.1) Introduction	10
2.2) Séquence de Kaneka	11
2.3) Séquence de Nippon Soda	13
2.4) Séquence de Takasago	14
2.5) Conclusion	16
3) Récents développements vers 1	17
3.1) Introduction	17
3.2) Formation du cycle β -lactame	18
3.2.1) Introduction	18
3.2.2) Cycloaddition [2+2] : Réaction de Staudinger	20
3.2.2.1) Introduction	20
3.2.2.2) Vers l'acétoxyazétidinone 1	21
3.2.2.3) Nouvelles manières d'obtenir la stéréochimie <i>trans</i>	22
3.2.3) Addition d'une imine sur un énolate d'ester	24
3.2.4) Cycloaddition : Addition d'un isocyanate sur un alcène	26
3.2.5) Cyclisation : Formation du lien N-1/C-2 ou N-1/C-4	27
3.2.6) Cyclisation : Formation du lien C-3/C-4	29
3.2.7) Cyclisation : Formation du lien C-2/C-3	33
3.2.8) Conclusion	34
3.3) Introduction de la chiralité	35
3.3.1) Introduction	35
3.3.2) Résolution d'un mélange racémique	35
3.3.3) Utilisation d'un auxiliaire chiral	36
3.3.4) Utilisation d'un chiron	39
3.3.5) Catalyse asymétrique	41
3.4) Formation des chaînes latérales	41
3.4.1) Introduction	41
3.4.2) Fonctionnalisation en position C-3	42
3.4.3) Fonctionnalisation en position C-4	43
3.5) Protection de l'azote	44
3.6) Conclusion	47
Chapitre II – Objectifs et stratégie	49
1) Objectifs	49
2) Stratégie de synthèse de 1	50
3) Stratégie de synthèse de 2	52
Chapitre III - Travaux antérieurs	53
1) Introduction	53

2) Séquence d'Hanessian	53
3) Début de la collaboration UCL-Tessenderlo Chemie	56
3.1) Synthèse de l'époxybutyrate 125	56
3.2) Activation de l'époxybutyrate	57
3.3) Groupe protecteur sur l'azote	59
3.4) Cyclisation	61
4) Conclusion	61

Chapitre IV - Synthèse de l'acétoxызétidinone 63

1) Introduction	63
2) Etape de cyclisation	65
2.1) Introduction	65
2.2) Synthèse des précurseurs	66
2.2.1) Synthèse de l'époxybutyrate	66
2.2.2) Synthèse des amines secondaires	66
2.2.3) Synthèse des époxybutyramides	68
2.3) Cyclisation avec le benzhydryle	72
2.4) Cyclisation d'époxycétones dans la littérature	78
2.5) Effet du groupe protecteur	80
2.6) Effet de la base	81
2.7) Effet du groupe latéral	87
2.7.1) Introduction	87
2.7.2) Effet électronique du groupe latéral	87
2.7.3) Effet stérique du groupe latéral	89
2.7.3.1) Synthèse vers l'époxyamide pour R = iPr	89
2.7.3.2) Synthèse vers l'époxyamide pour R = Me	90
2.7.3.3) Synthèse vers l'époxyamide pour R = H	92
2.7.3.4) Cyclisation en fonction de R	94
2.7.4) Effet du groupe latéral sur la stéréosélectivité	96
2.7.4.1) Synthèse des précurseurs époxyamides	97
2.7.4.2) Cyclisation	97
2.8) Conclusion	99
3) Suite de la séquence	99
3.1) Introduction	99
3.2) Protection de l'alcool	100
3.3) Oxydation de Baeyer-Villiger	103
3.4) Conclusion	104
4) Déprotection	105
4.1) Introduction	105
4.2) Par hydrogénolyse	106
4.3) Par hydrolyse en milieu acide	108
4.3.1) Avec le groupe benzhydryle	108
4.3.2) Synthèse des dérivés protégés par le diméthoxybenzhydryle	109
4.3.3) Clivage du groupe diméthoxybenzhydryle	111
4.4) Autre stratégie : déprotection en milieu radicalaire	112
4.4.1) Introduction	112
4.4.2) Dans la littérature : déprotection radicalaire des benzyles	113
4.4.3) Déprotection par initiation radicalaire thermique	116
4.4.4) Déprotection à température ambiante	118

4.4.5) Déprotection avec initiation lumineuse forte	123
4.4.6) Déprotection en présence d'une catalyse de brome.....	125
4.4.7) Stabilité de l'intermédiaire de type 231	127
4.5) Conclusion	132
5) Fonctionnalisation en C-4	132
5.1) Introduction.....	132
5.2) Aptitude migratrice de l'azétidinyle	134
5.3) Contrôle de la régiosélectivité	136
5.4) Conclusion	140

Chapitre V - Etude vers le contrôle du quatrième centre chiral 141

1) Introduction.....	141
2) Stratégies vers la synthèse de 2	142
2.1) Alkylation par un énolate.....	143
2.1.1) Méthodes générales.....	144
2.1.2) Réaction de Reformatsky	146
2.2) Couplage malonique	148
2.3) Hydrogénation énantiosélective.....	151
2.4) Introduction directe du méthyle	152
2.5) Introduction directe de la fonction acide	154
3) Travaux antérieurs	155
4) Résultats.....	158
4.1) Introduction.....	158
4.2) Synthèses des différents précurseurs	159
4.3) Etude de la décarboxylation.....	163
4.3.1) Décarboxylation en présence d'éthanethiolate	163
4.3.2) Décarboxylation en présence d'éthanethiol.....	167
4.3.3) Réaction en présence de base.....	167
4.3.4) Effet du solvant et de l'encombrement stérique	169
4.3.5) Décarboxylation de l'azétidinone <i>O</i> -déprotégée	173
5) Conclusion	175

Chapitre VI – Evaluation économique de la séquence..... 177

1) Introduction.....	177
2) Evaluation du coût des matières premières.....	178
2.1) Introduction.....	178
2.2) Méthode	178
2.3) Résultats et discussion	179
3) Evaluation du procédé.....	181
3.1) Introduction.....	181
3.2) Méthode	181
3.2.1) Première étape : formation de la bromothréonine 117	182
3.2.2) Deuxième étape : formation de l'époxybutyrate 125	182
3.2.3) Coût des matières premières	183
3.2.4) Coût des équipements	183
3.3) Résultats et discussion	184
4) Conclusion	186

Chapitre VII – Conclusion et perspectives	187
1) Synthèse de l'acétoxyazétidinone 1	187
2) Perspectives.....	190
3) Vers la synthèse de l'azétidinone 2	192
4) Perspectives de contrôle du 4 ^e centre chiral.....	193
5) Optimisation industrielle.....	195
Partie expérimentale	197
Table des matières	197
1) Généralités	203
2) Synthèse des précurseurs	205
3) Synthèse des amines secondaires	214
4) Synthèse des époxybutyramides	230
5) Produits de cyclisation	253
6) Synthèse vers l'acétoxyazétidinone 1	290
7) Synthèse des azétidinones maloniques	322
Annexe : Evaluation économique de la séquence	341
Bibliographie.....	355

Avant-propos

Résistance bactérienne et antibiotiques de nouvelle génération

Parmi les avancées scientifiques dont a abondé le XX^e siècle, la découverte des premiers antibiotiques figure parmi les plus importantes tant par son impact sur la santé et le développement des populations que sur notre conception même de la maladie. La possibilité de faire reculer de manière significative les maladies d'origine bactérienne, une des causes majeures de mortalité, a considérablement accru l'espérance de vie dans les pays développés. Cette découverte a aussi contribué à installer un climat d'invulnérabilité : si toute maladie avait son médicament, il serait possible de guérir tous les maux.

Alors qu'il avait été montré dès la fin du XIX^e siècle que certaines molécules pouvaient inhiber la croissance bactérienne ou même tuer certaines souches bactériennes, ces molécules n'avaient eu qu'un succès limité à cause d'une toxicité très importante. Le premier antibiotique à être utilisé sur l'homme appartient à la classe des sulfonamides.^[1] Celle-ci a été découverte en 1933 par G. Domagk, après avoir criblé comme antibiotiques potentiels un grand nombre de composés dont beaucoup de colorants azoïques. Le Prontosil rubrum, un colorant avec une fonction sulfonamide, a été utilisé dans le traitement de la septicémie.

Le tournant décisif est amorcé avec la découverte en 1928 par A. Fleming de la pénicilline. L'importance de sa découverte n'a pas tout de suite été perçue; ce n'est que pendant la Seconde Guerre Mondiale que ce composé a été systématiquement purifié, analysé, produit en quantité plus large et finalement synthétisé en 1957. Très vite, on a montré que la pénicilline avait une excellente activité contre un large spectre de bactéries couplée à une toxicité très faible.^{[2]-[3]}

Cette découverte a eu un retentissement énorme. Elle a contribué à la recherche de nouveaux antibiotiques. L'idée-phare à cette époque a été de cribler les molécules produites par

les moisissures, les champignons et les bactéries présentes dans le sol. En effet, le sol contient anormalement peu de bactéries compte-tenu du fait que tous les organismes morts finissent par se décomposer dans le sol : il existait donc des substances antibactériennes dans le sol. Cette recherche a permis la découverte des principales classes d'antibiotiques actuelles : les pénicillines et les céphalosporines ainsi que les autres antibiotiques de la classe des β -lactames, les tétracyclines, les macrolides (p. ex. l'érythromycine), les aminoglycosides (p. ex. la kanamycine) et la vancomycine.^{[4]-[5]} Actuellement, d'autres idées émergent, notamment le criblage systématique, l'usage de la génomique pour trouver de nouveaux enzymes cibles et le "rational drug design".^[6]

Ces antibiotiques sont dirigés contre des cibles bactériennes variées. Ils doivent atteindre sélectivement une fonction vitale de la bactérie en restant inoffensifs pour l'organisme-hôte. Trois cibles principales sont visées par les antibiotiques cités jusqu'à présent : la biosynthèse de la paroi bactérienne, la synthèse protéique ou la réplication de l'ADN. Ces deux dernières fonctions chez les procaryotes sont suffisamment différentes de celles des eucaryotes pour qu'elles puissent être ciblées sélectivement. Quant à la paroi bactérienne, elle est tout à fait spécifique aux bactéries. C'est le site d'attaque des β -lactames représentés par les pénicillines et les céphalosporines.

La paroi bactérienne est constituée de plusieurs couches différentes. La rigidité de la paroi, nécessaire pour résister à la pression osmotique interne de la bactérie, est renforcée grâce à une couche de peptidoglycan : un polymère glycosidique réticulé par des ponts peptidiques formant une sorte de treillis rigide. Cette couche se trouve dans tous les types de bactéries tant Gram-positives que Gram-négatives. Les β -lactames inhibent la *D,D*-transpeptidase, l'enzyme responsable de la réticulation des différentes chaînes de peptidoglycan.

Les bactéries ne sont pas sensibles indéfiniment aux antibiotiques qui les combattent. En présence d'un antibiotique, les bactéries présentant une résistance vis-à-vis de celui-ci^a survivront et pourront croître – la place étant laissée libre avec l'élimination des bactéries sensibles. Ce

^a Une bactérie résistante peut notamment apparaître par une simple mutation génétique mais aussi par l'acquisition de matériel génétique étranger par transfert de plasmides ou de transposons.

phénomène est inévitable et est observé très rapidement : dans le cas des pénicillines, les premières souches résistantes ont été identifiées en 1940, peu de temps après le début de la production de cet antibiotique. Un délai de quelques années est observé pour l'apparition des premiers signes de résistance pour la plupart des antibiotiques. Dans le cas de la vancomycine, un antibiotique polypeptidique ayant également pour cible la paroi bactérienne, la résistance a été observée après 29 ans. Ce délai exceptionnellement long est dû à la complexité structurale de la vancomycine : cinq modifications génétiques ont été nécessaires pour modifier le site d'attaque de la vancomycine.^[7]

Actuellement, la résistance bactérienne est un problème préoccupant au niveau de la santé publique.^[2] Ce phénomène s'est généralisé souvent par des utilisations inadéquates d'antibiotiques (en traitement préventif, pour des maladies virales, comme agent de croissance pour le bétail, en dose subthérapeutiques, etc.). Les infections bactériennes de souches résistantes sont maintenant souvent la règle et non plus l'exception. Le phénomène est particulièrement inquiétant dans les milieux hospitaliers où l'accumulation de traitements antibiotiques a créé un milieu bactérien très résistant.

Les mécanismes de résistance peuvent être classés principalement en trois catégories : les bactéries sont résistantes soit en empêchant l'antibiotique d'arriver à sa cible, soit en modifiant l'enzyme ciblé pour diminuer son affinité pour l'antibiotique, soit encore en détruisant l'antibiotique.^[7] Dans le cas des β -lactames, ces trois voies de résistance ont été identifiées. D'autres mécanismes de résistance ont été ponctuellement mis en avant comme l'augmentation de la synthèse de l'enzyme cible ou encore la production accrue d'un métabolite antagoniste.

Un mode de résistance bactérienne apparaît quand la bactérie arrive à empêcher l'accumulation d'antibiotiques dans le milieu intracellulaire. Ainsi, certaines bactéries Gram-négatives résistent aux pénicillines par imperméabilisation de la paroi bactérienne. C'est aussi le mode de résistance aux tétracyclines le plus répandu : la souche résistante produit un enzyme capable d'exporter rapidement l'antibiotique en dehors de la cellule.

Une autre forme de résistance aux β -lactames implique la mutation des "Penicillin Binding Proteins" (PBPs) qui ont une affinité beaucoup plus faible pour la pénicilline. C'est la base de la résistance de la souche MRSA (Methicillin Resistant *Staphilococcus Aureus*) actuellement très répandue.

Enfin, la forme la plus répandue de résistance aux antibiotiques de type β -lactame est la production par la bactérie de β -lactamases, enzymes capables d'hydrolyser très rapidement le cycle β -lactame.^[8] Cette résistance est particulièrement redoutable dans le cas des bactéries Gram-positives où l'enzyme de défense est diffusé dans le milieu extracellulaire protégeant ainsi toute la population (y compris les bactéries sensibles).

Le phénomène de résistance devenant de plus en plus répandu, il est vite devenu nécessaire d'établir des stratégies de lutte contre la résistance. La stratégie idéale consisterait à élargir la palette d'antibiotiques à notre disposition. Il existe toute une série d'enzymes, cibles potentielles sélectives pour les bactéries, dont on n'a pas encore exploité les inhibiteurs. Ceci devrait conduire à de nouveaux antibiotiques. Actuellement, de plus en plus de structures d'enzymes sont connues, ce qui devrait permettre de découvrir de nouveaux antibiotiques. Néanmoins, cette recherche est très coûteuse et n'a pas donné beaucoup de résultats jusqu'à présent. Ainsi, la seule nouvelle classe d'antibiotiques mise sur le marché depuis ces vingt dernières années, est la classe des oxazolidinones (découverte en 1987).

Pour lutter contre les souches bactériennes résistantes, il est possible d'inhiber directement le mécanisme de résistance. C'est notamment la stratégie utilisée par un médicament comme l'Augmentin qui couple l'amoxicilline (une pénicilline) et l'acide clavulanique. Ce dernier n'a pas d'activité antibiotique mais est un inhibiteur de la plupart des β -lactamases. Son rôle est de protéger l'antibiotique de la destruction par les bactéries résistantes.

Enfin, les antibiotiques de première génération ont laissé la place à des antibiotiques de seconde ou de troisième génération. Ceux-ci sont sélectionnés non seulement sur leur aptitude à avoir de meilleures performances antibiotiques mais aussi sur la base de leur capacité à

contourner les mécanismes de résistance : résistance à l'hydrolyse par les β -lactamases ou affinité plus aiguë concernant, par exemple, les bactéries MRSA. C'est ainsi que, dans la famille des β -lactames, un grand nombre de nouvelles structures proches sont apparues après les pénicillines et les céphalosporines : nocardicines, monobactames, céphèmes, carbapénèmes, pénèmes et plus récemment les trinèmes. Toutes ces molécules inhibent les mêmes enzymes : les *D,D*-transpeptidases mais leur sensibilité aux β -lactamases a été sérieusement limitée.

Cette stratégie a comme avantage principal de tirer parti des connaissances acquises tant sur la chimie des antibiotiques que sur la structure des enzyme-cibles et les mécanismes de résistance. Le désavantage majeur de cette stratégie est social et économique : le coût de production des antibiotiques β -lactamiques de 3^e génération est très élevé par comparaison avec la benzylpénicilline. Des médicaments de première nécessité pourraient devenir des produits de luxe, inaccessibles pour les communautés économiquement faibles et dépourvues de protection sociale. C'est dans ce cadre que se place notre travail de recherche de nouvelles voies de synthèses vers les carbapénèmes.

Chapitre I

Introduction

1) Les carbapénèmes et l'acétoxazétidinone 1

Les carbapénèmes forment une nouvelle classe d'antibiotiques de type β -lactame. Découverte en 1976 par une équipe de Merck, la thiénamycine est la première molécule de cette famille.^[9] Elle fait partie de la même classe d'antibiotiques que les pénicillines et les céphalosporines. La structure bicyclique commune leur assure une activité biologique suivant le même mécanisme d'inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne.

La thiénamycine présente néanmoins certaines différences structurales notables par rapport aux antibiotiques plus anciens. Ainsi, elle possède une chaîne hydroxyéthyle en position C-6 sur le β -lactame à la place de la chaîne amino-acyle. Le deuxième cycle contient une double liaison (Schéma 1) et est dépourvu de soufre, au contraire des pénicillines et des céphalosporines. Les substituants du β -lactame sont donc des chaînes alkyles. De plus, ces substituants sont en relation stéréochimique *trans* alors que le β -lactame des antibiotiques classiques est caractérisé par une substitution *cis*. Ces aspects structuraux se retrouvent dans tous les carbapénèmes.

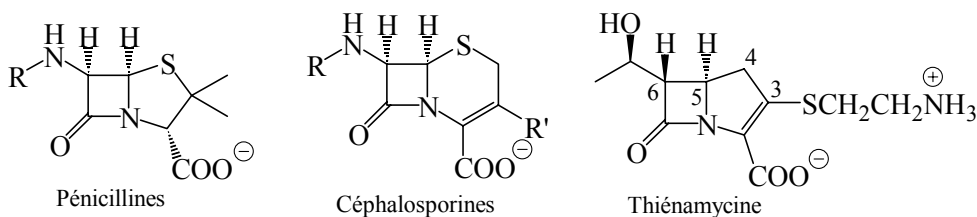
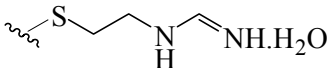
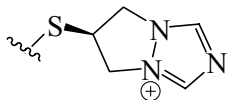
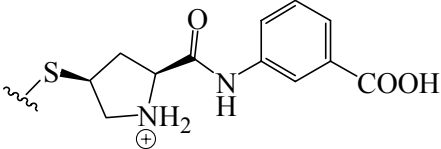
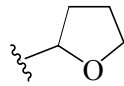
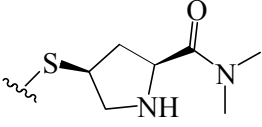
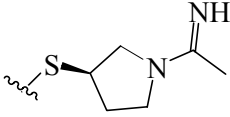
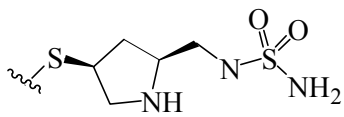
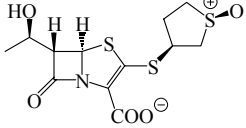
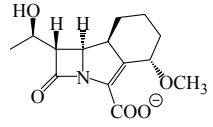


Schéma 1 : Principaux antibiotiques de la famille des β -lactames

	X	R	Nom	Compagnie
Mis sur le marché	H		imipénème ^a	Merck
	Me		biapénème	Lederle Japan
	Me		ertapénème	Astra Zeneca
	Me		faropénème	Daiichi Suntory
	Me		méropénème	Sumitomo
	H		panipénème	Sankyo
En phase clinique III	Me		doripénème	Shionogi
	/		sulopénème	Pfizer
	/		sanfétrinème ^b	Glaxo Smithkline

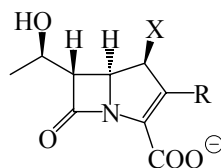


Tableau 1 : Carbapénèmes mis sur le marché et en phase clinique III^c

^a L'imipénème est employé comme médicament mais, dû à son instabilité (absence de méthyle en C-4), il est toujours joint à un inhibiteur de la déhydropeptidase rénale, la cilastatine.^[13] D'autre part, il n'est administré que par voie intraveineuse.

^b Il semblerait que le projet Sanfetrinem chez Glaxo Smithkline ait été interrompu.

^c Les données de ce tableau datent de 2001.

La thiénamycine a montré une activité antibiotique importante à la fois contre les bactéries Gram-positives et les bactéries Gram-négatives.^[10] Elle a été développée chez Merck et a conduit à la commercialisation de la première molécule de la famille : l'imipénème (Tableau 1).^[11] Les carbapénèmes présentent un très bon profil d'activité et sont résistants à l'hydrolyse par la plupart des β -lactamases.^[10] Ils ont donc rapidement apporté une réponse efficace au problème de la résistance bactérienne et les relations structure-activité biologique ont été abondamment étudiées.

Nous trouvons, dans le tableau 1, les carbapénèmes actuellement sur le marché ainsi que ceux qui sont en phase clinique III. Nous constatons que le principal motif de variation structurale est la chaîne latérale en position C-3. La présence d'un méthyle en position C-4 s'est avérée nécessaire pour renforcer la stabilité de la molécule vis-à-vis de la déhydropeptidase rénale-I.^[12]

L'équipe de Merck a développé initialement une synthèse vers les carbapénèmes qui utilise **2**^[14] comme intermédiaire-clef, lui-même obtenu après alkylation de **1** (Schéma 2).^{[15],[16]} L'intermédiaire **1**, qui va nous occuper pendant la majeure partie de ce travail, contient trois des quatre stéréocentres du carbapénème final. De plus, le groupe partant en position C-4 facilite l'alkylation ultérieure. Il est considéré comme l'intermédiaire le plus général pour toute cette famille d'antibiotiques.

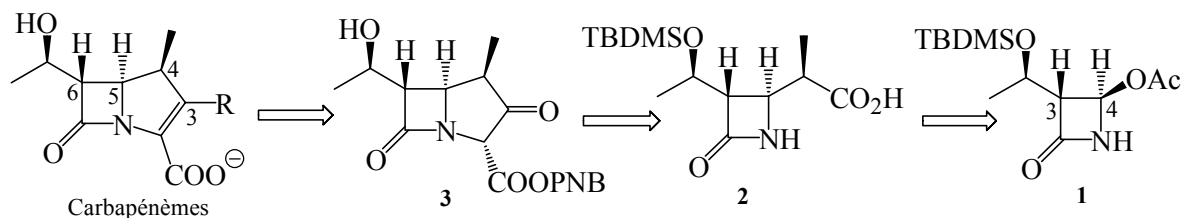


Schéma 2 : Rétrosynthèse générale des carbapénèmes développée par Merck

L'existence de cet intermédiaire important, accessible commercialement, a favorisé la recherche industrielle dans le domaine des carbapénèmes. Des structures communes présentant un ensemble de groupes latéraux très variés ont été testées. La littérature de brevets reflète cet

engouement pour les carbapénèmes : plus de la moitié des brevets publiés dans le domaine des antibiotiques de type β -lactame portent sur des carbapénèmes.^[17]

Il reste néanmoins que toutes ces molécules ne diffèrent principalement que par la chaîne latérale (en C-3 dans les carbapénèmes). Le noyau central demeure identique. Les seules innovations, concernant le noyau central sont représentées par la classe des pénèmes (par exemple le sulopénème) ou par les trinèmes (le sanfétrinème) qui possède un troisième cycle accolé à la structure bicyclique. L'intermédiaire **1**, en tant que seul produit commercial disponible, est en partie responsable de ce manque de diversité; la structure de la chaîne latérale en C-3 est toujours inchangée (= chaîne en C-6 dans les carbapénèmes).^a

La synthèse de l'acétoxyazétidinone a été largement étudiée. Elle a fait l'objet d'une revue assez détaillée publiée en 1996.^[16] Toutes les firmes citées dans le tableau 1 et qui sont impliquées dans des projets de nouveaux carbapénèmes ont d'ailleurs aussi publié des brevets concernant la synthèse de l'acétoxyazétidinone **1**.

2) Synthèses industrielles de 1

2.1) Introduction

L'acétoxyazétidinone **1** est le substrat de base de la plupart des synthèses totales vers les carbapénèmes ainsi que vers les pénèmes. Il est actuellement produit à l'échelle industrielle par trois firmes japonaises : Kaneka, Nippon Soda et Takasago International. Dans cette partie, nous allons donc passer en revue les trois synthèses industrielles de ce composé.

^a Les quelques essais structure-activité ayant modifié la chaîne en C-6 n'ont pas été très concluants du point de vue de l'activité biologique.^[18] Néanmoins, les familles des pénicillines et des céphalosporines qui possèdent à cet endroit une chaîne qui permet une certaine reconnaissance. Ainsi, les céphalosporines présentent deux chaînes latérales pouvant être modifiées.

Ces synthèses comportent certaines étapes intéressantes qui méritent d'autant plus d'être soulignées qu'elles ont été portées à grande échelle. Comme **1** est un composé déjà commercialisé, les études actuelles visent essentiellement à améliorer la synthèse dans une optique industrielle. Il s'agit d'optimiser une séquence ou une étape particulière. De même, notre travail a pour ambition de déboucher vers une montée en échelle industrielle de la séquence qui sera étudiée. Enfin, l'examen de ces trois séquences nous permettra de souligner les difficultés inhérentes à toute synthèse de **1**.

Ces séquences ont été reconstituées au travers des brevets, des publications et de la documentation disponible sur ces firmes. Il est parfois difficile de suivre exactement la stratégie réellement appliquée de part la littérature essentiellement composée de brevets. Il est probable d'ailleurs que certaines informations sur ces séquences n'ont jamais été publiées.

2.2) Séquence de Kaneka

La séquence développée par Kanegafuchi, reprise et portée à l'échelle industrielle par Kaneka, fait appel à une cycloaddition [2+2] entre un isocyanate et un alcène (Schéma 3).^[19] D'autre part, l'introduction du groupe acétoxy se fait au départ d'un silyloxy.^[20]

La séquence commence avec le composé **5** qui provient de l'hydroxylation microbienne de **4**. Ce produit est, par ailleurs, commercialisé par Kaneka. Après protection de l'alcool et réduction de l'ester en aldéhyde, l'éther d'énol silylé est formé en présence de TMSCl.^[21] Le rapport *E/Z* de ce composé est particulièrement important puisqu'il détermine la géométrie de l'azétidinone notamment au niveau du carbone C-3 (l'isomère *Z* donne une stéréochimie *S* en C-3). Un rapport maximal (*E/Z* : 15/1) est obtenu en conditions thermodynamiques.

La stéréochimie est induite, lors de la cycloaddition, par le centre asymétrique sur le carbone C-3 de **8** présent depuis le début de la séquence. Cette étape nécessite un groupe électrocapteur au niveau de l'azote de l'isocyanate. Après réduction de celui-ci sur le cycloadduit (les hydrures d'aluminium ont montré les meilleurs résultats) et protection de l'azote au TBDMS,

le groupe silyle est substitué par un acétyle par de l'anhydride acétique activé par une base azotée. Les rendements sont un peu meilleurs en présence d'une catalyse acide (ex.: acide trifluorométhanesulfonique). La dernière étape est la déprotection de l'azote.

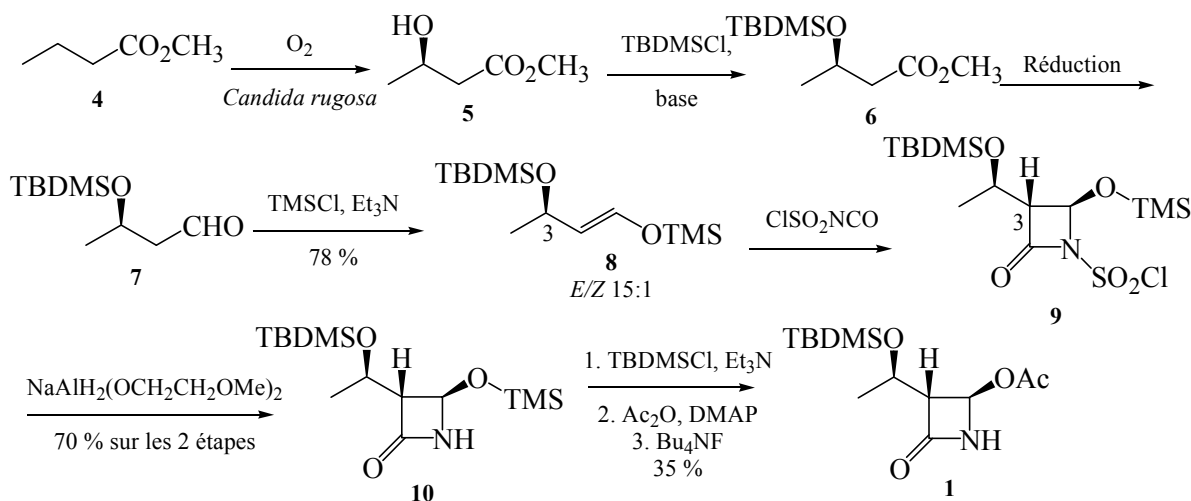


Schéma 3 : Séquence développée par Kanegafuchi

Cette séquence est intéressante parce qu'elle évite l'emploi de métaux lourds ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ou $\text{Hg}(\text{OAc})_2$) pour introduire l'acétoxy en position C-4 (cf. point 3.4.3). Néanmoins, les rendements de certaines étapes sont faibles et l'azote est protégé/déprotégé deux fois (le $-\text{SO}_2\text{Cl}$ et le TBDMS) ce qui introduit 3 étapes supplémentaires.

Kanegafuchi a breveté récemment une méthode permettant de transformer un thioéther en position C-4 en acyloxy (Schéma 4).^[22] Cette méthode ne nécessite pas la protection de l'azote.

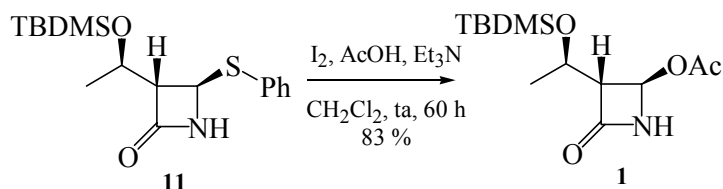


Schéma 4 : Substitution d'un thioéther

2.3) Séquence de Nippon Soda

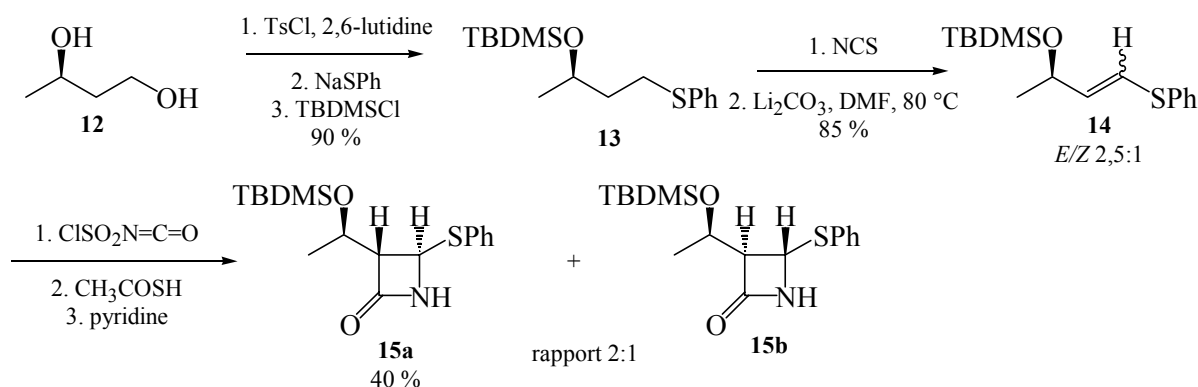


Schéma 5 : Séquence développée par Nippon Soda

La stratégie appliquée par Nippon Soda et Suntory est très similaire à celle développée par Kaneka.^[23] Le chiron de départ **5** est identique et obtenu par fermentation également. La formation du cycle β -lactame est aussi basée sur une cycloaddition [2+2] entre un alcène et un isocyanate (Schéma 5). L'alcène est néanmoins différemment substitué. Celui-ci est obtenu après substitution par un thiol de l'alcool primaire et protection de l'alcool secondaire. La double liaison est formée par traitement au NCS et ensuite élimination en présence de base.

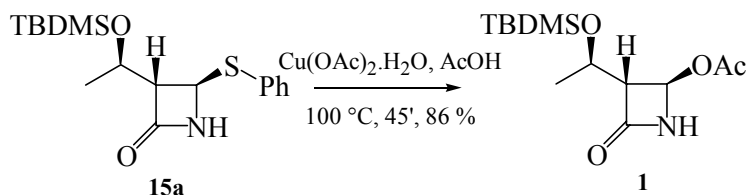


Schéma 6 : Substitution après activation avec un sel de cuivre (II)

Nippon Soda a plus particulièrement breveté la dernière étape : la fonctionnalisation en C-4. Celle-ci se fait en présence d'un sel de cuivre (II), ce qui permet d'éviter l'usage de mercure à l'échelle industrielle (Schéma 6).^{[23]-[24],a} Plus récemment, une autre méthode fait usage

^a La substitution habituellement utilisée fait usage de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$.^[15]

d'oxyde de cuivre (I) pour substituer le groupe phénylthio avec de bons rendements (Schéma 7).^[25]

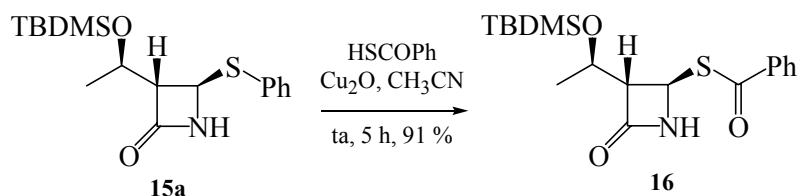


Schéma 7 : Substitution avec un thioacide

2.4) Séquence de Takasago

La séquence développée chez Takasago International Corp. se base sur une fermeture du cycle azétidinone par formation de la liaison N-1/C-2 (Schéma 8).

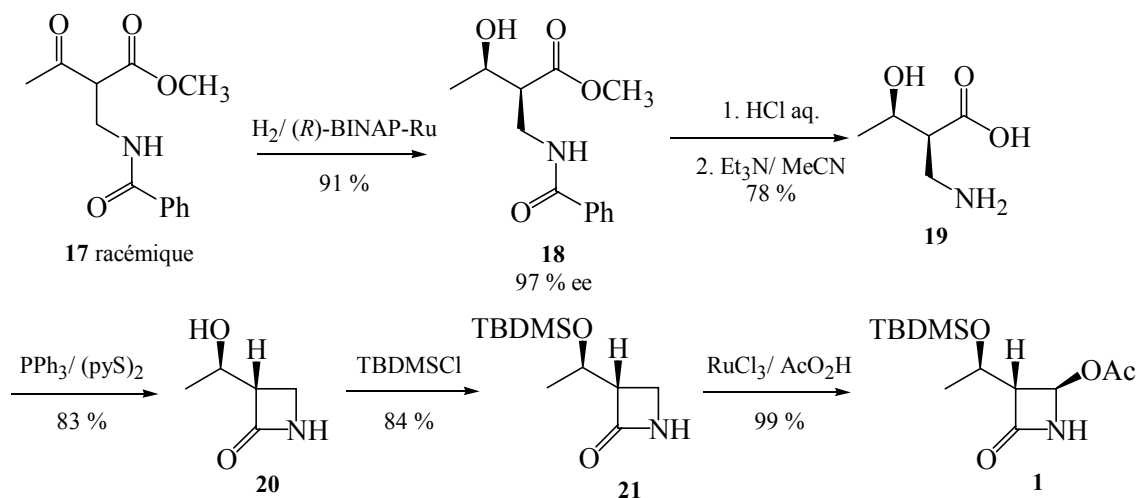


Schéma 8 : Schéma général développé par Takasago International Corp.

Cette stratégie comporte deux étapes-clé : d'une part une hydrogénation catalytique. Dans cette étape, développée par Noyori et collaborateurs,^[26] la stéréochimie de la molécule finale est entièrement contrôlée grâce au catalyseur employé lors de l'hydrogénation : principalement des

catalyseurs au ruthénium avec des ligands de type BINAP. La molécule **17** épimérise rapidement. Le deuxième centre asymétrique est formé de manière contrôlée car l'énantiomère **17β** est hydrogéné beaucoup plus vite que l'énantiomère **17α** (Schéma 9). Cette étape est d'ailleurs une marque de fabrique de Takasago qui est un leader dans le domaine de l'hydrogénation énantiosélective.

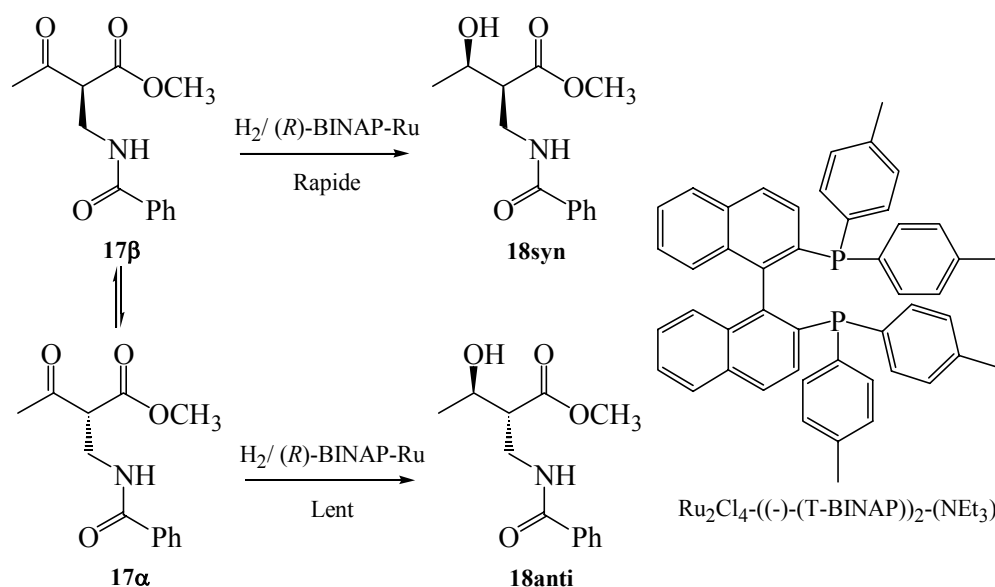


Schéma 9 : Hydrogénation énantiosélective développée par Takasago

Ensuite, l'hydrolyse de l'amide **18** en milieu acide et celle de l'ester en milieu basique donnent **19**, le précurseur direct pour la réaction de cyclisation. La lactamisation se fait en présence de triphénylphosphine et de pyridyl disulfure (pyS)₂ avec un bon rendement.^[27] L'alcool est alors protégé.

La deuxième étape-clé permet de fonctionnaliser la position C-4 par un groupe acétoxy. Cette procédure ne nécessite pas de fonctionnalisation préalable en C-4 (ce qui n'est pas le cas pour la majorité des réactions de fonctionnalisation présentées plus haut, cf. point 3.4.3). Elle se fait avec une catalyse de RuCl₃ (ou un autre composé de Ru (III)).^[28] Différents agents oxydants peuvent être utilisés : peracides, peroxydes, ozone, periodate, iodosyl benzène,...^[28] Les peroxydes peuvent éventuellement être générés *in situ* par réaction d'un aldéhyde sous

atmosphère d'oxygène.^[29] La catalyse peut aussi se faire avec des composés d'osmium (III) ou de cobalt (II).^[30]

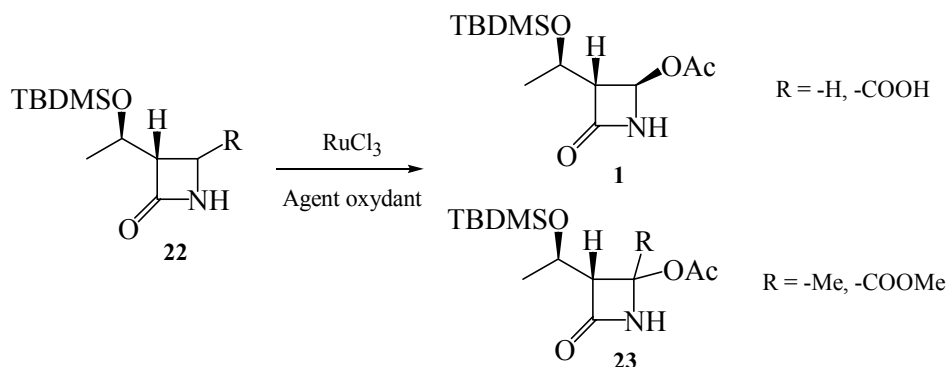


Schéma 10 : Oxydation de la position C-4 en présence de substituant R

Cette méthode permet aussi d'introduire différents esters en position C-4, ce qui permet d'avoir de meilleurs nucléofuges dans l'étape d'alkylation qui suit.^{[31]-[32]} Elle est généralement utilisée en absence de fonctionnalisation en C-4. Quand l'azétidinone est déjà substituée en C-4, on ajoute un groupe acétoxy (Schéma 10); dans ce cas, la stéréochimie du carbone C-4 n'est plus contrôlée.^[32] Si l'azétidinone est substituée par un acide carboxylique, l'acide est décarboxylé et substitué par l'acétoxy.

2.5) Conclusion

Ces séquences permettent à l'heure actuelle de produire l'acétoxyazétidinone à l'échelle de la tonne. Les deux stratégies principales ont chacune leur points forts et leur points faibles. Ainsi, pour former le cycle β -lactame, Kaneka et Nippon Soda, d'une part et Takasago de l'autre utilisent des méthodes tout à fait différentes. Takasago propose une voie très courte vers **1** qui est notamment due à la facilité de formation du cycle par fermeture N-1/C-2. Kaneka et Nippon Soda ont sélectionné une voie de cycloaddition dans laquelle deux liens chimiques sont formés simultanément. Celle-ci requiert cependant un groupe électrocapteur sur l'azote qui doit être enlevé ensuite.

La source de la chiralité est aussi très différente. Takasago utilise son "know-how" dans le domaine de l'hydrogénation énantiocontrôlée pour imposer la chiralité de tous les centres de **1**. Par contre, Kaneka utilise une étape de fermentation pour générer un centre asymétrique. Toutes les étapes ultérieures sont contrôlées. Certaines difficultés semblent subsister au niveau du contrôle de la stéréochimie *trans* du cycle, ce qui justifie les voies légèrement différentes entre Kaneka et Nippon Soda.

La fonctionnalisation en position C-4 est une étape cruciale de toutes ces séquences. Alors que la chaîne latérale en position C-3 est déjà présente dès le début de la synthèse, la fonctionnalisation en C-4 se fait par des étapes d'oxydation qui nécessitent souvent des métaux lourds. Cette étape est l'étape la plus brevetée pour toutes ces séquences et les firmes ont parfois modifié leur stratégie initiale.

Enfin, l'attention doit aussi être dirigée sur les étapes de protection et de déprotection de l'azote. C'est un problème récurrent des synthèses de **1**. Ces trois séquences font usage d'un groupe protecteur au niveau de l'azote. Celui-ci est aussi un groupe activant pour les stratégies basées sur une cycloaddition alcène/isocyanate. Dans le cas de la séquence de Takasago, la protection de l'azote est absolument nécessaire pour obtenir une bonne énantiosélectivité. Nous voudrions souligner ici que ces groupes protecteurs, utilisés à l'échelle industrielle, sont très différents du groupe habituellement utilisé dans la chimie des β -lactames qu'est le groupe *para*-méthoxyphényle (PMP).

3) Récents développements vers 1

3.1) Introduction

Berks (1996) a publié une revue détaillée sur toutes les synthèses de l'acétoxyazétidinone **1**.^[16] Cette revue résume notamment le travail considérable publié sous

forme de brevets. Dans cette introduction, nous présenterons essentiellement les travaux postérieurs à cette revue. Néanmoins, dans un souci de clarté, il nous sera parfois nécessaire d'exposer brièvement certaines stratégies plus anciennes.

Cette introduction veut aussi insister particulièrement sur les points soulignés pendant l'exposé des trois synthèses industrielles. Toute synthèse vers **1** se doit de trouver une solution efficace à plusieurs problèmes : comment former le cycle β -lactame en effectuant le moins de transformation possible, et comment le faire de manière énantiocontrôlée. D'autre part, la chaîne latérale en position C-3 de **1** est commune à tous les carbapénèmes. Il y a aussi un groupe partant en position C-4 qui, nous l'avons déjà vu, n'est pas évident à introduire. Quelles sont les solutions envisagées pour ces deux fonctionnalisations? Nous aborderons aussi les nouveaux groupes protecteurs de l'azote du β -lactame.

Il nous arrivera également de mentionner certains travaux qui ne conduisent pas directement à l'acétoxyazétidinone **1**. Ils proposent néanmoins des alternatives originales qui méritent d'être soulignées dans le cadre de cette introduction.

3.2) Formation du cycle β -lactame

3.2.1) Introduction

Comme les antibiotiques de type β -lactame sont assez anciens, leur synthèse a été étudiée par de nombreux groupes, particulièrement vers les pénicillines. La structure des carbapénèmes est néanmoins suffisamment différente de celle des pénicillines et des céphalosporines pour que les méthodes de formation de ces molécules ne soient pas directement applicables aux carbapénèmes et à **1**.

Ceci peut être illustré par une des synthèses les plus anciennes de **1**, développée par Sankyo et partant de l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA).^a Elle implique un réagencement considérable des différents motifs chimiques (Schéma 11).^[33] Le deuxième cycle est entièrement détruit ainsi que le centre asymétrique en C-3. Cet exemple montre qu'il n'y a pas de manière simple de transposer aux carbapénèmes les connaissances acquises lors de la synthèse des pénicillines. En effet, ceux-ci ont une jonction de cycle azétidinone *trans* au contraire des pénicillines et des céphalosporines. De plus, leur azétidinone est substituée par des chaînes carbonées et plus par des hétéroatomes. Il n'est donc pas aisé de transférer la chiralité du 6-APA pour induire celle de **1**. D'autre part, cet exemple illustre aussi la "prise au dépourvu" des chimistes qui ont dû faire face à une structure relativement nouvelle.

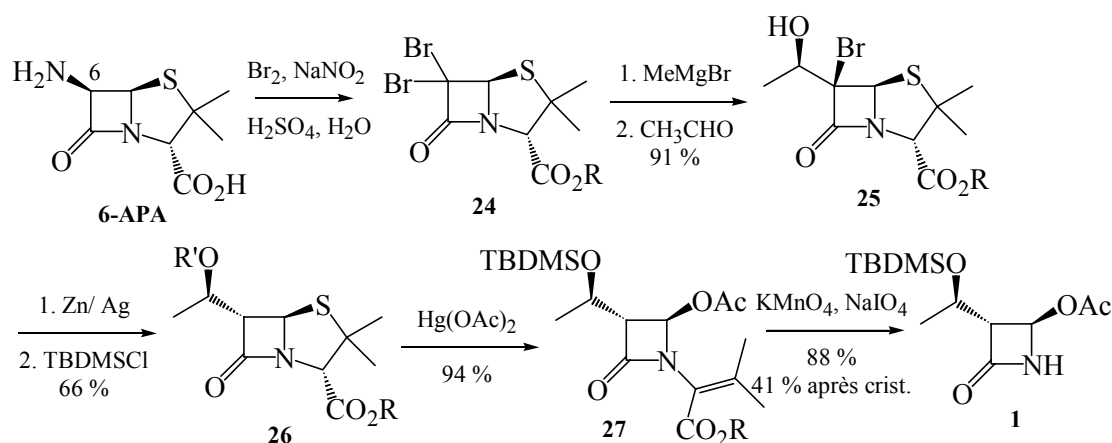


Schéma 11 : Synthèse de **1** au départ du 6-APA développée par Sankyo

Les méthodes de synthèse du cycle β -lactame vers les carbapénèmes sont cependant variées. Elles se classent principalement en deux catégories. Le cycle peut être formé en créant deux nouveaux liens chimiques, c'est-à-dire par une étape de cycloaddition [2+2]. A ce type de réactions appartiennent notamment la réaction de Staudinger ainsi que la cycloaddition d'un isocyanate sur un alcène déjà rencontrée lors des synthèses industrielles de Kaneka et de Nippon Soda.

^a L'acide 6-aminopénicillanique est le produit de départ industriel de tous les antibiotiques de la famille des pénicillines. Il est obtenu par fermentation. La structure bicyclique ainsi que tous les centres asymétriques de la molécule finale sont présents. La seule étape réellement chimique est la fixation de la chaîne latérale en C-6.

Le cycle peut aussi être formé par cyclisation avec création d'un seul nouveau lien chimique. De nouveau, les méthodes sont variées; elles dépendent du type de mécanisme mis en oeuvre (attaque nucléophile, radicalaire) et de la liaison formée : N-1/C-2, N-1/C-4 ou C-3/C-4. La formation de la liaison C-2/C-3 n'a pas été exploitée dans les synthèses de **1**.

3.2.2) Cycloaddition [2+2] : Réaction de Staudinger

3.2.2.1) Introduction

La réaction de Staudinger est une méthode de choix pour réaliser des cycles β -lactames.^[34] Celle-ci fait intervenir une imine et un chlorure d'acide qui, en présence d'une base azotée tertiaire, fournit un cétène. Le couplage de ces deux réactifs par une cycloaddition [2+2] donne un cycle β -lactame.

Initialement, le mécanisme était décrit comme une cycloaddition impliquant la participation concertée de 4 électrons π ; ceci impose que l'attaque sur un des réactifs soit antarafaciale : $[2\pi_s + 2\pi_a]$.^[35] Actuellement le mécanisme accepté de cette réaction passe plutôt par un intermédiaire zwitterionique : après l'addition de l'imine sur le carbonyle et formation, dans un second temps de la liaison C-3/C-4,^[34] les contraintes électroniques et stériques conduisent souvent à une stéréochimie *cis* du β -lactame formé quand l'imine engagée est de géométrie *E*.^a

Les pénicillines et les céphalosporines possédant un cycle β -lactame de stéréochimie *cis*, la réaction de Staudinger a donc été particulièrement développée dans ce cadre. Dans le cas des carbapénèmes, de stéréochimie *trans*, l'exploitation de cette réaction n'est plus aussi évidente. Nous décrirons dans ce paragraphe les quelques essais de synthèse de **1** qui font usage de cette

^a Il s'agit de l'imine formée thermodynamiquement quand elle n'est pas cyclique. La réaction de Staudinger conduit donc majoritairement à un cycle de stéréochimie *cis*.

réaction ainsi que certaines tentatives pour obtenir la stéréochimie *trans* de manière plus contrôlée.

3.2.2.2) Vers l'acétazytidinone 1

Dans les synthèses relevées par Berks, très peu font usage de cette réaction. Ainsi, quand le groupe de Sumitomo Pharmaceuticals synthétise le composé **29** de stéréochimie *cis* par réaction de Staudinger, une étape subséquente d'épimérisation du carbone C-3 est nécessaire (Schéma 12).^[36] Celle-ci se fait avec du NaOH en même temps que la saponification de l'ester.

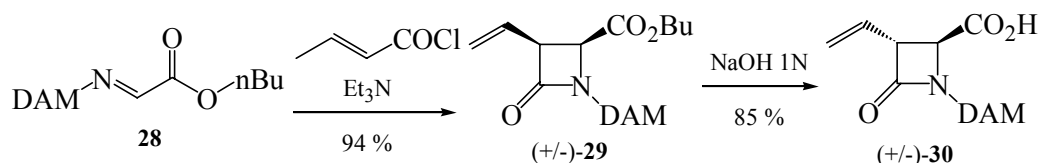


Schéma 12 : Epimérisation en C-3

Terashima et collaborateurs arrivent à obtenir une quantité appréciable d'azétidinone *trans* en travaillant avec des systèmes très encombrés (Schéma 13).^[37] Le groupe protecteur de l'azote est très volumineux ainsi que le groupe latéral en position C-4. Celui-ci induit d'ailleurs la stéréochimie absolue des carbones C-3 et C-4.

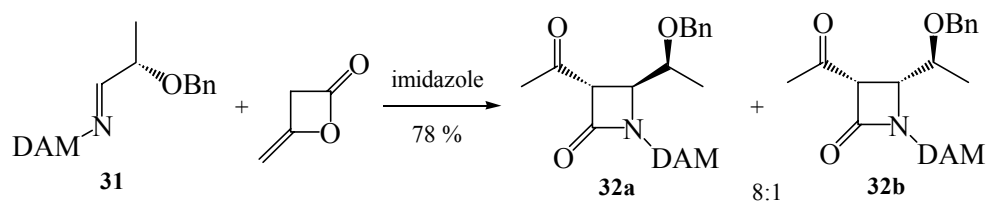


Schéma 13 : Synthèse de Terashima

Plus récemment, et suite à la méthode de fonctionnalisation en position C-4 développée par l'équipe de Takasago, Cainelli et collaborateurs ont contourné le problème posé par la

stéréochimie habituelle de la réaction de Staudinger en synthétisant le β -lactame **35** non fonctionnalisé en position C-4 (Schéma 14).^[38] Le carbone asymétrique de **33** induit avec une assez bonne sélectivité le seul centre asymétrique du cycle. L'encombrement stérique du groupe protecteur influence sans doute le sens de fermeture du cycle. Les auteurs soulignent aussi l'importance de travailler avec de l'hexahydrotriazine **34**. En effet, précédemment, Tschaen et collaborateurs, sur le chlorure d'acide **33**, précurseur du cétène, mais avec une imine substituée, obtiennent la stéréochimie inverse en C-3. Ils ont été obligés de travailler avec le cétène énantiomère et d'inverser ensuite le centre C-1'.^[39]

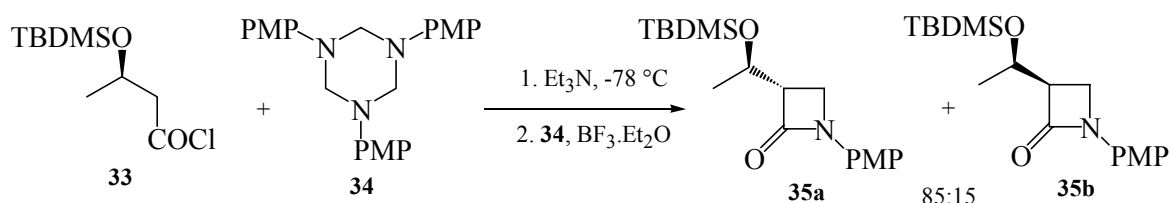


Schéma 14 : Synthèse de Cainelli

3.2.2.3) Nouvelles manières d'obtenir la stéréochimie *trans*

Récemment, certaines méthodes permettant d'obtenir la stéréochimie *trans* au départ d'imines *E* ont été décrites. Bien qu'elles ne conduisent pas directement à l'acét oxyazétidinone **1**, ces méthodes pourraient être utiles dans ce but.

La stéréochimie *cis* est obtenue au départ des imines de géométrie *E*, plus stables. La paire libre de l'azote de l'imine attaque le carbonyle du cétène pour donner l'intermédiaire zwitterionique dont la géométrie *E* de l'iminium donnera la jonction *cis* du cycle β -lactame. Cet iminium *ZE* est thermodynamiquement moins stable que l'isomère *ZZ*. Le groupe de Panunzio a travaillé à allonger la durée de vie de cet intermédiaire. Ainsi, quand l'azote est équipé d'un groupe protecteur silylé, l'intermédiaire **38** est observé par RMN. Une étude théorique a montré que cet intermédiaire a une barrière d'activation pour l'isomérisation de l'imine plus basse que celle associée à la formation du lien C-N.^[40] La géométrie *ZE* de cet intermédiaire a été

confirmée par des expériences RMN (effet NOE). Il est alors cyclisé dans le toluène à reflux (fermeture corotatoire) et donne exclusivement l'azétidinone *trans* (Schéma 15).^[41]

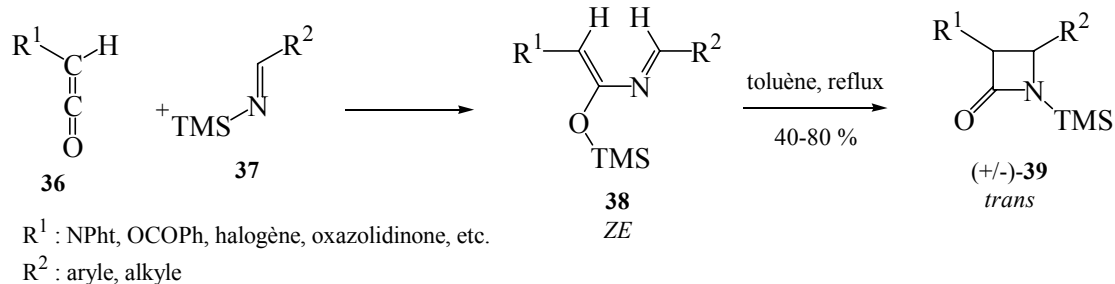


Schéma 15 : Synthèse d'azétidinone *trans* au départ d'imines silylées

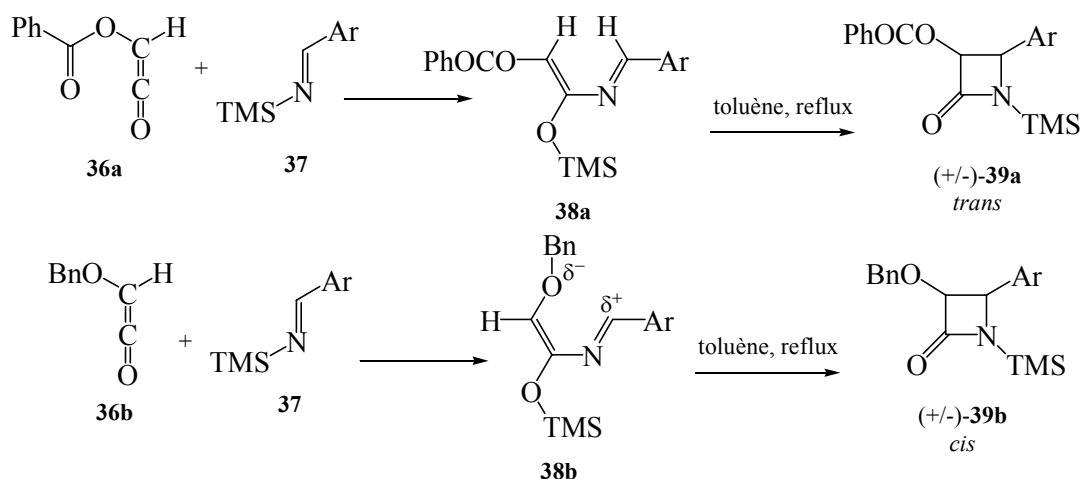


Schéma 16 : Effet du substituant sur le cétène

Leurs études ont montré qu'il était possible d'obtenir la même sélectivité avec un grand nombre de substituants. Néanmoins, dans le cas de cétène^a substitué par un benzyloxy **36b**, l'azétidinone *cis* est obtenue exclusivement (Schéma 16).^[42] Ce résultat contraste avec les azétidinones *trans* obtenue au départ des cétènes substitués par un benzoyloxy **36a**.^[41c] Les auteurs postulent qu'une interaction électrostatique stabilise la forme *EE* de **38b** donnant l'azétidinone *cis*. Ils n'ont pu isoler cet intermédiaire car il est beaucoup plus réactif que les

^a Leurs cétènes sont toujours générés au départ du chlorure d'acide correspondant en présence de triéthylamine.

intermédiaires **38** autrement substitués. Un autre avantage de cette méthode est de générer des azétidinones qui sont très facilement déprotégées.

Le groupe de Podlech a obtenu la stéréochimie *trans* en produisant le cétène photochimiquement.^[43] Le cétène est généré au départ de diazocétones^a par réarrangement de Wolff. Celui-ci se fait avec rétention de configuration au niveau du centre de l'acide aminé (Schéma 17). L'azétidinone est obtenue avec de bons rendements par réaction avec l'imine. Seul le β -lactame *trans* est formé probablement parce que le cétène **41** est généré à l'état excité; la fermeture de l'intermédiaire est alors disrotatoire. Une autre hypothèse avancée par les auteurs est que l'imine, sous irradiation, s'isomérise plus facilement.^[43c] Le rapport diastéréoisomérique est fortement influencé par le groupe latéral de l'acide aminé. Dans le cas de l'alanine (Schéma 17), les rapports sont moyens mais ils augmentent avec l'encombrement stérique de l'acide aminé : avec un *tert*-butyle, ils montent jusqu'à 90/10.

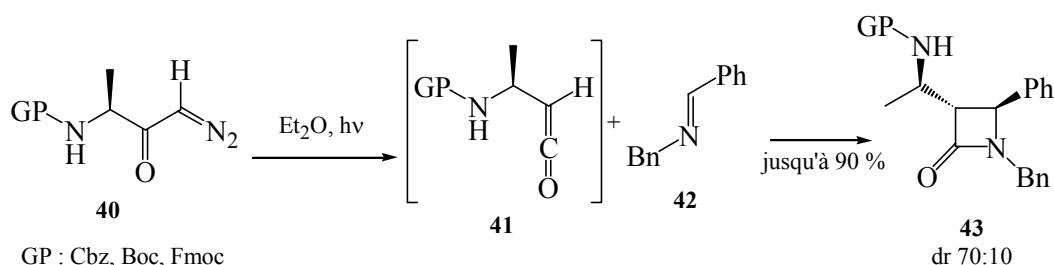


Schéma 17 : Cycloaddition en conditions photochimiques

3.2.3) Addition d'une imine sur un énolate d'ester

Une autre manière de fabriquer le cycle β -lactame est la réaction d'une imine sur un énolate d'ester.^[44] Formellement, cette réaction contribue aussi à former deux liaisons chimiques dans la même étape. Elle procède néanmoins d'un mécanisme différent de la réaction de

^a Celles-ci sont formées au départ des acides aminés correspondants par réaction avec du diazométhane (1. Et₃N, THF; 2. ClCO₂Et; 3. CH₂N₂).^[43]

Staudinger. Elle se fait en deux étapes : le premier lien formé est la liaison C-3/C-4 suivant une réaction similaire à une condensation aldol, et la fermeture de cycle s'opère ensuite.

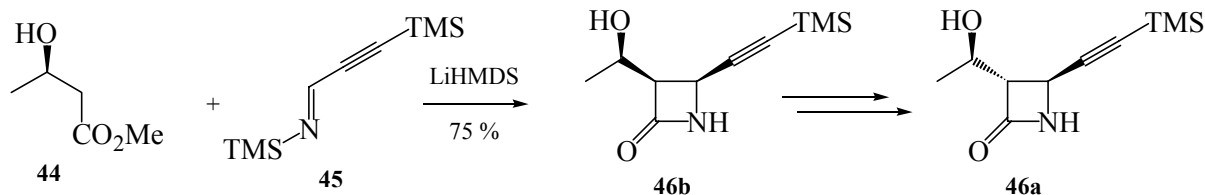


Schéma 18 : Synthèse de Nakai

Les principaux essais faisant usage du couplage ester-imine mentionnés par Berks conduisent à une stéréochimie de cycle *cis*. Par contre, l'induction chirale au départ d'un dérivé de l'acide (*R*)-hydroxybutyrique donne un seul diastéréoisomère. Ainsi, le groupe de Nakai synthétise l'azétidinone **46b** en présence d'une base forte (Schéma 18).^[45] La stéréochimie est la conséquence d'un état de transition de type chaise imposé par l'effet chélatant du lithium (Schéma 19). Ils obtiennent un seul diastéréoisomère mais avec la configuration non désirée pour le carbone C-3. Ils sont alors obligés d'utiliser une séquence fastidieuse de plusieurs étapes pour inverser ce centre et obtenir **46a**.

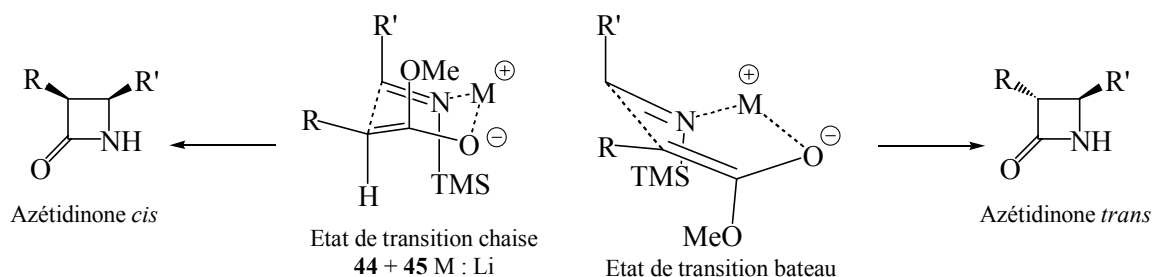


Schéma 19 : Mécanisme de la réaction d'addition

Dans un article plus récent, et sur des systèmes ne conduisant pas directement à **1**, Cainelli et collaborateurs mentionnent qu'avec des imines silylées, il est possible d'obtenir sélectivement l'azétidinone *trans*.^[46] Il est alors nécessaire d'avoir un groupe R' volumineux qui

déstabilise par interaction 1,3-diaxiale l'état de transition chaise au profit d'un état de transition bateau (Schéma 19), celui-ci donnant l'azétidinone *trans*.

3.2.4) Cycloaddition : Addition d'un isocyanate sur un alcène

L'addition d'un isocyanate sur un alcène est aussi une cycloaddition [2+2] dans laquelle deux liens sont formés dans la même étape. Curieusement cette stratégie est peu développée dans la littérature. Alors que deux synthèses industrielles sont basées sur cette réaction comme étape-clé; peu d'autres exemples ont été développés depuis.

Ainsi, la firme Choongwae, en réinvestissant les travaux de Suntory-Nippon Soda exposés au schéma 5, s'est attaquée à améliorer la diastéréosélectivité de formation de l'énolthioéther *E* (dans la séquence de Suntory, le rapport *E/Z* était au maximum de 2,5/1).^{[23]-[25]} Celui-ci est indispensable pour avoir un cycle β -lactame *trans*.

Les chercheurs de Choongwae, exploitant toujours une stratégie basée sur une cycloaddition avec un isocyanate, partent d'un chiron beaucoup moins cher : la *L*-thréonine.^[47] Après protection de l'alcool, ils dégradent la thréonine suivant la dégradation de Strecker avec de la ninhydrine pour obtenir l'aldéhyde **48** (Schéma 20). L'aldéhyde obtenu de cette manière semble être meilleur marché que celui obtenu au départ du (*R*)-lactate. L'énolthioéther **14** est obtenu par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons qui permet de former principalement la double liaison *E*. Une base forte lithiée telle que le BuLi est nécessaire pour obtenir une bonne sélectivité, la sélectivité étant complètement perdue avec des bases comme NaH ou *t*-BuOK. La suite de la synthèse se fait comme pour la séquence développée par Suntory.

Cette séquence permet de maximiser la formation de l'énolthioéther *E*, mais cela se fait aux dépens du coût des réactifs utilisés. Le BuLi semble être quasiment la seule base qui permet d'obtenir un rendement important en énolthioéther *E*.

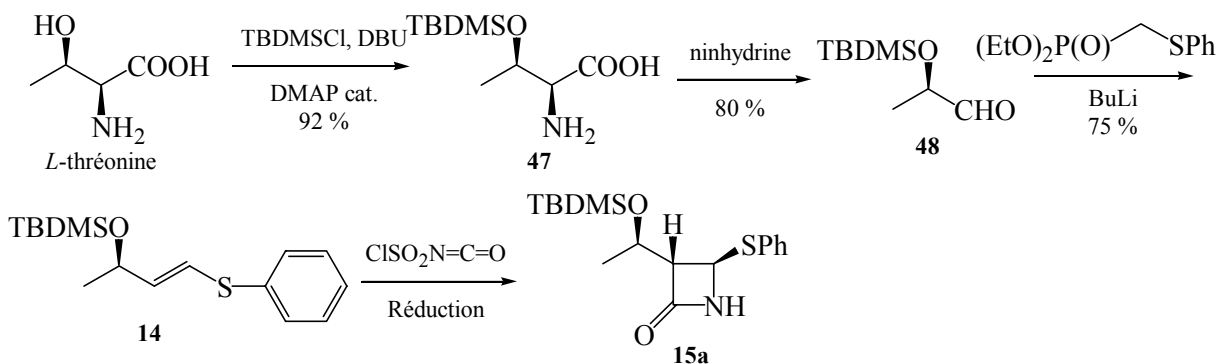


Schéma 20 : Séquence faisant usage d'une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

3.2.5) Cyclisation : Formation du lien N-1/C-2 ou N-1/C-4

Les étapes de cyclisation n'impliquent la formation que d'un seul lien chimique, contrairement aux méthodes développées plus haut. Les deux types de réaction dont il est question dans ce paragraphe exploitent la nucléophilie de l'azote pour refermer le cycle β -lactame.

Dans le premier cas, l'azote ne doit pas être protégé pour l'étape de cyclisation. Il s'agit juste d'utiliser une méthode d'activation de l'acide carboxylique suffisamment efficace pour former le cycle à 4 chaînons. Takasago a fait usage de cette disconnection (Schéma 8); on utilise de la triphénylphosphine et du dipyridylsulfure pour fermer le cycle β -lactame.^[27] L'équipe de Merck a activé l'acide avec du chlorure de mésyle pour effectuer la cyclisation avec un rendement de 77 %.^[48]

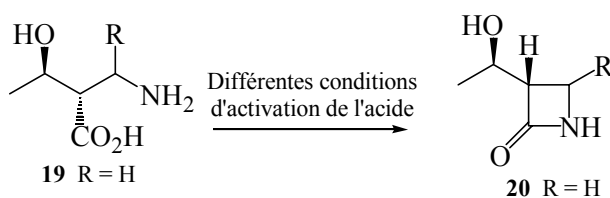


Schéma 21 : Cyclisation N-1/C-2

Il n'y a pas de formation de centres stéréogéniques pendant la création du cycle. Cette méthode nécessite donc d'avoir préformé tous les centres asymétriques de la molécule. De Risi et collaborateurs, dans le cadre de cette méthode de cyclisation, forment les trois centres asymétriques au cours de deux réductions successives (Schéma 22).^[49] La réduction du carbonyle du précurseur **49** donne **50** en mélange racémique. L'hydrogénation suivante est alors contrôlée par le premier centre formé. Le diastéréoisomère **51** est formé avec un rendement de 63 % alors que le second est formé avec un rendement de 7 %. Il est dommage que les auteurs n'aient réalisé la synthèse qu'en version racémique.

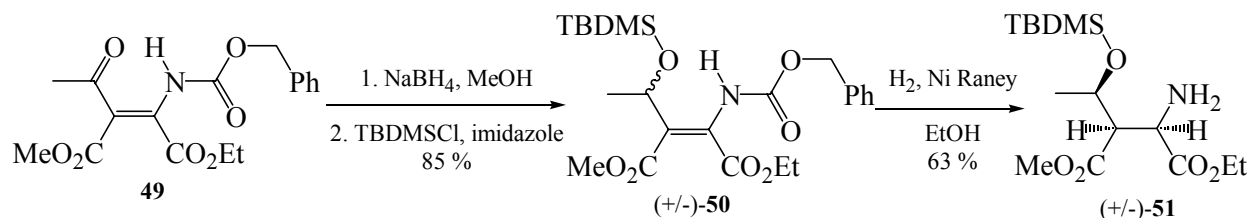
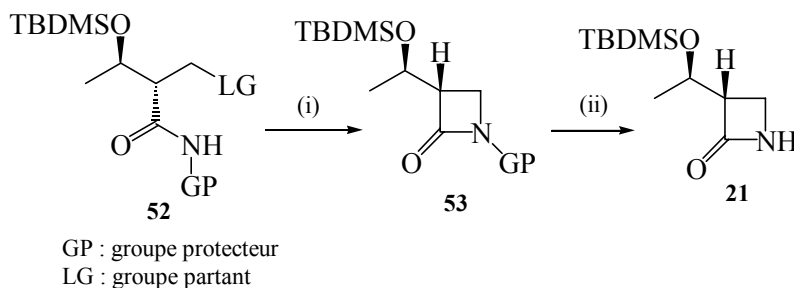


Schéma 22 : Synthèse de De Risi



LG	GP	(i)	rdt	(ii)	réf
-OMs	-PMP	NaH	100 %	CAN	[50]
-OMs	-OMe	K ₂ CO ₃	100 %		[52]
-OH	-OBn	PPh ₃ , DEAD	94 %	H ₂ , Pd/C	[51]

Tableau 2 : Cyclisation N-1/C-4

La deuxième méthode (fermeture de cycle au niveau de la liaison N-1/C-4) nécessite un groupe activant (ou protecteur) sur l'azote. Celui-ci est peu nucléophile car sa paire libre est en partie délocalisée sur le carbonyle. Nagao et collaborateurs utilisent une base forte pour cette cyclisation^[50] tandis que l'équipe de Banfi travaille avec des amides de Weinreb (Tableau 2).^[51]

Dans ces synthèses, la position C-4 est souvent entièrement libre. L'équipe de Kita a procédé à la fermeture du cycle β -lactame au niveau N-1/C-4 en utilisant le futur groupe en position C-4 pour cycliser par un réarrangement de type Pummerer (Schéma 23).^[53]

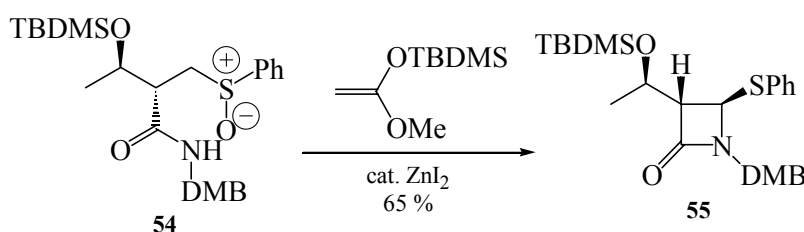


Schéma 23 : Cyclisation N-1/C-4

3.2.6) Cyclisation : Formation du lien C-3/C-4

La formation de la liaison entre le carbone C-3 et le carbone C-4 est aussi couramment effectuée pour fermer le β -lactame. La voie la plus utilisée est de générer le centre nucléophile en position C-4 et d'avoir un groupe partant en position C-3. Ainsi, le groupe de Shiozaki utilise la *D-allo*-thréonine pour synthétiser le précurseur **56** (Schéma 24).^[54] Celui-ci est alors cyclisé en **57** en présence de DBU avec un excellent rendement.

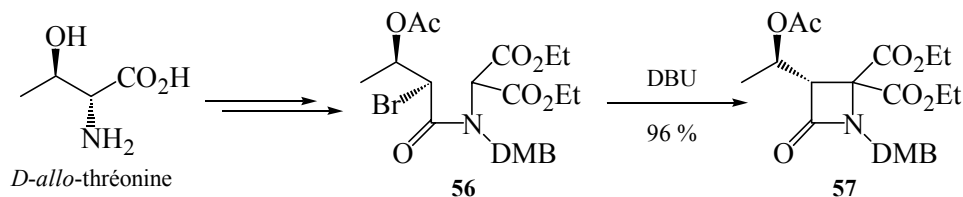


Schéma 24 : Cyclisation C-3/C-4

Plusieurs groupes ont développé des synthèses similaires au départ de la *L*-thréonine (Schéma 25). L'intermédiaire **58**, équipé d'un groupe électroattracteur (EWG) qui peut être une cétone,^[55] un ester,^[56] un sulfoxyde^[57] ou un nitrile,^[58] est cyclisé en présence de base. Sur le même principe, la synthèse de Hanessian, sur laquelle est basée notre travail, est détaillée plus explicitement dans le chapitre III.

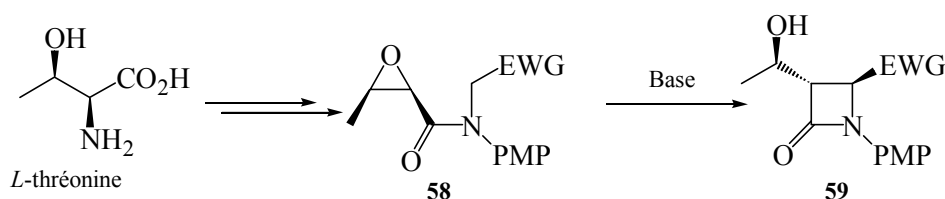


Schéma 25 : Cyclisation C-3/C-4

Dans leur seconde stratégie^a pour atteindre l'acétoxyazétidinone, le groupe de Choongwae a effectué la cyclisation sur ces mêmes intermédiaires mais en présence d'acide de Lewis (TiCl_4), d'une base azotée et d'un agent de déshydratation,^[59] ce qui leur permet d'éviter les produits secondaires observés par certains groupes.^[60]

Toutes les cyclisations C-3/C-4 rapportées jusqu'à présent font appel à une substitution nucléophile au niveau du carbone C-3. Quelques essais ont été tentés pour former la liaison carbone-carbone par voie radicalaire. La difficulté provient ici du fait d'établir une cyclisation radicalaire dans un sens 4-*Exo-Trig* (par rapport au 5-*Endo-Trig*), sens qui est défavorisé par rapport aux règles de Baldwin.^[61]

Cette stratégie nécessite un groupe stabilisant les radicaux en position terminale de l'énamide. Lors de travaux préliminaires, l'équipe de Ishibashi et de Ikeda^[62] a montré que l'influence de cette stabilisation est déterminante dans la sélectivité de la réaction. Ainsi, pour des énamides stabilisées par un phényle dans lesquelles la conformation est bloquée dans un cycle, ils

^a La première stratégie développée par Choongwae est basée sur une cycloaddition entre un alcène et un isocyanate (Schéma 20).

ont obtenu des résultats diamétralement opposés suivant la taille du cycle (Schéma 26). Avec un cycle à six, permettant le recouvrement des orbitales p du radical et π du groupe phényle : la stabilisation du radical par le phényle est optimale pour le processus *4-Exo-Trig*. Par contre dans le cas d'un cycle à 7 carbones, l'orbitale du radical est quasiment perpendiculaire à celles des électrons π du cycle aromatique, empêchant toute stabilisation du radical dans la molécule **61b**. Dans ce dernier cas, la cyclisation habituelle *5-Endo-Trig* est majoritaire.

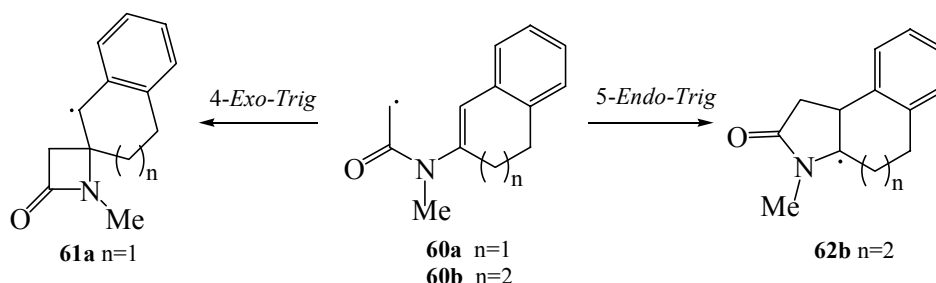


Schéma 26 : Sélectivité de la cyclisation radicalaire C-3/C-4

Dans les travaux de Belletire et collaborateurs, l'énamide est stabilisée par deux groupes phényles et donne de la même manière le β -lactame (Schéma 27).^[63] La stéréochimie du β -lactame obtenu est toujours *trans*.

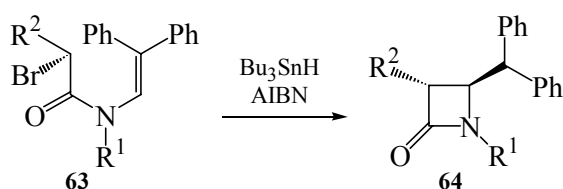


Schéma 27 : Radical stabilisé par un groupe benzhydryle

Dans le but d'élargir l'applicabilité de cette cyclisation radicalaire, l'équipe de Ishibashi et de Ikeda a tenté d'utiliser des groupes soufrés pour stabiliser le radical (Schéma 28).^[64] Ceux-ci permettent effectivement d'obtenir le β -lactame (*4-Exo-Trig*) plutôt que le γ -lactame (*5-Endo-Trig*), ce qui montre bien l'efficacité du soufre pour stabiliser un radical. Néanmoins, les rendements sont faibles dû notamment à l'apparition d'un produit de réduction **67**. L'ajout d'un

deuxième groupe thioéther augmente significativement le rendement, parallèlement à la disparition du produit de réduction.

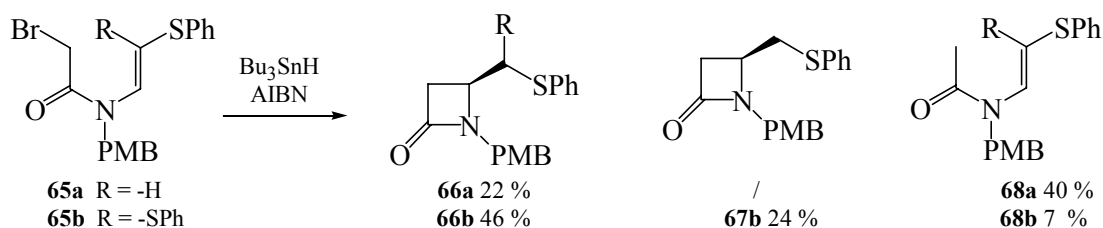


Schéma 28 : Sélectivité cyclisation *versus* réduction

De manière formelle, l'exploitation de cette réaction pour la synthèse de carbapénèmes nécessite d'avoir une induction asymétrique. Celle-ci est apportée par un chiron synthétisé au départ de la *D*-thréonine (Schéma 29).^a La cyclisation radicalaire est engagée sur le composé **70**.^b La cyclisation se fait avec un rendement moyen et la diastéréosélectivité est faible.^c Mais cela montre la faisabilité de ce type d'approche vers les carbapénèmes.

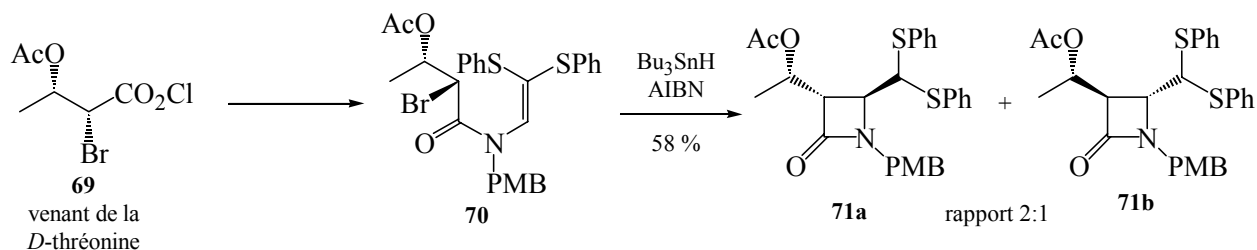


Schéma 29 : Cyclisation radicalaire avec induction asymétrique

^a Les auteurs montrent que l'isomère voulu est minoritaire avec la séquence partant de la *L*-thréonine.

^b Obtenu par simple couplage entre **69** et l'amine secondaire appropriée.

^c C'est bien la stéréochimie de l'alcool qui est importante. Par voie radicalaire le centre C-Br n'est pas conservé. Cela a été montré par les auteurs en faisant réagir un dérivé de la valine (OAc est remplacé par Me).^[65]

La suite de la synthèse est relativement longue et implique notamment l'inversion de l'alcool par réaction de Mitsunobu, la transformation du dithioacétal en aldéhyde et l'oxydation de celle-ci pour obtenir le groupe acétoxy.

3.2.7) Cyclisation : Formation du lien C-2/C-3

La formation de ce lien est difficile. Jusqu'à présent, à notre connaissance, aucune stratégie directe vers **1** n'a exploité cette disconnection.

Récemment, l'équipe de Walton a synthétisé des β -lactames en formant le lien C-2/C-3 par voie radicalaire (Schéma 30). Les radicaux carbamoyles sont générés par dégradation radicalaire de composés de type **72** dans lequel l'élimination de toluène constitue la force motrice. Les radicaux cyclisent alors avec un rendement encore modeste.^{a,[66]}

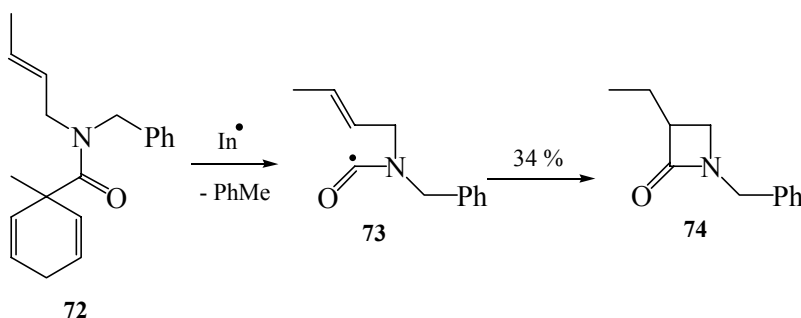


Schéma 30 : Cyclisation C-2/C-3 radicalaire

Les auteurs ont appliqué cette réaction sur des molécules de type **75** qui génèrent des radicaux par irradiation lumineuse en présence d'un photosensibilisateur (*para*-méthoxyacétophénone : MAP, schéma 31).^[67] Le β -lactame se forme et, en présence d'oxygène, le produit isolé est l'azétidinone **78** qui possède un alcool sur la chaîne latérale en position C-3. Le rapport diastéréoisomérique est assez faible.

^a Le rendement faible s'explique sans doute parce que la cyclisation 4-*Exo-Trig* est défavorisée. Les auteurs n'observent pas de formation de produit de cyclisation *Endo*.

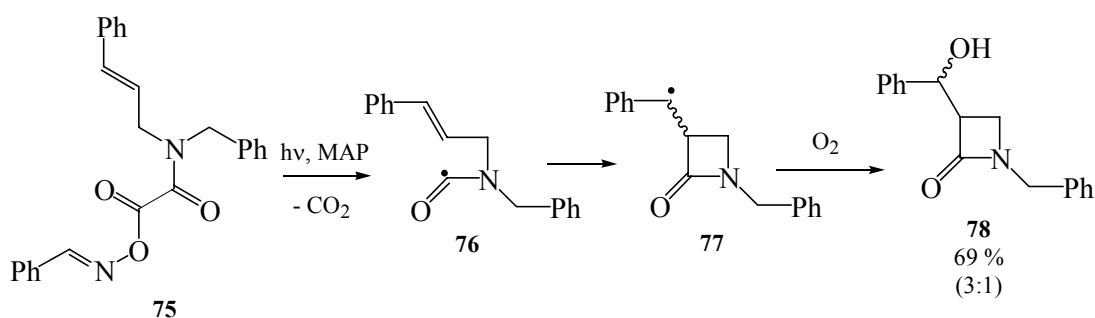


Schéma 31 : Cyclisation radicalaire après irradiation lumineuse

3.2.8) Conclusion

Nous le voyons donc, un grand nombre de méthodes sont disponibles pour construire le cycle β -lactame. Nous n'avons d'ailleurs pas répertorié toutes les méthodes donnant cycle β -lactame mais seulement celles conduisant au précurseur **1** ainsi que certains exemples de méthodes supplémentaires.

La plupart de ces méthodes requièrent la présence de groupes particuliers pour activer ou pour orienter la réaction. Ainsi, par exemple, la cycloaddition isocyanate + alcène se fait avec un groupe activant sur l'azote. Ou encore, les cyclisations C-3/C-4 ont un groupe électrocapteur en position C-4. Ces groupes doivent ensuite, soit être retirés, soit être transformés pour donner les chaînes latérales de **1**.

D'autre part, l'induction asymétrique dépend fortement de la méthode de formation du cycle. Ainsi, une méthode comme la cyclisation N-1/C-2 ne forme aucun centre asymétrique; ceux-ci doivent être introduits dans des étapes précédentes. Par contre, les méthodes dans lesquelles la liaison C-3/C-4 est créée, assistent à la formation de deux centres asymétriques : le contrôle stéréochimique de ces étapes doit être le plus efficace possible.

3.3) Introduction de la chiralité

3.3.1) Introduction

Les carbapénèmes possèdent quatre centres asymétriques. L'intermédiaire **1** présente trois des quatre futurs stéréocentres. Pour contrôler ces trois centres, plusieurs stratégies ont été appliquées : résolution, emploi de chiron, d'auxiliaires chiraux ou de catalyseurs asymétriques; la méthode de choix restant l'utilisation d'un chiron bon marché comme source de la chiralité.

3.3.2) Résolution d'un mélange racémique

Comme la synthèse d'un mélange racémique est toujours très défavorable du point de vue du rendement, ces méthodes sont généralement évitées. Néanmoins, une des premières méthodes de synthèse de **1** faisait intervenir une résolution en formant un ester de menthol (Schéma 32).^[36]

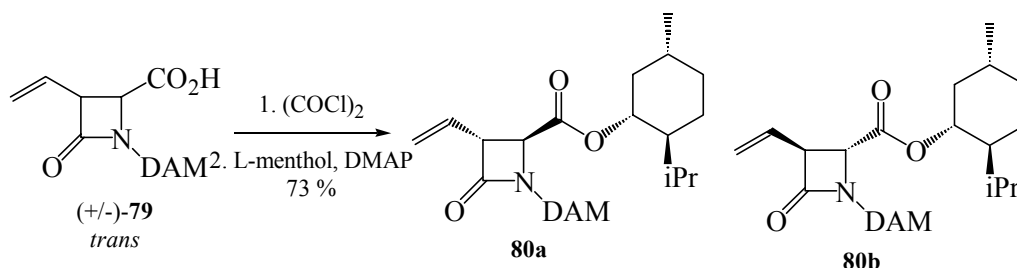


Schéma 32 : Résolution par formation d'un ester de menthol

Plus récemment, des séparations après résolution cinétique ont été exploitées. Ainsi, le groupe de Nyitrai a synthétisé la molécule **81** par cyclisation C-3/C-4 en utilisant la *L*-thréonine comme chiron de départ.^[68] Leur méthode n'a pas permis de contrôler le centre C-4 (rapport 1/1). Les auteurs montrent néanmoins qu'il est possible de distinguer les deux diastéréoisomères par résolution cinétique (Schéma 33). En effet, seul l'isomère *trans* réagit avec du borohydrure de sodium pour donner l'alcool correspondant, l'isomère *cis* étant trop encombré.

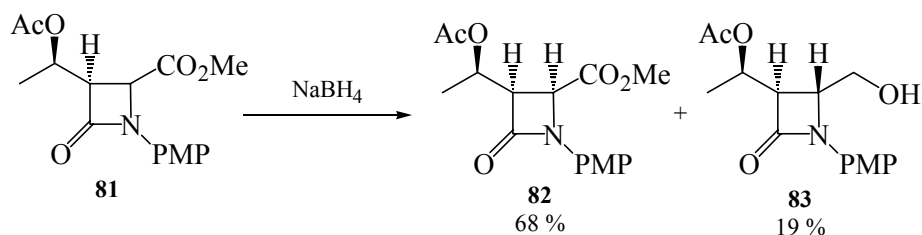


Schéma 33 : Réolution cinétique chimique

Un groupe de Tanabe a aussi développé une résolution cinétique enzymatique pour obtenir l'intermédiaire **85** (Schéma 34).^[69] Après avoir formé l'ester acétylé **84**, ils désestérifient sélectivement un énantiomère pour donner **85** par catalyse avec des lipases. Le groupe volumineux sur l'amide a été introduit comme modèle. Nous verrons au paragraphe suivant qu'ils ont aussi synthétisé **85** par induction asymétrique; l'inducteur étant fixé sur l'azote. La suite de la synthèse vers **1** implique une cyclisation N-1/C-2 comme précédemment décrit après avoir éliminé le groupe sur l'azote.

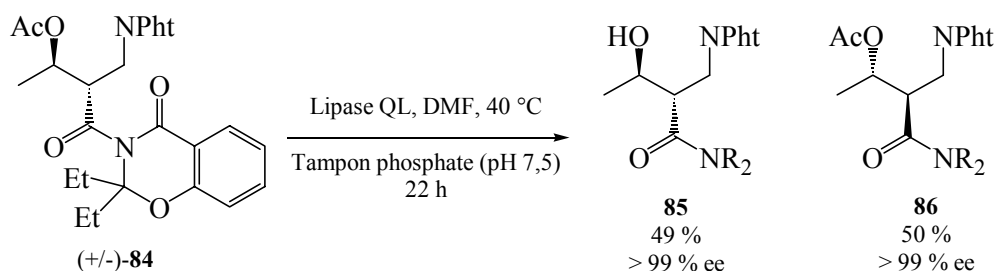


Schéma 34 : Réolution cinétique enzymatique

3.3.3) Utilisation d'un auxiliaire chiral

Cette méthode a aussi été investiguée mais n'est pas très courante. Les auxiliaires employés sont souvent des groupes volumineux au niveau de l'azote. La chaîne latérale en C-3

est alors construite par addition d'acétaldéhyde sur un énolate avec un contrôle des deux centres asymétriques formés (par exemple : schéma 35).^[50]

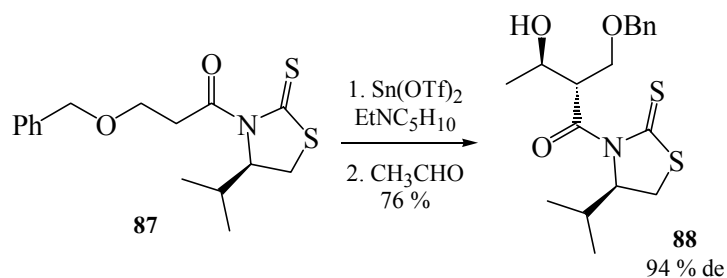


Schéma 35 : Utilisation d'un auxiliaire chiral

De même, le groupe de Tanabe, parallèlement au développement de la résolution enzymatique, a mis au point le couplage d'acétaldéhyde avec un substrat de manière énantiométrée grâce à la présence d'un inducteur chiral placé sur l'azote (Schéma 36).^[70] Le couplage se fait en passant par un énolate de titane.

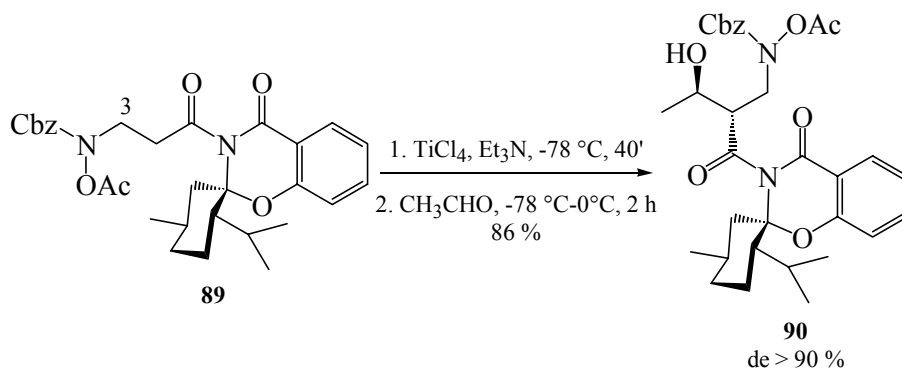


Schéma 36 : Utilisation d'un auxiliaire chiral

Les chercheurs ont utilisé en position 3 de **89** une amine substituée avec un oxygène. Cette fonction permet de récupérer plus facilement leur auxiliaire chiral (Schéma 37).^[71] Ainsi, lorsque la molécule **91** avec une amine libre est générée, celle-ci attaque de manière

intramoléculaire^a le carbonyle de l'auxiliaire et le détruit. Par contre, pour la molécule **93** avec une hydroxylamine libre, c'est l'oxygène qui réagit de manière intramoléculaire sur le carbonyle de l'amide (5-*Exo-Trig* favorisée) et qui permet de récupérer l'auxiliaire intact avec un rendement de 99 %. La molécule **94** est ensuite clivée au niveau de la liaison N-O et transformée en β -lactame par cyclisation N-1/C-2.

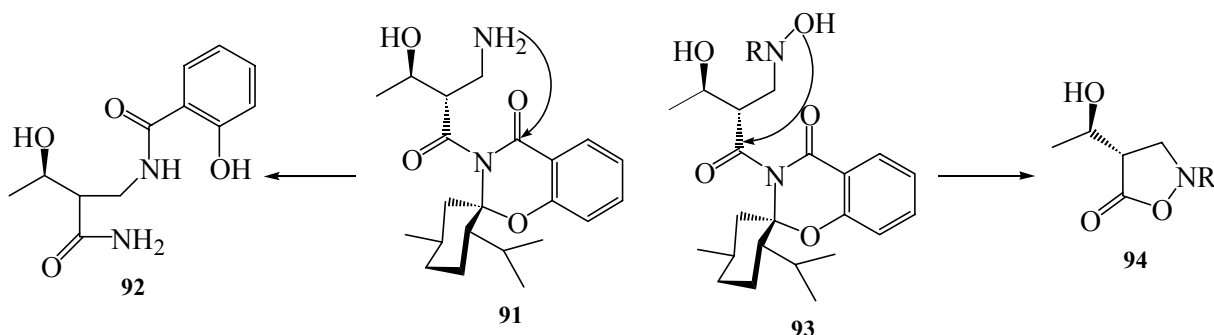


Schéma 37 : Récupération de l'inducteur asymétrique

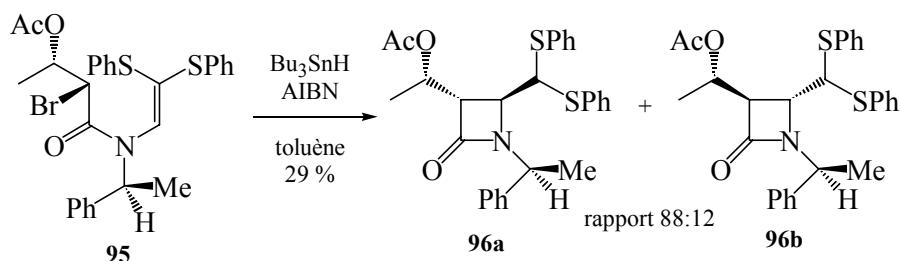


Schéma 38 : Combinaison "match" entre inducteurs en C-3 et sur l'azote

Un auxiliaire chiral a parfois été utilisé en combinaison avec une autre méthode pour améliorer l'induction asymétrique par un effet "match". Ainsi, le groupe d'Ikeda, désirant améliorer la diastéréosélectivité de la cyclisation C-3/C-4 radicalaire, a utilisé un inducteur asymétrique porté par l'azote. Les études préliminaires ont montré que la stéréochimie *S* sur le carbone porté par l'azote induisait la stéréochimie désirée au niveau de l'azétidinone.^[65] Combinant cet effet avec l'induction de la chaîne latérale qui provient de la *D*-thréonine, les

^a Il s'agit d'une cyclisation 6-*Exo-Trig* favorisée contrairement à la cyclisation 4-*Exo-Trig* sur l'amide.

auteurs obtiennent un maximum de diastéréosélectivité lorsque la cyclisation est menée dans le toluène à reflux (Schéma 38 : rapport 88/12). Les essais réalisés en changeant la nature des groupes stabilisants (notamment différents phényles substitués) n'ont pas conduit à de nettes améliorations.^[72]

3.3.4) Utilisation d'un chiron

La chiralité de **1**, dans la majorité des synthèses totales, provient d'un chiron de départ. Nous ne reviendrons plus sur un des premiers exemples qui fait usage du 6-APA comme source de chiralité. Ces méthodes (*cf.* le schéma 11) impliquent un réaménagement très important du chiron de départ.

Les méthodes développées actuellement utilisent principalement deux chions. D'une part, les dérivés de l'ester (*R*)-3-hydroxybutyrique **5**, comme le montrent les quelques exemples du schéma 39, contiennent déjà la future chaîne latérale en C-3. Moyennant peu d'aménagements, ils servent de base aux synthèses faisant usage de cycloadditions ou, de manière moins systématique, aux synthèses basées sur des cyclisations N-1/C-2 et N-1/C-4.

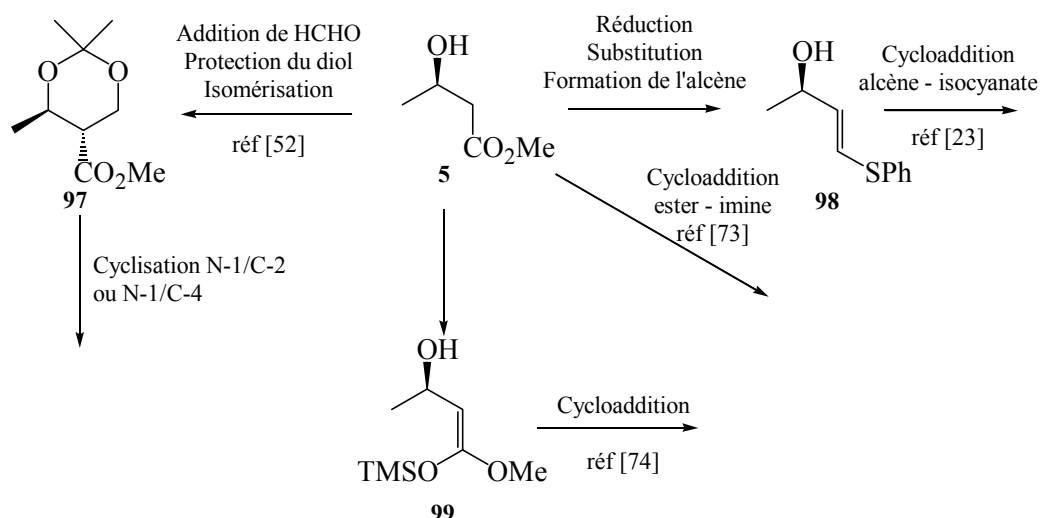


Schéma 39 : Utilisation de l'ester (*R*)-3-hydroxybutyrique

D'autre part, la *L*-thréonine offre déjà deux centres de chiralité. Le centre chiral de l'alcool possède la géométrie voulue pour la chaîne latérale en C-3 tandis que l'autre centre asymétrique peut facilement être manipulé au niveau du groupe partant (Schéma 40). Cela en fait le chiron idéal pour toutes les synthèses par formation du cycle β -lactame avec fermeture de la liaison C-3/C-4. C'est la stratégie que nous avons adoptée dans le cadre de ce travail.

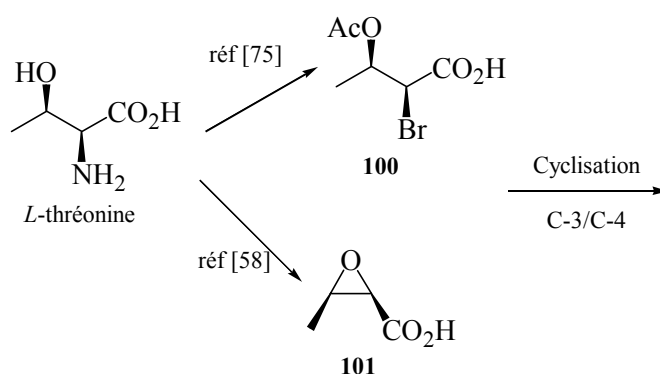


Schéma 40 : Utilisation de la *L*-thréonine comme chiron

Banfi et collaborateurs ont développé des voies synthétiques vers des chiron de type **102** basées sur une méthode chémoenzymatique; ils utilisent ces intermédiaires pour parvenir à l'azétidinone **1** par fermeture de cycle au niveau N-1/C-4, le centre chiral présent dans le chiron initial devenant le carbone C-3 de l'azétidinone (Schéma 41).^[76]

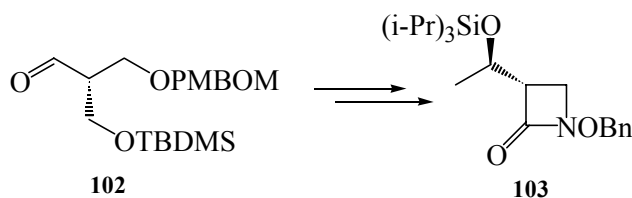


Schéma 41 : Utilisation d'un chiron par Banfi

3.3.5) Catalyse asymétrique

Enfin, il nous faut parler des quelques méthodes qui font usage de catalyseurs chiraux. Tout d'abord, soulignons à nouveau la synthèse asymétrique effectuée par Takasago qui se base sur une hydrogénation énantiocontrôlée (Schéma 9) avec des catalyseurs au Ru équipés de ligands de type BINAP.

Un autre exemple d'utilisation d'une réaction catalysée est donné par la synthèse du groupe de Bonini^[77] où on exploite une époxydation de Sharpless pour former l'époxyde **105** (Schéma 42). Celui-ci est alors engagé dans une synthèse similaire à celle d'Hanessian (cyclisation C-3/C-4). L'alcool terminal protégé doit être retiré par réduction.^a

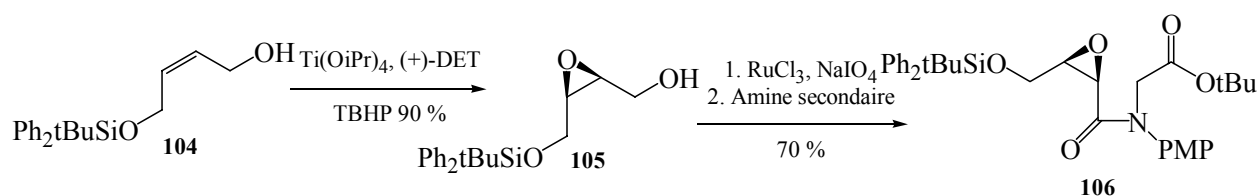


Schéma 42 : Epoxydation de Sharpless

3.4) Formation des chaînes latérales

3.4.1) Introduction

Les carbapénèmes diffèrent des pénicillines et des céphalosporines particulièrement par le fait qu'ils sont alkylés à la fois en position C-5 et en position C-6 (*cf.* Schéma 1). L'acétoxyazétidinone **1** possède déjà la chaîne latérale en C-3 du futur carbapénème. Par contre, il possède en position C-4 un groupe partant qui permet une alkylation ultérieure. L'introduction de ce groupe est une étape qui est particulièrement brevetée.

^a NaI , Bu_3SnH , AIBN, DME, 75 °C, 2 h, 80 %.

3.4.2) Fonctionnalisation en position C-3

La chaîne présente en position C-3 dans **1** est rarement synthétisée *de novo*. Nous avons déjà pointé le fait que la méthode la plus couramment employée pour imposer la chiralité est d'utiliser un chiron qui présente la stéréochimie voulue sur cette chaîne. C'est ainsi que des chions comme la *L*-thréonine et l'acide (*R*)-hydroxybutyrique ou ses dérivés connaissent un très vif succès (*cf.* point 3.3.4).

Certaines synthèses rapportées par Berks^[16] font usage d'un changement de groupe fonctionnel pour générer l'alcool avec la stéréochimie *R* requise à partir d'une cétone^a ou d'un vinyle.^b Dans certains cas, l'épimérisation de l'alcool est nécessaire, par exemple avec la méthode de Mitsunobu.^{[73],[78]}

Les synthèses introduisant directement la chaîne hydroxyéthyle au départ d'acétaldéhyde sont relativement rares. C'était une stratégie nécessaire pour les synthèses débutant avec le 6-APA (*cf.* Schéma 11). Le contrôle du centre C-1' pose parfois problème.^[79] Récemment, un groupe de Tanabe a développé une addition d'acétaldéhyde sur des composés qui présentent des auxiliaires chiraux fixés sur la fonction acide.^[70] Nous avons exposé leur stratégie dans la discussion tenue à propos des auxiliaires chiraux au paragraphe 3.3.3 (Schémas 35 à 37).

Une autre stratégie développée récemment fait usage de l'addition d'un "équivalent de méthyle". Banfi et collaborateurs utilisent des molécules de type **102** déjà hautement fonctionnalisées leur permettant d'accéder aux azétidinones **103** par une stratégie de cyclisation N-1/C-4.^[51] Les groupes protecteurs choisis jouent un rôle actif dans le processus de

^a Ainsi, par exemple, le groupe de Terashima^[37] réduit la cétone de **32a** avec NaAl(*s*-Bu)₃H avec un rendement de 92 %. Ils obtiennent exclusivement l'alcool (*R*) (Schéma 13).

^b Par exemple, le groupe de Sumitomo, dont nous avons déjà parlé à deux reprises dans le cadre de la cycloaddition de Staudinger (Schéma 12) et dans le cadre de résolution avec le menthol (Schéma 32), transforme le vinyle de (+)-**30** avec du Hg(OAc)₂ suivi d'une réduction au NaBH₄ pour donner l'alcool *R* avec un rendement de 86 %.^[36]

diastéréosélection, un des groupes protecteurs (pour **102a** le PMBOM) jouant un rôle chélatant ("chelating protecting group"), l'autre (pour **102a** le TBDMS) jouant le rôle contraire non-chélatant ("non-chelating protecting group"). Ainsi, le chiron **102** est alkylé par un méthyle cuprate. L'induction de cette étape d'alkylation est bonne (de = 80 %) et permet de construire le centre asymétrique de la future chaîne en C-3. La suite de la synthèse comporte des étapes aisées qui donnent l'azétidinone **103**, précurseur de **1** (Schéma 43).

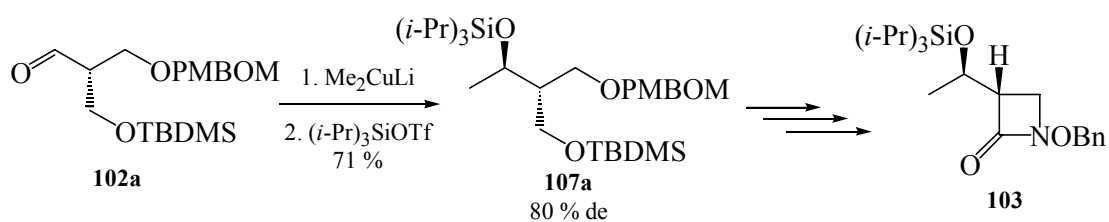


Schéma 43 : Synthèse de Banfi

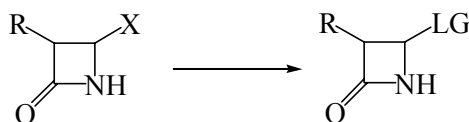
3.4.3) Fonctionnalisation en position C-4

La fonctionnalisation en position C-4 a fait l'objet de plusieurs brevets. Ce sont des méthodes oxydatives. Nous les avons regroupées dans le tableau 3.

La plupart des méthodes font intervenir des métaux (Hg, Pb, Ru,... : entrées 1, 7, 12), souvent en quantité stoechiométrique. C'est cette difficulté de trouver une méthode "propre" qui a suscité un nombre important de brevets. Les premières méthodes partent essentiellement d'intermédiaires soufrés (entrées 1-5), c'est le reflet de la substitution en C-4 des pénicillines et des céphalosporines. En effet, les premières synthèses ont été effectuées au départ du 6-APA (Schéma 11).

Les méthodes plus récentes sont plus variées : oxydation de Baeyer-Villiger au départ d'une cétone (entrée 10), oxydation d'une entité furranyle avec de l'oxygène singulet (entrée 9), oxydation électrochimique (entrée 8). Les deux dernières méthodes du tableau 3, dont celle de Takasago, sont intéressantes parce qu'elles génèrent l'acétyle à partir d'une azétidinone non-

substituée : il n'est alors plus nécessaire de se préoccuper de la formation d'azétidinone *trans* spécifiquement. La fonctionnalisation finale donne exclusivement l'azétidinone *trans* plus stable.



Entrée	X	LG	Réactifs	Références
1	-SR'	-OAc	Hg(OAc) ₂	[33],[36]
2	-SPh	-OAc	Cu(OAc) ₂	[23]-[24]
3	-SPh	-SOPh	peracide	[53a]
4	-SPh	-OAc	I ₂ , AcOH, Et ₃ N	[22]
5	-SPh	-SCOPh	Cu ₂ O	[25]
6	-OTMS	-OAc	Ac ₂ O, DMAP	[20]
7	-CO ₂ H	-OAc	Pb(OAc) ₄	[73],[77],[80]
8	-CO ₂ H	-OAc	e ⁻ , AcOH, CH ₃ CN	[81]-[82]
9	-Furannyl	-OAc	¹ O ₂ , KOAc	[83]
10	-COR	-OCOR	peracide	[55],[84]-[85]
11	-H	-OCOPh	PhCO ₃ tBu, Cu(OAc) ₂	[86]
12	-H	-OAc	RuCl ₃ ou OsCl ₃ , AcOH	[28]-[32]

Tableau 3 : Fonctionnalisation de la position C-4

3.5) Protection de l'azote

Le groupe protecteur de l'azote est aussi un point délicat des synthèses de l'acétoxyazétidinone, surtout du point de vue industriel. Nous avons vu, dans les synthèses industrielles exposées plus haut, que la séquence initiale de Kaneka s'empêtre à protéger et déprotéger deux fois l'azote (Schéma 3).^a L'azétidinone une fois formée est fragile et ne supporte pas leurs conditions expérimentales pour l'étape de fonctionnalisation. Nippon Soda a simplifié cette séquence en changeant cette étape (Schémas 6 et 7). Takasago, par contre, forme le cycle

^a Le premier groupe n'est pas vraiment un groupe protecteur. Il s'agit du -SO₂Cl dont le rôle est d'activer l'azote au moment de la cycloaddition avec l'isocyanate (Schéma 3).

relativement tard dans la séquence et protège l'azote au début par un groupe benzoyle clivable facilement en milieu acide (Schéma 8).

Ces expédients ne reflètent pas le problème posé par la protection de l'azote du β -lactame. Dans la littérature, les groupes majoritairement utilisés sont des groupes présentant un noyau aromatique enrichi en électrons comme le *para*-méthoxyphényle (PMP).^{a,[16],[87]} A titre d'exemple, sur les 23 synthèses totales de **1** répertoriées par Berks avant 1996, 10 font appel à ce type de groupes protecteurs.^[16] Ceux-ci sont résistants à une grande gamme de conditions comme les conditions basiques, acides, réductrices, oxydantes faibles, etc. Par contre, ils sont clivés difficilement et requièrent des conditions oxydantes très fortes comme un sel de cérium en quantité suprastoechiométrique (CAN)^[88] ou du Na₂S₂O₈. Les conditions sont dures et les rendements parfois assez faibles.^[89] De plus, ces réactifs ne sont pas envisageables à l'échelle industrielle pour des raisons environnementales (toxicité, métaux lourds).

Certains essais ont été effectués pour utiliser des conditions différentes de clivage. Ainsi, des chercheurs de Choongwae ont développé une méthode d'ozonolyse ainsi qu'une méthode électrochimique pour déprotéger le PMP (Schéma 44).^[90]

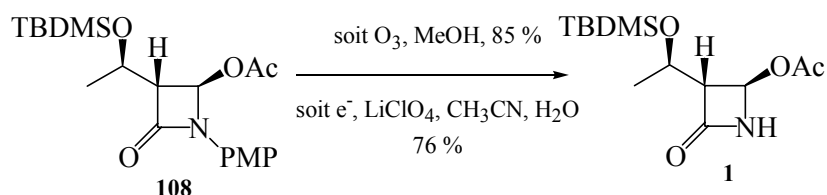


Schéma 44 : Méthodes de déprotection développées par Choongwae

Ils proposent également de coupler deux molécules de β -lactame sur le même groupe protecteur **109** (Schéma 45).^[91] La formation de leur cycle est une cyclisation C-3/C-4 très similaire à celle décrite par Hanessian et collaborateurs.

^a Ainsi que les groupes *para*-méthoxybenzyle (PMB), diméthoxyphényle (DMP) et dianisylméthyle (DAM).

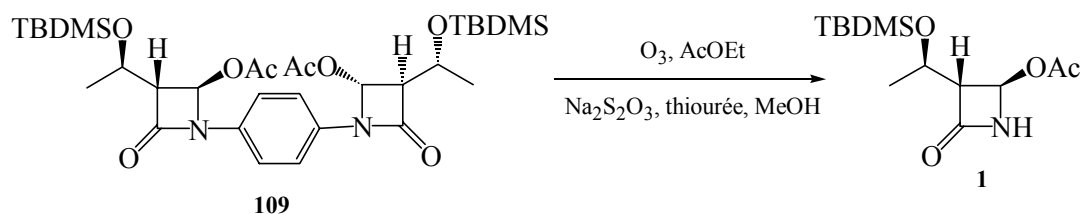


Schéma 45 : Déprotection d'un composé *bis*-azétidinone

D'autres groupes protecteurs étaient déjà employés en 1996 : nous en dressons un rapide aperçu dans le tableau 4. Dans les entrées 1 à 4, on retrouve les groupes classiques dans la chimie des β -lactames. Le SO_2Cl (entrée 6) se retrouve uniquement dans les synthèses basées sur une cycloaddition entre un alcène et un isocyanate. Ce groupe active fortement l'azote. Les groupes de l'entrée 7 sont intéressants car ils sont clivés par une méthode réductrice relativement douce. Ils sont introduits lorsque le cycle est formé par une cyclisation de type N-1/C-4, c'est-à-dire lorsqu'il faut augmenter la nucléophilie de l'azote en le transformant en amide de Weinreb.

Entrée	Groupe protecteur	Clivage	Référence
1	PMP	CAN ou $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	[55]
2	PMB	<i>id</i>	[82]
3	DMB	<i>id</i>	[53]
4	DAM	<i>id</i>	[36]
5	TBDMS	TBAF	[19]
6	SO_2Cl	réduction	[19]
7	OMe ou OBn	H_2 , Pd/C	[51]

Tableau 4 : Conditions de déprotection

Depuis 1996, de nouveaux groupes ont été introduits. Ainsi, Karupaiyan et collaborateurs utilisent un groupe benzyle soufré **110** (Schéma 46).^[92] Le clivage se fait de nouveau en milieu fortement oxydatif. De plus, leur groupe n'est pas aisé à introduire.

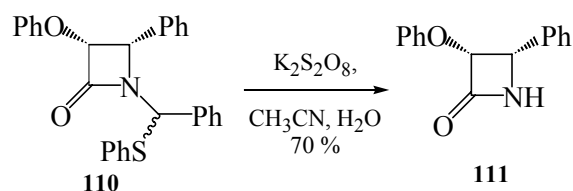


Schéma 46 : Déprotection d'un groupe benzyle thioéther

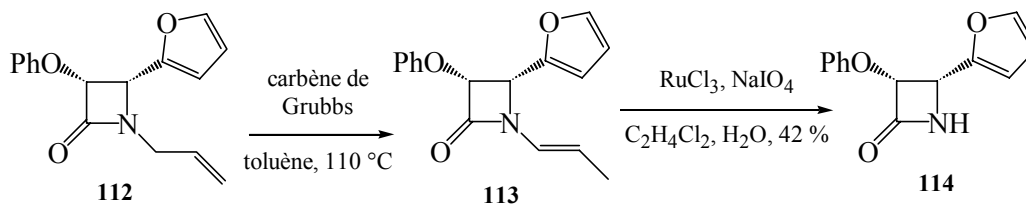


Schéma 47 : Déprotection en deux temps d'un groupe *N*-allyle

Le groupe de Alcaide déprotège le motif allyle par une nouvelle méthode en deux étapes (Schéma 47).^[93] Les substrats testés sont des azétidinones modèles dans un autre cadre que celui des carbapénèmes. Le catalyseur de Grubbs est utilisé pour isomériser la double liaison. Ensuite la double liaison est clivée par un système oxydatif (RuCl_3 , NaIO_4) connu pour donner l'aldéhyde. Les rendements sont relativement faibles pour une séquence de déprotection.

3.6) Conclusion

Nous avons présenté les principales nouveautés introduites pour la synthèse de l'acétoxyazétidinone **1**. La plupart des voies de formation d'un cycle β -lactame ont été exploitées. Leurs avantages et inconvénients doivent être jaugés en fonction du type de réactifs utilisés, du nombre d'étapes nécessaires pour synthétiser les précurseurs, du rendement et de la diastéréosélectivité. Du choix de la stratégie de formation du cycle dépend souvent les autres étapes de synthèse : choix de la source de chiralité, fonctionnalisation en C-3 et en C-4 et le groupe protecteur utilisé.

Parmi celles-ci, l'étape la plus brevetée actuellement est la méthodologie de fonctionnalisation en C-4. Cela traduit la difficulté de mettre au point une méthode adaptable à l'échelle industrielle. En effet, la plupart des méthodes décrites font usage de métaux lourds que l'on souhaite éviter pour des raisons de toxicité et de coûts des traitements des déchets.

Au final, un procédé sera bon si l'ensemble des étapes obéit aux principes de la "chimie verte" tels que la diminution des déchets, l'emploi de réactifs non-toxiques, l'incorporation de tous les atomes dans la molécule synthétisée et la régénération des éventuels auxiliaires utilisés. Idéalement, les conditions extrêmes (températures basses ou hautes, pression élevée) doivent être évitées autant que possible ainsi que les dérivatisations inutiles (protection/ déprotection, modifications temporaires,...). Les réactifs catalytiques sont préférés aux réactifs employés en quantité stoechiométrique. C'est donc l'ensemble d'une séquence qui doit être appréciée pour juger de son intérêt industriel.

Au regard de l'importance au point de vue thérapeutique de ces antibiotiques de nouvelle génération, peu de nouveaux procédés industriels ont été développés pour la synthèse de l'intermédiaire **1**. Cela reflète probablement le désintérêt progressif des entreprises pour les antibiotiques; la recherche, dans le domaine des carbapénèmes, se cantonnant souvent en un screening large de différentes chaînes latérales sur le cycle fusionné du β -lactame. Les entreprises préfèrent sans doute ne plus investir dans une recherche longue et coûteuse qui est condamnée à avoir un temps de vie limité car la résistance bactérienne apparaît souvent rapidement.

Ce phénomène est doublement préjudiciable. En effet, actuellement, les seules entreprises fournissant l'intermédiaire **1** sont des entreprises japonaises. Celles-ci sont aussi actives dans la recherche de nouveaux carbapénèmes (les entreprises citées dans le tableau 1); les entreprises américaines et européennes étant nettement moins présentes. D'autre part, nous nous orientons de plus en plus vers des antibiotiques synthétiques – les carbapénèmes en sont un exemple – dont les intermédiaires de synthèse seront particulièrement coûteux. Toutes les stratégies permettant de réduire les coûts de production seraient bienvenues.

Chapitre II

Objectifs et stratégie

1) Objectifs

Dans une première partie de ce travail, nous aimerions, en collaboration avec Tessenderlo Chemie, développer une synthèse totale vers l'acétoxyazétidinone **1**. Cet intermédiaire a une importance industrielle considérable puisqu'il est l'intermédiaire majeur dans la synthèse vers les carbapénèmes, les pénèmes et les trinèmes. De nouvelles synthèses industrielles capables de réduire les coûts de production sont donc sans cesse souhaitables.

Pour parvenir à nos fins, le projet doit être élaboré en tenant compte d'un certain nombre de critères. Bien sûr, comme pour toute synthèse, un nombre d'étapes minimal, un rendement global de séquence le plus élevé possible ainsi qu'un contrôle de la chiralité optimal sont des qualités essentielles d'une séquence idéale.

Mais aussi, nous aurons présent à l'esprit que cette synthèse doit être adaptable à l'échelle industrielle; l'objectif final étant la montée en échelle de cette séquence par Tessenderlo. Ainsi, certaines réactions réalisées couramment au laboratoire peuvent être plus délicates à l'échelle industrielle. Nous ferons donc particulièrement attention à la présence de certaines étapes critiques comme des réactions s'effectuant à des températures basses, à la présence de réactif toxiques ou trop coûteux.

A l'échelle industrielle, les étapes de purification s'avèrent extrêmement limitantes; les purifications par cristallisation ou par extraction étant plus pratiques que des chromatographies. Les étapes devront ainsi éviter autant que possible les produits secondaires et les purifications longues. Enfin, le choix de notre synthèse industrielle dépendra aussi de la disponibilité et du

coût des matières premières ainsi que des facilités ("know-how", techniques spéciales, réactifs commercialisés) détenues par Tessengerlo Chemie.

Dans un second temps, nous étudierons l'induction asymétrique pour contrôler le quatrième centre. Les carbapénèmes ont actuellement un méthyle en position C-4 qui améliore la stabilité *in vivo*. Ceux-ci sont principalement synthétisés à l'échelle industrielle au départ de l'intermédiaire **2** (voir schéma 2). Nous exploiterons une stratégie relativement peu explorée dans ce cadre et inspirée des stratégies de synthèse des dérivés de type naproxène (anti-inflammatoire non-stéroïdien).

2) Stratégie de synthèse de 1

La stratégie utilisée pour arriver à l'intermédiaire **1** fait suite aux travaux de Hanessian^[55] vers les pénèmes. La rétrosynthèse globale est détaillée ci-dessous (Schéma 48).

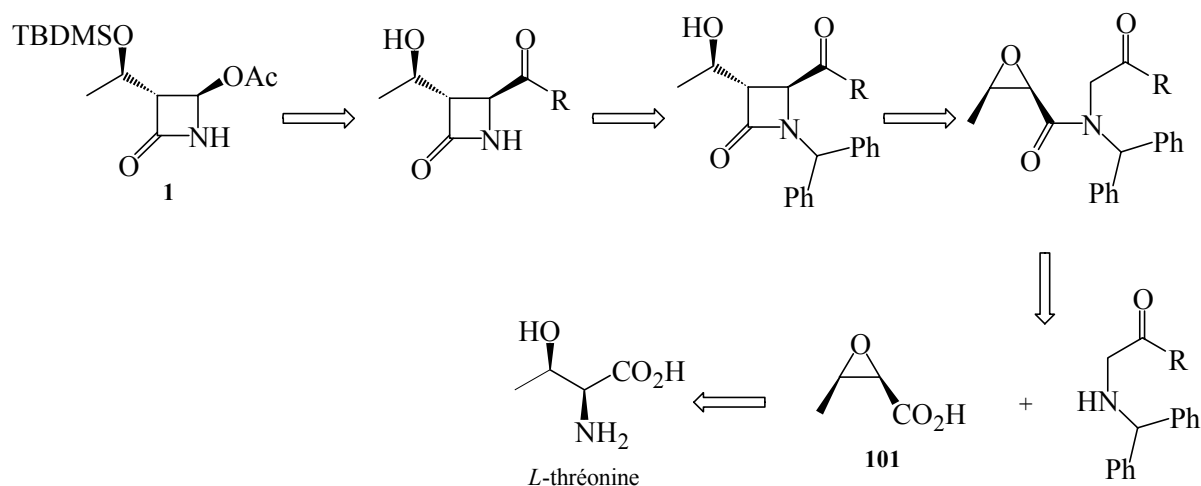


Schéma 48 : Rétrosynthèse de l'intermédiaire **1**

La formation du cycle β -lactame est basée sur une fermeture de cycle C-3/C-4. Elle fait partie des méthodes qui permettent de créer un des centres asymétriques pendant la formation du cycle, avec les cycloadditions de Staudinger et le couplage entre un énolate et une imine. Cette

fermeture de cycle est intéressante car qu'elle permet aisément le contrôle de la stéréochimie relative *trans* du cycle. Nous avons vu précédemment que cette stéréochimie était plus difficile d'accès avec les autres méthodes formant la liaison C-3/C-4 pendant la fermeture de cycle.

Cette réaction impose de disposer d'un groupe électrocapteur (ici COR) sur la future position C-4 et d'un carbone électrophile. Dans notre cas, nous utiliserons une fonction époxyde. Cet intermédiaire époxyamide peut être synthétisé en peu d'étapes au départ de la *L*-thréonine, de la benzhydrylamine et de la bromocétone correspondante.

Un des avantages de cette méthode est de faire usage de la *L*-thréonine pour induire la stéréochimie absolue. Celle-ci présente la stéréochimie adéquate pour la formation de la chaîne hydroxyéthyle. C'est, de plus, un chiron naturel et bon marché dont nous exploiterons au maximum les deux centres asymétriques présents. A cet effet, la formation d'une fonction époxyde est préférable à la synthèse d'un autre groupe partant : le centre en position C-3 présente aussi la stéréochimie adéquate. L'usage d'autres groupes partants imposerait de débiter la synthèse avec la *D-allo*-thréonine.

Nous ferons particulièrement attention également à la manière de protéger l'azote du β -lactame. L'utilisation du groupe PMP ou de groupes similaires est généralisée pour protéger l'azote du β -lactame. Ces groupes doivent ensuite être clivés par des quantités suprastoechiométriques de CAN, ce qui n'est pas envisageable à l'échelle industrielle. Nous aimerions utiliser un groupe qui puisse être clivé par hydrogénolyse (technologie disponible à Tessenderlo) comme le groupe benzhydryle. Si le clivage ne donne pas les résultats escomptés, il sera également envisageable d'effectuer un clivage en milieu acide. Ce groupe benzhydryle pourrait aussi faciliter les purifications par cristallisation.

Enfin, la fonctionnalisation en position C-4 peut être générée par une oxydation de Baeyer-Villiger. Celle-ci est un moyen simple pour changer le carbone nucléophile (à côté d'un groupe électrocapteur) nécessaire pour la fermeture de cycle en un carbone électrophile pourvu d'un groupe partant. Celle-ci évite de plus l'emploi de métaux lourds qui est souvent critique.

3) Stratégie de synthèse de 2

La rétrosynthèse considérée pour la synthèse de **2** est présentée dans le Schéma 49. Celle-ci est basée sur la réactivité particulière de l'acide de Meldrum et des dérivés maloniques. Dans un premier temps, il s'agit de fixer un dérivé malonique ou un dérivé de Meldrum en position C-4 de l'azétidinone. La stéréochimie de l'azétidinone formée **115** devrait rester *trans* comme le montrent de nombreux exemples d'alkylation en position C-4 décrits dans la littérature.

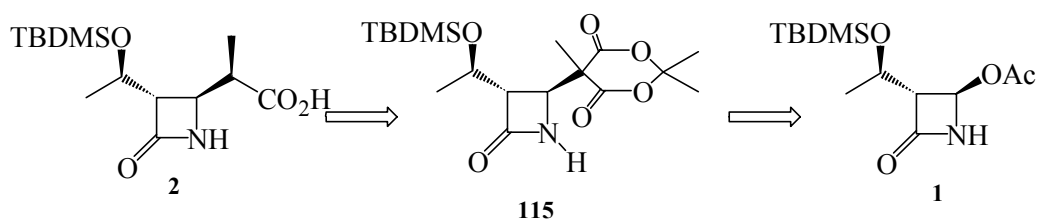


Schéma 49 : Rétrosynthèse du composé **2**

Ensuite, l'ouverture de l'acide de Meldrum sera étudiée par différents nucléophiles. Cette méthode est intéressante car elle permet de générer un dérivé de l'acide **2** dans des conditions douces. Nous espérons mettre en oeuvre une décarboxylation asymétrique du motif malonique ou une reprotonation asymétrique de l'énolate d'acide **2**. Nous essaierons en particulier d'éviter de devoir protéger l'azote de l'azétidinone, ce qui semble nécessaire dans la majorité des synthèses actuelles.

Chapitre III

Travaux antérieurs

1) Introduction

La rétrosynthèse choisie se base sur une cyclisation intramoléculaire entre le carbone C-3 et le carbone C-4 de l'azétidinone. Cette séquence inspirée de l'approche de Hanessian vers les pénèmes est prometteuse au niveau industriel. Néanmoins, certains problèmes subsistent qui excluent l'exploitation directe à l'échelle industrielle de cette méthode. Dans un premier temps, nous exposerons donc brièvement la stratégie développée par Hanessian en insistant sur ses avantages et ses limitations majeures.

Dans un second temps, nous exposerons les premiers travaux effectués dans notre laboratoire par les Drs M. Demillequand et B.-L. Deng au cours de leur stage post-doctoral et en collaboration avec Tessengerlo Chemie. Ils se sont attaqués au début de la séquence (notamment la synthèse de l'époxybutyrate) et se sont heurtés aux premiers problèmes concernant la régiosélectivité de l'étape-clef de cette stratégie. Leurs travaux ont orientés le début de nos recherches et ont servi de support à nos choix synthétiques.

2) Séquence d'Hanessian

Hanessian et collaborateurs^[55] ont développé une synthèse des pénèmes, antibiotiques qui présentent le même cycle β -lactame que les carbapénèmes mais dont le deuxième cycle est commun avec celui des pénicillines. La synthèse se déroule *via* un intermédiaire-clef **116** similaire à l'acétoxyazétidinone **1** (Schéma 50). Ils effectuent la formation du cycle β -lactame par une cyclisation C-3/C-4.

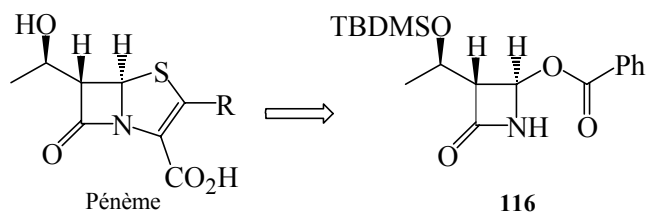


Schéma 50 : Rétrosynthèse de Hanessian

Dans un premier temps, ils exploitent la structure hautement fonctionnalisée de l'époxyacide **101** développé par Shiozaki et collaborateurs,^{[57]-[58]} un groupe de chercheurs de Sankyo qui a travaillé sur la synthèse des carbapénèmes. Cet époxyacide est synthétisé en deux étapes à partir de la *L*-thréonine (Schéma 51). D'abord, la fonction amine est substituée par un bromure en passant par un intermédiaire diazonium. Cette substitution se fait avec rétention complète de configuration grâce à un mécanisme de type S_N2 avec participation d'un groupe voisin.^{[94]-[95]} L'assistance anchimérique est assurée par l'hydroxyle et peut-être même par l'acide carboxylique.^a L'époxyde est ensuite formé en milieu basique. **101** est isolé après un traitement acide.

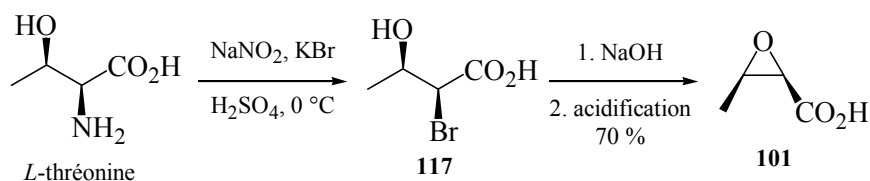


Schéma 51 : Formation de l'époxyacide **101**

Cette époxyacide est ensuite couplé à l'amine secondaire **118** (Schéma 52). La fonction acide est activée avec le chloroformate d'*iso*-butyle en présence de NMM. Cela se fait avec un bon rendement. Vient ensuite l'étape-clef de la cyclisation. Celle-ci est effectuée en présence de K₂CO₃. Elle se passe également avec un bon rendement et les auteurs ne décrivent aucun produit secondaire. Kugelman et collaborateurs, en travaillant sur des systèmes relativement proches,^[60]

^a Cette réaction se fait avec rétention de configuration pour tous les acides aminés, ce qui indique l'implication de l'acide pour les acides aminés autres que la sérine et la thréonine.^[95]

observent la formation de deux produits secondaires (**121** et **122**) présentant tous les deux une jonction de cycle *cis* (Schéma 53). Tous les produits isolés sont issus d'un processus de C-alkylation.

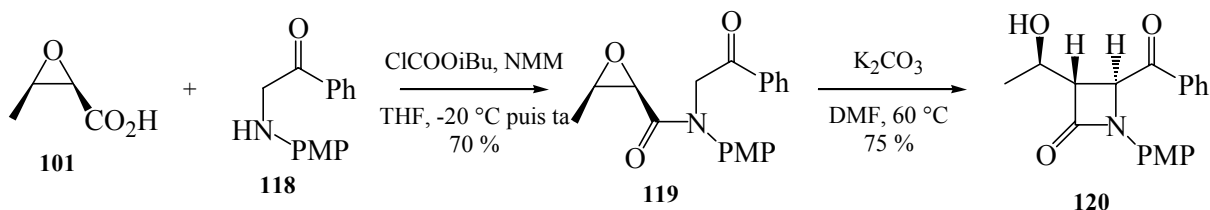
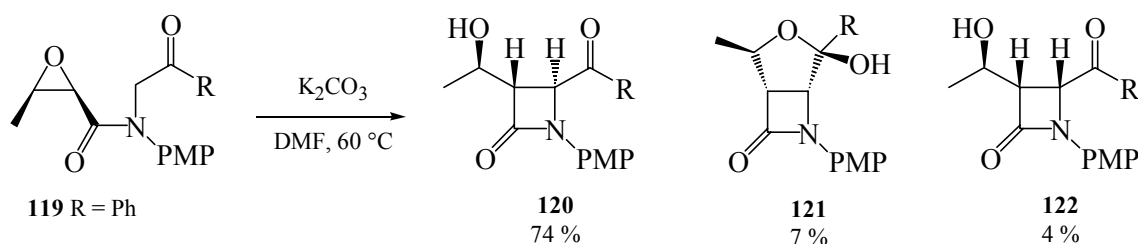


Schéma 52 : Synthèse de Hanessian



Résultats similaires pour R = -PhCl et -PhMe

Schéma 53 : Produits secondaires isolés par Kugelman

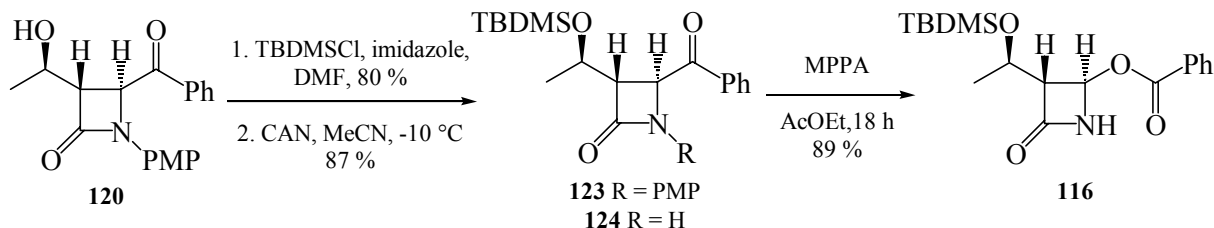


Schéma 54 : Fin de la première partie de la synthèse de Hanessian

Pour clôturer la première partie de leur synthèse, Hanessian et collaborateurs protègent ensuite la fonction alcool par un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle dans des conditions classiques (Schéma 54). Ils peuvent ensuite déprotéger le groupe *para*-méthoxyphényle (PMP) avec une quantité suprastoechiométrique de nitrate cérique d'ammonium ((NH₄)₂Ce(NO₃)₆, CAN).^[88]

Après oxydation de Baeyer-Villiger avec du MPPA, ils obtiennent **116** en 7 étapes avec un rendement de 22,8 % au départ de la *L*-thréonine. Ils utilisent, dans la suite de leur séquence vers les pénèmes, **116** comme équivalent synthétique de l'acétoxyazétidinone **1**.

Leur méthode est assez intéressante parce qu'elle permet d'exploiter pleinement la stéréochimie de la *L*-thréonine. Ainsi, l'étape de cyclisation est entièrement diastérosélective et permet de générer le troisième centre asymétrique avec la configuration voulue. Le nombre d'étapes est relativement faible et le rendement global est assez bon.

Néanmoins, cette séquence fait usage d'un groupe protecteur qui n'est pas envisageable à l'échelle industrielle.^{[96],a} Notre laboratoire s'est attaché à éviter l'usage de ce groupe pourtant fort répandu dans les synthèses formelles d'azétidinones. D'autre part, l'époxyacide **101** présente un inconvénient majeur pour un usage industriel. Il est très peu stable dans le temps.

3) Début de la collaboration UCL-Tessengerlo Chemie

3.1) Synthèse de l'époxybutyrate **125**

M. Demillequand,^[97] dans notre laboratoire, en collaboration avec Tessengerlo Chemie, s'est attaqué dans un premier temps à l'intermédiaire époxyacide **101**. Ce composé est synthétisé comme précédemment au départ du bromoacide **117** dérivé de la thréonine. Il est très peu stable et se décompose rapidement pendant le stockage.

M. Demillequand a alors isolé directement le carboxylate de sodium **125** par lyophilisation de la phase aqueuse résultant de la cyclisation de **117** en époxyde : ce carboxylate contient donc un équivalent de bromure de sodium. Dans cette composition, la stabilité de l'intermédiaire hautement fonctionnalisé est nettement améliorée. Par DTA, on a pu montrer qu'il

^a Aucune synthèse industrielle n'utilise le PMP comme groupe protecteur (*cf.* chapitre I point 2).

ne commençait à se décomposer que vers 100 °C. La synthèse du composé **125** est très semblable à ce qui a été rapporté plus haut (Schéma 55) et se fait avec un rendement pratiquement quantitatif.

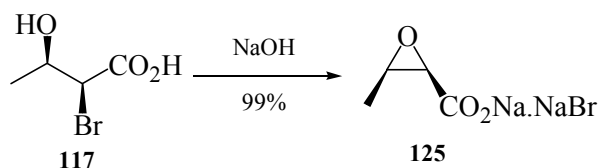


Schéma 55 : Synthèse de l'époxybutyrate **125**

Par ailleurs, il n'y a aucune perte de chiralité lors des deux étapes de transformation de la thréonine.^[98] Après dérivatisation du carboxylate sous forme d'ester d'*iso*-propyle (Schéma 56), M. Demillequand a comparé le produit obtenu **126** à un échantillon regroupant les quatre diastéréoisomères possibles (2 *cis* et 2 *trans*); dans les limites de détection de la GC, **125** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère, le dérivé *cis* (2*R*)(3*R*).

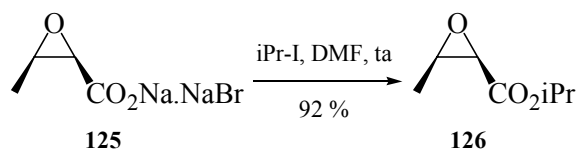


Schéma 56 : Vérification de la pureté énantiomérique de **125**

3.2) Activation de l'époxybutyrate

M. Demillequand a dû adapter la méthode d'activation précédemment utilisée pour qu'elle soit compatible avec le carboxylate. Il a testé diverses méthodes permettant de générer soit le chlorure d'acide soit l'anhydride mixte. Dans un premier temps, il a essayé d'isoler le chlorure d'acide (Schéma 57). Avec le chlorure de thionyle, le produit de départ se décompose. Avec le chlorure d'oxalyle, il semble que le chlorure d'acide soit présent avec le bromure d'acide. Ce

dernier se décompose assez rapidement. Il a montré qu'il est préférable de ne pas isoler le chlorure d'acide, peu stable.

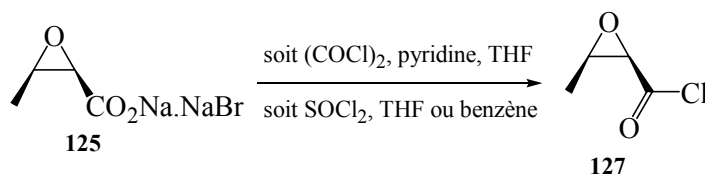


Schéma 57 : Activation de l'époxybutyrate sous forme de chlorure d'acide

En ce qui concerne l'activation sous forme d'anhydride mixte, différents chlorures d'acide ont été testés (Schéma 58). L'anhydride dérivé du chlorure de pivaloyle semble donner les meilleurs résultats. Les rendements de couplage avec une amine primaire comme la benzoylméthylamine sont néanmoins modestes (Schéma 59). Le produit de couplage entre le pivaloyle et l'amine **129** est parfois isolé comme produit secondaire. Ce produit secondaire peut être évité par activation au chlorure d'oxalyle et réaction *in situ* avec l'amine voulue.

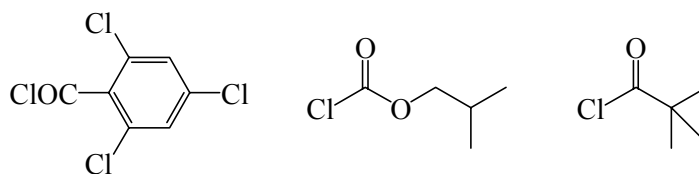


Schéma 58 : Chlorures d'acides employés pour activer l'époxybutyrate

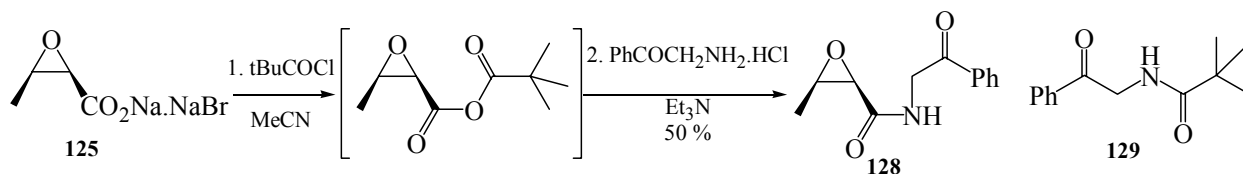


Schéma 59 : Synthèse de l'époxyamide non protégé sur l'azote

3.3) Groupe protecteur sur l'azote

Tous les efforts pour cycliser directement **128** se sont soldés par des échecs indiquant que la protection de l'azote est nécessaire avant d'opérer la cyclisation (Schéma 60). Les conditions testées couvrent une large gamme de bases.^a En présence d'alumine activée et basique, M. Demillequand observe l'hydrolyse de la fonction époxyde (**131**).

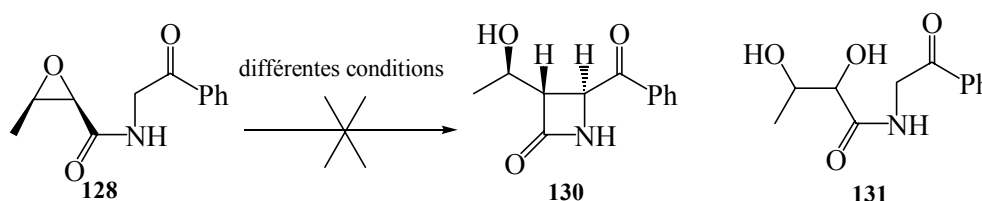


Schéma 60 : Tentatives de cyclisation du composé **128**

De la même manière, la protection directe de l'époxyamide **128** n'a pu être réalisée (Schéma 61) que ce soit en milieu acide pour fixer le groupe DAM^b ou en milieu basique pour fixer le groupe PNB ou un TBDMS.^c

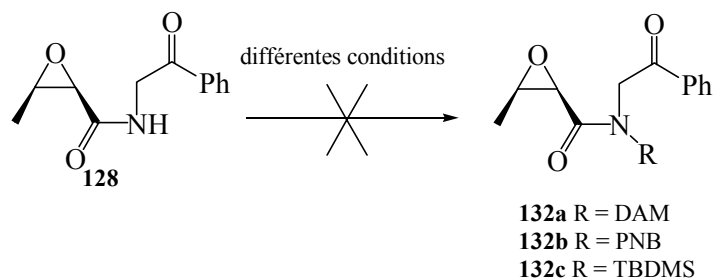


Schéma 61 : Tentatives de protection directe de **128**

Ce groupe protecteur doit donc être introduit plus tôt dans la séquence réactionnelle avant le couplage avec l'époxybutyrate. A ce stade, le groupement benzhydryle a été sélectionné, en

^a LiOH, Li₂CO₃, LiHMDS, LiF, LiBF₄, Et₃N, etc.

^b HOAc ou HCOOH avec Ar₂CHOH.

^c NaH et BrCH₂PhNO₂ ou TBDMSCl, LiHMDS.

133 + 134 (R = Ph) → 136 (R = Ph) 75 %
 133 + 135 (R = tBu) → 137 (R = tBu) 83 %

3.4) Cyclisation

Lorsque l'époxyamide **138** est soumis aux conditions de cyclisation^a précédemment utilisée par Hanessian et collaborateurs,^[55] un mélange complexe est obtenu (Schéma 64). Un minimum de trois produits de cyclisation se forme au contraire de ce qu'observait Hanessian avec l'époxyamide protégée par le groupe PMP.^{[100]-[102]}

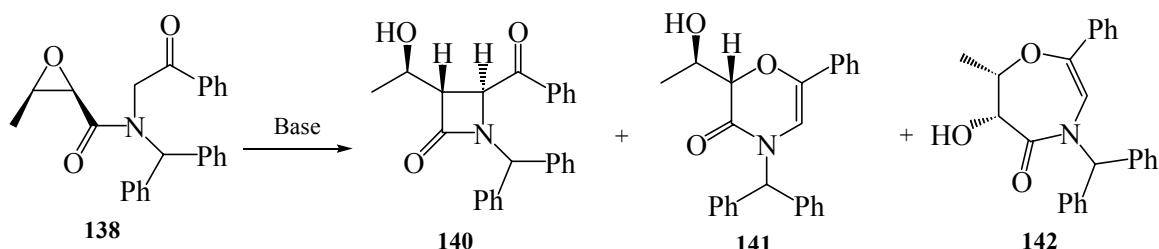


Schéma 64 : Cyclisation des époxyamides

Ces produits sont aussi observés avec le précurseur **139** (R = *t*-Bu). Les structures de ces produits secondaires ont été confirmées par diffraction des rayons X.^{[101],[102]} Cela montre un comportement radicalement différent en fonction du groupe protecteur utilisé. Avec le PMP, Hanessian ne rapporte qu'un seul composé.^[55] Kugelman (Schéma 53) décrit des produits secondaires mineurs et qui présentent toujours le motif β -lactame.^[60]

4) Conclusion

M. Demillequand et B.-L. Deng, en réexploitant la synthèse de Hanessian, ont tenté d'ouvrir la voie à une synthèse industrielle de l'acétoxyazétidinone **1**. Ainsi, l'exploitation de la *L*-thréonine comme chiron de départ est mieux maîtrisée en isolant le sel de l'époxybutyrate **125** et peut être développée à l'échelle industrielle. Ce changement a impliqué d'adapter l'étape d'activation de la fonction carboxylique pour fixer l'amine secondaire.

^a K₂CO₃, DMF, 90 °C.

Par contre, et de façon inattendue, le nouveau groupe protecteur benzhydryle change complètement la sélectivité de la cyclisation. Le produit voulu (azétidinone) est mineur dans toutes les conditions testées.

Chapitre IV

Synthèse de l'acétoxyazétidinone

1) Introduction

Nous avons vu précédemment (*cf.* point 2.5 du chapitre 1) que la séquence vers l'acétoxyazétidinone devait répondre à quatre critères pour être adaptable à l'échelle industrielle. M. Demillequand, dans notre laboratoire, a abordé principalement la question de la source de chiralité en développant l'usage de l'époxybutyrate **125** comme intermédiaire-clef de la séquence. Cet intermédiaire est formé au départ de la *L*-thréonine, un chiron naturel et bon marché. Le contrôle stéréochimique est total lors de la formation de la fonction époxyde. D'autre part, la formation d'un sel mixte permet d'avoir un composé stable, beaucoup plus facile à manipuler à l'échelle industrielle, sans perte de pureté énantiomérique.

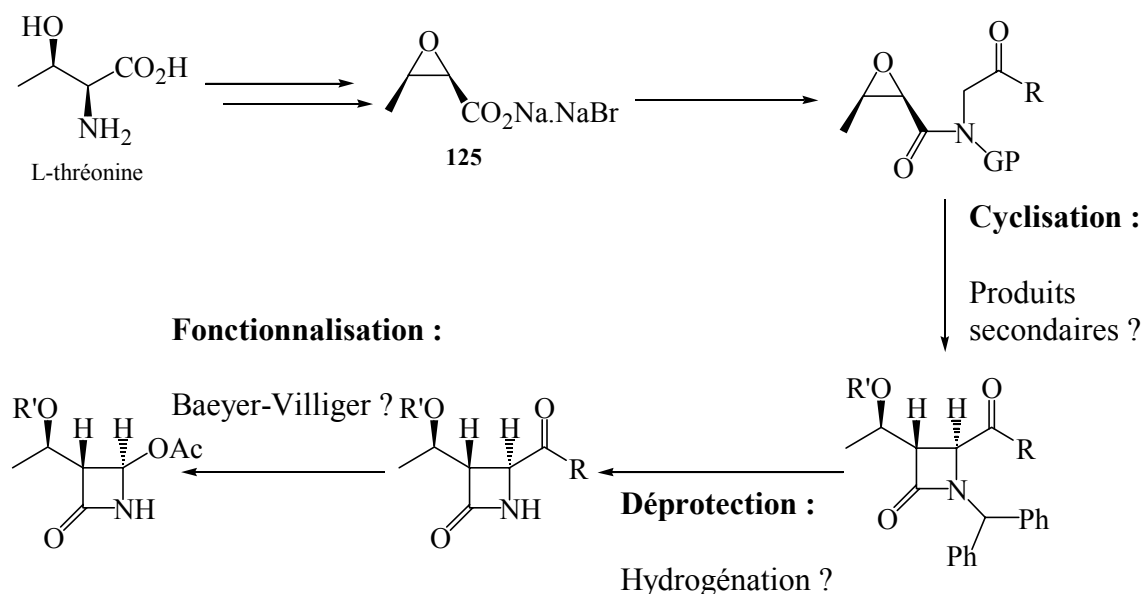


Schéma 65 : Séquence globale vers l'acétoxyazétidinone

L'utilisation de *L*-thréonine permet aussi de générer directement la chaîne latérale en position C-3. Nous avons vu que l'introduction chimique de cette chaîne est généralement laborieuse et requiert souvent des conditions assez dures. En outre, le contrôle stéréochimique est en général médiocre.^[16]

Le précurseur de la cyclisation C-3/C-4 résulte du couplage de l'époxybutyrate **125** avec une amine secondaire portant déjà le groupe protecteur GP. A ce stade, de nouveaux problèmes sont apparus (Schéma 65). En introduisant un nouveau groupe protecteur, l'étape de cyclisation n'est plus contrôlée. Cette étape est délicate et dépend probablement fortement des conditions expérimentales et des substrats engagés. La formation du cycle à quatre chaînons est souvent défavorisée au profit de cycles moins tendus.^{[103]-[105]}

D'autre part, la déprotection du nouveau groupe protecteur introduit devra être soigneusement étudiée. En effet, le groupe benzhydryle n'a jamais été utilisé dans le cadre de la chimie des β -lactames.^[87] Habituellement, ce groupe se clive par hydrogénation catalytique.^[87] Néanmoins, les essais préliminaires effectués par B.-L. Deng au laboratoire se sont tous soldés par des échecs.^a L'azétidinone est un motif fragile qui ne supportera pas des conditions réactionnelles trop dures. Cliver ce groupe dans des conditions suffisamment douces sera donc un autre défi.

Le dernier problème qui sera abordé est la fonctionnalisation en C-4. Dans notre séquence, il est prévu de le faire par oxydation de Baeyer-Villiger. Il sera éventuellement possible en cours de travail d'envisager d'autres types de fonctionnalisation si cette réaction s'avère insatisfaisante. La littérature à ce sujet envisage principalement des méthodes oxydatives. Celles-ci, praticables à l'échelle du laboratoire, restent des étapes coûteuses lors d'une montée en échelle. Les réactifs utilisés sont en général des métaux lourds assez chers et les rendements sont souvent moyens.

Enfin, notre séquence est destinée à être transposée à plus grande échelle et à être donc

^a Les essais d'hydrogénation effectués par B.-L. Deng seront discutés au point 4.2.

compétitive sur le marché de l'acétoxyazétidinone. On abordera donc, succinctement, la méthode de calcul du coût du produit final au chapitre 6. On évoquera aussi quelques améliorations en vue d'une montée en échelle.

2) Etape de cyclisation

2.1) Introduction

Dans notre laboratoire, M. Demillequand^[97] et B.-L. Deng^[99] ont montré durant leurs travaux de post-doctorat que l'étape de cyclisation n'était pas sélective avec les nouveaux intermédiaires époxyamides contrairement à celui utilisé par Hanessian et collaborateurs.^[55] Le changement principal effectué est l'utilisation d'un nouveau groupe protecteur plus volumineux et sans conjugaison directe avec la paire électronique de N-1. Ils ont aussi introduit une certaine variété au niveau du groupe latéral R en position C-4^a en utilisant un groupe phényle (comme Hanessian) et un groupe *tert*-butyle.

Dans le but de comprendre les raisons de ce changement de réactivité, il est nécessaire de commencer par comparer le substrat utilisé originellement par Hanessian^[55] et ceux développés dans notre laboratoire. Nous pourrions alors établir si la structure du groupe protecteur est déterminante ou si un changement de conditions réactionnelles permet de restaurer la sélectivité en faveur de l'azétidinone.

^a Les atomes du β -lactame sont numérotés comme suit : l'azote est N-1, le carbonyle C-2, et la future liaison du cycle est la liaison C-3/C-4.

2.2) Synthèse des précurseurs

2.2.1) Synthèse de l'époxybutyrate

La synthèse de l'époxybutyrate **125** au départ de la *L*-thréonine suit la synthèse de M. Demillequand (Schéma 51).^[97] Tout d'abord, la substitution de la fonction amine par un bromure en passant par un composé de type diazonium est réalisée comme première étape avec un bon rendement (Schéma 66).

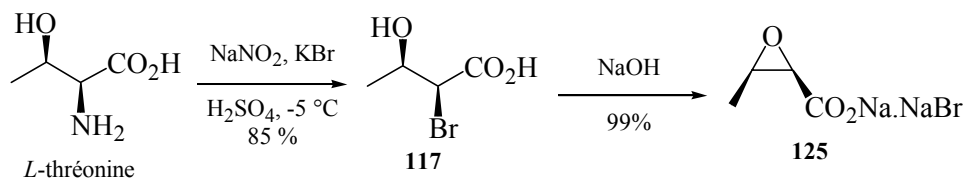


Schéma 66 : Synthèse de l'intermédiaire époxybutyrate

Ensuite, la seconde étape implique la formation de l'époxyde avec deux équivalents de NaOH. On isole directement le sel de carboxylate par évaporation de la phase aqueuse, ce qui permet d'obtenir le sel mixte stable en milieu sec et inerte. Cette étape se fait avec un excellent rendement.

2.2.2) Synthèse des amines secondaires

Les amines secondaires dont l'azote est protégé par le groupe benzhydryle sont synthétisées selon la méthode mise au point par M. Demillequand au départ de la benzhydrylamine et de l' α -bromocétone correspondante (Schéma 67). Cette étape se fait avec un très bon rendement tant pour le composé **136** (substitué avec un phényle) que pour **137** (substitué avec un *tert*-butyle).

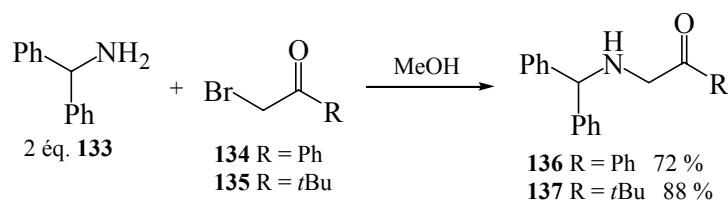


Schéma 67 : Synthèse des amines secondaires protégées par un benzhydryle

Dans le cas de la formation des amines secondaires dérivées de la *para*-anisidine, le protocole ne peut plus être appliqué tel quel. Le produit d'alkylation ne précipite pas dans le méthanol et l'amine aromatique enrichie en électrons est beaucoup plus réactive. Ainsi, en appliquant le protocole décrit dans l'éther par Tachdjian et collaborateurs,^[106] on forme une quantité non négligeable de produit *bis*-alkylé **144** (de l'ordre de 26 %) (Schéma 68). Ce dernier se repère assez facilement en RMN du proton par les signaux caractéristiques du CH₂ ayant une intégration double. La spectrométrie de masse confirme aussi un *bis*-adduit.

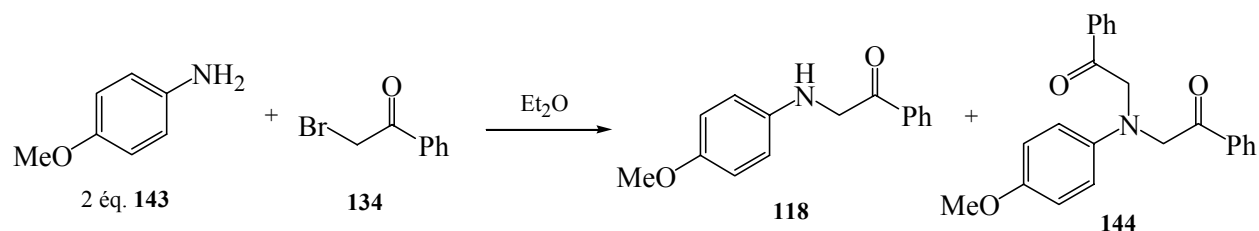


Schéma 68 : Essai de synthèse de l'amine secondaire utilisée par Hanessian

D'autre part, les méthodes d'amination réductrice ne sont pas applicables dans notre cas.^[107] Finalement, les amines dérivées de la *para*-anisidine sont synthétisées avec succès dans le THF avec de bons rendements (Schéma 69).^[60] Dans tous ces cas, la formation de l'imine semble ne pas être en compétition avec l'alkylation.

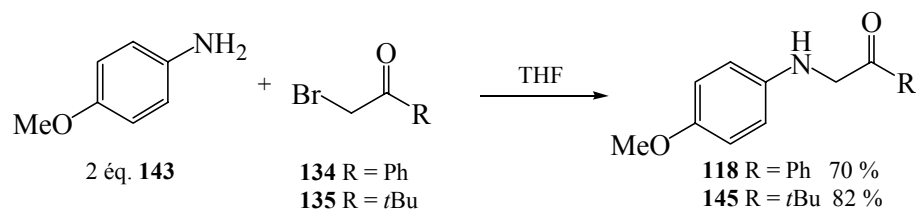


Schéma 69 : Synthèse des amines secondaires protégées par un *para*-méthoxyphényle

2.2.3) Synthèse des époxybutyramides

La synthèse des époxyamides se fait directement à partir de l'époxybutyrate sans passer par l'acide. Différentes méthodes d'activation avaient été testées par M. Demillequand. L'utilisation de chlorure d'oxalyle pour activer le carboxylate sous forme de chlorure d'acide a toujours donné de meilleurs résultats. De la même manière, tous les essais que nous avons réalisés avec d'autres agents d'activation (ClCOOtBu notamment) se sont révélés décevants au niveau des rendements.

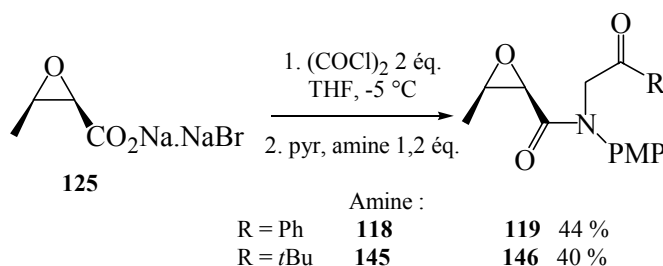


Schéma 70 : Formation des époxyamides protégées par un PMP

Les rendements dans le cas des dérivés de la *para*-anisidine sont relativement médiocres (Schéma 70). Dans le cas des composés protégés par le groupe benzhydryle, les rendements sont faibles aussi. Un produit secondaire **147** se forme, produit du couplage de l'amine secondaire et du chlorure d'oxalyle. Ce produit a été isolé par chromatographie. En RMN du proton, il ne

possède aucun des signaux caractéristiques de la fonction époxyde^a et le signal du CH du benzhydryle est quadruplé^b : profil caractéristique d'un composé présentant deux liens amides avec restriction de rotation. Cela est dû à l'excès de chlorure d'oxalyle employé^c pour éviter de gaspiller l'époxybutyrate produit de deux étapes de synthèse (Schéma 71).

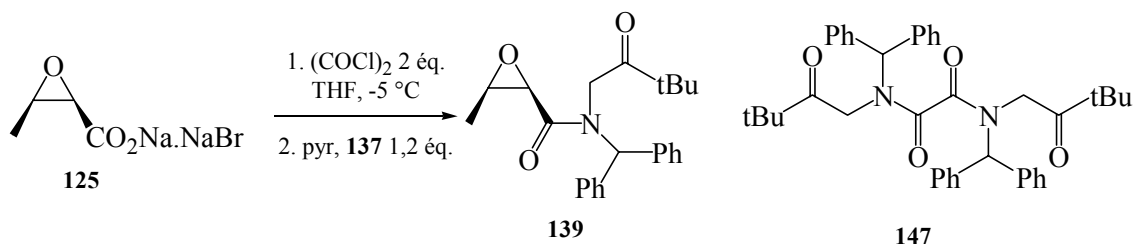


Schéma 71 : Formation de l'époxyamide et d'un produit secondaire

Dorénavant, nous travaillerons avec un léger excès d'époxybutyrate. Les rendements sont systématiquement plus élevés. D'autre part, l'analyse économique^d de la séquence réactionnelle montre qu'il vaut mieux se préoccuper d'économiser l'amine secondaire plutôt que l'époxybutyrate **125**. Avec ce changement de stoechiométrie, les rendements en époxyamides varient entre 60 et 80 % (Schéma 72).

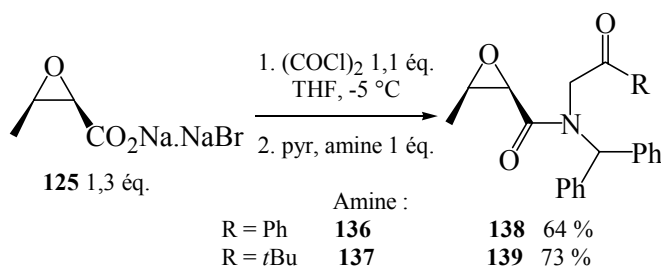


Schéma 72 : Formation des époxyamides en présence d'un léger excès d'époxybutyrate

^a Pour l'époxyamide : un dq vers 3,2 ppm et un doublet vers 3,5 ppm

^b δ 6,60; 6,75; 6,83 et 6,93 ppm.

^c 2 équivalents selon le protocole de M. Demillequand.

^d Aller voir le chapitre 6 point 3.

Cette réaction est assez délicate à mettre en oeuvre. L'époxybutyrate est dispersé dans le solvant (THF). Le chlorure d'acide se forme probablement à la surface des grains de l'époxybutyrate. L'expérience montre que la finesse des grains du **125** de départ est un paramètre à prendre en compte et le produit sera dorénavant systématiquement broyé et séché avant la réaction.

Ces deux types d'époxyamides (protégées par le PMP et par le benzhydryle) présentent des différences importantes sur leur spectre RMN ^1H . Les époxyamides protégées par le groupe benzhydryle **138** et **139** présentent le dédoublement de tous les signaux caractéristiques d'une liaison amide autour de laquelle la rotation libre est ralentie. Comme indiqué dans le tableau 5, la différence de déplacement chimique entre les signaux du rotamère majoritaire (maj.) et ceux du rotamère minoritaire (min.) est particulièrement importante pour l'hydrogène du benzhydryle et pour un des hydrogènes en α de la cétone.^a

GP	R	rapport	δCH_2		$J \text{ (Hz)}$		$\delta \text{CH benzh}$	
			maj.	min.	maj.	min.	maj.	min.
benzh	tBu	56:44	4,23/ 4,45	4,23/ 4,98	17,4	19,3	6,62	7,1-7,2
	Ph	53:47	4,71/ 4,86	4,68/ 5,28	17,3	18,7	6,71	7,1-7,2
PMP	tBu	/	4,41/ 4,84		17,5		/	
	Ph	/	4,87/ 5,42		17,3		/	

Tableau 5 : Signaux RMN ^1H dédoublés

Une expérience 2D NOESY sur le composé **139** nous a permis d'attribuer chaque rotamère. Celle-ci a dû être effectuée à 0 °C pour atténuer l'effet de l'échange entre les deux rotamères.^b Dans le cas du rotamère majoritaire, on observe une corrélation très nette entre le

^a La constante de couplage entre ces deux hydrogènes géminaux est aussi systématiquement différente.

^b La rotation autour du lien amide est suffisamment lente pour observer les deux rotamères par RMN. Par contre, elle est encore trop rapide à température ambiante pour observer sans ambiguïté les signaux de corrélation NOE. Ainsi, il apparaît un nombre important de signaux d'échange entre un proton dans les deux rotamères. Ceci cause aussi l'apparition de signaux de corrélation NOE entre des protons qui n'appartiennent pas au même rotamère. A plus basse température, ce phénomène est largement atténué grâce au ralentissement de la rotation autour du lien amide.

proton benzhydrylique et le proton fixé sur le carbone C-2 de l'époxyde. Il existe aussi des signaux de corrélation plus faible avec les autres protons de la chaîne époxyde (**139 B**, Schéma 73). Dans le cas de l'isomère minoritaire, il est possible d'observer une corrélation faible entre un des protons du CH₂ (celui qui apparaît à 4,98 ppm) et le proton fixé sur le carbone C-2 de l'époxyde (**139 A**, Schéma 73). Nous avons obtenu des cristaux de **139**, ce qui nous a permis de déterminer la structure par diffraction des rayons X (*cf.* partie expérimentale). La maille cristalline comprend deux molécules qui correspondent toutes les deux à **139 A**.

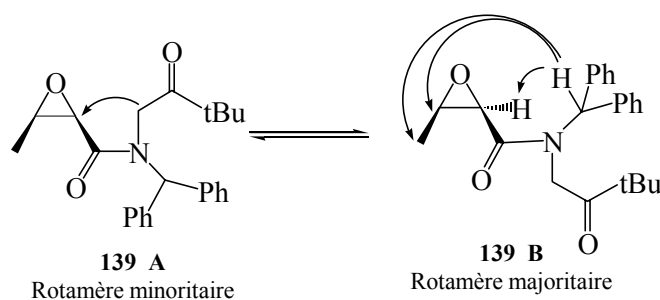


Schéma 73 : Rotamères de **139** avec corrélation NOESY

Par contre, dans le cas de l'époxyamide protégée par le groupe PMP, aucun des signaux n'est dédoublé.^a C'est, de plus, valable pour les deux substituants R, phényle et *tert*-butyle. L'explication la plus immédiate de ce phénomène serait que les deux rotamères soient en échange rapide. La présence de 2 rotamères dans le cas de **139** est le signe d'une rotation lente autour du lien amide. Par contre, pour **146**, la rotation autour de la liaison amide serait significativement plus rapide que dans le cas du groupe benzhydryle dont l'encombrement gêne davantage la rotation libre. Les signaux observés en RMN du proton pour **146** apparaîtraient alors à un déplacement chimique moyen dépendant du rapport entre les deux rotamères en solution.

^a Ce phénomène est tout autant valable dans le chloroforme que dans l'acétone à température ambiante. Un changement d'équilibre entre les deux rotamères suivant le solvant devrait être visible par RMN particulièrement sur le signal d'un des CH particulièrement différent entre les deux rotamères (*cf.* tableau 5). Dans nos spectres, le signal de ce CH apparaît à 4,84 ppm dans le CDCl₃ et à 4,78 ppm dans l'acétone. Ceci semble indiquer que le solvant n'a aucune influence sur l'équilibre entre les deux rotamères.

Une expérience RMN à plus basse température sur le composé **146** (R = *tert*-butyle) vient contredire cette hypothèse. Cette expérience a été effectuée dans le but de figer l'équilibre de rotation autour de la liaison amide par abaissement de la température. Le spectre RMN de deux rotamères en équilibre rapide devrait alors se scinder pour laisser apparaître le spectre de chaque rotamère et non plus la moyenne. Pourtant, dans le cas du composé **146**, à -50 °C dans le chloroforme, le spectre ne contient toujours qu'une seule série de signaux indiquant la présence majoritaire d'un seul rotamère. L'époxyamide pourvu du groupe PMP serait, semble-t-il, figé dans une seule conformation. Le même spectre à -85 °C dans l'acétone vient confirmer la présence d'un seul rotamère de **146** en solution.

2.3) Cyclisation avec le benzhydryle

Dans le cas du nouveau groupe protecteur utilisé, la cyclisation ne présente quasi pas de régiosélectivité. Dans le meilleur des cas, trois produits principaux sont isolés : l'azétidinone recherchée **140**, un produit ayant un cycle à 6 chaînons **141** et un produit ayant un cycle à 7 chaînons **142** (on trouve parfois un quatrième produit **148** en trace : schéma 74).

Ces deux derniers produits sont caractérisés par la présence d'un singulet à 6,07 ppm pour **141** et 5,72 ppm pour **142** dû au proton vinylique ainsi que deux signaux, 103,7 et 139,7 ppm pour **141**, et 104,6 et 145,1 ppm pour **142**, attribués aux deux carbones de la double liaison. D'autre part, la structure doublet de doublet (dd) pour le proton en α du carbonyle dans **142** permet de dire qu'il est au pied de la fonction hydroxyle et que la fermeture du cycle s'est donc faite au niveau du carbone voisin. Pour **141**, une superposition importante des signaux ne nous permet pas de déduire une pareille information et B.-L. Deng a confirmé la structure par diffraction des rayons X.^[101]

La présence de l'azétidinone **140** est confirmée par les signaux caractéristiques de la chaîne hydroxyéthyle en C-3. D'autre part, les protons sur le cycle en C-3 et en C-4 apparaissent respectivement à 3,11 ppm et à 5,07 ppm; ils sont couplés avec une constante de 2,1 Hz indiquant que la fermeture de cycle est de configuration relative *trans*.^[108]

Dans le cas du groupe latéral *tert*-butyle, le même comportement se reproduit : on isole au moins trois produits dans le cas du nouveau groupe protecteur benzhydryle (Schéma 75), avec de manière plus ponctuelle un produit bicyclique **152**.

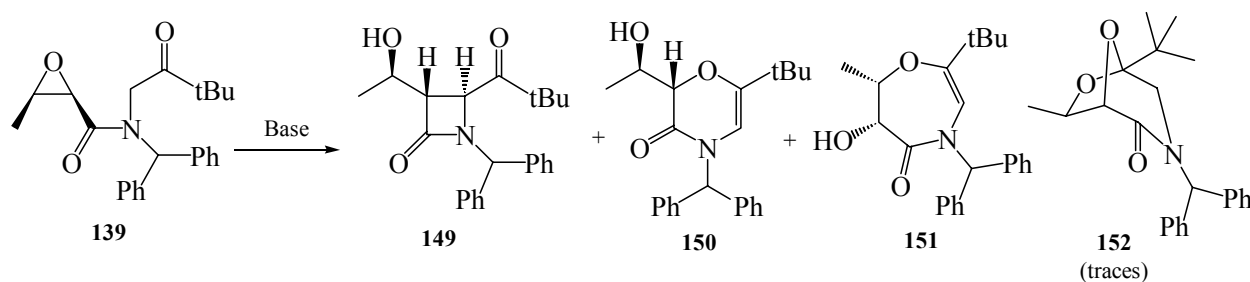
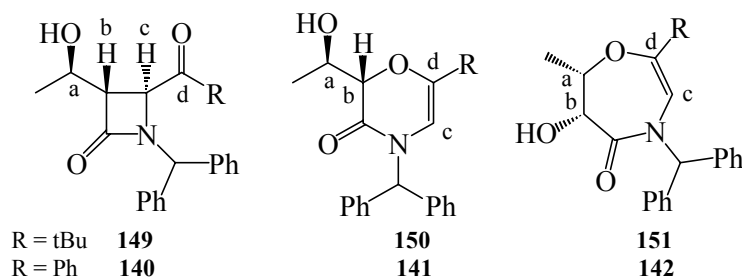


Schéma 75 : Produits de cyclisation avec le groupe latéral *t*-butyle

Sur les spectres RMN, les mêmes caractéristiques que pour **141** et **142** se retrouvent pour **150** et **151**. Les valeurs précises sont rassemblées dans le tableau 6. On remarque que les signaux du spectre de **150** sont moins superposés que ceux de **141**. Il est alors possible d'observer la multiplicité doublet pour le proton en α du carbonyle (4,21 ppm) et la multiplicité doublet de doublet de quadruplet pour le proton couplé au méthyle (4,37 ppm), ce qui est caractéristique de la chaîne hydroxyéthyle.

Ces différents produits sont issus du caractère doublement ambident de nos précurseurs de cyclisation. D'une part, le nucléophile formé en milieu basique peut réagir du côté carboné ou du côté oxygéné suivant que l'électrophile est plus dur ou plus mou et que les contraintes cycliques et stériques autorisent ce type de réaction. D'autre part, l'électrophile est aussi ambident, le côté favorisé étant quand même le carbone en α du carbonyle qui bénéficie du caractère électrocapteur de ce substituant.



	R	δH_a	δH_b	δH_c	δC_c	δC_d
149	tBu	4,21 (ddq)	2,89 (dd)	4,52 (d)	55,3	212,7
140	Ph	4,31 (dq)	3,11 (dd)	5,07 (d)	55,3	197,6
150	tBu	4,37 (ddq)	4,21 (d)	5,30 (s)	101,8	151,1
141	Ph	4,50 (?)	4,50 (?)	6,07 (s)	103,7	139,7
151	tBu	4,69 (dq)	4,57 (dd)	5,05 (s)	102,0	155,8
142	Ph	4,85 (dq)	4,70 (dd)	5,72 (s)	104,6	145,1

Tableau 6 : Déplacements chimiques des signaux caractéristiques des produits de cyclisation

Deux sites d'attaque possibles pour la fonction époxyde ainsi que deux nucléophiles potentiels pourraient donner au maximum quatre produits régioisomères. Deux produits de C-alkylation (Schéma 76) : l'un provenant de la cyclisation 4-*Exo-Tet*^a est le β -lactame recherché. L'autre, provenant de la cyclisation 5-*Endo-Tet*, n'a jamais été observé. Cette cyclisation est d'ailleurs défavorisée au sens des règles de Baldwin.^{b,[61],[109]-[110]}

^a La nomenclature utilisée suit celle introduite par J. E. Baldwin. Dans le cas d'un époxyde, l'attaque est *Exo* ou *Endo* suivant que la liaison C-C de l'époxyde est *Exo* ou *Endo* au cycle formé, contrairement à la règle générale énoncée.

^b La fonction époxyde est un cas particulier des carbones de géométries tétraédriques. Sur un C sp³, l'attaque nucléophile se fait à 180° par rapport au groupe partant c'est-à-dire à 71° par rapport aux substituants. Par contre, sur un époxyde, l'attaque nucléophile se fait approximativement à 120° par rapport à la liaison C-C de l'époxyde. En cela, l'attaque nucléophile sur un époxyde est très semblable du point de vue géométrique à l'attaque sur une double liaison. L'attaque 5-*Endo-Trig* est d'ailleurs tout autant défavorisée.

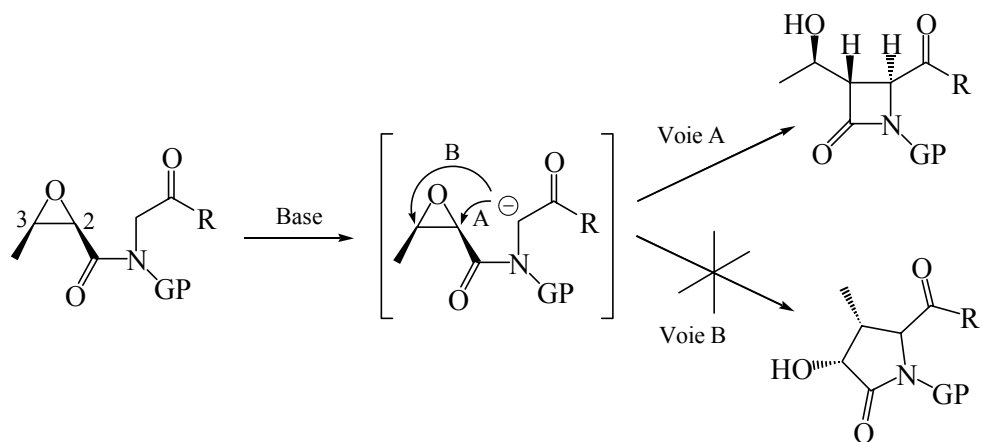


Schéma 76 : Mécanisme de C-alkylation

De la même manière, on observe deux produits de O-alkylation (Schéma 77). L'attaque sur le carbone 2 de l'époxybutyramide (Voie A) conduit au cycle à six chaînons et l'attaque sur le carbone 3 (Voie B) conduit au cycle à sept chaînons. Les deux types de cyclisation 6-*Exo-Tet* et 7-*Endo-Tet* sont favorisés au sens des règles de Baldwin.^[61]

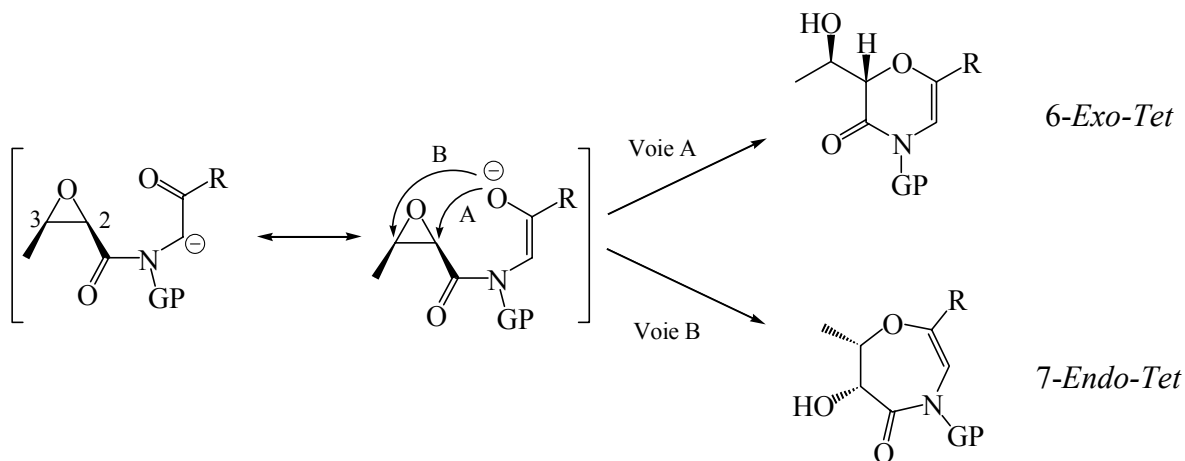


Schéma 77 : Mécanisme de O-alkylation

En outre, suivant les conditions, deux autres produits secondaires ont encore été observés (Schéma 78). Un cycle à 6 chaînons dans lequel c'est l'azote qui s'est comporté comme

nucléophile **148** et un système bicyclique dans lequel la fonction époxyde s'est ouverte et sert de groupe protecteur (cétal) à la fonction cétone **152**.

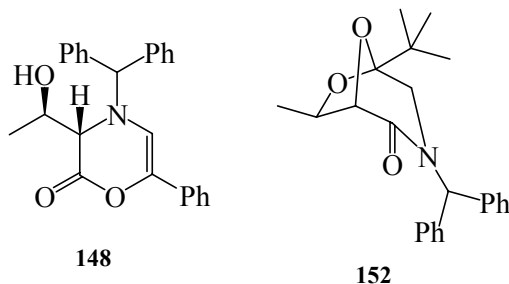


Schéma 78 : Produits secondaires isolés en petites quantités

Le cycle à 6 chaînons **148** est confirmé par la structure des signaux en RMN du proton commune avec le composé **141** : un ddq à 4,41 ppm et un doublet à 4,61 ppm, signe que la chaîne hydroxyéthyle est intacte. D'autre part, les signaux caractéristiques de la double liaison endocyclique : un proton à 6,24 et deux carbones à 104,4 et 139,7 ppm. La double liaison de l'énolate a donc été conservée pendant la réaction rejetant la possibilité d'une alkylation par le carbone.

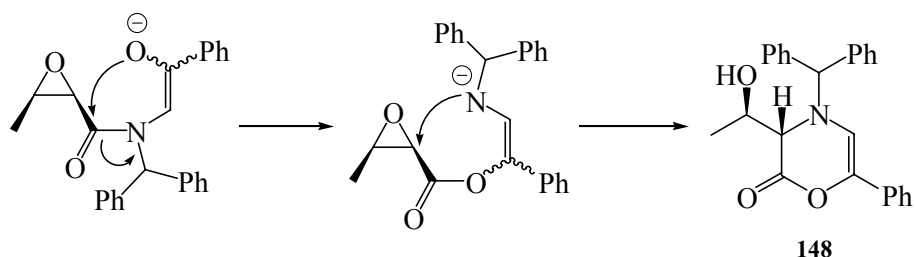


Schéma 79 : Mécanisme de formation de **148**

Ce composé résulte d'une *N*-alkylation et non pas d'une *O*-alkylation (Schéma 79). Pour cela, l'azote doit être libéré de la fonction amide. Il est donc probable que l'attaque se fasse

d'abord sur le carbonyle de l'amide avec éjection de l'azote.^a Celui-ci peut ensuite soit retourner en arrière soit attaquer lui-même l'époxyde pour nous donner **148**.

D'autre part, la structure du composé **152** est confirmée par la structure caractéristique d'un système des signaux à 2,93 et 3,26 ppm ($J=11,8$ Hz : caractéristique de deux protons géminaux) qui correspondent au CH₂ au pied de l'azote. Il n'y a pas eu de déprotonation. D'autre part, l'existence d'un système de spin AB nous confirme la présence d'au moins un cycle. La disparition de la fonction cétone (δ 212,7) et l'apparition d'un carbone cétalique (δ 109,9) nous permettent de nous orienter vers une transformation de type cétalisation de la cétone grâce à l'oxygène de l'époxyde (qui ici agira comme une fonction diol masqué). D'autres faits viennent confirmer ceci : d'une part la disparition du motif hydroxyéthyle (δ 4,15 (dq) et 4,61 (d)) ainsi que l'absence de double liaison dans la molécule).

En présence d'une base suffisamment faible, la quantité d'époxyamide déprotonné est limitée. D'autre part, le contre-cation (par exemple le Li⁺) peut jouer le rôle d'acide de Lewis et activer le carbonyle de la molécule vis-à-vis d'une attaque nucléophile (Schéma 80). Le seul nucléophile présent en dehors de la petite quantité d'énolate est l'oxygène de la fonction époxyde. En attaquant le carbonyle, il forme une espèce bicyclique dans laquelle la tension est très forte. Il est probable que cet époxyde s'ouvre laissant un carbocation qui sera immédiatement capté par l'alcoolate présent dans la molécule.

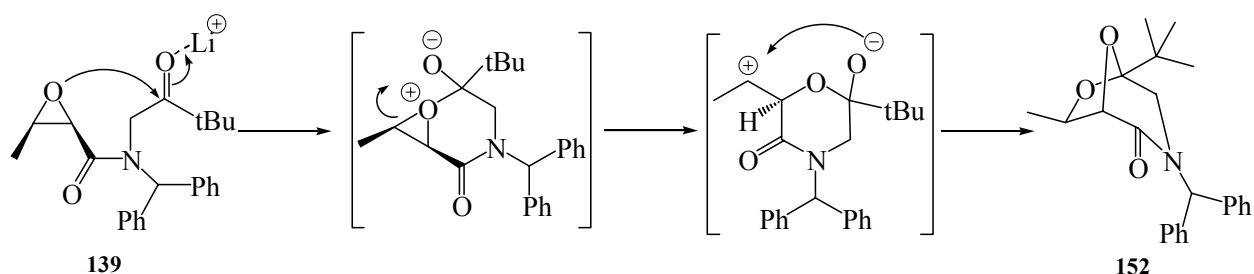


Schéma 80 : Mécanisme de formation de **152**

^a L'attaque 5-Exo-Trig est favorisée.

2.4) Cyclisation d'époxycétones dans la littérature

Les époxyamides que nous utilisons manquent complètement de sélectivité lorsqu'ils sont soumis à des conditions de cyclisation. Curieusement, ces problèmes de sélectivité lors de la cyclisation d'époxycétones ont été relativement peu étudiés dans la littérature.^[111]

L'équipe de Crotti a étudié la fermeture de cycle de différentes époxycétones.^[103] Celui-ci a regardé l'influence de la taille du cycle sur les produits formés (Schéma 81). Alors que pour les 4,5- et 6,7-époxycétones, les produits de *C*-alkylation sont largement majoritaires, pour les 5,6-époxycétones^a seuls sont formés des produits de *O*-alkylation. Les auteurs insistent, dans ce dernier cas, sur l'impossibilité de former le cycle à 5 chaînons à cause de la contrainte cyclique qui serait en cause dans l'état de transition (similaire aux règles de fermeture énoncées par Baldwin) ainsi que la faible stabilité de l'état de transition menant au cycle à 4 chaînons. L'impossibilité de former les deux cycles correspondant à la *C*-alkylation est donc pour ces auteurs uniquement due aux contraintes géométriques. De la même manière, la sélectivité dans le cas des époxycétones 4,5 et 6,7 est expliquée sur base de contraintes géométriques.

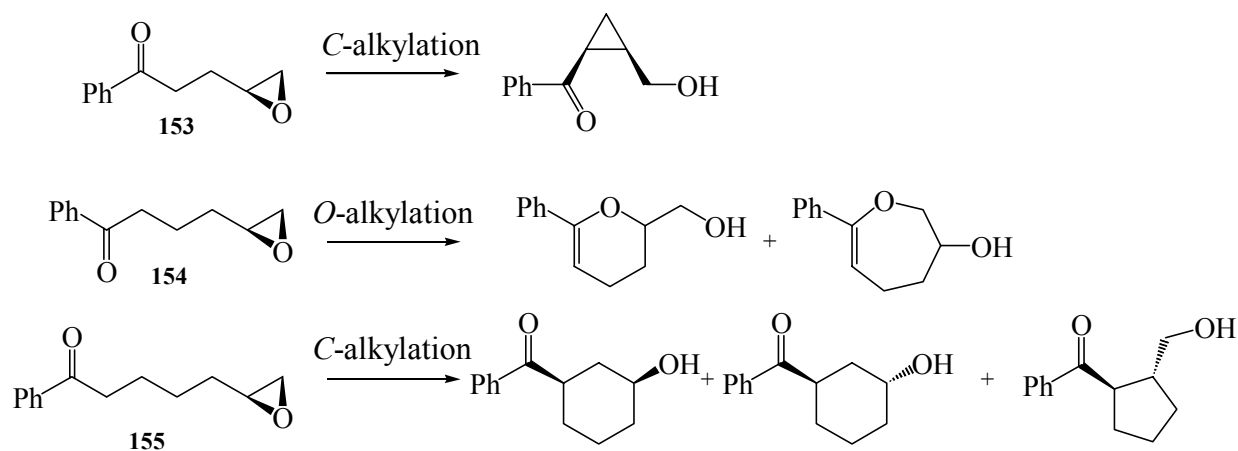


Schéma 81 : Cyclisation d'époxycétones, influence de la taille du cycle formé^{b,[103]}

^a Nos époxyamides **138** et **139** sont des 5,6-époxycétones.

^b Protocoles expérimentaux utilisés : A. LiHMDS, Sc(OTf)₃, toluène; B. tBuOK, tBuOH; C. NBS, DMSO/H₂O, KOH. Le protocole A, dans le cas des 5,6-époxycétones **154**, ne donne qu'un mélange complexe. Il n'y a pas de cyclisation dans ce cas.

Ils observent néanmoins une certaine quantité de produits de *C*-alkylation quand ils travaillent avec des époxycétones bicycliques (Schéma 82).^[104] Ainsi, la cyclisation de **156** donne comme unique produit le cycle à 6 chaînons résultant de la *O*-alkylation. Par contre, **157** fournit le seul exemple de *C*-alkylation dans l'étude de tels systèmes. Il s'agit d'une cyclisation 5-*Endo-Tet* normalement défavorisée.

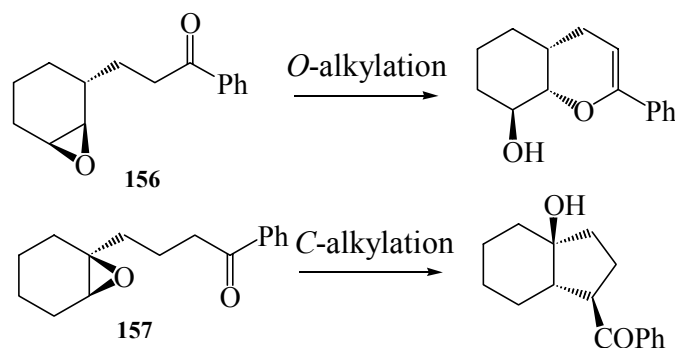


Schéma 82 : Cyclisation d'époxycétones bicycliques^[104]

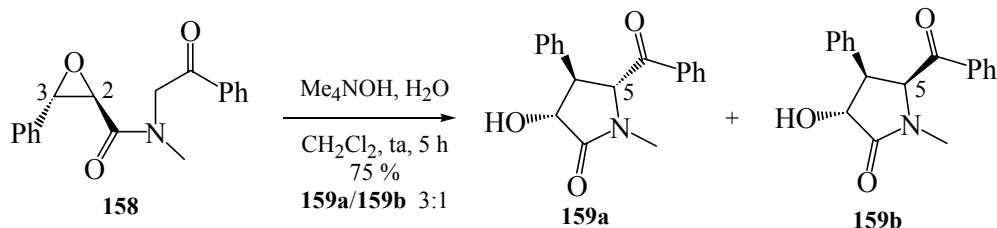


Schéma 83 : Synthèse du groupe de Huang

Le groupe de Huang, dans une synthèse vers la clausénamide, a utilisé un substrat très similaire au précurseurs de β -lactames (Schéma 83).^[112] Aucun des produits de *O*-alkylation n'est observé dans ce cas, ce qui rapproche l'époxyamide **158** de celle utilisée par Hanessian **119**. La sélectivité de l'attaque nucléophile sur le carbone C-3 de l'époxyde est habituellement défavorisée (cyclisation 5-*Exo-Tet*). Les auteurs attribuent cette exception de la règle de Baldwin à l'effet électronique du phényle qui favoriserait l'attaque sur C-3. La stéréosélectivité sur la formation du C-5 de ce γ -lactame est assez faible (rapport 3:1).

En définitive, il n'y a pas beaucoup de précédents dans la littérature sur la cyclisation qui nous intéresse et les facteurs gérant la sélectivité ne sont pas clairement établis.

2.5) Effet du groupe protecteur

Nous avons voulu comparer la cyclisation de nos époxyamides **138** et **139** par rapport à leurs homologues protégés par le groupe PMP. En opérant la cyclisation dans les mêmes conditions, celles utilisées par Hanessian, nous reproduisons complètement les résultats d'Hanessian (Schéma 84). La cyclisation donne uniquement le β -lactame recherché, produit de C-alkylation, sans aucun produit secondaire observable^a et cela quel que soit le groupe latéral R utilisé (phényle et *tert*-butyle).

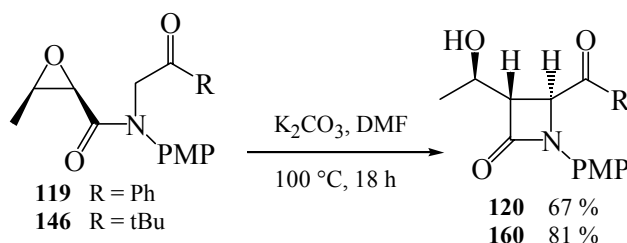


Schéma 84 : Produits de cyclisation avec le groupe protecteur *para*-méthoxyphényle

Le groupe protecteur a donc une influence déterminante sur la sélectivité de la réaction. Nous avons vu précédemment que les dérivés PMP et benzhydryle présentait certaines différences structurales : leur vitesse d'interconversion des rotamères est significativement différente, probablement à cause de l'encombrement stérique du groupe benzhydryle. Or, la réaction de cyclisation s'effectue par le rotamère A (*cf.* schéma 73).

A ce stade, le groupe protecteur que nous venons d'introduire ne semble pas être le groupe qui convient. En effet, il joue un rôle négatif dans la sélectivité de l'étape de cyclisation. Comme nous souhaitons éviter les groupes clivables en milieu oxydatif fort (comme le PMP), il faudrait

^a Nous n'observons donc pas les produits décrits par Kugelman et collaborateurs.^[60]

alors introduire d'autres groupes protecteurs dont l'influence sur l'étape de cyclisation soit équivalente à celui du PMP. C'est-à-dire, en l'absence d'autres renseignements, des groupes protecteurs peu encombrés et qui présenteraient un effet donneur d'électrons ou de conjugaison.

Une autre possibilité est de comprendre plus précisément les contraintes imposées par cette cyclisation, de déterminer les paramètres intervenants pour la sélectivité de cette étape et de compenser par des conditions optimales l'effet défavorable du groupe protecteur.

2.6) Effet de la base

La base utilisée par Hanessian et collaborateurs était le K_2CO_3 . Nous venons de confirmer la sélectivité qu'il a obtenue tant pour les composés substitués par un phényle que ceux substitués par un *tert*-butyle. Dans l'espoir d'améliorer la sélectivité avec le nouveau groupe protecteur, nous nous sommes d'abord interrogés sur l'effet de la force de la base utilisée et du contre-cation. Ainsi, un certains nombres d'études ont déjà montré l'influence parfois déterminante du contre-cation dans la sélectivité dans le cas de nucléophiles ambidents.^[113]

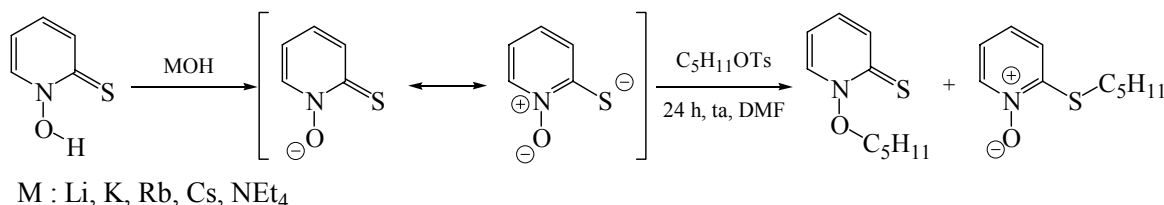


Schéma 85 : *O*-alkylation *versus* *S*-alkylation dans des systèmes de pyridinethione

Par exemple, Hartung et collaborateurs^[113] observent un effet du contre-cation lors de l'étude de la sélectivité de l'alkylation de pyridinethione (Schéma 85). Plus la taille du contre-cation augmente plus l'alkylation se fait du côté le plus dur du nucléophile ambident (dans ce cas l'oxygène). Pour obtenir sélectivement la *O*-alkylation plutôt que la *S*-alkylation, ils utilisent aussi un électrophile dur.

Dans nos systèmes, quand on change le contre-cation de la base, passant du K^+ au Li^+ , une amélioration très nette est observée dans le cas des époxyamides protégées avec le benzhydryle (Tableau 6). On passe de 16 % à 34 % en sélectivité pour l'azétidinone dans le cas du groupe latéral phényle et de 55 % à 62 % dans le cas du *tert*-butyle.^a Cette amélioration de sélectivité pour la *C*-alkylation se fait aux dépens de la *O*-alkylation : de 77 % à 56 % dans le cas du phényle^b et de 43 % à 33 % dans le cas du *tert*-butyle.

R	base ^c	140/149	141/150	142/151	Autre ^d
Ph	K ₂ CO ₃	16	56	21	7
	Li ₂ CO ₃	34	38	18	10
<i>t</i> Bu	K ₂ CO ₃	55	35	8	2
	Li ₂ CO ₃	62	24	9	5

Tableau 6 : Effet du contre-cation dans le cas du groupe protecteur benzhydryle (%)^e

R	base ^c	β-lactame
Ph	K ₂ CO ₃	100
	Li ₂ CO ₃	25
<i>t</i> Bu	K ₂ CO ₃	100
	Li ₂ CO ₃	0

Tableau 7 : Effet du contre-cation dans le cas du groupe protecteur PMP (%)^e

Dans le cas des époxyamides protégées par le groupe PMP, la réactivité est très faible en présence de Li₂CO₃. Le produit de départ est récupéré (Tableau 7).

^a La sélectivité dans le cas de l'époxyamide substitué par un *tert*-butyle est très souvent meilleure que pour les époxyamides substitués par un phényle. Nous aborderons l'influence du groupe latéral au point 2.6.

^b Il s'agit de la somme des sélectivités pour le cycle à 6 chaînons et celui à 7 chaînons

^c Conditions expérimentales : DMF, 100 °C, 1 nuit.

^d Dans le cas du phényle, c'est le cycle à 6 issu de la *N*-alkylation **148**. Dans le cas du *tert*-butyle, c'est le bicyclic décrit plus haut **152**.

^e Les valeurs de ce tableau sont des pourcentages obtenus sur les spectres RMN des mélanges réactionnels bruts.

Cette différence de réactivité : amélioration de la sélectivité dans le cas du benzhydryle, absence quasi-totale de réactivité dans le cas du PMP en changeant le contre-cation de la base montre encore l'influence déterminante du groupe protecteur.

Dans le cas d'un groupe fortement encombré comme le benzhydryle, l'amélioration de sélectivité en employant un contre-cation plus petit, c'est-à-dire aussi plus dur, peut-être expliquée par le fait qu'un cation dur va interagir plutôt de manière électrostatique avec l'atome le plus chargé de l'énolate, c'est-à-dire l'oxygène. Cela le rend moins nucléophile. Par contre, un contre-cation plus mou, comme le K^+ , interagira avec la HOMO de l'énolate qui présente un pôle plus important sur le carbone (interaction mou-mou). La réactivité du carbone s'en trouvera diminuée.

Les bases utilisées jusqu'à présent n'impliquent que des réactions en conditions thermodynamiques. M. Demillequand et B.-L. Deng ont pareillement testé différentes bases mais toujours de basicité relativement réduite. Dans tous les cas des mélanges de produits de *O*-alkylation sont observés. Nous nous sommes posé la question de savoir si la sélectivité serait équivalente en conditions cinétiques.

R	base	140/149	141/150	142/151	Autre ^a
Ph	Li ₂ CO ₃ ^b	34	38	18	10
	LiHMDS ^c	57	21	20	2
<i>t</i> Bu	Li ₂ CO ₃ ^b	62	24	9	5
	LiHMDS ^c	100	/	/	/

Tableau 8 : Effet de la force de la base, GP = benzhydryle

^a Dans le cas du phényle, c'est le cycle à 6 issu de la *N*-alkylation **148**. Dans le cas du *tert*-butyle, c'est le bicyclic décrit plus haut **152**.

^b Conditions expérimentales : DMF, 100 °C, 1 nuit.

^c Conditions expérimentales : THF, 0 °C, 3 h.

En présence de LiHMDS, la sélectivité est nettement améliorée. Dans le cas du substituant phényle, le rendement en β -lactame passe de 34 % à 57 %. Le résultat est même encore plus flagrant dans le cas du substituant *tert*-butyle où le β -lactame est le seul produit observé en RMN (Tableau 8).

Dans le cas des époxyamides protégées par le PMP, l'azétidinone voulue est le seul produit observé lors de la cyclisation en milieu basique fort (LiHMDS).

Des conditions cinétiques semblent être nécessaires pour obtenir le produit désiré. Le cycle à 4 chaînons est certes moins stable que le cycle à 6 ou même à 7. En se plaçant dans des conditions de réactions équilibrées, le rapport de produits obtenus reflèterait donc la différence de stabilité chimique de ceux-ci. Ainsi, si les conditions (Li_2CO_3 ou K_2CO_3) imposent un système équilibré, il serait possible de retrouver le mélange de produits au départ d'un seul de ceux-ci.

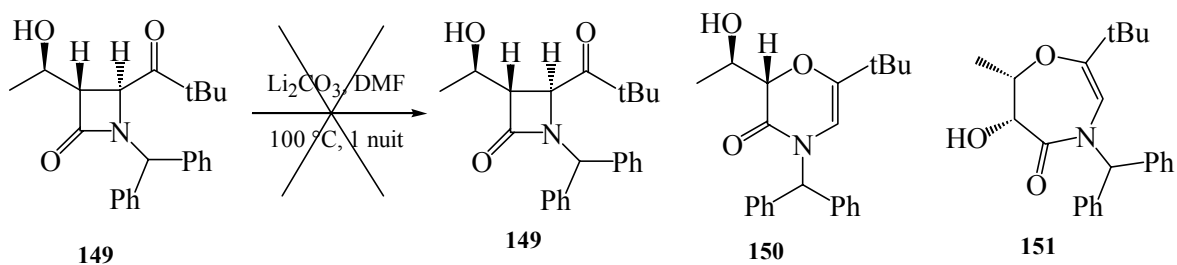


Schéma 86

Quand on soumet l'azétidinone **149** à du Li_2CO_3 dans du DMF à reflux, rien ne se passe (Schéma 86). Il n'y a pas formation ni de cycle à 6 **150** ni de cycle à 7 **151**. Le produit de départ ne s'est pas dégradé, il est récupéré intact. Le même phénomène est observé quand on place le cycle à 6 **150** dans les mêmes conditions (Schéma 87).

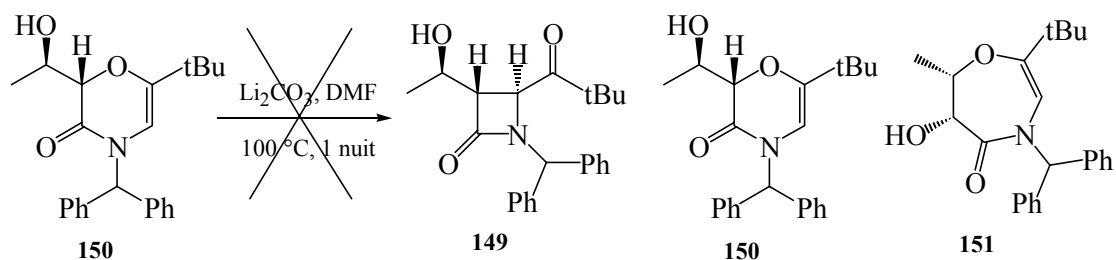


Schéma 87

La sélectivité observée en contrôle thermodynamique (en présence de Li_2CO_3 ou de K_2CO_3) est contrôlée par une première étape équilibrée. Pourtant la séquence de réactions n'est pas entièrement en équilibre puisqu'il n'est pas possible de retourner en arrière. Le cycle à 6 et le cycle à 7 ne peuvent donc pas être réemployés pour produire l'azétidinone.

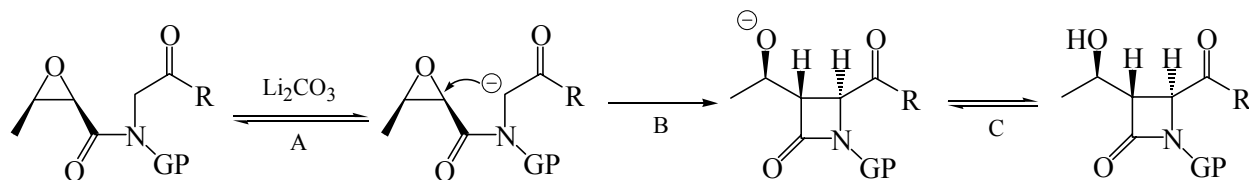


Schéma 88

Dans le schéma 88, nous présentons les étapes successives de la réaction de cyclisation : dans un premier temps déprotonation par la base, puis cyclisation pour donner soit le cycle à 4 ou à 6 ou encore à 7 et enfin la reprotonation de l'alcoolate résultant. Une de ces trois étapes doit être irréversible : il ne peut s'agir des étapes A et C qui sont de simples réactions acide-base équilibrées en présence d'une base faible. C'est donc l'étape B qui est irréversible; il s'agit, en effet, de l'ouverture du cycle tendu de l'époxyde. Comme en contrôle thermodynamique, l'étape responsable de la régiosélectivité est une étape équilibrée, elle doit donc se situer en amont de l'étape B.

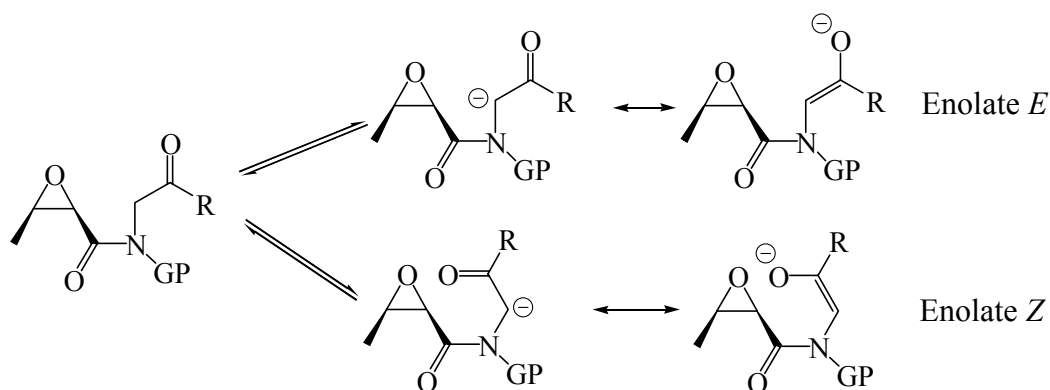


Schéma 89

Le schéma 89 lève le paradoxe soulevé par la sélectivité observée dans des conditions de contrôle thermodynamique. L'énolate formé peut être de deux types (*E* ou *Z*) suivant que l'oxygène se trouve ou non du même côté que l'azote. L'énolate *Z* peut donner les trois isomères résultant de la *C*- et de la *O*-alkylation. L'énolate *E*, par contre, ne peut donner qu'un seul des trois isomères : celui résultant de la *C*-alkylation. L'oxygène étant situé en *trans* par rapport à l'azote, la fermeture de cycle par *O*-alkylation est géométriquement défavorisée. La formation se fait par des réactions équilibrées en milieu basique faible. En conditions thermodynamique, l'énolate le plus stable se formera. Dans le cas du groupe benzhydryle, l'encombrement stérique du groupe protecteur déstabilise l'énolate *E* dans lequel le groupe latéral et le groupe protecteur sont du même côté de la double liaison et présentent des contraintes stériques.

L'effet de la base est ici indissociable des effets de solvant (DMF *versus* THF) et de température (100 °C *versus* 0 °C) qui doivent aussi influencer le rapport *E/Z* des énolates et la réactivité des paires ioniques.

2.7) Effet du groupe latéral

2.7.1) Introduction

Nous avons vu dans ce qui précède l'influence déterminante du groupe protecteur sur l'étape de cyclisation. Nous avons pu remarquer aussi l'effet, certes moins prononcé, du groupe latéral R positionné sur le carbone-4 de la future azétidinone. En vue d'optimiser complètement la cyclisation, déterminer le rôle de ce substituant pourrait nous permettre de circonscrire le champ des conditions réactionnelles utilisables.

Deux effets principaux peuvent être responsable des différences entre les deux groupes utilisés jusqu'à présent (*tert*-butyle et phényle). Le phényle peut présenter des effets électroniques avec le carbonyle voisin de type mésomère au contraire du groupe *tert*-butyle. D'autre part, l'encombrement stérique de ces deux groupes est assez différent. Examinons ces deux paramètres successivement.

2.7.2) Effet électronique du groupe latéral

Pour examiner l'effet électronique du groupe latéral, nous nous sommes penchés sur la cyclisation d'époxyamides dont la position C-4 est occupée par un phényle substitué par un groupe électrodonneur (dans notre cas un méthoxy) ou par un groupe électrocapteur (substitué par 2 chlores).

Dans le cas du groupe électrocapteur testé, les quelques essais effectués ne nous ont pas permis de synthétiser l'amine secondaire au départ du composé commercial **161**. Dans tous les cas, on retrouve majoritairement les produits de départ (Schéma 90). L' α -chloro-cétone ne semble pas suffisamment activée pour réagir même en présence d'ions iodures. Nous nous sommes alors penchés vers notre deuxième candidat.

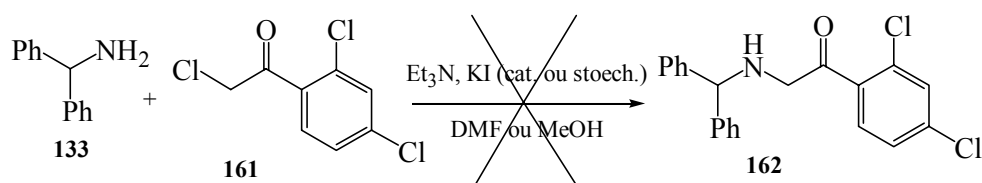


Schéma 90 : Formation de l'amine secondaire **162**

Dans le cas du groupe méthoxy, la synthèse des précurseurs se fait comme précédemment (Schéma 91). D'abord, il y a formation de l'amine secondaire **164** en présence de triéthylamine.^a Ensuite, ce composé est engagé sur l'époxybutyrate **125** activé au chlorure d'oxalyle pour donner l'époxyamide **165** avec un rendement moyen sur les deux étapes.

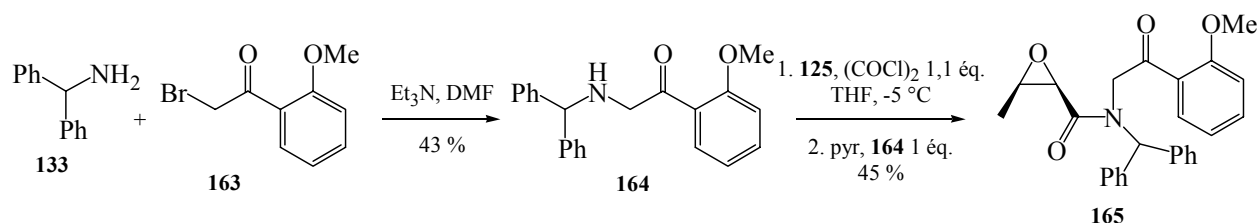


Schéma 91 : Formation de l'époxyamide **165**

Quand **165** est engagé dans la réaction de cyclisation avec LiHMDS, les trois produits de cyclisation sont observés dans un rapport 31:12:57^b (Schéma 92). Leur observation par RMN du ¹H est similaire à celle des composés de cyclisation précédents. La sélectivité *C*-alkylation *versus* *O*-alkylation n'est pas fortement différente par rapport à celle de l'époxyamide substituée par un phényle (Tableau 8). Curieusement, pour les produits de *O*-alkylation, le produit majeur n'est plus le cycle à 6 chaînons **167** mais le cycle à 7 chaînons **168**.

^a **164** est le seul produit formé (spectre RMN du mélange brut). Le faible rendement obtenu est le reflet de la recristallisation au méthanol non optimisée. Une autre méthode de recristallisation permettrait sans doute d'augmenter significativement le rendement.

^b en %, mesuré par RMN du ¹H du mélange réactionnel brut.

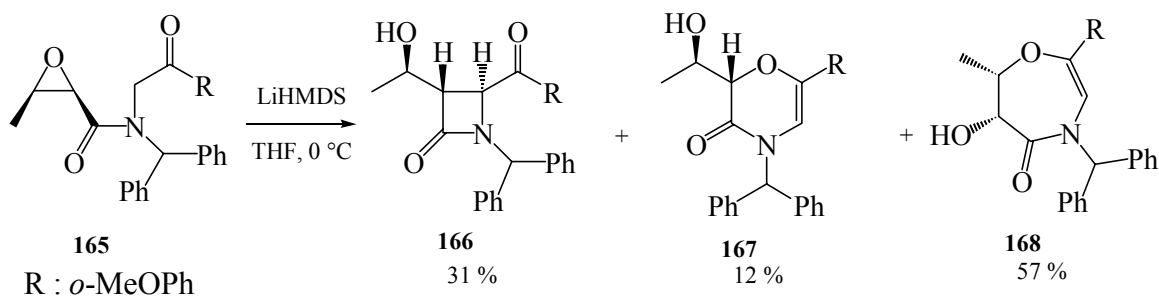


Schéma 92 : Cyclisation de l'époxyamide **165**

En définitive, les effets électroniques ne semblent pas être la cause majeure des différences observées entre les deux groupes latéraux et nous allons regarder les effets stériques.

2.7.3) Effet stérique du groupe latéral

Pour étudier l'effet stérique du groupe latéral, nous allons balayer la gamme des substituants alkyles par ordre décroissant d'encombrement jusqu'au plus petit, l'hydrogène. Le groupe *t*Bu déjà synthétisé sera le groupe le plus volumineux considéré.

2.7.3.1) Synthèse vers l'époxyamide pour R = *i*Pr

La bromocétone avec R = *i*Pr n'étant pas commerciale, nous l'avons synthétisée par bromation de la cétone correspondante. Gaudry et collaborateurs suggèrent d'effectuer la bromation dans le méthanol^[114] car la dibromation est plus lente dans ce solvant. De l'eau est ajoutée après une heure pour hydrolyser le diméthoxycétal formé. Ils obtiennent dans ces conditions un mélange 95/5 de **170** et **171** avec un rendement de 70 %. Nous n'avons pas réussi à obtenir cette sélectivité. Après réaction, nous obtenons dans le mélange réactionnel brut 49 % de **170**, 19 % de **171** et même 32 % de composé dibromé **172** (Schéma 93). Le produit désiré est isolé par distillation avec un rendement de 20 %.

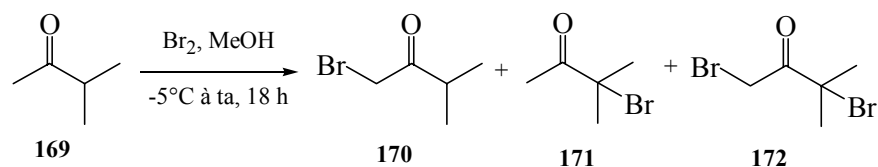


Schéma 93 : Bromation de la méthyle *iso*-propyle cétone

La suite de la synthèse est assez directe et reprend les étapes décrites précédemment (Schéma 94). L'amine secondaire **173** est formée avec un rendement de 92 % (aucune chromatographie n'est nécessaire à cette étape). L'époxyamide **174** est ensuite formé avec un rendement de 76 %.

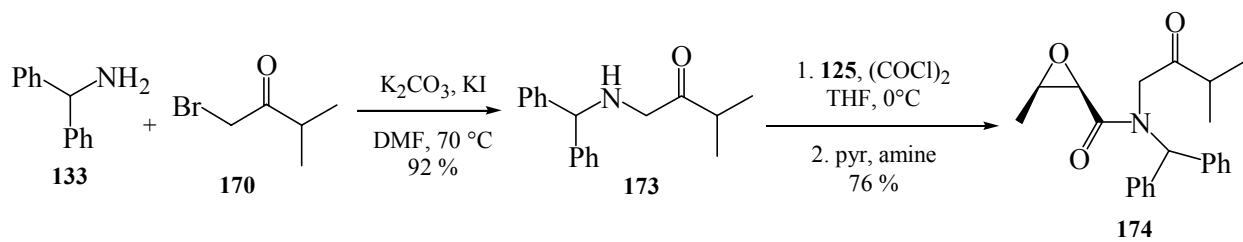


Schéma 94 : Synthèse de l'époxyamide avec R = -*i*Pr

2.7.3.2) Synthèse vers l'époxyamide pour R = Me

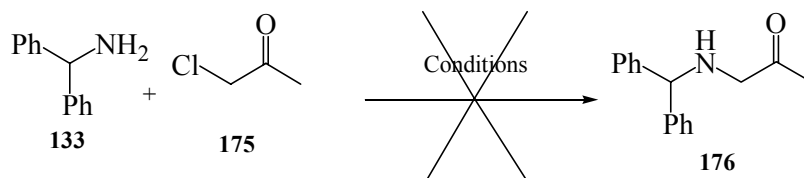


Schéma 95 : Formation de l'amine secondaire directement au départ de la chlorocétone

Dans le cas des molécules substituées par un méthyle, tous les essais faisant directement intervenir la chlorocétone libre se sont soldés par des échecs (Schéma 95 et tableau 9). Ceci est probablement dû au faible encombrement du méthyle. Des réactions secondaires comme la

formation de l'imine ou encore la *bis*-alkylation de l'amine ne sont plus défavorisées du point de vue stérique.

Conditions	Résultats
THF, ta	Mélange complexe
DMF, ta	
DMF, 80 °C	
phase pure, ta	

Tableau 9 : Conditions expérimentales en présence de 2 éq. de benzhydramine et de KI

Nous avons donc préféré continuer à travailler avec des cétones protégées sous forme de diméthoxycétal. Dans ce cas, les résultats ont été aussi assez décevants. Le solvant (THF, DMF, DMSO, CH₃CN), la base (K₂CO₃, LiHMDS, NaNH₂) ainsi que la température (jusqu'à 100 °C) ont été variés. Les produits de départ sont récupérés dans la majorité des cas. Dans la DMF, après 24 heures de réaction, il semble que **178** soit présent (approximativement 16 % du brut réactionnel, schéma 96). La séparation n'a pas été possible.

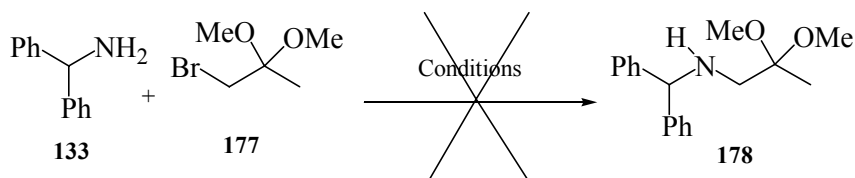


Schéma 96 : Formation de l'amine secondaire **178**

Devant ces résultats négatifs, et sachant que l'époxyamide substitué par un méthyle peut aussi présenter la cyclisation sur le carbone terminal et donc constitue un mauvais cas pour la cyclisation en azétidinone, nous avons décidé de nous pencher plutôt sur l'époxyamide-aldéhyde comme modèle d'époxyamide peu encombré.

2.7.3.3) Synthèse vers l'époxyamide pour $R = H$

De la même manière que pour le méthyle, nous sommes partis de l'aldéhyde protégé sous forme de diméthoxyacétal. De même aussi, la réaction directe entre la benzhydrylamine **133** et le bromoacétal **179** ne donne rien (Schéma 97 et tableau 10). Nous récupérons à chaque fois les produits de départ. Le bromoacétal n'est plus activé vis-à-vis de l'attaque nucléophile comme l'étaient les différentes bromocétones utilisées plus haut. Quand on engage l'amino acétal **181** sur le bromure de benzhydryle **180**, on commence à observer le produit voulu. Finalement, le rendement maximum est obtenu quand les deux réactifs sont engagés sans solvant, assurant la plus forte concentration.

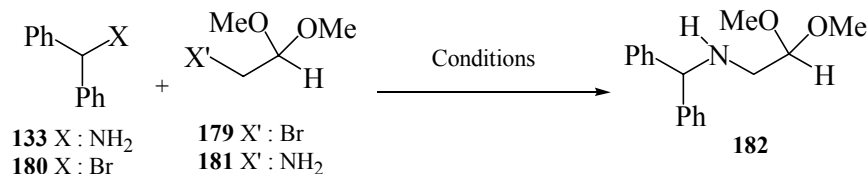


Schéma 97 : Synthèse de l'amine secondaire **182**

X	X'	Conditions	Rendements
NH ₂	Br	MeOH, ta K ₂ CO ₃ , MeOH, ta KI, MeOH, 70 °C	0 % produit de départ
Br	NH ₂	THF, ta K ₂ CO ₃ , THF, ta THF, 70 °C Et ₃ N, THF, 70 °C sans solvant, 70 °C	estimé 12 % estimé 3 % estimé 57 % isolé 44 % isolé 84 %

Tableau 10 : Conditions expérimentales pour la synthèse de **182**

Ensuite, l'amine est couplée comme précédemment à l'époxybutyrate (activé au chlorure d'oxalyle) avec un rendement de 69 % (Schéma 98). Les spectres RMN du proton et du ¹³C présentent le dédoublement déjà signalé dû à la restriction de rotation autour du lien amide. Le

rapport entre les deux rotamères est de 70/30. Curieusement, pour cette molécule, les déplacements entre les signaux du rotamère majoritaire et minoritaire peuvent être très importants (Tableau 11). Les écarts les plus importants sont observés pour le H sur l'acétal, ainsi qu'un des hydrogènes sur la fonction époxyde.

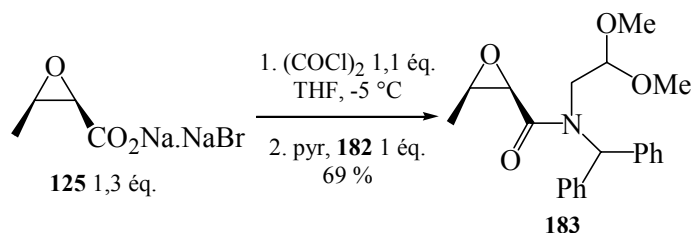


Schéma 98 : Synthèse de l'époxyamide **183**

Attribution	Rotamère maj	Rotamère min	Δ
Me	1,33	1,19	- 0,14
OMe	3,13 et 3,07	3,20 et 3,14	
H acétal	2,92	3,93	+ 1,01
H-3 épox	3,34	2,96	- 0,38
H-2 épox	4,19	3,45	- 0,74
CH ₂	3,54 et 3,61	3,60	
H benzh	7,16	6,52	- 0,64

Tableau 11 : Déplacements chimiques (ppm) en RMN ¹H de **183**

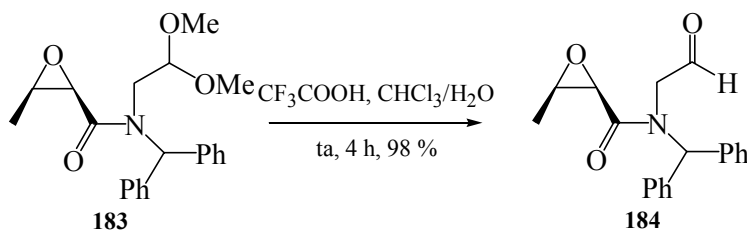


Schéma 99 : Déprotection de l'acétal

Le composé **183** est ensuite déprotégé avec de l'acide trifluoroacétique en excès (Schéma 99). La molécule formée **184** existe aussi sous forme de deux rotamères dans un rapport 69/31.

2.7.3.4) Cyclisation en fonction de R

Pour évaluer l'importance du paramètre stérique, ces composés sont engagés dans l'étape de cyclisation. Nous avons repris les conditions de cyclisation optimales, c'est-à-dire avec le LiHMDS, base forte avec un petit contre-cation, dans le THF à 0 °C (Schéma 100 et tableau 12).

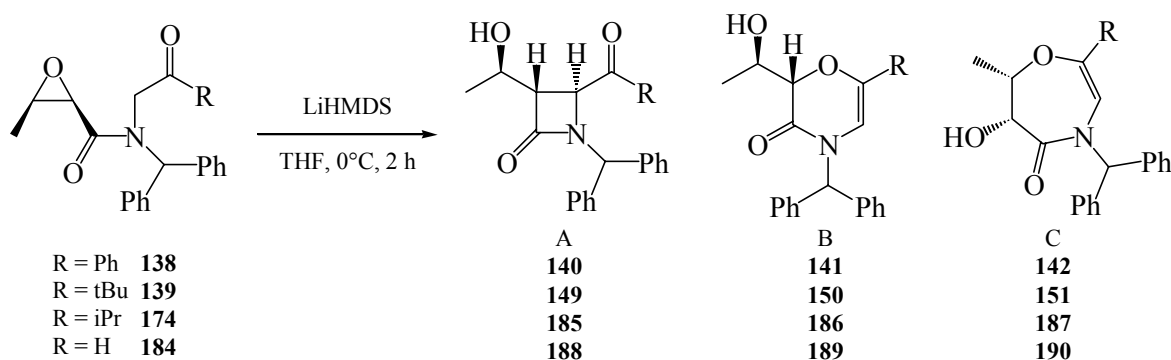


Schéma 100 : Cyclisation en fonction de la taille du substituant R

Les résultats se trouvent dans le tableau 12. Ils montrent clairement une corrélation entre la taille du substituant et le rendement en azétidinone. Plus le substituant est petit, plus la *O*-alkylation est favorisée. Ainsi, dans le cas de l'aldéhyde, seul le cycle à 6 chaînons **189** est isolé. L'azétidinone est détectée sur le spectre RMN du mélange réactionnel brut dans la région des protons de type aldéhyde vers 9 ppm. Il s'agit d'un doublet indiquant qu'il n'est plus couplé qu'à un seul hydrogène et donc que la réaction de cyclisation a bien eu lieu. Il n'y a pas de cycle à 7 chaînons **190** formé dans ces conditions bien qu'avec d'autres bases, il s'en forme une quantité non négligeable. Ainsi, dans un mélange DMF/THF, on observe 20 % de **190**^a en présence de Li₂CO₃ et 26 %^b en présence de K₂CO₃.

^a Pour 64 % de **189**, 14 % de **184** et approximativement 2 % **188**.

^b Pour 76 % de **189**. Il n'y a pas de **188**.

R	A	B	C
H	2	98	0
Ph ^a	57	21	20
<i>i</i> Pr	85	15	0
<i>t</i> Bu ^a	100	0	0

Tableau 12 : Rendements de cyclisation en fonction de la taille du substituant R

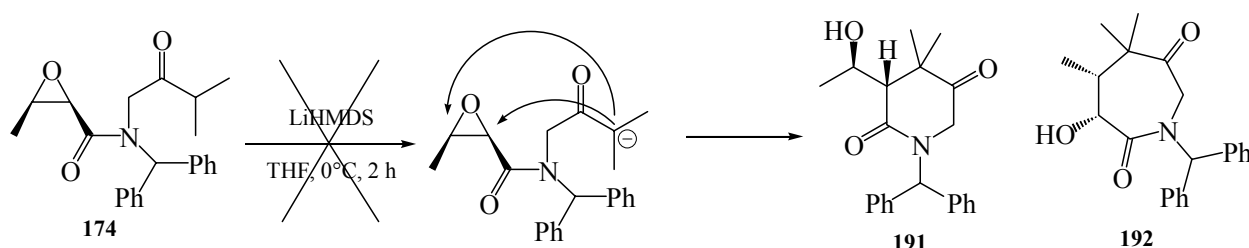


Schéma 101 : Formation de cycle à 6 et 7 chaînons par C-alkylation

En ce qui concerne la cyclisation de l'époxyamide substitué par un *iso*-propyle, conjointement à l'azétidinone, il se forme du cycle à 6 chaînons **186**. L'époxyamide substitué par un *iso*-propyle est le seul époxyamide testé dans lequel la cétone peut être déprotonnée des deux côtés du carbonyle. Nous n'avons pas observé de formation de cycle à 6 **191** ou à 7 chaînons **192** suite à la déprotonation du carbone de l'*iso*-propyle (Schéma 101).^b Ceux-ci seraient visibles par le CH₂ dans le cycle qui apparaîtrait sous forme d'un système AB sur les spectres RMN du proton. D'autre part, dans ces molécules, l'hydrogène *iso*-propylique aurait disparu. De la même manière, nous n'observons pas de produit de *O*-alkylation résultant de la déprotonation sur ce carbone et qui conduirait à des cycles à 6 et à 7 chaînons avec la double liaison exocyclique. La déprotonation se fait donc exclusivement sur le CH₂ au pied de l'azote.

^a cf. Tableau 8.

^b Baldwin qualifie cette cyclisation de (*Enolendo*)-*Exo-Tet* : les cycles à 6 et 7 sont favorisés. Néanmoins, les cyclisations de ce type sont plus difficiles puisque la formation des cycles de 3 à 5 est défavorisée contrairement à la cyclisation (*Enolexo*)-*Exo-Tet* que nous avons observée et qui est favorisée pour les cycles de 3 à 7.^[110]

Par contre, nous avons observé dans certains cas, sans doute par une manipulation malencontreuse qui a permis l'introduction d'oxygène dans le système, la formation d'un produit d'oxydation résultant d'une déprotonation du carbone de l'*iso*-propyle (Schéma 102). Il se forme alors un hydroxyle sur l'*iso*-propyle. Sur le spectre RMN ^1H , on constate la disparition du signal de l'hydrogène sur l'isopropyle ainsi que le couplage des deux méthyles. D'autre part, la molécule a conservé tous les signaux caractéristiques d'une azétidinone et de la chaîne hydroxyéthyle. Par spectrométrie de masse, nous pouvons confirmer l'adjonction nette d'un oxygène à la molécule. Ce produit se forme à partir de **185** probablement par déprotonation de l'*iso*-propyle.

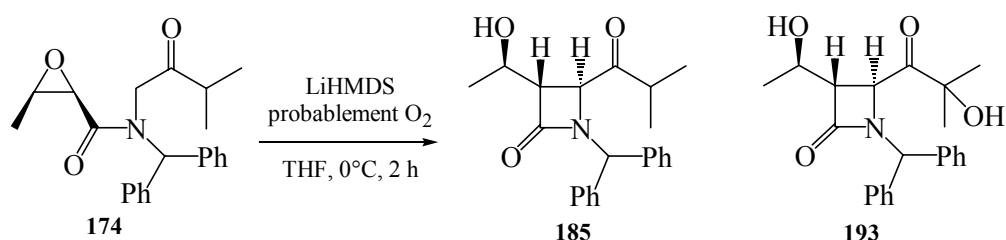


Schéma 102 : Formation d'un produit d'oxydation

2.7.4) Effet du groupe latéral sur la stéréosélectivité

Une autre modification du groupe latéral qui pourrait être profitable pour favoriser la C-alkylation est de changer la nucléophilie de l'hétéroatome du groupe électrocapteur. Ainsi, on a considéré un époxyamide substitué par un ester^a ou par une autre fonction dérivée d'un acide carboxylique, comme un groupe cyano par exemple.

^a Nous prendrons l'ester de *tert*-butyle pour avoir l'ester le plus encombré possible.

2.7.4.1) Synthèse des précurseurs époxyamides

Ces précurseurs sont synthétisés comme précédemment au départ de bromoacétate de *tert*-butyle **194** et de bromoacétonitrile **197** respectivement (Schéma 103). La formation des amines secondaires se fait avec des rendements quasi-quantitatifs en présence de K₂CO₃ et de KI dans le DMF. L'usage de K₂CO₃ s'avère préférable dans le cas de la formation de **198** pour lequel nous avons constaté la formation de produit de *bis*-alkylation.^a Ensuite l'amine secondaire est couplée avec l'époxybutyrate **125** avec des rendements moyens.^b

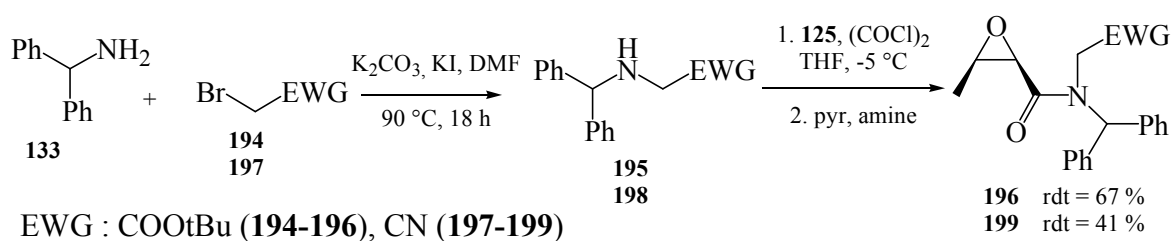


Schéma 103 : Synthèse des précurseurs

2.7.4.2) Cyclisation

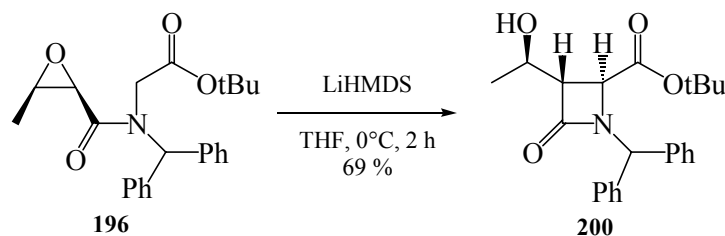


Schéma 104 : Cyclisation de **196**

Dans le cas de l'ester de *tert*-butyle, la cyclisation de **196** se déroule comme précédemment avec une sélectivité totale en faveur de l'azétidinone (Schéma 104). Ceci

^a Jusqu'à 13 % sans K₂CO₃ en présence de 2 équivalents de benzhydrylamine.

^b L'époxyamide **199** présente des signaux élargis sur le spectre RMN du proton, signe d'un échange plus rapide entre les deux rotamères. Un spectre pris à -55 °C présente les dédoublements de signaux habituels.

s'explique par la diminution de la nucléophilie de l'oxygène de l'ester mais aussi par l'encombrement stérique du *tert*-butyle.

Dans le cas de la cyclisation du nitrile, un comportement un peu différent doit être noté. Les produits obtenus sont, comme pour l'ester, exclusivement des produits de *C*-alkylation (Schéma 105). La nucléophilie de l'azote du nitrile est très réduite et, de plus, la liaison triple du nitrile imposerait une géométrie très tendue pour une fermeture de cycle par *N*-alkylation. Néanmoins cette étape ne présente plus aucune diastéréosélectivité. On obtient un mélange 1/1 d'azétidinone *cis* et *trans*. Les azétidinones synthétisées jusqu'à présent étaient toutes de stéréochimie relative *trans* comme le montre la constante de couplage entre les protons H-3 et H-4 de l'ordre de 2,5 Hz.^[108] Dans le cas de **201**, on obtient deux azétidinones ayant des constantes de couplage de 2,4 Hz et 5,4 Hz pour le couplage entre les deux protons H-3 et H-4 caractéristiques de jonction de cycle *trans* et *cis* respectivement.

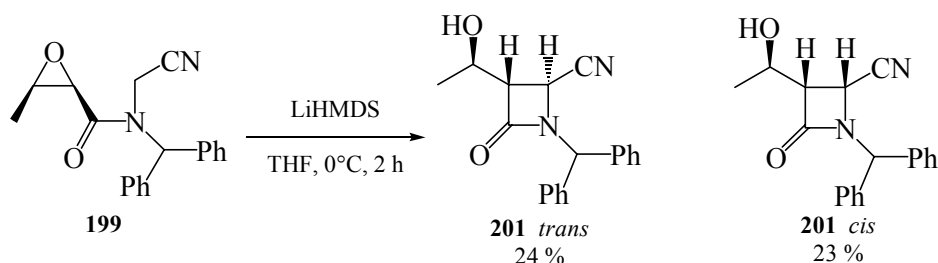


Schéma 105 : Cyclisation de **199**

Cette perte de diastéréosélectivité a déjà été rapportée pour de petits groupes électrocapteurs.^{[58],[60]} L'encombrement stérique est donc principalement responsable de la diastéréosélectivité lors de la formation du troisième centre asymétrique pendant la fermeture de cycle.

2.8) Conclusion

En définitive, l'étape de cyclisation qui semblait de prime abord être directement applicable à partir du travail de Hanessian^[55] s'est avérée dépendre de plusieurs facteurs essentiels et le mécanisme a pu en être quelque peu démêlé.

La sélectivité totale en faveur de l'azétidinone dans le cas des substrats protégés par le groupe PMP n'a pu être aisément transposée aux substrats protégés par le benzhydryle. Les produits résultants de la *O*-alkylation sont en général les produits majeurs. D'autres produits ont encore été isolés avec de faibles rendements. Cette différence de comportement entre ces deux types de substrats est attribuée aux différences d'encombrement stérique entre les deux groupes protecteurs, plutôt qu'à des effets électroniques.

L'importance de différents paramètres sur la cyclisation a été mise en évidence. Ainsi, le type de base joue un rôle important. Une base forte ayant un petit contre-cation est essentielle pour favoriser la formation d'azétidinone. La base habituellement utilisée est le LiHMDS.

Une autre nécessité pour le contrôle de la régiochimie de cette étape est de travailler avec des substrats fortement encombrés au niveau du groupe latéral R en position C-4. En effet, le rendement en azétidinone est quasi-proportionnel à l'encombrement de R. Celui-ci est aussi important pour le contrôle stéréochimique de la formation du troisième centre asymétrique.

3) Suite de la séquence

3.1) Introduction

Pour la suite de la séquence, il reste des étapes relativement simples à effectuer : la protection de la fonction alcool par un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle, la *N*-déprotection que l'on

espère effectuer par hydrogénolyse et l'oxydation de Baeyer-Villiger pour obtenir la fonctionnalité souhaitée en C-4.

Hanessian et collaborateurs^[55] protègent la fonction alcool avant de déprotéger l'azétidinone et d'effectuer l'oxydation de Baeyer-Villiger. Leur déprotection implique une oxydation avec du CAN. C'est une méthode oxydative relativement forte qui ne tolère pas la présence de l'alcool libre.^[115] Cela leur permet aussi d'oxyder ensuite le groupe latéral avec l'alcool protégé. Dans un premier temps, la protection de l'alcool sera donc effectuée avant l'oxydation de Baeyer-Villiger. Néanmoins nous souhaitons que la déprotection de l'azétidinone se fasse dans des conditions plus douces qu'en présence de CAN. Ainsi, l'alcool pourrait être libre durant cette étape et seulement protégé en fin de synthèse.

D'autre part, il peut être intéressant de conserver le groupe protecteur de l'azétidinone jusqu'en fin de synthèse. En effet, lors de la synthèse du deuxième intermédiaire clef, il est rapporté assez fréquemment que la présence d'un groupe protecteur encombré sur l'azote favorise l'induction asymétrique lors de la formation du quatrième centre chiral. Il faudrait examiner la possibilité de conduire l'oxydation de Baeyer-Villiger en présence d'un groupe encombré en position N-1.

Toutes ces combinaisons d'étapes chimiques permettront d'évaluer la meilleure séquence. En théorie, toutes ces étapes peuvent se faire dans un ordre quelconque. Qu'en est-il en pratique ?

3.2) Protection de l'alcool

L'alcool secondaire que l'on souhaite protéger sur **149** est très encombré : la molécule est encore pourvue du groupe protecteur sur l'azote et le groupe latéral R est volumineux. Les premiers essais sur ce système ont été négatifs, ce qui reflète la sensibilité de cette réaction à l'encombrement stérique, comportement connu par ailleurs (Schéma 106 et tableau 13).^[116] Les entrées 1 et 2 illustrent la méthode la plus classique d'introduction d'un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle. L'entrée 3 est décrite pour fonctionner avec les alcools encombrés (alcools

secondaires et tertiaires). C'est une méthode qui, de plus, ne requiert pas l'usage de base. Dans ces trois cas, le produit de départ est récupéré. La silylation avec un autre agent silylant ne donne pas de résultats non plus (entrée 4).

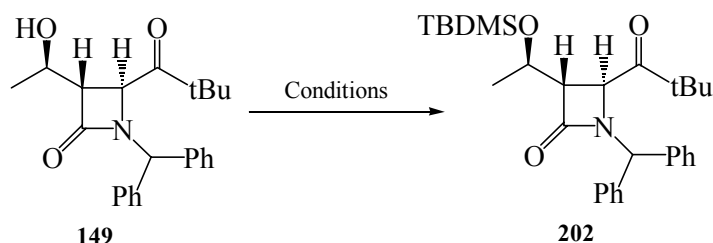


Schéma 106 : Silylation de la fonction alcool

N°	TBDMSCl (éq.)	Conditions	T	t (h)	Résultat
1 ^[117]	1,2	imidazole, DMF	ta	18	0 % conversion
2 ^[118]	2,4	Et ₃ N, DMAP, DMF	ta	18	
3 ^[119]	3,2	Li ₂ S, DMF	ta	5	
4 ^[120]	0,5	TBDMSN(Me)COCF ₃ , CH ₃ CN	ta	18	
5	3	LiHMDS, THF	0	2	dégradation
6	6	idem, 18-c-6	-12	4	
7	6	KHMDS, 18-c-6, THF	-12	4	
8	2	KHMDS, THF	-12	4	

Tableau 13 : Conditions de silylation

L'usage d'une base forte (LiHMDS) avec ou sans addition d'éther-couronne ne donne pas plus de résultats (entrées 5 et 6). En présence de KHMDS, par contre, le β -lactame se dégrade et aucun signe de formation du produit voulu n'est visible (analyse RMN).

Devant ces résultats négatifs, les conditions de concentration ont été forcées (Tableau 14). En augmentant successivement l'excès d'agent silylant et d'imidazole (entrées 1 à 3) et le temps de réaction (entrées 3 à 5), nous arrivons à obtenir une conversion quasiment complète de l'azétidinone de départ (réactions menées dans le DMF).

N°	TBDMSCl (éq.)	T	t (j)	Conversion
1	1,2	ta	1	0 %
2	3,5	ta	1	0 %
3	8	ta	1	75 %
4	<i>id</i>	<i>id</i>	2	85 %
5	<i>id</i>	<i>id</i>	3	95 %

Tableau 14 : Optimisation de la silylation

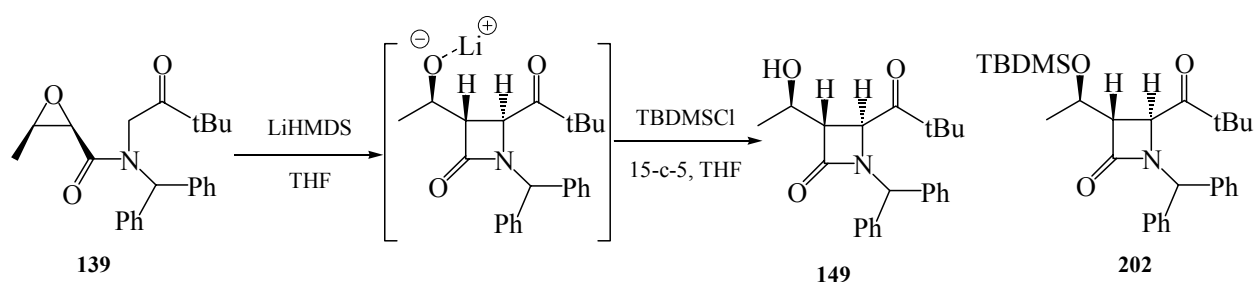


Schéma 107 : Séquence cyclisation-silylation

	agent silylant ^a	éther-couronne	149	202
1	TBDMSCl	18-c-6	70 %	30 %
2	TBDMSOTf	18-c-6	0	25 %
3	TBDMSCl	15-c-5	59 %	41 %

Tableau 15 : Rapport de **149** et **202** obtenu en RMN ¹H

Voyant que la silylation demande des conditions assez drastiques, nous nous sommes demandés s'il était possible de coupler l'étape de cyclisation avec la silylation. En effet, à la fin de la cyclisation, l'azétidinone est sous forme d'alcoolate. Cet alcoolate est ensuite neutralisé pendant

^a Conditions expérimentales : 2 éq. LiHMDS, THF, -12 °C, après 1 h : 6 éq. éther-couronne, 10 éq. agent silylant, 3 h.

le traitement aqueux. Nous pourrions utiliser cet alcoolate pour silyler directement l'alcool (Schéma 107). Un éther-couronne est nécessaire pour désolidariser la paire ionique de l'alcoolate dans le THF comme solvant. Dans le tableau 15 sont exposés les résultats avec 2 agents silylants différents et 2 éthers-couronnes. Avec le TBDMSOTf (entrée 2), nous n'observons ni le produit de départ, ni l'azétidinone non-protégée, mais il semble que l'on ait une dégradation importante dans ces conditions. Le meilleur résultat est donné par le TBDMSCl en présence de 15-c-5 (entrée 3). Bien sûr, ces résultats nécessitent d'être optimisés mais ils montrent qu'il est tout à fait possible d'envisager la séquence cyclisation-silylation en une étape.

3.3) Oxydation de Baeyer-Villiger

L'oxydation de Baeyer-Villiger a été tentée sur le substrat **202** fortement encombré. Elle peut formellement donner deux régioisomères **203** et **204**.

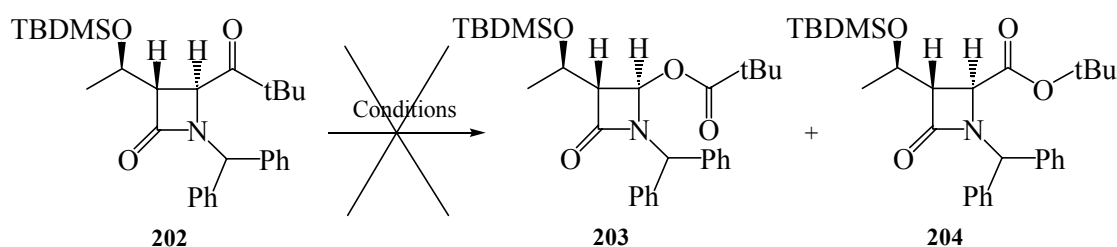


Schéma 108 : Tentative d'oxydation de Baeyer-Villiger

Dans le tableau 16, différentes conditions ont été rassemblées, aucune ne donnant le résultat escompté. En forçant les concentrations et le temps de réaction (entrées 1 à 3), l'azétidinone de départ est invariablement récupérée. Travailler en milieu basique (entrées 4 et 5) ou en milieu acide (entrées 6 et 7) ne permet pas plus à la réaction de se faire. Il est à noter qu'en présence d'un excès d'acide sulfurique (entrée 7), on isole un produit secondaire **207**. Il s'agit d'un produit de substitution nucléophile au niveau de l'alcool secondaire. D'autres oxydants (entrées 8 et 9) ont également été testés sans succès.

N°	Conditions	Conversion
1	mCPBA (1,2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , ta, 3 j	0
2	mCPBA (4 éq.), CH ₂ Cl ₂ , ta, 4 j	0
3	mCPBA (2,5 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 40°C, 6 j	0
4	mCPBA (2,5 éq.), Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , ta, 4j	0
5	mCPBA (2,5 éq.), K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , ta, 6 j	0
6	mCPBA (1,4 éq.), AcONa, AcOH, ta, 4 j	0
7	mCPBA (1,7 éq.), H ₂ SO ₄ , AcOH, ta, 4 j	64 %
8	UHP (11 éq.), TFAA (2,5 éq.), CH ₂ Cl ₂ , ta, 2 h	0
9	Oxone (2 éq.), Bu ₄ NBr; Na ₂ HPO ₄ , AcOEt, 40 °C, 1 h	0

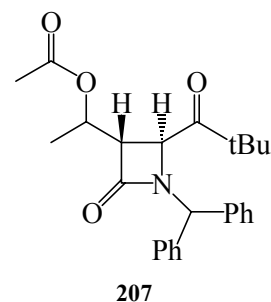


Tableau 16 : Conditions d'oxydation de Baeyer-Villiger

De même, quelques essais avec l'azétidinone **149** non-protégée sur l'alcool n'ont pas donné de résultats (encombrement en N-1).

3.4) Conclusion

Les substrats que l'on engage sont très encombrés. Nous voyons que, tant pour la silylation que pour l'oxydation de Baeyer-Villiger, l'encombrement stérique affecte négativement ces dernières étapes.

La silylation a finalement pu être effectuée en forçant sur les concentrations en agent silylant et en allongeant les temps de réaction. Elle a aussi pu être mise en oeuvre directement après la cyclisation ce qui permet de profiter doublement de la base : on peut exploiter directement le fait que la charge négative se trouve en fin de cyclisation sur l'oxygène que l'on désire protéger.

L'oxydation par contre ne fonctionne ni sur le composé complètement protégé ni sur le composé avec l'alcool libre et ce dans une série de conditions expérimentales avec un ensemble

d'oxydants. L'encombrement stérique est encore trop important. Le nouveau groupe protecteur ainsi que le groupe latéral sont trop volumineux.

Il faudra donc travailler avec les composés *N*-déprotégés avant d'effectuer l'oxydation de Baeyer-Villiger.

4) Déprotection

4.1) Introduction

Pour effectuer la suite de la synthèse, il est préférable de déprotéger d'abord l'azétidinone. Les deux méthodes initialement envisagées pour le clivage de notre groupe sont l'hydrogénolyse et la déprotection en milieu acide. Pour le clivage par hydrogénolyse, le groupe benzhydryle est plus sensible que le groupe benzyle et requiert des conditions moins dures avec des temps de réaction plus courts.^{[121],[122]} Il peut, d'autre part, être facilement clivé en présence d'acides tels que l'acide trifluoroacétique ou l'acide formique dans le cas des esters.^{[123],[124]} Il reste néanmoins que le groupe benzhydryle (ou ses dérivés) est assez rare comme groupe protecteur de l'azote du β -lactame.

Le groupe benzyle, ou ses dérivés (méthoxy- et diméthoxy-), par contre, sont très couramment utilisés dans la chimie des β -lactames.^[87] Les méthodes de clivage impliquent essentiellement des réactifs d'oxydation tels que la DDQ ou le CAN. De la même manière, le dérivé benzhydryle le plus utilisé comme groupe protecteur dans la chimie des β -lactames est le diméthoxybenzhydryle dont les méthoxy- assurent pareillement la déprotection en milieu fortement oxydant.

Le groupe benzhydryle a déjà été utilisé pour protéger diverses fonctions : alcools,^[125] acides,^[126] amines,^[127] azétidines,^{[128],[129]} sulfonamides,^[130] etc. Dans la plupart de ces cas, la

méthode de déprotection se fait dans des conditions d'hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur au palladium.

4.2) Par hydrogénolyse

Nous nous sommes donc naturellement tournés, dans un premier temps, vers une déprotection par hydrogénolyse (Schéma 109). Le tableau 17 regroupe les différents essais effectués par hydrogénolyse simple. Différents catalyseurs au palladium ont été testés (entrées 1-3 et 5) sans succès. De même, nous n'observons aucune activation de la réaction quand on augmente la pression d'hydrogène (p_{atm} à 50 psi : entrées 4 et 6) et cela même pendant des temps assez long. Aucun produit n'est détecté et le produit de départ est récupéré de façon quantitative. Il ne nous a pas été possible techniquement de travailler à pression plus élevée.

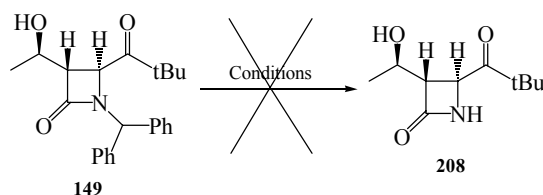


Schéma 109 : Déprotection par hydrogénolyse

Entrée	Conditions	Catalyseur ^a	Pression H ₂
1	AcOEt, ta, 18 h	Pd/C (30 %)	p_{atm}
2 ^[131]	AcOEt, ta, 18 h	Pd/BaSO ₄	p_{atm}
3	AcOEt, ta, 18 h	Pd/CaCO ₃	p_{atm}
4	AcOEt, ta, 50 h	Pd/C	p_{atm}
5	AcOEt, ta, 50 h	Pd(OH) ₂ /C	p_{atm}
6	AcOEt, ta, 7 j	Pd/C	50 psi
7	AcOEt, ta, 4 j	Ni Raney	50 psi

Tableau 17 : Essais d'hydrogénolyse en milieu neutre

^a Une série d'autres catalyseurs testés par B.-L. Deng a également donné des résultats négatifs (Pt, PtO₂, etc.)

Cette difficulté d'hydrogénolyse peut être expliquée d'une part par l'encombrement stérique : les deux faces de l'azétidinone sont masquées par les deux groupes latéraux (en C-3 et en C-4) et le groupe protecteur en N-1 est aussi très volumineux. D'autre part, il est déjà bien connu que les amides sont plus difficile à déprotéger que les amines.^[121]

Nous avons essayé d'activer l'hydrogénolyse en milieu acide. De nouveau, les essais effectués se sont soldés par des échecs (Tableau 18). Nous récupérons dans tous les cas le β -lactame intact.

Entrée	Conditions	Catalyseur	Pression H ₂
1	TFA, ta, 20 h	Pd/C (30 %)	50 psi
2 ^[132]	HCl, EtOH, ta, 7 j	Pd/C	50 psi
3	HCl, AcOH, ta, 2 j	Ni Raney	50 psi

Tableau 18 : Essais d'hydrogénolyse en milieu acide

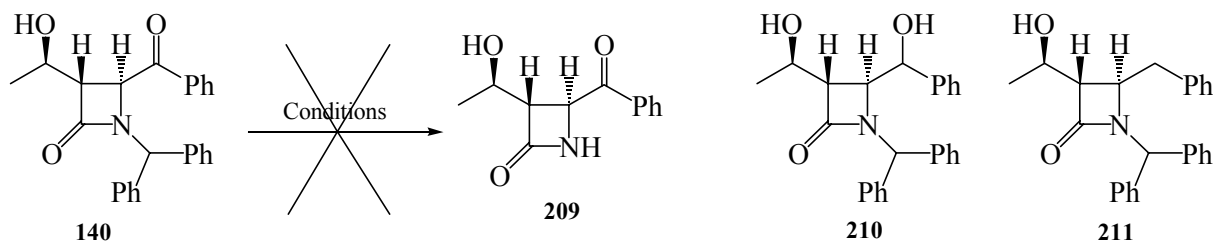


Schéma 110 : Déprotection par hydrogénolyse de **140** effectuée par B.-L. Deng^[99]

B.-L. Deng,^[99] dans notre laboratoire, avait précédemment essayé plusieurs conditions de transfert catalytique d'hydrogène ce qui permettait d'activer la réaction en travaillant à reflux.^[133] Dans tous les cas, il récupérait le produit de départ. De même, il a essayé de déprotéger par hydrogénolyse le composé **140** (Schéma 110) équipé d'un phényle sur la chaîne en C-4. Lors de l'hydrogénolyse, de nouveaux produits sont obtenus. Il s'agit des produits de réduction de la

cétone au niveau du groupe latéral, l'alcool **210** et le composé benzylique **211**. Le groupement *N*-benzhydryle n'est jamais clivé.

Au vu de tous ces essais, l'hydrogénolyse ne semble pas la méthode adéquate pour déprotéger nos systèmes. Bien sûr, nous aurions pu tester des conditions plus "agressives" : augmenter la température et la pression dans le cas du composé **149**. Pour le composé **140**, la déprotection par hydrogénolyse est plus complexe encore puisque la cétone est aussi sensible à la réduction et qu'il faut trouver une méthode sélective pour le groupe benzhydryle.

Ces résultats nous poussent à considérer les méthodes de clivage en milieu acide comme alternative à la réduction. Le groupe benzhydryle devrait être plus sensible que le benzyle à ces conditions de déprotection.

4.3) Par hydrolyse en milieu acide

4.3.1) Avec le groupe benzhydryle

Entrée	Conditions		Résultat
1	TFA, anisole	ta, 20 h	0 % conversion
2	TFA, anisole	70 °C, 4 h	0 % conversion
3	HBr, AcOH	ta, 3 h	prod. sec.
4	HCl (4N), MeOH	ta, 70 h	0 % conversion

Tableau 19 : Essais d'hydrolyse en milieu acide effectués par B.-L. Deng^[99]

Sur le composé **149**, B.-L. Deng avait déjà testé plusieurs conditions d'hydrolyse en milieu acide qui sont regroupées dans le tableau 19. Il n'a jamais obtenu le produit déprotégé. Un produit secondaire est observé (entrée 3) lorsque que le solvant est l'acide acétique mais le groupe benzhydryle est toujours présent. Il s'agit en fait d'une substitution de la fonction alcool par un acétate (même produit que celui de l'entrée 7 tableau 16).

Il est possible d'activer encore le groupe *N*-protecteur par rapport à l'hydrolyse en milieu acide en ajoutant des substituants électro-donneurs en *para*. Nous nous sommes donc tournés vers les composés protégés par un groupement diméthoxybenzhydryle.

4.3.2) Synthèse des dérivés protégés par le diméthoxybenzhydryle

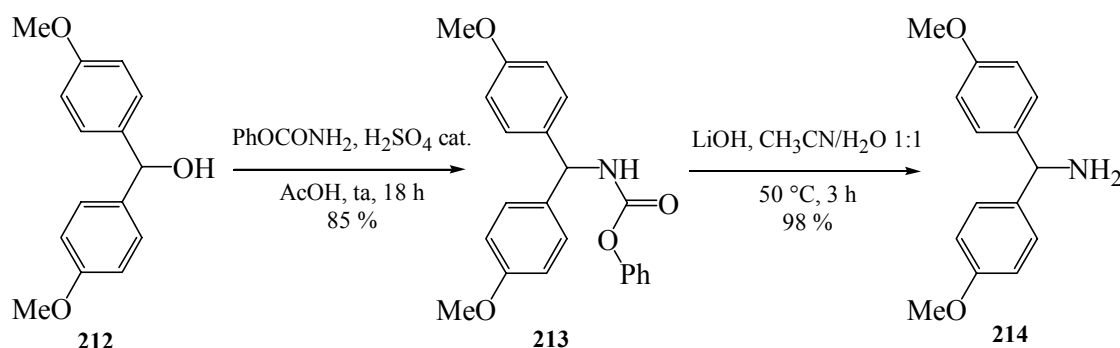


Schéma 111 : Synthèse de la 4,4'-diméthoxybenzhydrylamine

La diméthoxybenzhydrylamine n'étant pas commerciale, elle est synthétisée en deux étapes selon un procédé développé au laboratoire (Schéma 111).^{[134],[135]} Premièrement, l'alcool est substitué en catalyse acide par le carbamate de phényle pour donner **213** avec un bon rendement. Ensuite le carbamate est hydrolysé en milieu basique de manière quantitative pour fournir notre précurseur **214**.

Cet intermédiaire est ensuite engagé dans une synthèse identique à celle développée précédemment pour les composés protégés avec le benzhydryle. La formation de l'amine secondaire (**215a-b**) ne se fait pas aussi facilement que pour **136** et **137**. Le produit qui précipite n'est pas pur et nous n'avons pas réussi à le purifier de manière satisfaisante. Les essais dans d'autres solvants ou en présence de bases donnent des résultats similaires. Les produits non purifiés sont donc utilisés pour la formation des époxyamides **216a-b**. Celles-ci sont obtenues avec des rendements globaux assez faibles.

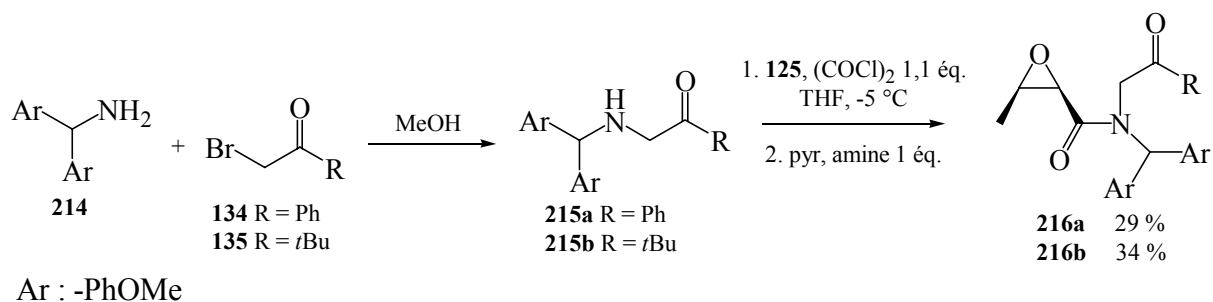


Schéma 112 : Synthèse des époxyamides

L'étape de cyclisation présente le même manque de régiosélectivité que dans le cas des composés protégés par le benzhydryle (Schéma 113 et tableau 20). La sélectivité en faveur de l'azétidinone n'est jamais complète (même avec LiHMDS dans le cas **216b**). Le maximum observé est de 74 % en **217b** conduisant à un rendement isolé de 60 %.

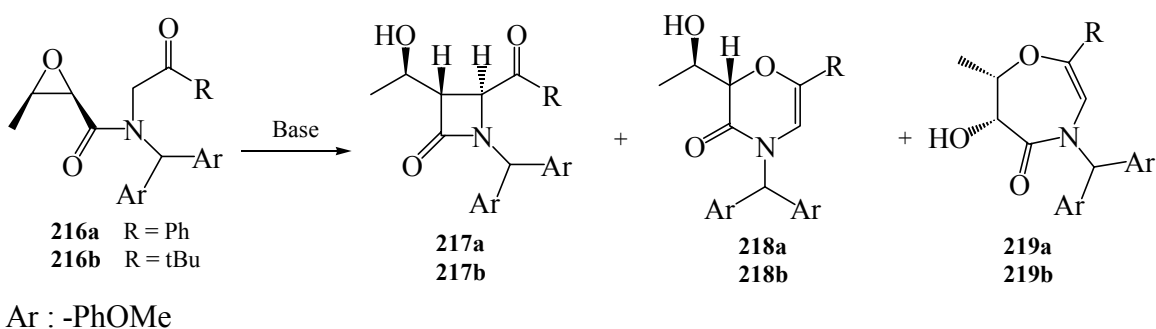


Schéma 113 : Cyclisation des époxyamides

R	base	217	218	219
Ph	K ₂ CO ₃ ^a	21	64	15
	Li ₂ CO ₃ ^a	30	47	23
	LiHMDS ^b	41	29	30
<i>t</i> Bu	K ₂ CO ₃ ^a	61	27	6
	Li ₂ CO ₃ ^a	55	28	3
	LiHMDS ^b	74	19	0

Tableau 20 : Cyclisation dans le cas des composés protégés par le DAM (%)^c

4.3.3) Clivage du groupe diméthoxybenzhydryle

Les quelques essais effectués sur **217b** montrent qu'à des concentrations déjà très élevées en acides (1 à 3 mol/l), il ne se passe rien. Quand on utilise l'acide comme solvant, il se forme des produits secondaires de substitution de l'alcool comme celui déjà rencontré dans le tableau 16. Le groupe protecteur n'est clivé dans aucunes des conditions testées.

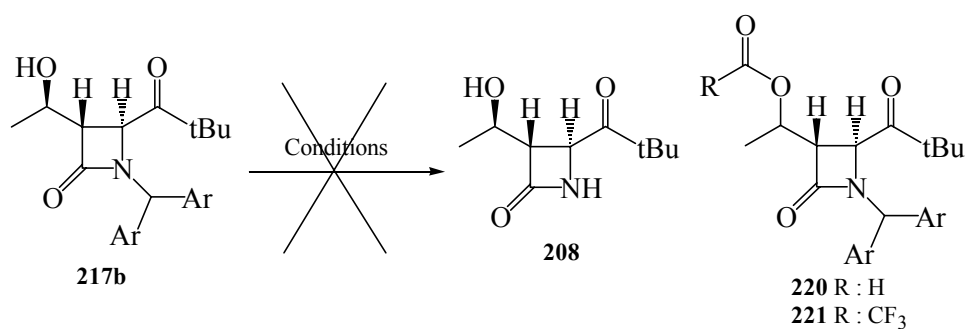


Schéma 114 : Déprotection en milieu acide

^a Dans le DMF, à 100 °C pendant 18 h.

^b Dans le THF, à 0 °C pendant 3 h

^c Les valeurs de ce tableau sont des pourcentages obtenus sur les spectres RMN des mélanges réactionnels bruts.

Entrée	Conditions	Acide	Résultat
1	CH ₂ Cl ₂ , ta, 3 h	HBr, AcOH	0 % conversion
2	THF, ta, 3 h	HCOOH ^a	<i>id</i>
3	THF, ta, 3 h	TFA ^b	<i>id</i>
4	ta, 3 h	HBr, AcOH	dégradation
5	ta, 3 h	HCOOH	220
6	ta, 1 h 30	TFA	221

Tableau 21 : Essais d'hydrolyse en milieu acide

Comme le groupe latéral en position C-3 est sensible aux conditions d'acide concentré, cette méthode n'est pas adéquate pour cliver notre groupe protecteur. Nous ne continuerons pas dans cette voie. Il aurait pu être envisagé de protéger cet alcool. Malheureusement, le groupe *tert*-butyldiméthylsilyle nécessaire pour la fin de la synthèse, s'il est relativement stable en milieu dilué, est clivé en milieu acide très concentré. Il ne convient donc pas. Il faudrait, pour continuer à exploiter cette voie, choisir un autre groupe protecteur qu'il serait nécessaire ensuite de cliver aussi. Cela alourdit considérablement la séquence et nous avons préféré nous diriger dans une autre direction.

4.4) Autre stratégie : déprotection en milieu radicalaire

4.4.1) Introduction

Pour déprotéger le groupe benzhydryle, nous envisageons d'exploiter une autre propriété de ce groupe. Ainsi, s'il peut facilement stabiliser une charge positive sur le carbone benzhydrylique dû à la conjugaison des noyaux aromatiques, il peut aussi stabiliser un radical. Un radical en cette position sera plus facile à former et aura une durée de vie plus longue que sur

^a concentration de 2,6 mol/l soit 10 éq.

^b concentration de 1,3 mol/l soit 5 éq.

un carbone quelconque. En présence d'initiateurs de radicaux, cette position serait donc touchée beaucoup plus facilement que n'importe quel autre atome de nos molécules. Ainsi, nous pourrions sélectivement halogéner cette position. Le motif halogéno-benzhydryle formé serait alors beaucoup plus facile à cliver.

Néanmoins, si le mécanisme radicalaire s'enclenche comme nous le désirons, nous allons générer un radical en α du cycle β -lactame. Cela pourrait causer une ouverture rapide du cycle par β -scission qui serait facilitée par la tension cyclique du β -lactame. Les conditions devront donc être soigneusement ajustées à la sensibilité de notre système.

4.4.2) Dans la littérature : déprotection radicalaire des benzyles

Des conditions radicalaires ont déjà été employées pour cliver des groupes protecteurs benzyles.^{[136]-[140]} Notamment, il existe plusieurs exemples de déprotection des éthers benzyliques. Ainsi, Be Miller et collaborateurs rapportent pour la première fois l'usage de conditions radicalaires pour cliver des groupes benzyles dans le cadre de la chimie des sucres.^[136] La débenzylation par hydrogénolyse d'oligosaccharides et de polysaccharides est difficile car le substrat, peu soluble, effectue un dépôt sur le catalyseur, le rendant assez vite inactif. L'usage de brome dans des conditions radicalaires (irradiation lumineuse) permet de débenzyler les substrats avec rétention complète de configuration. Leur méthode n'affecte pas les alcools libres et les groupes méthoxy ni les groupes hétéroatome-oxygène. Ils mentionnent néanmoins que la réaction doit être effectuée suffisamment lentement pour permettre à l'acide libéré d'être évacué dans l'atmosphère sans dégrader leur substrat.

Hashimoto et collaborateurs, toujours dans la chimie des sucres, exploitent cette réaction pour débenzyler l'oxygène en position anomérique.^[137] Ils utilisent le NBS (en présence de BaCO_3 pour capter l' HBr formé) et ils rapportent que cette méthode est efficace en présence de groupes azoture et carbamate qui ne supportent pas soit l'hydrogénolyse, soit le clivage en milieu acide fort. En fonction des conditions, ils isolent les produits **223** à **226** (Schéma 115). Le produit bromé **222** est formé d'abord en présence de NBS (étape I). Ensuite, ce produit se réarrange

lentement pour donner le composé bromé **223** (étape II). Ils isolent finalement après acétylation le composé **226** (étape III). Quand de l'acétate de potassium est ajouté directement pendant la bromation, le produit **224** est formé (étape IV) ce qui montre bien que l'on passe par un intermédiaire bromo-benzyle **222**. La réaction s'effectue à reflux du CCl_4 et un initiateur radicalaire ne semble pas nécessaire.

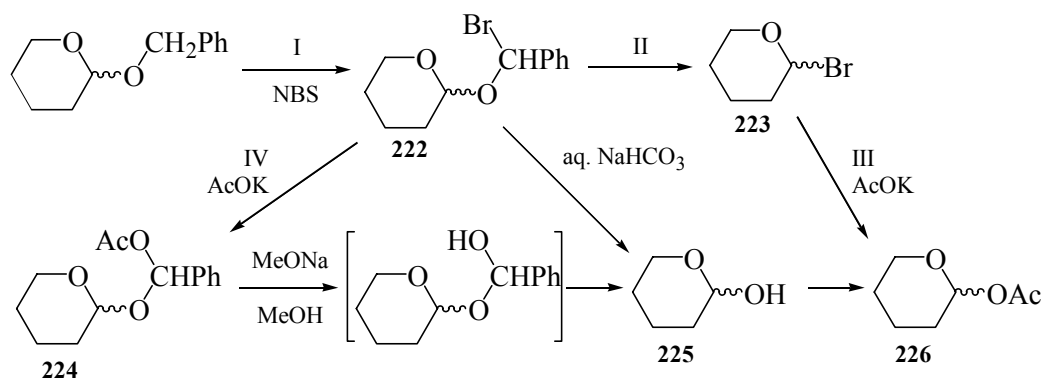


Schéma 115 : Mécanisme de déprotection de Hashimoto et collaborateurs^[137]

La déprotection des esters ou des amides de benzyle est beaucoup moins décrite. Anson et collaborateurs ont déprotégé, en présence de NBS et d'un initiateur radicalaire, une série de substrats dont certains possédaient des groupes fonctionnels sensibles à l'hydrogénolyse (cyano, nitro).^[138] Ils suggèrent que la déprotection se fait en passant par le bromure d'acide correspondant **227** qui est hydrolysé lors du traitement aqueux (Schéma 116).^a Ils ont, en effet, réussi à former directement un amide **228** en traitant par de la diméthylamine. Les auteurs expliquent la formation du bromure par deux mécanismes potentiels. Le premier (voie I) implique le clivage direct de l'ester de manière homolytique pour donner un radical carbonyle. Celui-ci est alors piégé par le NBS et génère un nouveau radical succinimide. La deuxième proposition de mécanisme (voie II) se rapproche du mécanisme détaillé au schéma 115 par Hashimoto et implique un intermédiaire bromé **229** qui subit ensuite une élimination.

^a Ce mécanisme est similaire à celui rapporté par Markó et collaborateurs dans le cas de l'oxydation des aldéhydes en acides par le NBS.^[141]

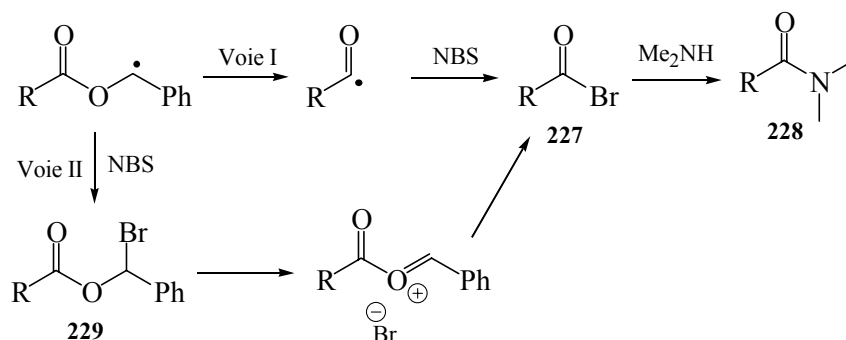


Schéma 116 : Déprotection d'un ester de benzyle

Le groupe de Baker a effectué la réaction équivalente sur des amides benzylées.^[139] Cette méthode est intéressante parce qu'elle offre une alternative à la déprotection de ces amides par hydrogénolyse qui est rapportée assez difficile^[121] et qui se révèle tout aussi difficile pour les β -lactames étudiés dans le cadre de ce travail. Cette méthode a aussi été appliquée dans le cadre de la déprotection des *N*-benzyl-isoxazoles malgré le fait que, dans ce cas, les trois méthodes de déprotection^a se soient révélées également efficaces.^[140]

Toutes ces réactions impliquent un réactif de bromation radicalaire comme le brome ou le NBS en présence d'un initiateur de radicaux comme l'AIBN ou le DBP. Ces réactions se passent à reflux dans un solvant chloré comme le CCl_4 ou le chlorobenzène. Les mécanismes n'ont jamais vraiment été étudiés en détail et cette réaction semble se dérouler *via* des intermédiaires assez réactifs. Ces intermédiaires impliquent souvent un radical en α du groupe à déprotéger, ce qui pourrait être très dangereux dans le cas de β -lactame. D'autre part, la formation de bromure d'acide dans le cas de la déprotection des esters de benzyle décrite par Anson et collaborateurs (Schéma 116) se fait par réaction du bromure sur le carbonyle activé de l'ester. Ce mécanisme doit être évité dans le cas des β -lactames car il impliquerait aussi une rupture de cycle.

^a Par hydrogénolyse (H_2 , Pd/BaSO₄); par hydrolyse acide (HBr, AcOH) et par bromation radicalaire (NBS, AIBN).

4.4.3) Déprotection par initiation radicalaire thermique

Pour les premiers essais de déprotection réalisés sur le composé **149**, nous avons fixé notre choix sur la *N*-bromosuccinimide comme réactif d'halogénéation. Elle est connue pour réagir en conditions radicalaires en présence par exemple d'un initiateur. D'autre part, elle présente l'avantage de ne pas générer d'acide bromhydrique en cours de réaction.

Entrée	Réactif d'halogénéation	Conditions	Résultat
1	NBS, AIBN (cat.)	PhCl, 120 °C, 3 h	Dégradation
2		PhCl, 60 °C, 18 h	<i>id</i>
3		CCl ₄ , 80 °C, 18 h	<i>id</i>
4		CCl ₄ , 70 °C, 1 h	0 % conversion
5		PhCl, ta, obscur., 18 h	0 % conversion

Tableau 22 : Essais d'halogénéation avec initiation thermique

Dans le tableau 22 sont regroupés les essais d'halogénéation à température élevée. L'initiateur utilisé est l'AIBN de préférence au peroxyde de dibenzoyle car, pour une même température, il a une période de demi-vie plus courte. Les deux solvants utilisés sont des solvants classiques pour des réactions radicalaires. Nous ne voyons pas la formation du produit voulu dans aucun cas. Il se forme un mélange complexe de produits de dégradation (entrées 1-3). En travaillant dans des conditions plus douces (température moins élevées et temps de réaction court), le produit de départ est récupéré (entrées 4-5).

Lorsque l'azétidinone s'est dégradée, le spectre RMN du mélange brut nous apporte de informations sur ce qu'il s'est passé pendant la réaction. Nous observons à 2,75 ppm le signal de la succinimide résultant de la réaction du NBS. Les signaux caractéristiques de l'azétidinone de départ ont disparu.^a Il n'y a plus de signaux caractéristiques du proton sur le benzhydryle. Les autres signaux sont nombreux et difficilement interprétables, mais il n'y a pas d'azétidinone déprotégée. On peut voir dans la région des aromatiques des changements significatifs. Alors que

^a Un dd à 2,89 ppm, un multiplet à 4,21 ppm et un doublet à 4,52 ppm. Le H sur le benzhydryle est visible à 5,69 ppm.

les protons du benzhydryle du produit de départ apparaissent entre 7,2 et 7,4 ppm, les mélanges réactionnels (entrées 1-3) présentent tous 3 signaux supplémentaires : un triplet à 7,48, un doublet à 7,58 et un autre doublet à 7,81 ppm. Ce sont les signaux caractéristiques des dérivés de la benzophénone. Cette benzophénone résulte d'une oxydation au niveau du groupe benzhydryle probablement par abstraction radicalaire de l'hydrogène.

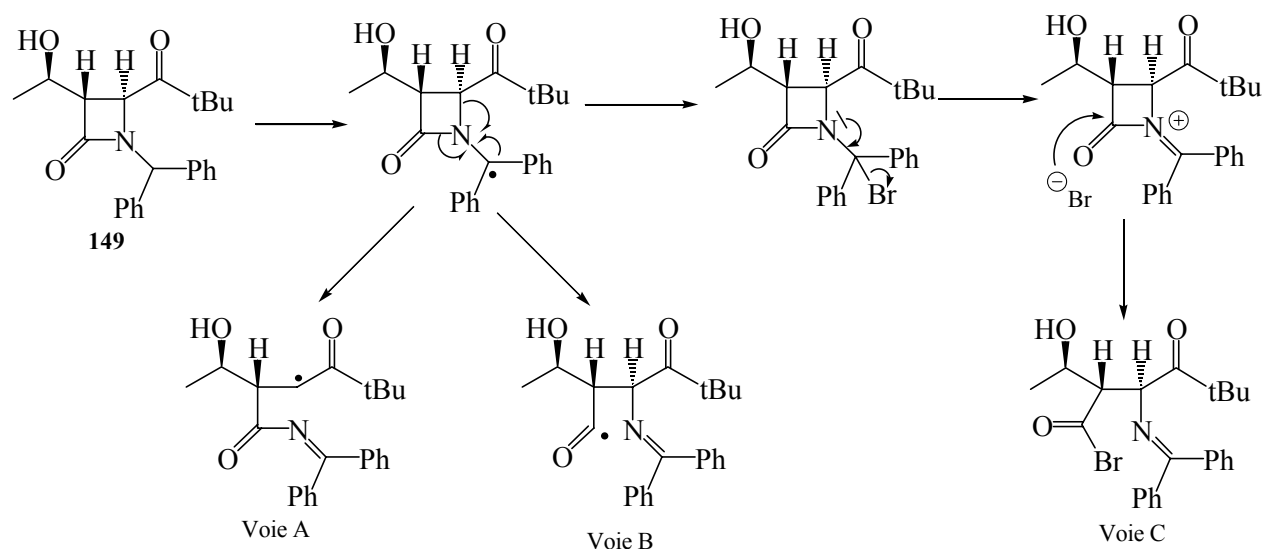


Schéma 117 : Mécanismes de dégradation postulés

Cette constatation nous montre que la position du benzhydryle est suffisamment sensible pour réagir en conditions radicalaires. Les conditions radicalaires semblent néanmoins ne pas convenir au cycle β -lactame. Le radical se trouve en position α du cycle et on peut imaginer au moins deux mécanismes d'ouverture du cycle par β -scission (schéma 117). Si on suit la voie A, la liaison N-1/C-4 se rompt pour laisser un radical en α de la cétone. Ce radical peut ensuite soit évoluer soit en captant un hydrogène, soit en se scindant en position β et en larguant un radical tertiaire (*tert*-butyle). Suivant la voie B, l'autre voie possible de β -scission, le radical généré se trouve sur le carbonyle. Il peut évoluer ensuite, par exemple, en libérant du CO. Ces deux mécanismes peuvent déjà nous conduire à plusieurs produits de dégradation. Un autre mécanisme est envisageable qui se rapproche de celui postulé par Anson et collaborateurs^[138] qui proposaient dans leur système la formation de bromure d'acide (Schéma 115, voie II). Le brome est un groupe partant qui peut générer un iminium. Le bromure peut alors s'ajouter sur le

carbonyle en éjectant l'iminium (et en ouvrant le cycle β -lactame). Le bromure d'acide serait ensuite hydrolysé lors du traitement aqueux.

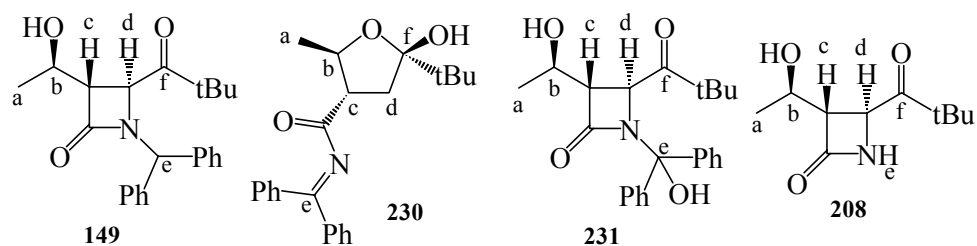
4.4.4) Déprotection à température ambiante

Nous avons alors essayé de limiter la production d'espèces radicalaires en travaillant à plus basse température. A température ambiante, le temps de demi-vie de l'AIBN est beaucoup plus long. La quantité de radicaux initiateurs est donc extrêmement faible. Quand on laisse une nuit à température ambiante, les produits de la réaction sont toujours des produits de dégradation avec la disparition du proton benzhydrylique comme plus haut (tableau 23, entrée 1). Le même comportement s'observe en absence d'initiateur radicalaire (entrée 2) ce qui montre qu'un autre facteur est responsable de l'initiation de la réaction à température ambiante. La lumière peut elle-aussi générer des radicaux ? En absence de lumière, nous voyons effectivement qu'il n'y a plus aucune réaction (entrée 3). En présence d'eau (entrées 4 et 5), la réaction a lieu, sans dégradation, et la conversion est totale.^a A nouveau, nous voyons que la présence ou non d'initiateur radicalaire ne change rien à la réaction, c'est bien la lumière qui initie la réaction à cette température comme le montre l'entrée 6.

Entrée	Réactif d'halogénéation	Conditions	Conversion
1	NBS, AIBN	PhCl, ta, 18 h	Dégradation
2	NBS	PhCl, ta, 18 h	<i>id</i>
3	NBS, AIBN	PhCl, obscur., ta, 18 h	0 %
4	NBS, AIBN	PhCl, H ₂ O, ta, 18 h	100 %
5	NBS	PhCl, H ₂ O, ta, 18 h	100 %
6	NBS, AIBN	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, obscur., ta, 18 h	0 %

Tableau 23 : Halogénéation à température ambiante

^a La structure du composé formé est détaillée plus bas.



	δH_a	δH_b	δH_c	δH_d	δH_e
149	1,38 d	2,89 dd	4,21 dq	4,52 d	5,69 s
230	0,67 d	3,87 dq	2,61 dd	1,44 dd 4,54 d	/
231	1,43 d	2,87 dd	4,26 dq	4,69 d	5,12 s l
208	1,36 d	3,21 m	4,24 quint.	4,58 d	6,47 s l

	δC_b	δC_c	δC_d	δC_e	δC_f
149	66,2	61,9	55,3	62,8	212,7
230	67,9	56,2	25,3	177,0	102,0
231	66,2	60,8	57,2	87,4	216,0
208	65,9	64,1	52,6	/	213,0

Tableaux 24 : Déplacements chimiques par RMN du ^1H et du ^{13}C des composés **149**, **230**, **231** et **208**

Le mélange réactionnel obtenu dans les entrées 1 et 2 présente en RMN un spectre de dégradation moins complexe que ce qui avait été obtenu à plus haute température. Nous observons majoritairement un produit. Il ne nous a pas été possible d'isoler ce produit car il se dégrade assez rapidement. Ce produit ne possède plus de proton en position benzhydryle (pas de singulet sur le spectre proton) et le signal du carbone benzhydrylique a lui aussi disparu (63 ppm). Les deux protons à 1,44 et 2,61 ppm sont couplés avec une constante de couplage assez élevée (10,2 Hz), ce qui fait penser à deux protons géminaux faisant partie d'un système AB. Tous ces indices nous conduisent à penser à la structure **230** (Schéma 118). Cette structure est confirmée par le profil de l'ancienne chaîne en C-3 qui montre un déplacement important des signaux du méthyle et du CH. D'autre part, la disparition du carbonyle de la cétone

sur le spectre ^{13}C , et l'apparition d'un C (102,0 ppm) dans la région des hémicétal-cétal (aux alentours de 100 ppm) vient aussi confirmer notre hypothèse.

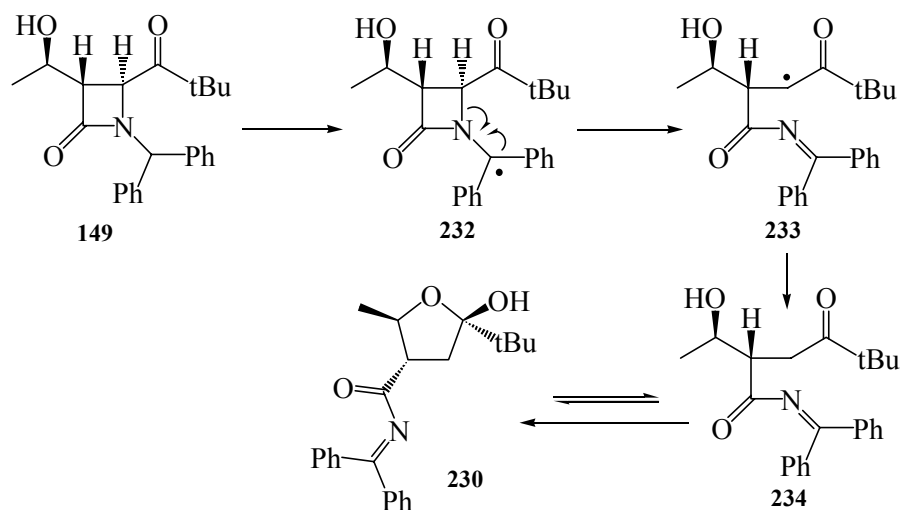


Schéma 118 : Mécanisme postulé de formation du composé **230**

Ce composé serait formé, après arrachement de l'hydrogène du benzhydryle et β -scission au niveau de la liaison N-1/C-4. Une fois que ce radical aurait arraché un autre hydrogène, il forme l'hydroxycétone **234** qui cyclise assez facilement pour donner l'hémicétal **230**. Nous observons majoritairement sur le spectre l'hémicétal **230** mais il est possible que l'hémicétal diastéréoisomère (non dessiné) et l'hydroxycétone soient présents à l'état de traces et difficilement distinguables sur le spectre. La formation d'un tel hémicétal est relativement aisée^[142] et l'obtention de l'un des diastéréoisomères plutôt que l'autre serait favorisée par le groupe *tert*-butyle volumineux.

En revenant au tableau 23 entrées 4 et 5 (réactions en présence d'eau), nous observons à chaque fois un seul produit. Celui-ci ne présente plus le signal singulet fin caractéristique du proton benzhydryle, mais il apparaît un signal large à 5,12 ppm. Les signaux caractéristiques d'un cycle β -lactame sont toujours présents ainsi que ceux de la chaîne latérale hydroxyéthyle. La réaction désirée a bien eu lieu. Nous pensions au début être en présence du composé **208** complètement déprotégé, le signal large étant dû au NH du lactame. Un examen plus approfondi

a infirmé cette structure. En effet, un signal en carbone apparaît à 87,4 ppm et qui n'est pas compatible avec la structure initialement proposée. Il s'agit en effet d'un carbone de type hémicétal qui correspondrait mieux à la structure **231**.

Il ne nous a pas été possible de purifier ce produit par chromatographie. Quand il est engagé sur une colonne de silice, il se dégrade en un second produit qui est, lui, facilement identifié au produit **208**.^a Cette purification est extrêmement mauvaise et une grande partie du produit est perdue. Les rendements sont inférieurs à 20 %. Les purifications par chromatographie sur colonne sur d'autres supports^b ne nous ont pas permis d'améliorer ces rendements. Néanmoins, il a été possible d'obtenir des cristaux par évaporation lente à partir d'une solution d'éther. Cela nous a permis de confirmer complètement la structure **231** par diffraction des rayons X (Figure 1).

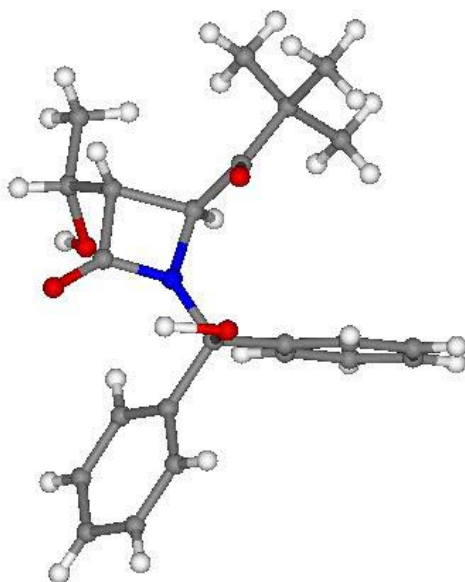


Figure 1 : Structure obtenue par diffraction des rayons X de **231**^[143]

^a On observe notamment la disparition de tous les signaux dus aux aromatiques. Les signaux caractéristiques du β -lactame sont tous présents (Tableaux 24).

^b Alumine neutre et colonne en phase inverse avec un support RP-18.

Ainsi, la déprotection de l'azétidinone s'effectue en trois étapes (Schéma 119). L'intermédiaire **235** est formé par bromation radicalaire. En présence d'eau, le brome est directement substitué par de l'eau pour donner l'hémiaminal **231**. Puis lors de la purification sur silice acide, le composé **231** se clive en **208**.

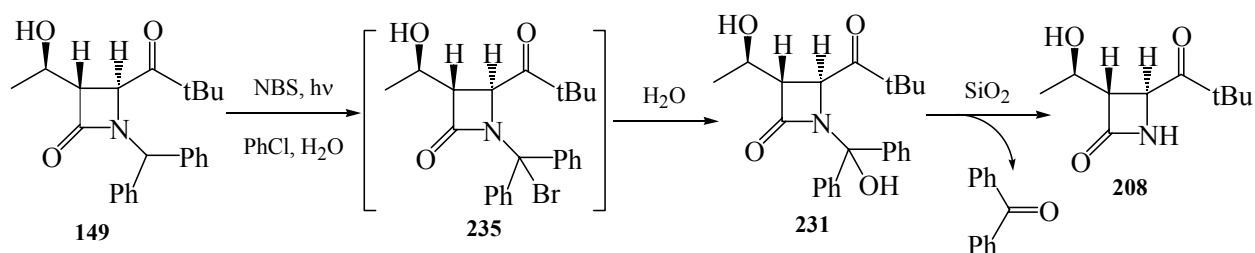


Schéma 119 : Mécanisme de formation des composés **231** et **208**

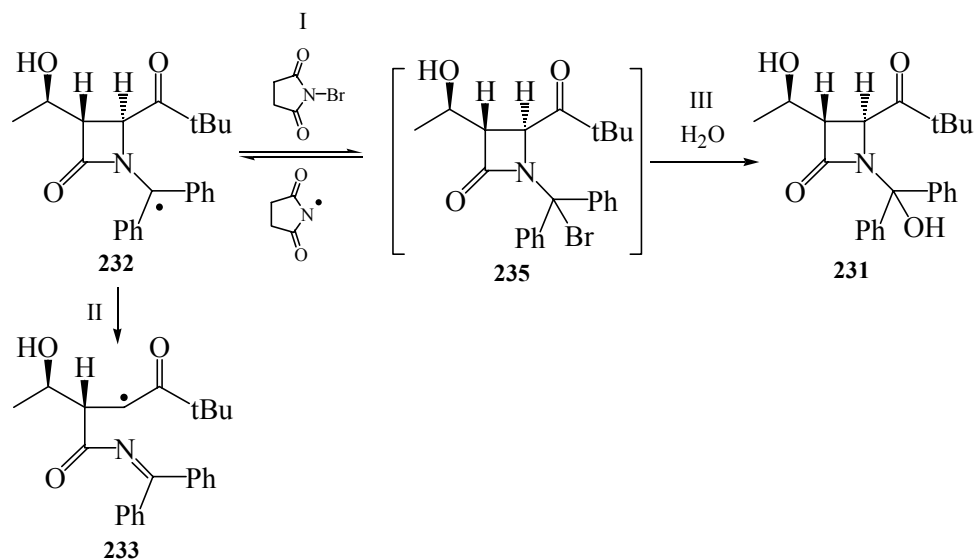


Schéma 120 : Mécanisme de formation de **231** et de dégradation

La substitution du brome par de l'eau stoppe toute dégradation ultérieure. Ainsi, **231** est stable en conditions radicalaires tandis que **235** ne l'est pas. L'addition d'eau est donc essentielle pour éviter l'ouverture du cycle β-lactame. Le composé bromé **235** est formé après abstraction d'un atome de brome (par exemple du NBS) à partir du radical **232**; il est alors transformé en **231** par substitution avec de l'eau (Schéma 120). Comme nous n'observons aucune dégradation, la

vitesse de l'étape I est beaucoup plus grande que celle de l'étape II correspondant à l'ouverture du β -lactame. En absence d'eau, néanmoins, **235** s'accumule et, si l'étape I est réversible, la dégradation (étape II) va consommer le produit **232** entièrement. En présence d'un nucléophile comme de l'eau, le composé bromé est piégé avant qu'il ne puisse se dégrader.

A ce stade, nous avons démontré la faisabilité de la déprotection par bromation radicalaire de manière compatible avec le cycle β -lactame. Il reste néanmoins un certain nombre de points à améliorer. D'abord, l'initiation lumineuse avec la lumière du jour s'avère peu reproductible en ce qui concerne le temps de réaction. Les réactions peuvent parfois se faire en quelques heures ou parfois en plusieurs jours.

D'autre part, les rendements sont encore très faibles malgré le fait que **231** soit le seul produit formé en présence d'eau. C'est souvent dû à une dégradation lors du work-up^a ou pendant la purification. Il faut encore trouver une méthode plus efficace de clivage de **231** et **208**.

4.4.5) Déprotection avec initiation lumineuse forte

Les essais suivants se sont tournés vers une manière d'activer de façon plus efficace la réaction. Pour cela, une lampe de lumière blanche de 120 W a été utilisée, ce qui permet d'accélérer significativement la réaction. Typiquement, la bromation est complète après 1 heure.

Cependant, cette méthode n'est pas optimale. Tout d'abord, nous voyons sur la figure 2, la présence d'une période d'induction. Pendant ce temps, le mélange réactionnel est incolore, aucun produit ne se forme. Ce temps d'induction n'est pas reproductible. Il varie de 5 minutes à 1h30. La présence de cette période d'induction indique que ce n'est pas le NBS qui absorbe la lumière

^a Il a été constaté qu'il est préférable d'évaporer les solvants à température ambiante. Une température trop élevée, par exemple, du bain de l'évaporateur rotatif dégrade notre produit.

pour donner des radicaux. A partir du moment où la réaction s'enclenche, la solution devient orange indiquant la présence de brome.^a

De plus, une irradiation lumineuse très forte dégrade le produit **231**. Nous voyons l'apparition de **231** à partir de la 40^e minute de réaction. Ce composé s'accumule et finit pas se dégrader. En bout de réaction (quand tout **149** est consommé), le rendement en β -lactame est très faible. Il ne nous a jamais été possible en utilisant ces conditions d'initiation d'avoir une conversion complète sans dégradation.

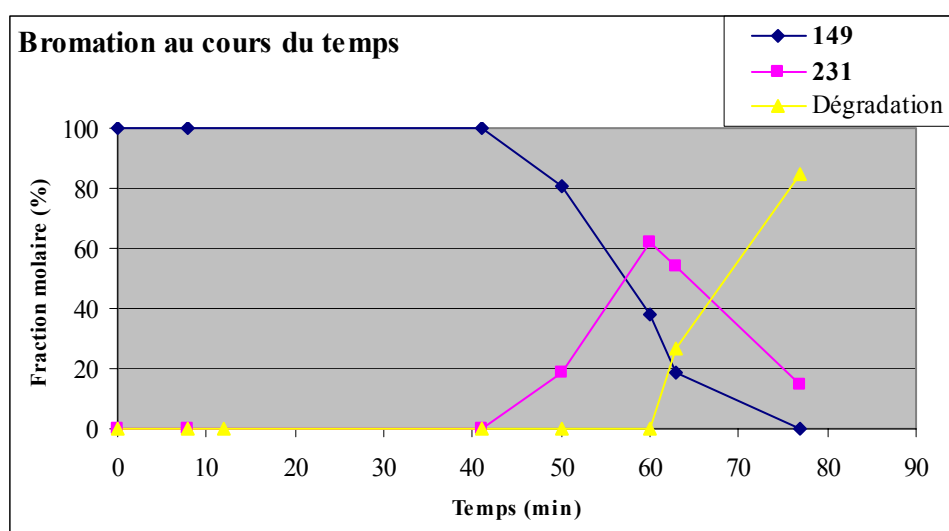


Figure 2 : Evolution de la fraction molaire du mélange réactionnel^b au cours du temps^c

Cette réaction peut se faire dans des solvants comme le chlorobenzène et le CCl_4 , habituellement utilisés pour les halogénations radicalaires, mais aussi en présence de benzène ou de CH_2Cl_2 . Ce dernier est préféré car il est plus facile à évaporer sans détruire le produit. Par contre, la réaction ne fonctionne pas dans des solvants comme l'éthanol ou l'acétonitrile ou

^a Le spectre d'absorption en UV-visible du NBS présente un maximum à 266 nm en lumière UV. Le NBS n'absorbe pas en lumière visible. Ce sont donc des traces de brome qui absorbent la lumière visible. Le brome a un maximum d'absorption à 415 nm dans le domaine visible.^[144]

^b NBS, PhCl , H_2O , $h\nu$ 120 W. Comportement identique dans le CCl_4 ou le CH_2Cl_2 .

^c Les fractions molaires sont mesurées par RMN du proton après traitement au NaHSO_3 du mélange réactionnel.

encore en présence de base (Et_3N). Ces conditions semblent ne pas favoriser l'initiation radicalaire.

D'autre part, les conditions biphasiques sont importantes pour maintenir l'HBr libéré lors de la substitution du brome dans la phase aqueuse. En milieu monophasique (p. ex. dans du CH_2Cl_2 humide), une partie du produit se dégrade. L'HBr est dans la même phase que le produit et la déprotection continue en larguant la benzophénone. Le produit complètement déprotégé **208** se trouve toujours dans un milieu radicalaire ce qui peut constituer une source de dégradation (Schéma 121). De plus, sous irradiation lumineuse, la benzophénone libérée pendant la réaction peut initier des réactions de dégradation par transfert d'excitation au substrat.

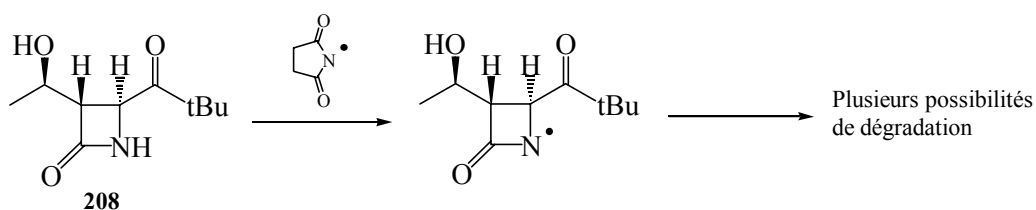


Schéma 121 : Mécanisme potentiel de dégradation de **208** en milieu radicalaire

4.4.6) Déprotection en présence d'une catalyse de brome

Une irradiation lumineuse de 120 W est une source d'initiation encore trop puissante pour notre système. Nous avons vu précédemment qu'il y avait une période d'induction pendant laquelle rien ne se passe. Ensuite, nous observons une coloration orange, signe de la présence de brome, et la réaction avance alors rapidement – trop rapidement pour être contrôlée. Ceci montre que la lumière interagit avec le réactif de bromation dans la partie visible du spectre.

Nous avons donc fait des essais en présence de brome avec une initiation lumineuse beaucoup plus faible. La présence initiale de brome permet d'éliminer la période d'induction, tandis que travailler avec une lumière moins puissante nous permet de diminuer la production de radicaux et donc de diminuer le risque de dégradation du cycle β -lactame.

Nous voyons dans le tableau 24 que la réaction est accélérée comme prévu en présence de brome (entrées 1 et 3). Seul le produit **231** est formé; il n'y a aucun produit de dégradation, même si nous laissons le système tourner plus longtemps (entrée 2). En absence de lumière (entrée 4 et 5), nous récupérons le produit de départ. Cette réaction fonctionne aussi en présence de brome comme seul réactif d'halogénéation.

Entrée	Réactif d'halogénéation	Conditions	Conversion
1	NBS	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, ta, 18 h	26 %
2	NBS, Br ₂ (cat.)	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, ta, 18 h	100 %
3	NBS, Br ₂ (cat.)	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, ta, 5 h	89 %
4	NBS	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, obscur., ta, 18 h	0 %
5	NBS, Br ₂ (cat.)	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, obscur., ta, 18 h	0 %
6	Br ₂	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, ta, 18 h	100 %

Tableau 24 : Halogénéation à température ambiante sous la lumière de la hotte

Le composé **231**, obtenu quantitativement suite à l'optimisation de la bromation, est alors clivé en milieu acide. Les meilleures conditions impliquent un acide organique fort^a dans un mélange acétone ou acétonitrile/eau. La réaction est incomplète après 18 h quand nous utilisons une quantité catalytique d'acide. C'est assez surprenant et corrobore l'observation que le composé **231** est particulièrement stable. Pour le cliver, il est nécessaire d'utiliser une quantité stoechiométrique d'acide. Nous obtenons alors le composé **208** avec un rendement isolé de 88 %. Nous libérons de la benzophénone récupérée avec un rendement de 91 %. Celle-ci pourrait être recyclée en benzhydrylamine ce qui permettrait de faire une économie d'atomes significative et particulièrement intéressante au niveau industriel.

Cette méthode a été appliquée avec de très bons rendements à tous nos composés (Schéma 122 et tableau 25).^[145] La déprotection est compatible avec le groupe protecteur OTBDMS (entrée 2). Dans le cas des composés substitués en C-4 par un cyano **201**, le clivage est

^a Nous avons utilisé de l'acide *para*-toluène sulfonique.

beaucoup plus facile et se fait dans la foulée de la première étape; il n'est pas nécessaire de faire le traitement en milieu acide. Après une nuit, en présence de l'humidité de l'atmosphère, les composés **240** *cis* et *trans* sont entièrement décomposés en leur équivalent **244**.

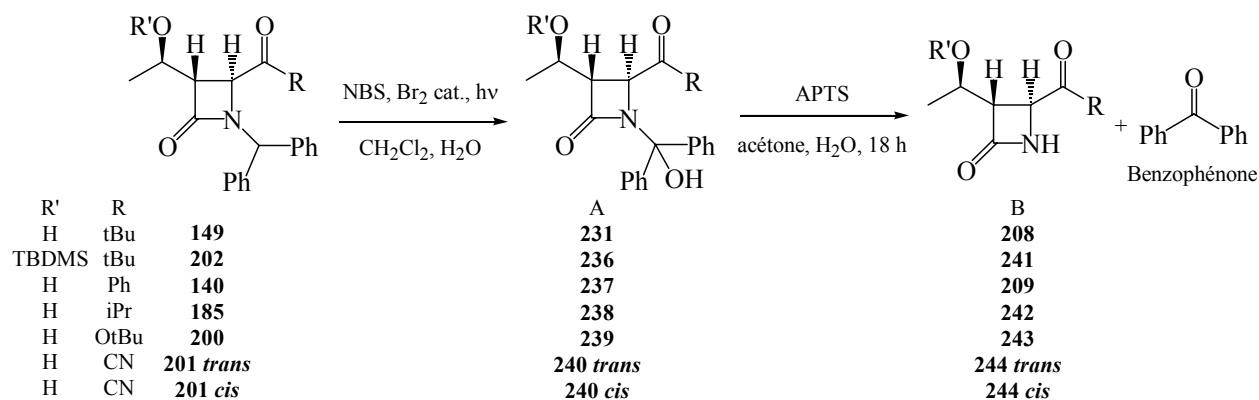


Schéma 122 : Conditions optimales de déprotection

Produit de départ	R	R'	Rendement en B
149	<i>t</i> Bu	H	88 %
202	<i>t</i> Bu	TBDMS	78 %
140	Ph	H	95 %
185	<i>i</i> Pr	H	92 %
200	<i>Ot</i> Bu	H	88 %
201 trans	CN <i>trans</i> ^a	H	95 %
201 cis	CN <i>cis</i> ^a	H	65 %

Tableau 25 : Rendements en β-lactames de type B

4.4.7) Stabilité de l'intermédiaire de type **231**

Comme il a été dit précédemment, le composé **231** ainsi que ses homologues sont particulièrement stables, si on excepte les composés substitués en C-4 par un groupe cyano. La

^a COR est remplacé par CN.

fonction *N*-acyl hémiaminal est une fonction assez peu fréquente dans la littérature. Les exemples les plus nombreux de structures cristallisées regroupent les hémiaminals cycliques pour lesquels la forme amino-aldéhyde ouverte **246** est en équilibre avec la forme hémiaminal fermée **245**.^[146]

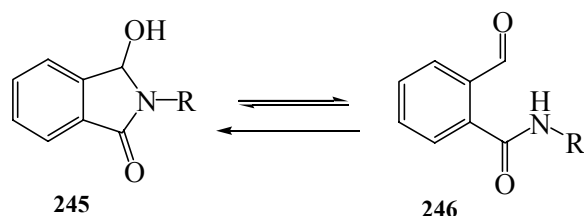


Schéma 123 : Equilibre ouverture-refermeture des hémiaminals cycliques

Il y a très peu d'exemples de molécules qui présentent ce motif particulier dans la nature. Un exemple, la zampanolide, découverte en 1996 dans une éponge marine,^[147] et qui montre une activité cytotoxique contre plusieurs souches de cellules cancéreuses, permet de voir que l'introduction synthétique d'un tel motif n'est pas aisée. Ainsi, le groupe de Smith a accompli la première synthèse totale de la zampanolide en 2001 (36 étapes)^[148a] et introduit l'alcool de l'hémiaminal à la dernière étape de la réaction. Ils ont fait usage d'un réarrangement de Curtius stéréospécifique. Troast et collaborateurs se sont récemment attachés au problème de la synthèse de cette partie de la molécule en étudiant des composés modèles.^[148b] Ils attribuent la stabilité de leur composés modèles à un réseau de ponts hydrogènes importants. Un autre composé, la spergualine, découverte plus anciennement (1981),^[149] a aussi fait l'objet d'études dues à son intérêt biologique.

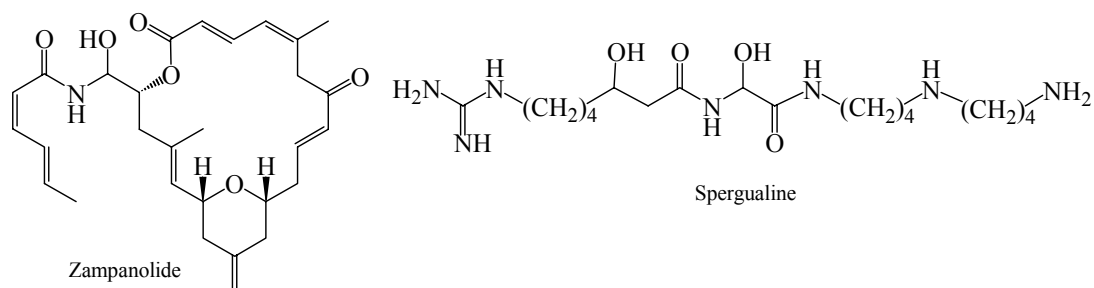


Schéma 124 : Composés naturels présentant la fonction *N*-acyl-hémiaminal stable

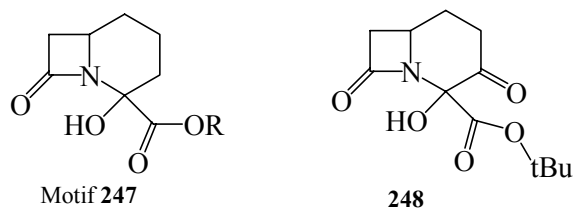


Schéma 125 : Motif revenant dans les 5 structures cristallisées de β -lactame-hémi-aminal et un exemple **248**^[150]

Dans le cadre des β -lactames, quelques structures d'hémi-aminals ont été rapportées. Elles présentent souvent le motif **247** dans lequel le OH de l'hémi-aminal est lié en α d'un ester (Schéma 125). Il y a d'une part, la possibilité d'avoir un réseau de pont hydrogène entre cet hydroxyle et les carbonyles du lactame ou de l'ester. D'autre part, la formation de la fonction hémi-aminal est facilitée par la fermeture du cycle.

Bussolari et collaborateurs, sur des motifs hémi-aminals obtenus par réaction de Baylis-Hilman, ont effectué une étude théorique pour déterminer l'origine de la stabilité observée dans leur cas.^[151] Ils en concluent également à la présence d'un réseau de ponts hydrogènes stabilisant leurs molécules.

La structure cristallisée obtenue de **231** va nous permettre de discuter ce point (Figures 1 et 3). Le groupe latéral positionné en C-4 semble jouer un rôle dans la stabilisation de cette fonction puisque les composés **240** *cis* et *trans*, substitués avec le cyano, ne présentent plus cette stabilisation. La structure cristalline de **231** est reprise à la figure 3 et jointe à celle de son précurseur **149** afin de déterminer si un pont hydrogène particulier se fait avec le groupe latéral en C-4.

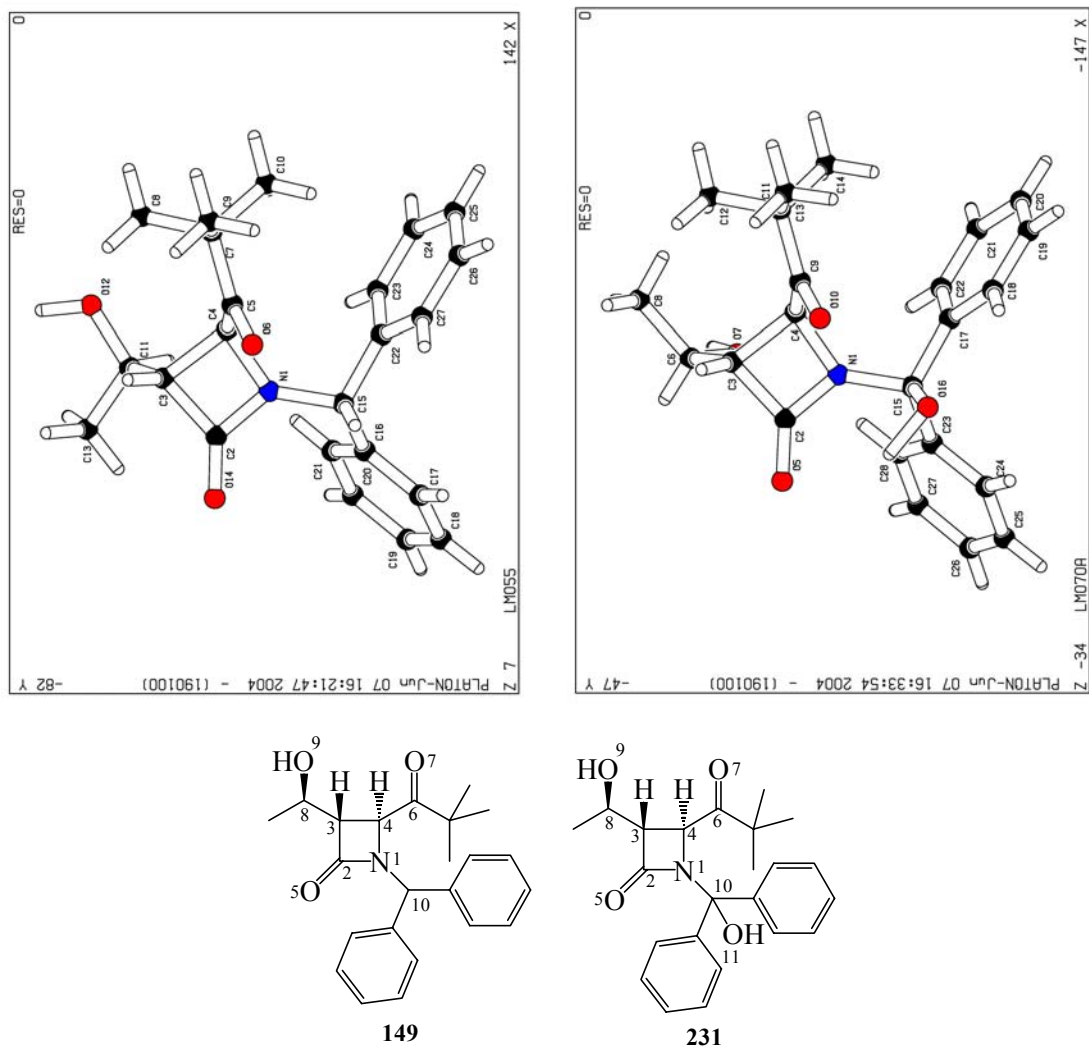


Figure 3 : Structures obtenues par rayons X des molécules **149** et **231**

Visuellement, les deux structures semblent assez proches de part leur disposition spatiale ce qui semble indiquer peu de changements. La seule modification visible au premier coup d'oeil est la conformation du groupe latéral en position C-3. Dans le cas de la molécule **231**, l'alcool est engagé dans deux ponts hydrogènes avec des molécules d'une autre maille cristalline : d'abord avec l'oxygène du β -lactame (de même que pour **149**) et aussi avec l'oxygène de l'hémiaminal (Tableau 26).

	Mesure	Atomes	149	231
Position du GP	Angle dièdre	C ² -N ¹ -C ¹⁰ -Ph	56,1°	49,2°
Groupe en C-3	Angle dièdre	C ⁴ -C ³ -C ⁸ -O ⁹	-74,9°	44,1°
Groupe en C-4	Angle dièdre	N ¹ -C ⁴ -C ⁶ -O ⁷	-20,3°	-20,9°
	distance	N ¹ -C ²	1,36 Å	1,35 Å
	distance	N ¹ -C ¹⁰	1,47 Å	1,47 Å
pont H	distance	H ¹¹ -O ⁷	/	3,19 Å
pont H	distance	H ¹¹ -O ⁵	/	2,54 Å
pont H intermoléculaire	distance	H ⁹ -O ⁵	2,93 Å	2,13 Å
pont H intermoléculaire	distance	H ⁹ -O ¹¹	/	1,98 Å
planéité de N	Somme des angles ^a		358,4°	358,3°
orientation de l'hémiaminal	Angle dièdre	C ⁴ -N ¹ -C ¹⁰ -O ¹¹	/	91,3°
orientation de l'hémiaminal	Angle dièdre	N ¹ -C ¹⁰ -O ¹¹ -H ¹¹	/	57,8°

Tableau 26 : Quelques distances et quelques angles des structures obtenues par rayons X de **149** et de **231**

Le substituant en position C-4 n'a quand à lui que peu bougé. On observe une différence négligeable entre les angles dièdres des deux molécules. Il ne semble d'ailleurs pas engagé dans un pont hydrogène avec l'hydroxyle de l'hémiaminal : la distance de 3,19 Å est trop grande et l'hydrogène est orienté vers l'oxygène du β -lactame. Il présente avec lui un pont hydrogène faible.

Quel est donc l'effet du substituant en C-4 s'il n'est pas engagé dans un pont hydrogène ? Un élément de réponse pourrait être apporté par la planéité de l'azote du β -lactame quasi-parfaite tant de l'hémiaminal **231** que du composé initial **149**. Celle-ci est indépendante de la présence de l'hydroxyle de l'hémiaminal et est probablement causée par l'encombrement stérique important entre le groupe protecteur et le groupe latéral (orienté vers l'extérieur). Deux contributions pourraient alors être invoquées. D'une part, une stabilisation par effet électronique entre la paire électronique de l'azote et la liaison C-10/O-11 peut être postulée. D'autre part, l'azote plan indique qu'il devrait être considéré quasiment comme un "amide vrai" dont la paire électronique

^a La somme des angles que les trois liaisons forment entre elles autour de l'azote, est utilisé pour évaluer la planéité de l'azote. Un azote complètement trigonal a une somme de 360° par contre un azote tétraédrique a une somme d'approximativement 327°.

conjugée avec le carbonyle voisin est très peu basique. Comme la première étape de la décomposition acide consiste en la protonation de l'azote, cette étape serait d'autant ralentie avec la planéité de cet azote. Ceci est d'autant plus prononcé que l'hydroxyle de l'hémiaminal peut lui aussi accepter un proton.

4.5) Conclusion

En conclusion, la déprotection du benzhydryle a nécessité une mise au point importante. La déprotection n'a pas été possible ni par hydrogénolyse, ni par hydrolyse acide directe. Elle a alors été effectuée en conditions radicalaires. Les conditions optimales sont la *N*-bromosuccinimide comme réactif d'halogénéation couplée à une quantité catalytique de brome. Celle-ci permet d'effectuer l'initiation radicalaire avec une source de lumière visible peu puissante (lumière du jour ou lumière de hotte). Nous avons aussi montré la nécessité de travailler en milieu biphasique : solvant chloré, eau. Ces conditions nous permettent d'éliminer totalement les réactions secondaires d'ouverture du cycle β -lactame.

Nous isolons alors des composés intermédiaires présentant une fonction de type hémiaminal. Ces composés sont étonnamment stables. Leur clivage se fait par hydrolyse en milieu acide organique. L'isolement de cet intermédiaire est absolument nécessaire pour déprotéger l'azétidinone sans le détruire.

5) Fonctionnalisation en C-4

5.1) Introduction

Après avoir étudié l'étape de cyclisation ainsi que la déprotection des *N*-benzhydryl-azétidinones, il nous reste une étape importante à mettre en oeuvre, la fonctionnalisation en C-4. La stratégie adoptée pour cette étape est une oxydation de Baeyer-Villiger (B-V). Certains de nos

composés pourraient éventuellement, si la réaction de Baeyer-Villiger ne donnait pas les résultats escomptés, être fonctionnalisés par une autre méthode : par exemple, le composé **243** peut être oxydé par électrochimie après avoir été hydrolysé.^{[81]-[82]}

Nous avons déjà montré au point 3 de ce chapitre que l'oxydation de Baeyer-Villiger sur les composés *O*-protégés ou *N*-protégés **149** ne fonctionne pas, probablement à cause de l'encombrement stérique important.

La réaction de Baeyer-Villiger peut donner lieu à deux régioisomères **249** et **250** suivant la nature des substituants (Schéma 126).^{[152]-[153]} L'insertion de l'oxygène dépend de l'aptitude migratrice des deux substituants R et R'. Celle-ci est fonction de la capacité de ce substituant à stabiliser une charge positive en développement. On observe ainsi expérimentalement pour l'aptitude migratrice l'ordre suivant : C tertiaire > C secondaire > C primaire > CH₃.^{[154]-[155]}

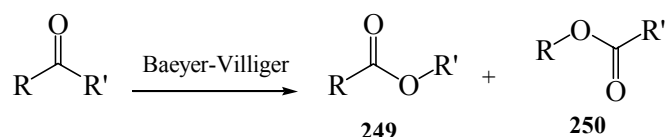


Schéma 126 : Oxydation de Baeyer-Villiger

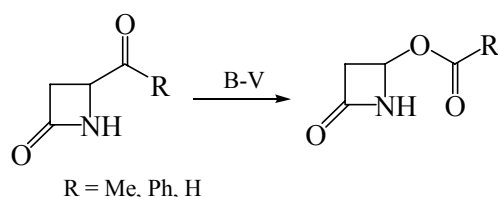


Schéma 127 : Oxydation de B-V pour fonctionnaliser la position C-4

Le groupe azétidinyle en tant que groupe migrant n'a jamais été systématiquement étudié. Jusqu'à maintenant, les oxydations de B-V en position C-4 ont été menées soit sur des 4-méthylcarbonylazétidinones^{[87b],[156]} soit sur des 4-benzoylazétidinones,^{[55],[84]-[85],[157]} c'est-à-dire avec des substituants qui sont connus pour être de mauvais groupes migrants (Schéma 127).

Le groupe d'Alcaide a montré que l'azétidinyle migre aussi préférentiellement par rapport à l'hydrogène (dans le cas de l'aldéhyde) ce qu'ils considéraient comme surprenant.^[158] L'oxydation de B-V est, en effet, un moyen couramment utilisé pour transformer des aldéhydes en acides.

Dans notre étude de l'étape de cyclisation, nous avons vu qu'il était nécessaire de travailler avec des groupes R encombrés tels que le *tert*-butyle ou l'*iso*-propyle pour maximaliser le rendement en azétidinone au détriment des réactions de *O*-alkylation. Ces groupes encombrés sont aussi connus pour être de très bons groupes migrants dans la réaction de B-V, ce qui risque de l'orienter du côté non désiré. L'azétidinyle est aussi capable de stabiliser une charge positive en position C-4, ce qui en fait un candidat à haute aptitude migratrice, mais pourra-t-il rivaliser avec les groupes encombrés retenus jusqu'à présent ? En définitive, l'exigence de régiosélectivité de la réaction de B-V est-elle compatible avec les contraintes imposées par l'étape de cyclisation ?

5.2) Aptitude migratrice de l'azétidinyle

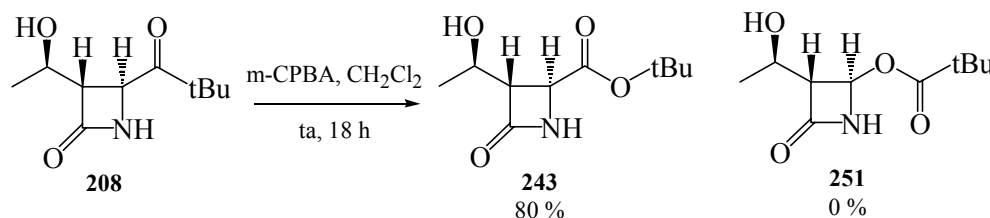


Schéma 128 : Réaction de Baeyer-Villiger sur **208**

Quand le composé **208** est mis en réaction avec un peracide comme le mCPBA, le seul régioisomère formé est le composé **243** (Schéma 128). Cela s'observe assez facilement en RMN du proton par la position du signal du proton fixé sur le carbone C-4.^a Plusieurs conditions ont été testées parmi lesquelles différents solvants (CH₂Cl₂, EtOH, AcOEt, entre autres), différents agents d'oxydation (m-CPBA, H₂O₂, Oxone, MPPA), une catalyse acide ou basique. Aucunes de

^a Le proton en C-4 du composé de départ **208** apparaît à 4,58 ppm; celui de **243** à 4,18 ppm. Celui du composé voulu devrait être blindé vers 5,8 ppm.

ces conditions ne nous ont permis de modifier la régiosélectivité de manière reproductible.^a Le composé **243** pourrait éventuellement être transformé en acétoxyazétidinone par électrochimie si l'on passe par l'acide carboxylique.

La régiochimie voulue ne semble pas si facile à obtenir. Quand l'azétidinone substituée par le groupe *iso*-propyle est engagée avec du mCPBA, un mélange quasi équimolaire des deux régioisomères est obtenu (Schéma 129).^b Le tableau 27 présente en résumé les résultats de régiosélectivité sur des substrats azétidinyle. Nous pouvons donc écrire l'échelle d'aptitude migratrice suivante : *t*-Bu > azétidinyle $\approx$ *i*-Pr > H > Ph > Me.

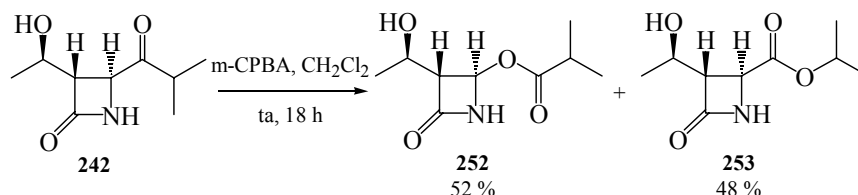


Schéma 129 : Oxydation de Baeyer-Villiger avec le composé **242**

	R	de type 252	de type 253
Littérature	H ^[158]	100	0
	Me ^[156]	100	0
	Ph ^[55]	100	0
Nos résultats	<i>i</i> -Pr	52	48
	<i>t</i> -Bu	0	100

Tableau 27 : Régiosélectivité de l'oxydation de Baeyer-Villiger (%)^c

^a Lors de l'oxydation de **208**, on a obtenu dans quelques expériences préliminaires le composé voulu **251** en mélange avec **243** et/ou **208**. Cette régiosélectivité n'a plus jamais été reproduite depuis. Malgré le nombre d'essais effectués et les paramètres testés (température, solvant, présence d'humidité, catalyse acide ou basique), il n'a pas été possible de déterminer le paramètre qui contrôlait la régiosélectivité dans ce cas.

^b Le rapport de **252** et **253** a été vérifié également après protection de l'alcool par du TBDMSCl. En effet, l'alcool libre pourrait éventuellement réagir au niveau de l'ester de **252** et dégrader la molécule notamment pendant le work-up, ce qui modifierait le rapport observé. En pratique aucune modification n'est observée.

^c Il s'agit de rapport obtenu par intégration des signaux de RMN du mélange réactionnel brut.

5.3) Contrôle de la régiosélectivité

Finalement, de tous les groupes testés, aucun ne convient pour notre séquence. Les groupes fort encombrés (*t*-Bu, *i*-Pr) sont aussi de bons groupes migrants qui orientent l'oxydation de B-V du côté non désiré. Les mauvais groupes migrants (H, Ph) ont un encombrement stérique trop faible pour imposer la régiochimie de la cyclisation (azétidinone *versus* cycles à 6 et 7 chaînons).

Pour parvenir à nos fins, il nous faudrait avoir accès à un substituant encombré qui soit capteur d'électrons ou qui, pour une autre raison, ait des difficultés à stabiliser une charge positive. Comme groupe capteur, nous avons envisagé surtout un groupe perfluoré comme, par exemple, un trifluorométhyle. L'encombrement stérique d'un tel groupe est proche de celui d'un *tert*-butyle. Les essais préliminaires pour commencer la séquence avec un groupe trifluorométhyle ont été négatifs. Quand le composé bromé **254** est engagé avec la benzhydrylamine pour former l'amine **255**, on obtient un mélange complexe de produits. Cela est probablement dû au fait que le groupe CF₃ active fortement le carbonyle de **254**. Une tentative de protection de **254** sous la forme d'un acétal n'a pas non plus abouti et nous avons préféré nous tourner vers un autre type de substituant.

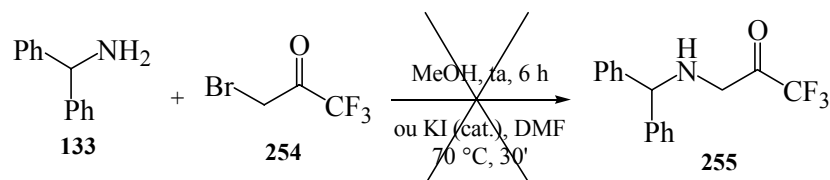


Schéma 130 : Tentative de formation de **255**

Un autre façon de déstabiliser la formation d'une charge positive sur un atome de carbone est de défavoriser la géométrie trigonale qui est habituellement rencontrée pour les carbocations. Les substituants de ce carbone vont donc s'écarter pendant cette réaction (ils passent d'un angle de 109° à 120°). Pour forcer l'angle à rester plus serré, une géométrie cyclique s'impose. Un substituant comme un cyclopropyle devrait présenter des caractéristiques idéales pour ne pas

migrer pendant la réaction de B-V. D'autre part, son encombrement stérique est similaire à celui du groupe *i*-propyle, ce qui devrait suffire pour induire la régiochimie de la cyclisation. Nous avons donc réitéré la synthèse de nos composés munis d'une cyclopropylcétone comme substituant en position C-4.

La bromocétone **257** est produite par bromation de la cétone correspondante (Schéma 131) avec un très bon rendement. Il se forme néanmoins un produit secondaire **258** avec un rendement de 9 %. Le produit est isolé par distillation. Ce produit secondaire se forme par attaque nucléophile au niveau d'un des carbones du cyclopropyle (Schéma 132).

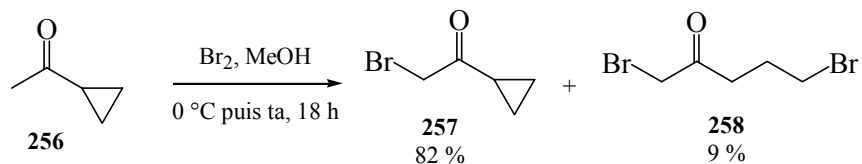


Schéma 131 : Bromation de la cyclopropyl méthyl cétone

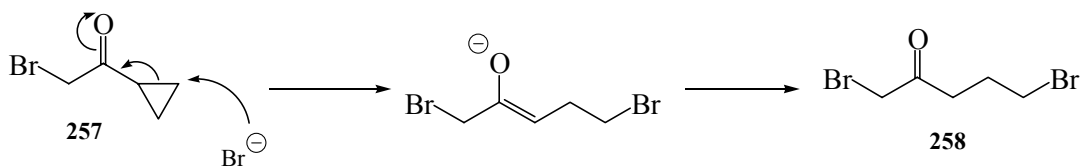


Schéma 132 : Mécanisme de formation de **258**

L'amine secondaire **259** est ensuite formée de manière quantitative (Schéma 133).^a Il n'est pas nécessaire de purifier à cette étape et l'époxyamide est formé directement comme précédemment avec un rendement de 83 %.

^a L'iodure de potassium n'est pas nécessaire à la réaction.

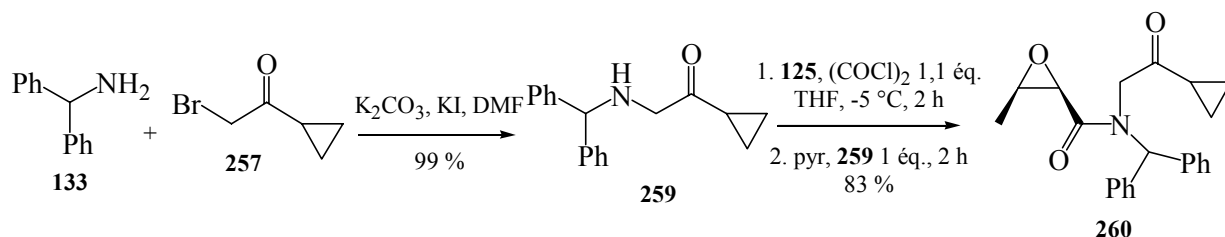


Schéma 133 : Formation de l'époxyamide **260**

Cet époxyamide, engagé dans la cyclisation, donne comme prévu l'azétidinone **261** comme produit majeur (Schéma 134). L'encombrement stérique du cyclopropyle est donc suffisamment important. Un des produits de *O*-alkylation a néanmoins été isolé avec un rendement de 7 %. Il s'agit du cycle à 7 chaînons **262** comme l'indique la corrélation, par RMN du proton bidimensionnelle, entre le proton de l'alcool et le proton sur le carbone en α du carbonyle. Il a été vérifié que plusieurs bases peuvent convenir pour cette étape : des résultats équivalents ont été obtenus avec du LDA ou avec du *tert*-butanolate de lithium.

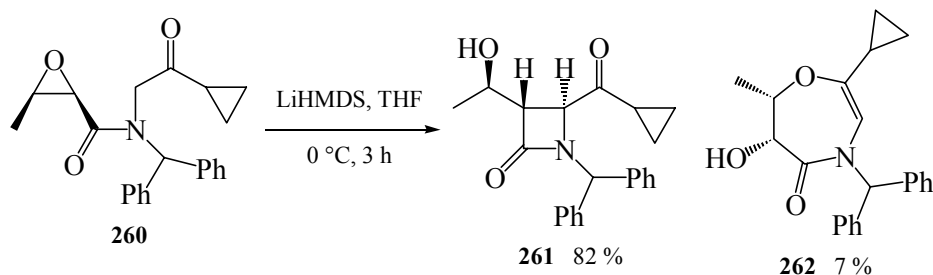


Schéma 134 : Cyclisation de l'époxyamide **260**

L'azétidinone est ensuite déprotégée en deux étapes suivant la méthode mise au point pour les molécules de cette série (Schéma 135). Le rendement est de 82 % pour les deux étapes. Le groupe cyclopropyle n'a pas eu, à cette étape, à souffrir de la présence de bromure en solution. Quand cette molécule est engagée dans l'oxydation de B-V, **265** est formé comme seul régioisomère confirmant définitivement le choix du cyclopropyle comme substituant idéal de notre séquence.^[159] Ceci vient placer le cyclopropyle au même niveau que le méthyle ou le phényle dans l'ordre de migration par rapport à l'azétidinyle.

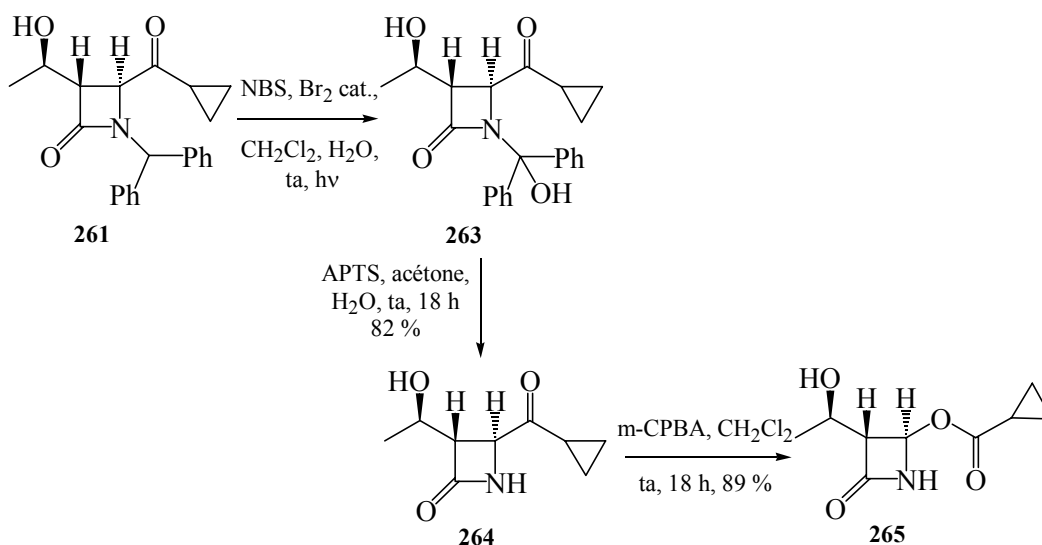


Schéma 135 : Déprotection et oxydation de B-V

La suite de la synthèse est assez directe (Schéma 136) : protection de l'azétidinone par un groupe *tert*-butyldiméthylsilyle dans des conditions classiques, suivie d'une substitution par un acétate. Cette dernière étape se fait avec une conversion de 68 %; le produit de départ étant par ailleurs récupéré. La faible conversion est surtout attribuée aux conditions exagérément diluées que nous ont imposées le fait de travailler sur petite quantité.

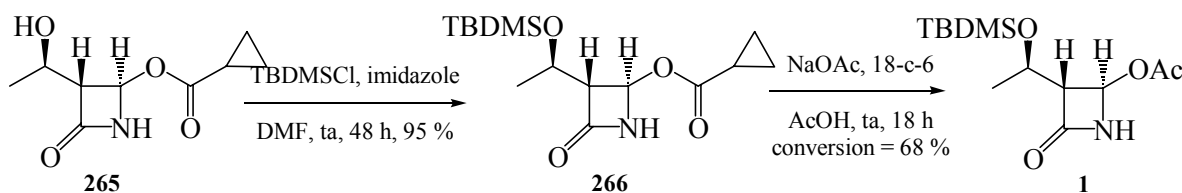


Schéma 136 : Fin de la séquence vers **1**

Cette dernière étape peut être épargnée. En effet, **266** peut être utilisé comme équivalent synthétique de **1**. D'autre part, dans notre séquence, la protection de l'alcool est effectuée en dernière étape. Si les étapes ultérieures sont suffisamment douces, cette protection peut également être épargnée.

5.4) Conclusion

La fonctionnalisation en position C-4 n'a pas été une étape immédiate. En effet, il est assez vite apparu que les exigences de l'étape de cyclisation (c'est-à-dire utiliser un groupe latéral le plus encombré possible) et celles de l'étape d'oxydation de Baeyer-Villiger sont contradictoires.

Dans notre recherche pour concilier ces deux exigences, nous avons pu montrer que le groupe cyclopropyle présente des caractéristiques électroniques et stériques idéales. Il a un encombrement équivalent à celui de l'*iso*-propyle. Par contre, pour l'oxydation de B-V, il présente des similitudes avec un groupe vinyle ou phényle. Curieusement, ce groupe est peu utilisé comme outil stratégique, en synthèse totale de composés biologiquement actifs, pour diriger la régiosélectivité d'une réaction de Baeyer-Villiger.

Chapitre V

Etude vers le contrôle du quatrième centre chiral

1) Introduction

Comme nous l'avons dit dans l'introduction générale, la plupart des carbapénèmes actuellement développés ont un substituant méthyle sur le carbone C-4 du bicycle carbapénème. Celui-ci est important pour la stabilité *in vivo* de la molécule.^[12] De plus, une seule configuration est active : celle qui correspond au méthyle en position β .^a L'introduction de ce quatrième centre asymétrique se fait essentiellement à travers la synthèse de l'intermédiaire **2** au départ de l'acétoxyazétidinone **1** (Schéma 137).

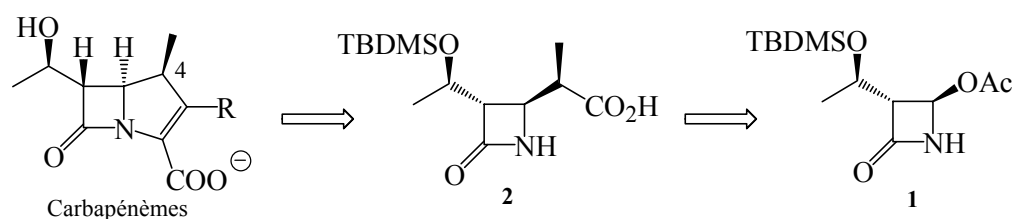


Schéma 137 : Rétrosynthèse générale des carbapénèmes

Dans cette partie du travail, nous décrirons dans un premier temps les stratégies de contrôle de ce centre au départ du synthon **1** développées dans la littérature ainsi que nos propres efforts pour synthétiser le composé **2**.

^a C'est-à-dire à la configuration *R* dans la molécule **2**.

2) Stratégies vers la synthèse de 2

Le composé **2** est également synthétisé par les mêmes firmes qui commercialisent l'acétoxyazétidinone **1** : Takasago, Kaneka et Nippon Soda. Dans le cas de l'azétidinone **2**, néanmoins, les méthodes de synthèse sont beaucoup moins variées. Elles ont également été détaillées par Berks en 1996.^[16]

Ces méthodes doivent coupler deux étapes : d'une part, l'alkylation de la position C-4 et d'autre part le contrôle du 4^e centre asymétrique. Les méthodes principales que nous allons développer ici regroupent l'alkylation avec un énolate, notamment au travers de la réaction de Reformatsky, l'hydrogénation énantiosélective d'une double liaison, le couplage malonique, ou encore l'introduction directe du méthyle ou de la fonction acide (Schéma 138). La plupart de ces méthodes débutent de l'acétoxyazétidinone **1** qui a l'avantage de posséder un groupe partant pour l'alkylation en position C-4.

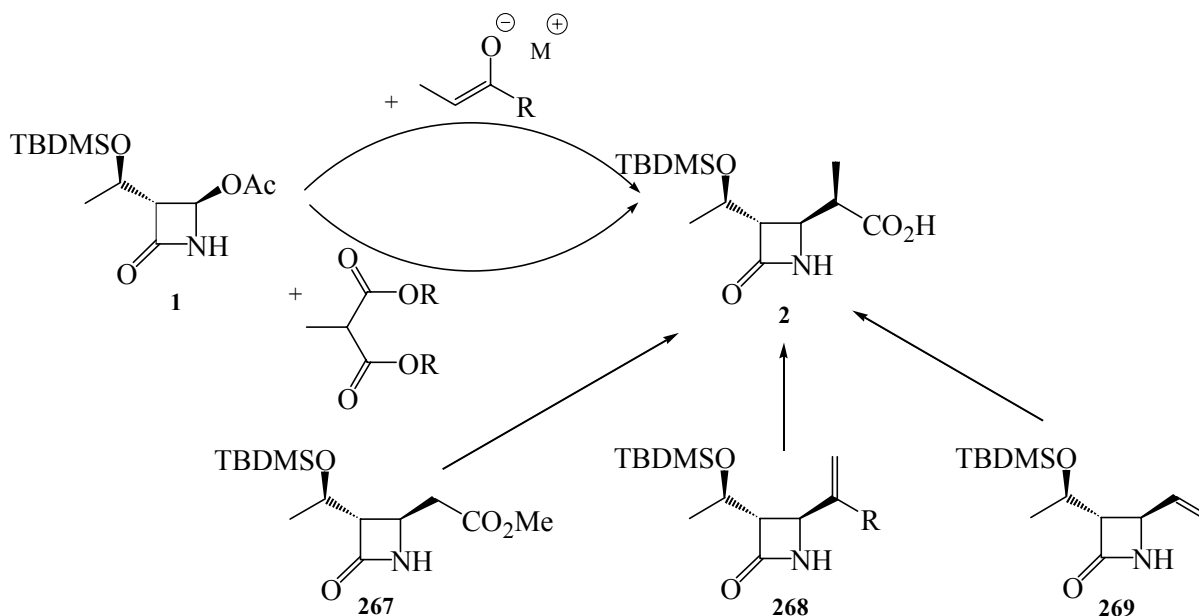


Schéma 138 : Méthodes de synthèse de 2

Il existe aussi un certain nombre de synthèses dans lesquelles la chaîne latérale en position C-4 est synthétisée préalablement ou est fournie par un chiron. Ensuite seulement, le cycle β -lactame est formé. Nous ne parlerons pas de ces méthodes dans le cadre de cette introduction.

2.1) Alkylation par un énolate

L'alkylation de l'acét oxyazétidinone **1** par un énolate se fait suivant le schéma général 139. Différents métaux M ont été utilisés dans ce but, notamment des énolates de Li, de Mg, d'étain, de bore ou des éthers d'énols silylés.^[16] La réaction de Reformatsky, qui est aussi largement employée, sera décrite ensuite. Le contrôle stéréochimique sur le carbone C-4 est total ce qui signifie que l'on passe par un intermédiaire de type **272** qui additionne le nucléophile en *trans* par rapport à la chaîne alkyle en C-3. La stéréochimie β obtenue pour le composé **271** est, en général, expliquée par un état de transition chaise de type Felkin **273** obtenu au départ de l'énolate **270** de géométrie *Z*.^{[50],[160]}

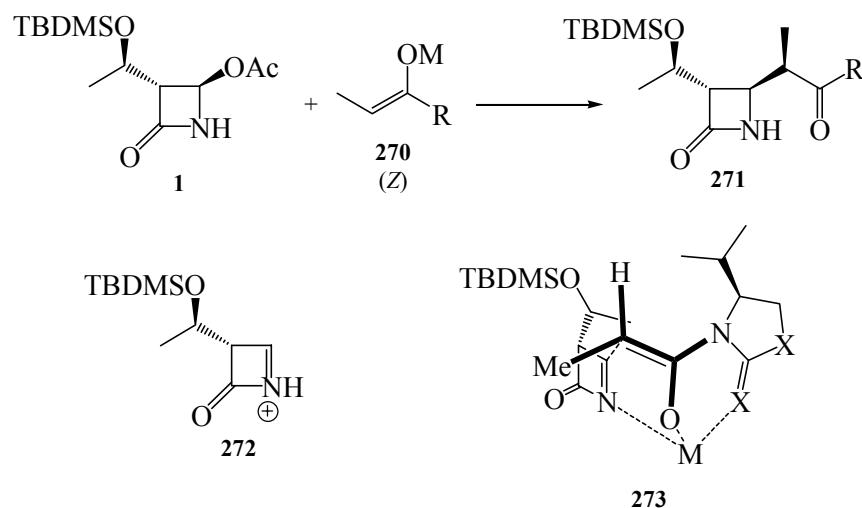


Schéma 139 : Schéma général de l'alkylation par un énolate

2.1.1) Méthodes générales

Berks décrit dans sa revue déjà un grand nombre d'études différentes qui ont été menées exploitant le couplage avec un énolate. Il les classe suivant le métal utilisé, l'auxiliaire employé et les performances obtenues au niveau du rapport β/α . Les nouveautés introduites depuis concernent essentiellement des auxiliaires différents ou des méthodes de couplage plus particulières en vue de breveter un procédé légèrement différent. Le tableau 28 en présente quelques exemples.

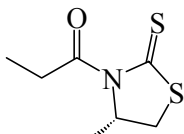
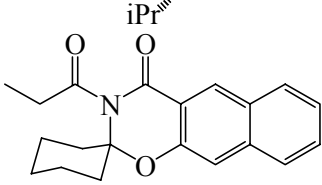
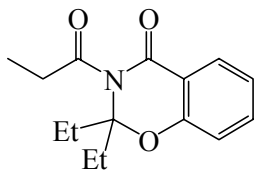
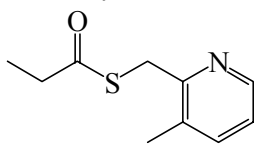
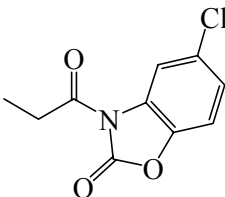
R	métal	rdt	β/α	firme	références
	Sn(OTf) ₂	74 %	92/8	Lederle	[161]
	PhMgBr	47 %	95/5	Takasago	[162]
	NaHMDS	87 %	99/1	Tanabe	[163]
	TBDMSOTf LiHMDS ZnCl ₂	85 %	98/2	Bristol-Myers	[164]
	Et ₂ BOTf iPr ₂ NEt ZnBr ₂	75 %	98/2	Sankyo	[165]

Tableau 28 : Conditions d'addition d'énolates sur l'acétoxyazétidinone **1**

Cette stratégie a aussi été exploitée pour introduire des chaînes plus longues. Ainsi, le groupe de Bristol-Myers a exploré des analogues d'oxazolidinones pour induire la stéréochimie

du quatrième centre. Ils obtiennent de mauvais résultats dans les essais effectués avec une plus longue chaîne (par exemple une chaîne $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ au lieu du méthyle). Ils se sont tournés alors vers des éthers d'énols silylés substitués par une chaîne thiopyridyle (Schéma 140).^[166] Ils ont montré que le rapport β/α du produit final **276** est principalement fonction du rapport E/Z de l'éther d'énol silylé; l'isomère E donnant quasiment exclusivement le composé β . Les autres paramètres comme la nature du triflate, de la base et du solvant sont choisis pour maximiser la proportion d'énol E . Ils ont pu réaliser cette synthèse déjà sur des quantités importantes (échelle du kg).

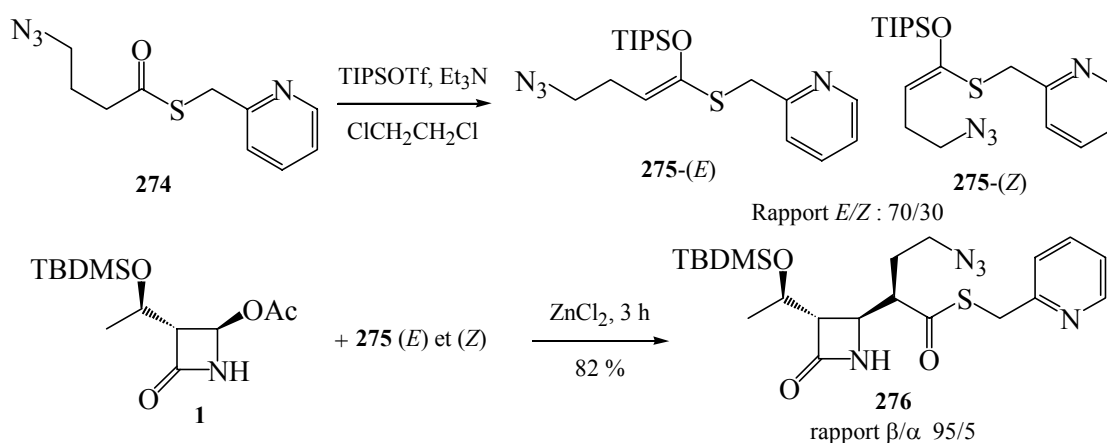


Schéma 140 : Séquence de Bristol-Myers

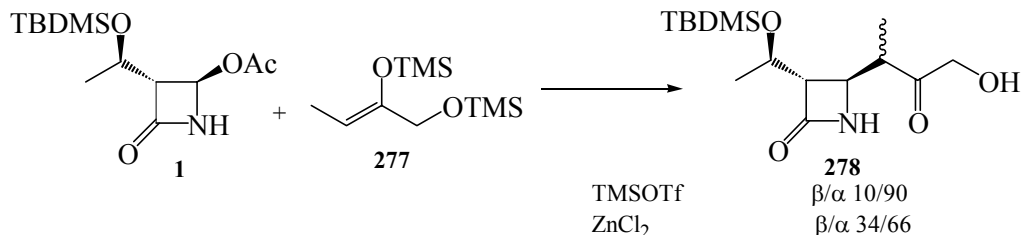


Schéma 141 : Alkylation avec un dérivé d' α -céto-alcool

Dans le but d'éviter les auxiliaires trop lourds, un groupe de Merck s'est penché sur l'usage de dérivés α -céto-alcools de type **277** qui permettrait de générer quasiment directement l'acide **2**.^[167] Les résultats ont été décevants quand un éther d'énol silylé a été utilisé, que ce soit

avec du TMSOTf ou du ZnCl_2 comme catalyseur (Schéma 141). Il y a néanmoins une variation de sélectivité avec ces deux réactifs. La légère préférence pour le composé β avec le ZnCl_2 les a poussés à employer d'autres acides de Lewis. Ainsi, avec du TiCl_4 , le rapport β/α est nettement meilleur (Schéma 142).^[167]

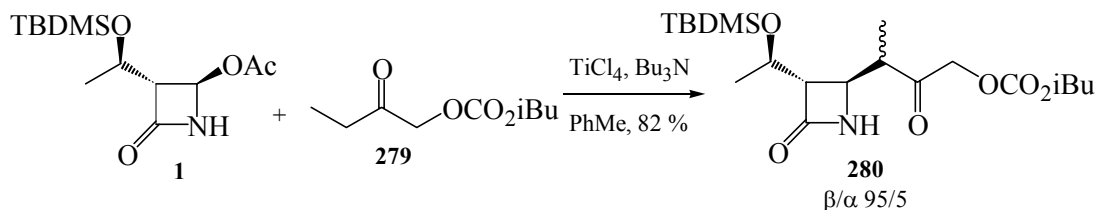


Schéma 142 : Alkylation en présence de TiCl_4

2.1.2) Réaction de Reformatsky

La réaction de Reformatsky est peut-être, parmi toutes les méthodes développées, la plus utilisée et la plus brevetée. Elle implique la réaction entre l'acétoxyazétidinone **1** et un bromo ester (ou un composé similaire) en présence de zinc. Avec un groupe R suffisamment volumineux, l'induction du carbone voisin se fait majoritairement en faveur du diastéréoisomère β .

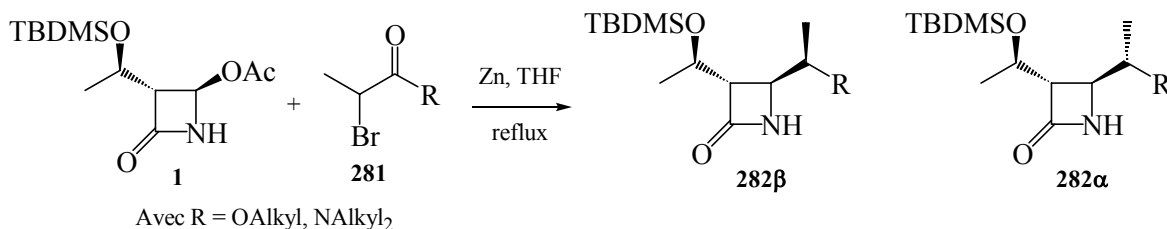


Schéma 143 : Synthèse générale par la réaction de Reformatsky

Tous les différents groupes testés servent à induire l'addition sur le carbone C-4 de l'azétidinone. Les rapports β/α sont souvent élevés. Ces différents substituants constituent une source de brevets nombreux, parfois pour des changements mineurs.

R	rdt	β/α	firme	références
	95 %	92/8	Tanabe	[168],[169]
	89 %	91/9	Shionogi	[170] ^a
	85 %	98/2	Dong Wha Pharm. Co.	[171]
	99 %	91/9	Sagami	[172]

Tableau 29 : Exemples d'auxiliaires utilisés lors de la réaction de Reformatsky

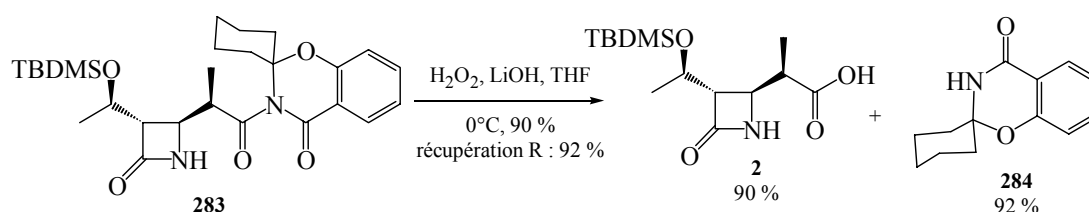


Schéma 144 : Récupération de l'auxiliaire et synthèse de **2**

A l'échelle industrielle, néanmoins, cette réaction a plusieurs désavantages. Tout d'abord, un des problèmes de la montée en échelle de cette réaction est la forte exothermicité qui est

^a Cet exemple ne conduit pas à l'acide **2** mais constitue un exemple de bonne sélectivité β/α faisant usage de la réaction de Reformatsky.

difficile à contrôler.^[173] De plus, l'auxiliaire employé, souvent une partie importante de la masse de la molécule, doit être éliminé. A ce sujet, le groupe de Tanabe mentionne qu'on peut aisément récupérer l'auxiliaire dans leur conditions de clivage (Schéma 144).^[168]

2.2) Couplage malonique

De manière quasiment simultanée, les groupes de Merck et de Takasago ont développé une méthode de synthèse de **2** exploitant la chimie des composés maloniques. La différence principale par rapport aux méthodes exposées dans le point précédent est que le contrôle du centre asymétrique se fait dans une étape différente du couplage proprement dit.

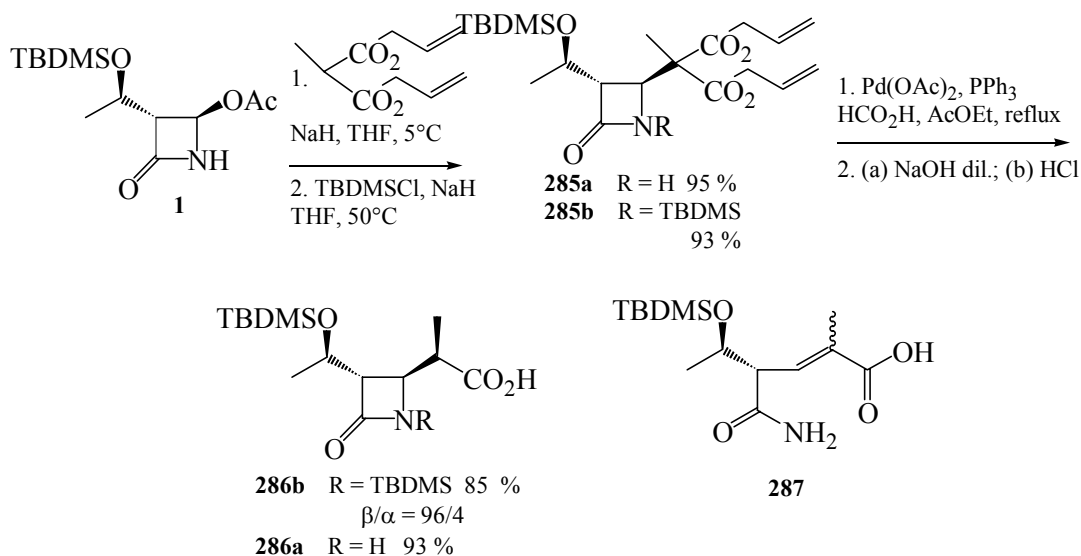


Schéma 145 : Décarboxylation des composés maloniques du groupe de Takasago

Ainsi, Takasago a étudié des composés maloniques munis de groupes allyles qui peuvent être décarboxylés grâce à la chimie du palladium (Schéma 145).^[174] Le composé **285a** est obtenu avec un rendement de 95 % par réaction avec du NaH. La décarboxylation menée sur le composé **285a** directement donne des rendements médiocres (53 %; β/α : 15/85). Il y a formation d'un produit secondaire résultant de l'ouverture du β -lactame suite à la décarboxylation. De plus, le contrôle est en faveur du diastéréoisomère non désiré. En ajoutant un groupe protecteur sur

l'azote (ici le TBDMS, fixé avec un rendement de 93 %), la réaction de décarboxylation en présence de palladium donne le produit désiré avec un rendement de 85 % (rapport $\beta/\alpha = 96/4$). Avec un groupe benzyle à la place du TBDMS, le rapport β/α est moins bon (77/23).

Dans le même temps, un groupe de Merck développait une méthode très proche et arrivait aux mêmes conclusions.^[175] Le couplage se fait avec l'acide de Meldrum dans des conditions plus douces avec un rendement de 95 %. L'azétidinone est silylée et les esters sont hydrolysés. La décarboxylation se fait cette fois en milieu acide pour donner **286b** avec un très bon rendement et une bonne diastéréosélectivité ($\beta/\alpha = 94/6$). De nouveau, l'usage de l'azétidinone non-protégée conduit à l'ouverture du cycle β -lactame **287**.

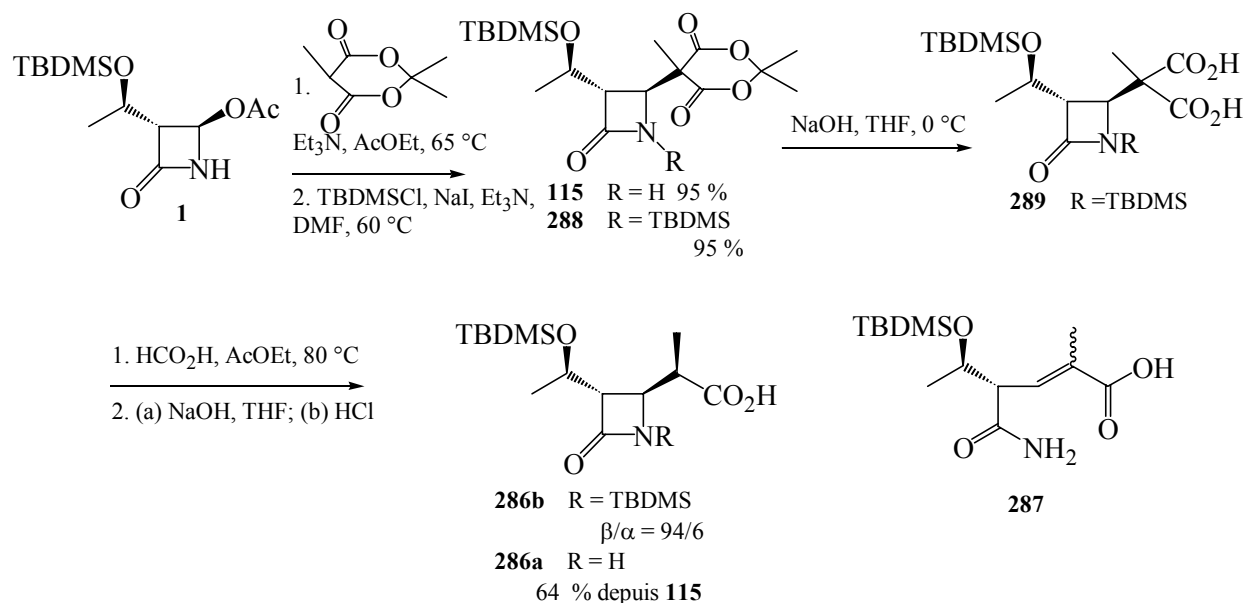


Schéma 146 : Décarboxylation des composés maloniques du groupe de Merck

Une étude mécanistique, incluant un suivi par marquage au carbone-13^[175b] et une approche théorique,^[175c] est résumée par les mécanismes des schémas 147 à 149. On considère la décarboxylation du conformère le plus énergétiquement favorable **289** pour donner l' "acétal" **293**. Après avoir marqué l'unité malonique au carbone-13, les auteurs ont pu mettre en évidence que seul un des carbonyles est éjecté lors de la décarboxylation. Lorsque le carbone A

est marqué, la molécule finale est entièrement marquée (Schéma 147). Le contraire est observé lorsque c'est le carbone B qui est marqué. De même, lorsque les ester-acides **290** sont soumis aux conditions de décarboxylation, seul le diastéréoisomère **290a** donne les azétidinones voulues, l'autre ester-acide se décarboxyle avec ouverture de cycle (Schéma 148). Par contre, dans une étude plus récente, sur des azétidinones couplées avec le motif β -céto-ester,^[176] cette décarboxylation n'est plus contrôlée.

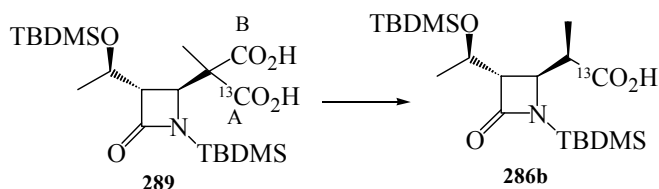


Schéma 147 : Stéréosélectivité de la décarboxylation

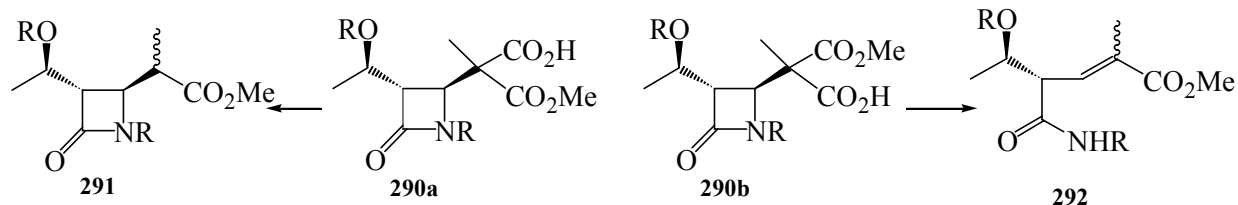


Schéma 148 : Décarboxylation d'ester-acides maloniques

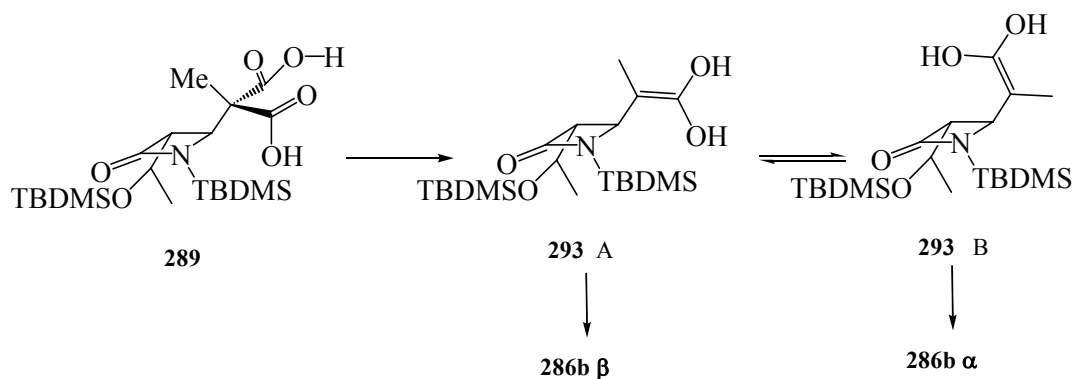


Schéma 149 : Mécanisme de décarboxylation

L'étude théorique montre que, dans leur système, c'est l'étape de reprotonation de l'acétal **293** qui est l'étape sélective et non pas la décarboxylation (Schéma 149). Celui-ci est sélectivement reprotonné par la face la moins encombrée du conformère A pour donner le composé β .

2.3) Hydrogénation énantiosélective

Cette méthode a connu un certain succès mais n'est plus exploitée actuellement. Il n'y a pas, à notre connaissance, de publications récentes. C'est probablement plutôt dû à la difficulté de synthétiser les précurseurs alors que le contrôle de la stéréochimie est relativement bon.

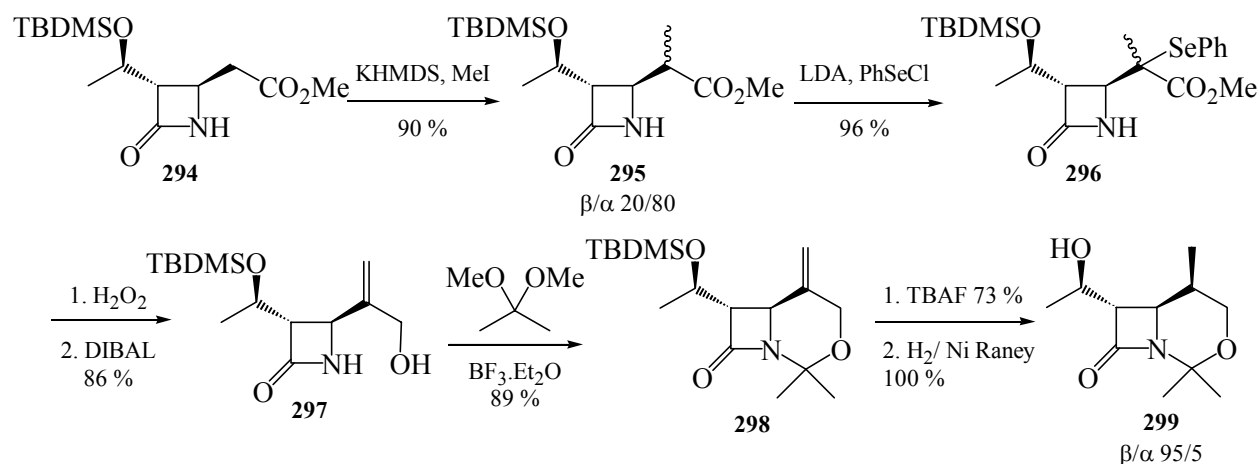


Schéma 150 : Séquence de Merck

Ainsi, le groupe de Merck a publié une séquence faisant usage d'une hydrogénation de **298** pour contrôler le centre asymétrique.^[177] La séquence pour obtenir le précurseur **298** est longue. Elle fait intervenir une alkylation de **294** non diastéréosélective. Ce carbone est ensuite sélénié pour subir une élimination oxydative. L'ester est réduit au DIBAL et un deuxième cycle est formé par ajout d'un équivalent d'acétone. La réduction directe du composé **298** donne principalement le composé α non désiré. Pour obtenir sélectivement le composé β , il a été nécessaire de déprotéger la fonction alcool pour donner **299** par hydrogénation avec un

rapport β/α de 95/5. Deux autres synthèses de **298** ont été publiées mais elles sont aussi très longues. Le composé **299** est ensuite transformé en l'acide **2**.

D'autres stratégies d'hydrogénation impliquent des catalyseurs d'hydrogénation chiraux. Ainsi, le groupe de Noyori obtient une diastéréosélectivité très élevée en couplant l'azétidinone chirale avec un catalyseur à base de Ru et des ligands BINAP.^[178] Leur précurseur **302** est synthétisé en trois étapes au départ de **1** : couplage avec un cuprate, époxydation de la double liaison suivie d'une élimination. La diastéréosélectivité obtenue est excellente : en fait, seul le composé β est observé.

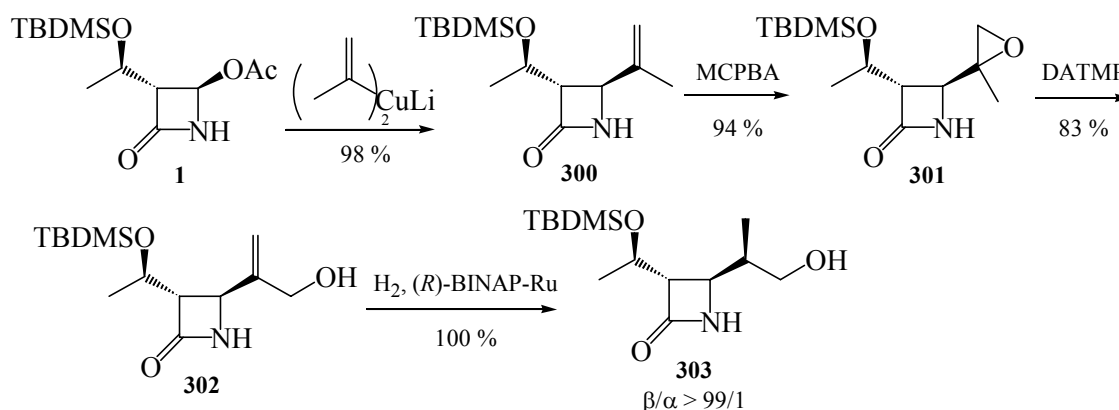


Schéma 151 : Hydrogénation avec des complexes chiraux à base de ruthénium

2.4) Introduction directe du méthyle

La méthode originale de synthèse du composé **2**, développée par Merck, faisait appel à une alkylation directe du composé **294**.^[14b] La diastéréosélectivité est très mauvaise (rapport β/α de 20/80, cf. 1^{re} étape du schéma 150).

Plus récemment, le même groupe a utilisé différents acides de Lewis pour complexer l'énolate intermédiaire afin de pouvoir ensuite alkyler ou reprotonner par la face la moins

encombrée.^[179] Avec des alkylalanes, on parvient à alkyler **294** de manière sélective pour obtenir le composé β majoritaire (Schéma 152).

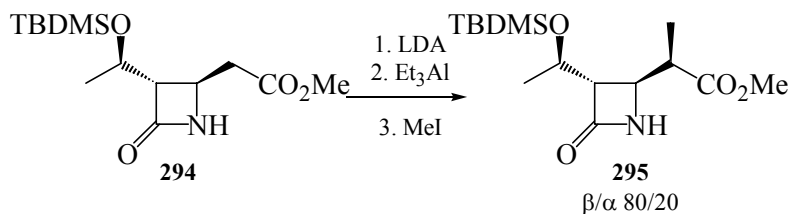


Schéma 152 : Alkylation directe en présence de triéthylalane

En faisant usage de triéthylborane, les auteurs parviennent à épimériser quasiment complètement le centre asymétrique par une séquence : déprotonation, complexation avec l'acide de Lewis et reprotonation par la face la moins encombrée (Schéma 153). L'apparente contradiction entre ces deux résultats : méthylation en présence d'alane par la face opposée à la reprotonation en présence de borane est discutée par les auteurs et expliquée, sur base d'une étude par spectroscopie infra-rouge de tous les complexes formés, par la formation d'un complexe ate dans le cas du borane mais pas dans celui de l'alane. Le complexe ate borane-azétidinone aurait alors un comportement similaire à celui de l'azétidinone *N*-silylée pour laquelle le composé β prédomine : l'azote est stériquement encombré et impose l'approche du réactif par l'autre face (Schémas 149).

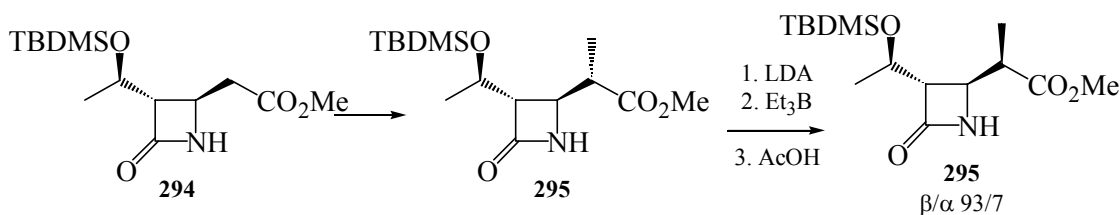


Schéma 153 : Epimérisation en présence de triéthylborane

2.5) Introduction directe de la fonction acide

Takasago a développé une autre route vers le composé **2** en utilisant une hydroformylation énantiosélective.^{[180],[181]} Celle-ci débute avec le composé **269** synthétisé au départ de l'acét oxyazétidinone **1** par réaction du vinyl magnésien (Schéma 154).^[182] La réaction est catalysée par le rhodium en présence de ligands asymétriques. L'insertion du l'unité formyle peut se faire des deux côtés, en bout d'oléfine (**305**) ou sur le carbone secondaire (**304**). Avec le ligand du schéma 154 qui donne les meilleurs résultats, la régiosélectivité est de 74/26 en faveur de **304**. Les auteurs rapportent que c'est une sélectivité meilleure que celle habituellement observée sur des oléfines simples.^[181] Ils ont montré que la sélectivité était influencée par la configuration absolue du carbone C-4 et que la nature de la chaîne en C-3 n'avait pas d'influence. Ils suggèrent aussi que l'effet électrocapteur du cycle β -lactame lui-même favorise le branchement sur le carbone le plus substitué. La sélectivité β/α est en général assez bonne; ici elle est de 94/6. Ils ont récemment réussi à augmenter la régiosélectivité mais légèrement au détriment de la sélectivité β/α (85/11/4 avec un ligand de type B : schéma 155).^[183]

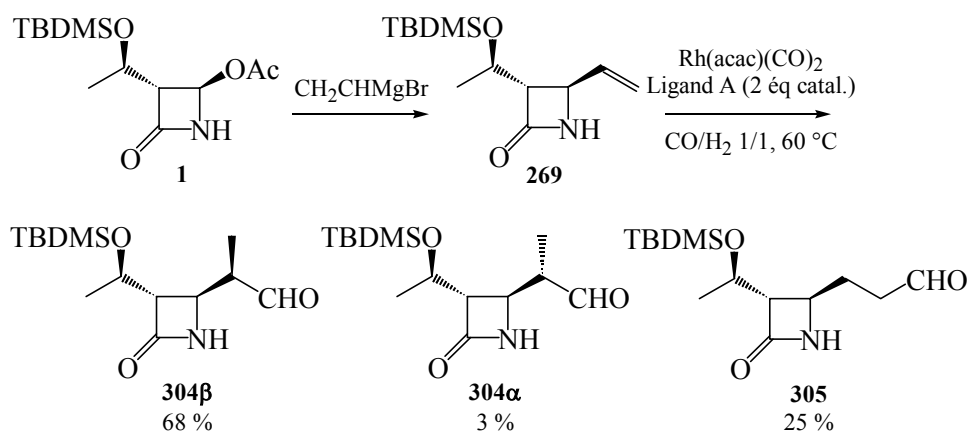


Schéma 154 : Hydroformylation développée par Takasago

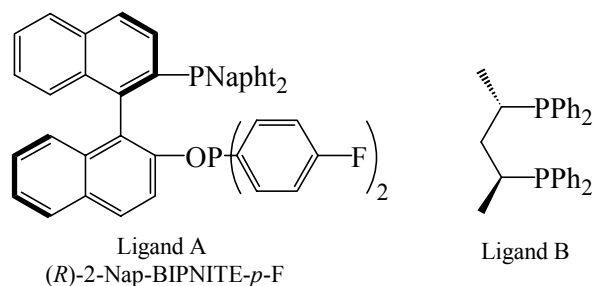


Schéma 155 : Ligands utilisés par Takasago pour l'hydroformylation

3) Travaux antérieurs

Dans notre laboratoire, conjointement à la synthèse de l'acétoxyazétidinone **1**, une stratégie de synthèse de l'acide β -méthyl-azétidinone **2** à partir de **1** a été explorée. Dans un premier temps, le Dr. C. Jacopin a tenté d'adapter une nouvelle fois la réaction de Reformatsky pour fixer la chaîne en position C-4.^[184] La synthèse des précurseurs s'est faite en deux étapes : d'une part cyclisation de la salicylamide **306** avec la cétone appropriée; ensuite réaction avec le bromure d'acide pour donner **308** avec de bons rendements (Schéma 156). Malheureusement, les quelques essais de couplage de Reformatsky effectués avec l'acétoxyazétidinone **1** se sont révélés inefficaces. Suivant les conditions, les produits de départ sont récupérés ou on observe une dégradation importante.

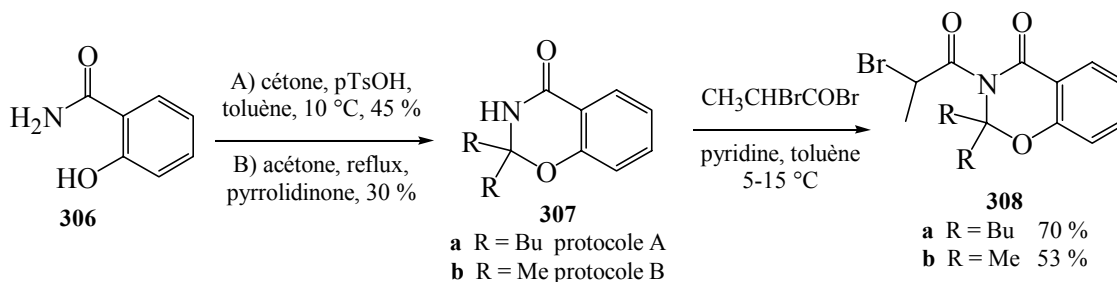


Schéma 156 : Synthèse des précurseurs pour le couplage de Reformatsky

Cette méthode conduisant à des résultats difficilement reproductibles; notre laboratoire s'est tourné vers une stratégie peu exploitée dans la littérature et développée dans le cadre de la synthèse des dérivés du naproxène. Celle-ci implique premièrement un couplage malonique suivi d'une décarboxylation énantiosélective. Le couplage malonique (Schéma 157 et tableau 30) se fait facilement en employant une base faible dans le cas de l'acide de Meldrum (composé **115**) et le NaH pour les autres composés maloniques. Un des avantages de former le composé **115** est que la réaction se fait dans des conditions beaucoup plus douces.^a

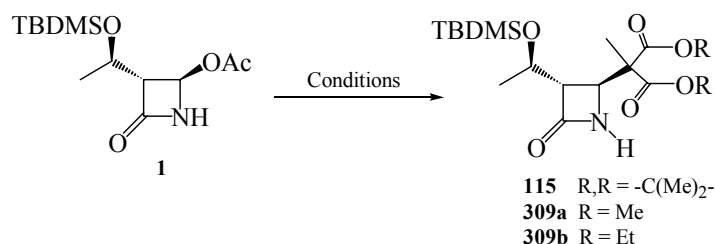


Schéma 157 : Couplage malonique

Produit	R, R	Conditions	rdt
115	-C(Me) ₂ -	Et ₃ N, AcOEt, 65 °C, 4 h	95 %
309a	Me, Me	NaH, 18-c-6, THF, 70 °C, 6 h	87 %
309b	Et, Et	<i>id</i>	40 %

Tableau 30 : Conditions de couplage malonique

Au départ de **309a**, diverses conditions de décarboxylation de type Krapcho^[185] n'ont pas donné de résultats. Le produit de départ est récupéré en présence de divers sels (NaCl, KI) et sous chauffage prolongé (jusqu'à 4 jours). C. Jacopin s'est alors tourné vers l'ouverture nucléophile du cycle de l'acide de Meldrum au départ du composé **115**. En présence de différents nucléophiles, les comportements sont très différents et conduisent à quatre produits principaux (Schéma 158).

^a L'acide de Meldrum a une acidité étonnamment élevée. Son pKa dans l'eau est de 5,0^[186] et dans la DMSO de 7,3.^[187] Pour comparaison, le pKa des composés maloniques est de 13,7.^[188] Ceci a été expliqué par la restriction de rotation des esters dans la structure cyclique de l'unité Meldrum, le rotamère *E* étant plus acide que le rotamère *Z*.^{[187],[189]}

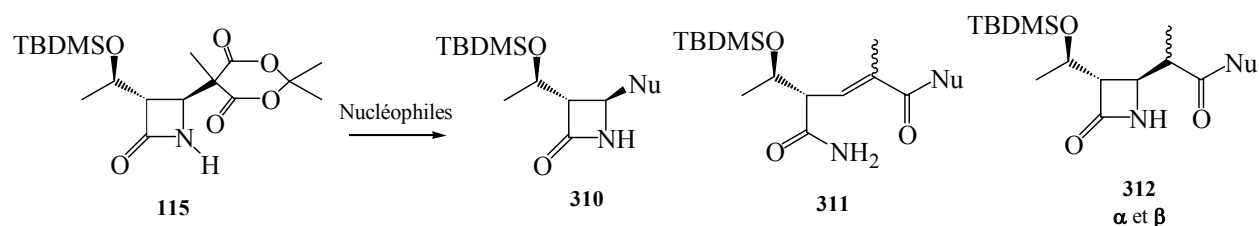


Schéma 158 : Produits d'attaque nucléophile sur **115**

Le tableau 31 regroupe un ensemble représentatif des conditions testées. Ces résultats peuvent être classés en deux catégories. Avec les nucléophiles chargés (alcoolates et thiolates : entrées 1 et 4-7), **310** et **311** sont isolés. Le second composé avait déjà été mentionné (*cf.* **287** et **292** point 2.2) comme un des inconvénients majeurs de la stratégie du couplage malonique. Quand l'azétidinone n'est pas protégée par un groupe volumineux tel un TBDMS, l'attaque nucléophile sur l'acide de Meldrum conduit à l'ouverture du cycle β -lactame. Le premier produit, par contre, n'avait jamais été observé et est dû à l'attaque nucléophile sur le carbone C-4 de l'azétidinone. La dégradation observée dans l'entrée 2 ainsi que dans plusieurs autres essais est probablement due à l'attaque sur le carbonyl de l'azétidinone.

Entrée	Nu	Conditions	rdt	310	311	312 β/α
1	PhONa	THF, ta, 2 h 30	96 %	100	0	0
2	MeOLi	THF, ta, 1 h			dégradation	
3	NaOH	MeOH, 50 °C, 1 h	87 %		hydrolyse des esters	
4	PhSNa	THF, ta, 24 h	95 %	100	0	0
5	EtSNa	THF, ta, 24 h	92 %	100	0	0
6	EtSNa	THF, 18-c-6, ta, 24 h	88 %	90	10	0
7	MeSNa	THF, H ₂ O, 18-c-6, 60 °C, 12 h	95 %	0	100	0
8	EtSH	40 °C, 17 h	40 %	0	0	7/93
9	EtSH	Et ₃ N, 40 °C, 5 h	99 %	0	0	19/81

Tableau 31 : Conditions de couplage malonique

Le thionoester **313a** peut être ensuite facilement converti en l'acide correspondant **314a** par traitement en milieu basique (Schéma 159).



4.1) Introduction

De plus, cette méthode est peu développée dans la littérature. Les seuls exemples concernent l'azétidinone *N*-protégée pour éviter l'ouverture du cycle et pour induire la stéréochimie β . Les dérivés de l'acide de Meldrum notamment n'ont pas été exploités. C'est un

acide qui demande des conditions basiques très faibles pour le couplage. De plus, la décarboxylation peut être conduite par attaque nucléophile, conditions qui n'ont jamais été investiguées dans ce cadre.

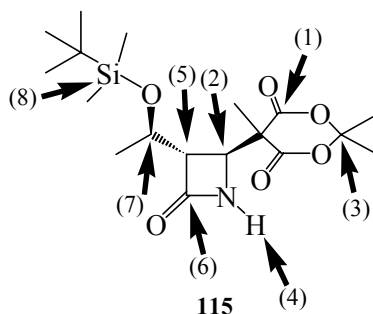


Schéma 160 : Possibilités d'attaques nucléophiles et basiques sur **115**

Il y a néanmoins des incertitudes devant la régio- et la chémosélectivité de l'attaque d'un agent nucléophile sur une molécule aussi fonctionnalisée que **115** (Schéma 160). Nous avons pointé tous les sites électrophiles ou acides. A côté de l'attaque désirée (1), il peut y avoir attaque nucléophile avec ouverture du β -lactame (6) ou substitution de l'acide de Meldrum (2) ou encore réaction au niveau du silicium (8). Un comportement basique peut aussi être observé avec déprotonation en (4) ou en (5). Les attaques nucléophiles en (3) et en (7) sont moins probables.

4.2) Synthèses des différents précurseurs

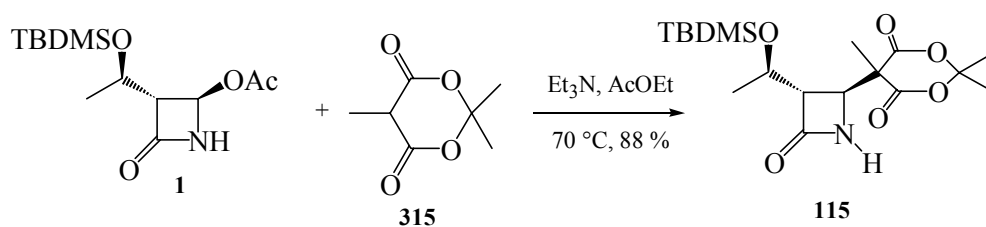


Schéma 161 : Couplage avec l'acide de Meldrum méthylé

Le composé **115** est synthétisé comme décrit plus haut avec un très bon rendement (88 % : schéma 161). L'alkylation est visible très facilement par RMN du proton en observant le déplacement du signal du proton en position C-4. Le proton vicinal à l'acétyle apparaît à 5,82 ppm tandis que, sur l'azétidinone alkylée, il est blindé à 4,15 ppm.

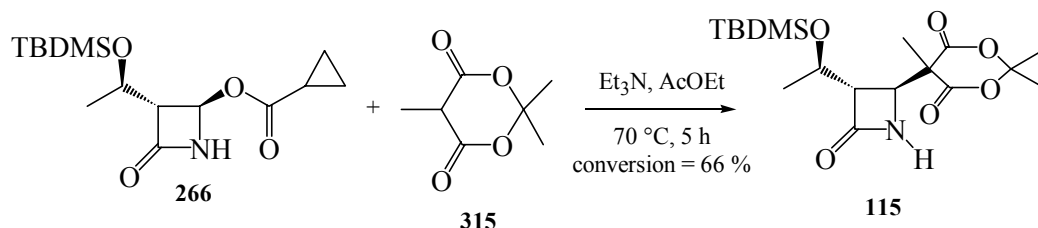


Schéma 162 : Couplage au départ de **266**

Il est, d'ailleurs, également possible d'obtenir l'azétidinone alkylée **115** au départ de notre produit de l'étape de Baeyer-Villiger **266**. Dans les mêmes conditions que précédemment, **115** est obtenu comme seul produit avec une conversion de 66 % (Schéma 162); le produit de départ n'ayant pas réagi est récupéré. Cela montre que le composé **266** peut être utilisé en remplacement de l'acétoxyazétidinone **1**.

Par contre, le couplage malonique avec les acides de Meldrum **316** non substitué et **317** substitué par un brome ne fonctionne pas (Schéma 163). Dans le cas du composé non substitué **316**, la raison est probablement que l'on ne s'arrête pas à la mono-alkylation mais que le système continue jusqu'à la dialkylation.^a Le spectre RMN proton montre que l'on a substitué le groupe acétate : le proton sur le carbone C-4 est passé de 5,8 ppm à 4,1 ppm. Mais ce signal n'est pas dédoublé, indiquant que le proton de l'acide de Meldrum (symbolisé par R) a disparu lui aussi. D'autre part, bien que le mélange réactionnel montre un spectre complexe difficilement interprétable et que nous n'ayons pas réussi à isoler un produit de réaction principal, nous pouvons voir que le motif azétidinone est toujours visible et la spectrométrie de masse nous donne des signaux à des masses très supérieures au produit **318** désiré. Il est d'ailleurs connu que

^a Conditions testées : Et_3N dans l' AcOEt , $70\text{ }^\circ\text{C}$, temps variables; NaH , 15-c-5, THF, ta; NaOH , H_2O , ta, 7 h.

l'acide de Meldrum non substitué subit généralement une *bis*-alkylation. C'est pourquoi le composé mono-alkylé est synthétisé par couplage avec un aldéhyde (réaction de Knoevenagel) avec réduction *in situ*.^[190]

Le composé non substitué **318** est, par ailleurs, moins intéressant car il est aisément synthétisé par des méthodes plus simples (il ne faut pas générer de centre asymétrique) et d'autre part, l'intérêt pour ces composés diminue car les carbapénèmes non substitués en C-4 sont beaucoup moins stables *in vivo*.

Nous avons aussi essayé de substituer la position C-4 avec un halogène (Schéma 163). Le composé **317** est synthétisé selon la méthode de Crooy^[191] par bromation de **316** dans l'eau en présence d'un équivalent de soude. Engagé avec l'acétoxyazétidinone **1** en milieu basique, il ne donne que des produits de dégradation. Le composé **317** est d'ailleurs peu stable; il se dégrade assez vite en présence d'eau. Il ne nous a pas été possible de synthétiser le composé chloré (équivalent de **317**).

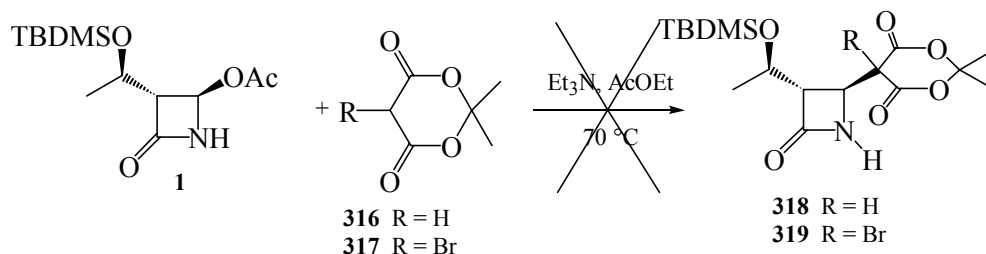


Schéma 163 : Couplage avec d'autres acides de Meldrum

Par contre, il est possible d'obtenir facilement plusieurs azétidinones alkylées avec des dérivés maloniques. Dans ce cas, les conditions sont plus fortes (NaH utilisé comme base). Les diesters symétriques **309a** et **309b** peuvent nous servir en décarboxylation. Le malonitrile **320** est obtenu aussi facilement que les diesters sous la forme de 2 diastéréoisomères dans un rapport de 57/43. Le composé bromé **321** n'a pas pu être synthétisé par contre, le composé chloré **322** est préparé avec un rendement de 85 %.

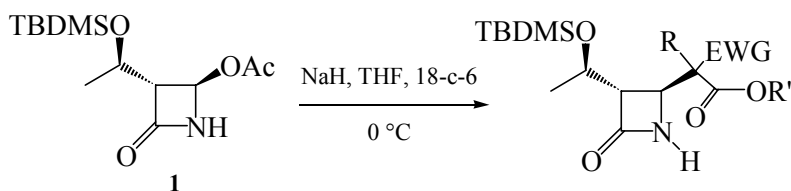


Schéma 164 : Couplage avec divers composés maloniques

Produit	R	R'	EWG	rdt
309a	Me	Me	CO ₂ Me	quant.
309b	Me	Et	CO ₂ Et	37 %
320	Me	Et	CN	48 %
321	Br	Et	CO ₂ Et	0 %
322	Cl	Me	CO ₂ Me	85 %

Tableau 32 : Composés maloniques formés

En définitive, nous avons accès à divers précurseurs de **2** par couplage malonique. Les dérivés de Meldrum seront testés dans le cadre de ce travail par ouverture nucléophile mais d'autres méthodes peuvent être envisagées. Ainsi, les diesters **309a** et **309b** pourraient être décarboxylés dans des conditions de Krapcho. Le malonitrile peut être intéressant pour envisager une décarboxylation énantiosélective. Enfin, l'accès à des composés halogénés (qui pourraient éventuellement être transformés en dérivés de Meldrum), nous offre l'opportunité de fonctionnaliser différemment cette position ce qui est délicat avec, par exemple, la réaction de Reformatsky.

4.3) Etude de la décarboxylation

4.3.1) Décarboxylation en présence d'éthanethiolate

En présence de thiolate, comme observé par C. Jacopin, l'azétidinone **115** s'ouvre pour donner **314** (Schéma 165). Cette molécule est clairement identifiable par RMN du proton notamment. Elle se caractérise par la présence de deux signaux larges dus aux NH à 5,5 et 6,1 ppm et d'un signal à 6,92 ppm attribué au proton sur la double liaison. Le motif caractéristique de l'azétidinone ne se retrouve plus mais on distingue toujours les chaînes silylhydroxyéthyle et la chaîne *S*-éthyle. **314** est produit sous forme d'un seul diastéréoisomère comme montré par l'unicité de tous les signaux tant sur le spectre proton que sur le spectre carbone. Nous n'avons pas pu attribuer avec certitude la géométrie de la double liaison. La constante de couplage entre le proton oléfinique et le méthyle est de 1,5 Hz : cette valeur peut être due à une oléfine *E* ou *Z*.

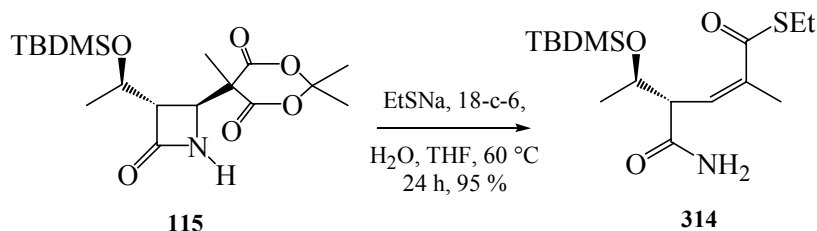


Schéma 165 : Décarboxylation en présence d'un thiolate

D'autre part, une simulation par ordinateur^a du spectre proton des 2 isomères semble nous indiquer qu'il s'agirait de l'isomère *Z* : le déplacement chimique du proton oléfinique est estimé à 6,78 ppm (6,38 ppm pour l'isomère *E*, 6,92 ppm pour le spectre expérimental) et la constante de couplage entre ce même proton et celui sur le carbone C-3 est de 9,3 Hz (8,0 Hz pour l'oléfine *E* et 9,6 Hz pour le spectre expérimental).

^a La simulation a été effectuée avec le programme ACD Labs.

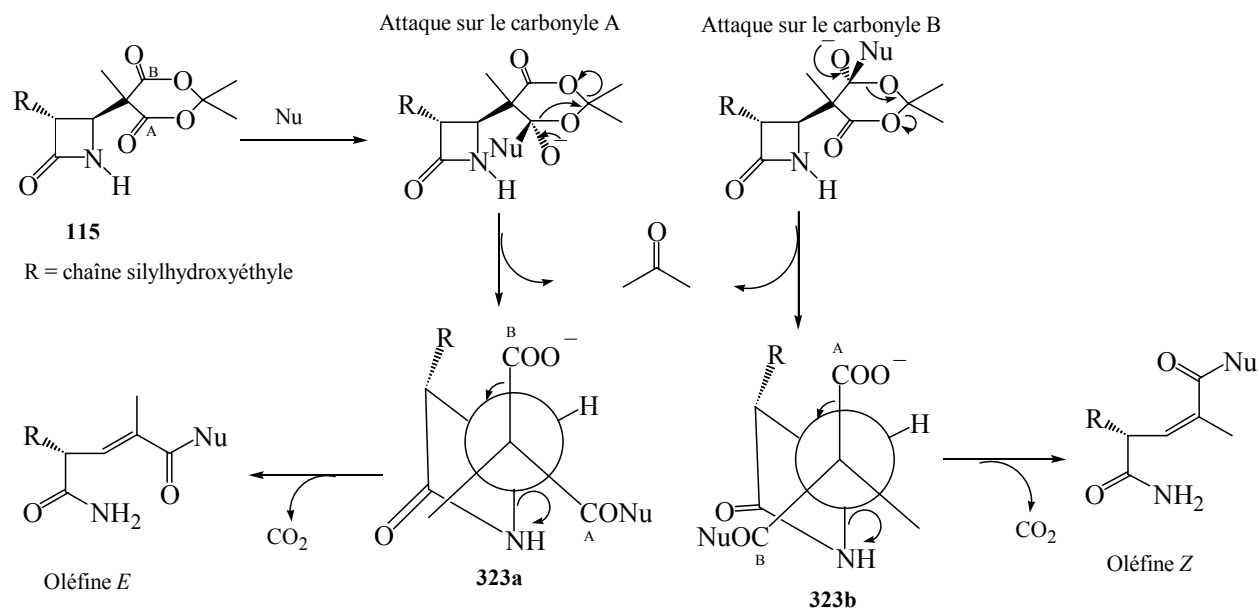


Schéma 166 : Formation des oléfines *E* et *Z* au départ de **115**

La formation exclusive d'une seule oléfine est assez particulière. Elle implique sans doute une élimination de type E2 qui se ferait de manière antipériplanaire. La géométrie de l'oléfine est alors entièrement déterminée par le carbonyle sur lequel vient s'additionner le nucléophile (Schéma 166). Si l'attaque se fait sur le carbone A,^a elle conduit, après destruction de l'unité Meldrum, à l'état intermédiaire **323a** dans lequel le carbonyle B est en position antipériplanaire par rapport à l'azote partant. Celle-ci conduit exclusivement à l'oléfine *E*. A l'inverse, l'attaque sur le carbonyle B conduit à l'oléfine *Z*, ce qui semble être observé. Ceci semble vouloir dire que nous ne passons pas vraiment par l'énolate en tant qu'intermédiaire.

Toutefois, une élimination de type E1cB n'est pas à exclure complètement. Dans ce type de mécanisme, nous passerions par un anion vrai sur le futur centre asymétrique. Dans ce cas, quelque soit l'attaque sur le carbonyle A ou B, l'anion formé a la liberté de tourner librement. Normalement, ce type de mécanisme conduit à un mélange d'oléfine *E* et *Z* mais il est possible qu'un effet électronique ou stérique favorise une oléfine plutôt que l'autre. Dans notre cas, il est

^a Que l'attaque nucléophile se fasse par le dessous du plan de l'unité Meldrum ou par le dessus, le résultat sera le même : l'élimination se fait avec le carbone B en position antipériplanaire à l'azote partant.

difficile d'imaginer ce qui conduirait à une seule oléfine. D'autre part, le composé **314** est formé également dans un milieu protique (entrée 7, tableau 31) alors que l'anion libre devrait être reprotonné, en présence d'un solvant protique.

Dans la littérature, les quelques exemples de décarboxylation sur une azétidinone non-protégée mentionnent les molécules de type **311** avec un trait ondulé indiquant probablement la formation des deux diastéréoisomères.^{[179],[192]-[194]} Malheureusement, il n'y a dans ces articles que très peu de discussions au sujet de la géométrie de la molécule formée et aucun détail expérimental ou spectral n'est fourni. Par contre, Choi et collaborateurs ont montré que seul un des acides carboxyliques est décarboxylé (Schéma 146).^[175] Ainsi, l'attaque sur le carboxyle B conduit à le décarboxyler (Schéma 147). Dans notre cas, l'attaque se ferait toujours sur le carbonyle B mais conduirait à décarboxyler le carbonyle A à cause de la cascade de dégradation de l'unité Meldrum (Schéma 166).

En ce qui concerne l'autre produit **310** mis en évidence par C. Jacopin, nous avons évité de nous mettre dans les conditions qui donnent la substitution du motif Meldrum. Celle-ci fait intervenir une attaque nucléophile sur le carbone C-4 (attaque (2) : schéma 160) alors que nous souhaitons favoriser l'attaque sur les carbonyles de l'unité Meldrum (attaque (1)).

L'ouverture du β -lactame lors de la décarboxylation est décrite dans la littérature comme étant causée par l'absence de groupe stabilisant donneur d'électrons sur l'azote du lactame.^{[174]-[175]} Ainsi, la présence d'un groupe protecteur silylé permet d'arrêter la cascade de décarboxylation au β -lactame et l'encombrement du groupe protecteur permet de favoriser la formation du composé β voulu.

Dans le même ordre d'idées, Bender et collaborateurs décrivent l'usage du triéthylborane comme co-réactif permettant de contrôler l'épimérisation du méthyle par déprotonation/reprotonation énantiosélective (Schéma 153).^[179] Comme les intermédiaires entre la forme déprotonnée **295** du schéma 153 et celle résultant de la décarboxylation impliquent toutes les deux un carbanion localisé sur le carbone en α de l'ester, nous avons pensé utiliser cette stratégie pour stabiliser l'anion et éviter l'ouverture du cycle β -lactame.

Ces essais se sont avérés peu concluants. De la même manière, un essai d'épimérisation du centre asymétrique selon la méthode utilisée par Bender, soit déprotonation, complexation avec le triéthylborane à -78 °C et reprotonation avec de l'acide acétique, ne change pas le rapport β/α d'un mélange de **313**. A partir du rapport β/α de 69/31, nous sommes restés à 67/33.

^a Deux bases ont été testées : LDA formé *in situ* et LiHMDS.

4.3.2) Décarboxylation en présence d'éthanethiol

Quand le nucléophile est moins fort, tel qu'un thiol au lieu d'un thiolate, la réaction présente un comportement différent. Les produits observés sont alors les produits attendus **313 α** et **β** (Schéma 168). Dans certains cas, le produit d'ouverture est parfois isolé, dépendant des conditions, mais jamais comme produit majeur.

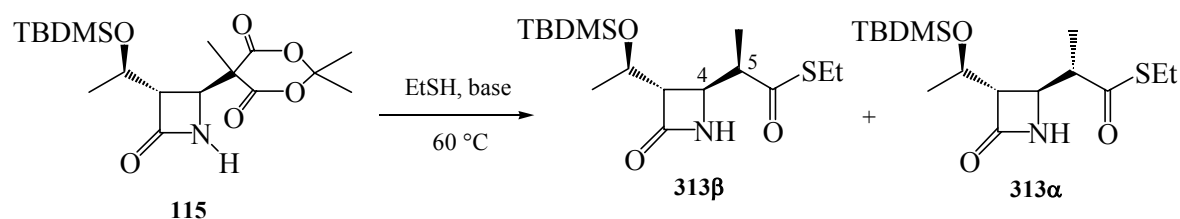


Schéma 168 : Décarboxylation avec l'éthanethiol

Les deux composés sont caractérisés en spectroscopie RMN par l'empreinte classique de l'hydroxyéthyl-azétidinone^a. D'autre part, ils peuvent être distingués par la constante de couplage entre les protons en positions C-4 et C-5. Pour l'isomère α , la constante vaut 9,8 Hz, tandis que pour l'isomère β , elle est de 5,9 Hz. Ceci correspond à la variation de la constante de couplage en fonction de l'angle dièdre entre les deux protons et est confirmé par les spectres de molécules similaires dans la littérature.^b Il nous sera facile de déterminer la sélectivité du mélange brut par RMN du proton dans la zone de 3 à 4 ppm : **314** apparaît à 3,29; **313 α** à 3,73 et **313 β** à 3,87 ppm.

4.3.3) Réaction en présence de base

Avec les thiols, les nucléophiles sont moins puissants et les réactions sont généralement plus lentes. Il y a moyen d'accélérer la réaction en présence d'une base. Dans le tableau 33, nous

^a Un doublet pour le méthyle vers 1,20 ppm; un multiplet vers 4,2 ppm et un dd à 2,78 et 2,99 ppm pour les deux composés. La constante de couplage entre les deux protons du cycle est de 2,1 Hz pour les deux composés caractérisant une jonction de cycle *trans*.

^b Voir par exemple : références [14b] et [172].

voyons l'influence de différentes bases azotées. La réaction est souvent complète après quelques heures alors que sans base il reste encore 60 % de produit de départ. Par contre, l'influence sur la sélectivité β/α est très légère : une amélioration de 10/90 à 20/80 est observée. La base accélère de manière équivalente la formation du composé α et celle du composé β .

Entrée	Base ^a	temps	rdt	β/α
1	sans	18 h	40 %	10/90
2	Et ₃ N	5 h	99 %	19/81
3	DIPEA	6 h	95 %	24/76
4	DABCO	18 h	96 %	22/78
5	DMAP	5 h	95 %	33/67
6	DBU	6 h	Ouverture du β -lactame	<i>id.</i>
7	DBN	18 h		

Tableau 33 : Effet de différentes bases azotées sur la réaction

La base active le nucléophile probablement en formant un pont hydrogène avec le proton de l'éthanethiol. C'est néanmoins toujours la forme thiol qui réagit et non pas la forme déprotonnée thiolate. Dans le cas du DBU et du DBN, le cycle β -lactame est ouvert et on obtient un spectre RMN complexe. Dans la suite du travail, la DMAP sera prise comme additif pour accélérer la réaction.

Nous avons également essayé d'utiliser des bases/additifs chiraux dans l'espoir d'augmenter la diastéréosélectivité. Le schéma 169 montre les différents composés utilisés. En présence de proline, on n'observe aucune réaction quand elle est menée dans le chloroforme ou le THF. Dans l'éthanol, la réaction a lieu mais il n'y a pas de différence entre la *D*-proline et la *L*-proline ce qui indique qu'elle ne joue aucun rôle dans l'étape de sélectivité.^b Avec la base de Tröger, le produit de départ est récupéré.

^a Les conditions de la réaction sont toujours : éthanethiol, sans solvant, 1 équivalent de base, 60 °C.

^b Avec la *L*-proline, β/α est de 40/60 et avec la *D*-proline, le rapport est de 43/57.

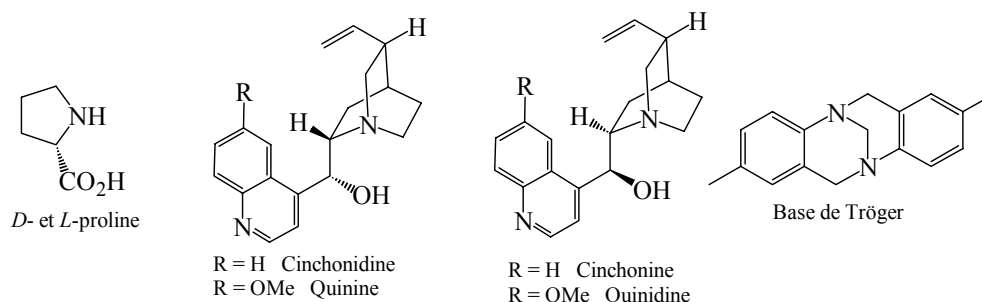


Schéma 169 : Différentes bases chirales utilisées

Entrée	Base ^a	conversion	314	β/α
1	cinchonidine	80 %	10 %	15/85
2	cinchonine	100 %	0 %	21/79
3	quinine	94 %	24 %	21/79
4	quinidine	80 %	10 %	15/85

Tableau 34 : Effet de différentes bases azotées sur la réaction

De même, avec les dérivés de la quinine et de la cinchonine, nous ne constatons pas d'effets, dans la limite de précision de mesure qu'apporte l'intégration des pics en RMN (Tableau 34).

4.3.4) Effet du solvant et de l'encombrement stérique

Différents paramètres ont ensuite été étudiés qui influent sur la réaction et sur la sélectivité. Dans un premier temps, nous avons considéré l'effet du solvant. Dans le tableau 35, nous voyons que le solvant a un effet dramatique. Dans le THF ou le chloroforme, la réaction ne se passe pas, même en présence de larges excès d'éthanethiol. Dans le DMF, le phénomène est moins important. Par contre, dans un solvant protique comme l'éthanol, la réaction est aussi

^a Les conditions expérimentales pour tous les essais sont : 1 éq. de base par rapport à l'azétidinone, éthanethiol, éthanol 1/4, 60 °C, 4 h.

rapide que dans l'éthanethiol pur mais, de plus, nous observons une augmentation de sélectivité en faveur du composé β . On obtient alors un mélange 50/50 des deux diastéréoisomères.

Entrée	Solvant ^a	rdt	β/α
1	EtSH	95 %	21/79
2	CHCl ₃	0 % ^b	
3	THF	0 % ^b	
4	DMF	52 % ^b	40/60
5	EtOH	95 %	50/50
6	THF + 1 éq EtOH	0 % ^b	

Tableau 35 : Effet du solvant

Le solvant a donc un effet très important et nous obtenons un maximum de composé β en présence d'un solvant protique. Nous avons voulu étudier plus systématiquement l'effet de différents alcools.^[195] Le tableau 36 regroupe différents essais dans lesquels la taille de l'alcool utilisé comme solvant mais aussi la taille du nucléophile varie. Plus le nucléophile est volumineux, moins il a accès au carbonyle : nous voyons le rendement chuter quand on utilise le t-BuSH à la place de l'éthanethiol (entrées 8-10 comparées aux entrées 5-7). Plus surprenant est que le solvant a le même effet. Plus l'encombrement stérique de l'alcool est important, plus le rendement diminue (entrées 4 à 7).

Cette forte influence du solvant sur la réactivité pourrait être attribuée simplement à l'effet de polarité sur une réaction qui forme un intermédiaire zwitterionique **325** (Schéma 170). Cependant, on note également une faible réactivité dans le DMF, solvant très polaire, alors que la réaction dans l'éthanethiol pur (moins polaire) est beaucoup plus rapide. Cette réactivité particulière est à mettre sur le compte de la capacité à former un pont hydrogène.

^a Conditions expérimentales : excès de EtSH (100 éq), 1 éq. de DMAP, solvant, 60 °C, normalement 4 h. Pour les réactions dont le rendement est de 0 %, la réaction a été poursuivie pendant 18 h.

^b Le produit de départ **115** est récupéré.

Entrée	Nucléophile	Solvant	rdt	β/α
1	EtSH	EtOH ^a	97 %	48/52
2	<i>id.</i>	iPrOH ^a	0 % ^b	
3	<i>id.</i>	benzhydrol ^{a,c}	0 % ^b	
4	<i>id.</i>	MeOH	95 %	44/56
5	<i>id.</i>	EtOH	98 %	50/50
6	<i>id.</i>	iPrOH	97 %	38/62
7	<i>id.</i>	tBuOH	38 % ^b	42/58
8	tBuSH	EtOH	74 % ^d	36/64
9	<i>id.</i>	iPrOH	50 % ^b	50/50
10	<i>id.</i>	tBuOH	0 % ^b	

Tableau 36 : Effet du solvant et du nucléophile

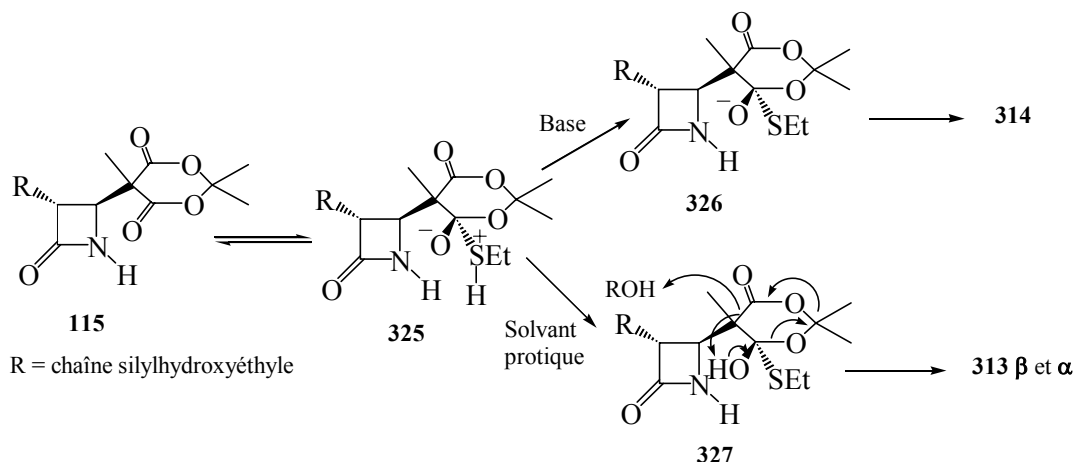


Schéma 170 : Tentative de rationalisation de l'effet d'un solvant protique

Nous sommes toujours en présence d'un large excès d'éthanthiol. Il n'y a donc aucune raison de penser que l'addition sur le carbonyl pour donner **325** ne se fasse pas dans les solvants aprotiques. Mais cette addition est réversible : l'EtSH chargé est un très bon groupe partant,

^a Sans DMAP.

^b Le produit de départ **115** est récupéré.

^c Le benzhydrol est utilisé comme additif à raison de 5 équivalents.

^d Le produit d'ouverture similaire à **314** est formé avec un rendement de 26 %.

probablement meilleur que l'oxygène de l'ester. En l'absence d'autres effets, on a éjection de l'EtSH pour redonner **115**. Ce problème n'existe pas quand on additionne un thiolate et la réaction dépend beaucoup moins du solvant (réaction dans le THF : entrée 5, tableau 31; en présence d'eau : schéma 165).

Pour éviter l'éjection de l'EtSH, il faut le déprotonner. Cette perte de proton ne se fait pas seule. En effet, l'intermédiaire **326** obtenu, est le même intermédiaire que celui obtenu après attaque d'un thiolate (*cf.* schéma 166) et ceci conduit exclusivement au produit d'ouverture **314** quelque soit le solvant, ce qui n'est pas observé avec les thiols. Le solvant protique agit donc probablement en donnant un proton à l'oxygène pour conduire à l'intermédiaire de type **327**. Le changement de diastéréosélectivité de l'éthanethiol à l'éthanol pourrait être expliqué par le fait que, lors de la cascade de dégradation de l'unité Meldrum, le proton ajouté peut venir soit du solvant^a soit de l'oxygène protonné. Dans ce dernier cas, la diastéréosélectivité serait surtout influencée par le carbonyle attaqué plutôt que par la protonation.

Cette dernière explication n'est, pour le moment, qu'une hypothèse de travail. Elle nécessiterait d'être explorée plus à fond d'un point de vue purement mécanistique. L'influence d'un donneur de proton sur le rapport β/α des produits obtenus nous indique qu'il sera probablement possible de modifier la sélectivité en faisant varier ce paramètre. Dans un premier temps, nous avons donc voulu examiner l'influence d'un groupe donneur d'hydrogène intramoléculaire.

^a Auquel cas, nous nous attendons à une très faible diastéréosélectivité; les études précédentes (*cf.* point 2.2) ayant montré que l'on a une protonation énantiosélective lorsque l'azote du β -lactame est protégé par un groupe volumineux.

4.3.5) Décarboxylation de l'azétidinone *O*-déprotégée

La chaîne fixée en position C-3 possède une fonction hydroxyle masquée. Les essais pour déprotéger directement **115** ont été infructueux. Dans le solvant habituel (AcOH/ THF/ H₂O), le produit de départ est récupéré même après une nuit de réaction avec TBAF. Par contre, dans le THF pur, le produit se dégrade. Le spectre RMN du mélange brut, quoique difficilement interprétable, montre entre 3,5 et 4,0 ppm les signaux caractéristiques des diastéréoisomères α et β dus à la décarboxylation de la partie Meldrum de la molécule ainsi que le signal à 3,3 ppm caractéristique de l'azétidinone ouverte. Le produit de départ a complètement disparu et le groupe *tert*-butyldiméthylsilyle est toujours présent. Ceci nous porte à croire que le motif de Meldrum est relativement sensible aux fluorures qui sont rapportés être plus basique dans le THF pur.^[196]

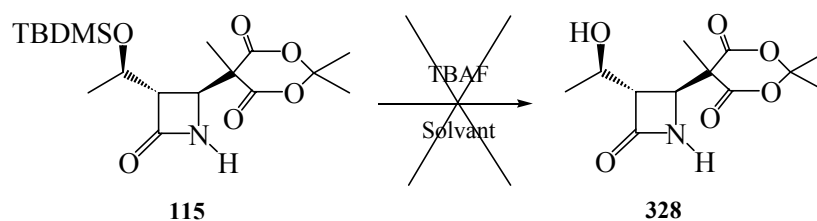


Schéma 171 : Déprotection directe de **115**

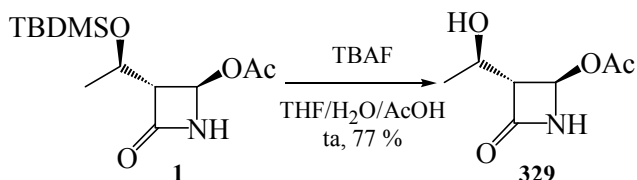


Schéma 172 : Synthèse de l'azétidinone *O*-déprotégée

Nous sommes alors repartis de l'acét oxyazétidinone **1**, déprotégée dans les conditions habituelles avec un rendement de 77 % (Schéma 172). Il faut signaler la présence d'un produit secondaire dont la structure n'a pas pu être déterminée avec certitude. Celui-ci est formé avec un rendement de 12 % et présente toujours les signaux caractéristiques du cycle β -lactame *trans*.

Peut-être s'agit-il d'une isomérisation au niveau du carbone C-3 ou du centre sur la chaîne latérale.

Ensuite, la molécule **329** est alkylée avec l'acide de Meldrum en présence de triéthylamine comme précédemment (Schéma 173). On note également la formation d'un produit secondaire **330**, résultant de l'attaque de l'alcool libre sur l'acide de Meldrum. Après ouverture du cycle et décarboxylation, il reste une chaîne propionate sur l'alcool clairement visible par RMN du proton.^a

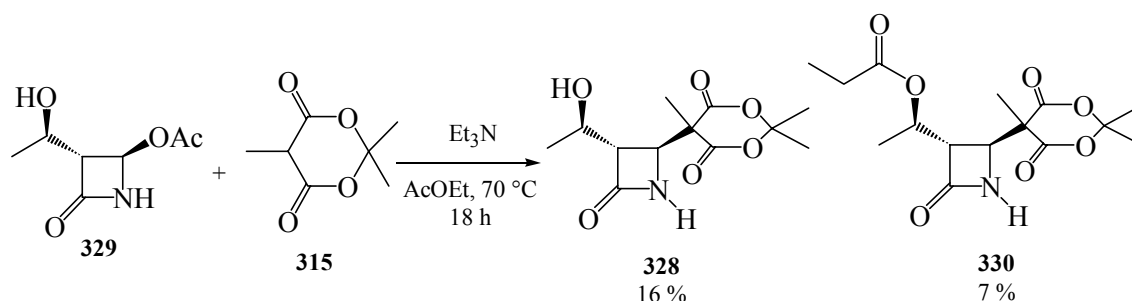


Schéma 173 : Couplage malonique sur l'azétidinone déprotégée

Quand le substrat **328** est engagé dans la réaction de décarboxylation, dans les mêmes conditions que précédemment, on n'observe pas vraiment d'influence positive du OH libre sur la chaîne en C-3 (Schéma 174). En absence d'éthanol, le composé α est formé exclusivement.^b Dans l'éthanol, le rapport β/α est de 43/57. Ainsi, avec l'alcool libre **328**, la sélectivité en faveur du composé β est chaque fois légèrement inférieure à celle de l'alcool silylé **115**. La différence est toutefois ténue.

^a Un triplet à 1,11 ppm et un quadruplet à 2,30 ppm.

^b La constante de couplage entre le proton en C-4 et le proton sur le centre asymétrique est de 9,1 Hz. (cf. description des isomères α et β point 4.3.2).

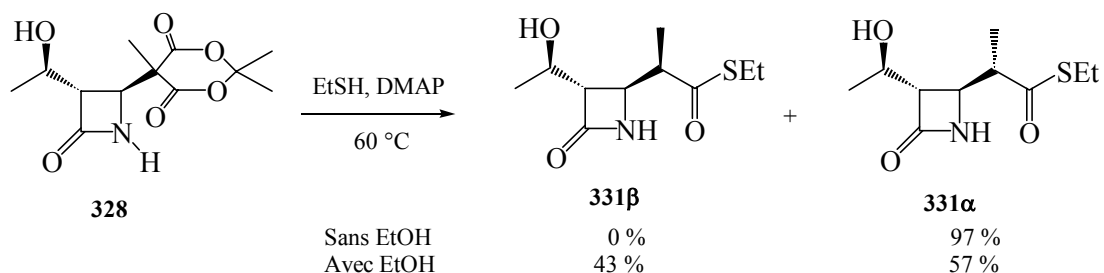


Schéma 174 : Décarboxylation de l'azétidinone *O*-déprotégée

5) Conclusion

Il reste encore pas mal d'investigations à faire dans la voie malonique et nous avons arrêté ici le travail expérimental par manque de temps. Les rapports β/α obtenus sont, pour le moment, insatisfaisants. Néanmoins, cette méthode est attirante car elle fait intervenir des réactifs très doux (couplage en milieu basique faible et décarboxylation nucléophile). Elle permet également d'introduire une certaine variété sur le nouveau centre formé. Elle ne fait pas usage d'auxiliaires volumineux.

Pour la décarboxylation, nous avons pu dégager deux paramètres principaux agissant sur la diastéréosélectivité : l'usage de nucléophiles chargés ou non et la nature du solvant.

Notre méthode permet de travailler avec des nucléophiles assez doux qui sont compatibles avec la sensibilité du cycle β -lactame à l'attaque nucléophile. Les nucléophiles soufrés sont particulièrement intéressants car il permettrait éventuellement d'introduire assez tôt la chaîne latérale habituelle des carbapénèmes (*cf.* tableau 1). D'autres nucléophiles neutres, tels des alcools ou des amines, pourraient être éventuellement envisagés. L'usage d'une base azotée tertiaire permet d'accélérer la réaction.

Le solvant a aussi été identifié comme un des acteurs principaux du processus de diastéréosélectivité, les composés obtenus étant très différents dans des solvants protiques. L'encombrement stérique du solvant, dans le cas des alcools, joue pareillement un rôle. Ceci

semble indiquer, lors de l'étape de reprotonation, une compétition entre le don d'un proton intramoléculaire (stéréochimiquement contrôlé par l'addition du nucléophile sur un des carbonyles) et intermoléculaire grâce au solvant (nettement moins contrôlé). Cette très grande sensibilité du contrôle stéréochimique avec le solvant nous laisse penser à la possibilité de changer la diastéréosélectivité.

Chapitre VI

Evaluation économique de la séquence

1) Introduction

Dans ce chapitre, nous évaluerons les coûts de production de la séquence de synthèse vers le composé **266** que nous proposons comme composé équivalent à l'acétoxyazétidinone **1** (Schéma 175). Nous avons montré précédemment que celui-ci avait la même réactivité et pouvait être utilisé de la même manière dans les étapes d'alkylation ultérieures.

Nous ferons cette estimation de deux manières différentes. Premièrement, nous l'estimerons au départ des coûts de matières premières. Il est déjà possible de prévoir sommairement le prix du produit final. D'autre part, nous le ferons de manière plus systématique en évaluant plus en détail le procédé lui-même et en tenant compte du coût d'utilisation du matériel.

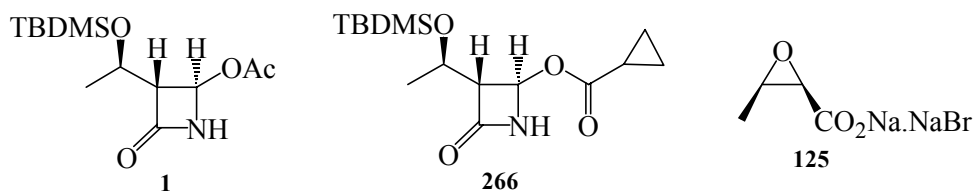


Schéma 175

Le prix obtenu sera comparé avec le prix actuel de l'acétoxyazétidinone **1** sur le marché qui est approximativement de 450 €/kg. Comme la masse moléculaire du composé **266** que nous proposons est légèrement supérieure à **1**,^a il nous faudra atteindre le prix de 410 €/kg. Il faut aussi

^a Masse moléculaire de **1** = 287,43 g/mol. Masse moléculaire de **266** = 313,47 g/mol.

d'emblée prévenir le lecteur que cette estimation va être faite directement avec les protocoles utilisés à l'échelle du laboratoire et non avec des protocoles à l'échelle pilote. L'estimation effectuée sera donc largement surestimée.

2) Evaluation du coût des matières premières

2.1) Introduction

Les premiers coûts à évaluer quand il s'agit d'un procédé de production industrielle sont les coûts des matières premières. Cette évaluation permettra, outre l'estimation directe du coût de revient du futur produit commercial, de pointer les matières premières plus chères auxquelles il conviendra, à plus grande échelle, de réduire la consommation.

Le calcul complet est présenté dans l'annexe au point 2. Il couvre l'entièreté de la séquence. Nous présenterons ici, à titre d'exemple, les deux premières étapes : la séquence vers l'époxybutyrate **125**. Ceci nous permettra déjà de discuter plusieurs points tels que le coût des solvants, les réactifs les plus coûteux et déjà certaines propositions d'amélioration du procédé.

2.2) Méthode

Pour calculer plus facilement les coûts matières, nous avons pris comme base le produit final. Ces calculs sont repris intégralement dans l'annexe au point 2, mais nous présentons ici, à titre d'exemple, le calcul pour le composé **125**, produit des deux premières étapes. Le nombre d'équivalents de chaque réactif est repris dans la deuxième colonne tel que donné dans les protocoles expérimentaux. Ils font référence à la quantité de réactif engagé par rapport au substrat initial. La troisième colonne, par contre, fait référence au nombre d'équivalents de réactif engagé par rapport au produit final obtenu. Il est calculé en tenant compte du rendement de chaque étape en commençant par la dernière étape et en remontant de proche en proche. Ainsi, dans notre

exemple, il nous faut 1,44 moles de *L*-thréonine pour donner 1 mole d'époxybutyrate **125**. Connaissant le prix unitaire de chaque réactif, nous obtenons alors le coût de chaque réactif et le coût total exprimés par unité de masse du produit voulu (PV).

Réactifs	Nbre d'éq. (étapes)	Nbre d'éq. (PV)	Prix unit (€/kg mat)	Coût (€/kg PV)
1) Synthèse de la bromo-thréonine 117			rdt = 71 %	
<i>L</i> -thréonine	1	1,44	3,3	2,49
HBr ^a	1,5	2,16	0,495	0,38
NaNO ₂	1,6	2,30	0,548	0,38
2) Synthèse de l'époxybutyrate 125			rdt = 98 %	
Composé 117	1	1,02	/	/
NaOH	2	2,04	0,254	0,09
			Total	3,34

Tableau 37 : Calculs des coûts de matières premières pour la synthèse de **125**

2.3) Résultats et discussion

Ce calcul a été effectué sur l'ensemble de la séquence. Nous arrivons à un coût des réactifs de 240 €/kg de **266**. Une règle de bonne pratique pour obtenir une estimation de l'ordre de grandeur du prix final est de considérer le double du prix des réactifs. Cela nous fait pour la séquence une estimation de 480 €/kg. Cette valeur est déjà proche du prix final que nous devons atteindre. Ce résultat est très encourageant car il nous montre que l'ensemble de la séquence pourrait être compétitive.

A ce stade de l'estimation économique, plusieurs constatations s'imposent. Tout d'abord,

^a Pour la première étape, nous avons tenu compte du prix de l'HBr et pas du KBr + H₂SO₄.

nous n'avons pas considéré le coût des solvants.^a Celui-ci n'est pas négligeable : si l'on effectue le même calcul en tenant compte des quantités de solvants dans les protocoles expérimentaux, nous arrivons au prix exorbitant de 560 €/kg, ce qui nous fait une somme de 320 €/kg pour les solvants uniquement. Dans cette première estimation, nous n'en avons pas tenu compte pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les protocoles utilisés pour ce calcul sont des protocoles qui ont été appliqués à l'échelle du laboratoire effectués dans des conditions très diluées. Particulièrement les quatre dernières étapes de la séquence, effectuées sur de plus petites quantités, font usage d'une quantité très importante de solvants. D'autre part, à l'échelle industrielle, il est normal de récupérer le maximum de solvant après l'extraction du produit. Il sera tenu compte de ce facteur dans l'estimation plus précise faite au point 3. En définitive, le coût de solvants de 320 €/kg n'est pas du tout réaliste.

Un autre point important à souligner est l'emploi des réactifs plus chers. Cette séquence présente sept réactifs dont le prix avoisine ou est supérieur à 10 €/kg.^b Certains ont été introduits car Tessengerlo Chemie les commercialise (chlorure d'oxalyle). Nous avons montré que certains d'entre eux pouvaient être remplacés par des réactifs moins chers. Ainsi, la déprotection fonctionne aussi en présence de brome uniquement et la réaction de cyclisation nécessite une base lithiée, les bases trop faibles ne convenant pas. Le tBuOLi convient, par exemple, très bien.

D'autres réactifs chers (TBDMSCl, mCPBA) sont employés à la fin de la séquence, ce qui permet de limiter le nombre d'équivalents par rapport au produit final. Un des avantages de cette séquence, notamment, est de protéger l'alcool – toutes les étapes précédentes sont compatibles avec l'alcool libre – à la dernière étape. Par contre, les protocoles utilisés font usage d'un excès en ces réactifs qui n'est pas envisageable à l'échelle industrielle. De nouveau, travailler dans un milieu plus concentré permettrait de diminuer fortement l'excès de ces réactifs.

^a Ni d'ailleurs celui des work-up qui est normalement très faible par rapport au prix des réactifs. On le néglige habituellement dans un premier temps.

^b Cyclopropyl méthyl cétone : 27,4 €/kg; benzhydrylamine : 9 €/kg; chlorure d'oxalyle : 15,4 €/kg; LiHMDS : 25 €/kg; NBS : 10,5 €/kg; mCPBA : 52 €/kg; TBDMSCl : 27,6 €/kg.

Un autre point intéressant de notre synthèse, plus particulièrement de notre méthode de déprotection, est de pouvoir facilement isoler la benzophénone lors de l'étape de déprotection. Celle-ci pourrait être recyclée en benzhydrylamine par amination réductrice ce qui permettrait de réduire fortement le coût de ce poste.

3) Evaluation du procédé

3.1) Introduction

Cette estimation se veut plus précise que celle exposée précédemment. Elle tient compte des appareillages utilisés, de leur volume et du temps pendant lequel ils sont mobilisés. Les protocoles expérimentaux doivent pour cela être décrits en détail. Ils sont alors transcrits en temps d'occupation de chaque appareil. On tient compte aussi du volume de chaque appareil utilisé. Le paramètre important décrivant ce taux d'utilisation est exprimé en $\text{m}^3 \cdot \text{h}$.

A cela, nous ajoutons la contribution des matières premières. On tient compte des solvants qui sont, quand c'est possible, récupérés. Le coût final est donc la somme de deux contributions :

$$\text{Coût total} = \text{Coût matière} + \text{Coût matériel}$$

3.2) Méthode

La méthode générale est décrite toujours pour les deux premières étapes de notre séquence, le calcul complet étant détaillé en annexe. Les protocoles expérimentaux de ces deux étapes sont tout d'abord décrits en détail pour faire apparaître le nombre d'appareils nécessaires et leur taux d'occupation. Ici, il sera nécessaire de prévoir l'utilisation de deux réacteurs, d'un réservoir tampon et d'un appareil de filtration. Leur volume est estimé par rapport au plus grand volume nécessaire pendant l'étape d'extraction.

3.2.1) Première étape : formation de la bromothréonine 117

Dans le réacteur R ¹ (400 l; -12 °C)	
Préparation de la solution d'HBr (exothermique) (170 l)	2 h 00
Refroidir à -12 °C	30'
Addition de L-thréonine (10 kg)	10'
Dissolution (agitation)	10'
Addition de la solution de NaNO ₂ (9,38 kg dans 30 l)	1 h 30
Fin de la réaction	3 h
Extraction : Opérations à effectuer trois fois :	total 1 h
Addition de l'AcOEt (100 l)	10'
Agitation	10'
Décantation	10'
Vidage de la phase aqueuse (inf) dans un réservoir tampon	10'
Vidage de la phase organique (sup) dans R ²	10'
Remettre phase aqueuse dans R ¹	10'

3.2.2) Deuxième étape : formation de l'époxybutyrate 125

Dans le réacteur R ² (400 l; -12 °C)	
Le produit se trouve dans 300 l d'AcOEt	
Distiller l'AcOEt (- 250 l)	1 h
Addition d'eau (2 l)	10'
Refroidir à - 12 °C	30'
Addition de la solution de NaOH (4,83 kg dans 16 l)	1 h
Fin de la réaction	3 h
Distillation de l'eau (- 14 l) : azéotrope avec l'acétone	1 h
Filtration du produit	30'

On obtient 13,34 kg de (2*R*,3*R*)-2,3-époxybutyrate de sodium

3.2.3) Coût des matières premières

Le calcul des matières premières est effectué de manière légèrement différente à ce qui exposé plus haut. En effet, ce calcul permet d'obtenir le prix de chaque composé intermédiaire. Ils sont donc exprimés en fonction de la masse de produit voulu formé (PV) à chaque étape. Pour cela, nous tenons compte des réactifs entrants mais aussi de ce qu'il est éventuellement possible de récupérer : ici, l'acétate d'éthyle utilisé pour extraire le produit de la phase aqueuse.

Ceci est exprimé en fonction de la masse de produit formé (ici, la bromothréonine) au travers du coefficient de matière ρ . Ce coefficient permet de calculer tout de suite le coût de chaque réactif ainsi que le coût total.

	Entrée	Sortie	ρ	Prix unit	Coût
	(kg)	(kg)	(kg mat/kg PV)	(€/kg mat)	(€/kg PV)
<i>L</i> -thréonine	10		0,75	3,3	2,5
HBr	10,52		0,79	0,495	0,4
NaNO ₂	9,38		0,74	0,548	0,4
AcOEt	270	225	3,37	0,658	2,2
NaOH	4,83		0,36	0,254	0,1

Tableau 38 : Coûts des matières premières pour les deux premières étapes

Coût matière = 5,5 €/kg PV

3.2.4) Coût des équipements

Celui-ci est évalué en tenant compte du volume et du temps d'utilisation de chaque équipement. Ceci nous permet de déterminer un coefficient d'utilisation en m³.h. Le coût de chaque équipement est estimé en considérant un coût de 20 €/m³.h. C'est une valeur moyenne

habituellement utilisée pour ce type d'estimation. Le coût est ensuite ramené à la quantité de matière produite.

	Volume (l)	Temps	m ³ .h	Coût (€)	Coût (€/kg PV)
1 réacteur R ¹	400	10h30	4,2	84	6,3
1 tampon	200	/			
1 réacteur R ²	400	10h	4	80	6,0
1 filtre	100	30'	0,05	1	0,1

Tableau 39 : Coût des équipements utilisés

Coût matériel = 12,4 €/kg PV

Coût total = 17,9 €/kg PV

3.3) Résultats et discussion

Le calcul est effectué de la même manière pour chaque étape et est repris en annexe. Le détail des étapes reflète les protocoles expérimentaux mis à part les techniques de purification. A l'échelle industrielle, les chromatographies sont évitées. Les produits sont purifiés par cristallisation ou par précipitation.

A chaque étape, nous obtenons le prix estimé du produit formé. Ce prix est alors réinjecté dans la suite du calcul. Le prix de la molécule formée augmente progressivement, particulièrement lors de l'étape de déprotection où la masse de la molécule diminue fortement. En fin de calcul, le coût global est estimé à 615 €/kg d'azétidinone **266**. Ce prix est relativement élevé par rapport aux 400 €/kg proposés en début de ce chapitre. En effet, les protocoles expérimentaux présentés ne pourront pas être utilisés tels quels.

Ainsi, certaines étapes ont été effectuées sur petites quantités et donc dans des milieux très dilués. C'est particulièrement le cas des étapes de bromation (3.2), de cyclisation (3.5) et des trois dernières étapes (3.6-3.8). Un calcul rapide nous donne une idée de l'ordre de grandeur de ce

qu'il est possible de gagner en travaillant dans des milieux plus concentrés. Ainsi pour ces cinq étapes, travailler dans des milieux deux fois plus concentrés conduit également à réduire la taille des équipements utilisés par deux. La dernière réaction particulièrement lente sera elle aussi accélérée. Ceci nous conduit à un prix de 480 €/kg, c'est-à-dire à une réduction du coût final de plus de 20 %.

D'autre part, les deux dernières étapes plutôt lentes ont été accélérées à l'échelle du laboratoire en augmentant la quantité de réactif engagé, allant jusqu'à 4 équivalents dans le cas du TBDMSCl. Ces réactifs sont par ailleurs assez chers. Travailler dans un milieu plus concentré, comme suggéré dans le paragraphe précédent, ou à une température plus élevée permettrait d'accélérer la réaction et de travailler avec une quantité stoechiométrique de réactif. Ainsi, pour la dernière étape uniquement, avec 1,3 éq. de TBDMSCl et 2 éq. d'imidazole, le prix total descend de 615 €/kg jusqu'à 560 €/kg soit une réduction du coût de 9 %.

Le calcul permet également de souligner les étapes importantes quant au prix. Ainsi, l'étape la plus "chère" est l'étape de déprotection qui voit le poids de la molécule diminuer fortement. Notre méthode de déprotection permet de récupérer la benzophénone qui pourrait éventuellement être régénérée en benzhydrylamine. Cela permettrait de travailler sans perte d'atomes.

Un autre point est la formation de l'époxybutyrate : nous voyons que le coût de ce composé fonctionnalisé est assez faible (18 €/kg comparé notamment au 41 €/kg de l'amine secondaire avec lequel il est couplé). Cela justifie notre changement de stoechiométrie pour l'étape de formation de l'époxyamide qui permet d'économiser l'amine secondaire.^a

^a Cf. chapitre 4 point 2.2.3.

4) Conclusion

Ce calcul approximatif est néanmoins assez encourageant. Basé sur des protocoles expérimentaux de laboratoire de recherche et non encore optimisés à l'échelle pilote, il nous fournit un prix final qui est du même ordre de grandeur que le prix à atteindre. Nous avons d'ailleurs également montré l'ordre de grandeur de l'impact de certaines améliorations. Tout ceci nous conforte dans l'idée d'une séquence intéressante à exploiter à une échelle supérieure.

Ce travail est actuellement en cours à Tessengerlo Chemie. Il a déjà été partiellement réalisé par la synthèse des intermédiaires époxybutyrate **125** et azétidinone **149** (groupe latéral = *tert*-butyle) à l'échelle de 100 g et de 20 g respectivement.

Ce calcul industriel est, d'autre part, très informatif sur les questions à se poser pendant l'établissement d'une séquence réactionnelle, surtout si celle-ci comporte plusieurs étapes. C'est un calcul relativement aisé à mettre en oeuvre et il permet de faire attention à des points comme la dilution du milieu réactionnel, l'usage de réactifs bon marché, non toxiques et appropriés quant à leur réactivité, à l'ordre des réactions dans la séquence. Peut-être est-ce une estimation qui devrait être réalisée plus souvent, y compris quand la perspective n'est pas immédiatement industrielle.

Chapitre VII

Conclusions et perspectives

1) Synthèse de l'acétoxyazétidinone **1**

Au cours de ce travail, nous nous sommes attaqués à une synthèse totale du précurseur principal des antibiotiques de type carbapénème, l'acétoxyazétidinone **1**. Cette synthèse, inspirée d'un travail de Hanessian, est basée sur une fermeture du cycle β -lactame par formation de la liaison entre les carbones C-3 et C-4. Elle fait usage de la *L*-thréonine comme chiron.

La séquence a été menée à son terme avec la synthèse de **1** (Schéma 176). Nous proposons néanmoins le composé **266** comme équivalent synthétique de **1**. Il est synthétisé avec un rendement total de 38 % au départ de la cyclopropyle méthyle cétone **256** et de 27 % au départ de la *L*-thréonine. Nous avons montré que ce composé présentait la même réactivité que **1** et pouvait être alkylé en position C-4.

Un des intérêts de la séquence développée est d'introduire un nouveau groupe protecteur, le groupe benzhydryle. Le groupe protecteur habituellement utilisé (le *para*-méthoxyphényle PMP) rend l'exploitation industrielle de cette séquence très improbable. Il est en effet déprotégé avec des quantités suprastoechiométriques de CAN, un sel de cérium, dont les déchets posent des problèmes à l'échelle industrielle.

Notre nouveau groupe protecteur, ne pouvant être clivé par hydrogénolyse ou par hydrolyse en milieu acide, a nécessité le développement d'une méthode de déprotection originale, faisant l'objet d'un brevet.^[145a] Celle-ci se basant sur des conditions d'halogénéation radicalaire a été soigneusement optimisée afin d'être compatible avec la fonction β -lactame. Finalement, nous avons montré que la présence d'eau était absolument nécessaire pour isoler le composé

intermédiaire hydroxylé **263** qui est stable en conditions radicalaires. La déprotection finale se fait alors en milieu acide.

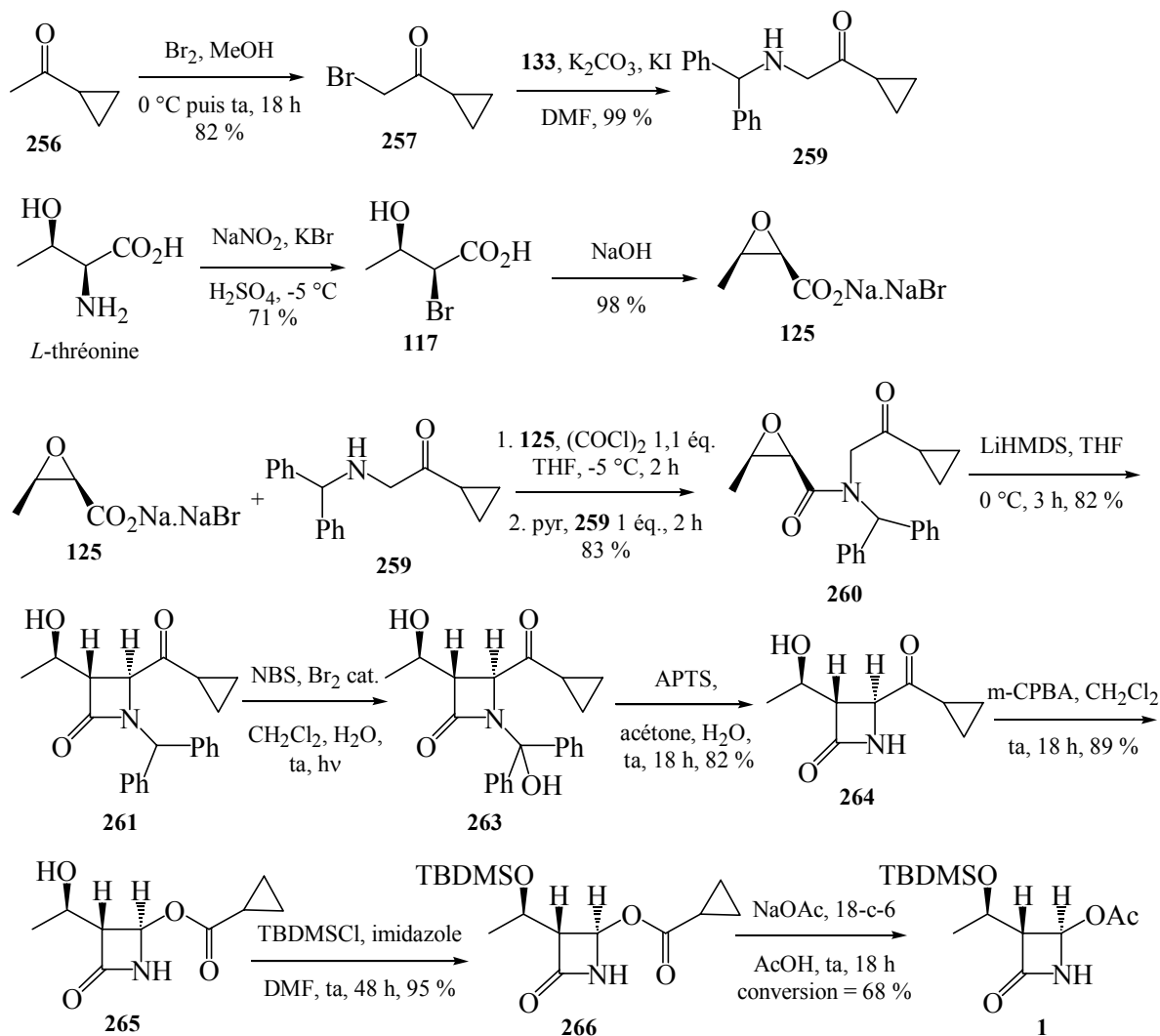


Schéma 176 : Synthèse totale de **1**

Notre nouveau groupe protecteur a eu un impact sur d'autres étapes clef de la séquence telles que la cyclisation et ensuite l'oxydation de Baeyer-Villiger utilisée pour fonctionnaliser la position C-4. En ce qui concerne l'étape de cyclisation, le groupe *N*-benzhydryle n'assure plus la chémosélectivité, ni la régiochimie de la réaction et on obtient, en général, un mélange de trois isomères, produits de *C*- et de *O*-alkylation. Nous avons étudié en détail cette étape pour identifier les paramètres permettant de récupérer un bon niveau de contrôle régiochimique. Ainsi,

nous avons mis en évidence l'importance d'une base forte et d'un petit contre-cation. Des bases comme le LDA, LiHMDS ou le tBuOLi donnent de bons résultats. L'encombrement stérique du groupe positionné en C-4 favorise aussi la formation du β -lactame désiré par rapport aux produits de *O*-alkylation.

Le choix d'un groupe latéral encombré en C-4 a un impact direct sur l'étape d'oxydation de Baeyer-Villiger dans la mesure où la plupart des groupes encombrés sont aussi de bons groupes migrants dans ce type de réaction. Pour assurer la régiochimie voulue de cette étape, permettant de former un groupe acétyle ou équivalent, il nous faut un mauvais groupe migrant comme substituant en C-4, exigence contradictoire avec celle de la cyclisation. En effet, les époxyamides pourvues d'un groupe encombré (tBu, iPr) permettent de maximiser le rendement de cyclisation au détriment de l'oxydation de Baeyer-Villiger (Figure 4). Le contraire est observé avec les groupes peu encombrés tels que l'hydrogène ou le phényle. L'introduction du cyclopropyle comme groupe latéral permet de satisfaire aux exigences des deux étapes, ce qui nous permet d'obtenir un rendement global maximal.

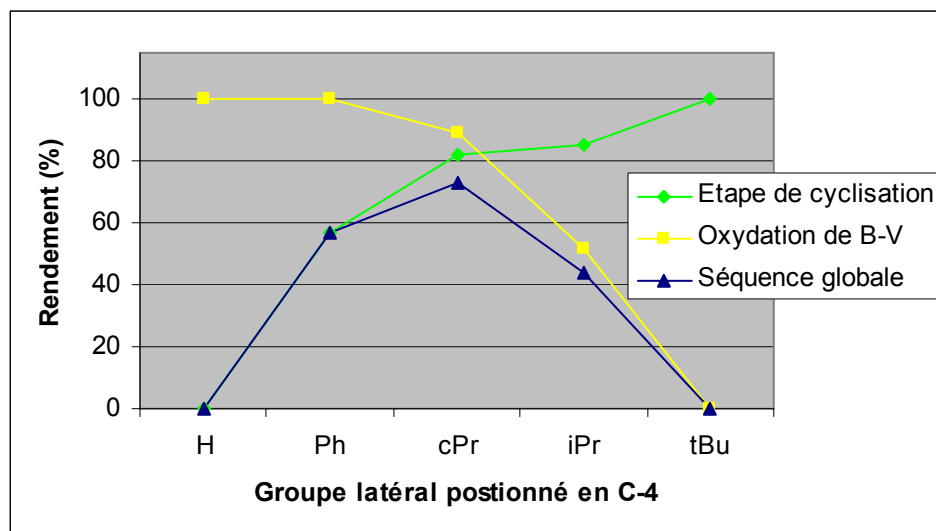


Figure 4 : Rendements des étapes de cyclisation et d'oxydation de Baeyer-Villiger en fonction du substituant en position C-4

2) Perspectives

Dans notre but d'obtenir une synthèse exploitable à l'échelle industrielle, nous sommes parvenus à un résultat très positif permettant d'envisager une montée en échelle. Néanmoins, notre travail a soulevé plusieurs questions. Celles-ci nécessiteraient de faire l'objet d'études plus approfondies.

Ainsi, l'étape de cyclisation a été une étape délicate de notre travail. Comme nous l'avons déjà souligné, l'attaque nucléophile intramoléculaire d'époxycétones a été peu étudiée; probablement car elle conduit à plusieurs produits de cyclisation. Cette étape est pourtant parfois étonnamment sélective envers le cycle à 4 chaînons ou envers les produits de *O*-alkylation. Nous avons pu constater aussi que les conditions de réaction permettaient d'avoir une certaine emprise sur l'évolution de la réaction.

Néanmoins, il nous manque encore une explication générale pour toutes les observations effectuées quant à la réactivité de ce type de molécules doublement ambidentes. Nous avons montré une certaine corrélation entre la conformation observée, notamment par RMN, et la réactivité. A ce stade, deux questions s'imposent : premièrement, comment peut-on expliquer cette différence de conformation. Une étude théorique permettrait de calculer l'énergie des différents conformères, de mettre en évidence les interactions stériques déstabilisantes et d'éventuelles interactions stabilisantes, d'étudier l'équilibre de rotation entre les conformères. La synthèse d'autres composés époxyamides apporterait un regard complémentaire. Nous avons déjà étudié en détail l'influence du groupe latéral en C-4. Finalement, il nous manque des exemples d'époxyamides pourvus de substituants différents apportant des encombrements stériques plus ou moins grands et des effets électroniques donneurs ou capteurs. Dans un second temps, la relation entre conformation de l'époxyamide en solution et la réactivité observée devrait être confirmée.

Nous avons mis au point une nouvelle méthode de déprotection, suffisamment douce pour laisser intact le cycle β -lactame fonctionnalisé et qui offre une alternative pour cliver ce type de groupe quand l'hydrogénolyse n'est pas possible (par exemple pour les amides). A ce titre, cette

méthode mérite d'être généralisée, d'être testée sur d'autres fonctions chimiques (amide, ester,...) et dans d'autres types de chimie, notamment en chimie peptidique.

Nous avons déjà montré sa compatibilité avec le groupe TBDMS – celui-ci reste intact pendant la déprotection. La difficulté rencontrée pour cliver le benzhydryle, par hydrogénolyse et par hydrolyse acide, nous indique qu'il doit aussi être stable en présence de groupes clivables en milieu acide comme le groupement Boc. On pourrait également étudier son comportement en présence d'un groupe benzyle qui serait moins sensible aux conditions radicalaires que le groupe benzhydryle.

Un autre point particulier qui mérite un approfondissement est la stabilité particulière de la fonction hémiaminal rencontrée dans certains de nos composés comme l'intermédiaire **263**. Alors que la structure aux rayons X n'a pas permis de mettre en évidence des ponts hydrogènes stabilisateurs, une étude théorique pourrait mettre en évidence des effets électroniques stabilisants tels que préconisés par Deslongchamps.^[197] Un essai de déprotection sur des azétidines pourraient nous permettre de juger de l'effet de la fonction amide (lactame) comme nous l'avons souligné dans notre travail.

Enfin, si, dans notre séquence, l'introduction d'un groupe cyclopropyle a permis de résoudre de manière élégante la contradiction entre l'étape de cyclisation et celle d'oxydation de B-V, l'autre solution ébauchée, l'introduction d'un groupe CF₃, n'a pas été développée. Sa mise en oeuvre est probablement plus délicate, étant donné la réactivité particulière des groupes liés à un carbone perfluoré. Elle reste néanmoins intéressante. Elle nécessiterait de travailler avec des bromocétones protégées suivant la même séquence (Schéma 177). Une autre voie serait de partir du trifluoro-époxypropane pour donner un amino alcool^[198] qui serait ensuite oxydé.^[199] Il serait alors intéressant de voir si les deux étapes de cyclisation et d'oxydation de Baeyer-Villiger sont pareillement contrôlées avec la même efficacité que pour le substituant cyclopropyle.

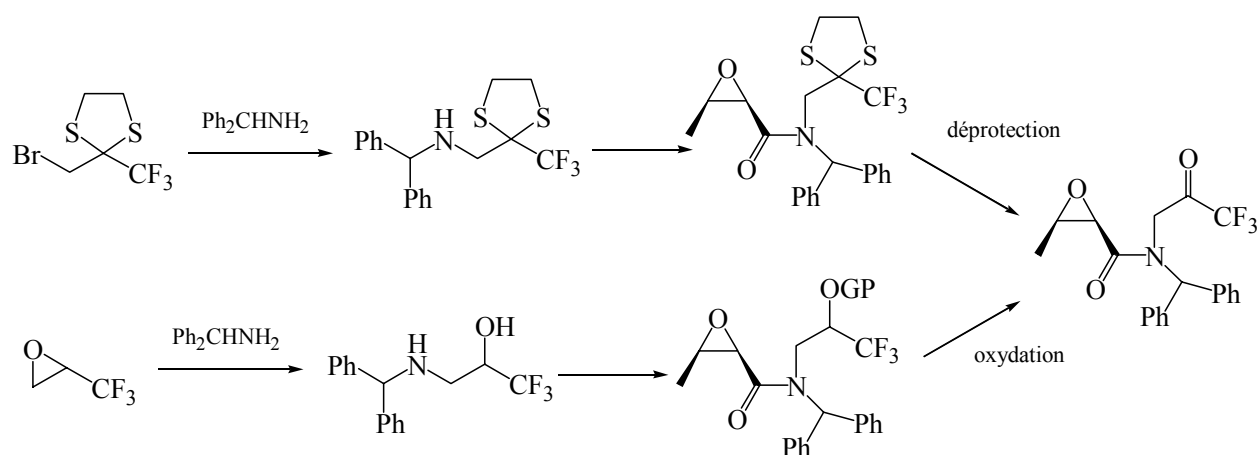


Schéma 177 : Voie exploitant les groupes perfluorés

3) Vers la synthèse de l'azétidinone 2

En ce qui concerne la suite de la synthèse vers l'acide **2**, nous avons voulu approfondir la voie du couplage malonique peu exploitée dans la littérature. Celle-ci permet d'alkyler la position C-4 de manière très douce, particulièrement quand un dérivé de l'acide de Meldrum est utilisé (Schéma 178).

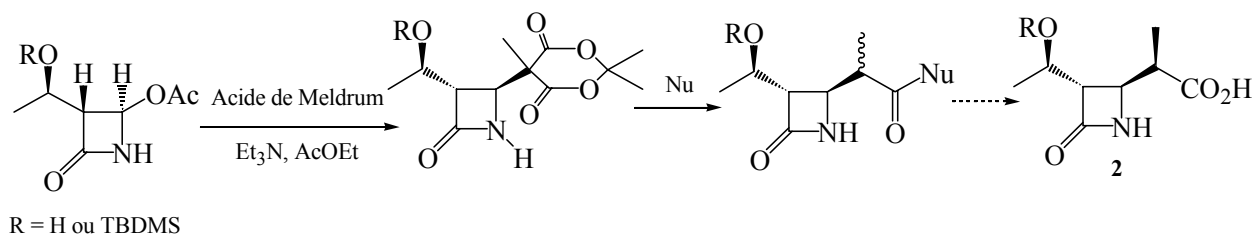


Schéma 178 : Synthèse vers l'acide **2**

La décarboxylation a été étudiée principalement par ouverture nucléophile du motif de Meldrum, ce qui n'avait pas été essayé dans le cadre de cette synthèse. Avec des nucléophiles chargés comme des thiolates ou des alcoolates, on obtient principalement un produit d'ouverture

du cycle β -lactame. C'est un problème qui avait déjà été rencontré dans la littérature et qui avait conduit à la protection de l'azote du β -lactame par un groupe TBDMS.

Nous avons montré que la décarboxylation est possible avec des nucléophiles neutres tels que des thiols. Cette décarboxylation est particulièrement douce et permet d'éviter complètement le produit d'ouverture. La stéréosélectivité dépend fortement de la présence d'espèces protiques dans le milieu. Ainsi, nous pouvons passer d'une sélectivité quasi totale en faveur du diastéréoisomère non-désiré α dans l'éthanthiol pur à un mélange β/α de 1:1 dans l'éthanol.

4) Perspectives de contrôle du 4^e centre chiral

Il reste encore des efforts à faire pour inverser complètement la stéréochimie obtenue jusqu'à présent. Cela passe par une meilleure compréhension du mécanisme de décarboxylation et de reprotonation énantiosélective en éclaircissant notamment le rôle du donneur de protons.

Nous avons montré que des nucléophiles neutres étaient de bons candidats pour que la décarboxylation s'arrête avant l'ouverture du β -lactame. Les thiols avaient été introduits car les thioesters résultants permettaient de fixer directement la chaîne latérale du carbapénème tout en étant aisément hydrolysables pour donner **2**. Les rapports β/α ne sont pas encore satisfaisants.

Nous avons vu que de petites modifications dans le système pouvaient conduire à un changement significatif du rapport β/α , particulièrement en ce qui concerne des donneurs de protons. Pour améliorer ce rapport, d'autres nucléophiles pourraient être envisagés. Des alcools et des amines ont déjà été ponctuellement testés. L'étude des amines devrait être poursuivie : les amines primaires permettent d'offrir deux protons ce qui modifie l'étape de protonation tandis que les amines secondaires modifieraient l'encombrement stérique.

Il est encore possible de modifier les interactions tels que les ponts hydrogènes en introduisant des nucléophiles possédant deux hétéroatomes. A ce titre, l'usage de $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ou de $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ pourrait être une bonne voie. L'usage d'amines de Weinreb, ou

éventuellement d'hydroxylamine, permettrait de même de faire varier le nucléophile et d'introduire un nouveau donneur de proton proche du centre réactionnel. D'autre part, le composé **332** est lui-même un précurseur direct des carbapénèmes (sans avoir besoin de passer par **2**).^[200]

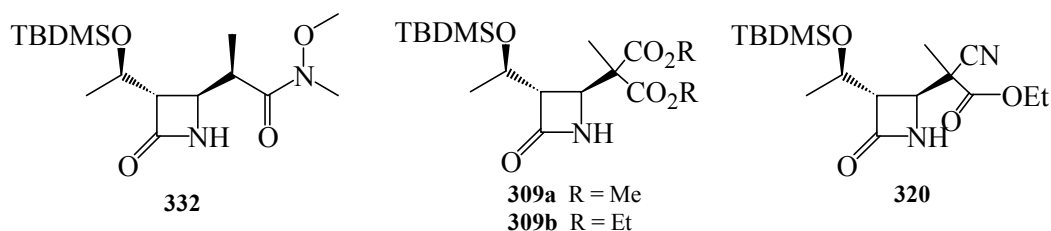


Schéma 179

D'autre voies à exploiter dans le domaine de la décarboxylation énantiosélective, développée dans le cas de la synthèse des dérivés du naproxène, sont la désymétrisation par hydrolyse avec des lipases.^[201] Au départ de dérivés maloniques classiques de type **309a** et **309b**, la désymétrisation peut être obtenue soit par hydrolyse sélective d'un des esters,^[201a] soit par transestérification avec un alcool, par exemple benzylique.^[201b] Une autre voie possible est d'utiliser des lipases après avoir réduit les deux esters en alcools.^[201a]

Enfin des résultats intéressants ont été également obtenus au départ de composés malonitrile. Brunner et collaborateurs décarboxylent des composés malonitriles avec des bases telles que les dérivés de la cinchonine pour obtenir le naproxène^[202] ou des acides aminés.^[203] L'emploi de telles bases n'a pas donné de résultats positifs dans le cadre de la décarboxylation de motif de Meldrum. Mais, des composés de type **320** pourraient être décarboxylés par cette méthode après hydrolyse de l'ester.^[202] Alors que dans nos essais, la base chirale était surtout employée pour activer le nucléophile, elle interviendrait dans ce type d'essais directement sur le carboxyle à éliminer.

5) Optimisation industrielle

La séquence de synthèse vers l'acétoxyazétidinone **1** a été évaluée économiquement. Les résultats, actuellement encore basés sur des protocoles à l'échelle du laboratoire, sont très prometteurs. Ceci nous a permis également de pointer les postes à améliorer pour diminuer le coût de revient du produit final.

Pour optimiser le procédé, certaines modifications pourraient être envisagées. Comme nous l'avons déjà signalé et de manière assez naturelle quand on passe à une échelle du kilogramme, les réactions seront menées dans des systèmes plus concentrés. Cela permet de réduire les coûts de solvants et de l'utilisation des équipements de manière importante et d'accélérer les réactions qui sont lentes.

Une autre manière de rendre le procédé plus avantageux est de réduire au maximum le prix des réactifs coûteux. Ainsi, nous avons déjà proposé des alternatives comme le tBuOLi à la place du LiHMDS et du brome pour la déprotection. Un autre réactif qui pourrait être optimisé est le peracide utilisé pour l'oxydation de Baeyer-Villiger. Plusieurs alternatives ont déjà été proposées dans la littérature : de l'eau oxygénée en présence d'un catalyseur,^[204] le complexe eau oxygénée-urée,^[205] l'Oxone^[84] ou encore un système où le peracide est généré *in situ* avec un aldéhyde en présence de Fe₂O₃ et d'oxygène comme oxydant.^[85]

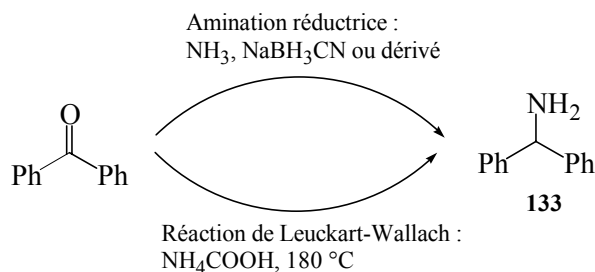


Schéma 180 : Récupération de la benzhydramine

Enfin, un autre point sur lequel nous avons insisté est la possibilité de pouvoir récupérer le groupe protecteur. Nous terminons avec de la benzophénone qu'il est possible de récupérer facilement par simple extraction ou par filtration d'une phase aqueuse. Celle-ci peut être transformée pour redonner la benzhydrylamine initiale (Schéma 180). Une méthode d'amination réductrice peut nous donner facilement l'amine voulue.^[206] Une réaction également utilisée pour cette étape et sur grosse échelle est la réaction de Leuckart-Wallach qui utilise le formiate d'ammonium comme source d'azote et comme agent réducteur.^[207]

Cette séquence est à l'étude en vue d'un "scale-up" chez Tessenderlo Chemie. Les modifications que nous proposons ici devraient permettre d'améliorer le procédé.

Partie expérimentale

Table des matières

1) Généralités	203
1.1) Solvants et réactifs	203
1.2) Appareillages	203
1.3) Chromatographies	204
2) Synthèse des précurseurs	205
2.1) Synthèse de l'acide (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-bromo-3-hydroxybutyrique 117	205
2.2) Synthèse du (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-époxybutyrate de sodium 125	206
2.3) Synthèse du <i>N</i> -(4,4'-diméthoxybenzhydryl) carbamate de phényle 213	207
2.4) Synthèse de la 4,4'-diméthoxybenzhydrylamine 214	209
2.5) Synthèse du 1-bromo-3-méthyl-butan-2-one 170	210
1) Protocole	210
2) Fiche analytique du 1-bromo-3-méthyl-butan-2-one 170	210
3) Fiche analytique du 3-bromo-3-méthyl-butan-2-one 171	211
4) Fiche analytique du 1,3-dibromo-3-méthyl-butan-2-one 172	211
2.6) Synthèse du (2-bromoacétyl)-cyclopropane 257	212
1) Protocole	212
2) Fiche analytique	213
3) Fiche analytique du 1,5-dibromo-pentan-2-one 258	213
3) Synthèse des amines secondaires	214
3.1) Synthèse du <i>N</i> -pivaloylméthyl-benzhydrylamine 137	214
3.2) Synthèse du <i>N</i> -phénacyl-benzhydrylamine 136	216
3.3) Synthèse du <i>N</i> -pivaloylméthyl- <i>p</i> -anisidine 145	217
3.4) Synthèse du <i>N</i> -phénacyl- <i>p</i> -anisidine 118	218
1) Protocole	218
2) Fiche analytique	219
3) Protocole de synthèse du <i>bis</i> -(<i>N</i> -phénacyl)- <i>para</i> -méthoxyphényl amine 144	219
4) Fiche analytique du <i>bis</i> -(<i>N</i> -phénacyl)- <i>para</i> -méthoxyphényl amine 144	220
3.5) Synthèse du <i>N</i> -(<i>o</i> -méthoxyphénacyl)-benzhydrylamine 164	220
3.6) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-2-aminoéthanal, diméthyl acétal 182	222
3.7) Synthèse du <i>N</i> -benzhydrylaminométhyle <i>iso</i> -propyle cétone 173	223
3.8) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-2-aminoacétate de <i>t</i> -butyle 195	224

3.9) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-2-aminoacétonitrile 198	226
1) Protocole.....	226
2) Fiche analytique	226
3) Protocole de synthèse du <i>N,N</i> -bis-(cyanométhyl)-benzhydrylamine.....	227
4) Fiche analytique de <i>N,N</i> -bis-(cyanométhyl)-benzhydrylamine	227
3.10) Synthèse de la <i>N</i> -benzhydrylaminométhyle cyclopropyle cétone 259	228
4) Synthèse des époxybutyramides	230
4.1) Protocole général.....	230
4.2) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -pivaloylméthyl-époxybutyramide 139	230
4.3) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -phénacyl-époxybutyramide 138	233
4.4) Synthèse du <i>N-p</i> -anisidyl- <i>N</i> -phénacyl-époxybutyramide 119	235
4.5) Synthèse du <i>N-p</i> -anisidyl- <i>N</i> -pivaloylméthyl-époxybutyramide 146	236
4.6) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -(<i>o</i> -méthoxyphényl)-carbonylméthyl époxybutyramide 165	237
4.7) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -(2',2'-diméthoxyéthyl)- époxybutyramide 183	239
4.8) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -(2'-oxoéthyl)-époxybutyramide 184	240
4.9) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -(2'- <i>iso</i> -propyl-2'-oxoéthyl) époxybutyramide 174	242
4.10) Synthèse du <i>N</i> -diméthoxybenzhydryl- <i>N</i> -phénacyl- époxybutyramide 216a	244
1) Protocole de synthèse de l'amine secondaire 215a	244
2) Fiche analytique de l'amine secondaire 215a	244
3) Protocole de synthèse de l'époxyamide 216a	245
4) Fiche analytique de l'époxyamide 216a	245
4.11) Synthèse du <i>N</i> -diméthoxybenzhydryl- <i>N</i> -pivaloylméthyl époxybutyramide 216b	246
1) Protocole de synthèse de l'amine secondaire 215b	246
2) Fiche analytique de l'amine secondaire 215b	247
3) Protocole de synthèse de l'époxyamide 216b	247
4) Fiche analytique de l'époxyamide 216b	248
4.12) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -(2'- <i>tert</i> -butyloxy-2'-oxoéthyl) époxybutyramide 196	249
4.13) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -cyanométhyl-époxybutyramide 199	250
4.14) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -(2'-cyclopropyl-2'-oxoéthyl) époxybutyramide 260	252
5) Produits de cyclisation	253
5.1) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4- <i>tert</i> -butyryl-azétidinone 149 ..	253
5.2) Synthèse des déhydromorpholinone 150 , tétrahydroazaoxépinone 151 et dioxazabicyclooctanone 152	256
1) Protocole.....	256
2) Fiche analytique de la déhydromorpholinone 150	256

3) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone 151	258
4) Fiche analytique de la dioxazabicyclooctanone 152	259
5.3) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-benzoyl-azétidinone 140	260
5.4) Synthèse des déhydromorpholinone 141 , tétrahydroazaoxépinone 142 et déhydromorpholinone 148	261
1) Protocole.....	262
2) Fiche analytique de la déhydromorpholinone 141	262
3) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone 142	263
4) Fiche analytique de la déhydromorpholin-2-one 148	264
5.5) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-1- <i>para</i> -méthoxyphényl-4-phénacyl- azétidinone 120	265
5.6) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-1- <i>para</i> -méthoxyphényl-4- <i>tert</i> -butyryl- azétidinone 160	267
5.7) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-(<i>o</i> -méthoxyphénacyl)- azétidinone 166	268
1) Protocole.....	268
2) Fiche analytique de l'azétidinone 166	269
3) Fiche analytique de la déhydromorpholinone 167	270
4) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone 168	270
5.8) Cyclisation de l'époxyamide-aldéhyde.....	272
1) Protocole.....	272
2) Fiche analytique de la déhydromorpholinone 189	272
3) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone 190	273
5.9) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-(<i>iso</i> -propylcarbonyl)- azétidinone 185	274
1) Protocole.....	274
2) Fiche analytique	275
3) Fiche analytique de l'azétidinone oxydée 193	276
5.10) Synthèse du <i>N</i> -(4',4''-diméthoxybenzhydryl)-3-hydroxyéthyl-4- phénacyl-azétidinone 217a	277
1) Protocole.....	277
2) Fiche analytique de l'azétidinone 217a	277
3) Fiche analytique de la déhydromorpholinone 218a	278
4) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone 219a	279
5.11) Synthèse du <i>N</i> -(4',4''-diméthoxybenzhydryl)-3-hydroxyéthyl- 4- <i>tert</i> -butyryl-azétidinone 217b	280
1) Protocole.....	280
2) Fiche analytique de l'azétidinone 217b	281
3) Fiche analytique de la déhydromorpholinone 218b	282
4) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone 219b	283
5.12) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-4-(<i>tert</i> -butyloxyoxométhyl)-3-hydroxyéthyl- azétidinone 200	284
5.13) Synthèse des <i>N</i> -benzhydryl-4-cyano-3-hydroxyéthyl-azétidinone 201 <i>cis</i> et <i>trans</i>	285
1) Protocole.....	285
2) Fiche analytique de l'azétidinone 201 trans	286

3) Fiche analytique de l'azétidinone 201 cis	287
5.14) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)- azétidinone 261	288
1) Protocole.....	288
2) Fiche analytique de l'azétidinone 261	288
3) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone 262	289
6) Synthèse vers l'acétoxyazétidinone 1	290
6.1) Synthèse du <i>N</i> -diphénylhydroxyméthyl-3-hydroxyéthyl-4- pivaloylméthyl-azétidinone 231	290
6.2) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-pivaloyl-azétidinone 208	293
6.3) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-3-(<i>tert</i> -butyl-diméthylsilyloxy-éthyl)- 4-pivaloyl-azétidinone 202	294
6.4) Synthèse du 3-(<i>tert</i> -butyl-diméthylsilyloxy-éthyl)-4-pivaloyl- azétidinone 241	296
1) Protocole de la première étape	296
2) Fiche analytique de la diphénylhydroxyméthyl azétidinone 236	296
3) Protocole de la deuxième étape	297
4) Protocole de synthèse par silylation	297
5) Fiche analytique de l'azétidinone 241	298
6.5) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-benzoyl-azétidinone 209	299
1) Protocole de la première étape	299
2) Fiche analytique de la diphénylhydroxyméthyl azétidinone 237	299
3) Protocole de la deuxième étape	300
4) Fiche analytique de l'azétidinone 209	300
6.6) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(<i>tert</i> -butyloxy-oxométhyl)-azétidinone 243	301
1) Protocole de la première étape	301
2) Fiche analytique de la diphénylhydroxyméthyl azétidinone 239	302
3) Protocole de la deuxième étape	302
4) Protocole de synthèse par oxydation de Baeyer-Villiger	303
5) Fiche analytique de l'azétidinone 243	303
6.7) Synthèse du <i>trans</i> -3-hydroxyéthyl-4-cyano-azétidinone 244	304
1) Protocole de la première étape	304
2) Fiche analytique de la diphénylhydroxyméthyl azétidinone 240 trans	304
3) Protocole de la deuxième étape	305
4) Fiche analytique de l'azétidinone 244 trans	305
6.8) Synthèse du <i>cis</i> -3-hydroxyéthyl-4-cyano-azétidinone 244	306
1) Protocole de la première étape	306
2) Fiche analytique de la diphénylhydroxyméthyl azétidinone 240 cis	307
3) Protocole de la deuxième étape	307
4) Fiche analytique de l'azétidinone 244 cis	308
6.9) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(<i>iso</i> -propyl-oxo-méthyl)-azétidinone 242	309
1) Protocole de la première étape	309
2) Fiche analytique de la diphénylhydroxyméthyl azétidinone 238	309

3) Protocole de la deuxième étape.....	310
4) Fiche analytique de l'azétidinone 242	310
6.10) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)- azétidinone 264	311
1) Protocole de la première étape	311
2) Fiche analytique de la diphenylhydroxyméthyl azétidinone 263	312
3) Protocole de la deuxième étape	312
4) Fiche analytique de l'azétidinone 264	313
6.11) Synthèse de la 3-hydroxyéthyl-4-(<i>iso</i> -propyl-oxométhoxy)-azétidinone 252 et de la 3-hydroxyéthyl-4-(<i>iso</i> -propyloxy-oxométhyl)- azétidinone 253	313
1) Protocole.....	314
2) Fiche analytique de la <i>iso</i> -propyl-oxométhoxy-azétidinone 252	314
3) Fiche analytique de la <i>iso</i> -propyloxy-oxométhyl-azétidinone 253	315
6.12) Synthèse de la 3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy-éthyl)-4-(<i>iso</i> -propyl- oxométhoxy)-azétidinone et de la 3-(<i>tert</i> -butyl-diméthylsilyloxy- éthyl)-4-(<i>iso</i> -propyloxy-oxométhyl)-azétidinone	316
1) Protocole.....	316
2) Fiche analytique de la <i>iso</i> -propyl-oxométhoxy-azétidinone	316
3) Fiche analytique de la <i>iso</i> -propyloxy-oxométhyl-azétidinone	317
6.13) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthoxy)- azétidinone 265	318
6.14) Synthèse du 3-(<i>tert</i> -butyl-diméthylsilyloxy-éthyl)-4-(cyclopropyl- oxo-méthoxy)-azétidinone 266	320
6.15) Synthèse de l'acétoxyazétidinone 1	321
7) Synthèse des azétidinones maloniques	322
7.1) Synthèse de l'acide de Meldrum bromé 317	322
7.2) Synthèse du composé malonitrile	323
7.3) Synthèse du 4-acétoxy-3-hydroxyéthyl-azétidinone 329	324
7.4) Couplage de l'azétidinone silylée et de l'acide de Meldrum	325
7.5) Couplage de l'azétidinone <i>O</i> -déprotégée et de l'acide de Meldrum	327
1) Protocole.....	327
2) Fiche analytique	327
3) Fiche analytique du produit secondaire 330	328
7.6) Couplage de l'azétidinone silylée avec le méthylmalonate de diméthyle	329
7.7) Couplage de l'azétidinone silylée avec le méthylmalonate de diéthyle	331
7.8) Couplage de l'azétidinone silylée avec le composé malonitrile	332
7.9) Couplage de l'azétidinone silylée avec le composé chloromalonique	334
7.10) Synthèse des deux diastéréoisomères de l'azétidinone	335
1) Protocole permettant d'obtenir le composé 313α	335
2) Fiche analytique de l'azétidinone 313α	335
3) Protocole permettant d'obtenir un mélange 313 α/β 1:1	337
4) Fiche analytique de l'azétidinone 313β	337
5) Protocole pour obtenir l'amide 314	338

6) Fiche analytique de l'amide 314	338
Annexe : Evaluation économique de la séquence	341
1) Modes opératoires	341
2) Evaluation du coût des matières premières	341
3) Evaluation du coût global du procédé	343
3.1) Synthèse du (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-époxybutyrate de sodium 125	344
3.2) Synthèse du (2-bromoacétyl)-cyclopropane 257	345
3.3) Synthèse de la (<i>N</i> -benzhydryl-aminométhyl)-cyclopropyl-cétone 259	347
3.4) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl- <i>N</i> -(2'-cyclopropyl-2'-oxoethyl)- époxybutyramide 260	348
3.5) Synthèse du <i>N</i> -benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)- azétidinone 261	349
3.6) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)- azétidinone 264	351
3.7) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthoxy)- azétidinone 265	352
3.8) Synthèse du 3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-(cyclopropyl-oxo- méthoxy)-azétidinone 266	353

Partie expérimentale

1) Généralités

1.1) Solvants et réactifs

Les réactifs et les substrats de départ sont fournis par Aldrich, Fluka, Rocc et Across à l'exception de l'acétoxyazétidinone qui nous a été gracieusement fournie par Tessengerlo Chemie et de certains lots d'époxybutyrate et de 4-(*tert*-butylcarbonyl)-azétidinone qui ont été synthétisés à l'échelle pilote chez Tessengerlo Chemie. Tous les réactifs et les solvants sont de qualité PA (pour analyse) à l'exception des solvants utilisés comme éluants pour la séparation de produits par chromatographie qui sont de qualité technique.

Le LiHMDS a été synthétisé par réaction de BuLi sur du HMDS suivant la procédure décrite par Amondo-Neizer et collaborateurs.^a Le NBS a été recristallisé dans de l'eau.^b Le mCPBA a été lavé par extraction avec un tampon phosphate comme décrit par Schwartz et collaborateurs.^c Les autres réactifs ont été utilisés sans purification supplémentaire.

Les réactions sont menées dans de la verrerie séchée sous vide à la flamme et refroidie sous atmosphère inerte d'argon sauf pour les réactions s'effectuant en présence d'eau.

Les solvants, quand la réaction se fait en conditions inertes, sont distillés avant usage. Le THF, l'éther diéthylique sont distillés sur sodium en présence de benzophénone. Le dichlorométhane est distillé sur hydruure de calcium. Le méthanol est distillé sur magnésium. L'acétonitrile et le DMF sont séchés sur tamis moléculaire (4 Å) ou achetés de qualité anhydre. Les autres solvants sont utilisés tels quels.

1.2) Appareillages

Les spectres RMN du ^1H et du ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre Varian Gemini 200 (à 200 MHz pour le ^1H et à 50 MHz pour le ^{13}C), sur un spectromètre Varian Gemini 300 (à 300 MHz pour le ^1H et à 75 MHz pour le ^{13}C) ou sur un spectromètre Bruker 500 (à 500 MHz pour le ^1H et à 125 MHz pour le ^{13}C). Pour tous les spectres des composés non-silylés dans le chloroforme deutérié, le TMS est utilisé comme référence interne. Dans les autres cas, la référence est positionnée sur la fréquence du solvant (7,26 ppm (^1H) et 77,0 ppm (^{13}C) pour le CDCl_3 ; 4,8 ppm (^1H) pour le D_2O ; 2,05 ppm (^1H) et 29,9 ppm (^{13}C) pour l'acétone- d_6). Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm par rapport à la référence interne. Les constantes de couplage (valeur absolue) sont données en hertz (Hz). Les abréviations de multiplicité sont s (singulet), s l (signal large), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint. (quintuplet) et sept. (septuplet). Les attributions en proton et carbone sont faites sur base d'irradiations sélectives,

^a Amondo-Neizer, F. H.; Shaw, R. A.; Skolvin, D. O.; Smith, B. C. *J. Chem. Soc.* (1965) 2997.

^b Virgil, S. C. dans *Encycl. Reagents Org. Synth.*, Vol 1, Ed. L. A. Paquette, John Wiley & Sons, Chichester (1995) 768.

^c Schwartz, N. N.; Blumbergs, J. H. *J. Org. Chem.* **29** (1964) 1976.

d'expériences à deux dimensions (COSY, HSQC, HMBC) et/ou par comparaison avec des composés de la même famille.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil BIO-RAD FTS 135.

Les spectres de masses ont été relevés sur un appareil Finnigan-MAT TSQ-70 à 70 eV pour l'impact électronique (EI), à 100 eV pour l'ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI), au moyen d'un canon à Xénon Ion Tech 8 KV pour le bombardement à atomes rapides (FAB). Les spectres obtenus par ionisation chimique (CI) ont été réalisés au moyen d'un mélange de CH₄ et de N₂O. Ces spectres ont été enregistrés au Laboratoire de Spectrométrie de Masse de l'UCL.

Les masses exactes ont été réalisées au Laboratoire de Spectrométrie de Masse de Mons-Hainaut dans le laboratoire du Pr Flammang.

Les analyses par diffraction des rayons X ont été réalisées sur un appareil IMAGE PLATE MAR 345 dans l'Unité de Chimie Structurale de l'UCL par le Pr Bernard Tinant.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés au Laboratoire de Chimie Organique aux FUNDP à Namur sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 MC équipé d'une lampe à sodium (raie D) à une température de 25 °C. Les concentrations sont exprimées en g/100 ml.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Electrothermal. Ils n'ont pas été corrigés.

Les analyses élémentaires ont été réalisées à l'Imperial College London, Chemistry Department, Christopher Ingold Laboratories par le Dr Alan Stones.

1.3) Chromatographies

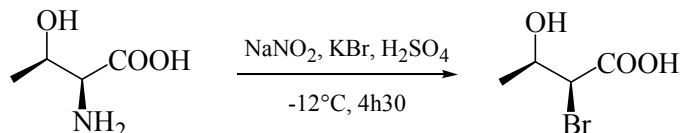
Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées sur gel de silice déposé sur feuilles d'aluminium Merck 60 F254 pour les CCM en phase normale et sur gel RP-18 pour les CCM en phase inverse. Les produits sont révélés à l'UV (254 nm), à l'acide phosphomolybdique (10 % P/V dans l'éthanol) ou avec du permanganate de potassium (3 g pour 20 g de K₂CO₃, 5 ml de AcOH à 5 % et 300 ml d'eau).

Les chromatographies sur colonne à pression atmosphérique sont effectuées sur gel de silice Merck 60 (70-230 Mesh ASTM). Les chromatographies-éclaircies sont réalisées sur gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh ASTM).

Les analyses chromatographiques en phase gazeuse ont été réalisées sur un appareil CE Instruments GC-8000 Top. Cet appareil est muni d'une colonne de silice MN OPTIMAS (30 m x 0,25 mm). La couche est de 0,25 µm d'épaisseur. Les gammes de températures et de pressions varient de 150 °C à 250°C et de 70 kPa à 90 kPa. Le gaz porteur est l'hélium.

2) Synthèse des précurseurs

2.1) Synthèse de l'acide (2*S*,3*R*)-2-bromo-3-hydroxybutyrique 117



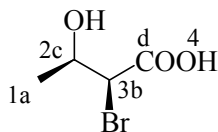
1) Protocole

Une solution de 10,00 g de *L*-thréonine (84 mmol; 1 éq.) et 15,48 g de KBr (130 mmol; 1,5 éq.) dans 170 ml d'une solution 2,5 M d' H_2SO_4 est portée à -12°C . Une solution de 9,38 g de NaNO_2 dans 30 ml d'eau est alors additionnée goutte à goutte pendant une heure et demie. La solution est ensuite amenée à température ambiante et maintenue sous agitation pendant trois heures.

Le mélange réactionnel est lavé six fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée une fois avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 , concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient 10,87 g d'une huile incolore (59,4 mmol; rendement = 70,7 %).

Note : Ce protocole a été adapté à l'échelle de 100 g à Tessenderlo Chemie.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : acide (2*S*,3*R*)-2-bromo-3-hydroxybutanoïque

Registry Number : 70702-03-3

Référence : Shimohigashi, Y.; Waki, M.; Izumiya, N. *Bull. Chem. Soc. Japan* **52** (1979) 949.

Formule brute : $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3\text{Br}$

P. M. (g/mol) : 183,0015

Aspect physique : huile incolore

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

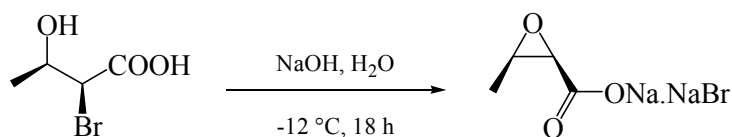
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,36	3	d	6,2
2	4,19	1	dq	4,3 et 6,2
3	4,31	1	d	4,3
4	5,37	1	s l	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz; 25°C) : δ 19,9 (C-a); 52,6 (C-b); 67,3 (C-c); 172,1 (C-d).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3438 (OH, COOH); 2983; 2936 (CH aliph.); 1721 (C=O); 1408; 1381; 1283; 1125; 1026.

Masse (EI) : m/e = 182,7 ($\text{M}(^{79}\text{Br})^+$; 0,6); 139,8 ($[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2^{81}\text{Br}]^+$; 24); 137,9 ($[\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2^{79}\text{Br}]^+$; 24); 121,7 (7); 119,9 (5); 45,0 (100%).

2.2) Synthèse du (2R,3R)-2,3-époxybutyrate de sodium **125**



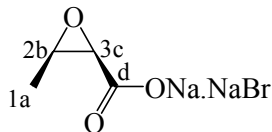
1) Protocole

Une solution de 9,42 g de bromo-thréonine (52 mmol; 1 éq.) dans 2 ml d'eau est portée à -12 °C. Une solution de 4,19 g de NaOH (103 mmol; 2 éq.) dans 16 ml d'eau est additionnée goutte à goutte pendant une heure. La solution est ensuite ramenée à température ambiante (elle devient assez foncée) et maintenue sous agitation pendant 18 h.

Le mélange réactionnel est dilué avec 50 ml d'acétone, concentré sous pression réduite et séché sous vide. On obtient 11,56 g d'un solide blanc (50,9 mmol; rendement = 97,9 %).

Note : Ce protocole a été adapté à l'échelle de 100 g à Tessengerlo Chemie.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2R,3R)-2,3-époxybutanoate de sodium

Registry Number : 283586-02-7

Référence : Demillequand, M.; Cérésiat, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Marchand-Brynaert, J. J. *Chromatogr. A* **832** (1999) 259.

Formule brute : $C_4H_5O_3Na_2Br$

P. M. (g/mole) : 226,9653

Aspect physique : solide blanc

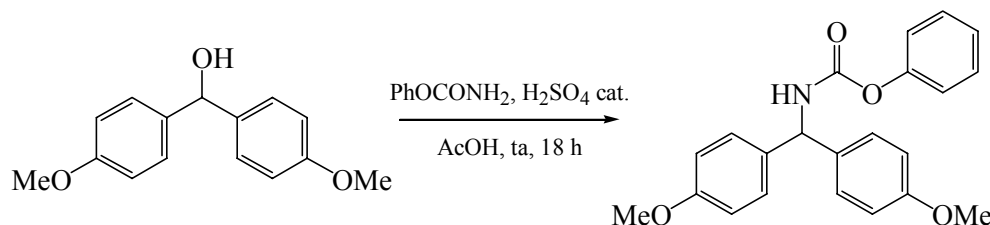
RMN ^1H (D_2O ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,28	3	d	5,2
2	3,34	1	dq	5,1 et 5,2
3	3,53	1	d	5,1

RMN ^{13}C (D_2O ; 50 MHz; 25°C) : δ 15,2 (C-a); 55,8 (C-b); 58,5 (C-c); 177,8 (C-d).

IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3083; 3012; 2965; 2933 (CH); 1611 (COO^- st as); 1441 (COO^- st sy); 1036; 911; 671.

2.3) Synthèse du *N*-(4,4'-diméthoxybenzhydryl) carbamate de phényle **213**

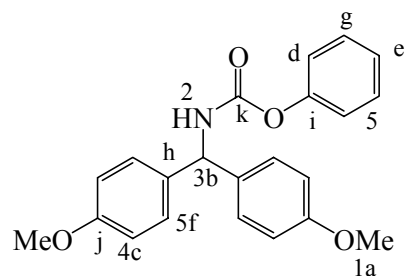


1) Protocole

0,665 g de carbamate de phényle (4,85 mmol, 2 équ.) ainsi que trois gouttes d'acide sulfurique concentré sont ajoutés à une solution de 0,589 g de 4,4'-diméthoxybenzhydrol (2,41 mmol, 1 équ.) dans 17 ml d'acide acétique glacial. La solution de couleur rose est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 18 heures.

La solution est versée dans 100 ml d'eau glacée. Un précipité blanc se forme. Il est filtré, lavé à l'eau et dissous dans 25 ml de CH_2Cl_2 . La solution est extraite deux fois avec une solution de $NaHCO_3$ 5 %. La phase organique est ensuite séchée au $MgSO_4$ et évaporée. On récupère 0,743 g d'un solide blanc (2,04 mmol; rendement = 84,8 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : ester de phényle et d'acide [*bis*-(4-méthoxy-phényl)-méthyl]-carbamique

Registry Number : 177606-70-1

Référence : Henneuse, C.; Boxus, T.; Tesolin, L.; Pantano, G.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (1996) 495.

Formule brute : C₂₂H₂₁NO₄

P. M. (g/mole) : 363,4122

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 163,0 - 164,5

Rf (silice, CH₂Cl₂, révélation UV) : 0,22

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

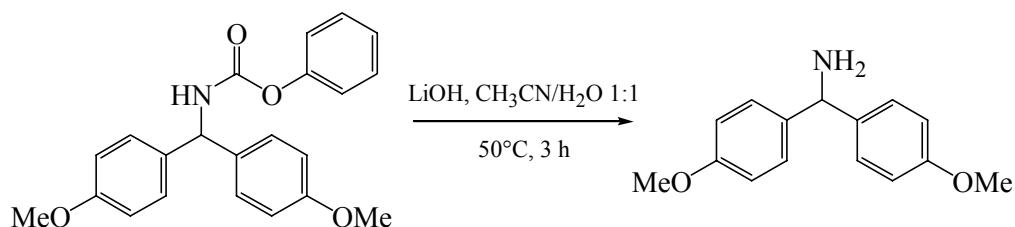
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	3,81	6	s	/
2	5,58	1	d l	/
3	5,96	1	d	8,0
4	6,89	4	d	8,7
5	7,1-7,4	9	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 55,3 (C-a); 57,9 (C-b); 114,1 (C-c); 121,5 (C-d); 125,3 (C-e); 128,4 (C-f); 129,2 (C-g); 133,8 (C-h); 151,0 (C-i); 153,8 (C-j); 159,0 (C-k).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3323 (N-H); 3062 (C-H arom.); 2963 (C-H aliph.); 2837 (O-C-H); 1734 (C=O carbamate); 1612 (C=C arom.).

Masse (FAB) : m/e = 363,0 (M⁺; 11); 306,9 (14); 226,9 ([(MeOPh)₂CH]⁺; 11); 154,1 (100); 136,7 (52%).

2.4) Synthèse de la 4,4'-diméthoxybenzhydrylamine **214**

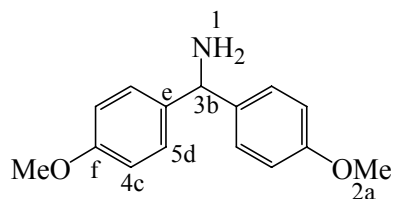


1) Protocole

Une solution de 0,2 g de *N*-(4,4'-diméthoxybenzhydryl) carbamate de phényle (0,55 mmol; 1 éq.) dans 20 ml d'un mélange CH₃CN/H₂O (50/50) est portée à 50 °C. 0,120 g de LiOH (0,50 mmol; 9 éq.) sont ensuite ajoutés. La solution est maintenue sous agitation pendant trois heures.

Le solvant est évaporé. Le résidu est dissous dans 20 ml de CH₂Cl₂. Cette solution est extraite trois fois avec de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. On a récupéré 0,132 g d'amine (0,54 mmol; rendement = 98,4 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : *C,C*-bis-(4-méthoxy-phényl)-méthylamine

Registry Number : 19293-62-0

Référence : Laurent, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2000) 667.

Formule brute : C₁₅H₁₇NO₂

P. M. (g/mole) : 243,3048

Aspect physique : solide brun

R_f (silice, acétate d'éthyle, révélation UV) : 0,16

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

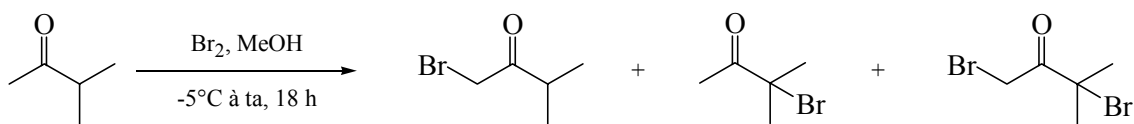
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,69	2	s 1	/
2	3,78	6	s	/
3	5,13	1	s	/
4	6,85	4	d	8,8
5	7,28	4	d	8,5

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz; 25°C) : δ 55,3 (C-a); 58,5 (C-b); 113,8 (C-c); 127,9 (C-d); 138,2 (C-e); 158,5 (C-f).

IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3321 (N-H); 3002 (C-H arom.); 2961 (C-H aliph.); 2834 (O-C-H); 1610 (C=C arom.); 1509 (C=C); 1246; 1029.

Masse (EI) : $m/e = 243,2$ (M^+ ; 79); 227,2 ($[(\text{MeOPh})_2\text{CH}]^+$; 100); 212,2 ($[\text{MeOPhCH}(\text{NH}_2)\text{Ph}]^+$; 13); 136 ($[\text{MeOPhCH}(\text{NH}_2)]^+$; 72); 135,1 (77%).

2.5) Synthèse du 1-bromo-3-méthyl-butan-2-one **170**

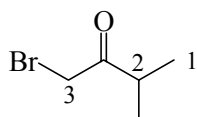


1) Protocole

Une solution de 18 ml de *iso*-propyle méthyle cétone (14,5 g; 168 mmol, 1,1 éq.) dans 100 ml de méthanol distillé est portée à -5°C . 8 ml de brome (156 mmol; 1 éq.) sont ensuite ajoutés en un coup. La solution est maintenue sous agitation pendant une heure. 50 ml d'eau sont ensuite ajoutés. Le mélange réactionnel est amené à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant une nuit. La solution se décolore.

150 ml d'eau sont ensuite ajoutés. La phase aqueuse est lavée cinq fois à l'éther. La phase étherée est ensuite lavée trois fois avec une solution de NaHCO_3 5 %. Elle est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. On obtient 25,16 g d'un liquide légèrement jaune. Ce liquide est distillé sous pression réduite. On récupère en première fraction 7,39 g d'un liquide transparent qui est un mélange 3:1 de produit voulu et de 3-bromo butanone (33,6 mmol de produit voulu, rendement estimé = 20 %). Il reste du produit voulu dans la deuxième fraction de distillation.

2) Fiche analytique du 1-bromo-3-méthyl-butan-2-one **170**



Nom IUPAC : 1-bromo-3-méthyl-butan-2-one

Registry Number : 19967-55-6

Référence : Gaudry, M.; Marquet, A. *Org. Synth.* **VI** (1976) 193.

Formule brute : C₅H₉OBr

P. M. (g/mole) : 165,0295

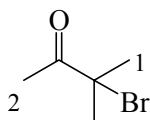
Aspect physique : liquide transparent

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,12	6	d	6,9
2	2,94	1	sept.	6,9
3	3,98	2	s	/

3) Fiche analytique du 3-bromo-3-méthyl-butan-2-one **171**

Ce produit est formé dans la même expérience que la bromométhyle *iso*-propyle cétone. Il est présent dans la première fraction de distillation (11,1 mmol; rendement estimé = 7 %).



Nom IUPAC : 3-bromo-3-méthyl-butan-2-one

Registry Number : 2648-71-7

Référence : Greenburg, R. B.; Aston, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **62** (1940) 3135.

Formule brute : C₅H₉OBr

P. M. (g/mole) : 165,0295

Aspect physique : liquide transparent

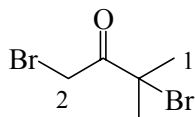
RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité
1	1,82	6	s
2	2,40	3	s

4) Fiche analytique du 1,3-dibromo-3-méthyl-butan-2-one **172**

Ce produit est formé dans la même expérience que la bromométhyle *iso*-propyle cétone. Il est présent dans la deuxième fraction de distillation (8,63 g; mélange 4:1 de composé dibromé et

de produit voulu; 28,3 mmol; rendement estimé = 17 %). Il reste environ 10,5 mmol de produit voulu dans cette fraction.



Nom IUPAC : 1,3-dibromo-3-méthyl-butan-2-one

Registry Number : 1518-06-5

Référence : Wagner, R. B.; Moore, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 974.

Formule brute : C₅H₈OBr₂

P. M. (g/mole) : 243,9256

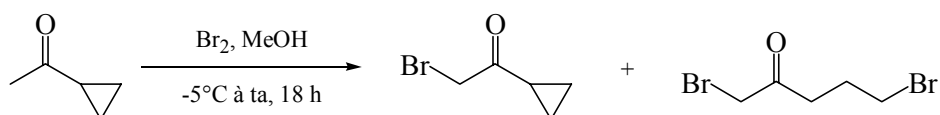
Aspect physique : liquide transparent

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité
1	1,95	6	s
2	4,46	2	s

Masse (EI) : m/e = 245,6 ([M(⁸¹Br₂)]⁺; 11); 243,8 ([M(⁷⁹Br⁸¹Br)]⁺; 19); 241,9 ([M(⁷⁹Br₂)]⁺; 12); 164,9 ([CH₂COCMe₂⁸¹Br]⁺; 10); 162,9 ([CH₂COCMe₂⁷⁹Br]⁺; 11); 150,8 ([COCMe₂⁸¹Br]⁺; 15); 148,9 ([COCMe₂⁷⁹Br]⁺; 16); 122,8 ([Me₂C⁸¹Br]⁺; 77); 121,0 ([Me₂C⁷⁹Br]⁺; 100%).

2.6) Synthèse du (2-bromoacétyl)-cyclopropane **257**



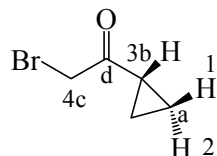
1) Protocole

Une solution de 20,7 ml de cyclopropyle méthyle cétone (220 mmol; 1 éq.) dans 100 ml de méthanol distillé est portée à - 5 °C. 11,3 ml de brome (220 mmol; 1 éq.) sont ensuite ajoutés en un coup. La solution est maintenue sous agitation pendant une heure. 50 ml d'eau sont ensuite ajoutés. Le mélange réactionnel est amené à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant une nuit. La solution se décolore.

150 ml d'eau sont encore ajoutés. La phase aqueuse est lavée quatre fois à l'éther. La phase étherée est ensuite lavée trois fois avec une solution de NaHCO₃ 5 %. Elle est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite pour donner 37,5 g d'un liquide légèrement jaune. Ce liquide est distillé à 50 °C sous 6.10⁻³ mbar. 29,48 g de bromométhyle cyclopropyle cétone est

récupéré dans la première fraction de distillation (liquide transparent; 181 mmol; rendement isolé = 81,8 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : bromométhyle cyclopropyle cétone

Registry Number : 69267-75-0

Référence : Calverley, M. J. *Tetrahedron* **43(20)** (1987) 4609.

Formule brute : C₅H₇OBr

P. M. (g/mole) : 163,0137

Aspect physique : liquide transparent

Densité : 1,558 g/ml

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,13	2	m	/
2	1,22	2	m	/
3	2,32	1	tt	4,8 et 7,8
4	4,06	2	s	/

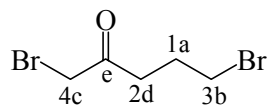
RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 12,1 (C-a); 18,4 (C-b); 34,7 (C-c); 201,7 (C-d).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3012; 2940 (CH aliph.); 1700 (C=O); 1383; 1192; 1063; 895.

Masse (EI) : m/e = 163,8 ([M⁸¹Br]⁺; 7); 161,9 ([M⁷⁹Br]⁺; 7); 153,0 (37); 122,8 ([⁸¹BrCH₂CO]⁺; 4); 120,9 ([⁷⁹BrCH₂CO]⁺; 4); 94,7 ([⁸¹BrCH₂]⁺; 3); 92,9 ([⁷⁹BrCH₂]⁺; 3); 68,9 ([cPrCO]⁺; 100%).

3) Fiche analytique du 1,5-dibromo-pentan-2-one **258**

Ce produit est formé dans la même expérience que la bromométhyle cyclopropyle cétone. Il est isolé après la première fraction de distillation sous forme d'un solide blanc (4,85 g; 19,9 mmol; rendement isolé = 9 %).



Nom IUPAC : 1,5-dibromo-pentan-2-one

Registry Number : 138139-54-5

Référence : Tsuchiya, Y.; Nomoto, T.; Hayashi, M.; Iwasawa, Y.; Masaki, H.; Ohkubo, M.; Sakuma, Y.; Nagata, Y.; Satoh, T.; Kamei, T. *Eur. Pat. Appl.* (1991) EP 448078.

Formule brute : $C_5H_8OBr_2$

P. M. (g/mole) : 243,9256

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 34,0

RMN ^1H ($CDCl_3$; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	2,19	2	tt	6,5 et 7,0
2	2,89	2	dt	3,2 et 7,0
3	3,47	2	dt	3,2 et 6,5
4	3,92	2	s	/

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 125 MHz; 25°C) : δ 26,4 (C-a); 32,7 (C-b); 34,0 (C-c); 37,8 (C-d); 200,9 (C-e).

GC (50°C $\rightarrow$ 200°C; 5°C/min) : 20,4 min.

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 2965; 2940 (CH aliph.); 1715 (C=O); 1402; 1393; 1250; 1050.

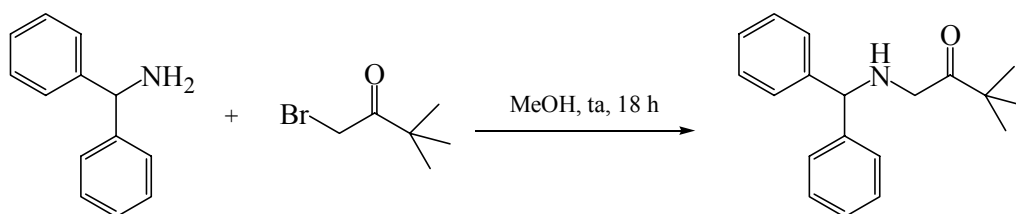
Masse (GC-MS; EI) : m/e = 246,1 ($[M(^{81}Br_2)]^+$; 0,6); 243,9 ($[M(^{81}Br^{79}Br)]^+$; 3,6); 242,0 ($[M(^{79}Br_2)]^+$; 1,8); 150,9 ($[^{81}BrCH_2COCH_2CH_2]^+$; 100); 148,9 ($[^{79}BrCH_2COCH_2CH_2]^+$; 97); 137,9 ($[^{81}BrCH_2COCH_2]^+$; 2,4); 136,0 ($[^{79}BrCH_2COCH_2]^+$; 3,0); 122,9 ($[^{81}BrCH_2CH_2CH_2]^+$; 11); 120,9 ($[^{79}BrCH_2CH_2CH_2]^+$; 11); 94,9 ($[^{81}BrCH_2]^+$; 11); 92,9 ($[^{79}BrCH_2]^+$; 12%).

Calculé : C (24,62%); H (3,31%).

Trouvé : C (24,50%); H (3,25%).

3) Synthèse des amines secondaires

3.1) Synthèse du *N*-pivaloylméthyl-benzhydrylamine **137**



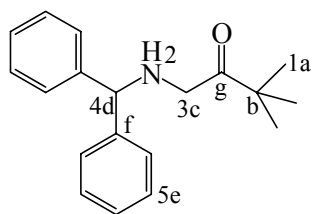
1) Protocole

0,55 ml de 1-bromopinacolone (0,73 g; 4,1 mmol; 1 éq.) sont ajoutés à une solution de 1,24 ml de benzhydrylamine (1,32 g; 7,1 mmol; 1,7 éq.) dans 6 ml de méthanol distillé. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 18 h.

Le précipité blanc est filtré et lavé deux fois avec du méthanol. La phase organique est concentrée sous vide et dissoute dans du CH₂Cl₂. La partie insoluble est filtrée. La phase organique est jointe au premier précipité et concentrée sous pression réduite. 1,01 g d'un solide blanc est obtenu (3,6 mmol; rendement = 88 %).

Note : Ce protocole a été adapté à l'échelle de 50 g à Tessengerlo Chemie.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 1-diphénylméthylamino-3,3-diméthyl-butan-2-one

Registry Number : 283176-76-1

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56(20)** (2000) 3209.

Formule brute : C₁₉H₂₃ON

P. M. (g/mole) : 281,3968

Aspect physique : solide blanc amorphe

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

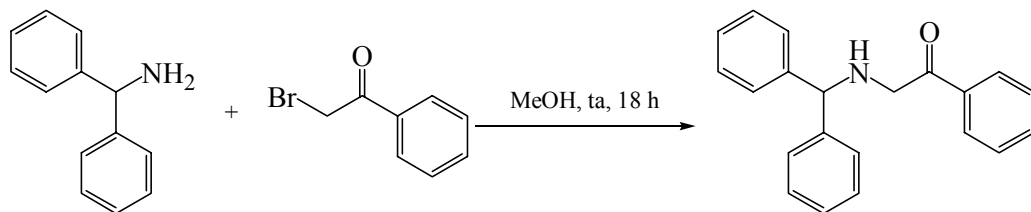
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,09	9	s	/
2	2,10	1	s l	/
3	3,59	2	s	/
4	4,76	1	s	/
5	7,2-7,5	10	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 26,3 (C-a); 43,0 (C-b); 52,2 (C-c); 67,0 (C-d); 127,3; 127,5; 128,3 (C-e); 143,6 (C-f); 213,8 (C-g).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3322 (NH); 3027 (CH arom.); 2965; 2869 (CH aliph.); 1960; 1704 (C=O); 1449; 1364; 1192; 1069; 1005; 698.

Masse (EI) : m/e = 281,1 (M^+ ; 4); 196,0 ($[CH_2NHCHPh_2]^+$; 20); 182,0 ($[NHCHPh_2]^+$; 11); 167,0 ($[CHPh_2]^+$; 100%).

3.2) Synthèse du *N*-phénacyl-benzhydramine **136**

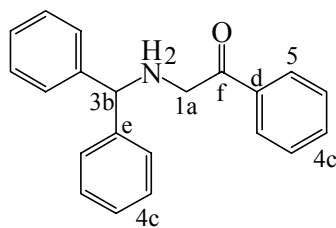


1) Protocole

6,60 g de 2-bromoacétophénone (33,2 mmol; 1 éq.) sont ajoutés à une solution de 11,5 ml de benzhydramine (12,22 g; 64,7 mmol; 2 éq.) dans 60 ml de méthanol distillé. La réaction est menée à température ambiante et il y a formation d'un précipité rose. La réaction est stoppée après deux heures.

Le précipité est filtré et lavé à l'eau. Il est ensuite recristallisé dans 140 ml d'éthanol absolu à reflux. 7,20 g de cristaux beiges sont obtenus (23,9 mmol; rendement = 72 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 2-diphénylméthylamino-1-phényl-éthanone

Registry Number : 23934-75-0

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : $C_{21}H_{19}ON$

P. M. (g/mole) : 301,3872

Aspect physique : cristaux beiges

Point de fusion (°C) : 130,7

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

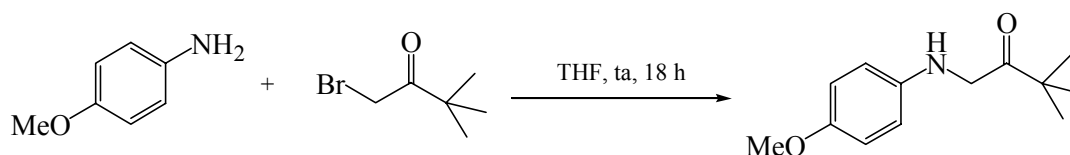
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	4,11	2	s	/
2	4,74	1	s	/
3	4,91	1	s	/
4	7,2-7,6	13	m	/
5	7,87	2	d	7,5

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz; 25°C) : δ 54,2 (C-a); 67,2 (C-b); 127,2-128,6 (C-c); 133,4 (C-d); 143,6 (C-e); 198,0 (C-f).

IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3083; 3064; 3030 (CH arom.); 2914; 2798 (CH aliph.); 1687 (C=O(Ph)); 1598; 1443; 1227; 1139; 753.

Masse (EI) : $m/e = 301$ (M^+ ; 2); 231 (15); 196 ($[\text{CH}_2\text{NHCHPh}_2]^+$; 15); 182 ($[\text{NHCHPh}_2]^+$; 45); 167 ($[\text{CHPh}_2]^+$; 100); 149 (23); 119 ($[\text{CH}_2\text{COPh}]^+$; 6); 105 ($[\text{COPh}]^+$; 11); 77 ($[\text{Ph}]^+$; 6).

3.3) Synthèse du *N*-pivaloylméthyl-*p*-anisidine **145**

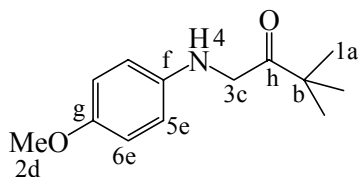


1) Protocole

1,92 g de para-anisidine (15,6 mmol; 2 équ.) sont ajoutés à une solution de 1,18 ml de pinacolone (1,57 g; 8,8 mmol; 1 équ.) dans 30 ml de THF. La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 18 heures. Un précipité blanc se forme.

Le précipité est filtré et lavé avec du THF. La phase organique est concentrée sous pression réduite, dissoute dans 20 ml de CH_2Cl_2 et versée dans 100 ml d'hexane. Un précipité brun se forme. Il est filtré. La phase organique est concentrée sous pression réduite pour donner 1,60 g d'un solide brun (7,2 mmol; rendement = 82 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 3,3-diméthyl-1-(*para*-méthoxyphénylamino)-butan-2-one

Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$

P. M. (g/mole) : 221,2986

Aspect physique : solide brun foncé

Rf (silice, CH₂Cl₂/AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,64

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

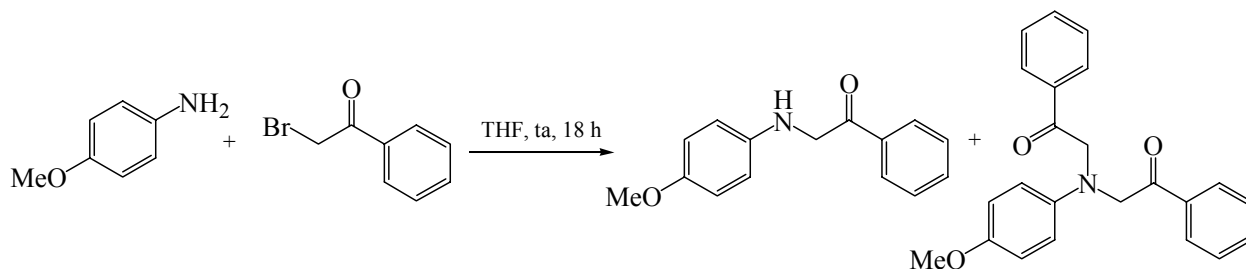
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,20	9	s	/
2	3,71	3	s	/
3	4,04	2	s	/
4	4,5	1	s l	/
5	6,56	2	d	8,9
6	6,77	2	d	8,9

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 26,5 (C-a); 43,1 (C-b); 49,7 (C-c); 55,9 (C-d); 114,3; 115,1 (C-e); 141,7 (C-f); 152,5 (C-g); 211,5 (C-h).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3401 (NH); 2969 (CH aliph.); 1704 (C=O); 1520; 1248; 1177; 1034; 806.

Masse (EI) : m/e = 221,0 (M⁺; 47); 136,0 ([CH₂NHPhOMe]⁺; 100); 123,0 ([NHPhOMe]⁺; 53); 107,9 ([PhOMe]⁺; 44%).

3.4) Synthèse du *N*-phénacyl-*p*-anisidine **118**

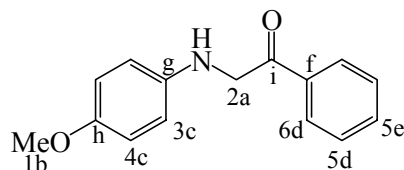


1) Protocole

10,16 g de *para*-anisidine (82,5 mmol; 2,06 éq.) sont ajoutés à une solution de 7,92 g de 2-bromoacétophénone (40 mmol; 1 éq.) dans 40 ml de THF distillé. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 15 h.

Le mélange réactionnel est ensuite filtré. La solution est concentrée sous basse pression, dissoute dans 50 ml de CH₂Cl₂. On ajoute 200 ml d'hexane. Le précipité est filtré. La solution est concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans l'hexane et donne 6,76 g d'un solide jaune (28,0 mmol; rendement = 70%).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 2-(*para*-méthoxyphénylamino)-1-phényl-éthanone

Registry Number : 5883-82-9

Référence : Barton, D. H. R.; Chern, C.-Y.; Tachdjian, C. *Heterocycles* **37(2)** (1994) 793.

Formule brute : C₁₅H₁₅O₂N

P. M. (g/mole) : 241,2890

Aspect physique : solide jaune-orange

R_f (silice, CH₂Cl₂/AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,64

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	3,76	3	s	/
2	4,60	2	s	/
3	6,69	2	d	8,9
4	6,84	2	d	8,9
5	7,4-7,6	3	m	/
6	8,02	2	d	7,1

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 51,8 (C-a); 55,8 (C-b); 114,0; 114,9 (C-c); 127,5; 128,5 (C-d); 133,5 (C-e); 135,1 (C-f); 141,6 (C-g); 152,2 (C-h); 195,6 (C-i).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3396 (NH); 2996 (CH arom.); 2842 (CH aliph.); 1682 (C=O); 1518; 1350; 1040; 828.

Masse (EI) : m/e = 241,1 (M⁺; 59); 148,9 ([CH₂NHPhOMe]⁺; 11); 136,0 (100); 105,0 ([COPh]⁺; 10); 77,0 ([Ph]⁺; 7).

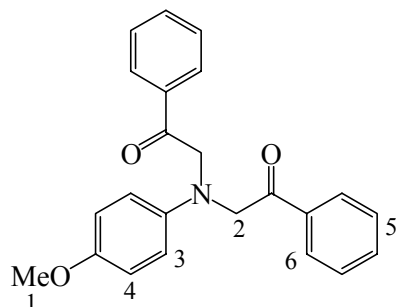
3) Protocole de synthèse du *bis*-(*N*-phénacyl)-*para*-méthoxyphényl amine **144**

1,02 g de 2-bromoacétophénone (5,1mmol; 1 éq.) sont ajoutés à une solution de 1,19 g de *p*-anisidine (9,7 mmol; 1,9 éq.) dans 20 ml d'éther diéthylique distillé. Le ballon est isolé de la lumière. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 22 h.

Le mélange réactionnel est filtré. La phase organique est concentrée sous pression réduite (1,55 g); elle contient 80 % de produit voulu et 20 % de produit de *bis*-alkylation (% mol; 1,2 mmol de composé *bis*-alkylé; rendement estimé = 46 % par rapport à la bromocétone) Un

échantillon pur est obtenu après dissolution dans 40 ml de CH₂Cl₂, puis précipitation dans 160 ml d'hexane.

4) Fiche analytique du *bis*-(*N*-phénacyl)-*para*-méthoxyphényl amine **144**



Nom IUPAC : *bis*-(*N*-phénacyl) *para*-méthoxyphényl amine

Formule brute : C₂₃H₂₁O₃N

P. M. (g/mole) : 359,4238

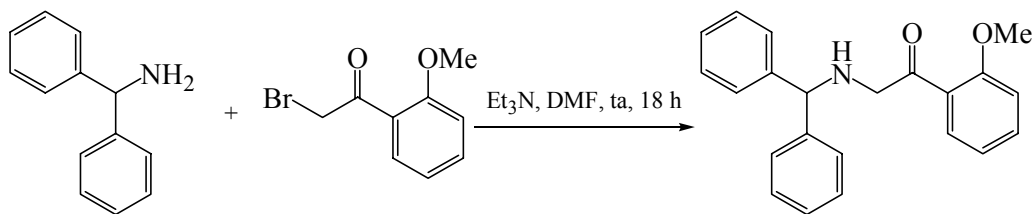
Aspect physique : solide jaune-vert

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	3,72	3	s	/
2	4,96	4	s	/
3	6,61	2	d	9,2
4	6,76	2	d	9,2
5	7,4-7,7	6	m	/
6	8,00	4	d	7,7

Masse (EI) : *m/e* = 359,1 (M⁺; 2); 254,0 ([N(CH₂COPh)₂]⁺; 5); 241,0 (76); 239,0 ([MeOPhNCH₂COPh]⁺; 7); 136,0 (100); 108,0 (10); 77,0 ([Ph]⁺; 7%).

3.5) Synthèse du *N*-(*o*-méthoxyphénacyl)-benzhydramine **164**

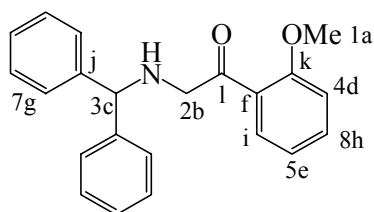


1) Protocole

1,65 ml de benzhydrylamine (1,75 g; 9,6 mmol; 1 éq.) sont ajoutés à une solution de 2,20 g de bromo-cétone (9,6 mmol; 1 éq.), 2,3 ml de triéthylamine (10,9 mmol; 1,1 éq.) dans 10 ml de DMF. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 1 nuit. Un précipité blanc se forme pendant la réaction.

Le précipité est filtré. La phase organique est ensuite lavée trois fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans le méthanol. On obtient 1,36 g de cristaux oranges (27,9 mmol; rendement = 43 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 2-(diphénylméthyl-amino)-1-(*ortho*-méthoxyphényl)-éthanone

Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$

P. M. (g/mole) : 331,4134

Aspect physique : cristaux oranges

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 94,5-96,0

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	3,76	3	s	/
2	4,07	2	s	/
3	4,93	1	s	/
4	6,91	1	d	8,7
5	7,01	1	t	7,5
6	7,2-7,5	11	m	/
7	7,81	1	dd	7,8 et 1,8

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 55,3 (C-a); 58,6 (C-b); 66,8 (C-c); 111,6 (C-d); 120,7 (C-d); 126,5 (C-e); 126,9; 127,5; 128,4 (C-g); 130,4 (C-h); 133,8 (C-i); 143,8 (C-j); 158,9 (C-k); 200,1 (C-l).

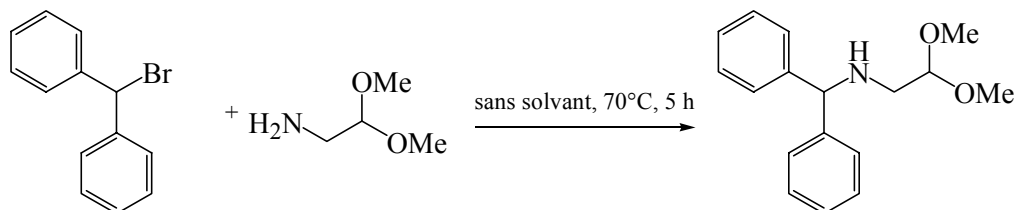
IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3316 (NH); 3071; 3025 (CH arom.); 2979; 2942; 2840; 2792 (CH aliph.); 1956; 1922; 1891; 1814 (C=C arom.); 1669 (C=O); 1599; 1489; 1451; 1350; 1287; 1254; 1208.

Masse (EI) : m/e = 331,8 (M^+ ; 3); 182,2 ($[\text{Ph}_2\text{CHNH}]^+$; 93); 167,1 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 100%).

Calculé : C (79,73%); H (6,39%); N (4,23%).

Trouvé : C (79,73%); H (6,48%); N (4,12%).

3.6) Synthèse du *N*-benzhydryl-2-aminoéthanal, diméthyl acétal **182**

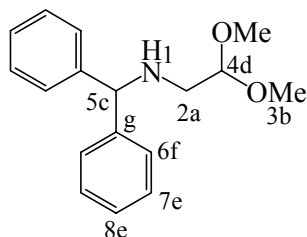


1) Protocole

10 ml de 2-aminoéthanal, diméthyl acétal (9,65 g; 91,8 mmol; 2 éq.) sont portés à 70°C . 11,34 g de bromure de benzhydryle (45,9 mmol; 1 éq.) sont ensuite ajoutés. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 5 h.

Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'AcOEt et lavé trois fois avec une solution de NaHCO_3 5 % et trois fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le liquide obtenu est purifié par distillation sous vide (125°C , $4 \cdot 10^{-3}$ mbar). On obtient 9,49 g d'un liquide incolore (35,0 mmol; rendement = 76%).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : diméthyl acétal de 1-diphénylméthylamino-éthanal

Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$

P. M. (g/mole) : 271,3584

Aspect physique : liquide transparent

densité : $d = 1,04$

Rf (silice, CH_2Cl_2 , révélation acide phosphomolybdique) : 0,5

RMN ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,79	1	s l	/
2	2,72	2	d	5,5
3	3,34	6	s	/
4	4,53	1	t	5,5
5	4,82	1	s	/
6	7,22	2	t	7,4
7	7,31	4	t	7,4
8	7,41	4	d	7,4

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz; 25°C) : δ 49,4 (C-a); 53,8 (C-b); 67,4 (C-c); 103,8 (C-d); 127,1; 127,3 (C-e); 128,5 (C-f); 143,8 (C-g).

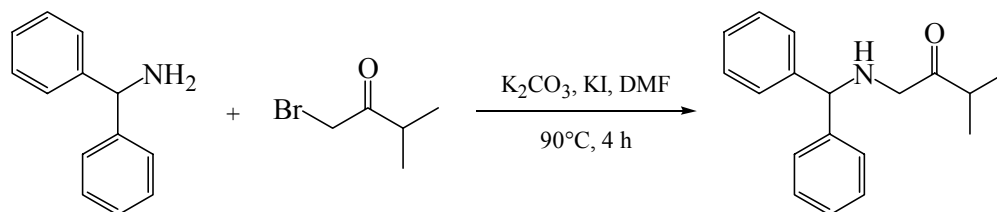
IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3450 (NH); 3062; 3025 (CH arom.); 2983; 2830 (CH aliph.); 1954; 1883; 1814 (Ar-H); 1597; 1491; 1453; 1131; 1055.

Masse (EI) : m/e = 271,1 ($[\text{M}]^{+}$; 2); 239,2 ($[\text{M}-\text{MeOH}]^{+}$; 6); 212,3 (17); 196,3 ($[\text{Ph}_2\text{CHNHCH}_2]^{+}$; 7); 182,1 ($[\text{Ph}_2\text{CHNH}]^{+}$; 7); 167,1 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^{+}$; 100%).

Calculé : C (75,25%); H (7,80%); N (5,16%).

Trouvé : C (75,63%); H (7,72%); N (5,08%).

3.7) Synthèse du *N*-benzhydrylaminométhyle *iso*-propyle cétone **173**

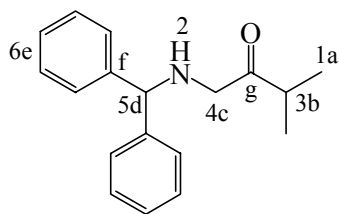


1) Protocole

Une suspension de 0,84 g de K_2CO_3 (6,1 mmol; 1,2 éq.), de 0,95 g de KI (5,7 mmol; 1,1 éq.) et de 0,87 ml de benzhydramine (0,93 g; 5,1 mmol; 1 éq.) dans 10 ml de DMF anhydre est portée à 90°C. 0,84 g de bromométhyle *iso*-propyle cétone (5,1 mmol; 1 éq.) sont ensuite ajoutés. La suspension est maintenue sous reflux pendant 4 heures.

La suspension est filtrée. Le filtrat est dilué avec 10 ml d'AcOEt; lavé trois fois avec un volume de saumure; séché sur MgSO_4 ; concentré sous pression réduite et séché sous vide. 1,25 g d'un solide orange est obtenu (4,7 mmol; rendement = 91,7 %). Ce produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante. Un échantillon pur est obtenu par recristallisation dans le méthanol.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 1-diphénylméthylamino-3-méthyl-butan-2-one

Formule brute : C₁₈H₂₁ON

P. M. (g/mole) : 267,3700

Aspect physique : cristaux oranges

Point de fusion (°C) : 85,5-87,0

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,06	6	d	6,9
2	2,4	1	s l	/
3	2,53	1	sept.	6,9
4	3,53	2	s	/
5	4,78	1	s	/
6	7,1-7,4	10	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 18,3 (C-a); 39,0 (C-b); 55,6 (C-c); 67,1 (C-d); 127,2; 127,4; 128,6 (C-e); 143,6 (C-f); 212,6 (C-g).

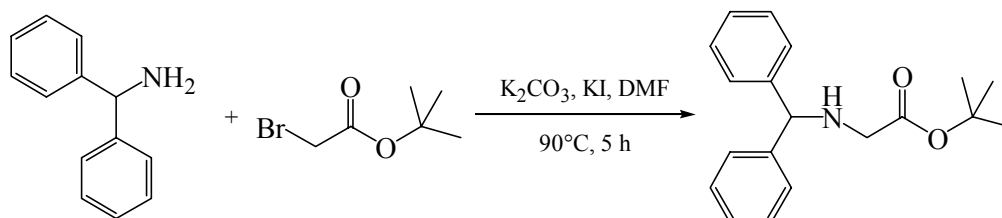
IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3326 (NH); 3062; 3029 (CH arom.); 2979; 2931 (CH aliph.); 1713 (C=O); 1453; 1358; 1028; 928; 745.

Masse (EI) : m/e = 267,1 (M⁺; 2); 196,2 (16); 182,2 ([Ph₂CHNH]⁺; 17); 167,2 ([Ph₂CH]⁺; 82); 152,1 (11); 105,1 (9); 61,0 (100%).

Calculé : C (80,86%); H (7,92%); N (5,24%).

Trouvé : C (80,74%); H (7,88%); N (5,16%).

3.8) Synthèse du *N*-benzhydryl-2-aminoacétate de *t*-butyle **195**

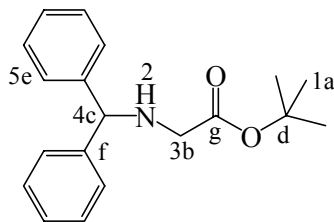


1) Protocole

Une suspension de 6,70 g de K_2CO_3 (48,5 mmol; 1,1 éq.), de 8,16 g de KI (49,1 mmol; 1,1 éq.) et de 7,6 ml de benzhydrylamine (8,08 g; 44,1 mmol; 1 éq.) dans 160 ml de DMF séché sur tamis moléculaire 4 Å est portée à 90 °C. 8,63 g de bromoacétate de *t*-butyle (44,3 mmol; 1 éq.) sont ensuite additionnés par portions pendant 15 minutes. On observe assez rapidement la formation d'un précipité blanc assez abondant. La réaction est stoppée après 5 h.

Le précipité est filtré et lavé avec 30 ml de CH_2Cl_2 . La phase organique est évaporée sous pression réduite, dissoute dans 200 ml d'AcOEt, lavée trois fois avec 100 ml de saumure, séchée sur $MgSO_4$, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient 13,34 g d'un solide jaune (44,9 mmol; rendement quantitatif). Un échantillon pur de *N*-benzhydryl-2-aminoacétate de *t*-butyle est obtenu par recristallisation dans le méthanol mais le composé est suffisamment propre pour être engagé directement dans la réaction suivante.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 2-diphénylméthylamino-éthanoate de *tert*-butyle

Registry Number : 158980-46-2

Référence : Blythin, D. J.; Green, M. J.; Lauzon, M. J. R.; Shue, H.-J. *J. Org. Chem.* **59** (1994) 6098.

Formule brute : $C_{19}H_{23}NO_2$

P. M. (g/mole) : 297,3962

Aspect physique : solide beige clair

Point de fusion (°C) : 75,5-76,5

RMN ^1H ($CDCl_3$; 200 MHz; 25°C) :

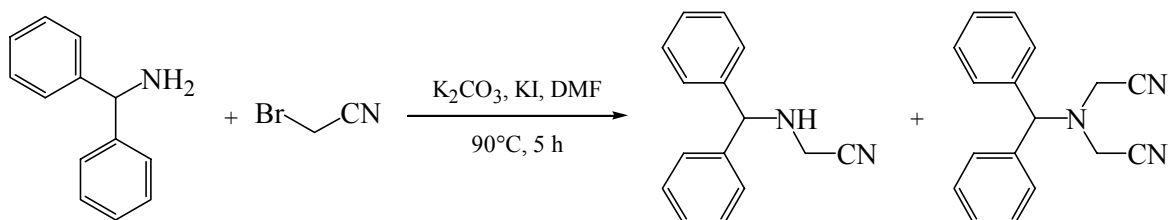
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité
1	1,46	9	s
2	2,1	1	s l
3	3,28	2	s
4	4,88	1	s
5	7,1-7,5	10	m

RMN ^{13}C ($CDCl_3$; 50 MHz; 25°C) : 28,2 (C-a); 50,0 (C-b); 66,7 (C-c); 81,1 (C-d); 127,1; 127,4; 128,5 (C-e); 143,5 (C-f); 171,7 (C-g).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3320 (NH); 3052 (CH arom.); 2965 (CH aliph.); 1966; 1879; 1837 (C=C arom.); 1734 (COOR); 1669; 1599; 1455; 1136; 743.

Masse (EI; 70 eV) : m/e = 297,2 ([M]⁺; 0,6); 182,0 ([Ph₂CHNH]⁺; 100); 167,1 ([Ph₂CH]⁺; 17); 105,1 (70); 77,0 ([Ph]⁺; 67%).

3.9) Synthèse du *N*-benzhydryl-2-aminoacétonitrile **198**

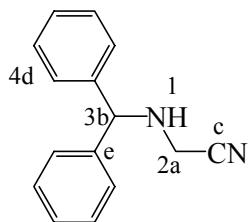


1) Protocole

Une suspension de 4,79 g de K₂CO₃ (34,7 mmol; 1,1 éq.), de 5,74 g de KI (34,6 mmol; 1,1 éq.) et de 5,4 ml de benzhydramine (5,74 g; 31,4 mmol; 1 éq.) dans 120 ml de DMF séchée sur tamis moléculaire 4 Å est portée à 90° C. 3,77 g de bromoacétonitrile (31,4 mmol; 1 éq.) sont alors introduit goutte à goutte pendant 15 minutes. Le milieu se colore assez rapidement et on observe un léger précipité blanc. La réaction est stoppée après 5 h.

Le précipité est filtré et la phase organique est diluée avec 100 ml d'AcOEt. Celle-ci est ensuite lavée trois fois avec 100 ml de saumure, séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. 6,96 g d'un solide brun foncé est obtenu (31,3 mmol; rendement = 99 %). Un échantillon pur de *N*-benzhydryl-2-aminoacétonitrile est obtenu par recristallisation dans le méthanol mais le composé est suffisamment propre pour être engagé directement dans la réaction suivante.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : *N*-diphénylméthyl-2-aminoéthanenitrile

Registry Number : 146495-24-1

Référence : Perosa, A.; Selva, M.; Tundo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* (1999) 2485.

Formule brute : C₁₅H₁₄N₂

P. M. (g/mole) : 222,2890

Aspect physique : cristaux beiges

Point de fusion (°C) : 69,0-71,0

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité
1	2,1	1	s 1
2	3,52	2	s
3	5,08	1	s
4	7,2-7,5	10	m

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz; 25°C) : δ 35,3 (C-a); 65,8 (C-b); 117,4 (C-c); 127,3; 127,6; 128,8 (C-d); 141,7 (C-e).

IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3338 (NH); 3062; 3029 (CH arom.); 2927; 2847 (CH aliph.); 2244 (CN); 1958; 1889; 1814 (C=C arom.); 1661; 1597 (CN); 1495; 1453; 1134; 882.

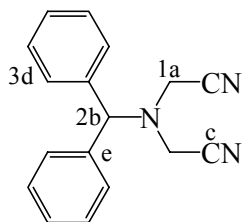
Masse (EI) : $m/e = 222,0$ ($[\text{M}]^+$; 77); 196,0 ($[\text{Ph}_2\text{CHNHCH}_2]^+$; 10); 182,0 ($[\text{Ph}_2\text{CHNH}]^+$; 27); 167,0 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 85); 144,8 ($[\text{PhCHNHCH}_2\text{CN}]^+$; 100); 77,0 ($[\text{Ph}]^+$; 30%).

3) Protocole de synthèse du *N,N*-bis-(cyanométhyl)-benzhydrylamine

Une solution de 28,93 ml de benzhydrylamine (30,75 g; 167,8 mmol; 2 éq.) dans 50 ml de DMF séché sur tamis moléculaire 4 Å est portée à 80° C. 10 g de bromoacétonitrile (83,4 mmol; 1 éq.) sont ensuite ajoutés. La solution est maintenue à reflux pendant 24 h. Un précipité brun se forme pendant la réaction.

100 ml d'AcOEt sont ajoutés à la solution. La phase organique est lavée trois fois avec 50 ml d'une solution de NaHCO_3 5 % et trois fois avec 50 ml de saumure; elle est ensuite séchée sur MgSO_4 , concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient 17,99 g d'un solide brun qui est caractérisé par RMN ^1H comme étant un mélange 84,5 % mol de *N*-benzhydryl-2-aminoacétonitrile et de 15,5 % mol de *N,N*-bis-(cyanométhyl)-benzhydrylamine (rendement = 29,1 % vs bromoacétonitrile 2 éq.). Un échantillon pur est obtenu par recristallisation dans du méthanol. 1,39 g de cristaux beiges clairs est obtenu (5,3 mmol; 12,7 %).

4) Fiche analytique de *N,N*-bis-(cyanométhyl)-benzhydrylamine



Nom IUPAC : *N,N*-bis-(cyanométhyl)-diphénylméthylamine

Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3$

P. M. (g/mole) : 261,3256

Aspect physique : cristaux beiges

Point de fusion (°C) : 171,0-173,0

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

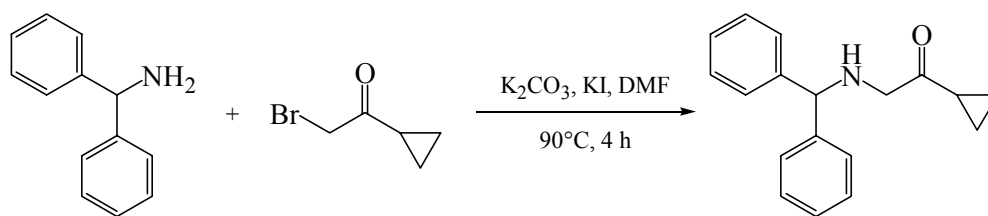
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité
1	3,64	4	s
2	4,67	1	s
3	7,2-7,5	10	m

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 40,6 (C-a); 71,8 (C-b); 114,3 (C-c); 127,3; 128,4; 129,3 (C-d); 139,2 (C-e).

IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3064; 3033 (CH arom.); 2979; 2940 (CH aliph.); 2238 (CN); 1960; 1904; 1821 (CC arom.); 1597 (CN); 1489; 1451; 1127; 1080.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : m/e = 260,8 (M^+ ; 1); 235,0 ($[\text{M-CN}]^+$; 9); 166,9 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 100%).

3.10) Synthèse de la *N*-benzhydrylaminométhyle cyclopropyle cétone **259**

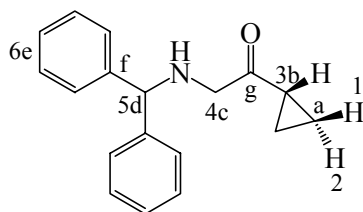


1) Protocole

Une suspension de 4,15 g de K_2CO_3 (30 mmol; 1,2 éq.), de 4,95 g de KI (30 mmol; 1,2 éq.) et de 4,5 ml de benzhydramine (4,78 g; 27 mmol; 1 éq.) dans 100 ml de DMF anhydre est portée à 90°C. 4,50 g de bromométhyle cyclopropyle cétone (28 mmol; 1 éq.) sont ensuite ajoutés. La suspension est maintenue sous reflux pendant 4 heures.

La suspension est filtrée. Le filtrat est dilué avec 100 ml d'AcOEt; lavé trois fois avec un volume de saumure; séché sur MgSO_4 ; concentré sous pression réduite et séché sous vide. On obtient 7,08 g d'un solide orange (26,7 mmol; rendement = 98,8 %). Ce produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante. Un échantillon pur est obtenu par recristallisation dans le méthanol.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 1-cyclopropyl-2-diphénylméthylamino-éthanone

Formule brute : C₁₈H₁₉ON

P. M. (g/mole) : 265,3542

Aspect physique : cristaux oranges

Point de fusion (°C) : 82,5-84,0

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,88	2	m	7,8
2	1,06	2	m	4,5
3	1,82	1	tt	4,5 et 7,8
4	3,66	2	s	/
5	4,81	1	s	/
6	7,1-7,4	10	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 10,7 (C-a); 18,8 (C-b); 58,1 (C-c); 67,0 (C-d); 126,9; 127,4; 128,5 (C-e); 143,6 (C-f); 208,6 (C-g).

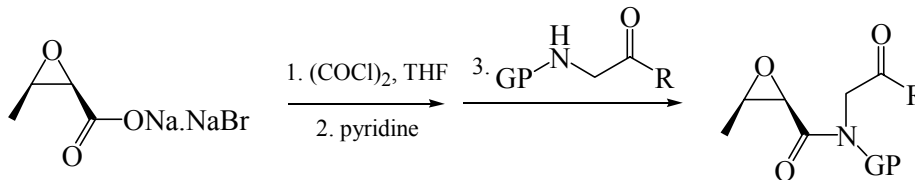
IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3326 (NH); 3083; 3060; 3025; 3006 (CH arom.); 2880; 2786 (CH aliph.); 1702 (C=O); 1451; 1391; 1069; 698.

Masse (EI) : m/e = 265,1 (M⁺; 9); 181,9 ([Ph₂CHNH]⁺; 75); 167,0 ([Ph₂CH]⁺; 38); 104,9 (100); 76,9 ([Ph]⁺; 63); 68,9 ([C₃H₅CO]⁺; 47%).

HRMS (CI, M+1) : 266,1544 (calc. : 266,1545).

4) Synthèse des époxybutyramides

4.1) Protocole général



Une suspension d'époxybutyrate de sodium (1,2 éq.) dans du THF anhydre (15 ml/g d'époxybutyrate) est portée à -5 °C. Du chlorure d'oxalyle (1,2 éq.) est ensuite ajouté goutte à goutte. On observe un dégagement gazeux. Après deux heures de réaction, de la pyridine (3 éq.) est ajouté ainsi que l'amine secondaire (1 éq.). Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante après une heure et laissé encore 2 h à 20 °C.

Le mélange réactionnel est dilué avec de l'AcOEt. La phase organique est lavée trois fois avec une solution de NaHCO₃ 5 %, séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. Le produit voulu est isolé par chromatographie sur colonne de silice ou par recristallisation.

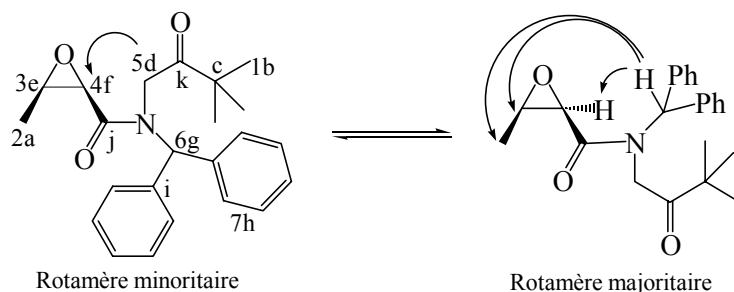
4.2) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-pivaloylméthyl-époxybutyramide **139**

1) Protocole

Suivant le protocole général, 1,05 g d'époxybutyrate de sodium (4,6 mmol; 1,3 éq.) sont mis en réaction avec 1,00 g de *N*-benzhydryl-pivaloylméthylamine (3,6 mmol; 1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1), 0,96 g d'un solide blanc (2,6 mmol; rendement = 73 %).

Note : Ce protocole a été adapté à l'échelle de 30 g à Tessengerlo Chemie.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-diphénylméthyl-*N*-(3',3'-diméthyl-2'-oxo-butyl)-2,3-époxybutanamide
Registry Number : 283176-77-2

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : C₂₃H₂₇O₃N

P. M. (g/mole) : 365,4712

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 157,0-158,0

Rf (silice, CH₂Cl₂/AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,33

[α]_D²⁰ = +10,8 (c= 1,03; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 500 MHz; 25°C) :

2 rotamères dans un rapport : 56 / 44 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)	Echange	NOE
1 min.	0,85	9H min.	s	/	/	5; 5' _M
1 maj.	0,89	9H maj.	s	/	/	
2 min.	1,29	3H min.	d	5,4	2 _M	3 _m ; 7
2 maj.	1,46	3H maj.	d	5,4	2 _m	3 _M ; 6 _M ; 7
3 min.	3,20	1H min.	m	/	/	2 _m ; 4 _m
3 maj.	3,26	1H maj.	m	/	/	2 _M ; 4 _M ; 6 _M
4 min.	3,48	1H min.	d	4,4	/	3 _m ; <u>5'_m</u>
4 maj.	3,53	1H maj.	d	4,4	/	3 _M ; <u>6_M</u> ; 7
5 min.	4,23	1H min.	d	19,3	5' _M	1; 5' _m ; 7
5 maj.	4,23	1H maj.	d	17,4		
5' maj.	4,45	1H maj.	d	17,4	5	1; 7
5' min.	4,98	1H min.	d	19,3	/	5; <u>4_m</u>
6 maj.	6,62	1H maj.	s	/	6 _m	2 _M ; 3 _M ; <u>4_M</u> ; 7
6 min.	7,22	1H min.	s	/	6 _M	/
7	7,1-7,4	10H	m	/	/	2; 4 _M ; 5; 5' _M ; 6 _M

Note : les données dans les colonnes d'échange et NOE ont été obtenues sur un spectre 2D NOESY effectué à 0°C (à ta, les tâches d'échange étaient trop nombreuses et ne permettaient pas une attribution non ambiguë)

RMN ¹³C (CDCl₃; 125 MHz; 25°C) : δ 13,9 et 14,7 (C-a); 26,1 (C-b); 42,6 (C-c); 48,8 et 49,3 (C-d); 53,7 et 53,8 (C-e); 54,6 et 55,6 (C-f); 61,0 et 64,0 (C-g); 127,2-129,0 (C-h); 138,5-139,1 (C-i); 167,5 et 168,3 (C-j); 206,6 et 208,6 (C-k).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3061 (CH arom.); 2971; 2933 (CH aliph.); 1723 (C=O cétone); 1639 (C=O amide); 1455; 1241; 1063; 870; 701.

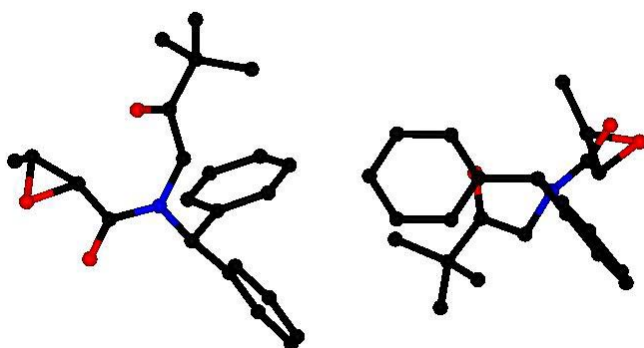
Masse (EI) : m/e = 365,2 (M⁺; 3); 320,2 ([M-tBu]⁺; 34); 280,2 (15); 167,1 ([Ph₂CH]⁺; 100); 57,0 ([tBu]⁺; 17%).

Diffraction des rayons X :Solvant de recristallisation : CH₂Cl₂/ MeOH/ H₂O 1:1:1

Longueur d'onde : 0,71069 Å

Groupe cristallin : monoclinique

Dimensions de la maille : a = 8,669(3) Å α = 90°
 b = 22,880(5) Å β = 96,04(2)°
 c = 10,220(3) Å γ = 90°



Coordonnées (fichier PDB)

N(1)	8739(3)	10594(2)	1447(1)	19(1)
C(2)	8521(4)	10495(2)	1907(1)	24(1)
C(3)	8738(4)	9167(2)	1888(1)	23(1)
O(1A)	5852(2)	2976(1)	9340(2)	29(1)
C(2A)	6514(2)	3532(1)	9086(2)	20(1)
C(3A)	6588(3)	3301(1)	10429(2)	29(1)
C(4A)	5579(4)	3518(1)	11423(2)	43(1)
C(5A)	5351(2)	3997(1)	8633(2)	16(1)
O(6A)	3953(2)	3898(1)	8565(1)	21(1)
N(7A)	5925(2)	4520(1)	8280(2)	17(1)
C(8A)	7567(2)	4661(1)	8383(2)	19(1)
C(9A)	8302(2)	4799(1)	9771(2)	18(1)
O(10A)	7579(2)	4750(1)	10713(1)	26(1)
C(11A)	10020(2)	4968(1)	9887(2)	20(1)
C(12A)	10420(3)	5326(1)	8701(2)	26(1)
C(13A)	10920(3)	4389(1)	9964(2)	29(1)
C(14A)	10419(3)	5316(1)	11148(2)	30(1)
C(15A)	4820(2)	4981(1)	7795(2)	18(1)
C(16A)	5148(2)	5544(1)	8570(2)	18(1)
C(17A)	4611(2)	5599(1)	9798(2)	22(1)
C(18A)	4848(3)	6110(1)	10527(2)	28(1)
C(19A)	5670(3)	6565(1)	10057(2)	30(1)
C(20A)	6269(3)	6508(1)	8861(2)	32(1)
C(21A)	5997(3)	6003(1)	8111(2)	26(1)
C(22A)	4741(2)	5051(1)	6302(2)	19(1)
C(23A)	3605(3)	5423(1)	5682(2)	26(1)

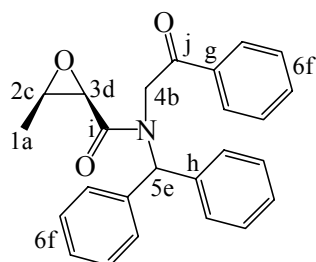
C(24A)	3423(3)	5487(1)	4337(2)	29(1)
C(25A)	4383(3)	5183(1)	3567(2)	31(1)
C(26A)	5514(3)	4816(1)	4164(2)	28(1)
C(27A)	5686(2)	4746(1)	5525(2)	23(1)
O(1B)	9602(2)	9516(1)	14171(2)	29(1)
C(2B)	8845(2)	8965(1)	13922(2)	21(1)
C(3B)	9186(3)	9183(1)	15276(2)	25(1)
C(4B)	10483(3)	8953(1)	16219(2)	32(1)
C(5B)	9850(2)	8495(1)	13412(2)	17(1)
O(6B)	11226(2)	8587(1)	13305(1)	22(1)
N(7B)	9158(2)	7974(1)	13082(2)	18(1)
C(8B)	7530(2)	7853(1)	13161(2)	18(1)
C(9B)	7118(2)	7734(1)	14546(2)	19(1)
O(10B)	8062(2)	7816(1)	15490(1)	26(1)
C(11B)	5452(2)	7548(1)	14696(2)	22(1)
C(12B)	5434(3)	7210(1)	15979(2)	33(1)
C(13B)	4520(3)	8119(1)	14745(2)	30(1)
C(14B)	4750(3)	7166(1)	13539(2)	28(1)
C(15B)	10135(2)	7496(1)	12649(2)	19(1)
C(16B)	9999(2)	7444(1)	11150(2)	19(1)
C(17B)	10979(3)	7054(1)	10591(2)	24(1)
C(18B)	10950(3)	7009(1)	9236(2)	27(1)
C(19B)	9940(3)	7351(1)	8412(2)	27(1)
C(20B)	8960(3)	7736(1)	8955(2)	25(1)
C(21B)	8981(2)	7783(1)	10320(2)	21(1)
C(22B)	9810(2)	6934(1)	13375(2)	20(1)
C(23B)	10458(3)	6867(1)	14677(2)	26(1)
C(24B)	10132(3)	6378(1)	15397(2)	34(1)
C(25B)	9138(3)	5948(1)	14843(2)	34(1)
C(26B)	8488(3)	6012(1)	13550(2)	30(1)
C(27B)	8830(3)	6503(1)	12827(2)	23(1)

4.3) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-phénacyl-époxybutyramide **138**

1) Protocole

Suivant le protocole général, 0,98 g d'époxybutyrate de sodium (4,3 mmol; 1,2 éq.) sont mis en réaction avec 1,05 g de *N*-benzhydryl-phénacylamine (3,5 mmol; 1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1), 0,86 g d'un solide blanc (2,2 mmol; rendement = 64 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-diphénylméthyl-*N*-phénacyl-2,3-époxybutanamide

Registry Number : 283176-70-5

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : C₂₅H₂₃O₃N

P. M. (g/mole) : 385,4616

Aspect physique : cristaux blancs

Point de fusion (°C) : 161,0-162,0

R_f (silice, CH₂Cl₂/AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,38

[α]_D²⁰ = +9,2 (*c* = 0,96; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 500 MHz; 25°C) :

2 rotamères dans un rapport : 53 / 47 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1 min.	1,36	3H min.	d	5,8
1 maj.	1,48	3H maj.	d	5,8
2	3,23 et 3,26	1H	2 m	/
3	3,62 et 3,63	1H	2 d	4,4
4 min.	4,68	1H min.	d	18,7
4 maj.	4,71	1H maj.	d	17,3
4' maj.	4,86	1H maj.	d	17,3
4' min.	5,28	1H min.	d	18,7
5 min.	6,71	1H min.	s	/
6 et 5 maj.	7,1-7,7	15H+1H maj.	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 125 MHz; 25°C) : δ 14,0 et 14,7 (C-a); 50,4 et 50,6 (C-b); 53,9 et 54,1 (C-c); 54,7 et 55,6 (C-d); 61,1 et 64,2 (C-e); 127,3-129,5 (C-f); 132,9 et 133,3 (C-g); 134,5-138,9 (C-h); 167,8 et 168,4 (C-i); 192,0 et 193,3 (C-j).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3064; 3034; 3007 (CH arom.); 2933 (CH aliph.); 1710 (C=O cétone); 1660 (C=O amide); 1451; 1223; 988; 760.

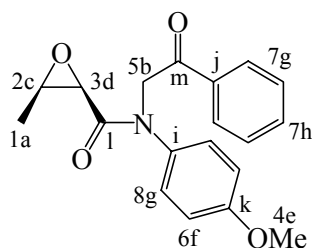
Masse (EI) : $m/e = 385,2$ (M^+ ; 13); $340,2$ (29); $300,2$ ($[\text{Ph}_2\text{CHNCH}_2\text{COPh}]^+$; 12); $266,1$ ($[\text{Ph}_2\text{CHNCOCHOCHCH}_3]^+$; 44); $167,1$ ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 100); $105,0$ ($[\text{PhCO}]^+$; 32); $77,0$ ($[\text{Ph}]^+$; 15%).

4.4) Synthèse du *N*-*p*-anisidyl-*N*-phénacyl-époxybutyramide 119

1) Protocole

Suivant le protocole général, 0,20 g d'époxybutyrate de sodium (0,89 mmol; 1,1 éq.) sont mis en réaction avec 0,21 g de *N*-*para*-méthoxyphényl-phénacylamine (0,85 mmol; 1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 10:1) 0,12 g d'un solide blanc (0,37 mmol; rendement = 44 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-*para*-méthoxyphényl-*N*-phénacyl-2,3-époxybutanamide

Registry Number : 94944-06-6

Référence : Hanessian, S.; Bedeschi, A.; Battistini, C.; Mongelli, N. *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1438.

Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$

P. M. (g/mole) : 325,3634

Aspect physique : mousse orange

R_f (silice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 4:1, révélation UV) : 0,38

$[\alpha]_D^{20}$ = +175,4 ($c = 0,53$; CH_2Cl_2)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,48	3	d	5,3
2	3,08	1	dq	4,5 et 5,3
3	3,37	1	d	4,5
4	3,81	3	s	/
5	4,87	1	d	17,3
5'	5,42	1	d	17,3
6	6,91	2	d	8,9
7	7,3-7,6	5	m	/
8	7,92	2	d	8,4

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz; 25°C) : δ 13,0 (C-a); 53,5 (C-b); 54,1 (C-c); 55,2 (C-d); 56,2 (C-e); 114,7 (C-f); 127,7; 128,4; 129,2 (C-g); 133,4 (C-h); 134,8 (C-i); 159,3 (C-j); 167,0 (C-k); 192,9 (C-l).

IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3069 (CH arom.); 2929 (CH aliph.); 2838 (O-C-H); 1703 (C=O cétone); 1669 (C=O amide); 1509; 1298; 1217; 835.

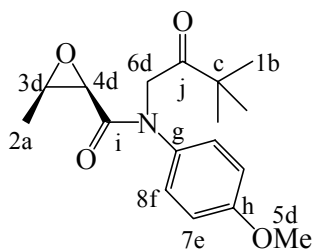
Masse (EI) : m/e = 325,3 (M^+ ; 100); 283,3 (16); 242,1 (16); 204,2 (16); 136,1 (39); 105,0 ($[\text{PhCO}]^+$; 21); 77,0 ($[\text{Ph}]^+$; 11%).

4.5) Synthèse du *N-p*-anisidyl-*N*-pivaloylméthyl-époxybutyramide **146**

1) Protocole

Suivant le protocole général, 1,06 g d'époxybutyrate de sodium (4,7 mmol; 1,1 équ.) sont mis en réaction avec 0,97 g de *N-para*-méthoxyphényl-pivaloyméthylamine (4,4 mmol; 1 équ.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 10:1) 0,54 g d'un solide blanc (1,8 mmol; rendement = 40 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N-para*-méthoxyphényl-*N*-pivaloylméthyl-2,3-époxybutanamide

Registry Number : 117422-84-1

Référence : Heaton, D. W.; Cunningham, I. M. *Eur. Patent Appl.* (1988) EP 276993.

Formule brute : C₁₇H₂₃O₄N

P. M. (g/mole) : 305,3730

Aspect physique : mousse blanche

Rf (silice, CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,25

[α]_D²⁰ = +230,4 (c = 0,148; CH₂Cl₂)

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,17	9	s	/
2	1,41	3	d	5,3
3	3,03	1	dq	4,5 et 5,3
4	3,31	1	d	4,5
5	3,81	3	s	/
6	4,41	1	d	17,5
6'	4,84	1	d	17,5
7	6,92	2	d	9,0
8	7,30	2	d	9,0

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 13,1 (C-a); 26,1 (C-b); 43,1 (C-c); 53,6 (C-d); 54,2 (C-d'); 54,9 (C-d''); 55,4 (C-d'''); 114,8 (C-e); 129,2 (C-f); 133,9 (C-g); 159,4 (C-h); 166,8 (C-i); 208,9 (C-j).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 2967; 2934 (CH aliph.); 2872; 2840 (O-C-H); 1721 (C=O cétone); 1678 (C=O amide); 1514; 1250; 1223; 1051; 1030; 839.

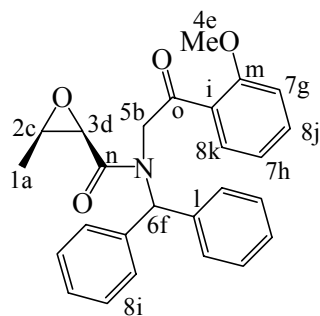
Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 305,7 ([M+H]⁺; 100); 288,2 (84); 263,9 (84); 222,0 (38); 135,9 (54%).

4.6) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-(*o*-méthoxyphényl)-carbonylméthyl-époxybutyramide **165**

1) Protocole

Suivant le protocole général, 0,26 g d'époxybutyrate de sodium (1,14 mmol; 1,1 éq.) sont mis en réaction avec 0,34 g de 2-benzhydrylamino-1-(*o*-méthoxyphényl)-éthanone (1,03 mmol; 1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/ AcOEt 5:2) 0,19 g d'une mousse blanche (0,46 mmol; rendement = 45 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-diphénylméthyl-*N*-(*o*-méthoxyphényl)-carbonylméthyl-2,3-époxybutanamide

Formule brute : C₂₆H₂₅NO₄

P. M. (g/mole) : 415,4878

Aspect physique : mousse blanche

R_f (silice; AcOEt/ cyclohexane 2:5; révélation UV) : 0,17

[α]_D²⁰ = +46,5 (*c* = 1,373; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

2 rotamères dans un rapport : 50 / 50 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,39	3H rot.	d	5,1
1'	1,47	3H rot.	d	5,1
2	3,25	1H	m	/
3	3,62	1H rot.	d	4,2
3'	3,65	1H rot.	d	4,2
4	3,75	3H rot.	s	/
4'	3,79	3H rot.	s	/
5	4,65	1H rot.	d	17,7
5'	4,71	1H rot.	d	18,6
5''	4,82	1H rot.	d	18,3
5'''	5,11	1H rot.	d	19,2
6	6,65	1H rot.	s	/
7	6,8-6,9	2H	m	/
8 et 6	7,15-7,5	12H+1H rot.	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 14,1 et 14,5 (C-a); 53,9 et 54,0 (C-b); 54,6 et 54,7 (C-c); 54,8 et 55,3 (C-d); 55,4 et 55,5 (C-e); 61,1 et 64,2 (C-f); 111,1 (C-g); 120,5 et 120,6 (C-h); 125,2-129,2 (C-i); 130,3 et 130,5 (C-j); 133,5 et 134,0 (C-k); 138,6-139,0 (C-l); 158,2 (C-m); 167,5 et 168,3 (C-n); 193,5 et 195,0 (C-o).

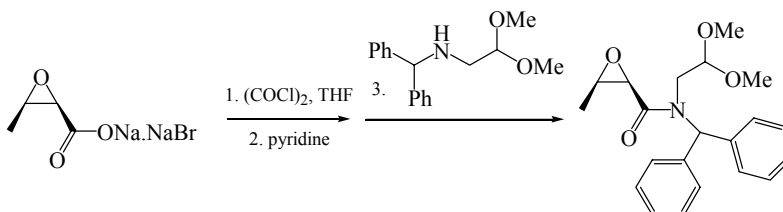
IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3062; 3029; 3004 (CH arom.); 2967; 2933 2839 (CH aliph.); 1707 (C=O); 1669 (C=O); 1599; 1437; 1283; 1242.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 416,3 ([M+H]⁺; 1); 182,9 (9); 166,9 ([Ph₂CH]⁺; 12); 148,8 (15); 101,8 (25); 85,7 (72); 83,8 (100%).

Calculé pour C₂₆H₂₅O₄N.0,3H₂O : C (74,20%); H (6,13%); N (3,33%).

Trouvé : C (74,20%); H (6,10%); N (3,21%).

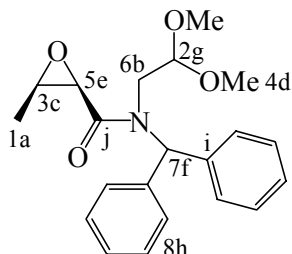
4.7) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-(2',2'-diméthoxyéthyl)-époxybutyramide **183**



1) Protocole

Suivant le protocole général, 0,16 g d'époxybutyrate de sodium (0,69 mmol; 1,1 éq.) sont mis en réaction avec 0,17 ml de diméthyle acétal de 2-benzhydrylamino-éthanal (0,176 g; 0,65 mmol; 1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/ AcOEt 7:3) 0,16 g d'un solide blanc (0,44 mmol; rendement = 69 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-diphénylméthyl-*N*-(2',2'-diméthoxyéthyl)-2,3-époxybutanamide

Formule brute : C₂₁H₂₅NO₄

P. M. (g/mole) : 355,4328

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 75,0-76,5

R_f (silice, hexane/ AcOEt 7:3, révélation UV) : 0,21

[α]_D²⁰ = +50,7 (*c* = 1,082; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 500 MHz; 25°C) :

2 rotamères dans un rapport : 70 / 30 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,21	3H min.	d	4,7
1'	1,34	3H maj.	d	5,3
2	2,92	1H maj.	t	5,7
3	2,98	1H min.	m	/
4	3,08	3H maj.	s	/
4'	3,14	3H maj.	s	/
4''	3,15	3H min.	s	/
4'''	3,22	3H min.	s	/
3'	3,36	1H maj.	dq	5,3 et 5,0
5	3,48	1H min.	d	3,5
6	3,54	1H maj.	dd	4,8 et 15,6
6'	3,60	2H min.	d	5,0
6''	3,61	1H maj.	dd	4,8 et 15,6
2'	3,94	1H min.	tl	/
5'	4,21	1H maj.	d	4,3
7	6,55	1H min.	s	/
7'	7,13	1H maj.	s	/
8	7,1-7,4	10H	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz; 25°C) : δ 14,0 (C-a); 46,8 et 47,0 (C-b); 53,6 (C-c); 53,8; 53,9; 55,8 et 56,0 (C-d); 54,6 et 55,1 (C-e); 60,8 et 64,8 (C-f); 102,1 et 103,9 (C-g); 127,5-129,4 (C-h); 138,8 et 139,3 (C-i); 168,5 (C-j).

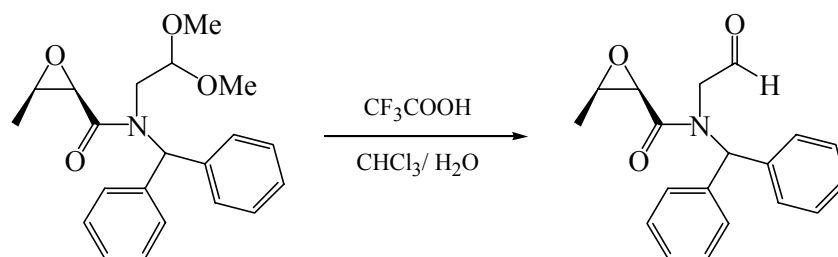
IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3064; 3031 (CH arom.); 2998; 2983; 2836 (CH aliph.); 1966; 1900; 1819 (arom.); 1711 (C=O); 1669; 1449; 1179; 1125; 1067.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e =$ 356,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 1); 324,1 ($[\text{M}+\text{H-MeOH}]^+$; 4); 282,1 (3); 167,1 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 11); 88,9 (100%).

Calculé : C (70,96%); H (7,09%); N (3,94%).

Trouvé : C (70,99%); H (7,17%); N (3,84%).

4.8) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-(2'-oxoéthyl)-époxybutyramide **184**

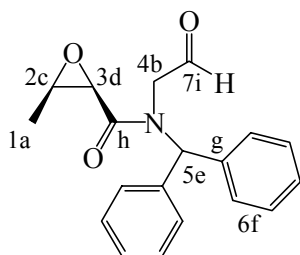


1) Protocole

2,23 g d'époxybutyramide protégée (6,3 mmol, 1 éq.) sont dissous dans un mélange biphasique de 70 ml de chloroforme et 70 ml d'eau déminéralisée. 30 ml d'acide trifluoroacétique sont ensuite ajoutés. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 3 heures. Il devient de plus en plus jaune pendant la réaction.

La phase organique est séparée, lavée trois fois avec une solution de NaHCO₃ 5 %, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. On obtient 1,91 g d'un solide blanc (6,2 mmol; rendement = 98%).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2R,3R)-N-diphénylméthyl-N-(2'-oxoéthyl)-2,3-époxybutanamide

Formule brute : C₁₉H₁₉NO₃

P. M. (g/mole) : 309,3640

Aspect physique : mousse blanche

Rf (silice, cyclohexane/ AcOEt 7:3, révélation UV) : 0,19

[α]_D²⁰ = +61,1 (c = 0,820; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 500 MHz; 25°C) :

2 rotamères dans un rapport : 69 / 31 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,34	3H min.	d	5,5
1'	1,37	3H maj.	d	5,5
2	3,30	1H min.	dq	4,6 et 5,5
2'	3,33	1H maj.	dq	4,6 et 5,5
3	3,59	1H min.	d	4,6
3'	3,69	1H maj.	d	4,6
4	4,00	1H maj.	d	17,6
4'	4,12	1H maj.	d	17,6
4''	4,20	1H min.	d	19,1
4'''	4,40	1H min.	d	19,1
5	6,66	1H maj.	s	/
5'	7,17	1H min.	s	/
6	7,0-7,5	10H	m	/
7	8,89	1H min.	s	/
7'	9,05	1H maj.	s	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz; 25°C) : δ 13,9 et 14,6 (C-a); 53,4 et 54,2 (C-b); 53,6 et 53,9 (C-c); 54,2 et 54,9 (C-d); 60,8 et 63,8 (C-e); 127,8-128,9 (C-f); 137,6-138,2 (C-g); 167,7 et 168,0 (C-h); 195,9 (C-i).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3442 (OH); 3062; 3029; 3002 (CH arom.); 2973; 2931 (CH aliph.); 1958; 1898; 1815 (arom.); 1732 (C=O aldéhyde); 1659 (C=O amide); 1445; 1277; 1057; 700.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : m/e = 476,3 (7); 310,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 19); 264,2 (15); 167,1 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 100); 82,9 (69%).

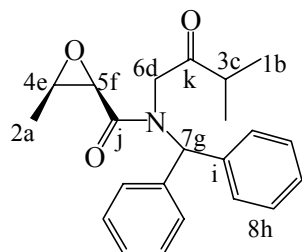
HRMS (CI, M+1) : 310,1439 (calc. : 310,1443).

4.9) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-(2'-*iso*-propyl-2'-oxoéthyl)-époxybutyramide **174**

1) Protocole

Suivant le protocole général, 2,33 g d'époxybutyrate de sodium (10,3 mmol; 1,4 éq.) sont mis en réaction avec 2,03 g de *N*-benzhydrylaminométhyle *iso*-propyle cétone (7,6 mmol, 1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 5:2) 2,03 g d'un solide orange (5,77 mmol; rendement = 76 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-diphénylméthyl-*N*-(3'-méthyl-2'-oxo-butyl)-2,3-époxybutanamide

Formule brute : C₂₂H₂₅NO₃

P. M. (g/mole) : 351,4444

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 169,0-170,5

R_f (silice, cyclohexane/ AcOEt 5:2 , révélation UV) : 0,29

[α]_D²⁰ = +62,6 (*c*= 1,039; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

2 rotamères dans un rapport : 54 / 46 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,69	3H min.	d	7,2
1'	0,79	3H maj.	d	7,2
1''	0,84	3H maj.	d	6,6
1'''	0,86	3H min.	d	8,7
2	1,30	3H min.	d	5,1
2'	1,44	3H maj.	d	5,4
3	2,21	1H min.	sept.	6,9
3'	2,33	1H maj.	sept.	6,9
4	3,22	1H min.	dq	4,2 et 5,1
4'	3,27	1H maj.	dq	4,5 et 5,4
5	3,53	1H min.	d	4,2
5'	3,55	1H maj.	d	4,5
6	4,12	1H min.	d	19,2
6'	4,14	1H maj.	d	17,7
6''	4,31	1H maj.	d	17,7
6'''	4,82	1H min.	d	19,2
7	6,62	1H maj.	s	/
8	7,1-7,4	10H+1H min.	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 14,1; 14,9 (C-a); 18,0 (C-b); 37,8; 38,0 (C-c); 51,6; 52,1 (C-d); 53,9; 54,1 (C-e); 54,7; 55,7 (C-f); 61,0; 64,0 (C-g); 127,4-129,7 (C-h); 138,5; 138,6; 138,9 (C-i); 167,5; 168,1 (C-j); 205,9; 207,3 (C-k).

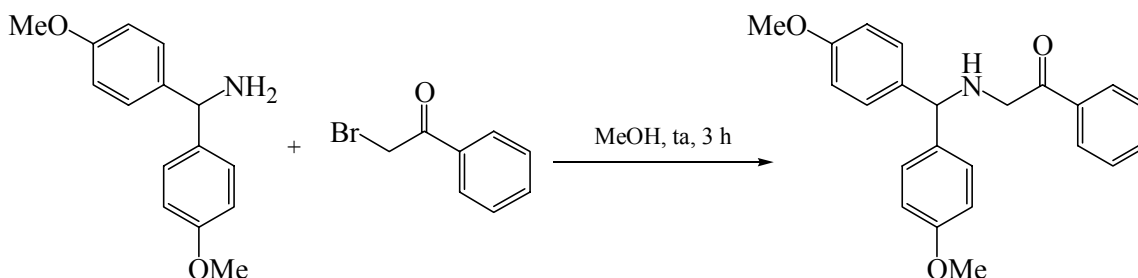
IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3087; 3062; 3029 (CH arom.); 2969; 2933; 2873 (CH aliph.); 1729 (C=O); 1665 (C=O amide); 1449; 1204; 1044; 698.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e = 352,3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 4); 310,2 (4); 267,8 (7); 209,6 (10); 182,7 ($[\text{Ph}_2\text{CHNH}_2]^+$; 27); 166,9 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 100); 148,9 (20); 58,8 (82%).

HRMS (CI, $\text{M}+1$) : 352,1906 (calc. : 352,1913).

4.10) Synthèse du *N*-diméthoxybenzhydryl-*N*-phénacyl-époxybutyramide **216a**

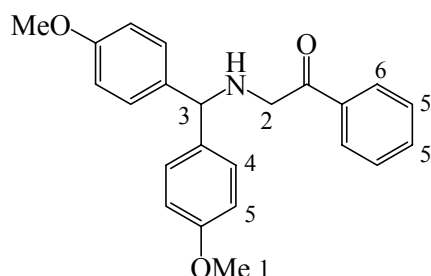
1) Protocole de synthèse de l'amine secondaire **215a**



1,43 g de 4,4'-diméthoxybenzhydrylamine (5,6 mmol; 2 éq.) sont introduits dans une solution de 0,56 g de bromoacétophénone (2,83 mmol; 1 éq.) dans 5 ml de méthanol sec. La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 3 heures.

La solution est filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est trituré dans du CH_2Cl_2 . La phase organique est concentrée sous pression réduite pour donner 1,00 g d'un solide brun qui contient majoritairement le produit voulu. Celui-ci est directement engagé dans l'étape suivante.

2) Fiche analytique de l'amine secondaire **215a**



Nom IUPAC : 2-(bis-(*para*-méthoxyphényl)-méthylamino)-1-phényl-éthanone

Registry Number : 134766-28-2

Référence : Fujimoto, K.; Maruyama, H. *Japan Patent Appl.* (1990) JP 02304072.

Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$

P. M. (g/mole) : 361,4396

Aspect physique : cristaux beiges

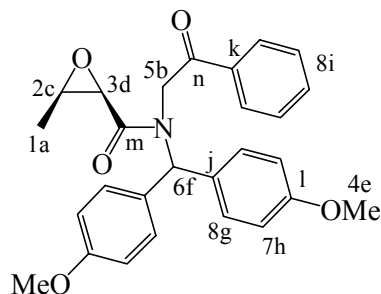
RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	3,78	6	s	/
2	4,15	2	s	/
3	4,89	1	s	/
4	6,86	4	d	8,8
5	7,3-7,6	5	m	/
6	7,89	2	d	7,0

3) Protocole de synthèse de l'époxyamide 216a

Suivant le protocole général, 0,55 g d'époxybutyrate de sodium (2,4 mmol; 1 éq.) sont mis en réaction avec 0,93 g de *N*-diméthoxybenzhydryl-phénacylamine (mélange brut de la réaction précédente; environ 2,6 mmol; 1,1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2 / AcOEt 10:1) 0,32 g d'un solide blanc (0,71 mmol; rendement = 29 %).

4) Fiche analytique de l'époxyamide 216a



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-di-(*para*-méthoxyphényl)méthyl-*N*-phénacyl-2,3-époxybutanamide

Registry Number : 134766-30-6

Référence : Fujimoto, K.; Maruyama, H. *Japan Patent Appl.* (1990) JP 02304072.

Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$

P. M. (g/mole) : 445,5140

Aspect physique : solide blanc

R_f (silice; CH_2Cl_2 / AE 10:1; révélation UV) : 0,28

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +33,3 (c = 0,51; CH_2Cl_2)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :
 2 rotamères dans un rapport : 58 / 42 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1 min.	1,35	3H min.	d	5,2
1 maj.	1,47	3H maj.	d	5,4
2	3,28	1	m	/
3 min.	3,63	1H min.	d	4,4
3 maj.	3,68	1H maj.	s	/
4 min.	3,75	6H min.	s	/
4 maj.	3,77	6H maj.	s	/
5 min.	4,66	1H min.	d	19,0
5 maj.	4,66	1H maj.	d	17,1
5 maj.	4,86	1H maj.	d	17,1
5 min.	5,24	1H min.	d	18,6
6 maj.	6,58	1H maj.	s	/
6 min.	6,72	1H min.	s	/
7	6,8-6,9	4H	m	/
8	7,1-7,7	9H	m	/

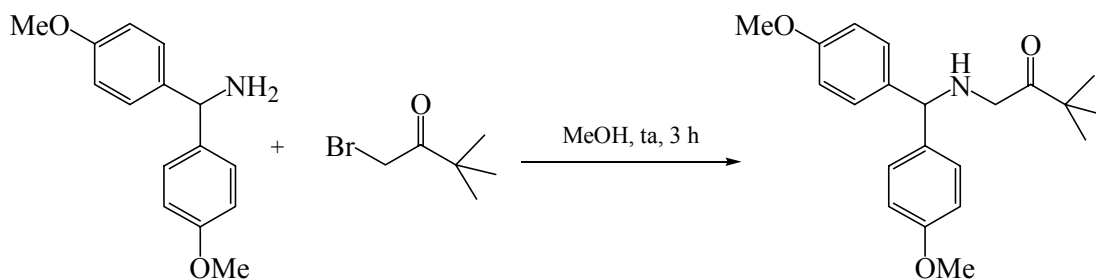
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 13,8 et 13,9 (C-a); 50,1 et 50,2 (C-b); 53,6 (C-c); 54,5 (C-d); 54,9 (C-e); 60,2 et 63,1 (C-f); 113,6 et 113,8 (C-g); 127,3 et 128,2 (C-h); 129,2-130,3 (C-i); 130,8 (C-j); 132,7 et 133,1 (C-k); 159,1 (C-l); 167,6 et 168,1 (C-m); 192,1 et 193,5 (C-n).

IR (cm^{-1}) (KBr ; FTIR) : 3006 (CH arom.); 2938 (CH aliph.); 2830 (O-C-H); 1696 (C=O cétone); 1661 (C=O amide); 1514; 1451; 1252; 1175; 1028.

Masse (EI) : m/e = 445,1 (M^+ ; 1); 400,1 (15); 360,2 ($[\text{Ar}_2\text{CHNCH}_2\text{COPh}]^+$; 5); 326,2 ($[\text{M-CH}_2\text{COPh}]^+$; 30); 271,2 (100); 242,2 ($[\text{Ar}_2\text{CHNH}]^+$; 36); 227,2 ($[\text{Ar}_2\text{CH}]^+$; 58); 211,2 (29); 134,1 (16); 105,1 ($[\text{COPh}]^+$; 7); 77,0 ($[\text{Ph}]^+$; 5%).

4.11) Synthèse du *N*-diméthoxybenzhydryl-*N*-pivaloylméthyl-époxybutyramide **216b**

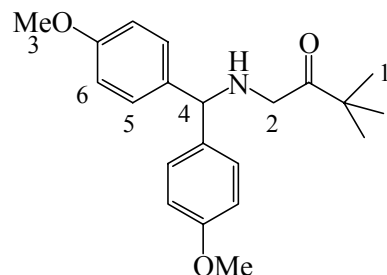
1) Protocole de synthèse de l'amine secondaire **215b**



0,53 g de bromopinacolone (3,0 mmol; 1 éq.) sont ajoutés à une solution de 1,50 g de 4,4'-diméthoxybenzhydrylamine (6,0 mmol; 2 éq.) dans 5 ml de méthanol sec. La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 3 heures.

La solution est filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est trituré dans du CH₂Cl₂. La phase organique est concentrée sous pression réduite pour donner 1,04 g d'un solide brun qui contient majoritairement le produit voulu. Celui-ci est directement engagé dans l'étape suivante.

2) Fiche analytique de l'amine secondaire **215b**



Nom IUPAC : 1-(bis-(*para*-méthoxyphényl)-méthylamino)-3,3-diméthyl-butan-2-one

Formule brute : C₂₁H₂₇O₃N

P. M. (g/mole) : 341,4492

Rf (silice, CH₂Cl₂/hexane 3:1, révélation UV) : 0,22

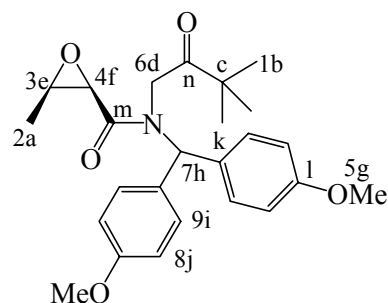
RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,08	9	s	/
2	3,57	2	s	/
3	3,77	6	s	/
4	4,66	1	s	/
5	6,83	4	d	8,8
6	7,29	4	d	8,8

3) Protocole de synthèse de l'époxyamide **216b**

Suivant le protocole général, 0,88 g d'époxybutyrate de sodium (3,9 mmol; 1,3 éq.) sont mis en réaction avec 1,04 g de *N*-(diméthoxybenzhydryl)-pivaloylméthylamine (mélange brut de la réaction précédente; environ 3 mmol; 1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1) 0,43 g d'une mousse blanche (1,0 mmol; rendement = 34 % par rapport à la bromopinacolone).

4) Fiche analytique de l'époxyamide **216b**



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-di-(*para*-méthoxyphényl)méthyl-*N*-pivaloylméthyl-2,3-époxybutanamide

Formule brute : C₂₅H₃₁O₅N

P. M. (g/mole) : 425,5236

Aspect physique : mousse blanc-jaune

Rf (silice; CH₂Cl₂/ AE 5:1; révélation UV) : 0,38

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

2 rotamères dans un rapport : 68 / 32 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1 min.	0,88	9H min.	s	/
1 maj.	0,92	9H maj.	s	/
2 min.	1,28	3H min.	d	5,4
2 maj.	1,44	3H maj.	d	5,4
3	3,2-3,4	1H	m	/
4 min.	3,45	1H min.	d	4,3
4 maj.	3,54	1H maj.	d	4,3
5	3,79-3,80	6H	s	/
6 maj.	4,18	1H maj.	d	17,2
6 min.	4,22	1H min.	d	18,8
6 maj.	4,44	1H maj.	d	17,5
6 min.	4,92	1H min.	d	18,8
7 maj.	6,48	1H maj.	s	/
7 min.	6,76	1H min.	s	/
8	6,8-6,9	4H	m	/
9	7,0-7,2	4H	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 14,0 et 14,8 (C-a); 26,4 (C-b); 42,6 et 42,8 (C-c); 48,7 et 49,3 (C-d); 53,8 et 53,9 (C-e); 54,7 et 55,8 (C-f); 55,3 (C-g); 60,2 et 63,1 (C-h); 113,9 et 114,1 (C-i); 128,6-130,4 (C-j); 130,9-131,4 (C-k); 158,9 et 159,3 (C-l); 167,6 et 168,3 (C-m); 207,0 et 208,9 (C-n).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 2968; 2935(CH aliph.); 2838 (O-C-H); 1727 (C=O cétone); 1659 (C=O amide); 1612; 1512; 1249; 1177; 732.

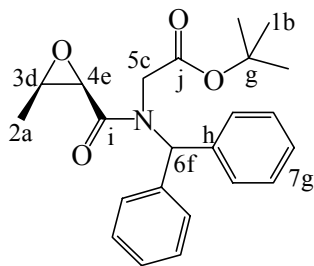
Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 425,4 (M⁺; 2); 380,3 (28); 340,2 ([M-C₅H₉O]⁺; 5); 227,0 ([(MeOPh)₂CH]⁺; 100%).

4.12) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-(2'-*tert*-butyloxy-2'-oxoéthyl)-époxybutyramide 196

1) Protocole

Suivant le protocole général, 1,05 g d'époxybutyrate de sodium (4,6 mmol; 1,2 éq.) sont mis en réaction avec 1,14 g de *N*-benzhydryl-aminoacétate de *tert*-butyle (3,8 mmol; 1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/ AcOEt 5:1) 0,98 g d'une mousse blanche (2,6 mmol; rendement = 67 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2'*R*,3'*R*)-2-(*N*-diphénylméthyl-*N*-(2',3'-époxybutanoyl)-amino)-éthanoate de *tert*-butyle

Registry Number : 566202-56-0

Référence : Laurent, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2000) 667.

Formule brute : C₂₃H₂₇NO₄

P. M. (g/mole) : 381,4706

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 90,0-92,0

R_f (silice, CH/AcOEt 5:1, révélation UV) : 0,18

[α]_D²⁰ = +57,2° (*c* = 0,458; CHCl₃)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :
2 rotamères dans un rapport 55/ 45 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1 min.	1,21	9H min.	s	/
1 maj.	1,25	9H maj.	s	/
2 min.	1,35	3H min.	d	5,3
2 maj.	1,38	3H maj.	d	5,3
3	3,29	1	dq	4,4 et 5,3
4 maj.	3,60	1H maj.	d	4,4
4 min.	3,67	1H min.	d	4,4
5 maj.	3,93	1H maj.	d	16,9
5 min.	3,94	1H min.	d	18,4
5 maj.	4,07	1H maj.	d	16,9
5 min.	4,47	1H min.	d	18,4
6 maj.	6,61	1H maj.	s	/
7 et 6 min.	7,1-7,4	10+1H min.	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 14,5 et 15,1 (C-a); 28,3 (C-b); 47,2 et 47,3 (C-c); 54,3 (C-d); 55,1 et 55,7 (C-e); 61,4 et 64,6 (C-f); 127,9-129,6 (C-g); 138,8 et 138,9 (C-h); 167,1 (C-i); 168,0 et 168,4 (C-j).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3321 (OH); 3086; 3062; 3029 (CH arom.); 2982; 2936 (CH aliph.); 1967; 1952; 1885 (arom.); 1723 (C=O ester); 1660 (C=O amide); 1600; 1448; 1255; 1154.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : m/e = 464,3 (14); 382,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 0,6); 298,1 ($[\text{Ph}_2\text{CHNH}_2\text{CH}_2\text{COOBu}]^+$; 31); 183,0 (100); 166,9 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 83); 104,9 (21); 88,9 (13%).

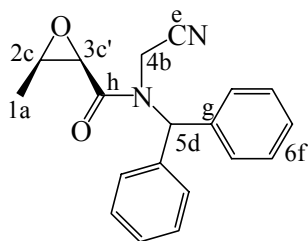
HRMS (CI; $\text{M}+1$) : 382,2004 (calc. : 382,2018).

4.13) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-cyanométhyl-époxybutyramide **199**

1) Protocole

Suivant le protocole général, 1,47 g d'époxybutyrate de sodium (6,5 mmol; 1,2 équ.) sont mis en réaction avec 1,21 g de *N*-benzhydryl-aminoéthanenitrile (5,4 mmole; 1 équ.) pour donner, après trituration dans de l'acétone 0,69 g d'un solide blanc (2,3 mmol; rendement = 41 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-diphénylméthyl-*N*-cyanométhyl-2,3-époxybutanamide

Registry Number : 566202-57-1

Référence : Laurent, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2000) 667.

Formule brute : C₁₉H₁₈N₂O₂

P. M. (g/mole) : 306,3634

Aspect physique : solide jaune clair

Point de fusion (°C) : 146,5-148,0

R_f (silice, AcOEt/ CH₂Cl₂ 10:1, révélation UV) : 0,22

[α]_D²⁰ = +51,7° (*c* = 0,750; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,49	3	d l	4,8
2	3,46	1	s l	/
3	3,81	1	s l	/
4	4,34	2	m l	/
5	6,63	1	s l	/
6	7,3-7,6	10	m	/

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; -55°C) :

deux rotamères dans un rapport : 73:27

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
2	3,41	1	dq	4,8 et 4,8
3	3,62	1H min.	d	4,8
3	3,72	1H maj.	d	4,1
4	4,05	1	d	16,9
4	4,36	1	d	16,9

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 13,7 (C-a); 32,1 (C-b); 53,7 (C-c); 53,9 (C-c'); 64,4 (C-d); 114,8 (C-e); 126,9-128,9 (C-f); 136,9; 137,1 (C-g); 167,3 (C-h).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3312 (NH); 3056; 3025 (CH arom.); 2992; 2944 (CH aliph.); 2240 (CN); 1954 (arom.); 1669 (C=O amide); 1443; 1242; 1131; 963; 710.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : *m/e* = 268,0 ([M-CH₂CN]⁺; 18); 235,0; 226,0; 211,0; 182,9 ([Ph₂CHNH₂]⁺; 92); 166,9 ([Ph₂CH]⁺; 100); 104,9 (12%).

Calculé : C (74,49%); H (5,92%); N (9,14%).

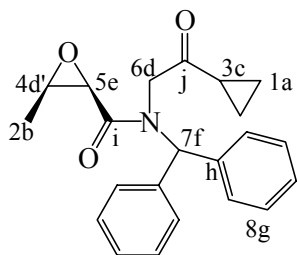
Trouvé : C (74,08%); H (6,10%); N (8,92%).

4.14) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-(2'-cyclopropyl-2'-oxoéthyl)-époxybutyramide 260

1) Protocole

Suivant le protocole général, 3,36 g d'époxybutyrate de sodium (14,8 mmol; 1,2 éq.) sont mis en réaction avec 3,09 g de *N*-benzhydrylaminométhyle cyclopropyle cétone (11,7 mmole; 1 éq.) pour donner, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle 7:3) 3,40 g d'un solide blanc (9,7 mmol; rendement = 83 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (2*R*,3*R*)-*N*-diphénylméthyl-*N*-(2'-cyclopropyl-2'-oxoéthyl)-2,3-époxybutanamide

Formule brute : C₂₂H₂₃NO₃

P. M. (g/mole) : 349,4286

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 122,5-123,5

R_f (silice, cyclohexane/ AcOEt 7:3, révélation UV) : 0,21

[α]_D²⁰ = +71,9 (*c* = 0,929; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

2 rotamères dans un rapport : 58,5 / 41,5 %

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,6-0,8	4	m	/
2 min.	1,33	3 min.	d	5,4
2 maj.	1,40	3 maj.	d	5,7
3	1,5-1,7	1	m	/
4	3,25	1	m	/
5 min.	3,54	1 min.	d	4,8
5 maj.	3,59	1 maj.	d	4,5
6 min.	4,25	1 min.	d	20,1
6 maj.	4,26	1 maj.	d	17,1
6' maj.	4,42	1 maj.	d	17,1
6' min.	4,82	1 min.	d	20,1
7 maj.	6,61	1 maj.	s	/
8 et 7 min.	7,15-7,35	10 + 1 min.	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 10,7; 10,8; 10,9; 11,1 (C-a); 13,9; 14,5 (C-b); 17,6; 17,8 (C-c); 53,5; 53,7; 53,8 (C-d); 54,5; 55,2 (C-e); 60,8; 63,9 (C-f); 127,3-129,2 (C-g); 138,3; 138,5 (C-h); 167,4; 167,9 (C-i); 202,6; 203,6 (C-j).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3062; 3029; 3007 (CH arom.); 2930 (CH aliph.); 1715 (C=O cétone); 1665 (C=O amide); 1449; 1387; 1075; 729; 700.

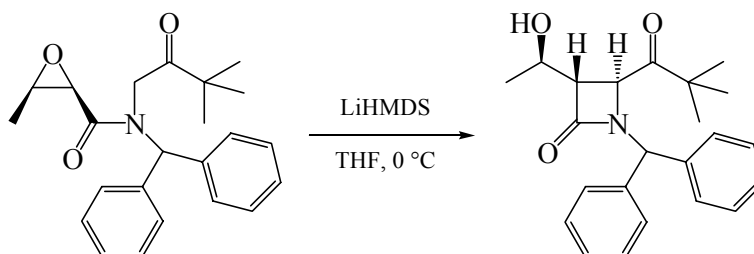
Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e = 350,0$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 4); 279,1 (12); 267,9 (8); 204,9 (20); 187,0 (16); 166,9 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 56); 153,9 ($[\text{Ph}_2]^+$; 61); 60,9 (100%).

Calculé : C (75,62%); H (6,63%); N (4,01%).

Trouvé : C (75,30%); H (6,67%); N (3,96%).

5) Produits de cyclisation

5.1) Synthèse du *N*-benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-*tert*-butyryl-azétidinone **149**



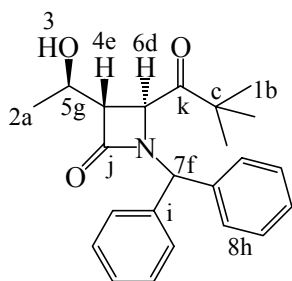
1) Protocole

Une solution de 1,03 g de *N*-benzhydryl-*N*-*tert*-butyrylméthyl-2,3-époxybutyramide (2,8 mmol; 1 éq.) dans 35 ml de THF anhydre est portée à 0°C. On additionne alors 1,37 g de LiHMDS.Et₂O (5,7 mmol; 2 éq.). La solution est maintenue sous agitation pendant deux heures à 0°C.

10 ml d'HCl 1N sont ajoutés. La phase organique est ensuite extraite deux fois avec une solution de NaHCO₃ 5 % et deux fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient 1,04 g d'une huile jaune. Le produit voulu est obtenu après recristallisation dans un mélange AcOEt/hexane 1:4 (0,65 g; 1,8 mmol; rendement isolé = 64 %).

Note : Ce protocole a été adapté à l'échelle de 20 g à Tessengerlo Chemie.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-1-diphénylméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(2'',2''-diméthyl-1''-oxopropyl)-azétidin-2-one

Registry Number : 283176-78-3

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : C₂₃H₂₇O₃N

P. M. (g/mole) : 365,4712

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 168,0-170,0

R_f (silice, CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,19

[α]_D²⁰ = +41,3 (*c*=0,995; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,90	9	s	/
2	1,38	3	d	6,4
3	2,04	1	s l	/
4	2,89	1	dd	6,4 et 2,1
5	4,21	1	ddq	5,5; 6,4 et 6,4
6	4,52	1	d	2,1
7	5,69	1	s	/
8	7,2-7,4	10	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 125 MHz; 25°C) : δ 21,9 (C-a); 25,8 (C-b); 43,7 (C-c); 55,3 (C-d); 61,9 (C-e); 62,8 (C-f); 66,2 (C-g); 127,6-128,6 (C-h); 138,2-138,5 (C-i); 166,9 (C-j); 212,7 (C-k).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3501 (OH); 3028 (CH arom.); 2972; 2909 (CH aliph.); 1759 (C=O lactame); 1702 (C=O cétone); 1454; 1367; 1115; 703.

Masse (EI) : m/e = 365,1 (M⁺; 1,6); 320,1 ([M-C₂H₆O]⁺; 4); 280,1 ([M-C₃H₉O]⁺; 11); 252,1 (15); 182,0 (18); 167,0 ([Ph₂CH]⁺; 100); 152,0 (9); 57 ([C₄H₉]⁺; 3%).

Diffraction des rayons X :

Solvant de recristallisation : CH₂Cl₂/ hexane 1:2

Longueur d'onde : 0,71069 Å

Groupe cristallin : orthorhombique

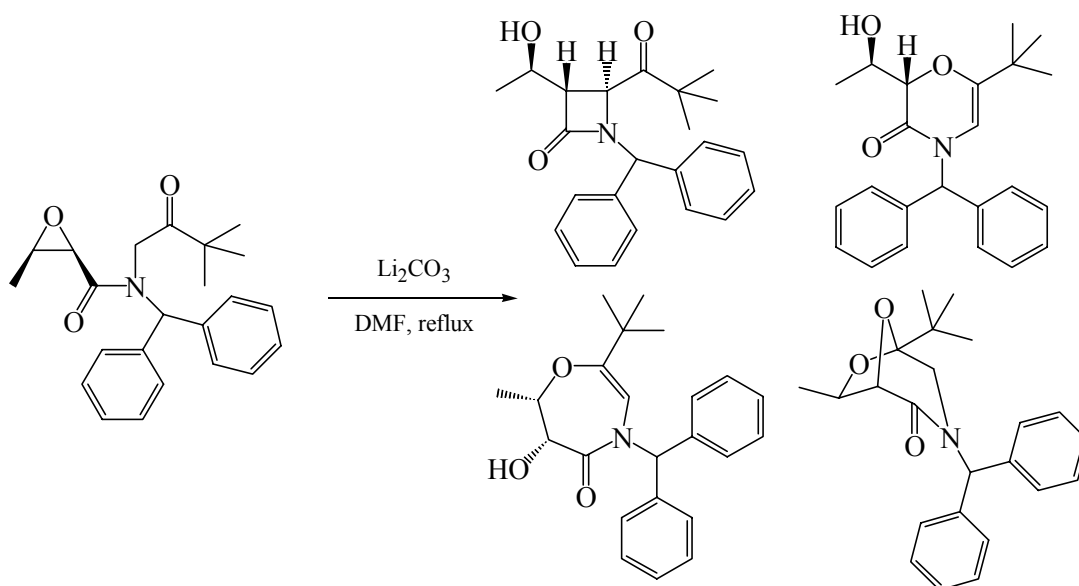
Dimensions de la maille : a = 6,054(2) Å α = 90°
b = 11,479(5) Å β = 90°
c = 29,210(3) Å γ = 90°

Coordonnées (fichier PDB)

N(1)	8739(3)	10594(2)	1447(1)	19(1)
C(2)	8521(4)	10495(2)	1907(1)	24(1)
C(3)	8738(4)	9167(2)	1888(1)	23(1)
C(4)	8562(4)	9337(2)	1354(1)	19(1)
C(5)	6307(4)	9004(2)	1161(1)	19(1)
O(6)	4757(3)	9655(1)	1219(1)	28(1)
C(7)	6089(4)	7855(2)	904(1)	24(1)
C(8)	7105(5)	6872(2)	1187(1)	45(1)
C(9)	3649(4)	7594(2)	815(1)	31(1)
C(10)	7302(5)	7979(3)	444(1)	42(1)
C(11)	10993(5)	8732(2)	2046(1)	30(1)
O(12)	11238(4)	7528(2)	1942(1)	43(1)
C(13)	11381(6)	8987(3)	2550(1)	40(1)
O(14)	8275(3)	11220(2)	2204(1)	36(1)
C(15)	8612(4)	11624(2)	1149(1)	18(1)
C(16)	10278(3)	12534(2)	1308(1)	19(1)
C(17)	9787(4)	13713(2)	1248(1)	23(1)

C(18)	11266(4)	14564(2)	1388(1)	29(1)
C(19)	13249(4)	14249(2)	1595(1)	30(1)
C(20)	13752(4)	13080(2)	1652(1)	28(1)
C(21)	12279(4)	12229(2)	1507(1)	23(1)
C(22)	8944(4)	11270(2)	651(1)	19(1)
C(23)	10922(4)	10775(2)	501(1)	23(1)
C(24)	11190(4)	10479(2)	44(1)	28(1)
C(25)	9501(4)	10686(2)	-268(1)	31(1)
C(26)	7552(4)	11186(2)	-124(1)	30(1)
C(27)	7253(4)	11468(2)	337(1)	26(1)

5.2) Synthèse des déhydromorpholinone **150**, tétrahydroazaoxépinone **151** et dioxaaabicyclooctanone **152**



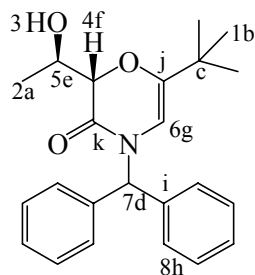
1) Protocole

A une solution de 0,214 g d'époxybutyramide (0,58 mmol; 1 éq.) dans 1,5 ml de DMF porté à 100°C, 0,42 g de Li_2CO_3 (5,8 mmol; 10 éq.) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est maintenu à 100°C pendant 24 h.

La solution est diluée dans de l'AcOEt, lavée avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le brut contient 62 % **149**, 29 % **150**, 9 % **151** ainsi que 4 % **152** qui sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH_2Cl_2 / AcOEt 20:1).

2) Fiche analytique de la déhydromorpholinone **150**

0,043 g de déhydromorpholinone **150** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,12 mmol; rendement = 20 %).



Nom IUPAC : (6*S*,7*R*)-*N*-diphénylméthyl-6-(10-hydroxyéthyl)-2-*tert*-butyl-2,3-déhydromorpholin-5-one

Registry Number : 283176-79-4

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : C₂₃H₂₇O₃N

P. M. (g/mole) : 365,4712

Aspect physique : cristaux blancs

Point de fusion (°C) : 161-165

R_f (silice; CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1; révélation UV) : 0,47

[α]_D²⁰ = +11,5 (*c* = 0,310; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,02	9	s	/
2	1,37	3	d	6,6
3	3,07	1	d	6,4
4	4,21	1	d	4,1
5	4,37	1	ddq	4,1; 6,4 et 6,6
6	5,30	1	s	/
7	7,00	1	s	/
8	7,1-7,4	10	m	/

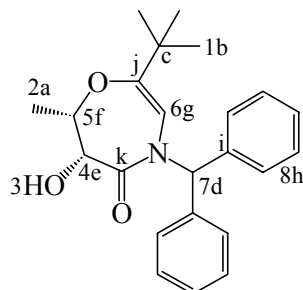
RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 18,7 (C-a); 28,1 (C-b); 34,8 (C-c); 60,2 (C-d); 67,3 (C-e); 79,9 (C-f); 101,8 (C-g); 128,4-129,6 (C-h); 139,1 et 139,3 (C-i); 151,1 (C-j); 164,2 (C-k).

IR (cm⁻¹) (NaCl ; FTIR) : 3455 (OH); 3062; 3029 (CH arom.); 2965; 2934 (CH aliph.); 1711; 1659 (C=O); 1418; 1360; 1208; 698.

Masse (EI) : *m/e* = 365,3 (M⁺; 25); 167,2 ([Ph₂CH]⁺; 100%).

3) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone **151**

0,017 g de tétrahydroazaoxépinone **151** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,046 mmol; rendement = 8 %).



Nom IUPAC : (6*R*,7*S*)-*N*-diphénylméthyl-6-hydroxy-7-méthyl-2-*tert*-butyl-4,5,6,7-tétrahydro-4-aza-oxépin-5-one

Registry Number : 283176-80-7

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : C₂₃H₂₇O₃N

P. M. (g/mole) : 365,4712

Aspect physique : cristaux blancs

Point de fusion (°C) : 105,0-106,5

R_f (silice; CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1; révélation UV) : 0,75

[α]_D²⁰ = +29,8 (*c* = 0,276; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,96	9	s	/
2	1,77	3	d	6,3
3	3,87	1	d	5,2
4	4,57	1	dd	4,6 et 5,2
5	4,69	1	dq	4,6 et 6,3
6	5,05	1	s	/
7	7,09	1	s	/
8	7,1-7,4	10	m	/

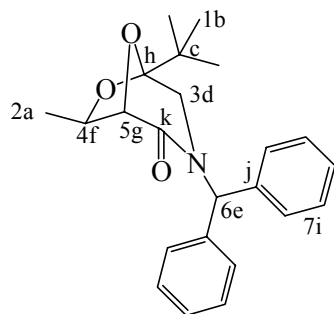
RMN ¹³C (CDCl₃; 125 MHz; 25°C) : δ 15,3 (C-a); 28,0 (C-b); 36,4(C-c); 61,6 (C-d); 70,4 (C-e); 81,5 (C-f); 102,0 (C-g); 127,5-128,8 (C-h); 137,8 et 138,9 (C-i); 155,8 (C-j); 171,4 (C-k).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3430 (OH); 3062; 3029 (CH arom.); 2961; 2936; 2907 (CH aliph.); 1655 (C=O); 1389; 1188; 1105; 704.

Masse (EI) : *m/e* = 365,2 (M⁺; 33); 167,1 ([Ph₂CH]⁺; 100); 152,1 (13); 57,0 ([C₄H₉]⁺; 11%).

4) Fiche analytique de la dioxazabicyclooctanone **152**

0,011 g de dioxazabicyclooctanone **152** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,029 mmol; rendement = 5 %).



Nom IUPAC : (1*S*,5*R*,7*R*)-3-diphénylméthyl-5-*tert*-butyl-7-méthyl-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1] octan-2-one

Registry Number : 283176-75-0

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : C₂₃H₂₇O₃N

P. M. (g/mole) : 365,4712

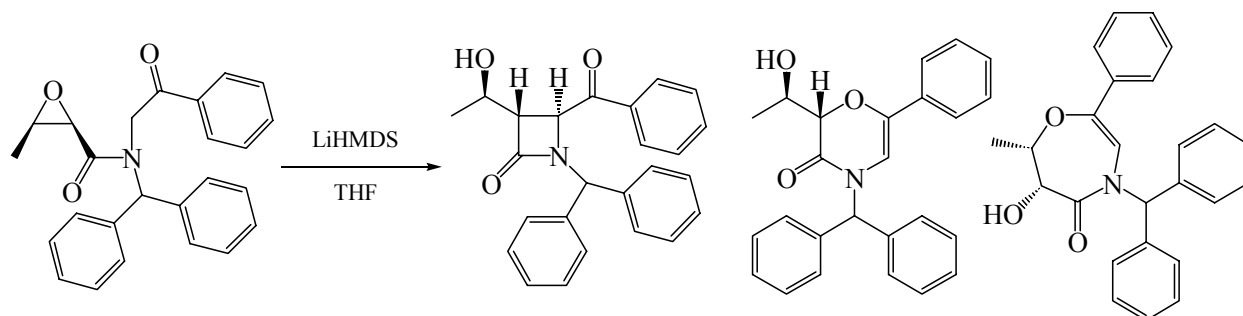
Rf (silice, CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,80

RMN ¹H (CDCl₃; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,95	9	s	/
2	1,30	3	d	6,6
3	2,93	1	d	11,8
3'	3,26	1	d	11,8
4	4,15	1	dq	4,6 et 6,6
5	4,61	1	d	4,6
6	7,13	1	s	/
7	7,1-7,4	10	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 125 MHz; 25°C) : δ 14,8 (C-a); 24,4 (C-b); 36,4 (C-c); 48,0 (C-d); 58,5 (C-e); 76,4 (C-f); 79,5 (C-g); 109,9 (C-h); 127,5-128,9 (C-i); 137,8 et 138,2 (C-j); 166,6 (C-k).

5.3) Synthèse du *N*-benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-benzoyl-azétidinone **140**

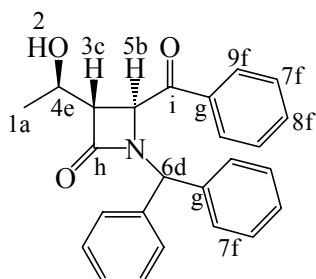


1) Protocole

Une solution de 2,24 g de *N*-benzhydryl-*N*-phénacyl-2,3-époxybutyramide (5,8 mmol; 1 éq.) dans 120 ml de THF anhydre est portée à 0°C. On additionne alors 2,90 g de LiHMDS.Et₂O (12,0 mmol; 2 éq.). La solution est maintenue sous agitation pendant deux heures à 0°C.

10 ml d'HCl 1N sont ajoutés. La phase organique est ensuite extraite deux fois avec une solution de NaHCO₃ 5 % et deux fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/ AcOEt 5:1) pour donner 0,76 g d'un solide blanc (2,0 mmol; rendement isolé = 34 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-diphénylméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-benzoyl-azétidin-2-one

Registry Number : 283176-71-6

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : C₂₅H₂₃O₃N

P. M. (g/mole) : 385,4616

Aspect physique : solide blanc

R_f (silice, CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,20

[α]_D²⁰ = -13,5 (*c* = 0,222; CHCl₃)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz; 25°C) :

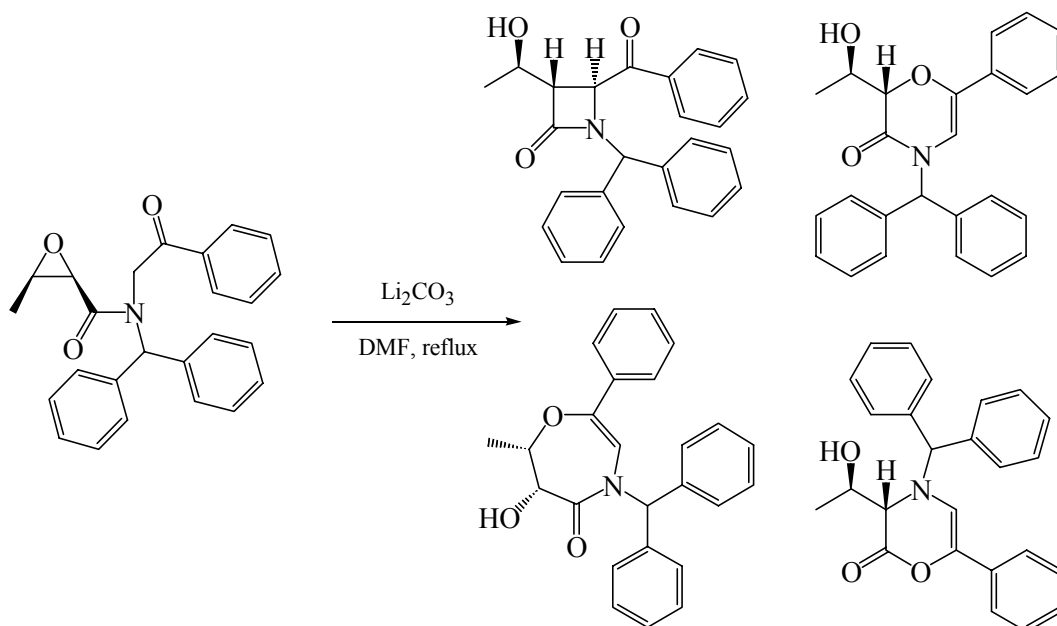
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,20	3	d	6,3
2	2,10	1	s l	/
3	3,11	1	dd	2,3 et 5,2
4	4,31	1	dq	5,2 et 6,3
5	5,07	1	d	2,3
6	5,59	1	s	/
7	7,15-7,4	12	m	/
8	7,50	1	t	7,7
9	7,70	2	d	7,7

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz; 25°C) : δ 22,2 (C-a); 55,3 (C-b); 62,3 (C-c); 62,5 (C-d); 65,2 (C-e); 127,7-133,7 (C-f); 135,3; 138,4; 138,6 (C-g); 167,1 (C-h); 197,6 (C-i).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3400 (OH); 1741 (C=O lactame); 1685 (C=O cétone); 1450 (C=C); 1230; 699.

Masse (APCI) : m/e = 386,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 100); 167,1 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 57%).

5.4) Synthèse des déhydromorpholin-5-one **141**, tétrahydroazaoxépinone **142** et déhydromorpholin-2-one **148**



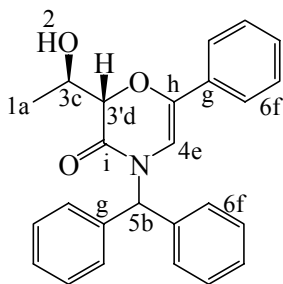
1) Protocole

Une solution de 0,12 g de (2*R*,3*R*)-*N*-diphénylméthyl-*N*-phénacyl-époxyamide (0,3 mmol; 1 éq.) dans 1,5 ml de DMF anhydre est portée à 100 °C. On ajoute ensuite 0,16 g de Li₂CO₃ (2,1 mmol; 7 éq.). La suspension est maintenue sous agitation pendant 18 h.

Le mélange réactionnel est versé dans 30 ml d'un mélange AcOEt/ saumure 1:1. La phase organique est lavée quatre fois avec 15 ml de saumure. Elle est ensuite séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On récupère 0,11 g d'une huile brune qui est un mélange de quatre isomères. Ces composés sont séparés par chromatographie sur colonne de silice flash (éluant : CH₂Cl₂/ AcOEt 20:1).

2) Fiche analytique de la déhydromorpholinone **141**

0,040 g de déhydromorpholin-5-one **141** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,11 mmol; rendement = 35 %).



Nom IUPAC : (6*S*,7*R*)-*N*-diphénylméthyl-6-(1'-hydroxyéthyl)-2-phényl-2,3-déhydromorpholin-5-one

Registry Number : 283176-72-7

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : C₂₅H₂₃O₃N

P. M. (g/mole) : 385,4616

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 124,5-125,5

R_f (silice, CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,35

[α]_D²⁰ = +58,0 (*c* = 0,4; CH₂Cl₂)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,46	3	d	6,2
2	2,90	1	s l	/
3	4,50	2	m l	/
4	6,07	1	s	/
5	7,10	1	s	/
6	7,2-7,4	15	m	/

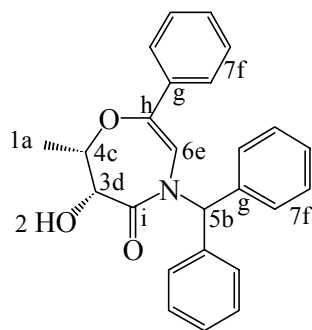
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz; 25°C) : δ 18,2 (C-a); 59,7 (C-b); 66,7 (C-c); 79,3 (C-d); 103,7 (C-e); 123,6; 127,8; 128,1; 128,4; 128,66; 128,73; 128,77 (C-f); 132,1; 138,0; 138,2 (C-g); 139,7 (C-h); 163,6 (C-i).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3423 (NH); 3061; 3030 (CH arom.); 2978; 2932 (CH aliph.); 1675 (C=O); 1600; 1496; 1448; 1411; 1370; 1209; 1196; 1077; 737; 700.

Masse (EI) : m/e = 385,2 (M^+ ; 65); 367,1 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 13); 282,2 (4); 167,2 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 100); 77,1 (Ph^+ ; 3%).

3) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone **142**

0,017 g de tétrahydroazaoxépinone **142** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,045 mmol; rendement = 15 %).



Nom IUPAC : (6R,7S)-N-diphénylméthyl-6-hydroxy-7-méthyl-2-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-4-aza-oxépin-5-one

Registry Number : 283176-73-8

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$

P. M. (g/mole) : 385,4616

Aspect physique : cristaux blancs

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 113-114

Rf (silice, CH_2Cl_2 / AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,7

$[\alpha]_D^{20} = +52,5$ ($c = 0,310$; CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,25	3	d	6,5
2	3,95	1	d	4,6
3	4,70	1	dd	4,1 et 4,0
4	4,85	1	dq	6,5 et 4,3
5	5,72	1	s	/
6	7,19	1	s	/
7	7,2-7,4	15	m	/

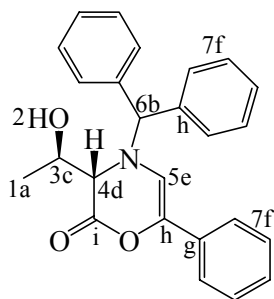
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 15,3 (C-a); 62,2 (C-b); 71,5 (C-c); 80,7 (C-d); 104,6 (C-e); 125,0; 127,9; 128,1; 128,5; 128,7; 128,8; 129,0 (C-f); 136,0; 137,7; 138,8 (C-g); 145,1 (C-h); 171,8 (C-i).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3407 (NH); 2964 (CH aliph.); 1671 (C=O); 1451; 1401; 1266; 1103; 706.

Masse (EI) : $m/e = 385,3$ (M^+ ; 23); 167,2 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 100%).

4) Fiche analytique de la déhydromorpholin-2-one **148**

0,094 g de déhydromorpholin-2-one **148** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,24 mmol; rendement = 9 %).



Nom IUPAC : (3*S*,7*R*)-*N*-diphénylméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-6-phényl-5,6-déhydromorpholin-2-one

Registry Number : 283176-74-9

Référence : Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56**(20) (2000) 3209.

Formule brute : $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$

P. M. (g/mole) : 385,4616

Aspect physique : cristaux blancs

Point de fusion (°C) : 169-170

Rf (silice, CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,5
[α]_D²⁰ = +22,4 (c= 0,334; CHCl₃)

RMN ¹H (acétone-D₆; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,39	3	d	6,6
2	4,05	1	d	6,7
3	4,41	1	ddq	4,0; 6,6 et 6,7
4	4,55	1	d	4,0
5	6,24	1	s	/
6	7,12	1	s	/
7	7,2-7,5	15	m	/

RMN ¹³C (acétone-D₆; 125 MHz) : 19,7 (C-a); 60,3 (C-b); 67,1 (C-c); 81,7 (C-d); 104,4 (C-e); 124,5; 128,5; 128,7; 129,2; 129,4; 129,5; 129,5; 129,6 (C-f); 133,9 (C-g); 139,6; 139,7; 139,9 (C-h); 164,1 (C-i).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3458 (NH); 1675 (C=O); 1600; 1496; 1448; 1410; 1369; 1196.

Masse (D-APCI/ LCQ) : m/e = 386 ([M+H]⁺; 27); 282 (20); 167 ([Ph₂CH]⁺; 100%).

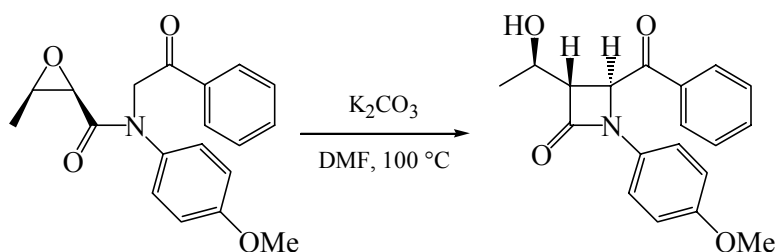
HRMS : 385,1692 (calc. : 385,1678).

Calculé : C (77,90%); H (6,01%); N (3,63%).

Trouvé : C (77,76%); H (5,91%); N (3,62%).

5.5) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-1-*para*-méthoxyphényl-4-phénacyl-azetidinone

120

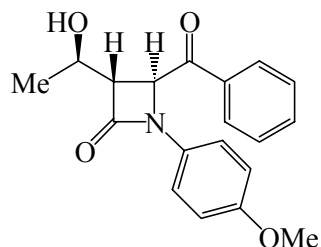


1) Protocole

0,33 g de K₂CO₃ (2,4 mmol; 5 éq.) sont ajoutés à une solution de 0,15 g d'époxyamide (0,48 mmol; 1 éq.) dans 1,5 ml de DMF anhydre. La suspension est portée à 100 °C et maintenue sous agitation pendant une nuit.

Le mélange réactionnel est dilué avec un volume d'AcOEt et lavé trois fois avec de la saumure. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 0,10 g d'un solide blanc (0,32 mmol; rendement = 67 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-1-*para*-méthoxyphényl-4-phénacyl-azétidin-2-one

Registry Number : 94944-07-7

Référence : Hanessian, S.; Bedeschi, A.; Battistini, C.; Mongelli, N. *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1438.

Formule brute : C₁₉H₁₉O₄N

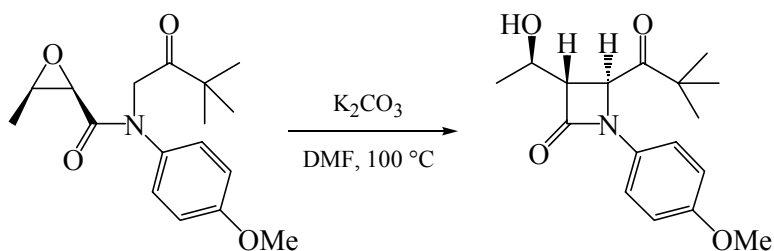
P. M. (g/mole) : 325,3634

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,34	3	d	6,4
2	3,19	1	dd	2,3 et 6,4
3	3,74	3	s	/
4	4,33	1	quint.	6,4
5	5,54	1	d	2,4
6	6,80	2	d	9,0
7	7,19	2	d	9,0
8	7,52	2	t	7,3
9	7,64	1	d	7,5
10	8,19	2	d	7,1

5.6) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-1-*para*-méthoxyphényl-4-*tert*-butyryl-azetidinone

160

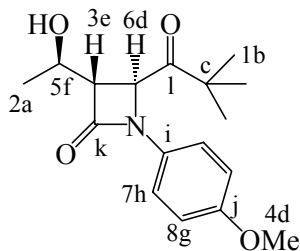


1) Protocole

0,23 g de K_2CO_3 (1,7 mmol; 7 équ.) sont ajoutés à une solution de 0,06 g d'époxyamide (0,20 mmol; 1 équ.) dans 1,5 ml de DMF anhydre. La suspension est portée à 100 °C et maintenue sous agitation pendant une nuit.

Le mélange réactionnel est dilué avec un volume d'AcOEt et lavé trois fois avec de la saumure. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 0,048 g d'un solide blanc (0,16 mmol; rendement = 81 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-1-*para*-méthoxyphényl-4-*tert*-butyryl-azetidin-2-one

Registry Number : 121653-03-0

Référence : Heaton, D. W.; Cunningham, I. M. *Eur. Patent* (1988) EP 276993.

Formule brute : $C_{17}H_{23}O_4N$

P. M. (g/mole) : 305,3730

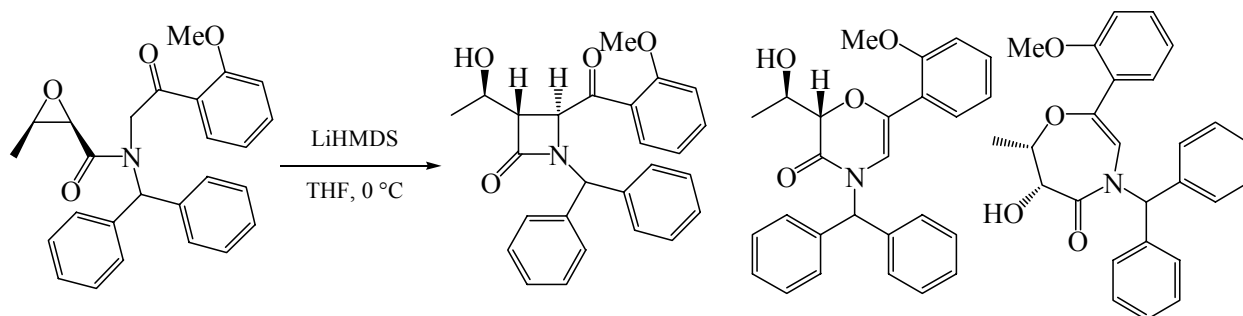
Rf (silice, CH_2Cl_2 / AcOEt 7:1, révélation UV) : 0,43

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,30	9	s	/
2	1,44	3	d	6,3
3	3,05	1	dd	2,1 et 6,9
4	3,77	3	s	/
5	4,26	1	dq	6,3 et 6,9
6	4,97	1	d	2,1
7	6,83	2	d	9,0
8	7,15	2	d	9,0

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz; 25°C) : δ 22,1 (C-a); 26,4 (C-b); 44,3 (C-c); 55,5 (C-d); 55,7 (C-d'); 62,6 (C-e); 66,6 (C-f); 114,5 (C-g); 118,7 (C-h); 130,7 (C-i); 156,6 (C-j); 163,6 (C-k); 211,0 (C-l).

5.7) Synthèse du *N*-benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-(*o*-méthoxyphénacyl)-azétidinone **166**



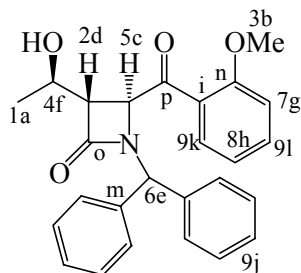
1) Protocole

Une solution de 1,11 g de *N*-benzhydryl-*N*-(2'-*o*-méthoxyphényl-2'-oxo-éthyl)-2,3-époxybutyramide (2,7 mmol; 1 éq.) dans 30 ml de THF anhydre est portée à 0°C. On additionne alors 1,30 g de LiHMDS.Et₂O (5,4 mmol; 2 éq.). La solution est maintenue sous agitation pendant trois heures à 0°C.

10 ml d'HCl 1N sont ajoutés. La phase organique est ensuite extraite deux fois avec une solution de NaHCO₃ 5 % et deux fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient 1,11 g d'une huile jaune. Le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/ AcOEt 5:2).

2) Fiche analytique de l'azétidinone **166**

0,30 g d'azétidinone **166** sont obtenus sous forme d'une mousse orange (0,72 mmol; rendement = 27 %).



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(diphénylméthyl)-4-(2'-méthoxyphénylcarbonyl)-3-(1'-hydroxyéthyl)-azétidin-2-one

Formule brute : C₂₆H₂₅O₄N

P. M. (g/mole) : 415,4878

Aspect physique : mousse orange

Rf (silice, cyclohexane/ AcOEt 5:2, révélation UV) : 0,04

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,07	3	d	6,2
2	3,14	1	dd	2,7 et 4,6
3	3,69	3	s	/
4	4,22	1	m	/
5	5,14	1	d	2,4
6	5,88	1	s	/
7	6,86	1	d	8,6
8	6,93	1	t	7,7
9	7,2-7,5	12	m	/

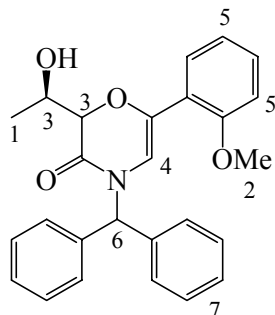
RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 20,5 (C-a); 55,4 (C-b); 58,6 (C-c); 62,1 (C-d); 62,5 (C-e); 64,3 (C-f); 111,4 (C-g); 120,6 (C-h); 126,2 (C-i); 127,1-128,5 (C-j); 130,2 (C-k); 134,0 (C-l); 138,5 et 138,6 (C-m); 157,8 (C-n); 167,4 (C-o); 199,9 (C-p).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3417 (OH); 3063; 3029 (CH arom.); 2970; 2927 (CH aliph.); 2841 (O-C-H); 1741 (C=O); 1683 (C=O); 1598; 1285; 1246; 758.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 789,1 (57); 771,2 (9); 416,0 ([M+H]⁺; 15); 167,2 ([Ph₂CH]⁺; 100%).

3) Fiche analytique de la déhydromorpholinone **167**

0,040 g de déhydromorpholinone **167** sont obtenus sous forme d'une huile brune (0,097 mmol; rendement = 3,6 %).



Nom IUPAC : (6*S*,7*R*)-*N*-diphénylméthyl-6-(10-hydroxyéthyl)-2-(*o*-méthoxyphényl)-2,3-déhydromorpholin-5-one

Formule brute : C₂₆H₂₅O₄N

P. M. (g/mole) : 415,4878

Aspect physique : huile brune

Rf (silice, cyclohexane/ AcOEt 5:2, révélation UV) : 0,32

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

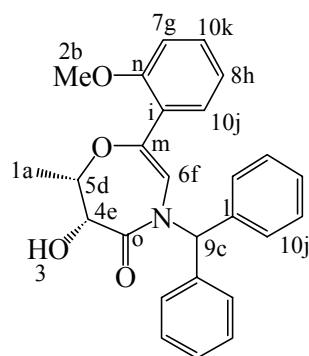
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité
1	1,3	3	d
2	3,6	3	s
3	4,4	2	s l
4	6,4	1	s
5	6,8-7,0	2	m
6	7,0	1	s
7	7,2-7,5	10	m

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3418 (OH); 3062; 3025 (CH arom.); 2967; 2927 (CH aliph.); 2848 (O-C-H); 1654 (C=O); 1493; 1245; 1023.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 416,1 ([M+H]⁺; 2); 167,2 ([Ph₂CH]⁺; 100); 152,2 (4%).

4) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone **168**

0,66 g de tétrahydroazaoxépinone **168** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (1,6 mmol; rendement = 59 %).



Nom IUPAC : (6*R*,7*S*)-*N*-diphénylméthyl-6-hydroxy-7-méthyl-2-(*o*-méthoxyphényl)-4-aza-1-oxacyclohept-2-ène-5-one

Formule brute : C₂₆H₂₅O₄N

P. M. (g/mole) : 415,4878

Aspect physique : mousse orange

R_f (silice, cyclohexane/ AcOEt 5:2, révélation UV) : 0,47

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

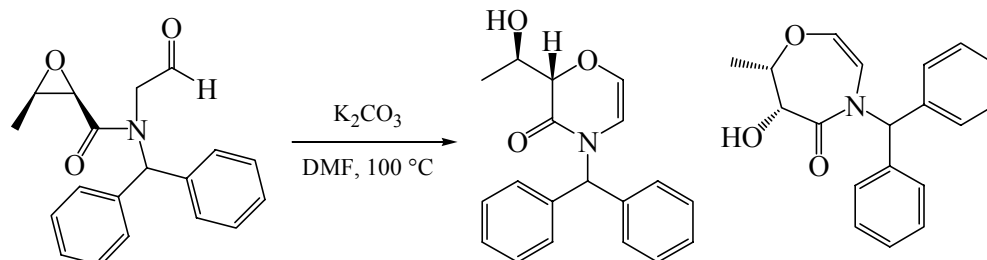
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,36	3	d	6,2
2	3,65	3	s	/
3	3,92	1	d	5,6
4	4,88	1	t	5,3
5	4,99	1	quint.	5,9
6	6,17	1	s	/
7	6,85	1	d	8,1
8	6,96	1	dt	0,96 et 7,7
9	7,17	1	s	/
10	7,2-7,45	12	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 15,6 (C-a); 55,0 (C-b); 61,9 (C-c); 70,4 (C-d); 83,3 (C-e); 110,8 (C-f); 112,0 (C-g); 123,4 (C-h); 127,4 (C-i); 127,8-128,4 (C-j); 129,4 (C-k); 137,8 et 138,9 (C-l); 143,7 (C-m); 156,5 (C-n); 171,8 (C-o).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3437 (OH); 3064; 3029 (CH arom.); 2975; 2934; 2836 (CH aliph.); 2250; 2039; 1954; 1900; 1814 (CC arom.); 1758 (C=O); 1673; 1457; 1387; 1250.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 415,9 ([M+H]⁺; 5); 167,2 ([Ph₂CH]⁺; 100); 152,1 (4%).

5.8) Cyclisation de l'époxyamide-aldéhyde



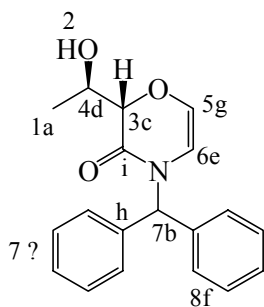
1) Protocole

Une solution de 0,16 g d'époxybutyramide (0,52 mmol, 1 éq.) dans 5 ml de DMF anhydre est portée à 100 °C. 0,7 g de K₂CO₃ (5,1 mmol, 10 éq.) sont alors ajoutés. La suspension est maintenue sous agitation pendant une nuit.

On ajoute 10 ml d'AcOEt. Le mélange est extrait trois fois avec de la saumure, séché sur MgSO₄ et concentré sous vide. On obtient 0,18 g d'une huile brune qui est un mélange d'environ 75 % de cycle à 6 et 25 % de cycle à 7. Le mélange est séparé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/ AcOEt 10:1).

2) Fiche analytique de la déhydromorpholinone **189**

0,073 g de déhydromorpholinone **189** sont obtenus sous forme d'une mousse jaune (0,23 mmol; rendement = 45 %).



Nom IUPAC : (6*S*,7*R*)-*N*-diphénylméthyl-6-(1'-hydroxyéthyl)-2,3-déhydromorpholin-5-one

Formule brute : C₁₉H₁₉O₃N

P. M. (g/mole) : 309,3640

Aspect physique : mousse jaune

Rf (silice, hexane/ AcOEt 7:3, révélation UV) : 0,64

[α]_D²⁰ = +101,2° (*c* = 2,587; CHCl₃)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,00	3	d	6,6
2	4,20	1	d l	3,6
3	4,48	1	d	2,7
4	4,52	1	dq	2,7 et 6,6
5	4,85	1	d	6,9
6	5,88	1	d	6,9
7	7,15	3	m	/
8	7,3-7,4	8	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz; 25°C) : δ 14,4 (C-a); 61,7 (C-b); 72,8 (C-c); 76,7 (C-d); 100,7 (C-e); 127,8-130,0 (C-f); 132,7 (C-g); 137,4 et 138,4 (C-h); 171,6 (C-i).

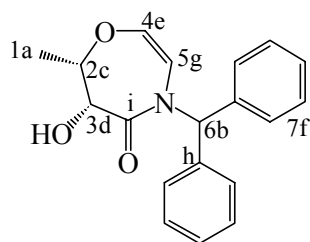
IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3424 (OH); 3062; 3029 (CH arom.); 2979; 2936 (CH aliph.); 1958; 1895; 1811 (arom.); 1673 (C=O); 1648; 1397; 1188; 700.

Masse (EI) : m/e = 309,2 (M^+ ; 2); 182,0 ($[\text{Ph}_2\text{CHNH}]^+$; 92); 166,9 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 17); 105,1 (97); 77,0 ($[\text{Ph}]^+$; 65); 58,0 (100%).

HRMS (CI, M) : 309,1355 (calc. : 309,1365).

3) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone **190**

0,022 g de tétrahydroazaoxépinone **190** sont obtenus sous forme d'une mousse orange (0,07 mmol; rendement = 13 %).



Nom IUPAC : (6*R*,7*S*)-*N*-diphénylméthyl-6-hydroxy-7-méthyl-4,5,6,7-tétrahydro-4-aza-oxépin-5-one

Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$

P. M. (g/mole) : 309,3640

Aspect physique : mousse orange

R_f (silice, hexane/ AcOEt 7:3, révélation UV) : 0,30

$[\alpha]_D^{20}$ = +24,8° (c = 0,533; CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,34	3	d	6,5
2	4,36	1	dq	4,0 et 6,5
3	4,40	1	d	4,0
4	5,48	1	d	4,4
5	6,18	1	d	4,4
6	7,01	1	s	/
7	7,2-7,4	10	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz; 25°C) : δ 18,1 (C-a); 59,3 (C-b); 66,8 (C-c); 79,5 (C-d); 107,4 (C-e); 127,8-128,8 (C-f); 130,0 (C-g); 138,0 et 138,2 (C-h); 163,6 (C-i).

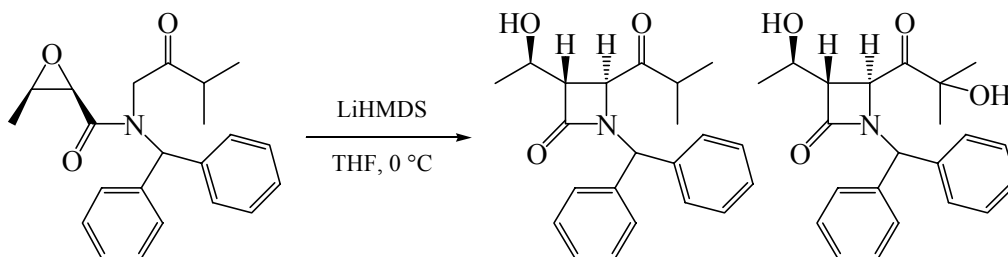
IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3416 (OH); 3062; 3029 (CH arom.); 2925; 2853 (CH aliph.); 1677 (C=O amide); 1653; 1447; 1408; 1212; 1190; 696.

Masse (EI) : m/e = 308,9 (M^+ ; 1); 292,3 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 1); 182,1 (5); 165,7 (7); 84,0 (100); 46,9 (33%).

HRMS (CI, M) : 309,1370 (calc. : 309,1365).

5.9) Synthèse du *N*-benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-(*iso*-propylcarbonyl)-azetidinone **185**

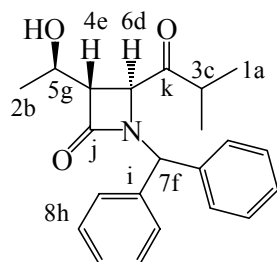
1) Protocole



Une solution de 1,10 g d'époxyamide (3,1 mmol; 1 éq.) dans 60 ml de THF sec est portée à 0°C. 1,59 g de LiHMDS.Et₂O (6,6 mmole; 2,1 éq.) sont ajoutés. La solution est maintenue sous agitation pendant trois heures. La réaction est arrêtée par ajout de 20 ml d'HCl 0,1N.

On ajoute 50 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée trois fois avec 50 ml d'une solution de NaHCO₃ 5 %. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient 1,22 g d'une huile brune. Celle-ci est purifiée après chromatographie sur colonne de silice flash (éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle 1:1). On obtient alors 0,63 g d'un solide blanc (1,79 mmol; rendement isolé = 58 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-1-diphénylméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(*iso*-propyl-oxométhyl)-azétidine-2-one

Formule brute : C₂₂H₂₅O₃N

P. M. (g/mole) : 351,4444

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 142,0-143,0

Rf (silice, cyclohexane/ AcOEt 1:1, révélation UV) : 0,35

[α]_D²⁰ = +30,8 (*c* = 2,020; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,66	3	d	6,6
1'	0,95	3	d	6,6
2	1,31	3	d	6,6
3	2,43	1	sept.	6,6
4	2,89	1	dd	2,4 et 5,4
5	4,22	1	dq	5,4 et 6,6
6	4,34	1	d	2,4
7	5,85	1	s	/
8	7,2-7,4	10	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 17,3; 18,2 (C-a); 22,0 (C-b); 38,1 (C-c); 57,9 (C-d); 61,2 (C-e); 62,5 (C-f); 65,1 (C-g); 127,6-128,5 (C-h); 138,3 (C-i); 166,8 (C-j); 211,5 (C-k).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3357 (OH); 3060; 3029 (CH arom.); 2969; 2931; 2875 (CH aliph.); 1742 (C=O lactame); 1723 (C=O cétone); 1455; 1393; 1030; 702.

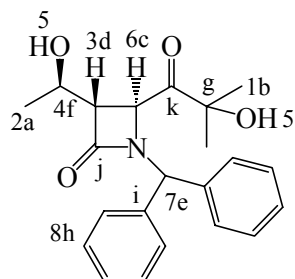
Masse (CI; CH₄-N₂O) : *m/e* = 352,1 ([M+H]⁺; 67); 252,0 (4); 194,9 (8); 181,9 (8); 166,9 ([Ph₂CH]⁺; 100); 142,9 (7); 83,0 (36%).

Calculé : C (75,19%); H (7,17%); N (3,99%).

Trouvé : C (75,27%); H (7,45%); N (3,73%).

3) Fiche analytique de l'azétidinone oxydée **193**

Ce produit est formé dans la même expérience que le produit précédent. Il est isolé par chromatographie sur colonne de silice flash (éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle 1:1). On obtient alors 0.25 g d'un solide blanc (0,70 mmol; rendement isolé = 23 %).



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-diphenylméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(2'-hydroxy-2'-méthyl-1'-oxo-propyl)-azétidin-2-one

Formule brute : C₂₂H₂₅O₄N

P. M. (g/mole) : 367,4438

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 131,0-132,5

R_f (silice, cyclohexane/ AcOEt 1:1, révélation UV) : 0,19

[α]_D²⁰ = +37,4 (*c* = 0,838; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,87	3	s	/
1'	1,24	3	s	/
2	1,39	3	d	6,3
3	2,88	1	dd	2,4 et 8,4
4	4,13	1	m	/
5	4,22	1	s l	/
5'	4,37	1	s l	/
6	4,70	1	d	2,4
7	5,80	1	s	/
8	7,2-7,4	10	m	/

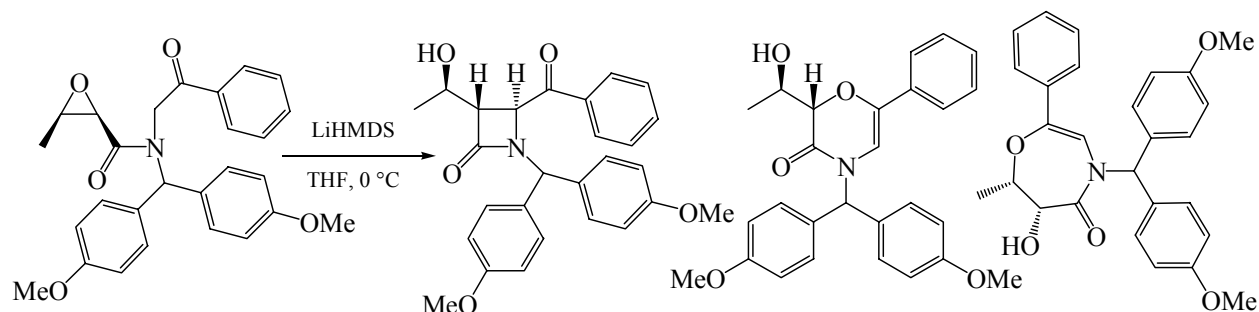
RMN ¹³C (CDCl₃; 125 MHz; 25°C) : δ 21,3 (C-a); 26,4 et 27,0 (C-b); 58,0 (C-c); 61,3 (C-d); 62,5 (C-e); 67,2 (C-f); 77,7 (C-g); 127,7-128,5 (C-h); 138,0 et 138,2 (C-i); 165,8 (C-j); 211,4 (C-k).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3413; 3340 (OH); 3089; 3064; 3029 (CH arom.); 2973; 2929 (CH aliph.); 1758; 1736 (C=O); 1453; 1372; 1185; 1034.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 368,1 ([M+H]⁺; 12), 352,2 ([M+H-H₂O]⁺; 4); 166,9 ([Ph₂CH]⁺; 20); 88,9 (100%).

HRMS (CI, M+1) : 368,1862 (calc. : 368,1862).

5.10) Synthèse du *N*-(4',4''-diméthoxybenzhydryl)-3-hydroxyéthyl-4-phénacyl-azétidinone **217a**

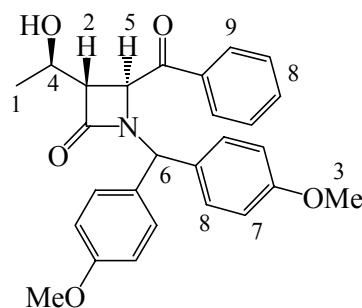


1) Protocole

Une solution de 0,12 g de *N*-diméthoxybenzhydryl-*N*-phénacyl-2,3-époxybutyramide (0,28 mmol; 1 éq.) dans 5 ml de THF anhydre est portée à 0°C. On additionne alors 0,13 g de LiHMDS.Et₂O (0,53 mmol; 2 éq.). La solution est maintenue sous agitation pendant deux heures à 0°C.

2 ml d'HCl 1N sont ajoutés. La phase organique est ensuite extraite deux fois avec une solution de NaHCO₃ 5 % et deux fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1) pour donner 0,047 g d'un solide blanc (0,11 mmol; rendement isolé = 38 %).

2) Fiche analytique de l'azétidinone **217a**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-[di-(4'-méthoxy-phényl)-méthyl]-3-(1''-hydroxyéthyl)-4-benzoyl-azétidin-2-one

Formule brute : C₂₇H₂₇O₅N

P. M. (g/mole) : 445,5140

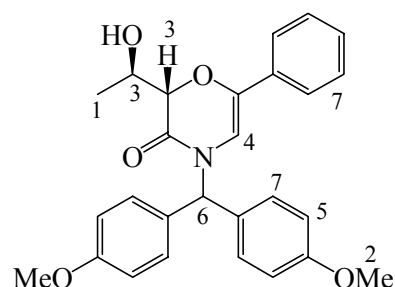
Rf (silice, CH₂Cl₂/AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,14

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,16	3	d	6,2
2	3,08	1	dd	2,2 et 5,1
3	3,70	6	s	/
4	4,26	1	dq	5,1 et 6,2
5	5,07	1	d	2,2
6	5,82	1	s	/
7	6,76	4	d	8,1
8	7,1-7,5	7	m	/
9	7,71	2	d	8,5

3) Fiche analytique de la déhydromorpholinone **218a**

0,0275 g de déhydromorpholin-5-one **218a** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,06 mmol; rendement = 21 %).



Nom IUPAC : (6*S*,7*R*)-*N*-[di-(4'-méthoxy-phényl)méthyl]-6-(1''-hydroxyéthyl)-2-phényl-2,3-déhydromorpholin-5-one

Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$

P. M. (g/mole) : 445,5140

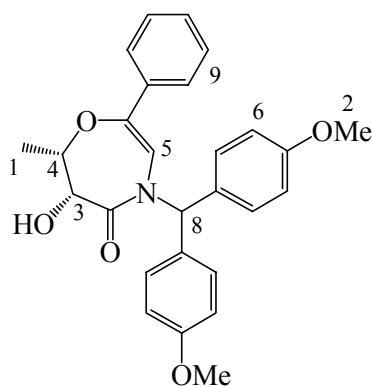
R_f (silice, CH_2Cl_2 / AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,48

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,43	3	d	6,4
2	3,76 et 3,78	6	2 s	/
3	4,46	2	m	/
4	6,05	1	s	/
5	6,7-6,9	4	m	/
6	6,96	1	s	/
7	7,1-7,4	9	m	/

4) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone **219a**

0,0126 g de tétrahydroazaoxépinone **219a** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,03 mmol; rendement = 10 %).



Nom IUPAC : (6*R*,7*S*)-*N*-[di-(4'-méthoxy-phényl)-méthyl]-6-hydroxy-7-méthyl-2-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-4-aza-oxépin-5-one

Formule brute : $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$

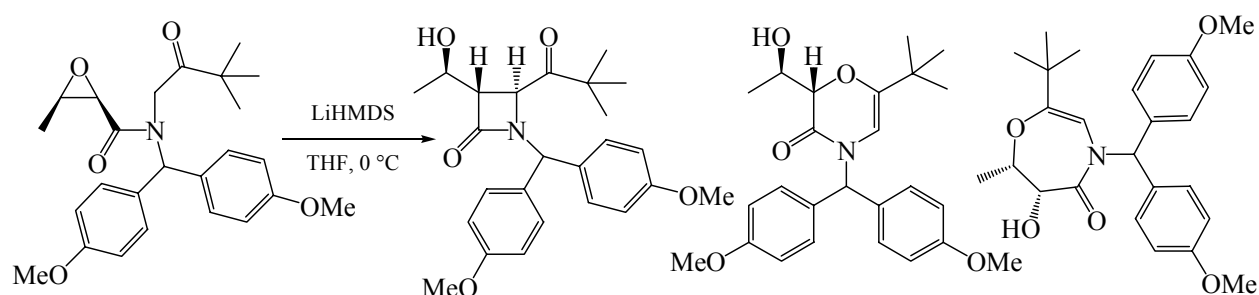
P. M. (g/mole) : 445,5140

R_f (silice, CH_2Cl_2 / AcOEt 10:1, révélation UV) : 0,73

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,22	3	d	6,2
2	3,77 et 3,80	6	2 s	/
3	4,66	1	s l	/
4	4,80	1	dq	6,4
5	5,71	1	s	/
6	6,8-6,9	4	m	/
7	7,06	2	d	3,3
8	7,12	1	s	/
9	7,2-7,3	7	m	/

5.11) Synthèse du *N*-(4',4''-diméthoxybenzhydryl)-3-hydroxyéthyl-4-*tert*-butyryl-azétidinone **217b**

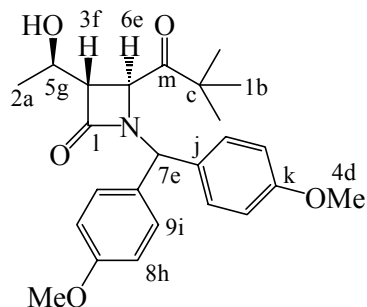


1) Protocole

0,34 g d'époxybutyramide (0,80 mmol; 1 éq.) sont dissous dans 8 ml de THF distillé et est portée à 0°C. Une solution de 0,38 g de LiHMDS (1,60 mmol; 2 éq.) dans 10 ml de THF est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 0°C pendant 2 heures.

7 ml d'HCl 1N sont ajoutés. Le mélange réactionnel est lavé trois fois avec un volume d'AcOEt. La phase organique est ensuite lavée deux fois avec un volume d'une solution de NaHCO_3 5 %, deux fois avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 10:1) pour donner un solide blanc (0,20 g; 0,48 mmol; rendement = 60 %).

2) Fiche analytique de l'azétidinone **217b**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-1-(di-(4'-méthoxyphényl)-méthyl)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-*tert*-butyryl-azétidin-2-one

Registry Number : 475051-07-1

Référence : Cérésiat, M.; Belmans, M.; Marchand-Brynaert, J.; Laurent, M. *Eur. Patent* (2001) EP 1870100.

Formule brute : C₂₅H₃₁O₅N

P. M. (g/mole) : 425,5236

Aspect physique : solide blanc

R_f (silice; CH₂Cl₂/ AE 10:1; révélation UV) : 0,15

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,93	9	s	/
2	1,36	3	d	6,4
3	2,87	1	dd	1,5 et 5,9
4	3,76	3	s	/
4'	3,78	3	s	/
5	4,17	1	m	/
6	4,50	1	d	2,1
7	5,57	1	s	/
8	6,8-6,9	4	m	/
9	7,1-7,3	4	m	/

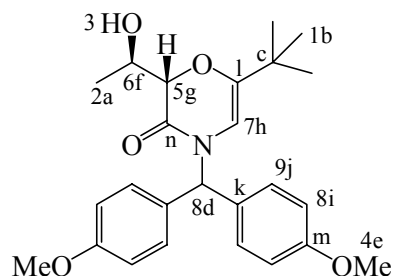
RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 21,9 (C-a); 25,9 (C-b); 43,8 (C-c); 55,2 (C-d); 55,3 (C-e); 55,8 (C-e'); 61,7 (C-f); 66,2 (C-g); 114,0 (C-h); 128,5-129,9 (C-i); 130,8 et 134,0 (C-j); 158,9 et 159,1 (C-k); 167,1 (C-l); 213,0 (C-m).

IR (cm⁻¹) (KBr ; FTIR) : 3289 (OH); 2965; 2903; 2836 (C-H aliph.); 1773; 1734 (C=O); 1609; 1518; 1252; 1024.

Calculé : C (70,57%); H (7,34%); N (3,29%).

Trouvé : C (70,12%); H (7,15%); N (3,29%).

3) Fiche analytique de la déhydromorpholinone **218b**



Nom IUPAC : (6*S*,7*R*)-*N*-(di-(4'-méthoxyphényl)-méthyl)-6-(10-hydroxyéthyl)-2-*tert*-butyl-2,3-déhydromorpholin-5-one

Formule brute : C₂₅H₃₁O₅N

P. M. (g/mole) : 425,5236

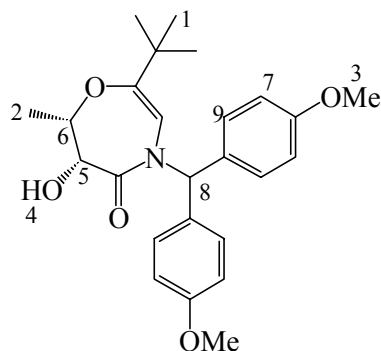
Rf (silice; CH₂Cl₂/ AE 10:1; révélation UV) : 0,37

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,03	9	s	/
2	1,35	3	d	6,4
3	3,05	1	d	6,4
4	3,81	6	s	/
5	4,26	1	d	4,1
6	4,37	1	m	/
7	5,45	1	s	/
8	6,8-7,0	5	m	/
9	7,1-7,3	4	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 13,2 ou 17,9 (C-a); 27,5 (C-b); 34,1 (C-c); 54,8 (C-d); 55,5 ou 58,5 (C-e); 66,6 (C-f); 79,1 (C-g); 100,8 (C-h); 114,1 (C-i); 128,4-130,8 (C-j); 133,2 et 133,7 (C-k); 150,5 (C-l); 159,0 et 159,3 (C-m); 163,4 ou 166,5 (C-n).

4) Fiche analytique de la tétrahydroazaoxépinone **219b**



Nom IUPAC : (6*R*,7*S*)-*N*-(di-(4'-méthoxyphényl)-méthyl)-6-hydroxy-7-méthyl-2-*tert*-butyl-4,5,6,7-tétrahydro-4-aza-oxépin-5-one

Formule brute : C₂₅H₃₁O₅N

P. M. (g/mole) : 425,5236

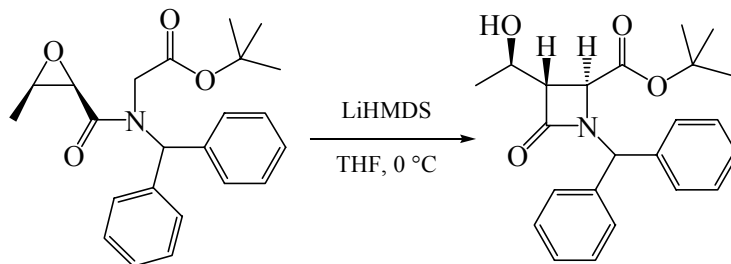
Rf (silice; CH₂Cl₂/ AE 10:1; révélation UV) : 0,68

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,99	9	s	/
2	1,16	3	d	6,4
3	3,81	6	s	/
4	3,88	1	d	4,5
5	4,55	1	t	5,1
6	4,68	1	dq	5,1 et 6,4
7	5,07	1	s	/
8	6,86 et 6,87	4	2 d	8,5
9	6,98	1	s	/
10	7,08 et 7,17	4	2 d	8,5

5.12) Synthèse du *N*-benzhydryl-4-(*tert*-butyloxyoxométhyl)-3-hydroxyéthyl-azétidinone **200**

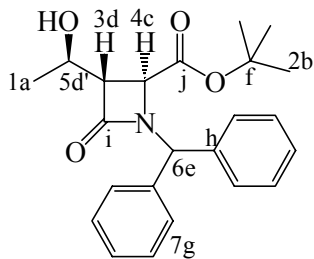
1) Protocole



Une solution de 1,29 g de *N*-benzhydryl-*N*-(*tert*-butylacétate)-2,3-époxybutyramide (3,38 mmol; 1 éq.) dans 35 ml de THF sec est portée à 0°C. 0,99 g de LiHMDS.Et₂O (4,11 mmol; 1,2 éq.) sont ensuite ajoutés. La réaction est maintenue sous agitation pendant 3 heures. La réaction est stoppée en ajoutant 10 ml d'HCl 0,1 N.

50 ml d'AcOEt sont ensuite ajoutés au mélange réactionnel. La phase organique est lavée trois fois avec un volume d'une solution de NaHCO₃ 5 % et trois fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite, séchée sous vide. On obtient 1,14 g d'une huile incolore. Le produit est obtenu après purification par chromatographie sur silice flash (gradient d'éluants : cyclohexane/AcOEt 5:1 vers cyclohexane/ AcOEt 1:1). On obtient alors 0,89 g d'une mousse blanche (2,33 mmol; rendement = 69 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(diphénylméthyl)-4-(*tert*-butyloxyoxométhyl)-3-(1'-hydroxyéthyl)-azétidin-2-one

Formule brute : C₂₃H₂₇NO₄

P. M. (g/mole) : 381,4706

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 113,5-115,0

R_f (silice, cyclohexane/AcOEt 5:2, révélation UV) : 0,18

[α]_D²⁰ = -2,3 (*c* = 0,259; CHCl₃)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,23	3	d	6,3
2	1,30	9	s	/
3	3,14	1	dd	2,4 et 3,6
4	4,04	1	d	2,4
5	4,26	1	dq	3,6 et 6,3
6	5,90	1	s	/
7	7,2-7,4	10	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 21,7 (C-a); 28,3 (C-b); 54,2 (C-c); 62,1; 62,7 (C-d); 64,1 (C-e); 82,5 (C-f); 128,0; 128,7; 128,9 (C-g); 138,8; 138,9 (C-h); 168,0 (C-i); 170,3 (C-j).

IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3239 (OH); 2981, 2890 (CH aliph.); 1952, 1883 (CC arom.); 1732 (deux C=O); 1582; 1378; 1158.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : m/e = 382,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 9); 253,0 (20); 211,0 (15); 182,9 ($[\text{Ph}_2\text{CHNH}_2]^+$; 16); 166,9 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 100); 100,7 ($[\text{tBuOCO}]^+$; 11); 99,0 (48); 83,8 (13); 73,0 ($[\text{tBuO}]^+$; 15).

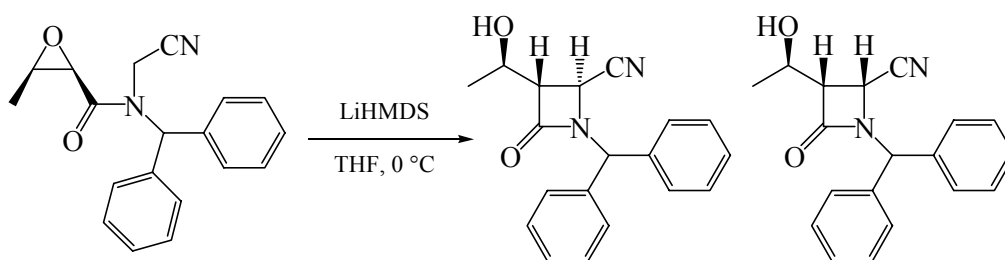
HRMS : 382,2027 (calc. pour $\text{M}+1$: 382,2018).

Calculé : C (72,42%); H (7,13%); N (3,67%).

Trouvé : C (72,14%); H (7,05%); N (3,91%).

5.13) Synthèse des *N*-benzhydryl-4-cyano-3-hydroxyéthyl-azétidinone **201** *cis* et *trans*

1) Protocole



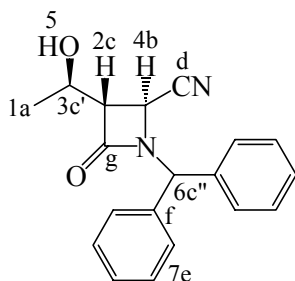
Une solution de 0,22 g de *N*-benzhydryl-*N*-cyanométhyl-2,3-époxybutyramide (0,72 mmol; 1 éq.) dans 10 ml de THF sec est portée à 0°C. 0,20 g de LiHMDS.Et₂O (0,83 mmol; 1,15 éq.) sont ensuite ajoutés. La réaction est maintenue sous agitation pendant 3 heures. La réaction est stoppée en ajoutant 5 ml d'HCl 0,1 N.

20 ml d'AcOEt sont ensuite ajoutés au mélange réactionnel. La phase organique est lavée trois fois avec un volume d'une solution de NaHCO₃ 5 % et trois fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite, séchée sous vide. On obtient 0,25 g d'une huile jaune identifiée comme un mélange 50:50 entre l'azétidinone *cis* et

l'azétidinone *trans*. Le mélange est séparé par chromatographie sur colonne de silice flash (gradient d'éluants : cyclohexane/AcOEt 5:1 vers cyclohexane/ AcOEt 1:1).

2) Fiche analytique de l'azétidinone **201** *trans*

Le produit *trans* est obtenu sous forme d'un solide jaune (0,053 g; 0,17 mmol; rendement = 24 %).



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(diphénylméthyl)-4-cyano-3-(1'-hydroxyéthyl)-azétidin-2-one

Formule brute : C₁₉H₁₈N₂O₂

P. M. (g/mole) : 306,3634

Aspect physique : solide jaune

Point de fusion (°C) : 101,0-103,0

R_f (silice, cyclohexane/AcOEt 5:2, révélation UV) : 0,13

[α]_D²⁰ = +18,0 (*c* = 0,183; CHCl₃)

RMN ¹H (acétone-D₆; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,27	3	d	6,7
2	3,66	1	dd	2,4 et 4,5
3	4,20	1	ddq	4,2; 4,5 et 6,7
4	4,36	1	d	2,4
5	4,52	1	d l	4,2
6	6,08	1	s	/
7	7,3-7,45	10	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 21,9 (C-a); 40,1 (C-b); 62,0; 63,8; 63,9 (C-c); 117,4 (C-d); 128,4; 128,7; 128,8; 129,0; 129,3; 129,4 (C-e); 137,3; 137,5 (C-f); 166,3 (C-g).

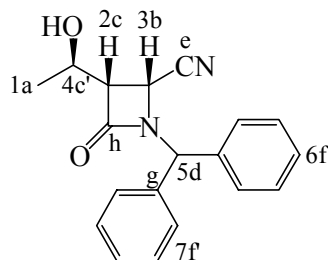
IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3308 (OH); 3062, 3019 (CH arom.); 2971, 2923 (CH aliph.); 2193 (CN); 1957, 1895 (phényles); 1772 (C=O); 1657; 1453; 1372; 1030.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : *m/e* = 307,1 ([M+H]⁺; 7); 289,1 ([M+H-H₂O]⁺; 4); 257,1 (11); 211,0 (9); 182,9 ([Ph₂CHNH₂]⁺; 100); 166,9 ([Ph₂CH]⁺; 60); 83,8 (83); 73,0 (78); 60,8 (68%).

HRMS (CI, M+1) : 307,1435 (calc. : 307,1447).

3) Fiche analytique de l'azétidinone **201** *cis*

Le produit *cis* est obtenu sous forme d'un solide jaune (0,051 g; 0,17 mmol; rendement = 23 %).



Nom IUPAC : (3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(diphénylméthyl)-4-cyano-3-(1'-hydroxyéthyl)-azétidin-2-one

Formule brute : C₁₉H₁₈N₂O₂

P. M. (g/mole) : 306,3634

Aspect physique : solide jaune

Point de fusion (°C) : 93,5-94,5

R_f (silice, cyclohexane/AcOEt 5:2, révélation UV) : 0,09

[α]_D²⁰ = -46,2 (*c* = 0,325; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,46	3	d	6,3
2	3,44	1	dd	5,4 et 8,1
3	4,07	1	d	5,4
4	4,43	1	dq	8,1 et 6,3
5	6,10	1	s	/
6	7,23	2	dd	7,7 et 2,0
7	7,3-7,4	8	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 22,1 (C-a); 42,7 (C-b); 60,9; 61,8 (C-c); 65,7 (C-d); 116,6 (C-e); 128,6; 129,2; 129,5 (C-f); 137,1 (C-g); 165,5 (C-h).

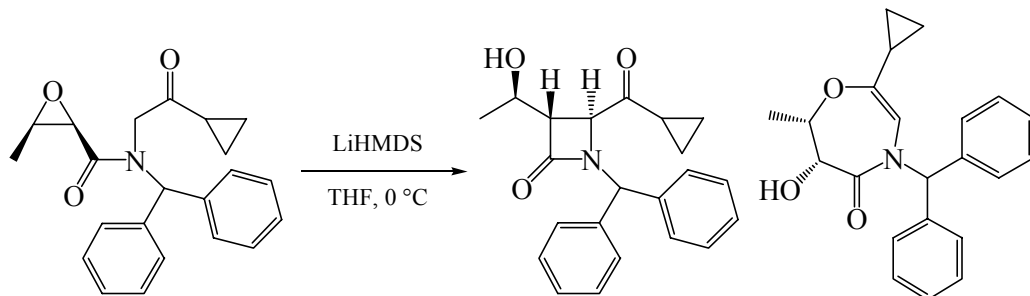
IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3459 (OH); 3062; 3029 (CH arom.); 2969; 2925; 2851 (CH aliph.); 2246 (CN); 1995; 1962; 1889 (arom.); 1763 (C=O); 1493; 1453; 1374; 1320; 1078.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : *m/e* = 307,1 ([M+H]⁺; 2); 182,9 ([Ph₂CHNH₂]⁺; 8); 166,7 ([Ph₂CH]⁺; 8); 165,0 (17); 102,8 (25); 100,8 (37); 82,8 (100); 64,8 (23%).

HRMS (CI, M+1) : 307,1441 (calc. : 307,1447).

5.14) Synthèse du *N*-benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)-azétidinone **261**

1) Protocole

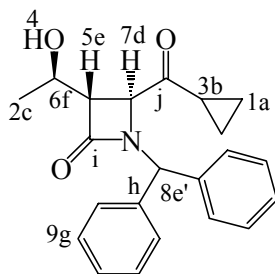


Une solution de 3,72 g d'époxyamide (10,6 mmol; 1 éq.) dans 90 ml de THF distillé est portée à 0°C. On ajoute 3,10 g de LiHMDS.Et₂O (12,9 mmol; 1,2 éq.). La solution est maintenue sous agitation pendant trois heures. La réaction est arrêtée par ajout de 10 ml d'HCl 1N.

On ajoute 50 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée trois fois avec 50 ml d'une solution de NaHCO₃ 5 %. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient 3,78 g d'un solide orange. Celle-ci est purifiée après chromatographie sur colonne de silice flash (éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle 10:1).

2) Fiche analytique de l'azétidinone **261**

On obtient alors 3,04 g d'un solide blanc (8,7 mmol; rendement isolé = 82 %).



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-1-diphénylméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-cyclopropyloxométhyl-azétidin-2-one

Formule brute : C₂₂H₂₃O₃N

P. M. (g/mole) : 349,4286

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 121,0-124,5

R_f (silice, cyclohexane/ AcOEt 5:4, révélation UV) : 0,21

[α]_D²⁰ = -15,2 (*c* = 0,967; CHCl₃)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,65-0,85	4	m	/
2	1,29	3	d	6,7
3	1,81	1	tt	4,5 et 7,5
4	3,02	1	sl	/
5	3,09	1	dd	2,4 et 4,8
6	4,26	1	m	/
7	4,41	1	d	2,4
8	5,95	1	s	/
9	7,2-7,4	10	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 11,6; 12,3 (C-a); 17,5 (C-b); 21,8 (C-c); 59,9 (C-d); 61,5 et 62,1 (C-e); 64,4 (C-f); 127,5-128,5 (C-g); 138,0 et 138,4 (C-h); 167,1 (C-i); 208,0 (C-j).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3359 (OH); 3062; 3023 (CH arom.); 2971; 2930 (CH aliph.); 1742 (C=O lactame); 1703 (C=O cétone); 1453; 1381; 1132; 1053; 700.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e = 350,2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 1); 225,8 (4); 167,0 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 12); 88,9 (10); 59,0 (100%).

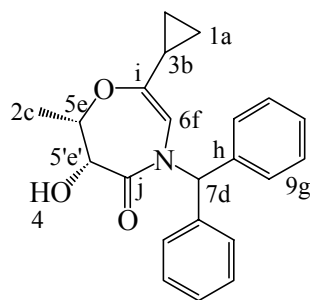
HRMS (CI, M+1) : 350,1767 (calc. : 350,1756)

Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$: C (74,47%); H (6,87%); N (3,95%).

Trouvé : C (74,47%); H (6,87%); N (3,93%).

3) Fiche analytique de de la tétrahydroazaoxépinone **262**

On obtient 0,25 g d'une mousse blanche (0,72 mmol; rendement isolé = 6,8 %).



Nom IUPAC : (6*R*,7*S*)-*N*-diphénylméthyl-6-hydroxy-7-méthyl-2-cyclopropyl-4,5,6,7-tétrahydro-4-aza-oxépin-5-one

Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$

P. M. (g/mole) : 349,4286

Aspect physique : mousse blanche

Rf (silice, cyclohexane/ AcOEt 5:4, révélation UV) : 0,79

$[\alpha]_D^{20} = +166,4$ ($c = 1,223$; CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,4-0,6	4	m	/
2	1,05	3	d	6,6
3	1,28	1	quint.	6,7
4	4,02	1	dd	4,8 et 1,8
5	4,54	2	m	/
6	4,99	1	s	/
7	7,12	1	s	/
8	7,16	2	d	7,2
9	7,2-7,4	8	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz; 25°C) : δ 4,5; 5,3 (C-a); 14,4 (C-b); 15,1 (C-c); 61,6 (C-d); 71,2 (C-e); 79,5 (C-e'); 99,3 (C-f); 127,6-128,6 (C-g); 137,6; 138,5 (C-h); 146,8 (C-i); 171,3 (C-j).

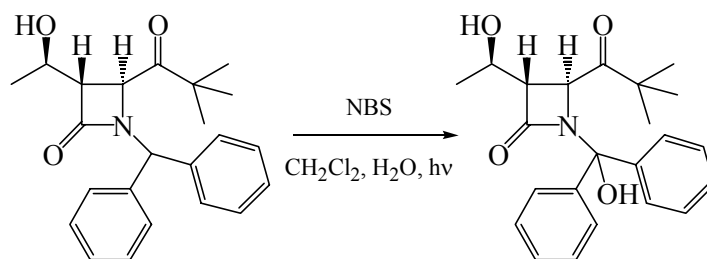
IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3428 (OH); 3087; 3062; 3023; 3010 (CH arom.); 2979; 2930 (CH aliph.); 1954; 1896; 1815; 1767 (arom.); 1650 (C=O amide); 1391; 1198; 1107; 704.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e = 516,5$ ($[\text{M}+\text{CHPh}_2]^+$; 2); 378,4 ($[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$; 4); 350,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 100); 195,0 (7); 182,0 ($[\text{M}-\text{CHPh}_2]^+$; 7); 166,9 ($[\text{Ph}_2\text{CH}]^+$; 85); 82,9 (8%).

HRMS (CI, M+1) : 300,1753 (calc. : 300,1756).

6) Synthèse vers l'acétoxyazétidinone 1

6.1) Synthèse du N-diphénylhydroxyméthyl-3-hydroxyéthyl-4-pivaloylméthyl-azétidinone 231



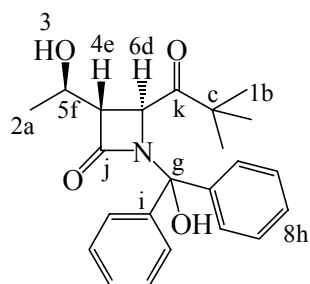
1) Protocole

Une solution de 0,99 g de *N*-benzhydryl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-pivaloyl-azétidin-2-one (2,7 mmol; 1 éq.) et de 0,52 g de *N*-bromosuccinimide (2,9 mmol; 1,1 éq.) dans 50 ml de

dichlorométhane et 10 ml d'eau est agitée à température ambiante, pendant une nuit, sous l'irradiation de la lumière de lampe de hotte.

La solution est ensuite diluée avec un volume de CH₂Cl₂ et extraite une fois avec une solution de NaHSO₃ 5 %. La phase organique est ensuite concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient alors 2,04 g d'un solide jaune pâle (rendement brut quantitatif). Un cristal est obtenu par évaporation lente d'une solution dans l'éther.

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-diphénylhydroxyméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(2'',2''-diméthyl-1''-oxo-propyl)-azétidin-2-one

Registry Number : 475051-09-3

Références : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Tinant, B.; Laurent, M.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Z. Kristallogr. NCS* **218** (2003) 145.

Formule brute : C₂₃H₂₇O₄N

P. M. (g/mole) : 381,4706

Aspect physique : solide jaune

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,84	9	s	/
2	1,43	3	d	6,6
3	2,50	1	s l	/
4	2,87	1	dd	2,1 et 6,3
5	4,26	1	dq	6,3 et 6,6
6	4,69	1	d	2,1
7	5,12	1	s l	/
8	7,2-7,7	10	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 22,0 (C-a); 25,9 (C-b); 43,7 (C-c); 57,2 (C-d); 60,8 (C-e); 66,2 (C-f); 87,4 (C-g); 126,1-130,0 (C-h); 142,0 (C-i); 166,7 (C-j); 216,0 (C-k).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3419 (OH); 3062; 3031 (CH arom.); 2971; 2932; 2907(CH aliph.); 1752 (C=O lactame); 1707 (C=O cétone); 1655; 1451; 1368; 1046.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 381,2 ([M]⁺; 0,6); 211,1 (7); 182,8 ([Ph₂CHNH₂]⁺; 100); 104,8 (11); 99,8 (44%).

Diffraction des rayons X :

Solvant de recristallisation : éther diéthylique

Longueur d'onde : 0,71069 Å

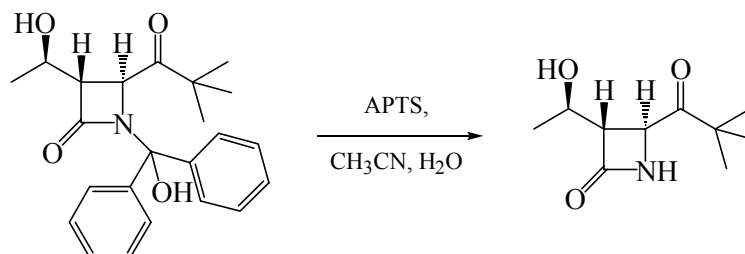
Groupe cristallin : monoclinique

Dimensions de la maille : a = 6,356(2) Å α = 90°
 b = 17,418(5) Å β = 100,75(2)°
 c = 9,586(3) Å γ = 90°

Coordonnées (fichier PDB)

N(1)	6801(5)	2220(2)	2979(3)	44(1)
C(2)	6454(6)	1541(2)	2287(4)	44(1)
C(3)	7761(6)	1769(2)	1173(4)	44(1)
C(4)	7882(6)	2582(2)	1906(4)	41(1)
O(5)	5462(5)	969(2)	2499(3)	61(1)
C(6)	9821(7)	1306(3)	1251(4)	51(1)
O(7)	10983(5)	1356(2)	2667(3)	65(1)
C(8)	11155(7)	1549(3)	174(5)	67(1)
C(9)	6508(7)	3185(3)	1006(5)	54(1)
O(10)	4592(6)	3156(3)	943(5)	118(2)
C(11)	7487(7)	3789(3)	213(5)	61(1)
C(12)	8859(19)	3428(5)	-705(10)	162(4)
C(13)	5793(14)	4283(5)	-658(10)	148(4)
C(14)	8925(19)	4269(6)	1265(10)	209(7)
C(15)	5914(6)	2532(2)	4173(4)	45(1)
O(16)	3720(4)	2716(2)	3714(3)	60(1)
C(17)	7152(6)	3266(2)	4705(4)	46(1)
C(18)	6111(8)	3952(3)	4743(5)	65(1)
C(19)	7251(12)	4604(3)	5279(6)	85(2)
C(20)	9412(11)	4568(3)	5775(6)	77(2)
C(21)	10445(8)	3890(3)	5714(6)	76(2)
C(22)	9338(7)	3235(3)	5184(5)	62(1)
C(23)	6143(6)	1916(2)	5347(4)	45(1)
C(24)	4626(7)	1882(3)	6219(5)	63(1)
C(25)	4795(9)	1333(4)	7263(5)	83(2)
C(26)	6443(10)	803(3)	7461(5)	78(2)
C(27)	7943(9)	845(3)	6616(5)	73(1)
C(28)	7807(7)	1392(2)	5558(4)	53(1)

6.2) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-pivaloyl-azétidinone 208

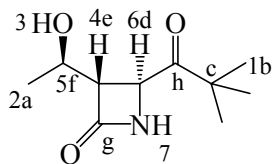


1) Protocole

2,04 g de *N*-diphénylhydroxyméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-pivaloyl-azétidin-2-one résultant de l'étape de bromation et utilisé sans purification supplémentaire sont dissous dans 75 ml d'un mélange acétone/ eau 1:1. On ajoute ensuite 0,116 g d'acide *para*-toluènesulfonique (0,61 mmol; 0,23 éq.). Cette solution est agitée à température ambiante à l'abri de la lumière pendant une nuit.

La solution est diluée avec un volume d'acétate d'éthyle et on ajoute du Na₂CO₃. La solution est concentrée sous pression réduite et la partie organique est récupérée par trituration avec de l'acétone. Le produit obtenu après évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice (élution avec un mélange CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1, puis AcOEt pure) pour donner 0,47 g d'un solide blanc (2,4 mmol; rendement isolé = 88 %). Nous récupérons aussi, dans les toutes premières fractions, 0,45 g de benzophénone (2,5 mmol; rendement isolé = 91 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(2'',2''-diméthyl-1''-oxopropyl)-azétidin-2-one

Registry Number : 121593-05-3

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : C₁₀H₁₇O₃N

P. M. (g/mole) : 199,2492

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 88,7-89,9

R_f (silice, AcOEt, révélation acide phosphomolybdique) : 0,52

[α]_D²⁰ = + 63,5 (*c* = 0,825; CH₂Cl₂)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,23	9	s	/
2	1,36	3	d	6,3
3	2,30	1	s l	/
4	3,21	1	m	6,3 et 2,4
5	4,24	1	quint.	6,3
6	4,58	1	d	2,1
7	6,47	1	s l	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 22,0 (C-a); 26,6 (C-b); 44,3 (C-c); 52,6 (C-d); 64,1 (C-e); 65,9 (C-f); 169,0 (C-g); 213,0 (C-h).

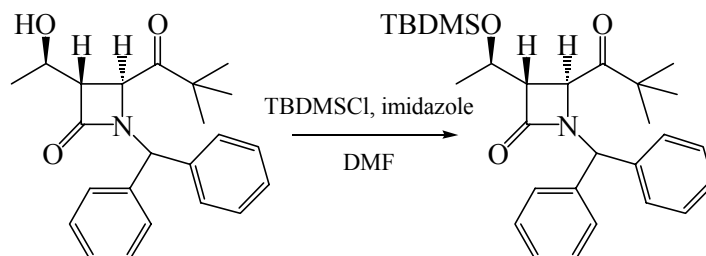
IR (cm^{-1}) (film NaCl; FTIR) : 3318 (-OH, NH); 2971; 2872 (CH aliph.); 1752 (C=O); 1707 (C=O); 1480; 1370; 1123; 1092; 969.

Masse (CI) : m/e = 200,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 13); 182,2 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 100%).

Calculé : C (60,28%); H (8,60%); N (7,03%).

Trouvé : C (60,13%); H (8,70%); N (6,96%).

6.3) Synthèse du *N*-benzhydryl-3-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy-éthyl)-4-pivaloyl-azétidinone **202**

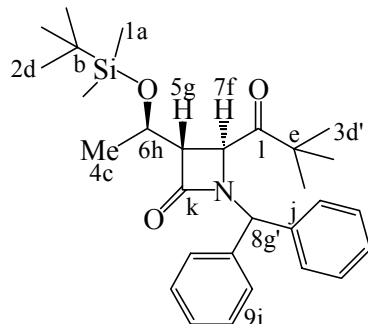


1) Protocole

Une solution de 1,03 g d'azétidinone **149** (2,8 mmol; 1 éq.), de 2,65 g de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (18 mmol, 6 éq.) et de 2,15 g d'imidazole (32 mmol, 11 éq.) dans 50 ml de DMF anhydre est maintenue sous agitation deux jours à température ambiante.

Le mélange réactionnel est dilué avec 50 ml d'acétate d'éthyle, lavé deux fois avec de l'eau et deux fois avec de la saumure, séché sur MgSO_4 et concentré sous pression réduite. Le produit est isolé par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane). On obtient 1,25 g d'une huile incolore (2,6 mmol; rendement = 95 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-diphénylméthyl-3-[1'-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy)-éthyl]-4-pivaloyl-azétidin-2-one

Registry Number : 475051-08-2

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : C₂₉H₄₁NO₃Si

P. M. (g/mole) : 479,7338

Aspect physique : huile transparente

R_f (silice, CH₂Cl₂, révélation UV) : 0,08

[α]_D²⁰ = +20,5 (*c* = 0,41; CH₂Cl₂)

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,13	6	s	/
2	0,87	9	s	/
3	0,93	9	s	/
4	1,30	3	d	6,3
5	2,82	1	dd	2,1 et 5,2
6	4,27	1	dq	5,2 et 6,3
7	4,58	1	d	2,1
8	5,68	1	s	/
9	7,2-7,4	10	m	/

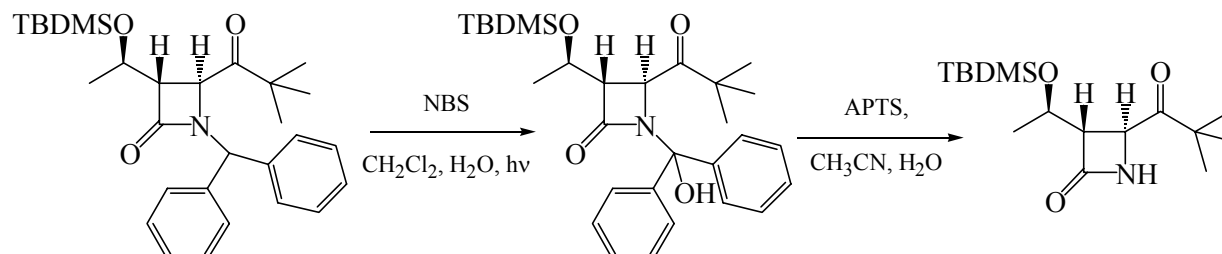
RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ -4,6 et -3,9 (C-a); 18,1 (C-b); 23,5 (C-c); 26,0 (C-d); 26,1 (C-d'); 43,9 (C-e); 54,6 (C-f); 62,9 (C-g); 63,1 (C-g'); 66,6 (C-h); 127,7; 128,4; 128,6 (C-i); 138,8 (C-j); 167,3 (C-k); 213,3 (C-l).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3064; 3030 (CH arom.); 2960; 2929 (CH aliph.); 1768 (C=O lactame); 1710 (C=O cétone); 1459; 1374; 1258; 1131; 1058; 1007.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : *m/e* = 480,2 ([M+H]⁺; 42); 422,2 ([M+H-tBu]⁺; 7); 391,3 (18); 233,1 (49); 183,0 ([Ph₂CHNH₂]⁺; 100); 133,0 (22); 95,0 (25%).

Calculé : C (72,61%); H (8,61%); N (2,92%).
 Trouvé : C (72,26%); H (8,67%); N (2,87%).

6.4) Synthèse du 3-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy-éthyl)-4-pivaloyl-azétidinone **241**

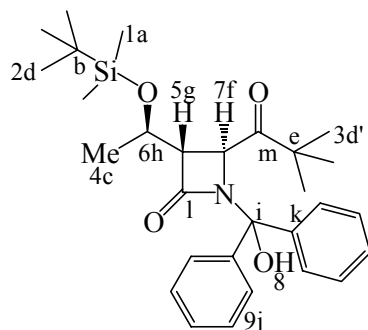


1) Protocole de la première étape

Une solution de 0,13 g d'azétidinone **202** (0,27 mmol; 1 éq.) dans 5 ml d'un mélange chlorobenzène/ eau 4:1 est traité avec 0,062 g de NBS (0,35 mmol; 1,3 éq.) sous irradiation de la lumière de la lampe de hotte pendant une nuit.

Le mélange réactionnel est dilué avec du CH₂Cl₂ et lavé une fois avec une solution de NaHSO₃ 5 %. La phase organique est concentrée sous pression réduite pour donner 0,11 g d'une huile incolore (rendement brut = 81 %).

2) Fiche analytique de la diphenylhydroxyméthyl azétidinone **236**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-diphénylhydroxyméthyl-3-[1'-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy)-éthyl]-4-pivaloyl-azétidin-2-one

Registry Number : 475051-10-6

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : C₂₉H₄₁NO₄Si

P. M. (g/mole) : 467,6472

Aspect physique : huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,15 et 0,16	6	s	/
2	0,80	9	s	/
3	0,96	9	s	/
4	1,33	3	d	6,3
5	2,78	1	dd	2,2 et 6,0
6	4,30	1	dq	6,0 et 6,3
7	4,72	1	d	2,2
8	5,18	1	s l	/
9	7,1-7,6	10	m	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ -4,5 et -3,6 (C-a); 18,1 (C-b); 25,3 (C-c); 25,7 et 26,2 (C-d); 43,8 (C-e); 56,6 (C-f); 62,0 (C-g); 66,6 (C-h); 87,4 (C-i); 126,2-129,9 (C-j); 141,5 et 142,1 (C-k); 166,8 (C-l); 216,2 (C-m).

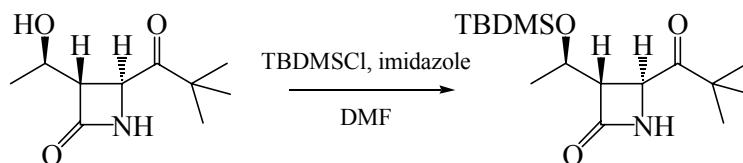
IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3430 (OH); 3064; 3031 (CH arom.); 2960; 2933; 2859 (CH aliph.); 1779 (C=O lactame); 1713 (C=O cétone); 1661; 1449; 1362; 1254; 1050.

3) Protocole de la deuxième étape

0,11 g de *N*-diphénylhydroxyméthyl-azétidinone résultant de l'étape de bromation et utilisé sans purification supplémentaire sont dissous dans 5 ml d'un mélange acétonitrile/ eau 1:1. Une pointe de spatule d'acide *para*-toluènesulfonique est ensuite ajouté et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante à l'abri de la lumière pendant une nuit.

La solution est diluée avec 10 ml d'acétate d'éthyle et lavée avec 10 ml d'une solution de NaHCO_3 5 %. La phase organique est concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (élution avec un mélange CH_2Cl_2 , puis AcOEt pure) pour donner 0,066 g d'une huile (0,21 mmol; rendement isolé = 78 %).

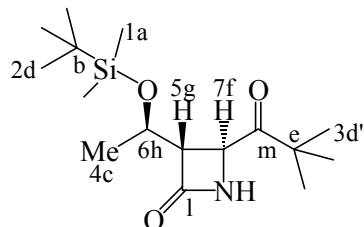
4) Protocole de synthèse par silylation



Une solution de 1,35 g d'azétidinone **208** (6,8 mmol; 1 éq.), de 2,04 g de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (13,6 mmol, 2 éq.) et de 2,31 g d'imidazole (34 mmol, 5 éq.) dans 70 ml de DMF anhydre est maintenue sous agitation pendant une nuit à température ambiante.

Le mélange réactionnel est dilué avec 50 ml d'acétate d'éthyle, lavé deux fois avec de l'eau et deux fois avec de la saumure, séché sur MgSO_4 et concentré sous pression réduite. Le produit est isolé par chromatographie sur silice (éluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 10:1). On obtient 1,47 g d'un solide blanc (4,7 mmol; rendement = 69 %).

5) Fiche analytique de l'azétidinone **241**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-[1'-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy)-éthyl]-4-pivaloyl-azétidin-2-one

Registry Number : 475051-11-7

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : C₁₆H₃₁NO₃Si

P. M. (g/mole) : 313,5118

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 108,0-109,0

R_f (silice, CH₂Cl₂/ AcOEt 10:1, révélation acide phosphomolybdique) : 0,36

[α]_D²⁰ = +32,5 (*c* = 0,815; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,09 et 0,10	6	2 s	/
2	0,89	9	s	/
3	1,22	9	s	/
4	1,26	3	d	6,3
5	3,17	1	ddd	2,1; 2,5 et 4,5
6	4,27	1	dq	4,5 et 6,3
7	4,59	1	d	2,1
8	5,96	1	s l	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ -4,7 et -4,4 (C-a); 18,0 (C-b); 23,0 (C-c); 25,8 et 26,4 (C-d); 44,1 (C-e); 51,3 (C-f); 64,5 (C-g); 65,6 (C-g'); 168,6 (C-h); 212,8 (C-i).

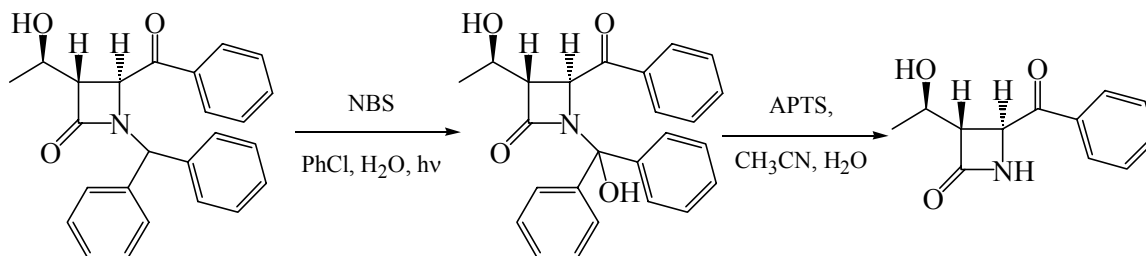
IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3158 (NH); 2954; 2931; 2857 (CH aliph.); 1767 (C=O lactame); 1723 (C=O cétone); 1472; 1370; 1254; 1065; 965.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : *m/e* = 627,5 ([2*M*+H]⁺; 3); 428,4 (3); 342,3 (23); 314,3 ([*M*+H]⁺; 100); 298,2 (17); 256,1 (7%).

Calculé : C (61,30%); H (9,97%); N (4,47%).

Trouvé : C (61,49%); H (10,10%); N (4,41%).

6.5) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-benzoyl-azétidinone **209**

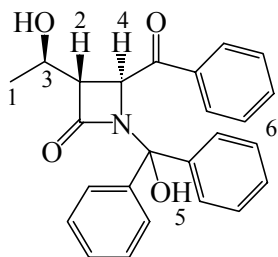


1) Protocole de la première étape

0,074 g de *N*-bromosuccinimide (0,42 mmol; 1,5 éq.) sont ajoutés à une solution de 0,109 g d'azétidinone **140** (0,28 mmol; 1 éq.) dans un mélange de 10 ml de chlorobenzène et de 3 ml d'eau. Ce mélange est agité à température ambiante pendant une nuit sous l'irradiation de la lumière de la lampe de hotte.

La solution est ensuite diluée dans un volume de dichlorométhane et extraite une fois avec une solution de NaHSO₃ 5 %. La phase organique est ensuite concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient 0,118 g d'un solide jaune (rendement brut quantitatif).

2) Fiche analytique de la diphenylhydroxyméthyl azétidinone **237**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(diphénylhydroxyéthyl)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-benzoyl-azétidin-2-one

Registry Number : 475062-52-3

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : C₂₅H₂₃NO₄

P. M. (g/mole) : 401,4610

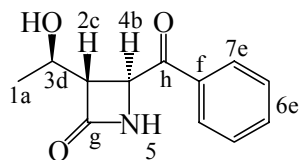
RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,38	3	d	6,4
2	3,07	1	m	/
3	4,29	1	m	/
4	5,21	1	d	2,0
5	5,94	1	s l	/
6	7,1-7,9	15	m	/

3) Protocole de la deuxième étape

0,118 g de *N*-diphénylhydroxyméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-benzoyl-azétidin-2-one résultant de l'étape de bromation et utilisé sans purification supplémentaire sont dissous dans 10 ml d'un mélange acétonitrile/ eau 1:1. Une pointe de spatule d'acide *para*-toluènesulfonique est ensuite ajouté et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante à l'abri de la lumière pendant une nuit.

La solution est diluée avec 10 ml d'acétate d'éthyle et lavée avec 10 ml d'une solution de NaHCO_3 5 %. La phase organique est concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (élution avec un mélange CH_2Cl_2 , puis AcOEt pure) pour donner 0,059 g d'une huile (0,27 mmol; rendement isolé = 95 %).

4) Fiche analytique de l'azétidinone 209

Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-benzoyl-azétidin-2-one

Registry Number : 104401-70-9

Référence : Chackalamannil, S.; Fett, N.; Kirkup, M.; Afonso, A.; Ganguly, A. K. *J. Org. Chem.* **53** (1988) 450.

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

P. M. (g/mole) : 219,2276

Aspect physique : huile transparente

R_f (silice, AcOEt, révélation UV) : 0,9

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

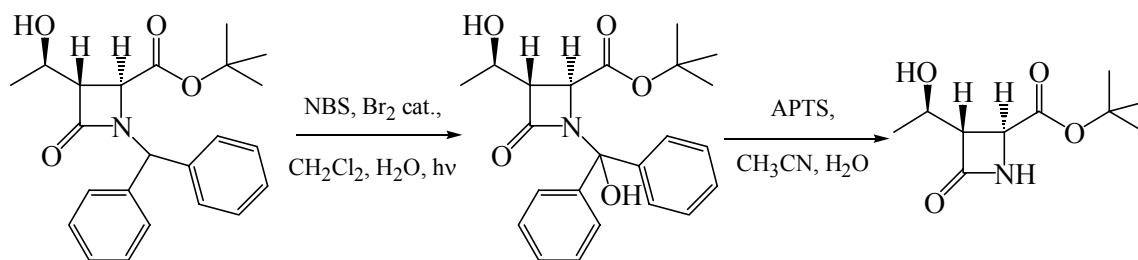
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,34	3	d	6,3
2	3,23	1	ddd	6,3; 4,0; 2,5
3	4,32	1	dq	6,3
4	5,07	1	d	2,5
5	6,49	1	s l	/
6	7,2-7,7	3	m	/
7	8,11	2	d	7,1

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 22,1 (C-a); 54,5 (C-b); 63,7 (C-c); 66,4 (C-d); 128,7-128,9 (C-e); 134,2 (C-f); 167,6 (C-g); 196,6 (C-h).

IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3468 (NH; OH); 3064 (CH arom.); 2975; 2928; 2854 (CH aliph.); 2251 (); 1968; 1903 (arom.); 1765 (C=O); 1735 (C=O); 1599; 1451; 913.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : m/e = 220,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 25); 183,1 (9); 134,0 (10); 117,1 (18); 99,1 ($[\text{PhCO}]^+$; 100%).

6.6) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(*tert*-butyloxy-oxométhyl)-azétidinone **243**

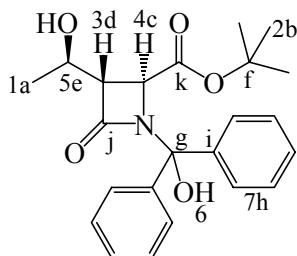


1) Protocole de la première étape

A une solution de 0,56 g de *N*-benzhydryl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(*tert*-butyloxy-oxométhyl)-azétidin-2-one (1,5 mmol; 1 éq.) et de 0,32 g de *N*-bromosuccinimide (1,8 mmol; 1,2 éq.) dans 25 ml de dichlorométhane et 10 ml d'eau, on additionne 0,7 ml d'une solution de 0,1 ml de brome dans 20 ml de dichlorométhane (0,07 mmol; 0,05 éq.). La solution est agitée à température ambiante, pendant trois heures, sous l'irradiation de la lumière de lampe de hotte.

La solution est ensuite diluée avec un volume de CH_2Cl_2 et extraite une fois avec une solution de NaHSO_3 5 %. La phase organique est ensuite concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient alors 0,58 g d'un solide jaune pâle (rendement brut quantitatif).

2) Fiche analytique de la diphenylhydroxyméthyl azétidinone 239



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(diphénylhydroxyéthyl)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(*tert*-butyloxy-oxométhyl)-azétidin-2-one

Registry Number : 566202-61-7

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : C₂₃H₂₇NO₅

P. M. (g/mole) : 397,4700

Aspect physique : solide jaune pâle

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,27	3	d	6,5
2	1,31	9	s	/
3	3,06	1	dd	2,6 et 3,6
4	4,23	1	d	2,6
5	4,33	1	dq	3,6 et 6,6
6	4,95	1	s l	/
7	7,2-7,7	10	m	/

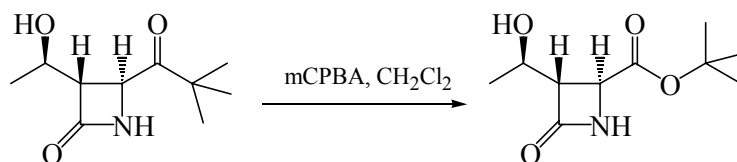
RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 21,2 (C-a); 27,9 (C-b); 53,9 (C-c); 61,0 (C-d); 63,9 (C-e); 82,8 (C-f); 88,1 (C-g); 126,8; 128,2; 130,1; 132,4 (C-h); 141,5; 142,1 (C-i); 167,2 (C-j); 171,5 (C-k).

3) Protocole de la deuxième étape

0,58 g du produit obtenu à l'étape précédente est dissous dans 20 ml d'un mélange 1:1 acétone-eau. 0,27 g d'acide *para*-toluènesulfonique (1,5 mmol; 1 éq.) sont ajoutés. La solution est maintenue sous agitation une nuit à l'abri de la lumière.

Du Na₂CO₃ solide est ajouté et la solution est concentrée sous pression réduite. Le solide est trituré trois fois avec de l'acétone. La phase organique est ensuite concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré six fois avec du cyclohexane pour donner 0,28 g d'un solide blanc (1,3 mmol; rendement global = 88 %).

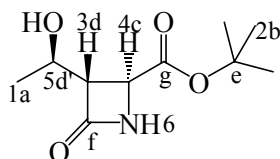
4) Protocole de synthèse par oxydation de Baeyer-Villiger



0,079 g de *m*CPBA (0,32 mmol; 1,3 éq.) sont ajoutés à une solution de 0,048 g d'azétidinone (0,24 mmol; 1 éq.) dans 5 ml de CH₂Cl₂. La solution est maintenue sous agitation pendant une nuit à température ambiante.

La phase organique est concentrée sous vide. On obtient 0,17 g d'un solide blanc qui est séparé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt/ CH₂Cl₂ 2:3) pour donner 0,041 g d'un solide blanc (0,19 mmol; rendement = 80 %).

5) Fiche analytique de l'azétidinone **243**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(*tert*-butyloxy-oxométhyl)-azétidin-2-one

Registry Number : 92686-07-2

Référence : Shiozaki, M.; Ishida, N.; Hiraoka, T.; Maruyama, H. *Tetrahedron* **40**(10) (1984) 1795.

Formule brute : C₁₀H₁₇NO₄

P. M. (g/mole) : 215,2486

Aspect physique : solide blanc

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

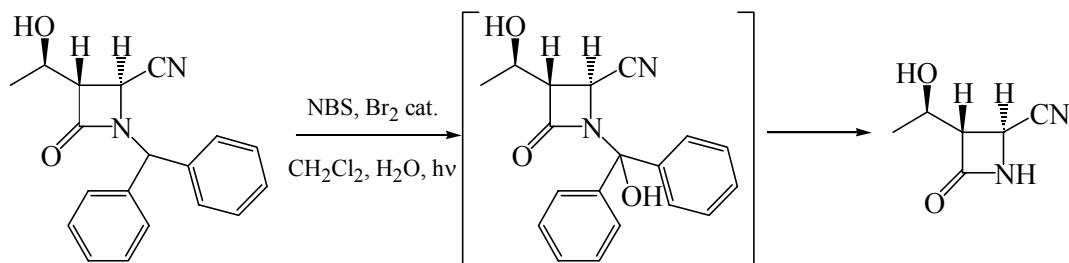
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,27	3	d	6,3
2	1,45	9	s	/
3	3,21	1	ddd	1,1; 2,5 et 3,5
4	4,18	1	d	2,5
5	4,28	1	dq	3,5 et 6,3
6	6,75	1	s l	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 21,1 (C-a); 28,0 (C-b); 49,9 (C-c); 63,4 et 64,0 (C-d); 82,5 (C-e); 168,6 (C-f); 170,5 (C-g).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3343 (NH; OH); 2977; 2936 (CH aliph.); 1765 (C=O); 1744 (C=O); 1659; 1370; 1158; 1055; 843.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 216,1 ([M+H]⁺; 3); 200,0 (3); 158,7 (43); 156,8 (100); 138,8 (26); 113,0 (12); 83,8 (49); 56,9 ([tBu]⁺; 14%).

6.7) Synthèse du *trans*-3-hydroxyéthyl-4-cyano-azétidinone **244**

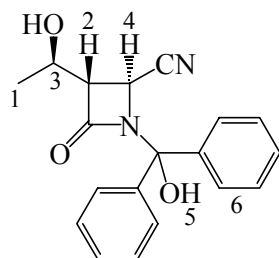


1) Protocole de la première étape

0,13 g de *N*-benzhydryl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-cyano-*trans*-azétidin-2-one (0,42 mmol; 1 équ.) est dissous dans 10 ml de dichlorométhane. On additionne, à cette solution, 5 ml d'eau, 0,097 g de *N*-bromosuccinimide (0,54 mmol; 1,3 équ.) et 0,2 ml d'une solution de 0,1 ml de brome dans 20 ml de dichlorométhane (0,019 mmol; 0,05 équ.). Ce mélange biphasique est mélangé à température ambiante sous l'irradiation de la lampe de la hotte jusqu'à ce que la solution se décolore (3 heures).

10 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés. Le mélange est extrait une fois avec un volume d'une solution de NaHSO₃ 5 %. La phase organique est concentrée sous pression réduite à température ambiante pour donner 0,15 g d'un solide jaune qui contient exclusivement le produit voulu ainsi que les restes de réactifs. Ce produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante de la déprotection.

2) Fiche analytique de la diphenylhydroxyméthyl azétidinone **240 trans**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(diphénylhydroxyméthyl)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-cyano-azétidin-2-one

Registry Number : 566202-62-8

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : C₁₉H₁₈N₂O₃

P. M. (g/mole) : 322,3628

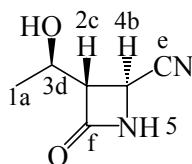
RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,27	3	d	6,2
2	3,47	1	t	3,0
3	4,29	1	dq	3,0 et 6,2
4	4,30	1	d	2,7
5	4,66	1	s l	/
6	7,2-7,7	10	m	/

3) Protocole de la deuxième étape

0,10 g du produit résultant de la première étape de synthèse est laissé à l'air pendant 24 h et donne une huile brune. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne de gel RP-18 (éluant : acétonitrile/ eau 1:1) pour donner 0,040 g d'une huile jaune (0,28 mmol; rendement isolé supérieur à 95 %).

4) Fiche analytique de l'azétidinone **244** *trans*



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-cyano-azétidin-2-one

Registry Number : 566202-64-0

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$

P. M. (g/mole) : 140,1414

Aspect physique : huile jaune

R_f (RP-18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1, révélation acide phosphomolybdique) : 0,93

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -324 ($c=0,36$; H_2O)

RMN ^1H (acétone- D_6 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,28	3	d	6,7
2	3,63	1	dd	2,4 et 5,7
3	4,15	1	dq	5,7 et 6,7
4	4,50	1	d	2,4
5	7,84	1	s 1	/

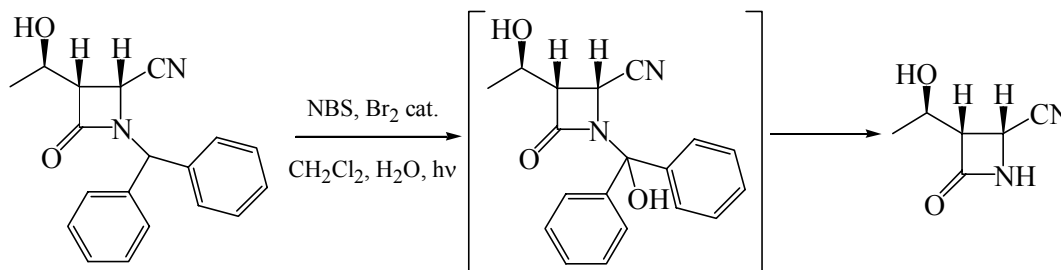
RMN ^{13}C (acétone- D_6 ; 75 MHz; 25°C) : δ 21,6 (C-a); 37,3 (C-b); 64,2 (C-c); 66,9 (C-d); 119,3 (C-e); 166,3 (C-f).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3332 (OH; NH); 2975; 2933 (CH aliph.); 2250 (CN); 1767 (C=O lactame); 1707; 1378; 1335; 1154; 1131; 1057.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$; MS-MS) : $m/e = 140,9$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 2); 80,1 (16); 69,1 (22); 53,1 (100); 41,1 (21%).

HRMS (CI, $\text{M}+1$) : 141,0668 (calc. : 141,0662).

6.8) Synthèse du *cis*-3-hydroxyéthyl-4-cyano-azétidinone **244**

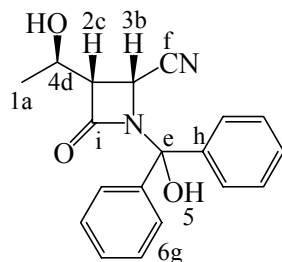


1) Protocole de la première étape

0,24 g de *N*-benzhydryl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-cyano-*cis*-azétidin-2-one (0,77 mmol; 1 éq.) est dissous dans 15 ml de dichlorométhane. On additionne, à cette solution, 7 ml d'eau, 0,17 g de *N*-bromosuccinimide (0,95 mmol; 1,2 éq.) et 0,35 ml d'une solution de 0,1 ml de brome dans 20 ml de dichlorométhane (0,034 mmol; 0,05 éq.). Ce mélange biphasique est mélangé à température ambiante sous l'irradiation de la lampe de la hotte jusqu'à ce que la solution se décolore (3 heures).

15 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés. Le mélange est extrait une fois avec un volume d'une solution de NaHSO_3 5 %. La phase organique est concentrée sous pression réduite à température ambiante pour donner 0,22 g d'un solide jaune (rendement brut : 92 %) qui contient exclusivement le produit voulu ainsi que les restes de réactifs. Ce produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante de la déprotection.

2) Fiche analytique de la diphénylhydroxyméthyl azétidinone **240 cis**



Nom IUPAC : (3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(diphénylhydroxyméthyl)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-cyano-azétidin-2-one

Registry Number : 566202-63-9

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : C₁₉H₁₈N₂O₃

P. M. (g/mole) : 322,3628

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

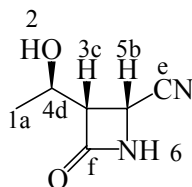
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,43	3	d	6,2
2	3,38	1	dd	5,4 et 8,1
3	4,19	1	d	5,4
4	4,39	1	dq	8,1 et 6,2
5	6,75	1	s l	/
6	7,3-7,6	10	m	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 21,4 (C-a); 41,9 (C-b); 59,2 (C-c); 65,0 (C-d); 89,1 (C-e); 116,3 (C-f); 126,6-137,6 (C-g); 139,7 et 141,1 (C-h); 165,9 (C-i).

3) Protocole de la deuxième étape

0,19 g du produit résultant de la première étape de synthèse est laissée à l'air pendant 24 h et donne une huile brune. Celle-ci est purifiée par chromatographie sur colonne de gel RP-18 (éluant : acétonitrile/ eau 1:1) pour donner 0,057 g d'une huile jaune (0,41 mmol; rendement isolé de 65 %).

4) Fiche analytique de l'azétidinone **244 cis**



Nom IUPAC : (3*S*,4*R*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-cyano-azétidin-2-one

Registry Number : 566202-65-1

Référence : Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.

Formule brute : C₆H₈N₂O₂

P. M. (g/mole) : 140,1414

Aspect physique : huile jaune

Rf (RP-18, CH₃CN/ H₂O 1:1, révélation acide phosphomolybdique) : 0,61

[α]_D²⁰ = +17,5 (*c* = 0,332; H₂O)

RMN ¹H (acétone-D₆; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,36	3	d	6,2
2	3,14	1	s l	/
3	3,56	1	dd	5,1 et 9,0
4	4,21	1	dq	9,0 et 6,2
5	4,65	1	d	5,1
6	7,96	1	s l	/

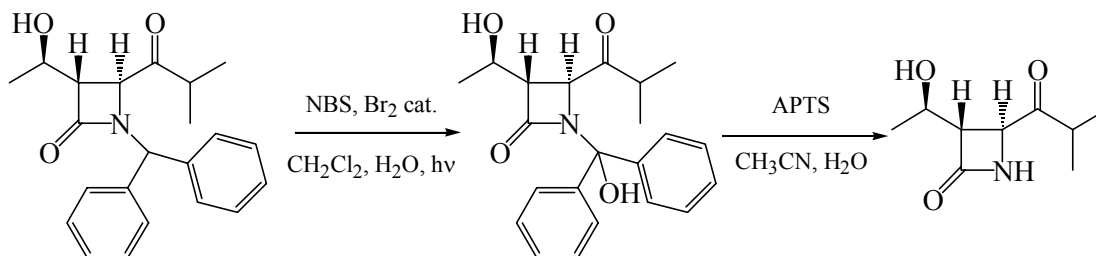
RMN ¹³C (acétone-D₆; 75 MHz; 25°C) : δ 21,8 (C-a); 39,6 (C-b); 63,3 (C-c); 65,0 (C-d); 118,0 (C-e); 166,3 (C-f).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3315 (OH; NH); 2978; 2933 (CH aliph.); 2248 (CN); 1767 (C=O lactame); 1708; 1377; 1181; 1161; 1096; 1003; 891.

Masse (CI; CH₄-N₂O; MS-MS) : *m/e* = 141,1 ([M+H]⁺; 1,8); 115,1 (1,8); 80,0 (5); 69,0 (15); 53,1 (100); 41,1 (43%).

HRMS (CI, M+1) : 141,0669 (calc. : 141,0662).

6.9) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(*iso*-propyl-oxo-méthyl)-azétidinone **242**

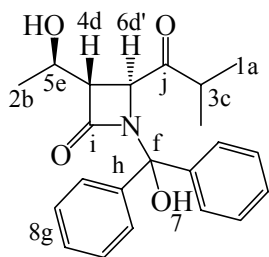


1) Protocole de la première étape

0,102 g de *N*-bromosuccinimide (0,58 mmol; 1,1 éq.) sont ajoutés à un mélange de 0,20 g de *N*-benzhydryl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(*iso*-propyl-oxométhyl)-azétidin-2-one (0,57 mmol; 1 éq.) dans 10 ml de dichlorométhane et dans 6 ml d'eau ainsi que 0,2 ml d'une solution de brome (0,01 ml de brome dans 1 ml de CH₂Cl₂). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante, pendant une nuit, sous l'irradiation de la lumière de lampe de hotte.

La solution est ensuite diluée avec un volume de CH₂Cl₂ et extraite une fois avec une solution de NaHSO₃ 5 %. La phase organique est ensuite concentrée sous pression réduite et séchée sous vide. On obtient alors 0,17 g d'un solide jaune pâle.

2) Fiche analytique de la diphenylhydroxyméthyl azétidinone **238**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-1-(diphénylhydroxyméthyl)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(2''-méthyl-1''-oxo-propyl)-azétidin-2-one

Formule brute : C₂₂H₂₅O₄N

P. M. (g/mole) : 367,4438

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,51	3	d	6,8
1'	0,92	3	d	6,8
2	1,34	3	d	6,3
3	2,47	1	sept.	6,8
4	2,84	1	dd	2,5 et 5,6
5	4,28	1	dq	5,6 et 6,3
6	4,60	1	d	2,5
7	4,68	1	s l	/
8	7,2-7,8	10	m	/

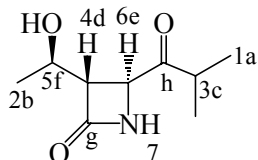
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz; 25°C) : δ 17,4 et 18,1 (C-a); 22,1 (C-b); 37,8 (C-c); 59,1 et 60,6 (C-d); 65,0 (C-e); 87,6 (C-f); 124,7-132,4 (C-g); 141,5 et 142,1 (C-h); 166,4 (C-i); 213,9 (C-j).

3) Protocole de la deuxième étape

0,17 g de *N*-diphénylhydroxyméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(*iso*-propyl-oxométhyl)-azétidin-2-one résultant de l'étape de bromation et utilisé sans purification supplémentaire sont dissous dans 4 ml d'un mélange acétone/ eau 1:1. On ajoute ensuite 0,11 g d'acide *para*-toluènesulfonique (0,57 mmol; 1 éq.). Cette solution est agitée à température ambiante à l'abri de la lumière pendant une nuit.

La solution est diluée avec un volume d'acétate d'éthyle et on ajoute du Na_2CO_3 . La solution est concentrée sous pression réduite et la partie organique est récupérée par trituration avec de l'acétone. Le produit obtenu après évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice (élution avec *i*PrOH) pour donner 0,097 g d'un solide jaune (0,52 mmol; rendement isolé = 92 %).

4) Fiche analytique de l'azétidinone 242



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(*iso*-propyloxométhyl)-azétidin-2-one

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$

P. M. (g/mole) : 185,2224

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : décomposition à partir de 165 °C

Rf (SiO₂, AcOEt, révélation acide phosphomolybdique) : 0,33
[α]_D²⁰ = +0,72 (*c* = 0,558; MeOH)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,13	3	d	6,6
1'	1,17	3	d	7,2
2	1,39	3	d	6,9
3	2,94	1	sept.	6,9
4	3,11	1	m	/
5	4,29	1	dq	6,0
6	4,42	1	d	3,0
7	6,34	1	s l	/

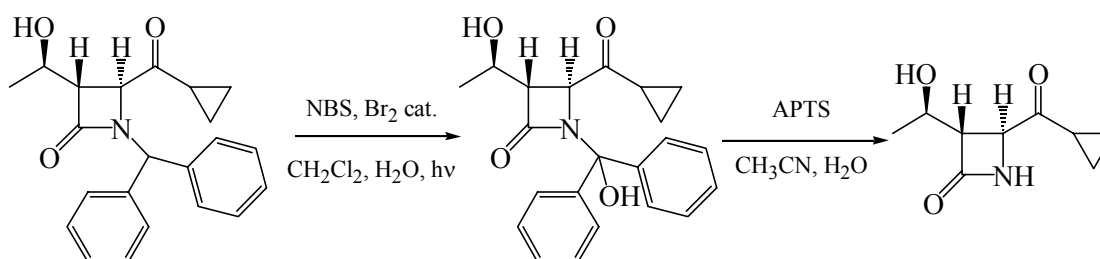
RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 17,8 et 18,7 (C-a); 21,6 (C-b); 36,9 (C-c); 55,3 (C-d); 63,4 (C-e); 64,6 (C-f); 168,4 (C-g); 212,3 (C-h).

IR (cm⁻¹) (film NaCl; FTIR) : 3500 (NH; OH); 2977; 2875 (CH aliph.); 1773 (C=O); 1706 (C=O); 1615; 1464; 1188; 992.

Masse (CI; CH₄-N₂O; MS-MS) : *m/e* = 185,9 ([M+H]⁺; 4); 124,0 (7); 100,0 (8); 86,0 (14); 69,1 (51); 55,2 (100%).

HRMS (CI, M+1) : 186,1124 (calc. : 186,1130).

6.10) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)-azétidinone **264**

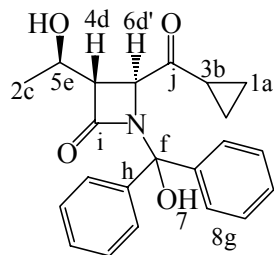


1) Protocole de la première étape

0,99 g de *N*-bromosuccinimide (5,6 mmol; 1,1 éq.) sont ajoutés à un mélange de 1,80 g d'azétidinone **261** (5,1 mmol; 1 éq.) dans 70 ml de dichlorométhane et dans 45 ml d'eau ainsi que 1,3 ml d'une solution de brome (0,1 ml dans 10 ml de CH₂Cl₂; 0,25 mmol; 0,05 éq.). Le système biphasique est agité une nuit sous la lumière de la lampe de hotte, jusqu'à ce que cela soit décoloré.

Le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane et extrait une fois avec une solution de NaHSO₃ 5 %. La phase organique est ensuite concentrée sous pression réduite à température ambiante. On obtient 1,87 g d'une huile jaune qui contient comme seule azétidinone le produit hydroxylé.

2) Fiche analytique de la diphénylhydroxyméthyl azétidinone **263**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-1-diphénylhydroxyméthyl-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-cyclopropyloxométhyl-azétidin-2-one

Formule brute : C₂₂H₂₃O₄N

P. M. (g/mole) : 325,4280

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,7-1,0	4	m	/
2	1,28	3	d	6,2
3	1,85	1	tt	4,8 et 7,7
4	2,95	1	dd	2,5 et 5,1
5	4,22	1	dq	5,1 et 5,8
6	4,62	1	d	2,5
7	5,63	1	s l	/
8	7,1-7,8	10	m	/

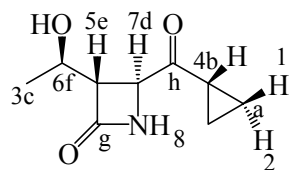
RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ 11,7 et 12,4 (C-a); 17,8 (C-b); 21,8 (C-c); 60,5 et 60,7 (C-d); 64,5 (C-e); 87,6 (C-f); 126,4-132,3 (C-g); 141,7 (C-h); 166,7 (C-i); 209,7 (C-j).

3) Protocole de la deuxième étape

En partant de 1,87 g de produit hydroxylé obtenu à l'étape précédente, et en ajoutant 70 ml d'un mélange acétone/ eau 1:1 et 0,94 g d'acide para-toluènesulfonique; on obtient après une nuit d'agitation à l'abri de la lumière et après évaporation du solvant, 2,77 g d'un solide brun.

Après purification par chromatographie sur phase inverse RP-18 (éluant : CH₃CN/ H₂O 1:3), on obtient 0,77 g d'une mousse jaune (4,2 mmol; rendement isolé = 82 %).

4) Fiche analytique de l'azétidinone **264**



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(cyclopropyloxométhyl)-azétidin-2-one

Formule brute : C₉H₁₃O₃N

P. M. (g/mole) : 183,2066

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 123,0-124,5

R_f (RP-18, CH₃CN/ H₂O 1:3, révélation acide phosphomolybdique) : 0,76

[α]_D²⁰ = +24,4 (*c* = 1,613; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,04	2	dt	7,9 et 3,1
2	1,14	2	dt	4,5 et 2,6
3	1,41	3	d	6,3
4	2,17	1	tt	7,9 et 4,5
5	3,22	1	ddd	1,6; 2,7 et 4,4
6	4,33	1	dq	6,0 et 6,0
7	4,45	1	d	2,7
8	6,56	1	s l	/

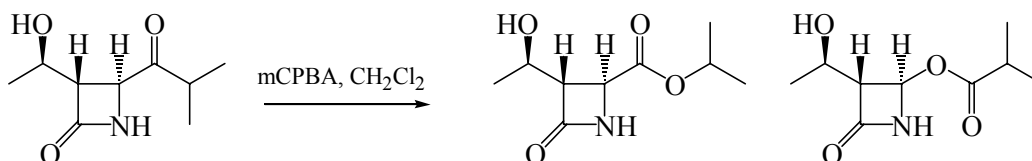
RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 12,0 et 12,2 (C-a); 17,2 (C-b); 21,9 (C-c); 57,3 (C-d); 63,7 (C-e); 65,0 (C-f); 167,2 (C-g); 207,6 (C-h).

IR (cm⁻¹) (film NaCl; FTIR) : 3309 (NH); 3012; 2971; 2930 (CH aliph.); 1750 (C=O lactame); 1701 (C=O cétone); 1397; 1127; 994.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : *m/e* = 184,3 ([M+H]⁺; 5); 148,8 (23); 71,6 (34); 60,6 (96); 58,7 (100%).

HRMS (CI, M+1) : 184,0978 (calc. : 184,0974).

6.11) Synthèse de la 3-hydroxyéthyl-4-(*iso*-propyl-oxométhoxy)-azétidinone **252** et de la 3-hydroxyéthyl-4-(*iso*-propyloxy-oxométhyl)-azétidinone **253**



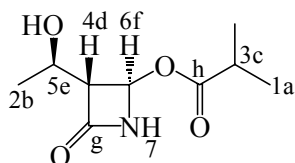
1) Protocole

0,049 g d'azétidinone **242** (0,27 mmol; 1 éq.) sont dissous dans 5 ml de CH₂Cl₂. 0,104 g d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (0,60 mmol; 2,3 éq.) est ajouté. La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant une nuit.

La solution est ensuite diluée avec 5 ml d'AcOEt et lavée une fois avec une solution de NaHSO₃ 5 %. La phase organique est séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite. On obtient 0,136 g d'un mélange d'acide *mé*ta-chlorobenzoïque et des deux régioisomères **252** et **253** dans un rapport 46:54 (déterminé par RMN du ¹H). Les deux régioisomères sont séparés sur colonne de silice (éluant : AcOEt/ CH₂Cl₂ 1:1).

2) Fiche analytique de la *iso*-propyl-oxométhoxy-azétidinone **252**

0,0244 g de **252** sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,121 mmol; rendement isolé = 46 %).



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(*iso*-propyl-oxométhoxy)-azétidin-2-one

Formule brute : C₉H₁₅O₄N

P. M. (g/mole) : 201,2218

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 47,5-55,0

R_f (silice; AcOEt/ CH₂Cl₂ 1:1; révélation UV) : 0,61

[α]_D²⁰ = +42,1 (*c* = 1,315; acétone)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,19	6	d	7,2
2	1,35	3	d	6,0
3	2,60	1	sept.	6,9
4	3,24	1	dd	1,2 et 5,7
5	4,24	1	quint.	6,0
6	5,84	1	s	/
7	7,02	1	s l	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 18,8 et 18,9 (C-a); 21,3 (C-b); 34,0 (C-c); 63,9 (C-d); 65,2 (C-e); 75,9 (C-f); 167,2 (C-g); 177,6 (C-h).

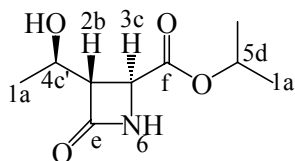
IR (cm⁻¹) (NaCl ; FTIR) : 3330 (NH; OH); 2979; 2878 (CH aliph.); 1783 (C=O); 1740 (C=O); 1576; 1306; 1148.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 201,9 ([M+H]⁺; 8); 184,2 ([M+H-H₂O]⁺; 8); 158,4 (71); 156,9 (100); 138,9 (21); 114,1 ([M-OCOC₃H₇]⁺; 14); 70,1 (14%).

HRMS (CI, M+1) : 202,1078 (calc. : 202,1079).

3) Fiche analytique de la *iso*-propyloxy-oxométhyl-azétidinone **253**

Ce produit est formé dans la même expérience que le produit précédent. Il est isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt/ CH₂Cl₂ 1:1) pour donner 0,016 g d'un solide blanc (0,080 mmol; rendement isolé = 30 %).



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-(*iso*-propyloxy-oxométhyl)-azétidin-2-one

Formule brute : C₉H₁₅O₄N

P. M. (g/mole) : 201,2218

Aspect physique : mousse blanche

R_f (silice; AcOEt/ CH₂Cl₂ 1:1; révélation acide phosphomolybdique) : 0,42

[α]_D²⁰ = -0,50 (c = 1,192; acétone)

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	1,25-1,35	3x3	3d	6,3
2	3,31	1	t	3,0
3	4,29	1	d	2,4
4	4,34	1	dq	3,3 et 6,3
5	5,09	1	sept.	6,3
6	6,61	1	s l	/

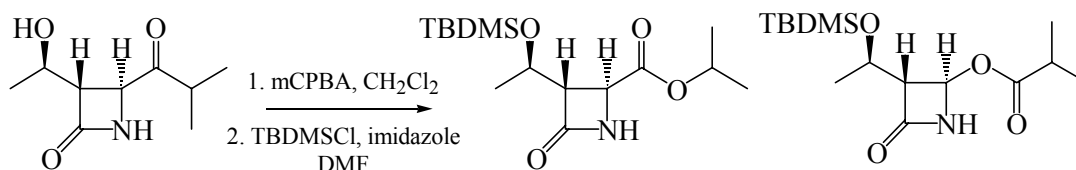
RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ 21,3; 21,8 et 21,9 (C-a); 50,0 (C-b); 64,0 (C-c); 64,5 (C-c'); 69,7 (C-d); 168,3 (C-e); 170,8 (C-f).

IR (cm⁻¹) (NaCl ; FTIR) : 3341 (NH; OH); 2967 (CH aliph.); 1749 (C=O); 1721 (C=O); 1651; 1451; 1256.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 202,0 ([M+H]⁺; 41); 185,9 (10); 158,5 (53); 156,9 (100); 138,9 (37); 114,2 (11%).

HRMS (CI, M+1) : 202,1078 (calc. : 202,1079).

6.12) Synthèse de la 3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy-éthyl)-4-(*iso*-propyl-oxométhoxy)-azétidinone et de la 3-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy-éthyl)-4-(*iso*-propyloxy-oxométhyl)-azétidinone



1) Protocole

0,18 g de *m*CPBA (1,06 mmol; 2,3 éq.) sont ajoutés à une solution de 0,087 g d'azétidinone (0,47 mmol; 1 éq.) dans 5 ml de CH₂Cl₂. La solution est maintenue sous agitation pendant une nuit à température ambiante.

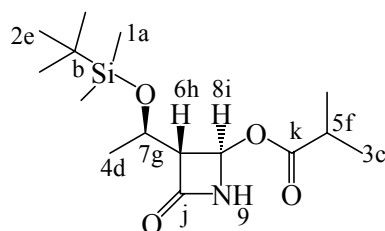
Le mélange réactionnel est dilué avec 5 ml d'AcOEt et lavé trois fois avec une solution de NaHSO₃ 5 %. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. On obtient 0,24 g d'un solide blanc qui est un mélange de **252** et **253**.

Ce solide est dissous dans 5 ml de DMF anhydre. On ajoute ensuite 0,36 g de TBDMSCl (2,34 mmol; 5 éq.) et 0,41 g d'imidazole (6,0 mmol; 12 éq.). La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 48 h.

On dilue le mélange réactionnel avec de l'AcOEt. La phase organique est ensuite lavée trois fois avec de la saumure et séchée sur MgSO₄. Après concentration sous vide, on obtient 0,194 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt/ CH₂Cl₂ 1:9).

2) Fiche analytique de la *iso*-propyl-oxométhoxy-azétidinone

0,052 g de ce produit sont obtenus sous forme d'un solide blanc (0,16 mmol; rendement isolé sur les 2 étapes = 35 %).



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-éthyl)-4-(*iso*-propyl-oxométhoxy)-azétidin-2-one

Formule brute : C₁₅H₂₉O₄NSi

P. M. (g/mole) : 315,4839

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 61,5-64,0

Rf (silice; CH₂Cl₂/ AcOEt 9:1; révélation KMnO₄) : 0,67

$[\alpha]_D^{20} = +22,8$ ($c = 2,425$; acétone)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,06	3	s	/
1'	0,08	3	s	/
2	0,87	9	s	/
3	1,19	6	d	6,6
4	1,26	3	d	6,3
5	2,58	1	sept.	6,9
6	3,19	1	dd	2,4 et 1,5
7	4,22	1	dq	3,6 et 6,3
8	5,82	1	s	/
9	6,52	1	s l	/

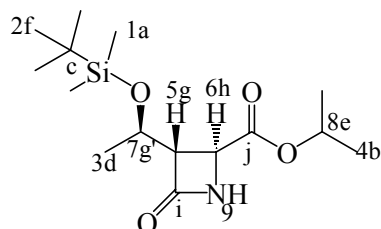
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ -5,1 et -4,2 (C-a); 18,0 (C-b); 18,7 (C-c); 22,3 (C-d); 25,7 (C-e); 33,8 (C-f); 64,0 (C-g); 65,0 (C-h); 75,2 (C-i); 166,4 (C-j); 177,3 (C-k).

IR (cm^{-1}) (NaCl ; FTIR) : 3189; 3122 (NH); 2930; 2886; 2857 (CH aliph.); 1787 (C=O); 1742 (C=O); 1464; 1244; 1148; 832.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e = 430,6$ ($[\text{M}+\text{SiMe}_2\text{tBu}]^+$; 21); 300,1 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$; 15); 272,0 (11); 258,0 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$; 22); 228,1 ($[\text{M}-\text{OCOC}_3\text{H}_7]^+$; 51); 187,9 (45); 159,0 (100%).

3) Fiche analytique de la *iso*-propyloxy-oxométhyl-azétidinone

Ce produit est formé dans la même expérience que le produit précédent. Il est isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt/ CH_2Cl_2 1:9) pour donner 0,041 g d'un solide blanc (0,13 mmol; rendement isolé sur les 2 étapes = 28 %).



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-éthyl)-4-(*iso*-propyloxy-oxométhyl)-azétidin-2-one

Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{NSi}$

P. M. (g/mole) : 315,4839

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 65,0-68,0

Rf (silice; CH_2Cl_2 / AcOEt 9:1; révélation KMnO_4) : 0,27

$[\alpha]_D^{20} = -2,6$ ($c = 3,075$; acétone)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	-0,05	6	s	/
2	0,88	9	s	/
3	1,25	3	d	6,3
4	1,27	6	t	6,3
5	3,22	1	m	/
6	4,26	1	d	2,4
7	4,29	1	m	/
8	5,09	1	sept.	6,3
9	5,83	1	s l	/

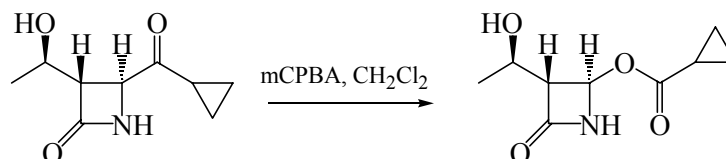
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz; 25°C) : δ -4,9 et -4,2 (C-a); 18,1 (C-b); 18,8 (C-c); 21,8 (C-d); 22,5 (C-e); 25,9 (C-f); 64,6 (C-g); 65,2 (C-g'); 69,4 (C-h); 167,7 (C-i); 171,2 (C-j).

IR (cm^{-1}) (NaCl ; FTIR) : 3257 (NH); 2965; 2931; 2857 (CH aliph.); 1777 (C=O); 1736 (C=O); 1464; 1376; 1250; 1138; 1065; 826.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e = 344,2$ (18); 316,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 16); 300,1 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$; 30); 274,0 (92); 258,0 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$; 49); 232,0 (46); 216,0 (27); 183,9 (51); 158,9 (43); 85,6 (72); 83,8 (100); 79,9 (89%).

HRMS (CI, M+1) : 202,1078 (calc. : 202,1079).

6.13) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthoxy)-azétidinone **265**

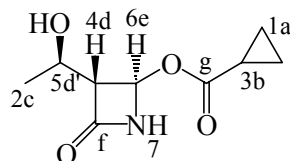


1) Protocole

0,49 g de *m*CPBA (2,8 mmol; 2 éq.) sont ajoutés à une solution de 0,26 g d'azétidinone (1,44 mmol; 1 éq.) dans 10 ml de CH_2Cl_2 . La solution est maintenue sous agitation pendant une nuit à température ambiante.

La phase organique est concentrée sous vide. On obtient 0,76 g d'un solide blanc qui est séparé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2:3) pour donner 0,25 g d'un solide blanc (1,28 mmol; rendement = 89 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-hydroxyéthyl)-4-cyclopropyloxométhoxy-azétidin-2-one

Formule brute : C₉H₁₃O₄N

P. M. (g/mole) : 199,2060

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 123,5-125,5

Rf (RP-18, CH₃CN/ H₂O 1:3, révélation acide phosphomolybdique) : 0,39

Rf (silice; AcOEt/ CH₂Cl₂ 2:3; révélation KMnO₄) : 0,26

[α]_D²⁰ = +39,6 (*c* = 2,7; acétone)

RMN ¹H (aceton-D₆; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,9-1,0	4	m	/
2	1,27	3	d	6,3
3	1,68	1	m	/
4	3,15	1	dd	1,5 et 5,7
5	4,09	1	dq	5,7 et 6,3
6	5,90	1	s	/
7	7,98	1	s 1	/

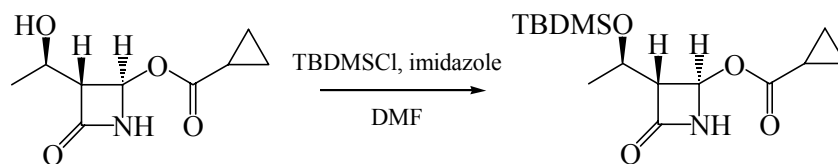
RMN ¹³C (aceton-D₆; 75 MHz; 25°C) : δ 9,0 et 9,1 (C-a); 13,2 (C-b); 22,1 (C-c); 64,3 (C-d); 66,0 (C-e); 76,5 (C-f); 166,8 (C-g); 175,0 (C-h).

IR (cm⁻¹) (NaCl ; FTIR) : 3311 (NH; OH); 3017; 2973; 2933 (CH aliph.); 1769 (C=O); 1732 (C=O); 1378; 1160; 1034; 862.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : *m/e* = 199,9 ([M+H]⁺; 25); 182,0 ([M+H-H₂O]⁺; 47); 155,9 (100); 113,9 ([M-OCOC₃H₅]⁺; 44); 86,6 (69); 70 (65%).

HRMS (CI, M+1) : 200,0920 (calc. : 200,0923).

6.14) Synthèse du 3-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy-éthyl)-4-(cyclopropyl-oxo-méthoxy)-azétidinone **266**

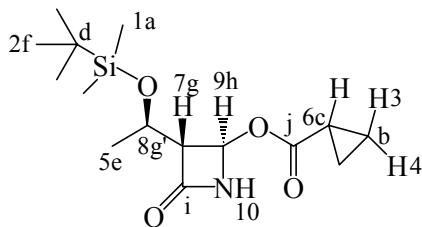


1) Protocole

0,076 g de TBDMSCl (0,5 mmol; 4 éq.) et 0,09 g d'imidazole (1,3 mmol; 12 éq.) sont ajoutés à une solution de 0,022 g d'azétidinone (0,11 mmol; 1 éq.) dans 3 ml de DMF anhydre. La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 48 h.

On dilue le mélange réactionnel avec de l'AcOEt. La phase organique est ensuite lavée trois fois avec de la saumure, séchée sur MgSO₄, concentrée sous pression réduite pour donner 0,033 g de solide blanc (0,106 mmol; rendement = 95 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(1'-*tert*-butyl-diméthylsilyloxyéthyl)-4-(cyclopropyl-oxo-méthoxy)-azétidin-2-one

Formule brute : C₁₅H₂₇O₄NSi

P. M. (g/mole) : 313,4681

Aspect physique : cristaux blancs

Point de fusion (°C) : 105,0-107,0

R_f (silice, cyclohexane/ AcOEt 5:2, révélation UV) : 0,60

[α]_D²⁰ = +49,0 (*c* = 0,986; CHCl₃)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,05 et 0,07	2x3	2s	/
2	0,85	9	s	/
3	0,94	2	ddd	3,6; 4,5 et 7,8
4	1,03	2	dt	3,6; 4,5
5	1,25	3	d	6,3
6	1,63	1	tt	4,5 et 7,8
7	3,19	1	dd	1,2 et 3,6
8	4,22	1	dq	3,6 et 6,3
9	5,83	1	s	/
10	6,48	1	s l	/

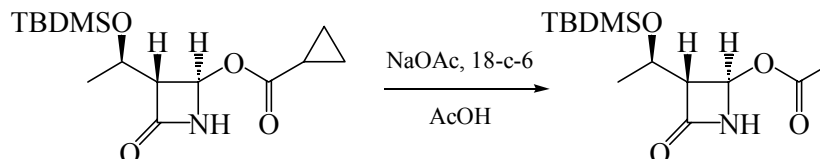
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ -4,22 (C-a); 9,14 et 9,24 (C-b); 12,8 (C-c); 18,0 (C-d); 22,4 (C-e); 25,7 (C-f); 63,9 (C-g); 65,0 (C-g'); 75,0 (C-h); 166,4 (C-i); 175,0 (C-j).

IR (cm^{-1}) (NaCl; FTIR) : 3111 (NH); 2954; 2930; 2857 (CH aliph.); 1779 (C=O); 1735 (C=O); 1392; 1161; 1076; 837.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : m/e = 428,4 ($[\text{M}+\text{SiMe}_2\text{tBu}]^+$; 8); 298,1 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$; 17); 269,9 (20); 256,0 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$; 30); 228,1 ($[\text{M}-\text{OCOC}_3\text{H}_5]^+$; 43); 159,0 (100%).

HRMS (CI, $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2$) : 228,1416 (calc. : 228,1420).

6.15) Synthèse de l'acétoxyazétidinone **1**

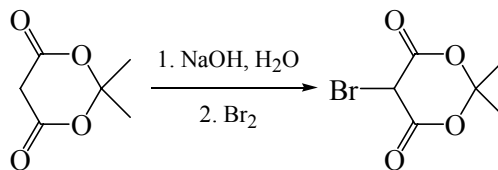


0,0084 g d'acétate de sodium (0,1 mmol; 3 équ.) et 0,026 g d'éther couronne 18-c-6 (0,097 mmol; 3 équ.) sont ajoutés à une solution de 0,011 g d'azétidinone (0,033 mmol; 1 équ.) dans 1,5 ml d'acide acétique. La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 18 h.

La phase organique est concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/ AcOEt 5:1) pour donner 0,0065 g d'un solide blanc (0,023 mmol; conversion = 68 %). Le produit de départ est récupéré.

7) Synthèse des azétidinones maloniques

7.1) Synthèse de l'acide de Meldrum bromé 317

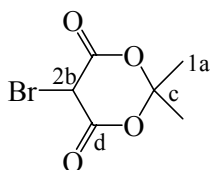


1) Protocole

0,52 g d'acide de Meldrum (3,6 mmol; 1 éq.) sont mis en suspension dans 2 ml d'eau. 0,14 g de NaOH (3,5 mmol; 1 éq.), dissous dans 1 ml d'eau, sont ensuite ajoutés goutte à goutte pendant une demi-heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation jusqu'à dissolution complète de l'acide de Meldrum. 0,2 ml de brome (0,62 g; 3,9 mmol; 1,05 éq.) sont ajoutés en une fois. Un précipité se forme. Le mélange est maintenu sous agitation pendant une heure.

Le précipité est filtré. La phase aqueuse est extraite deux fois avec du CH₂Cl₂. Le précipité et les phases organiques sont regroupés et concentrés sous pression réduite pour donner 0,78 g d'un produit blanc (3,5 mmol; rendement = 96 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 5-bromo-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione

Registry Number : 66145-20-8

Référence : Crooy, P.; De Neys, R.; Eliaers, J.; Liveyns, R.; Simonet, G.; Vandeveld, J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **86(12)** (1977) 991.

Formule brute : C₆H₇O₄Br

P. M. (g/mole) : 223,0229

Aspect physique : solide blanc

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

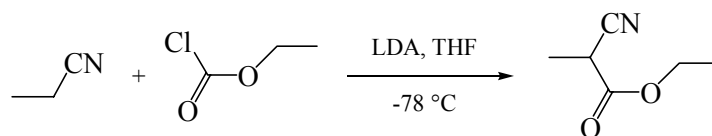
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité
1	1,84	3	s
1'	1,94	3	s
2	5,13	1	s

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 27,7 et 28,0 (C-a); 34,0 (C-b); 107,2 (C-c); 160,8 (C-d).

IR (cm^{-1}) (NaCl ; FTIR) : 3515; 3012; 2923 (CH aliph.); 2647; 1744 (C=O); 1389; 1296; 1084.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e = 224,9$ ($[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$; 38); 223,0 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$; 40); 203,1 (49); 145,0 ($[\text{M}-\text{Br}]^+$; 47); 117,0 (100); 59,1 (37%).

7.2) Synthèse du composé malonitrile

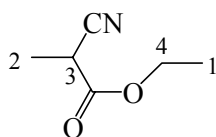


1) Protocole

Une solution de 0,65 ml de propionitrile (9,1 mmol; 1 éq.) dans 25 ml de THF est refroidie à -78 °C. 10,7 ml de LDA 2 M (21,4 mmol; 2,35 éq.) sont additionnés goutte à goutte en 10 minutes. Un précipité blanc se forme. Le mélange est maintenu sous agitation à cette température pendant 50 minutes, puis amené à température ambiante pendant encore 50 minutes. Une solution de 0,98 ml d'éthylchloroformate (10,0 mmol; 1,1 éq.) dans 15 ml de THF est alors additionné. Le mélange réactionnel est ramené à -78°C. La réaction est stoppée après 2 heures.

Après dilution avec de l'éther, le mélange réactionnel est lavé avec une solution de NH_4Cl 5 %. La phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner un liquide jaune. Le produit est purifié par distillation sous vide pour donner un liquide transparent (1,05 g; 8,3 mmol; rendement = 91 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : 2-cyano-propanoate d'éthyle

Registry Number : 1572-99-2

Formule brute : $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$

P. M. (g/mole) : 127,1426

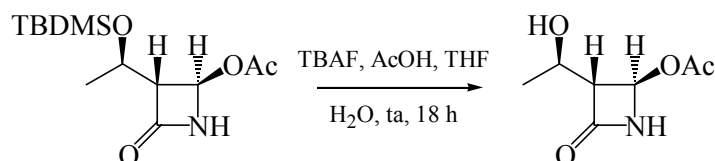
Aspect physique : liquide transparent

Rf (silice; hexane/ AcOEt 7:3; révélation KMnO₄) : 0,70

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,23	3	t	7,1
2	1,50	3	d	7,4
3	3,51	1	q	7,4
4	4,17	2	q	7,1

7.3) Synthèse du 4-acétoxy-3-hydroxyéthyl-azétidinone 329

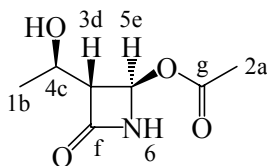


1) Protocole

5,01 g d'acétoxyazétidinone (17,4 mmol; 1 éq.) est dissous dans 100 ml d'un mélange d'acide acétique, de THF et d'eau (3:1:1). 11,02 g de TBAF trihydraté (35 mmol; 2 éq.) est alors ajouté et la solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant une nuit.

Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 1:1) pour donner 2,32 g d'un solide blanc (13,4 mmol; rendement = 77 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3*R*,4*R*,5*R*)-4-acétoxy-3-(1'-hydroxyéthyl)-azétidin-2-one

Registry Number : 82938-53-2

Référence : Kobayashi, Y.; Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron* **48(1)** (1992) 55.

Formule brute : C₇H₁₁O₄N

P. M. (g/mole) : 173,1682

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 114,0-115,0

Rf (silice; AcOEt; révélation acide phosphomolybdique) : 0,48
 $[\alpha]_D^{20}$ = +44,8 (c = 0,663; acétone)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,33	3	d	6,3
2	2,12	3	s	/
3	3,22	1	dd	1,5 et 5,7
4	4,21	1	dq	5,7 et 6,3
5	5,82	1	d	1,5
6	6,88	1	s l	/

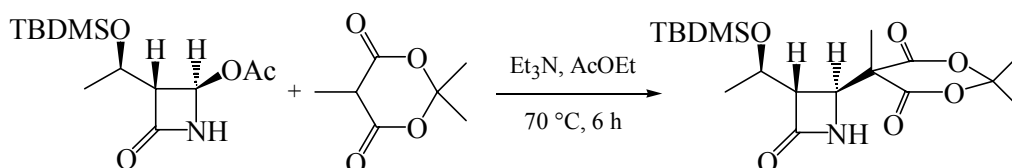
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 20,9 (C-a); 21,2 (C-b); 63,7 (C-c); 65,0 (C-d); 75,5 (C-e); 166,5 (C-f); 171,2 (C-g).

IR (cm^{-1}) (NaCl ; FTIR) : 3430; 3320 (NH; OH); 2975; 2935 (CH aliph.); 1770 (C=O); 1732 (C=O); 1375; 1237; 1036.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : m/e = 173,8 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 18); 155,9 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 5); 129,8 ($[\text{M}-\text{O}=\text{C}=\text{NH}_2]^+$; 36); 113,8 ($[\text{M}-\text{OCOCH}_3]^+$; 38); 87,8 (40); 69,9 (100%).

HRMS (CI, $\text{M}+1$) : 174,0771 (calc. : 174,0766).

7.4) Couplage de l'azétidinone silylée et de l'acide de Meldrum

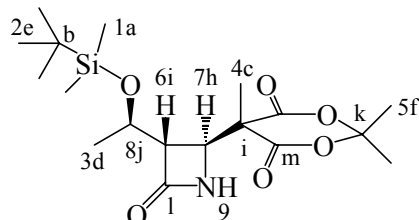


1) Protocole

2,98 g d'acétoxyazétidinone (10,4 mmol; 1 éq.) est dissous dans 200 ml d'AcOEt. 35 ml de triéthylamine et 4,90 g d'acide de Meldrum méthylé (31 mmol; 3 éq.) sont ajoutés. La solution est agitée à 70 °C pendant 6 heures.

La solution est lavée trois fois avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide pour donner 4,80 g d'une huile brune. Ce produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 5:2) pour donner 3,51 g d'un solide blanc (9,1 mmol; rendement = 88 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3'S,4'S,1''R)-5-[3'-(1''-tert-butylidiméthylsilyloxyéthyl)-4'-oxo-azétidin-2'-yl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]-dioxane-4,6-dione

Registry Number : 156630-83-0

Référence : Jacopin, C.; Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **57**(52) (2001) 10383.

Formule brute : C₁₈H₃₁O₆NSi

P. M. (g/mole) : 385,5320

Aspect physique : cristaux blancs

Point de fusion (°C) : 87,0-88,0

Rf (silice, hexane/AcOEt 7:3, révélation acide phosphomolybdique) : 0,26

[α]_D²⁰ = -22,3 (c = 1,172; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

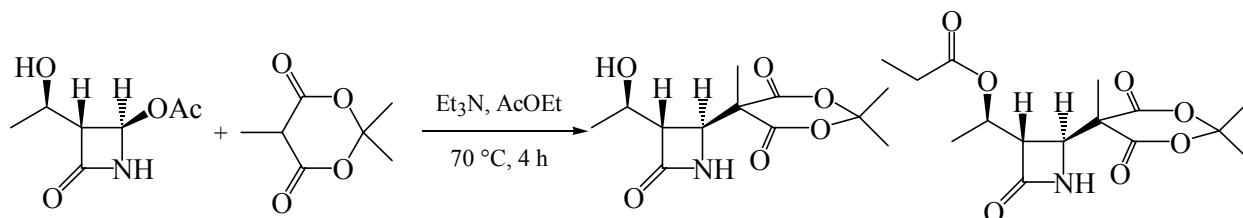
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,05 et 0,06	6	2 s	/
2	0,85	9	s	/
3	1,17	3	d	6,3
4	1,61	3	s	/
5	1,73 et 1,77	6	2 s	/
6	3,54	1	dd	2,1 et 3,7
7	4,15	1	d	2,0
8	4,23	1	m	/
9	6,11	1	s l	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 50 MHz; 25°C) : δ -5,0 et -4,5 (C-a); 17,8 (C-b); 18,6 (C-c); 22,7 (C-d); 25,7 (C-e); 28,2 et 29,9 (C-f); 50,9 (C-g); 55,6 (C-h); 61,2 (C-i); 64,7 (C-j); 105,4 (C-k); 167,7 (C-l); 168,4 et 168,8 (C-m).

IR (cm⁻¹) (KBr; FTIR) : 3208 (N-H); 2963; 2365 (C-H aliph.); 1768 (C=O lactame); 1742 (C=O ester); 1289; 1073; 963; 835.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 386,5 ([M+H]⁺; 22); 370,5 (39); 328,5 (100); 285,3 (64); 241,3 (17); 159,2 (10%).

7.5) Couplage de l'azétidinone *O*-déprotégée et de l'acide de Meldrum

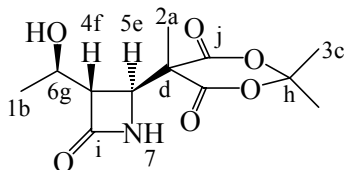


1) Protocole

A une solution de 1,75 g d'acétoxyazétidinone (10,1 mmol; 1 éq.) dans 150 ml d'AcOEt, on ajoute 2,40 g d'acide de Meldrum méthylé (15,2 mmol; 1,5 éq.) et 25 ml de triéthylamine. La solution est maintenue sous agitation à 70 °C pendant 4 heures.

La solution est ensuite lavée trois fois avec de la saumure. Le solvant est évaporé pour donner 1,13 g d'un mélange qui contient 71 % de produit voulu et 29 % de produit secondaire (dosage par RMN). Ce mélange est séparé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/ AcOEt 5:1) pour donner 0,44 g d'un solide blanc (1,6 mmol; rendement = 16 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : (3'*S*,4'*S*,1''*R*)-5-{3'-[1''-hydroxyéthyl]-4'-oxo-azétidin-2'-yl}-2,2,5-triméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione

Registry Number : 155856-25-0

Référence : Choi, W. B.; Shinkai, I.; Humphrey, G. R.; Thompson, A. S.; Reider, P. J.; Volante, R. P. *Eur. Pat. Appl.* (1994) EP 589626.

Formule brute : C₁₂H₁₇O₆N

P. M. (g/mole) : 271,2694

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 118,0-121,0

Rf (silice; AcOEt/cyclohexane 1:1; révélation KMnO₄) : 0,16

[α]_D²⁰ = -13,1 (*c* = 0,245; CHCl₃)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,28	3	d	6,9
2	1,63	3	s	/
3	1,74 et 1,77	6	2s	/
4	3,57	1	dd	2,1 et 6,0
5	4,13	1	d	2,1
6	4,14	1	m	/
7	6,46	1	s l	/

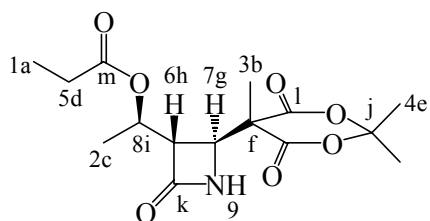
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 18,2 (C-a); 22,0 (C-b); 28,6 et 29,8 (C-c); 50,4 (C-d); 55,8 (C-e); 60,5 (C-f); 65,2 (C-g); 105,6 (C-h); 167,0 (C-i); 168,6 et 169,8 (C-j).

IR (cm^{-1}) (NaCl ; FTIR) : 3334 (O-H); 2977; 2929 (C-H aliph.); 1761; 1740 (C=O); 1383; 1295; 1204; 1065.

Masse (ESI) : m/e = 293,9 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$; 100); 271,9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 20); 206,1 (59); 188,0 (25); 102,0 (7%).

3) Fiche analytique du produit secondaire 330

Ce produit est formé conjointement avec l'azétidinone avec l'alcool libre. Après séparation par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 5:1), on obtient 0,21 g d'un solide blanc (0,66 mmol; rendement = 6,5 %).



Nom IUPAC : (3'S,4'S,1''R)-5-[3'-(1''-propanoyloxyéthyl)-4'-oxo-azétidin-2'-yl]-2,2,5-triméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione

Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}$

P. M. (g/mole) : 327,3334

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion ($^{\circ}\text{C}$) : 127,5-129,0

R_f (silice; AcOEt/cyclohexane 1:1; révélation KMnO_4) : 0,46

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -2,8 (c = 1,290; CHCl_3)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz; 25°C) :

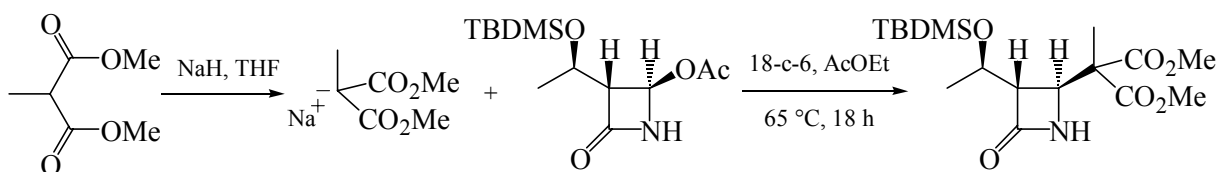
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	1,11	3	t	7,4
2	1,36	3	d	6,3
3	1,60	3	s	/
4	1,73 et 1,76	6	2s	/
5	2,30	2	q	7,5
6	3,66	1	dd	2,1 et 7,8
7	4,08	1	d	2,1
8	5,18	1	dq	6,9 et 8,1
9	6,31	1	s l	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ 8,8 (C-a); 18,2 (C-b); 18,5 (C-c); 27,5 (C-d); 28,2 et 29,7 (C-e); 50,4 (C-f); 57,2 (C-g); 58,4 (C-h); 67,7 (C-i); 105,4 (C-j); 165,4 (C-k); 167,9 et 168,0 (C-l); 173,4 (C-m).

IR (cm^{-1}) (NaCl ; FTIR) : 3293 (NH); 2983; 2936; 2917 (CH aliph.); 2850 (O-C-H); 1775 (C=O); 1741 (C=O); 1384; 1295; 1201.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e = 328,1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 100); 270,0 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$; 38); 195,7 (18); 152,9 (56); 95,9 (23%).

7.6) Couplage de l'azétidinone silylée avec le méthylmalonate de diméthyle

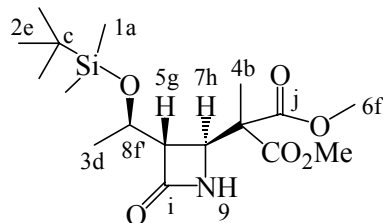


1) Protocole

0,14 g de NaH (dispersion dans l'huile à 60%; 3,5 mmol; 2 éq.) est ajouté à une solution de 0,51 g de composé malonique (3,5 mmol; 2 éq.) dans 10 ml de THF anhydre. Après une heure, le sel est concentré sous vide et récupéré sous forme solide. Ce sel est additionné à une solution de 0,50 g d'acétoxyazétidinone (1,7 mmol; 1 éq.) dans 50 ml d'AcOEt ainsi que 0,50 g d'éther couronne 18-c-6 (1,89 mmol; 1,1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à 65 °C pendant une nuit.

Le mélange réactionnel est lavé trois fois avec de la saumure, séché sur MgSO_4 et concentré sous vide. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant hexane/AcOEt 7:3) pour donner 0,65 g d'un solide blanc (1,7 mmol; rendement quantitatif).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : diméthyl ester de l'acide (3'S,4'S,1'R)-2-[3'-(1''-tert-butyl diméthylsilyloxyéthyl)-4'-oxo-azétidin-2'-yl]-2-méthyl-malonique

Registry Number : 157992-72-8

Référence : Jacopin, C.; Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **57**(52) (2001) 10383.

Formule brute : C₁₇H₃₁O₆NSi

P. M. (g/mole) : 373,5205

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 122,0-122,5

Rf (silice, hexane/AcOEt 7:3, révélation acide phosphomolybdique) : 0,33

[α]_D²⁰ = -7,6 (c= 1,082; CHCl₃)

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,03	6	s	/
2	0,84	9	s	/
3	1,09	3	d	6,3
4	1,44	3	s	/
5	2,97	1	dd	2,4 et 2,4
6	3,72	3	s	/
6'	3,73	3	s	/
7	4,13	1	d	2,1
8	4,17	1	m	/
9	6,11	1	s l	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ -5,0 et -4,4 (C-a); 16,5 (C-b); 21,0 (C-c); 22,4 (C-d); 25,7 (C-e); 52,5 (C-f); 52,8 (C-f); 59,9 (C-g); 64,6 (C-h); 167,7 (C-i); 170,9 (C-j).

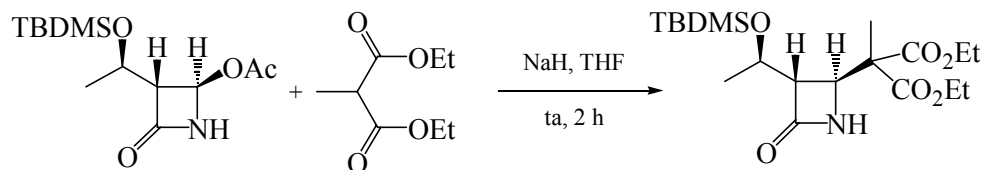
IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3162 (N-H); 2958; 2927; 2892; 2855 (C-H aliph.); 1769 (C=O); 1738 (C=O); 1378; 1256; 1117; 1057.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 374,2 ([M+H]⁺; 44); 358,2 ([M-CH₃]⁺; 23); 316,1 (16); 231,1 (12); 199,0 (17); 88,9 (100%).

Calculé : C (54,67%); H (8,37%); N (3,75%).

Trouvé : C (54,82%); H (8,48%); N (3,73%).

7.7) Couplage de l'azétidinone silylée avec le méthylmalonate de diéthyle

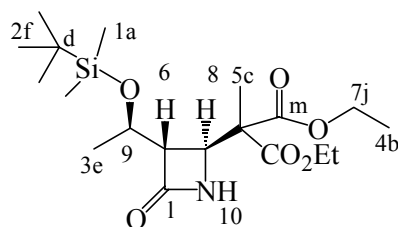


1) Protocole

0,19 g de NaH (dispersion à 60 % dans une huile; 4,75 mmol; 1,4 éq.) est lavé avec 15 ml d'hexane sec. Il est ensuite dissous dans 4 ml de THF anhydre. 0,79 g de dérivé malonique (4,53 mmol; 1,3 éq.) en solution dans 4 ml de THF anhydre est ajouté goutte à goutte pendant 15 minutes. La solution est agitée pendant une demi-heure. 1 g d'acétazyétidinone (3,48 mmol; 1 éq.) en solution dans 8 ml de THF anhydre est ajouté à la solution. La réaction est poursuivie pendant une heure à température ambiante.

Le milieu réactionnel est lavé avec une solution saturée de NH_4Cl , puis trois fois avec de la saumure, séché sur MgSO_4 et concentré sous vide. Le produit brut (1,26 g) est purifié par recristallisation dans l'hexane pour donner 0,52 g de cristaux blancs (1,30 mmol; rendement = 37 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : diéthyl ester de l'acide (3'S,4'S,1'R)-2-[3'-(1"-tert-butyl diméthylsilyloxyéthyl)-4'-oxo-azétidin-2'-yl]-2-méthyl-malonique

Registry Number : 150193-39-8

Référence : Miura, T.; Murayama, T.; Yoshida, A.; Kobayashi, T. *Eur. Pat. Appl.* (1993) EP 546742.

Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{NSi}$

P. M. (g/mole) : 401,5741

Aspect physique : cristaux blancs

Point de fusion (°C) : 103,0-104,0

Rf (silice, hexane/AcOEt 7:3, révélation acide phosphomolybdique) : 0,6

$[\alpha]_D^{20} = +3,57$ ($c=0,93$; CH_2Cl_2)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,06	6	s	/
2	0,87	9	s	/
3	1,13	3	d	6,4
4	1,25	3	t	7,1
4'	1,27	3	t	7,1
5	1,45	3	s	/
6	3,00	1	m	/
7; 8; 9	4,1-4,3	6	m	/
10	5,95	1	s l	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ -4,7 et -4,0 (C-a); 14,2 et 14,4 (C-b); 17,0 (C-c); 18,2 (C-d); 22,8 (C-e); 26,0 (C-f); 52,9 (C-g); 56,1 (C-h); 60,3 (C-i); 62,1 et 62,2 (C-j); 65,0 (C-k); 168,1 (C-l); 170,9 et 171,0 (C-m).

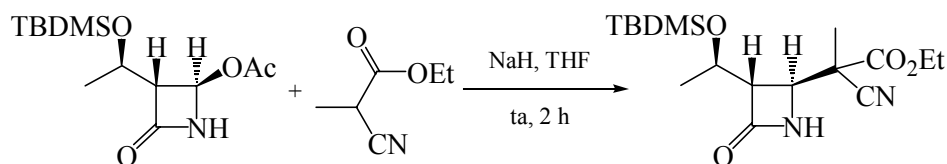
IR (cm^{-1}) (KBr; FTIR) : 3418 (N-H); 2979; 2952; 2933; 2894; 2856 (C-H aliph.); 1768 (C=O lactame); 1733 (C=O ester); 1250; 1112; 838; 776.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : $m/e = 402,3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 9); 383,3 (;26); 355,2 (;100); 337,2 (; 56); 297,1 (; 22); 228,1 (; 20); 159,1 (; 29%).

Calculé : C (56,83%); H (8,78%); N (3,49%).

Trouvé : C (56,55%); H (8,69%); N (3,36%).

7.8) Couplage de l'azétidinone silylée avec le composé malonitrile

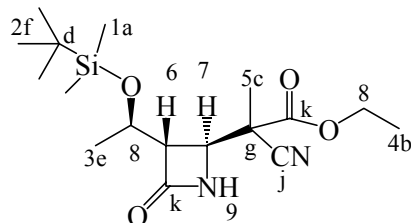


1) Protocole

0,11 g de NaH 60 % (2,7 mmol; 1,4 équ.) est lavé avec 15 ml d'hexane sec. Il est dissous dans 12 ml de THF. 0,32 g de composé malonitrile (2,5 mmol; 1,3 équ.) sont ajoutés goutte à goutte pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une demi-heure. 0,55 g d'acétoxyazétidinone (1,9 mmol; 1 équ.) sont alors ajoutés. La réaction est poursuivie pendant une heure à température ambiante.

Le mélange réactionnel est ensuite lavé une fois avec une solution de NH_4Cl et trois fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite pour donner 0,604 g de produit brut. Ce produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/ AcOEt 9:1) pour donner 0,32 g d'un solide blanc présentant un mélange de 2 diastéréoisomères (0,9 mmol; rendement = 48 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : éthyl ester de l'acide (3'S,4'S,1'R)-{3'-[1''-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy)-éthyl]-4'-oxo-azetidin-2'-yl}-cyano-méthyl-acétique

Formule brute : C₁₇H₃₀O₄N₂Si

P. M. (g/mole) : 354,5205

Aspect physique : solide blanc

Rf (silice; hexane/ AcOEt 7:3; révélation acide phosphomolybdique) : 0,76

RMN ¹H (CDCl₃; 300 MHz; 25°C) :

2 diastéréoisomères dans un rapport 57/43

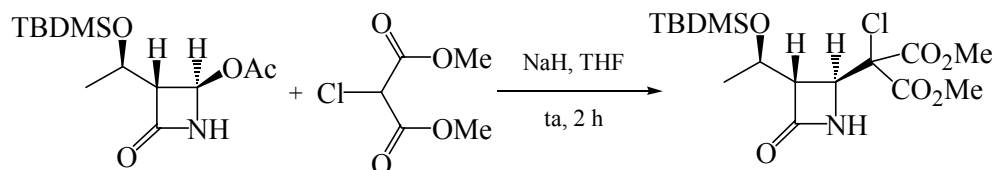
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,02-0,05	6	m	/
2	0,87 et 0,88	9	2 s	/
3 min.	1,20	3H min.	d	6,3
3 maj.	1,26	3H maj.	d	6,0
4 maj.	1,35	3H maj.	t	7,2
4 min.	1,36	3H min.	t	7,2
5 min.	1,64	3H min.	s	/
5 maj.	1,66	3H maj.	s	/
6 min.	3,17	1H min.	dd	2,1 et 5,1
6 maj.	3,22	1H maj.	t	2,4
7 min.	3,95	1H min.	d	2,4
7 maj.	4,11	1H maj.	d	2,1
8	4,2-4,4	3H	m	/
9	6,18 et 6,22	1H	2 s l	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 75 MHz; 25°C) : δ -4,7; -4,5 et -4,0 (C-a); 14,3 (C-b); 18,2 et 19,6 (C-c); 21,0 (C-d); 22,9 et 23,2 (C-e); 26,0 (C-f); 46,6 et 47,8 (C-g); 53,5 et 54,2 (C-h); 61,9 et 62,7 (C-i); 63,8 et 64,4 (C-i'); 65,3 (C-i''); 117,4 et 118,2 (C-j); 167,0; 167,4 et 168,0 (C-k).

IR (cm⁻¹) (NaCl; FTIR) : 3281 (NH); 2960; 2933 (CH aliph.); 2860 (O-C-H); 2205 (CN); 1779 (C=O azétidinone); 1745 (C=O esters); 1474; 1258 (Si-Me); 1065; 841.

Masse (CI; CH₄-N₂O) : m/e = 355,2 ([M+H]⁺; 7); 263,1 (100); 228,1 ([M-MeC(CN)CO₂Et]⁺; 18); 159,1 (27%).

7.9) Couplage de l'azétidinone silylée avec le composé chloromalonique

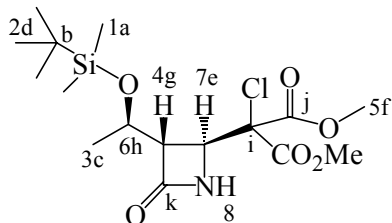


1) Protocole

0,098 g de NaH 60 % (2,5 mmol; 1,4 éq.) est lavé avec 15 ml d'hexane sec. Il est dissous dans 12 ml de THF. 0,40 g de composé chloromalonique (2,3 mmol; 1,3 éq.) sont ajoutés goutte à goutte pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une demi-heure. 0,50 g d'acétoxyazétidinone (1,7 mmol; 1 éq.) sont alors ajoutés. La réaction est poursuivie pendant une heure à température ambiante.

Le mélange réactionnel est ensuite lavé une fois avec une solution de NH_4Cl et trois fois avec de la saumure. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite pour donner 0,79 g de produit brut. Ce produit est purifié par recristallisation dans l'hexane pour donner 0,58 g d'un solide blanc (1,5 mmol; rendement = 85 %).

2) Fiche analytique



Nom IUPAC : diméthyl ester de l'acide (3'*S*,4'*S*,1''*R*)-2-chloro-2-{3'-[1''-(tert-butyl-diméthylsilyloxy)-éthyl]-4'-oxo-azétidin-2'-yl}-malonique

Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{NSiCl}$

P. M. (g/mole) : 393,9388

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 144,0-146,0

Rf (silice; hexane/ AcOEt 7:3; révélation acide phosphomolybdique) : 0,53

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11,7$ ($c = 1,015$; CH_2Cl_2)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

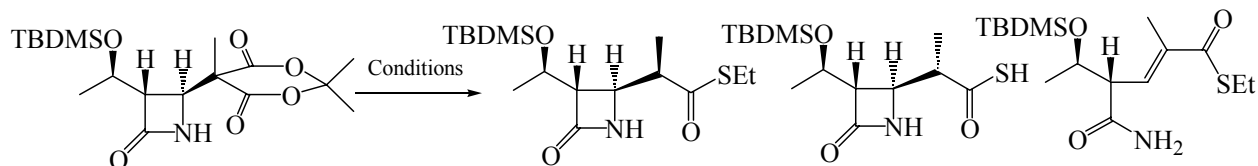
Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,07	6	s	/
2	0,88	9	s	/
3	1,07	3H	d	6,4
4	3,19	1H	dd	1,8 et 2,3
5	3,85 et 3,87	6H	2 s	/
6	4,26	1H	dq	2,3 et 6,5
7	4,46	1H	d	1,8
8	6,02	1H	s l	/

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ -5,1 et -4,4 (C-a); 18,0 (C-b); 22,3 (C-c); 25,7 (C-d); 52,4 (C-e); 54,1 et 54,3 (C-f); 61,0 (C-g); 63,8 (C-h); 70,8 (C-i); 165,8 et 166,4 (C-j); 167,2 (C-k).

IR (cm^{-1}) (NaCl ; FTIR) : 3454 (NH); 2976; 2926 (CH aliph.); 2856 (O-C-H); 1772 (C=O azétidinone); 1745 (C=O esters); 1262 (Si-Me).

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : m/e = 396,3 ($[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$; 34); 394,2 ($[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$; 100); 380,3 ($[\text{M}(^{35}\text{Cl})-\text{CH}_3]^+$; 24); 378,2 ($[\text{M}(^{37}\text{Cl})-\text{CH}_3]^+$; 61); 338,2 (10); 336,1 (28%).

7.10) Synthèse des deux diastéréoisomères de l'azétidinone

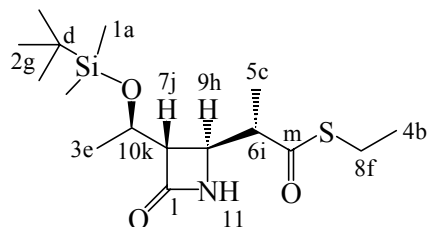


1) Protocole permettant d'obtenir le composé **313 α**

0,20 g d'azétidinone **115** (0,52 mmol; 1 éq.) et 0,061 g de DMAP (0,50 mmol; 1 éq.) sont dissous dans 5 ml d'éthanethiol. Le mélange réactionnel est chauffé à 40 °C pendant 18 heures.

La solution est diluée avec de l'AcOEt, lavée trois fois avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite pour donner une huile brune. Le mélange brut est séparé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/ AcOEt 10:1) pour donner 0,131 g d'un solide blanc (0,38 mmol; rendement = 73 %).

2) Fiche analytique de l'azétidinone **313 α**



Nom IUPAC : *S*-éthyl ester de l'acide (1''*R*,3'*S*,2'*S*,2*S*)-2-{3'-[1''-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-éthyl]-4'-oxo-azétidin-2'-yl}-thiopropionique

Registry Number: 403642-96-6

Référence : Jacopin, C.; Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **57**(52) (2001) 10383.

Formule brute : C₁₆H₃₁O₃NSSi

P. M. (g/mole) : 345,5718

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 113,0-114,0

RMN ¹H (CDCl₃; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	<i>J</i> (Hz)
1	0,07 et 0,08	6H	2 s	/
2	0,87	9H	s	/
3	1,23	3H	d	6,0
4	1,26	3H	d	7,2
5	1,26	3H	d	7,0
6	2,72	1H	dq	7,0 et 9,8
7	2,78	1H	dd	2,1 et 5,3
8	2,90	2H	q	7,2
9	3,73	1H	dd	2,1 et 9,8
10	4,17	1H	dq	5,3 et 6,0
11	5,95	1H	s l	/

RMN ¹³C (CDCl₃; 125 MHz; 25°C) : δ -4,5 et -4,9 (C-a); 14,5 (C-b); 15,1 (C-c); 17,8 (C-d); 22,8 (C-e); 23,2 (C-f); 25,7 (C-g); 52,1 (C-h); 53,1 (C-i); 63,6 (C-j); 65,3 (C-k); 167,5 (C-l); 201,7 (C-m).

IR (cm⁻¹) (NaCl ; FTIR) : 3093 (N-H); 2923; 2853 (CH aliph.); 1763 (C=O lactame); 1680 (C=O thionoester).

Masse (CI; CH₄-N₂O) : *m/e* = 346,2 ([M+H]⁺; 100); 330,0 (52); 288,0 (40); 170,9 (40); 145,9 (69%).

Calculé : C (55,61%); H (9,04%); N (4,05%).

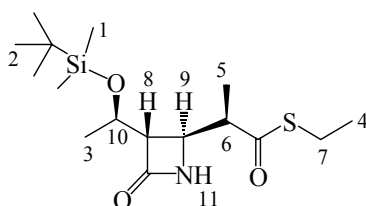
Trouvé : C (55,68%); H (9,33%); N (3,82%).

3) Protocole permettant d'obtenir un mélange **313** α/β 1:1

A une solution de 0,10 g d'azétidinone **115** (0,26 mmol; 1 éq.) dans 4 ml d'éthanol, 1 ml d'éthanthiol est ajouté. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures.

La solution est diluée avec de l'AcOEt, lavée trois fois avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite pour donner un solide incolore. Le mélange brut est séparé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/ AcOEt 7:3) pour donner 0,087 g d'un solide blanc comme un mélange 1:1 des 2 diastéréoisomères (0,26 mmol; rendement = 97 %).

4) Fiche analytique de l'azétidinone **313** β



Nom IUPAC : *S*-éthyl ester de l'acide (1''*R*,3'*S*,2'*S*,2*R*)-2-{3-[1-(tert-butyl-diméthyl-silyloxy)-éthyl]-4-oxo-azétidin-2-yl}-thiopropionique

Registry Number: 155933-04-3

Référence : Sakurai, O.; Horikawa, H. *Tetrahedron Lett.* **37**(43) (1996) 7811.

Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{NSSi}$

P. M. (g/mole) : 345,5718

Aspect physique : solide blanc

RMN ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,07 et 0,08	6H	2 s	/
2	0,87	9H	s	/
3	1,14	3H	d	6,0
4	1,26	3H	d	7,2
5	1,26	3H	d	7,0
6	2,84	1H	dq	5,9 et 7,0
7	2,90	2H	q	7,2
8	2,99	1H	dd	2,1 et 4,3
9	3,87	1H	dd	2,1 et 5,9
10	4,17	1H	dq	4,3 et 6,0
11	5,86	1H	s l	/

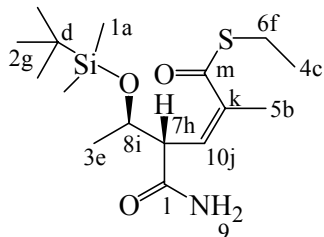
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz; 25°C) : δ -5,1 et -4,9 (C-a); 13,6 (C-b); 15,1 (C-c); 17,8 (C-d); 22,2 (C-e); 23,2 (C-f); 25,7 (C-g); 51,6 (C-h); 51,9 (C-i); 62,1 (C-j); 64,9 (C-k); 168,5 (C-l); 201,0 (C-m).

5) Protocole pour obtenir l'amide **314**

A une solution de 0,10 g d'azétidinone **115** (0,26 mmol; 1 éq.) dans 5 ml de THF, 0,038 g d'EtSNa (0,39 mmol; 1,5 éq.) sont ajoutés ainsi que 0,038 g de 18-c-6 et 60 μl d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures.

La solution est diluée avec de l'AcOEt, lavée trois fois avec de la saumure, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite pour donner un solide incolore. Le mélange brut est séparé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/ AcOEt 7:3) pour donner 0,085 g d'un solide blanc (0,25 mmol; rendement = 95 %).

6) Fiche analytique de l'amide **314**



Nom IUPAC : *S*-éthyl ester de l'acide (4*S*,5*R*)-5-(*tert*-butyl-diméthyl-silyloxy)-4-carbamoyl-2-méthyl-hex-2-ènethioïque

Registry Number : 403642-95-5

Référence : Jacopin, C.; Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **57**(52) (2001) 10383.

Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{NSSi}$

P. M. (g/mole) : 345,5773

Aspect physique : solide blanc

Point de fusion (°C) : 86,0-87,0

R_f (silice; hexane/ AcOEt 7:3; révélation acide phosphomolybdique) : 0,64

$[\alpha]_D^{20}$ = +0,68 (c = 2,19; CH_2Cl_2)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz; 25°C) :

Attribution	δ (ppm)	intégration	multiplicité	J (Hz)
1	0,18 et 0,19	6	2 s	/
2	0,90	9	s	/
3	1,18	3	d	6,3
4	1,27	3	t	7,4
5	1,91	3	d	1,5
6	2,93	2	q	7,4
7	3,29	1	dd	3,7 et 9,6
8	4,24	1	dq	2,6 et 6,3
9	5,5	1	s l	/
9	6,1	1	s l	/
10	6,92	1	dd	1,5 et 9,6

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz; 25°C) : δ -5,0 et -4,5 (C-a); 13,0 (C-b); 14,6 (C-c); 17,9 (C-d); 21,2 (C-e); 23,4 (C-f); 25,8 (C-g); 53,5 (C-h); 69,3 (C-i); 133,7 (C-j); 139,7 (C-k); 172,6 (C-l); 193,7 (C-m).

IR (cm^{-1}) (NaCl ; FTIR) : 3429 (N-H); 1692 (C=O amide); 1647 (C=O thioester); 1373; 1249; 1080.

Masse (CI; $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$) : m/e = 346,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$; 6); 302,2 (8); 240,2 (100); 159,1 (17); 126,1 (13); 103,1 (13%).

Calculé : C (55,61%); H (9,04%); N (4,05%).

Trouvé : C (55,82%); H (9,28%); N (3,79%).

Annexe : Evaluation économique de la séquence

1) Modes opératoires

Les modes opératoires utilisés dans le calcul, tant des matières premières que du procédé complet, sont exposés dans la partie expérimentale. Il s'agit des protocoles :

- 2.1) Synthèse de l'acide (2*S*,3*R*)-2-bromo-3-hydroxybutyrique **117**
- 2.2) Synthèse du (2*R*,3*R*)-2,3-époxybutyrate de sodium **125**
- 2.6) Synthèse du (2-bromoacétyl)-cyclopropane **257**
- 3.10) Synthèse de la *N*-benzhydrylaminométhyle cyclopropyle cétone **259**
- 4.14) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-(2'-cyclopropyl-2'-oxoéthyl)-époxybutyramide **260**
- 5.14) Synthèse du *N*-benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)-azétidinone **261**
- 6.10) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)-azétidinone **264**
- 6.13) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthoxy)-azétidinone **265**
- 6.14) Synthèse du 3-(*tert*-butyl-diméthylsilyloxy-éthyl)-4-(cyclopropyl-oxo-méthoxy)-azétidinone **266**

2) Evaluation du coût des matières premières

Le calcul complet du coût des matières premières est présenté dans le tableau ci-dessous. Les deuxième et troisième colonnes regroupent la masse molaire et la densité de chaque composé. La quatrième colonne présente le nombre d'équivalents de chaque composé dans l'étape dans laquelle il est engagé (nombre de moles de composé par rapport au nombre de moles du composé formé dans cette étape). La cinquième colonne présente le nombre d'équivalents de chaque composé par rapport au produit final **266**. Ce chiffre tient compte du nombre d'équivalents dans chaque étape ainsi que du rendement de chaque réaction.

Le prix unitaire estimé de chaque composé se trouve dans la sixième colonne. Ces chiffres nous ont été fournis pour la plupart par Tessengerlo Chemie. D'autres ont été tirés de la revue *Chemical Trade Intelligence*. Pour certains que nous n'avons pas pu obtenir directement, nous avons extrapolé le prix par rapport au prix de composés voisins. Ces données nous permettent de calculer le coût de chaque matière par rapport au kg de produit voulu (PV) formé.

En ce qui concerne les réactifs de la première étape, nous avons utilisé de l'HBr plutôt qu'un mélange KBr et H₂SO₄. Le KI n'a pas été pris en compte dans l'étape de formation de l'amine secondaire.

Réactifs	MM (g/mol)	ρ (g/ml)	Nbre d'éq. (étapes)	Nbre d'éq. (PV)	Prix unit (€/kg mat)	Coût (€/kg PV)
1) Synthèse de la bromo-thréonine 117				rdt = 71 %		
<i>L</i> -thréonine	119,12	/	1	3,65	3,3	4,6
HBr	80,91	/	1,5	5,48	0,495	0,7
NaNO ₂	69,00	/	1,6	5,85	0,548	0,7
2) Synthèse de l'époxybutyrate 125				rdt = 98 %		
Composé 117	183,00	/	1	2,59	/	/
NaOH	40,00	/	2	5,19	0,254	0,2
3) Bromation				rdt = 82 %		
Cétone 256	84,12	0,898	1	2,61	27,4	19,2
brome	159,81	3,119	1	2,61	1,677	2,2
MeOH	32,04	0,791	170	443,79	0,2	9,1
4) Formation de l'amine secondaire 259				rdt = 99 %		
Composé 257	163,01	1,56	1	2,14	/	/
Ph ₂ CHNH ₂	183,25	1,06	1	2,14	9	11,3
K ₂ CO ₃	138,21	/	1,2	2,57	0,387	0,4
KI	166,00	/	1,2	2,57		
DMF	73,09	0,94	50	107,25	0,636	15,9
5) Formation de l'époxyamide 260				rdt = 83 %		
Composé 125	226,97	/	1,2	2,54	/	/
Composé 259	265,35	/	1	2,12	/	/
(COCl) ₂	126,93	1,46	1,2	2,54	15,37	15,8
pyridine	79,10	0,98	3	6,36	4,2	6,7
THF	72,11	0,88	50	105,96	2,27	55,3
6) Cyclisation				rdt = 82 %		
Composé 260	349,43	/	1	1,76	/	/
LiHMDS	167,33	/	1,2	2,11	25	28,2
THF	72,11	0,88	100	175,90	2,27	91,9
7) Déprotection				rdt = 82 %		
Composé 261	349,43	/	1	1,44	/	/
NBS	177,99	/	1,1	1,59	10,5	9,5
brome	159,81	3,119	0,05	0,07	1,677	0,06
CH ₂ Cl ₂	84,93	1,32	200	288,47	0,74	57,8
APTS	172,20	/	1,1	1,59	1,48	1,3
acétone	58,08	0,79	90	129,81	0,551	13,3

Réactifs	MM	ρ	Nbre d'éq.	Nbre d'éq.	Prix unit	Coût
	(g/mol)	(g/ml)	(étapes)	(PV)	(€/kg mat)	(€/kg PV)
8) Baeyer-Villiger			rdt = 89 %			
Composé 264	183,21	/	1	1,18	/	/
mCPBA	172,57	/	2	2,37	52	67,7
CH ₂ Cl ₂	84,93	1,32	100	118,27	0,74	23,7
9) Protection de l'alcool			rdt = 95 %			
Composé 265	199,21	/	1	1,05	/	/
TBDMSCl	150,72	/	4	4,21	27,6	55,9
imidazole	67,07	/	12	12,63	5,5	14,9
DMF	73,09	0,94	350	368,42	0,636	54,6
Total sans compter les solvants						239
Total						561

3) Evaluation du coût global du procédé

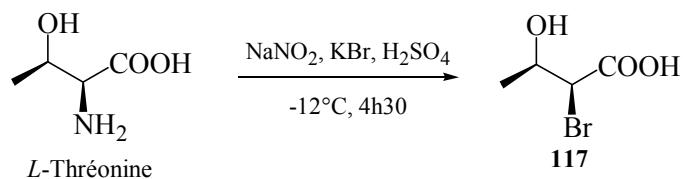
L'évaluation étapes par étapes est faite comme suit. Dans une première partie, le protocole expérimental est détaillé du point de vue du temps d'occupation de chaque appareil.

Ensuite, le coût des matières premières est évalué. Nous tenons compte de la récupération possible des solvants par distillation : cela est matérialisé par les colonnes "Entrée" et "Sortie". La quatrième colonne présente les coefficients de matière ρ (kg matière/kg PV) pour chaque étape. Ce paramètre tient compte du nombre d'équivalents de chaque réactif ainsi que des différentes masses molaires. C'est le paramètre habituellement utilisé pour ce genre de calcul. Les deux colonnes suivantes présentent le prix unitaire et le coût global. Ceci permet de calculer le coût total des matières premières pour une étape.

Le coût de chaque matériel est également évalué. Les paramètres importants sont le volume et le temps d'occupation ce qui nous permet de calculer un coefficient d'occupation en m³.h. Une valeur habituellement utilisée pour quantifier ce poste est de considérer un coût de 20 € pour 1 m³.h. Ceci nous permet de calculer le coût ainsi que le coût par kg de matière produite. Les réservoirs tampons ne sont pas considérés dans le calcul.

Enfin, ces deux postes (matières premières et matériel) nous fournissent le prix final du produit synthétisé pour une étape. Ce prix est ensuite réutilisé dans les étapes qui se trouvent en aval.

3.1) Synthèse du (2*R*,3*R*)-2,3-époxybutyrate de sodium **125**

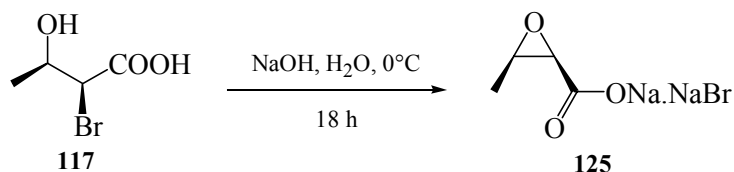


Réaction : Dans le réacteur R¹ (400 l; -12 °C)

Préparation de la solution d'HBr (exothermique) (170 l)	2 h 00
Refroidir à -12 °C	30'
Addition de <i>L</i> -thréonine (10 kg)	10'
Dissolution (agitation)	10'
Addition de la solution de NaNO ₂ (9,38 kg dans 30 l)	1 h 30
Fin de la réaction	3 h

Extraction : Dans le même réacteur R¹ (400 l; ta)

Opérations à effectuer trois fois :	total	1 h
Addition de l'AcOEt (100 l)		10'
Agitation		10'
Décantation		10'
Vidage de la phase aqueuse (inf)		10'
dans un réservoir tampon		
Vidage de la phase organique (sup) dans R ²		10'
Remettre phase aqueuse dans R ¹		10'



Réaction : Dans le réacteur R² (émail; 400 l; -12 °C)

Le produit se trouve dans 300 l d'AcOEt	
Distiller l'AcOEt (- 250 l)	1 h
Addition d'eau (2 l)	10'
Refroidir à - 12 °C	30'
Addition de la solution de NaOH (4,83 kg dans 16 l)	1 h
Fin de la réaction	3 h
Distillation de l'eau (- 14 l)	1 h
Azéotrope avec l'acétone	
Filtration du produit	30'

On obtient 13,34 kg de (2*R*,3*R*)-2,3-époxybutyrate de sodium

Coût matières premières

	Entrée	Sortie	ρ	Prix unit	Coût
	(kg)	(kg)	(kg mat/kg PV)	(€/kg mat)	(€/kg PV)
<i>L</i> -thréonine	10		0,75	3,3	2,5
HBr	10,52		0,79	0,495	0,4
NaNO ₂	9,38		0,74	0,548	0,4
AcOEt	270	225	3,37	0,658	2,2
NaOH	4,83		0,36	0,254	0,1

Coût matière = 5,5 €/kg PV

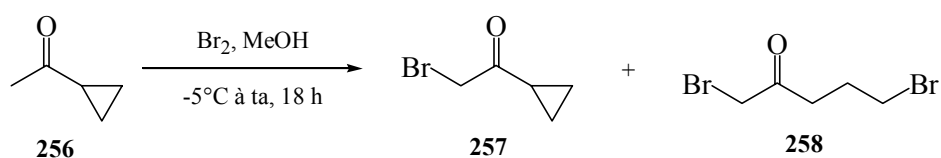
Coût des matériels

	Volume (l)	Temps	m ³ .h	Coût (€)	Coût (€/kg PV)
1 réacteur R ¹	400	10h30	4,2	84	6,3
1 tampon	200	/			
1 réacteur R ²	400	10h	4	80	6,0
1 filtre	100	30'	0,05	1	0,1

Coût matériel = 12,4 €/kg PV

Coût total = 17,9 €/kg PV

3.2) Synthèse du (2-bromoacétyl)-cyclopropane **257**



Réaction : Dans le réacteur R³ (800 l; -5 °C)

Addition de MeOH (100 l)	10'
Refroidir à -5 °C	10'
Addition de 256 (18,59 kg)	10'
Addition de Br ₂ (35,24 kg)	20'
Fin de la réaction	1 h

Addition d'eau (50 l)	10'
Fin de la réaction	3 h

Extraction : Dans le réacteur R³ (800 l; ta)

Addition d'eau (150 l)	10'
Opérations à effectuer trois fois :	total 1 h
Addition du diisopropyl éther (100 l)	10'
Agitation	10'
Décantation	10'
Vidage de la phase aqueuse (inf) dans un réservoir tampon	10'
Vidage de la phase organique (sup) dans R ²	10'
Remettre phase aqueuse dans R ³	10'
Distillation fine (50 °C, 6.10 ⁻³ mbar)	1 h

On obtient 29,48 kg de bromométhyle cyclopropyle cétone

Coût matières premières

	Entrée	Sortie	ρ	Prix unit	Coût
	(kg)	(kg)	(kg mat/kg PV)	(€/kg mat)	(€/kg PV)
MeOH	79		2,68	0,2	0,5
256	18,6		0,63	27,40	17,3
Br ₂	35,24		1,20	1,677	2

Coût matière = 19,8 €/kg PV

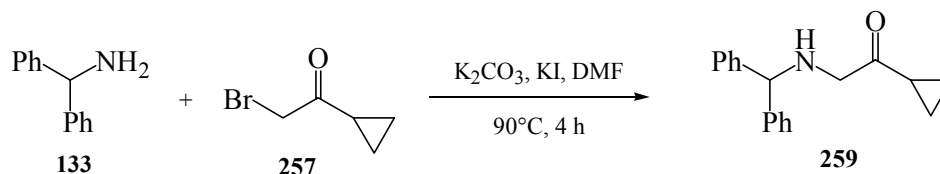
Coût des matériels

	Volume (l)	Temps	m ³ .h	Coût (€)	Coût (€/kg PV)
1 réacteur R ³	800	7h30	6	120	4,1
1 tampon	300	/			
1 réacteur R ²	400	3h30	1,4	28	1
1 colonne à distiller	100	1h	0,1	2	0,1

Coût matériel = 5,2 €/kg PV

Coût total = 25,0 €/kg PV

3.3) Synthèse de la (N-benzhydryl-aminométhyl)-cyclopropyl-cétone **259**



Réaction : Dans le réacteur R⁴ (400 l; 90 °C)

Addition de DMF (100 l)	10'
Addition d'amine (4,78 kg)	10'
Addition de K ₂ CO ₃ (4,15 kg)	10'
Chauffage à 90 °C	20'
Addition de 257 (4,50 kg)	10'
Fin de la réaction	4 h

Extraction : Dans le réacteur R⁴ (400 l; ta)

Filtration	10'
Addition d'AcOEt (100 l)	10'
Opérations à effectuer trois fois :	total 40'
Addition de saumure (100 l)	10'
Agitation	10'
Décantation	10'
Vidage de la phase aqueuse (inf)	10'
Addition MgSO ₄	10'
Agitation	10'
Repos et filtration	10'
Distillation AcOEt (- 60 l)	15'

On obtient 7,08 kg d'amine secondaire

Coût matières premières

	Entrée	Sortie	ρ	Prix unit	Coût
	(kg)	(kg)	(kg mat/kg PV)	(€/kg mat)	(€/kg PV)
DMF	94		13,28	0,636	8,4
Ph ₂ CHNH ₂	4,78		0,68	9	6,1
K ₂ CO ₃	4,15		0,59	0,387	0,2
257	4,50		0,64	25,0	15,9

Coût matière = 30,6 €/kg PV

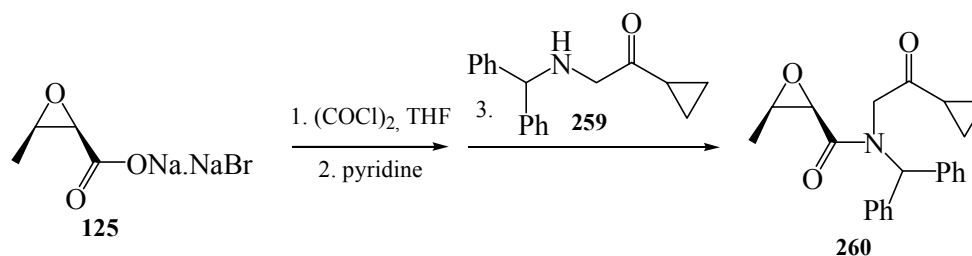
Coût des matériels

	Volume (l)	Temps	m ³ .h	Coût (€)	Coût (€/kg PV)
1 réacteur R ⁴	400	8h30	3,4	68	9,6
1 filtre	400	1h	0,4	8	1,1

Coût matériel = 10,7 €/kg PV

Coût total = 41,3 €/kg PV

3.4) Synthèse du *N*-benzhydryl-*N*-(2'-cyclopropyl-2'-oxoethyl)-époxybutyramide **260**



Réaction : Dans le réacteur R⁵ (200 l; - 5 °C)

Addition de THF (50 l)	10'
Addition de 125 (3,36 kg)	10'
Refroidir à - 5 °C	10'
Addition lente de (COCl) ₂ (2 kg)	1 h
Agitation	1 h
Addition de pyridine (2,5 kg)	1 h
Addition de 259 (3,09 kg)	10'
Fin de la réaction	2 h

Extraction : Dans le réacteur R⁵ (200 l; ta)

Addition de THF (30 l)	10'
Opérations à effectuer trois fois :	total 40'
Addition de NaHCO ₃ (100 l)	10'
Agitation	10'
Décantation	10'
Vidage de la phase aqueuse (inf)	10'
Addition MgSO ₄	10'
Agitation	10'
Repos et filtration	10'

Distillation THF (- 50 l) 30'
 produit dans le THF humide
 Filtration 1 h

On obtient 3,40 kg d'époxyamide

Coût matières premières

	Entrée	Sortie	ρ	Prix unit	Coût
	(kg)	(kg)	(kg mat/kg PV)	(€/kg mat)	(€/kg PV)
THF	70	45	7,35	2,27	17
125	3,36		0,99	17,9	18
(COCl) ₂	2		0,59	15,37	9
pyridine	2,5		0,74	4,2	3
259	3,09		0,91	41,3	37

Coût matière = 84 €/kg PV

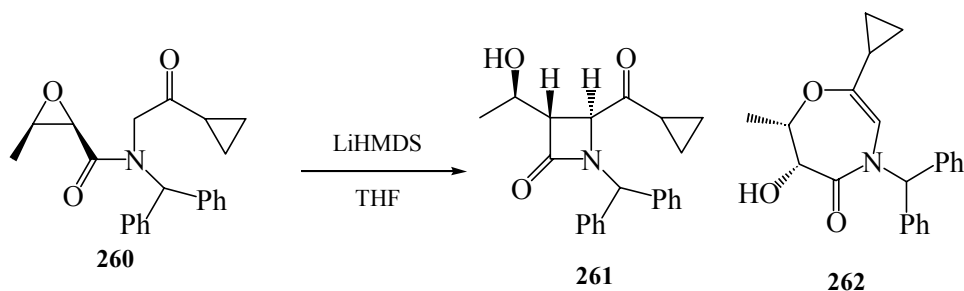
Coût des matériels

	Volume (l)	Temps	m ³ .h	Coût (€)	Coût (€/kg PV)
1 réacteur R ⁵	200	10h	2	40	11,8
1 filtre	100	1h	0,1	2	0,6

Coût matériel = 12,4 €/kg PV

Coût total = 96 €/kg PV

3.5) Synthèse du N-benzhydryl-3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)-azétidinone **261**



Réaction : Dans le réacteur R⁶ (200 l; 0 °C)

Addition de THF (90 l)	10'
Addition de 260 (3,72 kg)	10'
Refroidir à 0 °C	10'
Addition de LiHMDS (2,15 kg)	1 h
Fin de la réaction	2 h

Extraction : Dans le réacteur R⁶ (200 l; ta)

Opérations à effectuer trois fois :	total	40'
Addition d'eau (100 kg)		10'
Agitation		10'
Décantation		10'
Vidage de la phase aqueuse (inf)		10'
Distillation THF (- 50 l)		30'
Filtration		1 h

On obtient 3,04 kg d'azétidinone

Coût matières premières

	Entrée	Sortie	ρ	Prix unit	Coût
	(kg)	(kg)	(kg mat/kg PV)	(€/kg mat)	(€/kg PV)
THF	80	45	11,51	2,27	26
260	3,72		1,22	96	118
LiHMDS	2,15		0,71	25	18

Coût matière = 162 €/kg PV

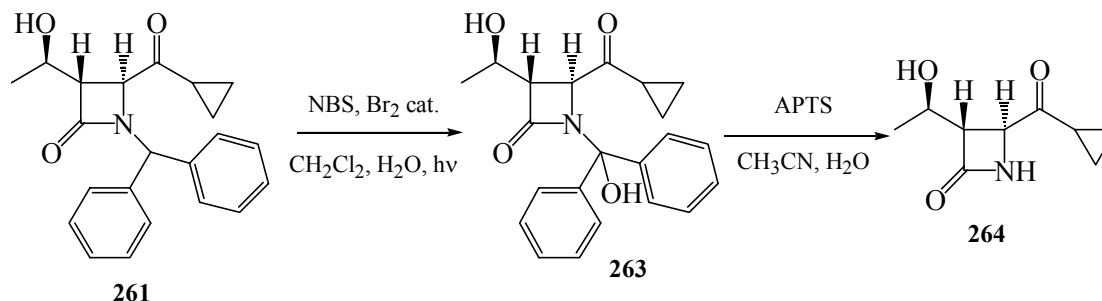
Coût des matériels

	Volume (l)	Temps	m ³ .h	Coût (€)	Coût (€/kg PV)
1 réacteur R ⁶	200	7h	1,4	28	9
1 filtre	100	1h	0,1	2	1

Coût matériel = 10 €/kg PV

Coût total = 172 €/kg PV

3.6) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthyl)-azétidinone **264**



Réaction : Dans le réacteur R⁷ (200 l; ta)

Addition de CH ₂ Cl ₂ (70 l)	10'
Addition d'eau (45 l)	10'
Addition de 261 (1,80 kg)	10'
Addition de NBS (1 kg)	10'
Addition de brome	10'
Fin de la réaction (lampe)	3 h

Extraction : Dans le réacteur R⁷ (200 l; ta)

Addition de NaHSO ₃ (45 kg)	10'
Agitation	10'
Décantation	10'
Vidage de la phase organique dans le réacteur R ⁸ (inf)	10'
Vidage de la phase aqueuse	10'

Réaction : Dans le réacteur R⁸ (200 l; ta)

Distillation du CH ₂ Cl ₂ (- 60 l)	30'
Addition du mélange acétone/eau (70 l)	10'
Addition d'acide pTsOH (0,94 kg)	10'
Fin de la réaction	10 h
Cristallisation ou distillation	1 h
Filtration	1 h

On obtient 0,77 kg d'azétidinone

Coût matières premières

	Entrée (kg)	Sortie (kg)	ρ (kg mat/kg PV)	Prix unit (€/kg mat)	Coût (€/kg PV)
CH ₂ Cl ₂	92	80	13	0,74	11
261	1,8		2,34	172	401
NBS	1		1,30	10,5	14
APTS	0,94		1,22	1,48	2

Coût matière = 428 €/kg PV

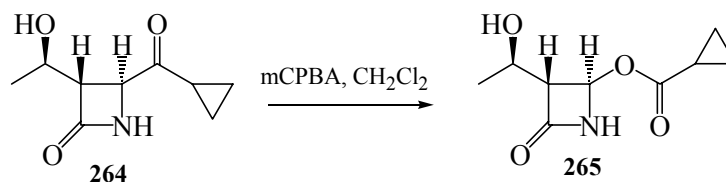
Coût des matériels

	Volume (l)	Temps	m ³ .h	Coût (€)	Coût (€/kg PV)
1 réacteur R ⁷	200	4h30	0,9	18	23
1 réacteur R ⁸	200	13h	2,6	52	68
1 filtre	100	1h	0,1	2	3

Coût matériel = 94 €/kg PV

Coût total = 522 €/kg PV

3.7) Synthèse du 3-hydroxyéthyl-4-(cyclopropyl-oxo-méthoxy)-azétidinone **265**



Réaction : Dans le réacteur R⁹ (20 l; ta)

Addition de CH ₂ Cl ₂ (10 l)	10'
Addition de 264 (0,26 kg)	10'
Addition de mCPBA (0,49 kg)	10'
Fin de la réaction	12 h
Distillation CH ₂ Cl ₂ (- 8 l)	20'
Cristallisation	1 h
Filtration	1 h

On obtient 0,25 kg d'azétidinone

Coût matières premières

	Entrée	Sortie	ρ	Prix unit	Coût
	(kg)	(kg)	(kg mat/kg PV)	(€/kg mat)	(€/kg PV)
CH ₂ Cl ₂	13	11	8,0	0,74	6
264	0,26		1,04	522	543
mCPBA	0,49		1,96	52	102

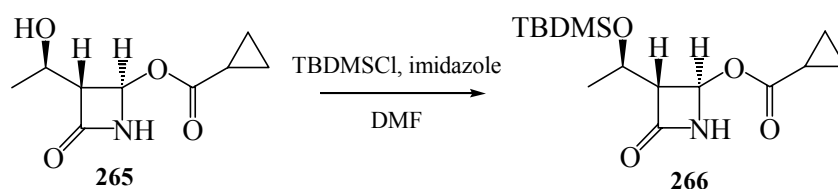
Coût matière = 651 €/kg PV

Coût des matériels

	Volume (l)	Temps	m ³ .h	Coût (€)	Coût (€/kg PV)
1 réacteur R ⁹	20	15h	0,3	6	24

Coût total = 675 €/kg PV

3.8) Synthèse du 3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-(cyclopropyl-oxo-méthoxy)-azétidinone **266**



Réaction : Dans le réacteur R¹⁰ (8 l; ta)

Addition de DMF (3 l)	10'
Addition de 265 (0,022 kg)	10'
Addition de TBDMSCl (0,076 kg)	10'
Addition d'imidazole (0,09 kg)	10'
Fin de la réaction	48 h

Extraction : Dans le réacteur R¹⁰ (8 l; ta)

Addition d'AcOEt (3 l)	10'
Opérations à effectuer trois fois :	total 40'
Addition d'eau (2 l)	10'

Agitation	10'
Décantation	10'
Vidage de la phase aqueuse (inf)	10'
Distillation AcOEt (- 2 l)	30'
Filtration	1 h

On obtient 0,033 kg d'azétidinone

Coût matières premières

	Entrée	Sortie	ρ	Prix unit	Coût
	(kg)	(kg)	(kg mat/kg PV)	(€/kg mat)	(€/kg PV)
DMF	2,8		84,85	0,636	54
265	0,022		0,67	675	450
TBDMSCl	0,076		2,30	27,6	63
imidazole	0,09		2,73	5,5	15

Coût matière = 582 €/kg PV

Coût des matériels

	Volume (l)	Temps	m ³ .h	Coût (€)	Coût (€/kg PV)
1 réacteur R ¹⁰	8	52h	0,416	8,32	33

Coût matériel = 33 €/kg PV

Coût total = 615 €/kg PV

Bibliographie

- [1] Mann, J.; Crabbe, M. J. C. *Bacteria and Antibacterial Agents*, Spektrum, Oxford, **1996**.
- [2] Levy, S. B. *Antibiotic Paradox : How Miracle Drugs are Destroying the Miracle*, Plenum Publ. Corp., **1992**.
- [3] Page M. I. *The Chemistry of β -Lactams*, Page M. I. Ed., Chapman and Hall, Glasgow, **1992**.
- [4] Mascaretti, O. A. *Bacteria versus Antibacterial Agents, An Integrated Approach*, ASM Press, Washington, DC, **2003**.
- [5] Walsh, C. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*, ASM Press, Washington, DC, **2003**.
- [6] Chu, D. T. W.; Plattner, J. J.; Katz, L. J. *J. Medicin. Chem.* **39**(20) (1996) 3853.
- [7] Walsh, C. *Nature* **406** (2000) 775.
- [8] Matagne, A.; Dubus, A.; Galleni, M.; Frère, J.-M. *Nat. Prod. Rep.* **16** (1999) 1.
- [9] (a) Albers-Schönberg, G.; Arison, B. H.; Kaczka, E.; Kahan, F. M.; Kahan, J. S.; Lago, B.; Maiese, W. M.; Rhodes, R. E.; Smith, J. L.; "Thienamycin, A New β -Lactam Antibiotic. III. Structure Determination and Biosynthetic Data" Article présenté à la "Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy", Chicago, octobre 1976.
- (b) Albers-Schönberg, G.; Arison, B. H.; Hensens, O. D.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Kaczka, E. A.; Rhodes, R. E.; Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Ratcliffe, R. W.; Walton E.; Ruswinkle, L. J.; Morin, R. B.; Christensen, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **100**(20) (1978) 6491.
- [10] (a) Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Miller, A. K.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S.; Woodruff, H. B.; "Thienamycin, A New β -Lactam Antibiotic. III. Discovery and Isolation" Article présenté à la "Sixteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy", Chicago, octobre 1976.
- (b) Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Miller, A. K.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S.; Woodruff, H. B.; Birnbaum, J. J. *J. Antibiotics* **32** (1979) 1.

- [11] Leanza, W. J.; Wildonger, K. J.; Miller, T. W.; Christensen, B. G. *J. Medicin. Chem.* **22**(12) (1979) 1435.
- [12] Shih, D. H.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **26**(5) (1985) 587.
- [13] Buckley, M. M.; Brogden, R. N.; Barradell, L. B.; Boa, K. L. *Drugs* **44** (1992) 408.
- [14] (a) Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 6163.
 (b) Shih, D. H.; Baker, F.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Heterocycles* **21**(1) (1984) 29.
- [15] Yoshida, A.; Hayashi, T.; Takeda, N.; Oida, S.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* **29**(10) (1981) 2899.
- [16] Berks, A. H. *Tetrahedron* **52**(2) (1996) 331.
- [17] (a) Lee, V. J. *Expert Opin. Ther. Patents* **9**(3) (1999) 269.
 (b) Kim, O. K.; Fung-Tomc, J. *Expert Opin. Ther. Patents* **11**(8) (2001) 1267.
- [18] (a) Corbett, D. F.; Coulton, S.; Southgate, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (1982) 3011.
 (b) Corbett, D. F.; Coulton, S.; Southgate, R. *Tetrahedron Lett.* **24**(49) (1983) 5543.
- [19] (a) Takehisa, O.; Kazunori, K.; Isao, S.; Akimasa, M.; Kiyoshi, W. *Eur. Patent Appl.* (1986) EP 167154.
 (b) Ohashi, T.; Kan, K.; Ueyama, N.; Sada, I.; Watanabe, K. *Eur. Patent Appl.* (1987) EP 230248.
 (c) Ohashi, T.; Kan, K.; Ueyama, N.; Sada, I.; Miyama, A.; Watanabe, K. *U. S. Patent* (1988) US 4791198.
- [20] (a) Takehisa, O.; Kazunori, K.; Isao, S.; Akimasa, M.; Kiyoshi, W. *Eur. Patent Appl.* (1986) EP 167155.
 (b) Kan, K.; Ueyama, N.; Sada, I.; Ohashi, T.; Watanabe, K. *Eur. Patent Appl.* (1987) EP 247378.
 (c) Isao, S.; Kazunori, K.; Noboru, U.; Shingo, M.; Takehisa, O.; Kiyoshi, W. *Eur. Patent Appl.* (1988) EP 280962.
- [21] Ohashi, T.; Kan, K.; Ueyama, N.; Sada, I.; Miyama, A.; Watanabe, K. *U. S. Patent* (1991) US 5061817.
- [22] Saka, Y.; Nagashima, N. *Jap. Patent Appl.* (2002) JP 2002363155.
- [23] Nakatsuka, T.; Iwata, H.; Tanaka, R.; Imajo, S.; Ishiguro, M. *J. C. S. Chem. Commun.* (1991) 662.

- [24] (a) Masaji, I.; Hiromitsu, I.; Takashi, N.; Yasuo, Y. *Eur. Patent Appl.* (1990) EP 372699.
 (b) Masaji, I.; Hiromitsu, I.; Takashi, N.; Yasuo, Y. *U. S. Patent* (1991) US 5026844.
- [25] (a) Nakajima, M.; Kimura, Y.; Imai, K. *Eur. Patent Appl.* (1993) EP 563878.
 (b) Nakajima, M.; Kimura, Y.; Imai, K. *U. S. Patent* (1995) US 5808055.
 (c) Shimamoto, T.; Inoue, H.; Yoshida, T.; Tanaka, R.; Nakatsuka, T.; Ishiguro, M. *Tetrahedron Lett.* **35(32)** (1994) 5887.
- [26] Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Asito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 9134.
- [27] Sayo, N.; Saito, T.; Okeda, Y.; Nagashima, H.; Kumobayashi, H. *U. S. Patent* (1991) US 4981992.
- [28] (a) Murahashi, S.-L.; Naota, T.; Kuwabara, T.; Saito, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7820.
 (b) Murahashi, S.; Saito, T.; Naota, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *Tetrahedron Lett.* **32(42)** (1991) 5991.
 (c) Saito, T.; Kumobayashi, H. *Eur. Patent Appl.* (1990) EP 371875.
- [29] Saito, T.; Kumobayashi, H.; Murahashi, S. *U. S. Patent* (1994) US 5288862.
- [30] (a) Murahashi, S.; Saito, T.; Naota, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *Tetrahedron Lett.* **32(19)** (1991) 2145.
 (b) Saito, T.; Kumobayashi, H.; Murahashi, S. *Eur. Patent Appl.* (1992) EP 488611.
- [31] Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **41** (1985) 4367.
- [32] (a) Saito, T.; Kumobayashi, H.; Murahashi, S. *U. S. Patent* (1995) US 5629420.
 (b) Saito, T.; Kumobayashi, H.; Murahashi, S. *U. S. Patent* (1995) US 5606052.
- [33] (a) Hirai, K.; Iwano, Y.; Fujimoto, K. *Heterocycles* **17** (1982) 201.
 (b) Fujimoto, K.; Iwano, Y.; Hirai, K.; Sugawara, S. *Chem. Pharm. Bull.* **34** (1986) 999.
- [34] Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* (1999) 3223.
- [35] (a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York, 1970.
 (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 395.
- [36] Sunagawa, M.; Matsumura, H.; Enomoto, M.; Inoue, T.; Sasaki, A. *Chem. Pharm. Bull.* **39(8)** (1991) 1931.

- [37] (a) Ito, Y.; Kawabata, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **27(47)** (1986) 5751.
 (b) Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Kawabata, T.; Takase, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **45(18)** (1989) 5767.
- [38] Cainelli, G.; Galletti, P.; Giacomini, D. *Tetrahedron Lett.* **39(42)** (1998) 7779.
- [39] Tschaen, D. M.; Fuentes, L. M.; Lynch, J. E.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **29(23)** (1988) 2779.
- [40] Arrieta, A.; Cossio, F. P. *J. Org. Chem.* **65** (2000) 8458.
- [41] (a) Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G.; Bongini, A.; Panunzio, M. *Tetrahedron Lett.* **37(25)** (1996) 4409.
 (b) Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G.; Panunzio, M. *Synlett* (1996) 1017.
 (c) Panunzio, M.; Bacchi, S.; Campana, E.; Fiume, L.; Vicennati, P. *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 8495.
 (d) Bandini, E.; Favi, G.; Martelli, G.; Panunzio, M.; Piersanti, G. *Org. Lett.* **2(8)** (2000) 1077.
- [42] Bacchi, S.; Bongini, A.; Panunzio, M.; Villa, M. *Synlett* (1998) 843.
- [43] (a) Podlech, J. *Synlett* (1996) 582.
 (b) Podlech, J.; Linder, M. R. *J. Org. Chem.* **62** (1997) 5873.
 (c) Linder, M. R.; Frey, W. U.; Podlech, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (2001) 2566.
- [44] Hart, D. J.; Ha D. C. *Chem. Rev.* **89** (1989) 1447.
- [45] (a) Chiba, T.; Nakai, T. *Chem. Lett.* (1985) 651.
 (b) Chiba, T.; Nagatsuma, M.; Nakai, T. *Chem. Lett.* (1985) 1343.
 (c) Chiba, T.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 4647.
 (d) Chiba, T.; Nakai, T. *Eur. Patent Appl.* (1986) EP 171064.
- [46] Cainelli, G.; Panunzio, M.; Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G. *Tetrahedron* **52(5)** (1996) 1685.
- [47] Kwon, H. A.; Lee, M. J.; Lee, I. H.; Lee, S. J.; Yoon, T. H.; Hwang, T. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **18(5)** (1997) 463.
- [48] (a) Lynch, J. E.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Shinkai, I. *Heterocycles* **35** (1993) 1029.
 (b) Lynch, J. E.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Shinkai, I. *Eur. Patent Appl.* (1990) EP 404586.

- (c) Lynch, J. E.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Shinkai, I. *U. S. Patent* (1990) US 4952288.
- [49] (a) De Risi, C.; Pollini, G. P.; Veronese, A. C.; Bertolasi, V. *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 6995.
 (b) De Risi, C.; Pollini, G. P.; Veronese, A. C.; Bertolasi, V. *Tetrahedron* **57**(51) (2001) 10155.
- [50] Nagao, Y.; Nagase, Y.; Kumagai, T.; Matsunaga, H.; Abe, T.; Shimada, O.; Hayashi, T.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **57** (1992) 4243.
- [51] Banfi, L.; Guanti, G.; Narisano, E. *Tetrahedron* **49** (1993) 7385.
- [52] Murata, M.; Chiba, T. *Jap. Patent Appl.* (1991) JP 3246274.
- [53] (a) Kita, Y.; Shibata, N.; Miki, T.; Takemura, Y.; Tamura, O. *J. C. S., Chem. Comm.* (1990) 727.
 (b) Kita, Y.; Shibata, N.; Yoshida, N.; Tohjo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **40** (1992) 1733.
- [54] (a) Shiozaki, M.; Ishida, N.; Maruyama, H.; Hiraoka, T. *Tetrahedron* **39** (1983) 2399.
 (b) Maruyama, H.; Shiozaki, M.; Hiraoka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **58** (1985) 3264.
- [55] Hanessian, S.J.; Bedeschi, A.; Battistini, C.; Mongelli, N. *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1438.
- [56] Shiozaki, M.; Ishida, N.; Hiraoka, T.; Maruyama, H. *Tetrahedron* **40** (1984) 1795.
- [57] Yanagisawa, H.; Ando, A.; Shiozaki, M.; Hiraoka, T. *Tetrahedron Lett.* **24**(10) (1983) 1037.
- [58] Shiozaki, M.; Maruyama, H.; Ishida, N. *Heterocycles* **22**(8) (1984) 1725.
- [59] (a) Lee, M.-J.; Yoon, T.-H.; Lee, I.-H.; Kwon, H.-A.; Hwang, T.-S.; Lee, S.-J.; Ahn, C.-Y. *Intern. Patent Appl.* (1997) WO 9807691.
 (b) Lee, M.-J.; Yoon, T.-H.; Lee, I.-H.; Kwon, H.-A.; Hwang, T.-S. *Intern. Patent Appl.* (1997) WO 9845260.
- [60] Kugelman, M.; Gala, D.; Jaret, R. S.; Nyce, P. L.; McPhail, A. T. *Synlett* (7) (1990) 431.
- [61] Baldwin, J. E. *J. C. S. Chem. Commun.* (1976) 734.
- [62] (a) Ishibashi, H.; Nakamura, N.; Sato, T.; Takeuchi, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 1725.
 (b) Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, K.; Okada, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1992) 2399.

- [63] Fremont, S. L.; Belletire, J. L.; Ho, D. M. *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 2335.
- [64] Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Iriyama, H.; Kodama, K.; Sato, T.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **60(5)** (1995) 1276.
- [65] Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Kodama, K.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **52(2)** (1996) 489.
- [66] Jackson, L. V.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* (2000) 2327.
- [67] Scanlan, E. M.; Slawin, A. M. Z.; Walton, J. C. *Org. Bioorg. Chem.* **2** (2004) 716.
- [68] (a) Madarász, Z.; Németh, I.; Toscano, P.; Welch, J.; Nyitrai, J. *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 8303.
 (b) Sánta, Z.; Párkányi, L.; Németh, I.; Nagy, J.; Nyitrai, J. *Tetrahedron Asymm.* **12** (2001) 89.
- [69] Seki, M.; Furutani, T.; Miyake, T.; Yamanaka, T.; Ohmizu, H. *Tetrahedron Asymm.* **7(5)** (1996) 1241.
- [70] (a) Ohmizu, H.; Seki, M. *Eur. Patent Appl.* (1996) EP 774463.
 (b) Ohmizu, H.; Seki, M. *Jap. Patent Appl.* (1995) JP 9157262.
 (c) Seki, M.; Miyake, T.; Yamanaka, T.; Ohmizu, H. *Synlett* **(5)** (1996) 455.
- [71] Seki, M.; Yamanaka, T.; Miyake, T.; Ohmizu, H. *Tetrahedron Lett.* **37(31)** (1996) 5565.
- [72] Ishibashi, H.; Kodama, K.; Kameoka, C.; Kawanami, H.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **52(44)** (1996) 13867.
- [73] Cainelli, G.; Contento, M.; Giacomini, D.; Panunzio, M. *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 937.
- [74] Lynch, J. E.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Shinkai, I. *Heterocycles* **35** (1993) 1029.
- [75] Shiozaki, M.; Hiraoka, T. *Tetrahedron* **38** (1982) 3457.
- [76] (a) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Asym.* **6** (1995) 1345.
 (b) Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E. *J. Org. Chem.* **57** (1992) 1540.
- [77] Bonini, C.; Di Fabio, R. *Tetrahedron Lett.* **29(7)** (1988) 815.
- [78] Georg, G. I.; Kant, J.; Gill, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 1129.
- [79] Leanza, W. J.; Di Ninno, F.; Muthard, D. A.; Wilkening, R. R.; Wildonger, K. J.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G. *Tetrahedron* **39(15)** (1983) 2505.
- [80] Reider, P. J.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **23(22)** (1982) 2293.
- [81] Okita, M.; Wakamatsu, T.; Ban, Y. *J. C. S. Chem. Commun.* (1979) 749.

- [82] (a) Mori, M.; Kagechika, K.; Tohjima, K.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **29(12)** (1988) 1409.
 (b) Mori, M.; Kagechika, K.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **47(4/5)** (1991) 531.
- [83] Lynch, J. E.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Shinkai, I. *Heterocycles* **35(2)** (1993) 1029.
- [84] Altamura, M.; Ricci, M. *Synth. Commun.* **18(16&17)** (1988) 2129.
- [85] Murahashi, S.-I.; Oda, Y.; Naota, T. *Tetrahedron Lett.* **33(49)** (1992) 7557.
- [86] (a) Easton, C. J.; Love, S. G. *Tetrahedron Lett.* **27(20)** (1986) 2315.
 (b) Easton, C. J.; Love, S. G.; Wang, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (1990) 277.
- [87] Wild, H. dans *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Ed. G. I. Georg; VCH, New York, **1993**.
- [88] Kronenthal, D. R.; Han, C. Y.; Taylor, M. K. *J. Org. Chem.* **47** (1982) 2765.
- [89] Podlech, J.; Steurer, S. *Synthesis* **(4)** (1998) 650.
- [90] Lee, M.-J.; Yoon, T.-H.; Lee, I.-H.; Kwon, H.-A.; Hwang, T.-S.; Lee, S.-J.; Ahn, C.-Y. *Int. Patent Appl.* (1998) WO 9807690.
- [91] Kwon, H. A.; Lee, M. J.; Lee, I. H.; Lee, S. J.; Yoon, T. H.; Hwang, T. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **18(5)** (1997) 475.
- [92] Karupaiyan, K.; Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. *Tetrahedron* **54** (1998) 4375.
- [93] Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 8693.
- [94] Shimohigashi, Y.; Waki, M.; Izumiya, N. *Bull. Chem. Soc. Japan* **52** (1979) 949.
- [95] Brewster, P.; Hiron, E.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Rao, P. A. D. S. *Nature* **166** (1950) 179.
- [96] Chackalamannil, S.; Fett, N.; Kirkup, M.; Afonso, A.; Ganguly, A. K. *J. Org. Chem.* **53** (1988) 450.
- [97] Demillequand, M. Rapport de stage post-doctoral, UCL 1998.
- [98] Demillequand, M.; Cérésiat, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chromatogr. A* **832** (1999) 259.
- [99] Deng, B.-L. Rapport de stage post-doctoral, UCL 1999.
- [100] Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Touillaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **56(20)** (2000) 3209.

- [101] Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Z. Kristallogr. NCS* **216** (2001) 51.
- [102] Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Z. Kristallogr. NCS* **216** (2001) 53.
- [103] Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M.; Napolitano, E. *Tetrahedron* **55** (1999) 5853.
- [104] Crotti, P.; Badalassi, F.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **57**(40) (2001) 8559.
- [105] Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Pineschi, M.; Pasero, M. *J. Org. Chem.* **61** (1996) 9548.
- [106] Barton, D. H. R.; Chern, C.-Y.; Tachdjian, C. *Heterocycles* **37**(2) (1994) 793.
- [107] Shiozaki, M.; Ishida, N.; Hiraoka, T.; Yanagisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **22**(51) (1981) 5205.
- [108] Pretsch, E.; Seibl, J.; Simon, W.; Clerc, T. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag, Berlin, **1989**.
- [109] Baldwin, J. E.; Kruse, L. I. *J. C. S. Chem. Commun.* (1977) 233.
- [110] Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron* **38**(19) (1982) 2939.
- [111] (a) Gorzynski, S. J. *Synthesis* (1984) 629.
(b) Benedetti, F.; Berti, F.; Fabrisin, S.; Gianferrara, T. *J. Org. Chem.* **59** (1994) 1518.
- [112] Huang, D.-F., Huang, L. *Tetrahedron* **46**(9) (1990) 3135.
- [113] Hartung, J.; Kneuer, R.; Schwarz, M.; Svoboda, I.; Fuess, H. *Eur. J. Org. Chem.* (1) (1999) 97.
- [114] Gaudry, M.; Marquet, A. *Org. Synth.* **Vol VI** (1976) 193.
- [115] Ho, T.-L. dans *Encycl. Reagents Org. Synth.*, **Vol 2**, Ed. L. A. Paquette, John Wiley & Sons, Chichester (1995) 1025.
- [116] Lalonde, M.; Chan, T. H. *Synthesis* (1985) 817.
- [117] Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **94**(17) (1972) 6190.
- [118] Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **20**(2) (1979) 99.
- [119] Olah, G. A.; Gupta, B. G. B.; Narang, S. C.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **44**(24) (1979) 4272.
- [120] Mawhinney, T. P.; Madson, M. A. *J. Org. Chem.* **47** (1982) 3336.

- [121] Kocieński, P. J.; *Protecting Groups*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2000**.
- [122] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, New York, **1991**.
- [123] Iwamatu, K.; Atsumi, K.; Sakagami, K.; Ogino, H.; Yoshida, T.; Tsuruoka, T.; Shibahara, S.; Inouye, S.; Kondo, S. *J. Antibiotics* **43** (1990) 1450.
- [124] Hanson, R. W.; Law, H. D. *J. Chem. Soc.* (1965) 7285.
- [125] Paredes, R.; Pérez, R. L. *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 2037.
- [126] Paredes, R.; Agudelo, F.; Taborda, G. *Tetrahedron Lett.* **37(12)** (1996) 1965.
- [127] Pastó, M.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Asymm.* **6(9)** (1995) 2329.
- [128] Anderson, A.G. Jr.; Lok, R. *J. Org. Chem.* **37(24)** (1972) 3953.
- [129] Archibald, T. G.; Baum, K.; Garver, L. C. *Synth. Commun.* **20(3)** (1990) 407.
- [130] Poss, M. A.; Reid, J. A. *Tetrahedron Lett.* **33(48)** (1992) 7291.
- [131] Nikam, S. S.; Komberg, B. E.; Johnson, D. R.; Doherty, A. M. *Tetrahedron Lett.* **36(2)** (1995) 197.
- [132] Goldstein, S. W.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H. *J. Org. Chem.* **57** (1992) 1179.
- [133] Overman, L. E.; Mendelson, L. T.; Jacobsen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 6629.
- [134] Laurent, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (**5**) (2000) 667.
- [135] Henneuse, C.; Boxus, T.; Tesolin, L.; Pantano, G.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (**4**) (1996) 495.
- [136] Be Miller, J. N.; Wing, R. E.; Meyers, C. Y. *J. Org. Chem.* **33(11)** (1968) 4292.
- [137] Hashimoto, H.; Kawa, M.; Saito, Y.; Date, T.; Horito, S.; Yoshimura, J. *Tetrahedron Lett.* **28(30)** (1987) 3505.
- [138] Anson, M. S.; Montana, J. G. *Synlett* (1994) 219.
- [139] Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 331.
- [140] Riess, R.; Schön, M.; Laschat, S.; Jäger, V. *Eur. J. Org. Chem.* (1998) 473.
- [141] Markó, I. E.; Mekhelfia, A. *Tetrahedron Lett.* **31(49)** (1990) 7237.
- [142] Voir par exemple : Lai, S.; Zercher, C. K.; Jasinski, J. P.; Reid, S. N.; Staples, R. *J. Org. Lett.* **3(26)** (2001) 4169.
- [143] Tinant, B.; Laurent, M.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Z. Kristallogr. NCS* **218** (2003) 145.
- [144] Calvert, J.; Pitts, J.; *Photochemistry*, John Wiley and Sons: New York, **1966**, p 783.

- [145] (a) Cérésiat, M.; Belmans, M.; Marchand-Brynaert, J.; Laurent, M. *Eur. Patent Appl.* (2001) EP 1870100.
- (b) Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* (2003) 570.
- [146] Zepeda, L. G.; Rojas-Garhida, M.; Morales-Rios, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron* **45(20)** (1989) 6439.
- [147] Tanaka, J.-I.; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **37(31)** (1996) 5535.
- [148] (a) Smith, A. B. III; Safonov, I. G.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 12426.
- (b) Troast, D. M.; Porco, J. A. Jr. *Org. Lett.* **4(6)** (2002) 991.
- [149] Umezawa, H.; Kondo, S.; Iinuma, H.; Kunimoto, S.; Ikeda, Y.; Iwasawa, H.; Ikeda, D.; Takeuchi, T. *J. Antibiotics* **34(12)** (1981) 1622.
- [150] Gasparki, C. M.; Ghosh, A.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **57** (1992) 3546.
- [151] (a) Yu, C.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **67** (2002) 219.
- (b) Bussolari, J. C.; Beers, K.; Lalan, P.; Murray, W. V.; Gauthier, D.; McDonnell, P. *Chem. Lett.* (1998) 787.
- [152] Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* (1999) 737.
- [153] Krow, G. R. *Organic Reactions*, Ed Paquette, L. A., John Wiley & Sons 43 (1993) 251.
- [154] Smith, P. A. S. *Molecular Rearrangements*; Ed. De Mayo, P.; John Wiley & Sons: New York (1963) 457.
- [155] Hawthorne, M. F.; Emmons, W. D.; McCallum, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 6393.
- [156] Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossio, F. P.; Palomo, C. *J. Org. Chem.* **53(16)** (1988) 3784.
- [157] Shiozaki, M. *Synthesis* (1990) 691.
- [158] Alcaide, B.; Aly, M. F.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **61(25)** (1996) 8819.
- [159] Laurent, M.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* **69** (2004) 3194.
- [160] Fuentes, L. M.; Shinkai, I.; Salzmann, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 4675.
- [161] Nagao, Y.; Kumagai, T.; Tamai, S.; Abe, T.; Kuramoto, Y.; Taga, T.; Aoyagi, S.; Nagase, Y.; Ochiai, M.; Inoue, Y.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 4673.
- [162] Saito, T.; Murayama, T.; Matsumoto, T.; Miura, T. *Eur. Patent Appl.* (1998) EP 974582.
- [163] Yamanaka, T.; Seki, M.; Kuroda, T.; Ohmizu, H.; Iwasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **37(28)** (1996) 4967.

- [164] Martel, A.; Daris, J.-P.; Bachand, C.; Corbeil, J.; Menard, M. *Can. J. Chem.* **66** (1988) 1537.
- [165] Shibata, T.; Sugimura, Y. *J. Antibiotics* **42** (1989) 374.
- [166] Remuzon, P.; Bouzard, D.; Di Cesare, P.; Essiz, M.; Jacquet, J. P.; Nicolau, A.; Martel, A.; Menard, M.; Bachand, C. *Tetrahedron* **51(35)** (1995) 9657.
- [167] Humphrey, G. R.; Miller, R. A.; Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Maliakal, A.; Ceglia, S. S.; Grabowski, E. J. J.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **121(49)** (1999) 11261.
- [168] (a) Seki, M.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (**23**) (1996) 2851.
(b) Kondo, K.; Seki, M.; Kuroda, T.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T. *J. Org. Chem.* **60** (1995) 1096.
- [169] (a) Iwasaki, T.; Kondo, K. *U. S. Patent* (1998) US 5847115.
(b) Iwasaki, T.; Kondo, K. *U. S. Patent* (2000) US 6011150.
- [170] (a) Uyeo, S.; Itani, H. *Tetrahedron Lett.* **35(25)** (1994) 4377.
(b) Itani, H.; Uyeo, S. *Synlett* (1995) 213.
- [171] (a) Pyun, D. K.; Jeong, W. J.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lee, J. S.; Lee, C. H.; Kim, B. J. *Synlett* (**12**) (2001) 1950.
(b) Lee, C.-H.; Kim, B.-J.; Pyun, D.-K.; Jeong, W.-J.; Kim, J.-H.; Chung, H.-J.; Kwak, H.-J.; Kim, E.-J.; Song, S.-S.; Lee, J.-S.; Chung, Y.-H. *Intern. Patent Appl.* (2002) WO 212230.
- [172] Ito, Y.; Sasaki, A.; Tamoto, K.; Sunagawa, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **47** (1991) 2801.
- [173] Lu, X.; Xu, Z.; Yang, G.; Fan, R. *Org. Proc. Res. Develop.* **5(2)** (2001) 186.
- [174] (a) Murayama, T.; Yoshida, A.; Kobayashi, T.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **35(15)** (1994) 2271.
(b) Miura, T.; Murayama, T.; Yoshida, A.; Kobayashi, T. *U. S. Patent* (1994) US 5371214.
(c) Miura, T.; Murayama, T.; Yoshida, A.; Kobayashi, T. *Eur. Patent Appl.* (1992) EP 546742.
- [175] (a) Choi, W.-B.; Churchill, H. R. O.; Lynch, J. E.; Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **35(15)** (1994) 2275.

- (b) Jones, D. K.; Liotta, D. C.; Choi, W.-B.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Shinkai, I.; Churchill, H. R. O.; Lynch, J. E. *J. Org. Chem.* **59**(14) (1994) 3749.
- (c) Choi, W.-B.; Churchill, H. R. O.; Lynch, J. E.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **60** (1995) 8367.
- [176] Choi, W.-B.; Lee, J.; Lynch, J. E.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Reamer, R. A. *Chem. Commun.* (1998) 1817.
- [177] (a) Fuentes, L. M.; Shinkai, I.; King, A.; Purick, R.; Reamer, R. A.; Schmitt, S. M.; Cama, L.; Christensen, B. G. *J. Org. Chem.* **52** (1987) 2563.
- (b) Cama, L. D.; Schmitt, S. M.; Christensen, B. G. *U. S. Patent* (1986) US 4595750.
- [178] Kitamura, M.; Nagai, K.; Hsiao, Y.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **31**(4) (1990) 549.
- [179] Bender, D. R.; De Marco, A. M.; Melillo, D. G.; Riseman, S. M.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **57** (1992) 2411.
- [180] (a) Takaya, H.; Sakai, N.; Tamao, K.; Mano, S.; Kumobayashi, H.; Tomita, T.; Saito, T.; Matsumura, K.; Kato, Y.; Sayo, N. *U. S. Patent* (1996) US 5530150.
- (b) Saito, T.; Yoshida, A.; Matsumura, K.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *U. S. Patent* (1998) US 5824822.
- [181] Nozaki, K.; Li, W.-G.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **61** (1996) 7658.
- [182] Kobayashi, T.; Ishida, N.; Hiraoka, T. *J. C. S. Chem. Commun.* (1980) 736.
- [183] Alper, H.; Saito, T.; Miura, T. *U. S. Patent* (2001) US 6169179.
- [184] Jacopin, C. Rapport de stage post-doctoral, UCL 2000.
- [185] (a) Krapcho, A. P. *Synthesis* (1982) 805.
- (b) Krapcho, A. P. *Synthesis* (1982) 893.
- [186] Pihlaja, K.; Seilo, M. *Acta Chem. Scand.* **23** (1969) 3003.
- [187] Arnett, E. M.; Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 809.
- [188] Pearson, R. G.; Dillon, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 2439.
- [189] (a) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1870.
- (b) Wiberg, K. B.; Laidig, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1872.
- [190] Chen, B.-C. *Heterocycles* **32** (1991) 529.
- [191] Crooy, P.; De Neys, R.; Eliaers, J.; Liveyans, R.; Simonet, G.; Vandeveld, J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **86**(12) (1977) 991.

- [192] Choi, W.-B.; Churchill, H. R. O.; Lynch, J. E.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **60** (1995) 8367.
- [193] Choi, W.-B.; Churchill, H. R. O.; Lynch, J. E.; Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Shinkai, I.; *Tetrahedron Lett.* **35(15)** (1994) 2275.
- [194] Murayama, T.; Yoshida, A.; Kobayashi, T.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **35(15)** (1994) 2271.
- [195] Jacopin, C.; Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **57(52)** (2001) 10383.
- [196] Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **94(17)** (1972) 6190.
- [197] Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1983**.
- [198] Veeraraghavan Ramachandran, P.; Gong, B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **60** (1995) 41.
- [199] (a) Grellepois, F.; Chorki, F.; Crousse, B.; Ourévitch, M.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *J. Org. Chem.* **67** (2002) 1253.
 (b) Linderman, R. J.; Jamois, E. A.; Tennyson, S. D. *J. Org. Chem.* **59** (1994) 957.
- [200] Yang, C.; Yasuda, N. *Bioorg. Medicin. Chem. Lett.* **8** (1998) 255.
- [201] (a) Narisano, E.; Riva, R. *Tetrahedron Asymm.* **10** (1999) 1223.
 (b) Shapira, M.; Gutman, A. L. *Tetrahedron Asymm.* **5(9)** (1994) 1689.
- [202] Brunner, H.; Schmidt, P. *Eur. J. Org. Chem.* (2000) 2119.
- [203] Brunner, H.; Baur, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* (2003) 2854.
- [204] Corma, A.; Nemeth, L. T.; Renz, M.; Valencia, S. *Nature* **412** (2001) 423 et les références citées.
- [205] Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A. J.; Sanderson, W. R. *Synlett* (1990) 533.
- [206] (a) Gross, T.; Seayad, A. M.; Ahmad, M.; Beller, M. *Org. Lett.* **4(12)** (2002) 2055.
 (b) Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S. *Tetrahedron* **60** (2004) 1463.
- [207] (a) Moore, M. L. *Org. React.* **5** (1949) 301.
 (b) Kitamura, M.; Lee, D.; Hayashi, S.; Tanaka, S.; Yoshimura, M. *J. Org. Chem.* **67** (2002) 8685.