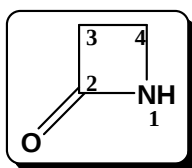


Chapitre 3

Chapitre 3 - Accès aux précurseurs de β -lactames bicycliques pontés

1. Synthèse à partir d'azétidin-2-one



La synthèse de β -lactames bicycliques pontés (N1-C3) à partir d'azétidin-2-one a tout d'abord été envisagée afin de poser les bases méthodologiques permettant d'obtenir de tels composés en utilisant la métathèse des oléfines. En effet, malgré le succès de cette méthode et son application à la synthèse de β -lactames bicycliques fusionnés (N1-C4), très peu d'exemples ont été référencés concernant la synthèse d'hétérocycles pontés et aucun concernant celle d'un hétérocycle possédant un hétéroatome en tête de pont.

Ainsi, il nous a paru plus simple d'utiliser un synthon de base commercial et non fonctionnalisé afin d'obtenir le plus facilement possible des précurseurs que nous pouvions impliquer dans l'étape de cyclisation.

1.1. Première voie de synthèse des précurseurs

Nous avons donc imaginé une voie de synthèse courte qui devait nous permettre de générer rapidement des composés bicycliques, la variabilité se situant au niveau de la taille du cycle pontant. La rétrosynthèse est présentée ci-dessous (schéma 15).

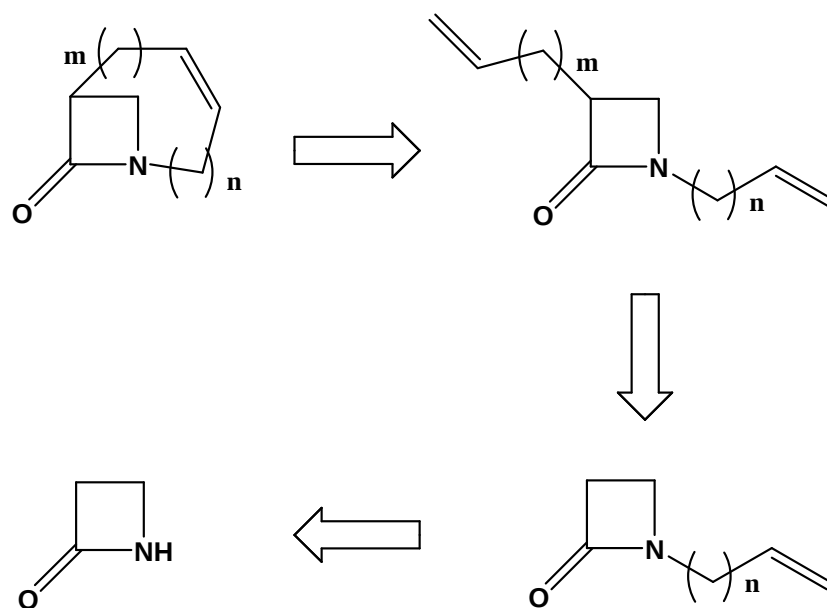
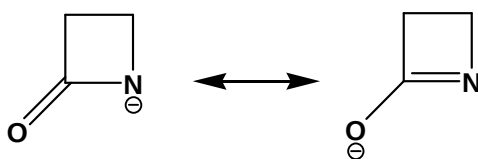


schéma 15 : Rétrosynthèse 1.

Dans la voie de synthèse envisagée, la cyclisation par métathèse (RCM. : Ring Closing Metathesis) constitue l'étape clé menant aux molécules bicycliques pontées. Les précurseurs bis-oléfiniques requis pour cette réaction ont été obtenus par alkylation en C3 du β -lactame N-alkylé, en tirant parti du caractère énoisable de cette position. La première étape a donc consisté à alkyler l'azote de la fonction lactame en faisant réagir l'anion correspondant en présence d'un électrophile doté d'une chaîne oléfinique.

1.1.1. N-alkylation du β -lactame

Comme l'indique le schéma rétrosynthétique, la première étape consiste à alkyler l'azote du synthon de départ. Ainsi en milieu basique, on forme l'anion, plus nucléophile, qui va réagir avec l'électrophile. Le choix de ce dernier n'est pas anodin. En effet, l'anion généré est ambident du fait de la résonance de l'amidure (schéma 16). Il nous faut donc choisir un type d'électrophile qui réagira de façon préférentielle avec l'azote et non avec l'oxygène.

schéma 16 : Ambivalence de l'anion β -lactame.

Nous avons donc sélectionné en accord avec la théorie de Pearson (HSAB : Hard and Soft Acid and Base), des électrophiles mous, en l'occurrence des bromures, qui réagiront avec le site nucléophile le plus mou, c'est-à-dire l'azote (schéma 17).

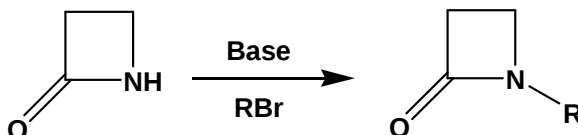
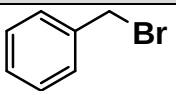
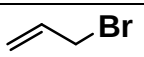
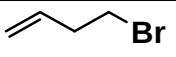
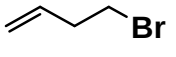
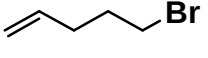
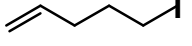


schéma 17 : N-alkylation de l'azote de l'azétidin-2-one.

Ensuite, nous avons décidé d'utiliser des bases non nucléophiles dans le but d'éviter tout risque d'ouverture du cycle selon un mécanisme classique d'addition-élimination sur le carbonyle. Notre choix s'est porté en premier lieu sur LiHMDS qui avait déjà prouvé son efficacité dans la synthèse de β -lactames monocycliques au sein du laboratoire (Gérard, S. 2002).

Malheureusement, les tentatives pour synthétiser les produits désirés se sont révélées infructueuses dans ces conditions pour deux longueurs de chaîne puisque les dérivés N-butényle et N-pentényle n'ont pu être obtenus. Néanmoins, en présence des bromures de benzyle et d'allyle, on observe la formation des azétidin-2-ones N-alkylées **001** et **002** même si le rendement reste médiocre.

L'absence de conversion peut s'expliquer soit par un manque de réactivité des électrophiles utilisés (bromures), soit par un manque de solubilité de l'anion formé qui est alors moins apte à réagir. Nous avons donc testé dans ces conditions la réactivité des iodures en utilisant le 5-iodo-pentène synthétisé selon la méthode décrite par Snider et Hawryluk (Snider, B. B. 2001) (C1p23). Mais une fois encore, nous n'avons pas observé de conversion du produit de départ (tableau 6).

base	agent alkylant	solvant	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
LiHMDS		THF	-50	15	30
		THF	-78	48	30 ^a
		THF	-78	24	-
		THF	-50	3.5	-
		THF	-78	20	-
		THF	-50	5	-

(a) rendement brut

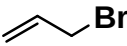
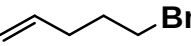
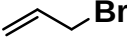
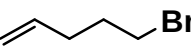
tableau 6 : N-alkylation de l'azétidin-2-one.

C'est pourquoi, d'autres modes opératoires décrits dans la littérature ont été appliqués afin d'obtenir ces composés N-alkylés.

Ainsi nous avons tout d'abord essayé d'améliorer la solubilité de l'anion en modifiant la polarité du solvant. La réaction a donc été effectuée dans la DMF à 0°C, en se servant de NaH comme base et du bromure de pent-1-ényle comme agent alkylant, sans qu'aucun produit ne se forme (Barrett, A. G. M. 1996) (C5p67).

Nous avons alors décidé d'appliquer des protocoles faisant intervenir des agents de transfert de phase. Dans cette optique, nous avons réalisé différentes expériences selon les conditions décrites dans le tableau 7 et avons pu obtenir les produits. Nous avons donc voulu poursuivre

notre synthèse en passant à l'étape 2 du schéma réactionnel qui consistait à alkyler la position 3 du β -lactame. Cependant il nous fallait pour se faire suffisamment de composé N-alkylé. Nous nous sommes alors heurtés à des problèmes de reproductibilité. En effet le mode opératoire choisi était celui utilisant le K_2CO_3 comme base puisqu'il donnait *a priori* les meilleurs rendements pour au moins deux des molécules désirées. Mais il a été impossible de retrouver les mêmes résultats deux fois de suite quelles que soient les précautions prises. La volatilité des produits pourrait expliquer, en partie, cette observation. Dans le cas du bromure de butényle, on ne peut exclure une réaction compétitive d'élimination (formation de butadiène).

base	additif	agent alkylant	solvant	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
$K_2CO_3^a$	TBAB	 Br	CH ₃ CN	80	15	55
		 Br	CH ₃ CN		15	5
		 Br	CH ₃ CN		15	50
KOH ^b	éther couronne 18 : 6	 Br	C ₆ H ₆	T. A.	4	34
KOH ^b	éther couronne 18 : 6	 Br	C ₆ H ₆	T. A.	4	36

(a) Zbigniew, K. 1996

(b) Tarling, C. A. 1999

tableau 7 : Optimisation des conditions de N-alkylation

Malgré cela, ayant accumulé suffisamment d'azétidinone N-substituée, nous sommes passés à l'étape suivante.

1.1.2. C3-alkylation du β -lactame

Il s'agissait à ce stade de tirer profit de l'acidité du proton en C3 du composé pour substituer spécifiquement cette position. Après quelques essais avec le $n\text{BuLi}$ à -20°C qui se sont soldés par des échecs (Williams, R. M. 1989) (C1p52), nous avons choisi d'utiliser LDA comme base pour former l'anion à -78°C dans le THF anhydre, et les bromures d'allyle et de pentényle en tant qu'électrophiles (Baldwin, J. E. 1990) (schéma 18).

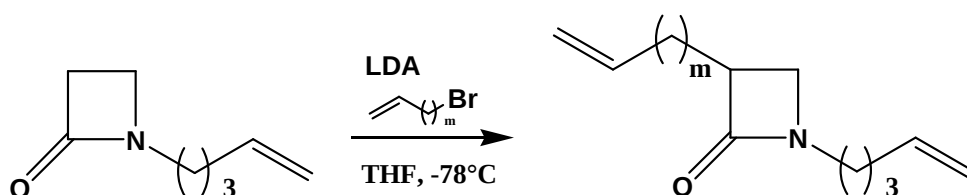


schéma 18 : C3-alkylation du β -lactame N-alkylé.

Dans ces conditions il nous a été possible d'obtenir le produit **004** portant une chaîne allyle ($m = 1$) en C3 avec un excellent rendement ($\sim 90\%$) mais pas celui portant une chaîne pentényle ($m = 3$) (C1p74 et C3p53). Bien sûr, puisque aucun substituant n'est présent en position 4 du cycle, l'alkylation n'est pas dirigée et le produit est obtenu sous forme d'un mélange racémique.

1.2. Seconde voie de synthèse des précurseurs

Suite à ces résultats, il nous a paru nécessaire de revoir la stratégie. Nous avons exploité un second schéma rétrosynthétique dans lequel l'alkylation en C3 de l'azétidinone est l'évènement qui précède la substitution de l'azote. Nous espérons ainsi augmenter la réactivité du β -lactame envers la N-alkylation en améliorant la solubilité de l'anion correspondant. Cette voie de synthèse présentait également l'avantage d'envisager l'acylation du β -lactame, ce qui nous ouvrait la voie vers une autre famille de précurseurs (schéma 19).

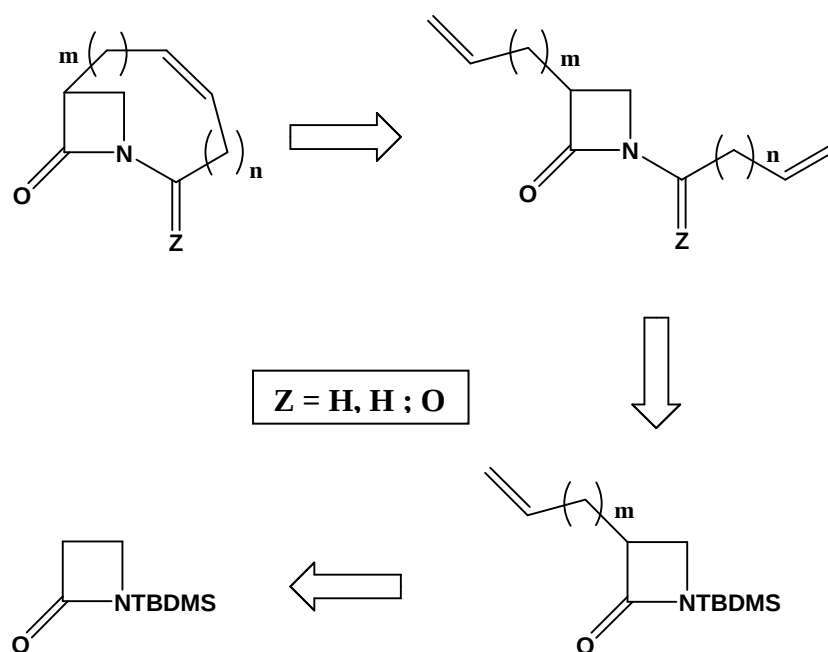
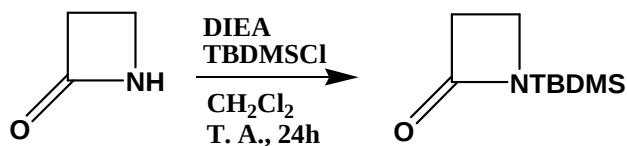


schéma 19 : Rétrosynthèse 2.

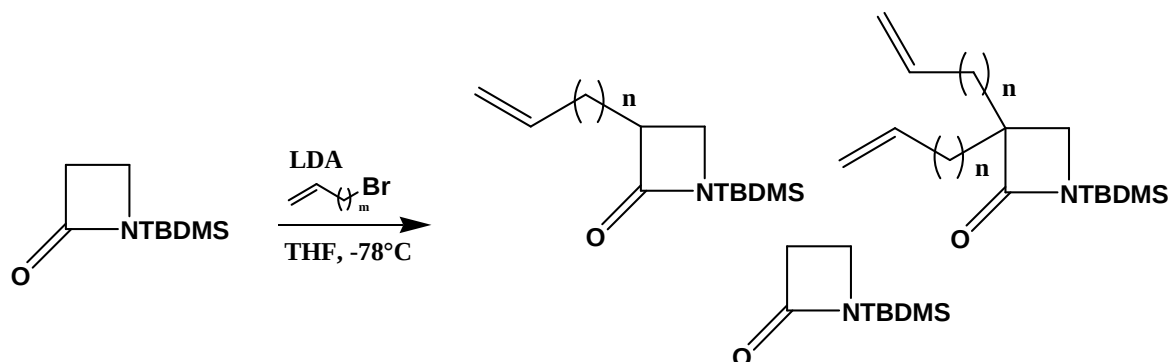
1.2.1. Protection de la fonction lactame

La première étape a donc consisté à protéger l'azote afin d'éviter les réactions secondaires au cours de la C3-alkylation. Nous avons de ce fait réalisé la silylation d'après les conditions décrites dans la littérature (Baldwin, J. E. 1990) et avons obtenu la N-TBDMS azétidinone **005** de manière quantitative (schéma 20) (C4p123).

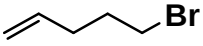
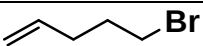
schéma 20 : Protection de l'azote du β -lactame.

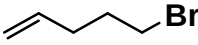
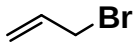
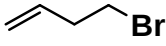
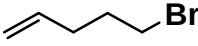
1.2.2. C3-alkylation du β -lactame N-silylé

Nous sommes alors passés à la seconde étape en utilisant le même mode opératoire que celui décrit pour la C3-alkylation des composés N-alkylés mais en faisant varier certains paramètres (schéma 21).

schéma 21 : C3-alkylation du β -lactame N-silylé.

Dans le tableau 8 sont décrits les essais effectués avec LiHMDS, nBuLi et les meilleurs résultats obtenus avec LDA.

base	Agent alkylant	Rdt (%) ^a
nBuLi ^(b) (1 éq.)	 (2 éq.)	-
LiHMDS (1.1 éq.)	 (1.2 éq.)	-
LDA (1.5 éq.)	 (5 éq.)	39/36

LDA (1.3 éq.)	 (5 éq.)	37/34
LDA (1.1 éq.)	 (1.1 éq.)	55/-
LDA (1.1 éq.)	 (1.1 éq.)	50/-
LDA (1.15 éq.)	 (1.15 éq.)	37/23

(a) % de monoalkylation/ dialkylation

(b) réaction effectuée à -20 °C dans le THF

tableau 8 : Optimisation des conditions d'alkylation en C3
de la N-TBDMS-azétidin-2-one.

De façon surprenante, aucune conversion n'a été observée lorsque LiHMDS ou nBuLi étaient utilisés, seul LDA a permis d'obtenir les produits désirés **006**, **007** et **008**. Cependant, quelle que soit la concentration (0.03-0.3 M) du milieu réactionnel, la dialkylation du substrat n'a pu être évitée. Les proportions de ces produits secondaires **009**, **010** et **011** se sont montrées variables, allant jusqu'à 40%, le produit de départ a toujours pu être récupéré, et cette fois ci les trois bromures choisis ont réagi.

A partir de ces résultats, nous allons tenter de comprendre pourquoi il est aisé d'alkyler (et même de di-alkyler) la position C-3 lorsqu'on a pour substrat le β -lactame N-silylé et pourquoi il est difficile de le faire dans le cas du β -lactame N-alkylé. En effet, l'anion du dérivé silylé semble plus nucléophile que celui du dérivé alkylé puisqu'il est capable de réagir avec le 4-bromo-butène et le 5-bromo-pentène. De plus, en utilisant seulement un équivalent de base, la réaction n'aboutit pas uniquement au produit monoalkylé. Pour expliquer cela, on pourrait considérer que l'anion β -lactame se comporte comme une base et vient arracher le second proton. En effet dans le protocole expérimental, l'azétidinone est mise en présence de la base durant 30 minutes avant l'addition du bromure et donc *a priori*, toute la base est

consommée. Ceci a été vérifié en effectuant l'alkylation de deux des composés monoalkylés selon le même protocole expérimental (schéma 22). Les composés dialkylés **009** et **010** ont ainsi été obtenus avec 51% ($n = 1$) et 79% ($n = 2$) de rendement ce qui est suffisant pour affirmer que la première déprotonation du β -lactame est totale puisque le proton est plus acide et le site moins encombré (C5p143 et C5p75).

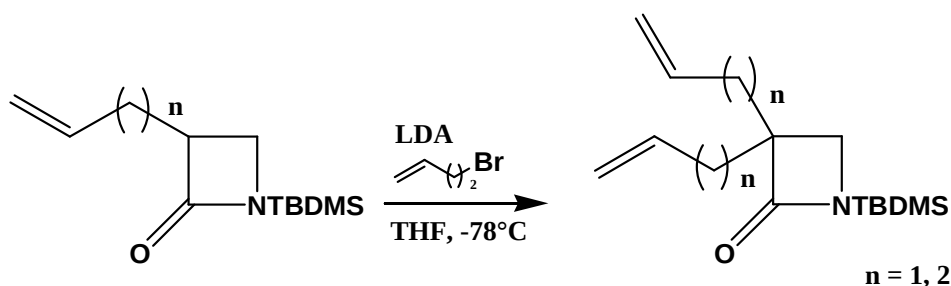


schéma 22 : Alkylation du β -lactame C3-alkylé.

De plus, il a été possible de diminuer de façon significative et parfois de supprimer la proportion de composé dialkylé en utilisant 1,1 équivalents de bromure au lieu de 5 mais en aucun cas les rendements n'ont dépassé 55%. Ce résultat implique qu'il y a compétition entre deux évènements ; la première alkylation et la déprotonation par l'anion, et que la première alkylation est plus rapide que la seconde, d'une part du fait de l'encombrement stérique généré par la première chaîne, et d'autre part par le fait que la concentration en électrophile diminue au fur et à mesure du degré d'avancement de la réaction. Dans le cas contraire il serait impossible d'éviter ou même de diminuer cette proportion de composé dialkylé, l'anion devant réagir. Le temps de réaction est donc un paramètre important à prendre en considération.

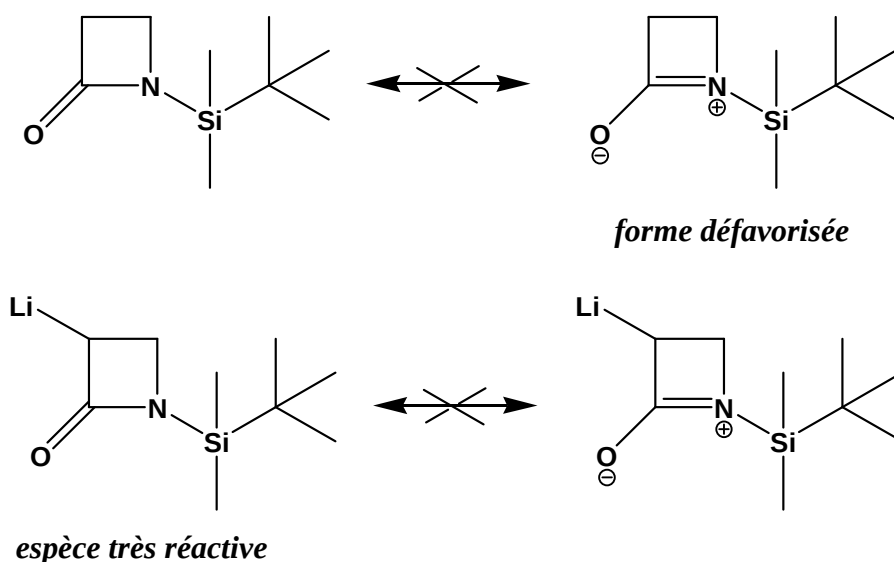
En résumé, l'anion des β -lactames N-alkylé et N-silylé est formé par traitement au LDA dans le THF. Dans le premier cas, l'anion apparaît moins réactif, donc plus stable ; seul un bon électrophile a réagi (bromure d'allyle) et on n'observe pas de comportement basique (absence de double alkylation).

Dans le deuxième cas, l'anion est plus réactif ; il se comporte comme un excellent nucléophile (réaction avec tous les bromures) et comme une base (double alkylation). La présence d'un

silicium sur l'azote du β -lactame doit défavoriser la conjugaison amide, dans le précurseur et dans l'anion (déstabilisation d'une charge positive en α du silicium). Ceci augmente l'acidité du proton en H-3 et la réactivité de l'anion correspondant (schéma 23, partie A). Par contre le β -lactame N-alkylé est stabilisé par résonance, et son anion également. Cet anion pourrait de plus bénéficier d'une stabilisation par complexation sous forme de dimère dans le THF (schéma 23, partie B).

Dans la chimie des β -lactames, précurseurs d'antibiotiques, les réactions de fonctionnalisation en C-3, via l'anion correspondant, font toujours appel à des électrophiles puissants (chlorures d'acides, aldéhydes...). Nous n'avons pas trouvé d'étude systématique de la simple alkylation.

Partie A :



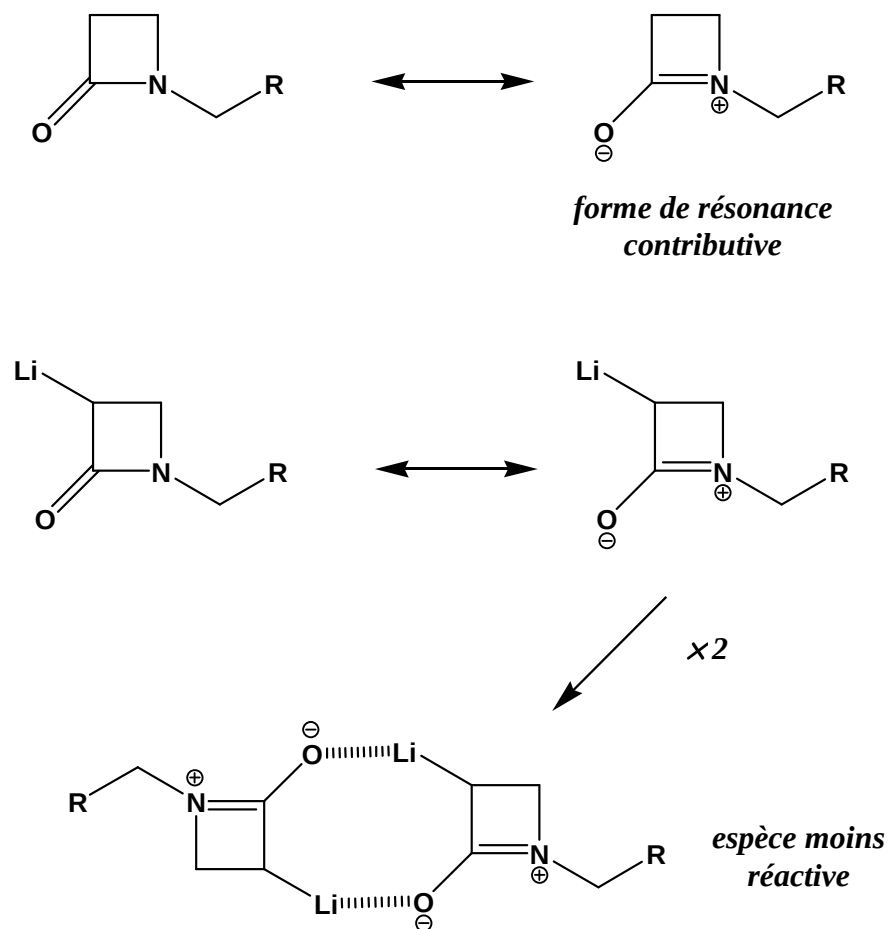
Partie B :

schéma 23 : Réactivité en C-3 des β-lactames N-alkylé et N-silylé.

1.2.3. Déprotection de la fonction lactame

Malgré notre incapacité à empêcher la réaction secondaire de dialkylation, nous avons poursuivi notre synthèse vers les précurseurs de β-lactames bicycliques. Ainsi nous sommes passés à la déprotection du groupement TBDMS sur les dérivés monoalkylés isolés par chromatographie (schéma 24).

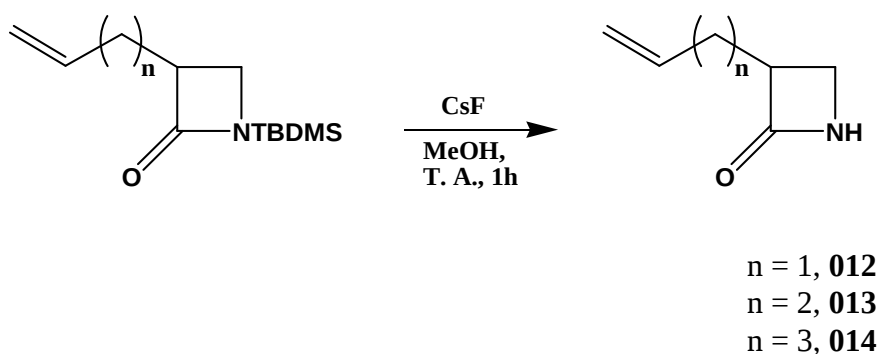
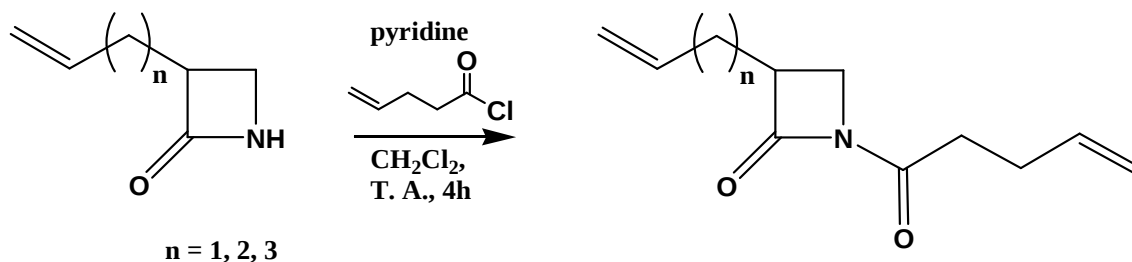


schéma 24 : Déprotection de la fonction lactame.

Les groupements protecteurs silylés sont généralement clivés par l'utilisation d'ions fluorure. La formation de la liaison Si-F, très favorable, constitue la force motrice de la réaction. En effet, l'énergie d'une liaison Si-F est de 565 kJ/mol alors qu'elle n'est que de 452 kJ/mol pour une liaison Si-O et de 355 kJ/mol pour une liaison Si-N. En présence de fluorure de césium, le produit déprotégé est obtenu de façon quantitative en une heure et peut, après un simple lavage à la saumure, être utilisé dans l'étape suivante (Baldwin, J. E. 1990) (C1p183).

1.2.4. N-acylation de la fonction lactame

Un essai de N-alkylation par le bromure de pentényle n'a pas donné de résultat (KOH, éther couronne 18 : 6, benzène, T. A.) (C3p58). Nous avons alors décidé d'effectuer l'acylation de nos composés par le chlorure d'acide pent-4-énoïque, en présence de pyridine (schéma 25).

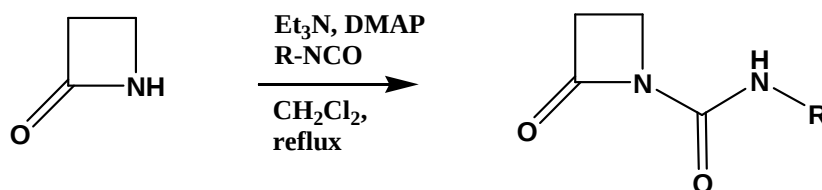
schéma 25 : N-acylation du β -lactame déprotégé.

Dans ces conditions, nous avons pu accéder aux précurseurs désirés **016** ($n = 1$), **017** ($n = 2$) et **018** ($n = 3$) avec de bons rendements. Cependant, en utilisant LiHMDS ou Et₃N/DMAP comme bases, il n'a pas été possible d'obtenir les produits N-acylés (tableau 9).

n	base	T (°C)	Rdt (%)
1	pyridine	T. A.	75
2	pyridine	T. A.	55
3	pyridine	T. A.	80
1	LiHMDS	-78 à T. A.	-
3	Et ₃ N/DMAP	0 à T. A.	-

tableau 9 : Optimisation des conditions d'acylation de l'azétidin-2-one C3-alkylée.

Pour expliquer une partie de ces observations, on peut avancer que LiHMDS, contrairement à la pyridine, possède un pKa suffisant pour déprotonner le β -lactame et que l'anion, conformément aux résultats obtenus précédemment, perd sa réactivité du fait de sa faible solubilité dans le dichlorométhane. Il est probable qu'en chauffant au reflux du solvant nous aurions pu réaliser l'expérience utilisant le couple Et₃N/DMAP avec succès comme ce fut le cas pour la synthèse des dérivés aminocarbonylazétidin-2-ones (schéma 26) (Gérard, S. 2002).



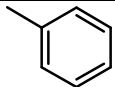
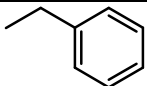
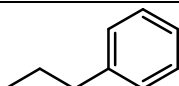
R	Rdt (%)
	74
	96
	83

Schéma 26 : Synthèse des aminocarbonylazétidin-2-ones.

Dans le cas de la réaction mettant en jeu la pyridine, on peut imaginer deux hypothèses mécanistiques. Soit la pyridine neutralise tout simplement le chlorhydrate formé par la réaction du β -lactame et du chlorure d'acide, soit en plus de son rôle de base, la pyridine active l'électrophile à la manière de la DMAP.

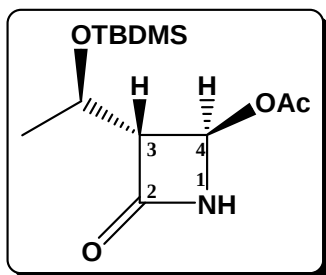
De façon laborieuse, nous sommes parvenus à produire à partir du synthon commercial (azétidin-2-one) une petite famille de précurseurs de β -lactames bicycliques pontés. Ces molécules devraient donner après réaction de métathèse des cycles pontants de taille variable allant de 9 à 11 atomes.

Ce premier contact avec la chimie des β -lactames s'est révélé déconcertant de par la difficulté à appliquer des modes opératoires pourtant déjà décrits sur ce type de composés. Au cours de cette thèse, nous avons découvert à quel point sur ce petit cycle, la moindre substitution, le moindre effet (électronique ou stérique) si faible soit-il, peut engendrer de grandes différences de réactivité entre deux synthons de base pourtant très proches.

A l'heure d'un premier bilan, le ratio résultats/temps ne nous a pas paru suffisamment bon pour continuer dans cette voie. En effet notre but était de synthétiser un maximum de composés bicycliques afin de les soumettre aux différentes évaluations (biologiques et chimiques) et ainsi de valider ou non notre hypothèse de réactivité liée à la flexibilité conformationnelle qui fait l'essence de notre projet. C'est pour cela que nous avons décidé de

délaisser l'azétidin-2-one et d'utiliser un dérivé que nous avons jugé plus facile à manipuler et qui nous offrait d'avantage de possibilités au niveau de la fonctionnalisation.

2. Création de synthon de départ : Synthèse à partir de l'acétoxy azétidinone



Depuis la découverte de la thiénamycine et de son exceptionnel potentiel antibiotique par une équipe de Merck en 1976, la famille des carbapénèmes a fait l'objet d'une recherche approfondie pour le développement de nouveaux candidats-médicament (Albers-Shönberg, G. 1978).

En effet, malgré son activité la thiénamycine n'a pu être utilisée comme agent antibactérien. C'est l'imipénème, plus stable chimiquement, qui fut et est encore employé comme outil thérapeutique. Néanmoins il n'est administré, du fait de sa susceptibilité envers la DHP (déhydropeptidase rénale) et de la néphrotoxicité de son produit de dégradation, qu'en association avec la cilastatine, inhibiteur de cette enzyme (schéma 27).

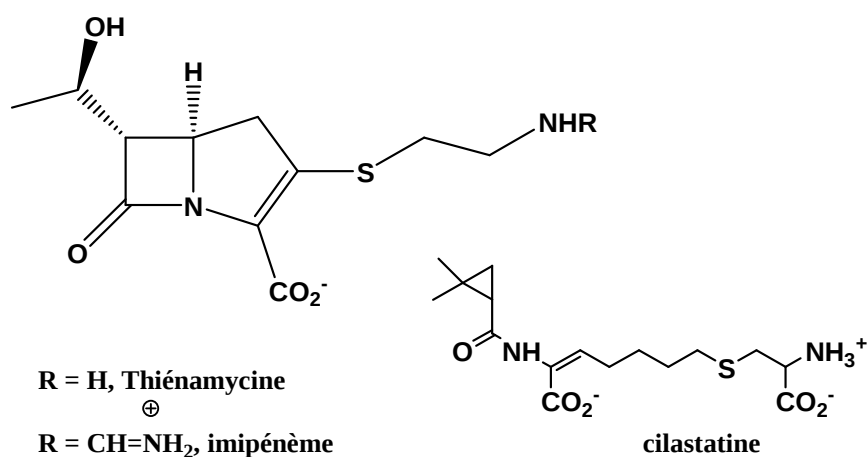


schéma 27 : Thiénamycine, imipénème et cilastatine.

Bien que les carbapénèmes soient des composés d'origine naturelle, la production des intermédiaires clés à grande échelle par fermentation n'est pas encore commercialement viable, et très tôt l'intérêt s'est concentré vers des approches entièrement synthétiques.

L'équipe de Merck est d'ailleurs à l'origine d'une voie de synthèse vers ces composés dont le précurseur est l'acétoxy-azétidinone (Salzmann, T. N. 1980 ; Shih, D. H. 1984) (schéma 28).

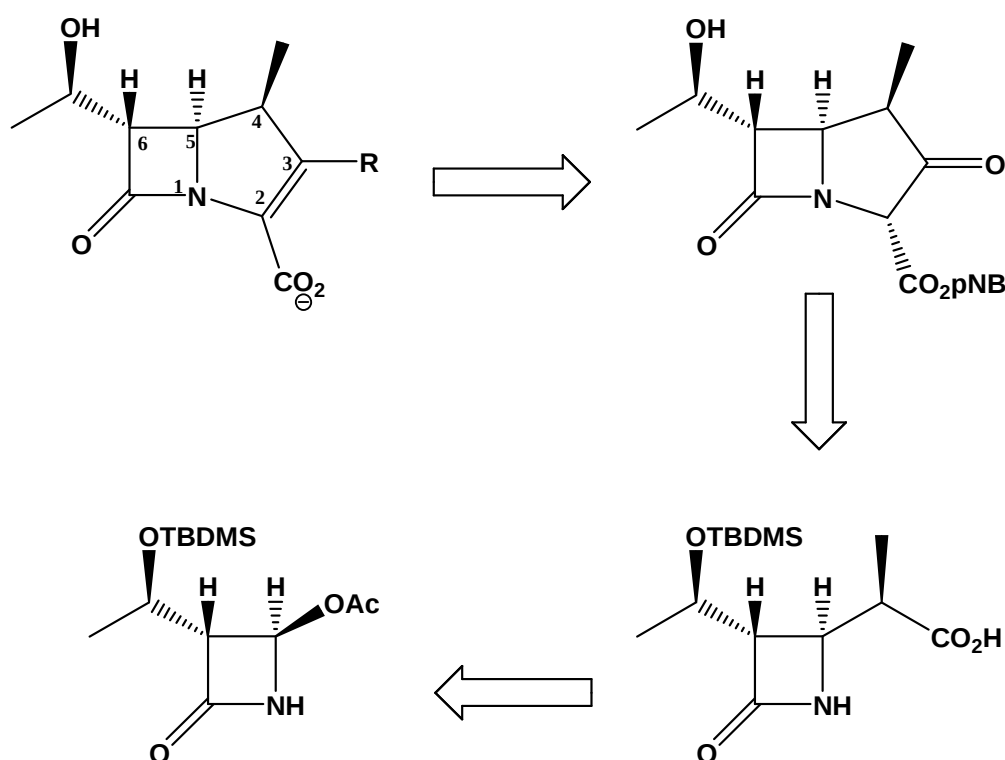


schéma 28 : Voie de synthèse de carbapénèmes selon Merck.

Les enjeux sont tels que la synthèse du dérivé acétoxy est encore à l'heure actuelle le sujet de nombreuses recherches (Laurent, M. 2004). En effet, le produit accessible aujourd'hui commercialement, se trouve être le synthon de base dans l'élaboration des carbapénèmes, mais aussi d'autres antibiotiques comme les pénèmes et les trinèmes.

Une telle versatilité peut s'expliquer par la caractéristique principale de ce précurseur qui est la facilité avec laquelle le groupement acétate peut être substitué (Clauss, K. 1974) (schéma 29).

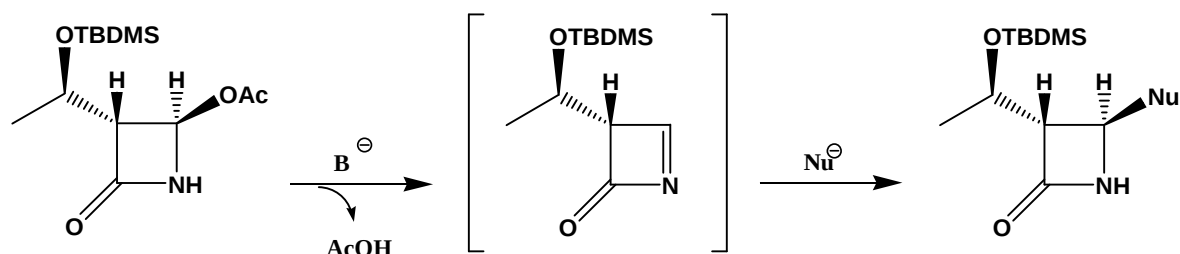
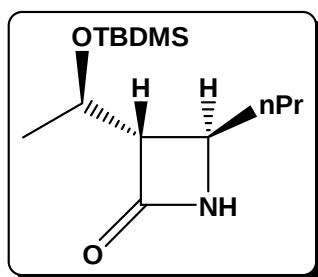


schéma 29 : Substitution de l'acétate.

Cette propriété a été largement exploitée par les différentes équipes à la recherche de nouveaux leads. En ce qui nous concerne, cette caractéristique a été utilisée pour créer deux synthons de départ afin d'étudier les rôles de l'électronégativité et de l'encombrement stérique sur la réactivité de nos molécules.

2.1. Substitution en C4 du groupement acétate par allylation indanique

2.1.1. Introduction



Le développement de nouveaux procédés pour la formation de liaisons carbone-carbone représente un intérêt particulier en synthèse organique. La réaction de composés organométalliques sur les dérivés carbonylés est l'une de ces méthodes. Les réactifs de Grignard (1871-1935, Prix Nobel 1912) à base de magnésium sont les plus anciens et encore couramment utilisés aujourd'hui.

Néanmoins, la réactivité des autres métaux du tableau périodique dans ce type de transformations a suscité beaucoup d'intérêt. C'est ainsi que les dérivés de l'aluminium et du bore ont été intensivement étudiés.

Depuis peu, les propriétés de l'indium ont focalisé sur ce métal une attention nouvelle. En effet, il n'est affecté ni par l'air (ou l'oxygène) à température ordinaire, ni par l'humidité. Enfin, la faible hétérophilie des dérivés organoindaniques, leur confère une grande tolérance vis à vis des groupements fonctionnels contenant azote et oxygène.

L'indium et ses composés sont impliqués dans une large gamme de réactions telles que le réarrangement d'époxydes, les réactions de Diels-Alder, la réduction de dérivés halogénés (en α d'un carbonyle ou en position benzylique) et bien sûr, le couplage d'agents alkylants sur aldéhydes, cétones ou équivalents (Cintas, P. 1995 ; Ranu, B., C. 2000 ; Li, C.-J. 1999 ; Chauhan, K. K. 2000). C'est ce dernier point que nous nous proposons de développer brièvement.

2.1.2. L'allylation de dérivés carbonylés

Il a été proposé sur base des observations de Whitesides que les réactions d'allylation impliquant l'indium procèdent via la formation préalable d'une espèce réactive organoindanique (Kim, E. 1993). La nature de ce complexe n'a toutefois pas été formellement définie (schéma 30) (Araki, S. 1988 ; Chan, T. H. 1999).

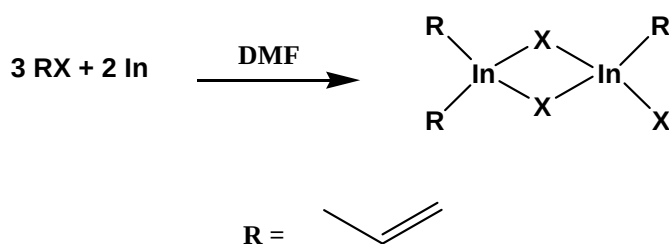


schéma 30 : Espèce organo-indanique hypothétique.

Pour Araki S. et son équipe, la stoechiométrie de la réaction (In : C₃H₅I : substrat, 2/3/2) est cohérente avec la formation du complexe bimoléculaire déjà décrit par Gynane et Worrall dans le cas d'halogénures d'alkyles (Gynane, M. J. S. 1972 et 1974). Les données de la spectroscopie RMN-¹H semblent corroborer l'hypothèse puisqu'ils observent deux doublets à 1.75 et à 2.02 ppm correspondant aux méthylènes allyliques dans un ratio 2 : 1.

Il a pu être démontré par la suite que l'insertion de l'indium se fait de manière régiosélective sur le carbone en α de l'halogénure (Araki, S. 1991).

De plus, contrairement aux organolithiens et aux réactifs de Grignard, le complexe une fois formé ne réagit plus avec le dérivé bromé ou iodé de départ, et la formation de produits secondaires par couplage de Wurtz est de ce fait évitée.

Bien que ces composés indaniques puissent être isolés sous la forme d'une huile visqueuse, leur préparation et le couplage avec le substrat sont aisément réalisables dans une procédure one-pot.

Une grande variété d'aldéhydes et de cétones conduit ainsi en présence de l'espèce indanique aux alcools homoallyliques correspondants avec de bons rendements. Les bromures et les iodures d'allyles réagissent généralement de façon équivalente mais les chlorures se montrent moins performants. Les phosphates quant à eux nécessitent l'ajout d'iodure de lithium.

Enfin, l'« allyle métal » a pour caractéristique de réagir uniquement au niveau du carbone en γ de l'halogène et les carbonyles- α,β -insaturés donnent exclusivement les produits d'addition 1,2. Par contre, la stéréosélectivité est modeste et ainsi, la réaction du benzaldéhyde avec le bromure de crotyle fournit un mélange de produit (schéma 31).

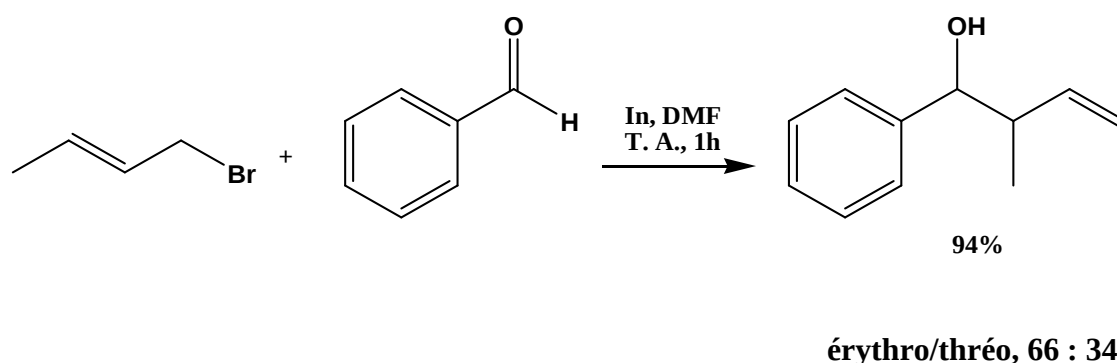


schéma 31 : Alkylation indanique du benzaldéhyde et régiosélectivité de l'addition.

2.1.3. L'alkylation des aldimines

Il est important pour notre discussion de souligner le fait que les aldimines peuvent être également substrats de ce type de réactions. En effet, les halogénures d'allyles γ -substitués réagissent exclusivement en position 1,2 avec celles-ci pour former les amines homoallyliques correspondantes (schéma 32). Une faible stéréosélectivité est observée avec les imines chirales (Beuchet, P. 1992).

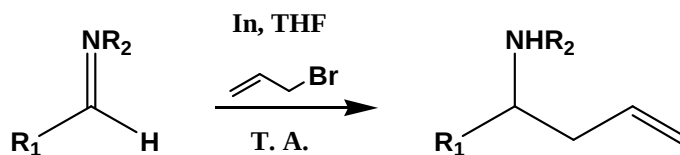


schéma 32 : allylation des aldimines.

2.1.4. Application de l'allylation indanique à la synthèse de composés β -lactamiques

L'application de l'allylation indanique à la synthèse de composés β -lactamiques fut rapportée à la fin des années 1990's à la fois par Bose et par Paquette (Bose, A. K. 1997 ; Paquette, L. 1998).

Pour Bose et son équipe, l'utilisation de l'indium pour l'allylation des azétidine-2,3-diones s'avère plus efficace que celle du zinc, aussi bien en terme de rendement qu'en terme de stéréosélectivité (schéma 33). Ces résultats furent étayés et approfondis par l'équipe de Paquette et plus récemment par celle d'Alcaide (Alcaide, B. 2003).

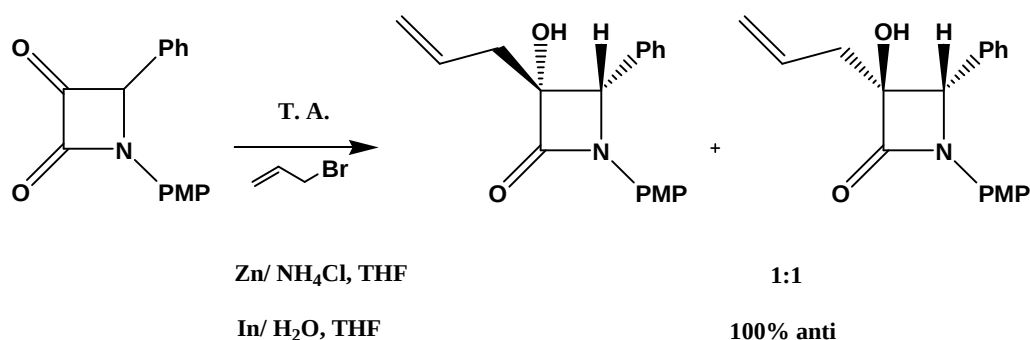


schéma 33 : allylation des azétidine-2,3-diones.

L'allylation indanique des carbonyles s'effectue d'une manière générale dans des conditions plus douces que celles utilisées habituellement par le chimiste organicien. La grande tolérance du métal vis-à-vis de groupes fonctionnels variés, et la chémosélectivité de certaines réactions réalisées avec l'indium permettent d'employer cette stratégie dans l'élaboration de molécules d'une grande complexité.

L'application qui nous intéresse davantage dans le cadre de notre projet est celle rapportée par Lee et ses collaborateurs en 1999. En effet, l'utilisation d'indium permet dans ce cas la fonctionnalisation du β -lactame en position 4 à partir du dérivé commercial acetoxy-azétidinone (schéma 34) (Kang, S.-B. 1999).

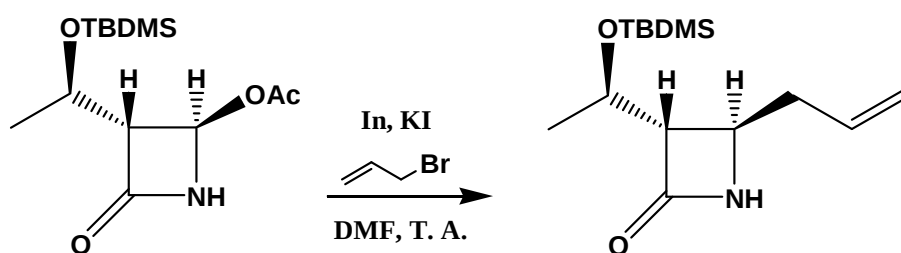


schéma 34 : allylation indanique de l'acetoxy-azétidinone.

Cette méthode se révèle très efficace et offre une alternative intéressante à celle développée par Itani et ses collaborateurs qui utilisent un allylchlorosilane (Uyeo, S. 1991). Les auteurs décrivent un mécanisme où le TMSOTf provoque le départ du groupement acétate et la formation de l'iminium. Le triflate (ou l'acétate) résultant peut attaquer le silicium et engendrer le déplacement de la liaison sigma (schéma 35).

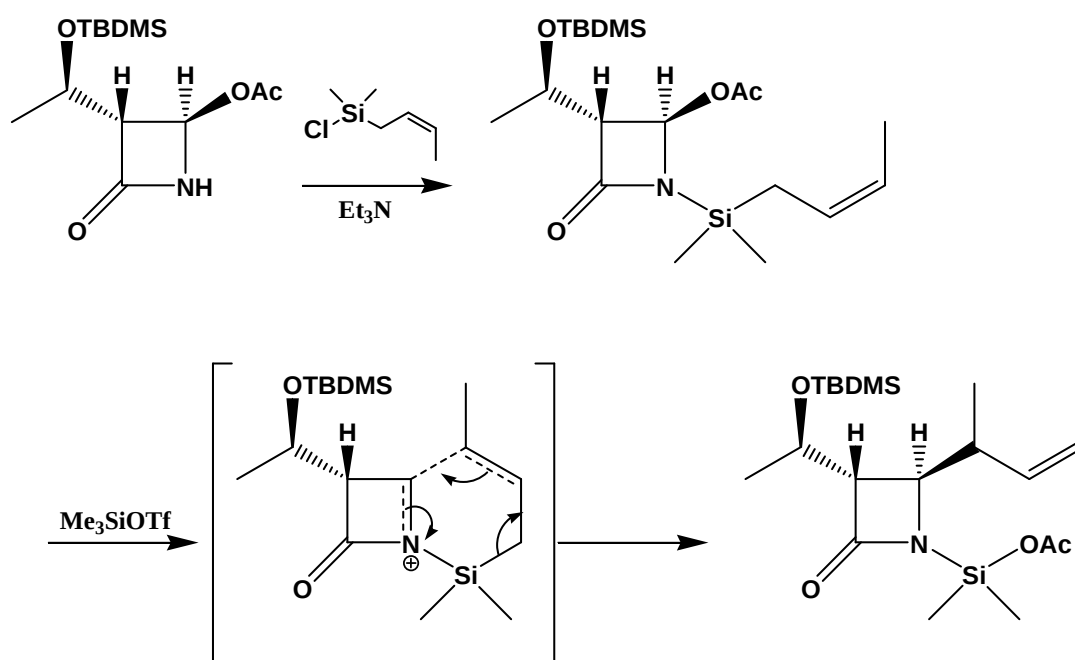


schéma 35 : Réaction de type Sakurai.

D'un point de vue mécanistique, l'allylation indanique peut s'expliquer dans un premier temps, par le départ du groupement acétate promu par le complexe indanique qui agit de cette manière comme un acide de Lewis. L'imine formée peut alors réagir avec le dérivé organométallique pour générer le produit alkylé.

L'encombrement de la face α du β -lactame par le volumineux groupement TBDMS dirige l'attaque par l'autre face et explique ainsi la très bonne stéréosélectivité observée. Il est possible de décrire dans ce contexte le mécanisme selon le modèle de Zimmermann-Taxler (schéma 36) (Roush, W. R. 1991).

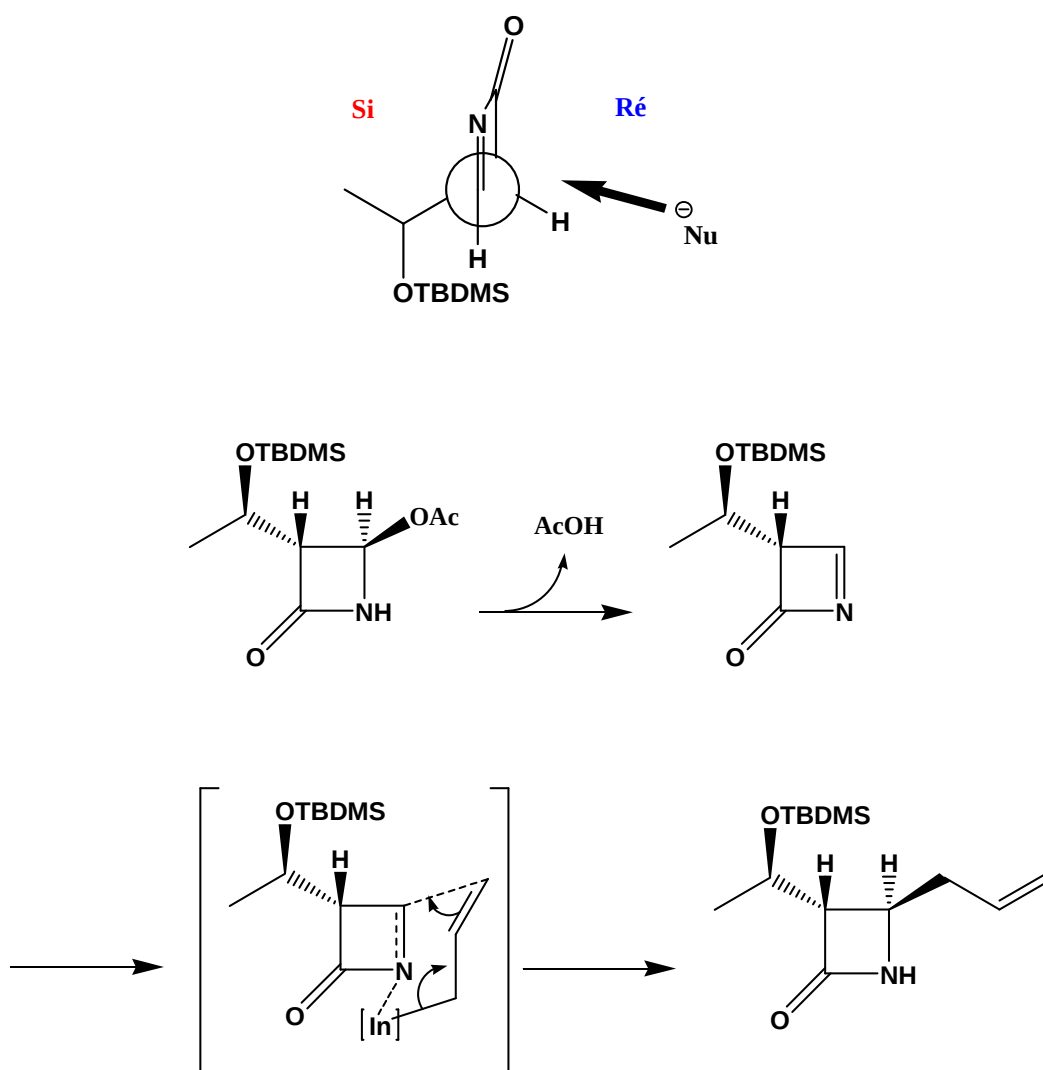


schéma 36 : mécanisme de l'allylation indanique de l'acétoxy-azétidinone.

En pratique, la réaction s'est révélée véritablement efficace et le produit **019** a pu être utilisé après un simple lavage dans l'étape d'hydrogénation catalytique subséquente pour fournir le produit attendu **020** (schéma 37). Néanmoins nous avons dû légèrement modifier le protocole décrit dans la littérature qui préconisait un lavage au dichlorométhane suivi d'une colonne de chromatographie. Un lavage à l'éther diéthylique a permis de se débarrasser des problèmes d'émulsion rendant les décantations difficiles, et de supprimer l'étape de purification.

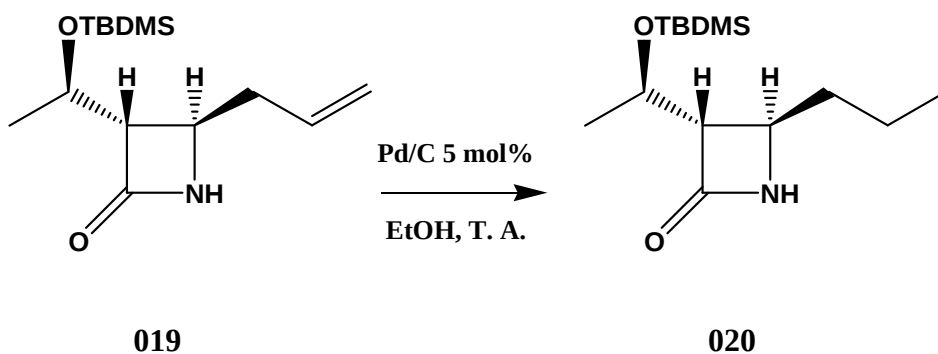


schéma 37 : Synthèse de la 4-propyle-azétidin-2-one.

Pourtant, l'étape chromatographique a dû être réintroduite après avoir changé de fournisseur (Fluka vs Aldrich ; acétoxy-azétidinone). Nous nous sommes alors heurtés à des problèmes lors de l'hydrogénation. Celle-ci est devenue plus lente et souvent impossible à mener à terme même en multipliant les recyclages. Les spectres RMN- ^1H montraient invariablement le produit résultant de l'isomérisation de la double liaison et non plus le produit de réduction (schéma 38). La purification chromatographique à l'issue du couplage indanique a résolu le problème (C6p123).

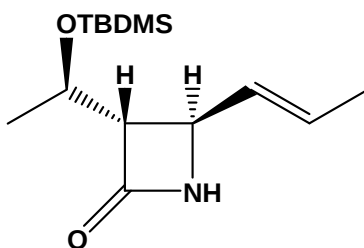
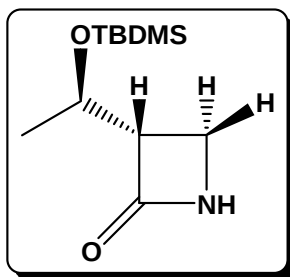


schéma 38 : Produit d'isomérisation de la double liaison.

2.2. Substitution du groupement acétate par un hydrogène



2.2.1. Introduction

La réduction a été envisagée dans le but d'obtenir le β -lactame non substitué en position 4. Nous faisons ainsi varier le caractère électronique et stérique de nos molécules à cet endroit du cycle. Ce synthon nous permettra dès lors de compléter nos études comparatives de réactivité.

Plusieurs méthodes décrites dans la littérature s'offraient à nous pour défonctionnaliser l'acétoxy-azétidinone : soit la réduction directe de l'acétoxy-azétidinone par un hydrure, soit la réduction indirecte via le dérivé thiophényle par réaction radicalaire en chaîne.

2.2.2. La réduction aux hydrures

Dans le but d'obtenir des précurseurs chiraux pour la synthèse de β -lactames monocycliques, Pfaendler et Hoppe ont mis au point la préparation de tels dérivés à partir de 6-APA. La dernière étape de leur synthèse par voie dégradative fait intervenir NaBH_4 ou KBH_4 comme agent réducteur de la fonction acétate (schéma 39) (Pfaendler, H. R. 1985).

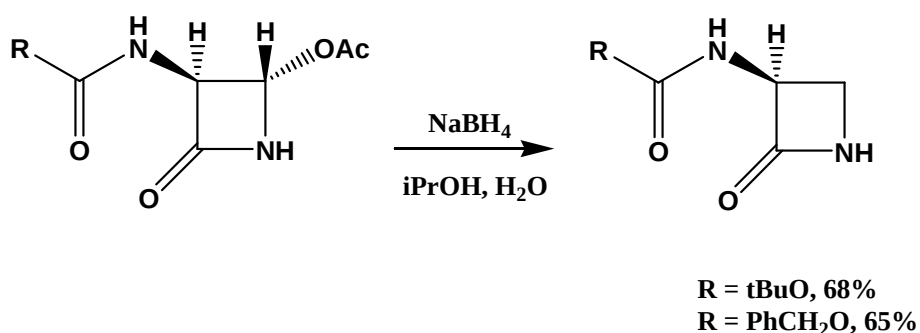


schéma 39 : Réduction aux hydrures.

L'utilisation de l'équivalent deutérié leur a permis de démontrer que l'incorporation de l'hydrure se fait avec rétention de configuration, favorisant l'hypothèse d'un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}1$. Une fois encore, la substitution en anti est contrôlée de façon stérique par le groupement porté sur le carbone adjacent (schéma 40).

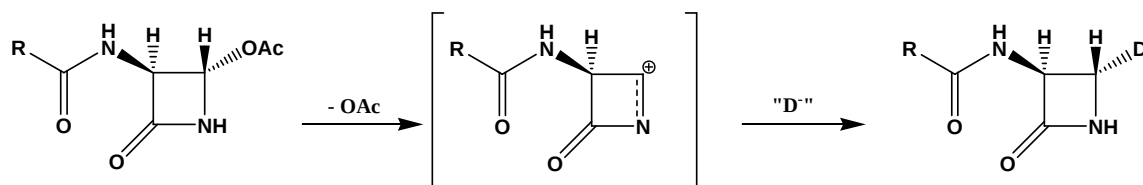
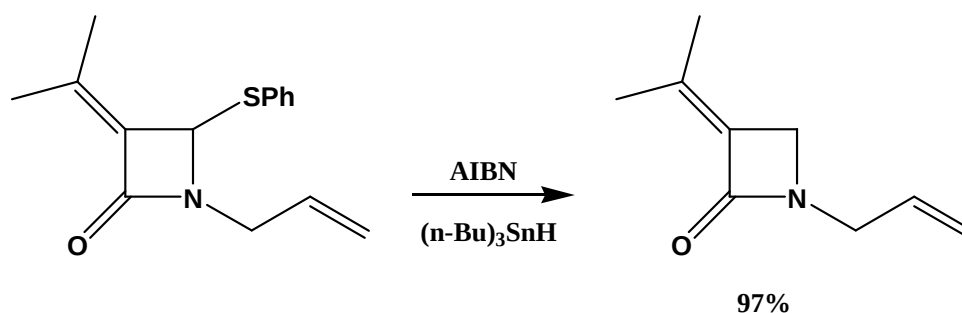


schéma 40 : Stéréosélectivité de la réduction aux hydrures.

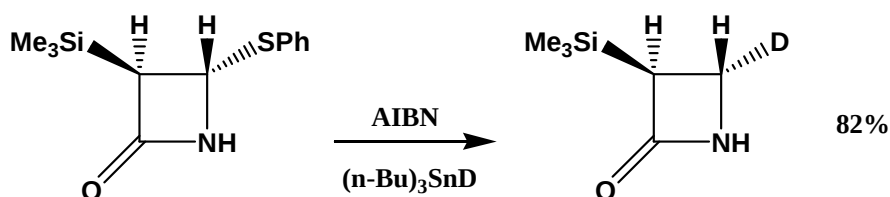
2.2.3. La réduction radicalaire

La littérature propose une autre méthode basée sur le clivage homolytique d'un précurseur thiophényle.

Ainsi en 1985, Buynak et ses collaborateurs décrivent la synthèse d'un β -lactame défonctionnalisé en position 4 avec un rendement quasi quantitatif (schéma 41) (Buynak, J. D. 1985).

schéma 41 : Réduction radicalaire d'un β -lactame 4-thiophényle.

Quelques années plus tard, Amit Basak effectue la deutériation de β -lactame dans sa synthèse de β -alanines radiomarquées chirales (schéma 42) (Basak, A. 1993).

schéma 42 : Deutériation radicalaire d'un β -lactame 4-thiophényle.

Il nous fallait donc évaluer l'intérêt d'ajouter une étape supplémentaire à la formation du produit désiré. La perte de temps serait-elle compensée par un rendement global supérieur?

D'après les résultats antérieurs du laboratoire, nous savions qu'il était possible d'obtenir la molécule thiophénylée **022** en deux étapes (via le composé **021**) avec d'excellents rendements que nous n'avons cependant pas réussi à reproduire dans notre seule et unique tentative (Litt. : respectivement 87% et 95%, respectivement 95% C4p41 et 62% C4p47) (Jacopin, C. 2001).

En parallèle, nous avons réalisé la substitution directe de l'acétate par le thiophénate de sodium en présence de DIEA dans la DMF à température ambiante (schéma 43).

La réaction s'est déroulée avec succès et 99% du produit désiré ont été obtenus après purification (C6p111). Comme le confirme la RMN- ^1H , la substitution se fait exclusivement en anti pour les mêmes raisons d'encombrement stérique invoquées précédemment (allylation indanique, deutériation stéréosélective).

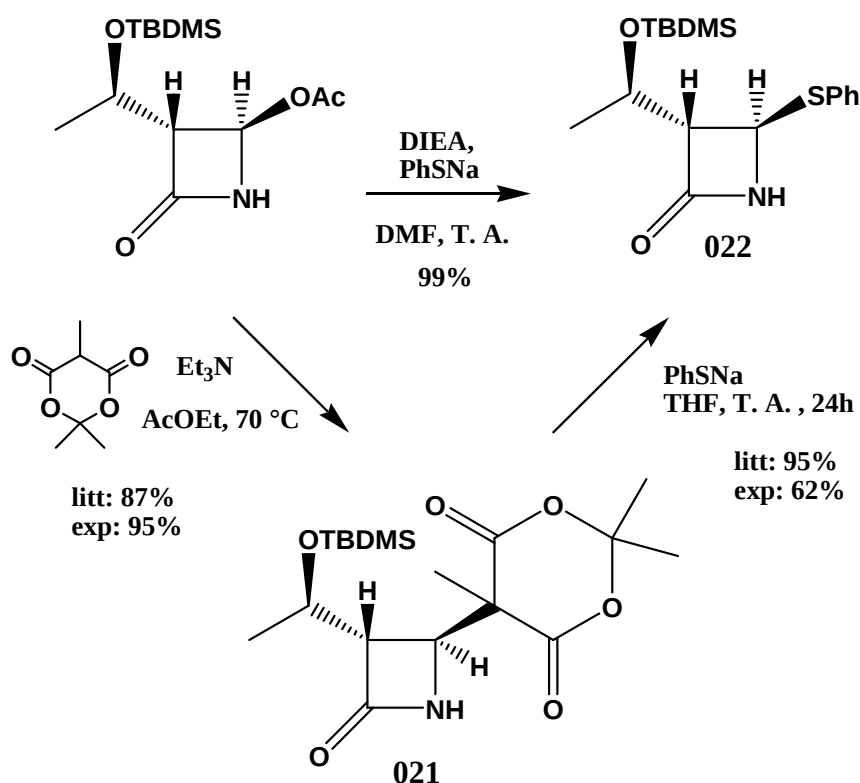
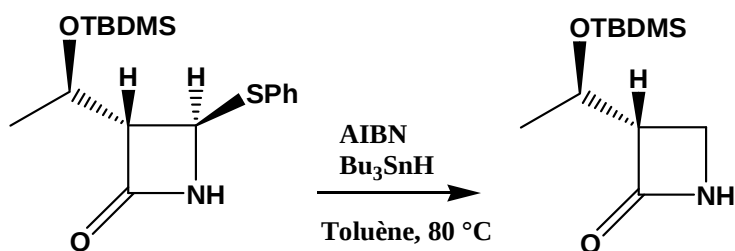


schéma 43 : Synthèse de l'azétidinone thiophénylée.

Puisque cette première transformation de l'acétoxy-azétidinone ne nous faisait pas perdre de produit, nous pouvions choisir d'utiliser soit la réduction aux hydrures, soit la réduction radicalaire. Nous avons opté pour cette dernière méthode car les rendements décrits étaient bien supérieurs.

Pour notre synthèse, nous nous sommes inspirés du protocole proposé par Basak, notre substrat étant structuralement plus proche du sien que de celui de Buynak (schéma 44).

schéma 44 : Synthèse de l'azétidin-2-one **023**.

Nous avons donc réalisé la réduction radicalaire du β -lactame thiophénylé en position 4 en présence d'AIBN (2, 2'-bis-azobutyronitrile) et de Bu_3SnH dans le benzène à reflux. Toutefois la réaction n'a pas donné le résultat escompté et les conditions ont dû être optimisées (tableau 10).

AIBN (mol %)	Bu_3SnH (éq.)	Solvant	$[\beta\text{-lactame}]$ (M)	t (h)	Rdt (%)
20	2	benzène	0.15	20	49
20 ^a	2	benzène	0.11	48	60
20 ^a	3	benzène	0.085	24	74
20 ^a	5	benzène	0.085	24	74
20 ^a	5	toluène	0.13	21	93

(a) ajout de 20% d'AIBN toutes les 2.5 heures (60% au total)

tableau 10 : Optimisation des conditions de réduction radicalaire.

Nous avons finalement pu obtenir le substrat réduit **023** avec un excellent rendement.

Toutefois, les conditions peuvent être encore améliorées. Un réglage fin permettrait sans doute de diminuer de façon importante les quantités d'étain utilisées. Celles-ci pourraient même devenir catalytiques en ajoutant dans le milieu un autre agent réducteur tel que NaBH_4 .

2.2.4. Aspect mécanistique

Comme toute réaction radicalaire, la réduction de l'azétidin-2-one-4-thiophénylée débute par une phase d'initiation au cours de laquelle l'initiateur (AIBN) se décompose sous l'effet de la température et fournit un premier radical. Ce dernier va alors activer le dérivé de l'étain en lui arrachant un radical hydrogène (schéma 45).

Initiation :

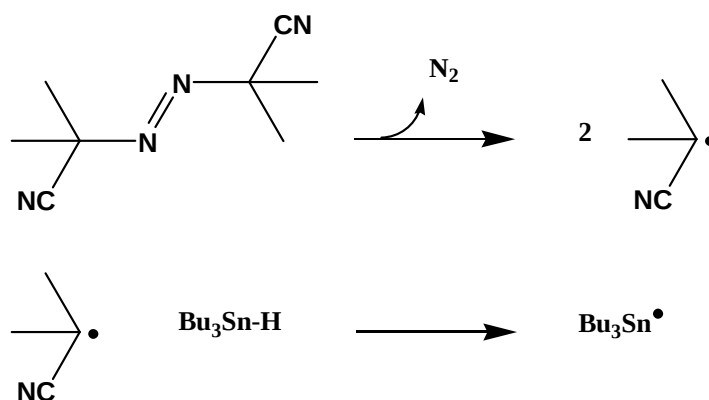
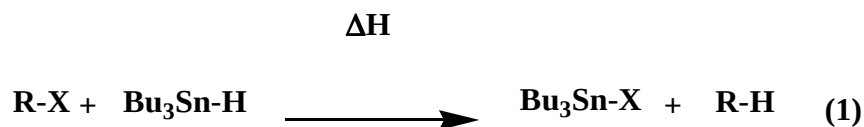


schéma 45 : Phase d'initiation.

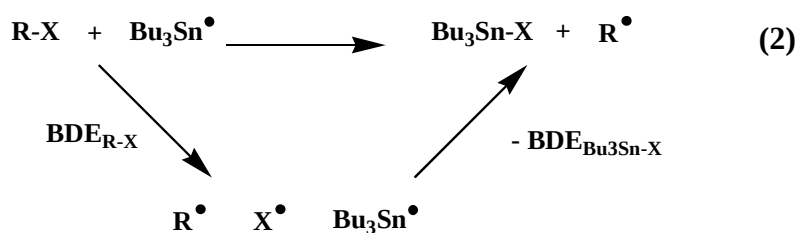
La phase de propagation peut alors commencer avec la réaction du radical étain sur le dérivé β -lactame qui conduit d'une part à la formation de Bu_3SnSPh et d'autre part à la formation du radical azétidinyle. Celui-ci peut à son tour réagir avec l'hydruure de tributyl étain pour régénérer le radical correspondant et fournir le produit désiré. Si on se réfère à l'équation globale de la réaction **1**, on peut donc écrire le bilan thermodynamique suivant :



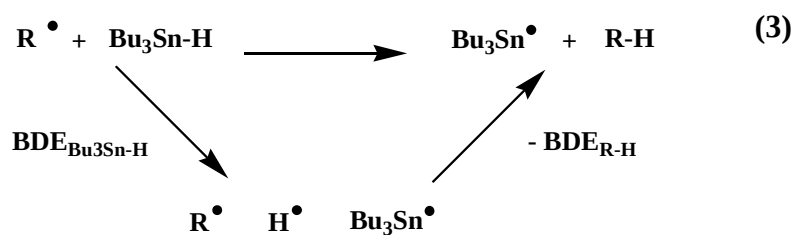
$$\Delta H = (\text{BDE}_{\beta\text{-lactame-SPh}} + \text{BDE}_{\text{Bu}_3\text{Sn-H}}) - (\text{BDE}_{\beta\text{-lactame-H}} + \text{BDE}_{\text{Bu}_3\text{Sn-SPh}})$$

Ainsi, comme le montrent les équations 2 et 3, les énergies de dissociation de la liaison R-X et de la liaison Sn-H, doivent être respectivement inférieures à celles de la liaison Sn-X et de la liaison R-H pour que la réaction puisse se faire (schéma 46).

Propagation :



$$\Delta H < 0 \text{ si } \text{BDE}_{\text{R-X}} < \text{BDE}_{\text{Bu}_3\text{Sn-X}}$$



$$\Delta H < 0 \text{ si } \text{BDE}_{\text{Bu}_3\text{Sn-H}} < \text{BDE}_{\text{R-H}}$$

schéma 46 : Phase de propagation.

Enfin la dernière étape de terminaison consiste à recombinaison les radicaux présents dans le milieu. Néanmoins, étant donné le grand excès d'hydruire utilisé et l'excellente conversion observée, il semble que la recombinaison prépondérante soit celle du dérivé stannyle sur lui-même (schéma 47).

Terminaison :

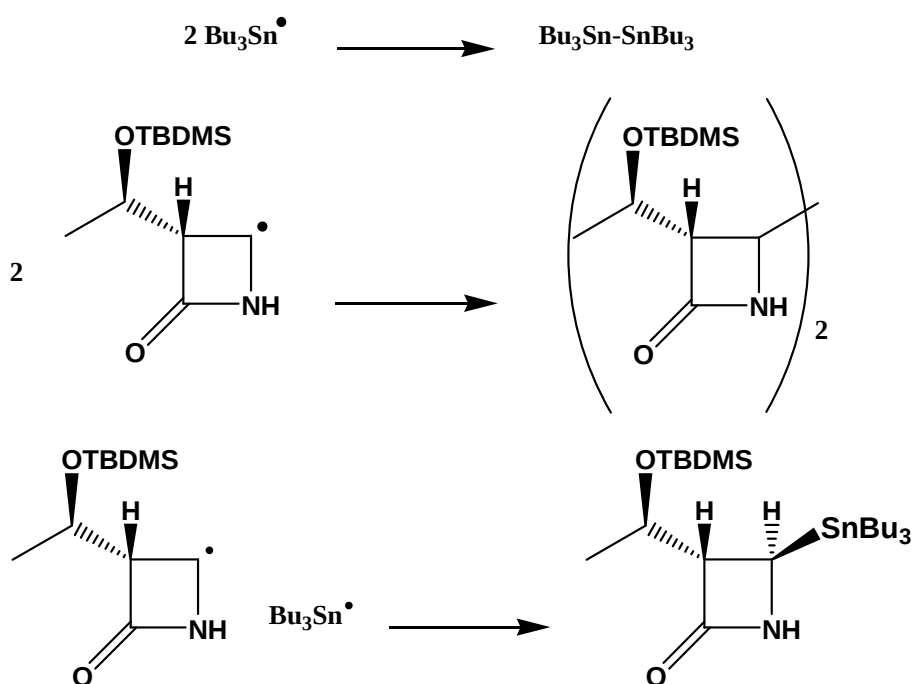


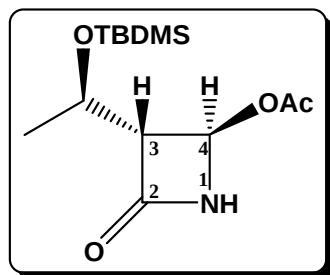
schéma 47 : Phase de terminaison.

En conclusion, nous avons pu obtenir en deux étapes, à partir du dérivé commercial, deux nouveaux β-lactames qui diffèrent par la nature du substituant en position 4.

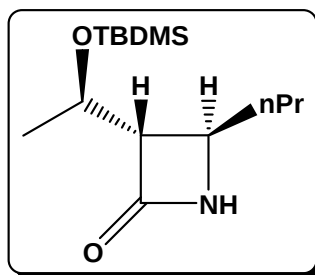
L'allylation indanique nous a mené au dérivé 4-propyle dont le caractère électronique (inductif) est à l'opposé du groupement acétate. La défonctionnalisation nous a quant à elle conduit à un composé moins encombré. Ces modifications nous permettront par la suite d'évaluer l'effet des substituants en C-4 sur la réactivité de la fonction β-lactame.

Quelle que soit la chimie envisagée, une propriété importante de l'acétoxy-azétinone a été utilisée. En effet il est aisé de substituer la position 4, et ce synthon a d'ailleurs été produit dans ce but puisqu'il est couramment employé comme précurseur dans de nombreuses synthèses de molécules à visée thérapeutique décrites dans la littérature.

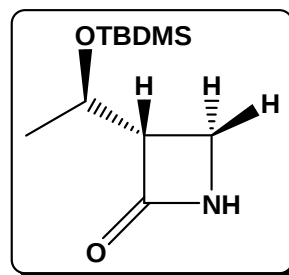
3. Synthèses à partir de l'acétoxy-azétidinone et de ses dérivés



dérivé commercial



020



023

Comme nous l'avons vu précédemment, il a été possible à partir du dérivé commercial de faire varier le substituant en position 4. Le groupe acétoxy- a donc pu être remplacé soit par une chaîne propyle, soit par un hydrogène. L'intérêt de cette variation réside dans l'étude des effets que la substitution peut avoir, d'une part sur la réactivité chimique de nos molécules, mais aussi sur leurs activités biologiques.

Il faut préciser que ces trois produits de départ ne sont pas à l'origine de familles bicycliques de tailles égales, tant du fait de leurs réactivité intrinsèque que de leur développement plus tardif dans la chronologie de la thèse. Cependant, nous avons accordé une importance particulière à rendre les résultats les plus homogènes possibles afin de les comparer efficacement.

Ainsi nous avons imaginé la rétrosynthèse 3 qui reprend le schéma classique déjà décrit précédemment (schéma 48). La cyclisation a donc lieu après le greffage en positions N1 et C3 de chaînes oléfiniques par alkylation, acylation ou les deux types de fonctionnalisation. Une restriction à cette méthodologie est qu'une molécule dont la fonction lactame a été acylée ne peut plus être O-alkylée. Ceci s'explique par le caractère énoisable du proton en α du carbonyle porté par la chaîne acyle. En effet, la O-alkylation implique une base dont le pKa est supérieur à celui de l'alcool compris entre 16 et 18. L'utilisation d'une base forte pourrait être de ce fait source de réactions secondaires.

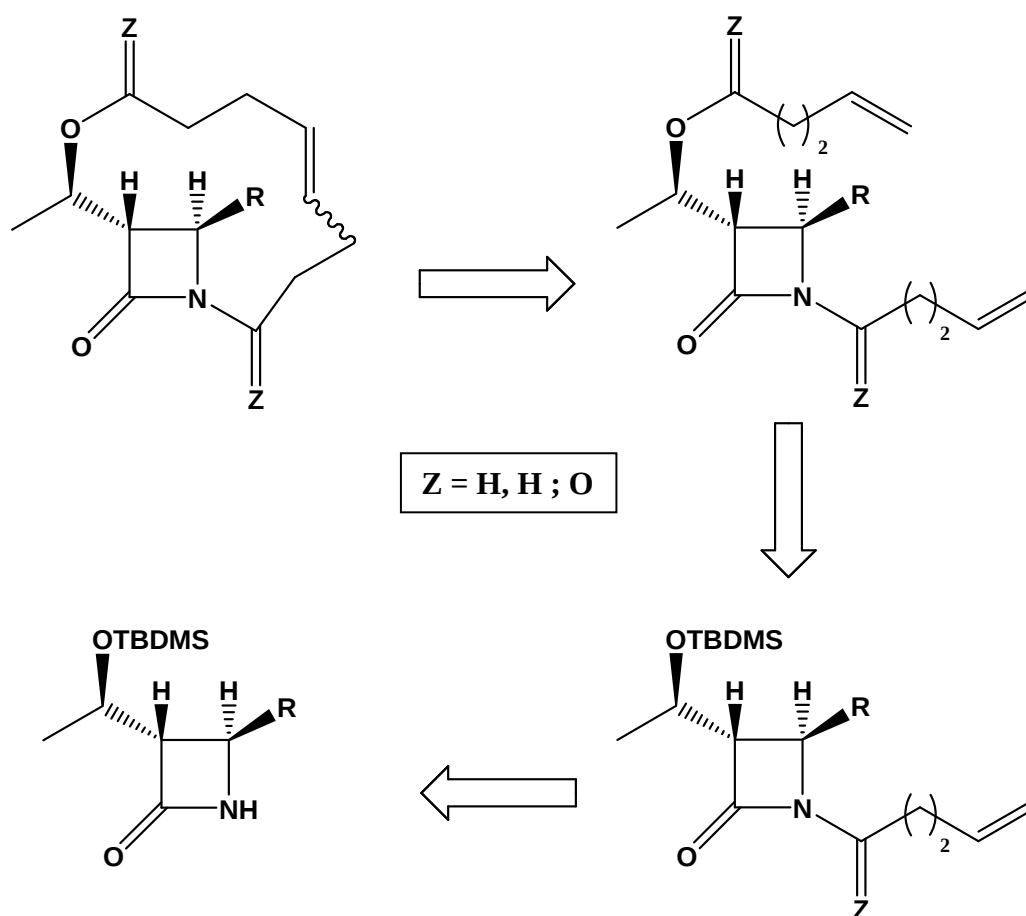
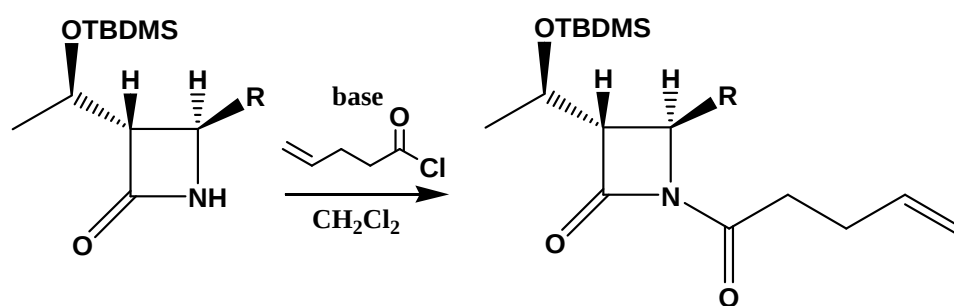


schéma 48 : Rétrosynthèse 3.

3.1. Synthèse de composés bis-acylés

Disposant de trois synthons, il nous a semblé que la stratégie qui nous permettrait d'obtenir le plus rapidement des précurseurs de β -lactames bicycliques pontés serait celle qui ne ferait intervenir que des étapes d'acylation. En effet ce type de réaction avait montré de bons résultats avec l'azétidin-2-one sans nécessiter vraiment d'optimisation.

Nous avons donc réalisé la première étape dans les mêmes conditions et avons obtenu les résultats présentés dans le tableau 11 (schéma 49).

R = -OAc, **024**R = -nPr, **025**R = -H, **026**schéma 49 : N-acylation des dérivés β -lactames.

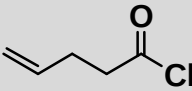
R	base		T (°C)	Rdt (%)
-OAc	Pyridine (2 éq.)	1.1 éq.	T. A.	55
		2 éq.	reflux	80
-nPr	Pyridine (2 éq.)	2 éq.	T. A.	60
			reflux	100
	Et ₃ N (1.1 éq.) / DMAP (10%)	2 éq.		33
-H	Pyridine (1.2 éq.)	2 éq.	T. A.	79
	Pyridine (2 éq.)			95

tableau 11 : Optimisation des conditions de N-acylation.

Nous avons pu observer qu'en présence de pyridine à température ambiante, la formation de composés N-acylés **024**, **025** et **026** est moins efficace dans les cas où le substituant R est égale à une chaîne propyle ou à un groupement -OAc. En revanche la réaction fonctionne très bien lorsque le β -lactame n'est pas substitué en position 4. Il semblerait que cette différence de réactivité soit due à des facteurs stériques. En effet, la chaîne propyle est un groupe donneur inductif alors que le groupement acétoxy est électrocapteur. Le caractère électronique de ces deux fonctions ne permet donc pas d'expliquer les rendements obtenus. Cependant lorsque le milieu réactionnel est porté au reflux, les différences de réactivité entre les composés s'estompent et il est possible d'obtenir les produits désirés avec d'excellents rendements.

D'autres conditions d'acylation ont été testées (R = -nPr). Nous avons essayé d'utiliser le couple Et₃N/DMAP. Il nous a été possible en suivant ce protocole d'isoler 33% de β -lactame N-acylé. Le mécanisme d'acylation peut-être décrit de la façon suivante (schéma 50).

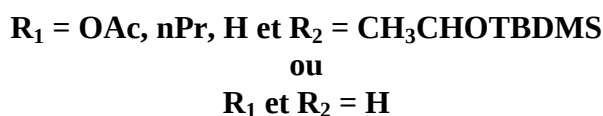
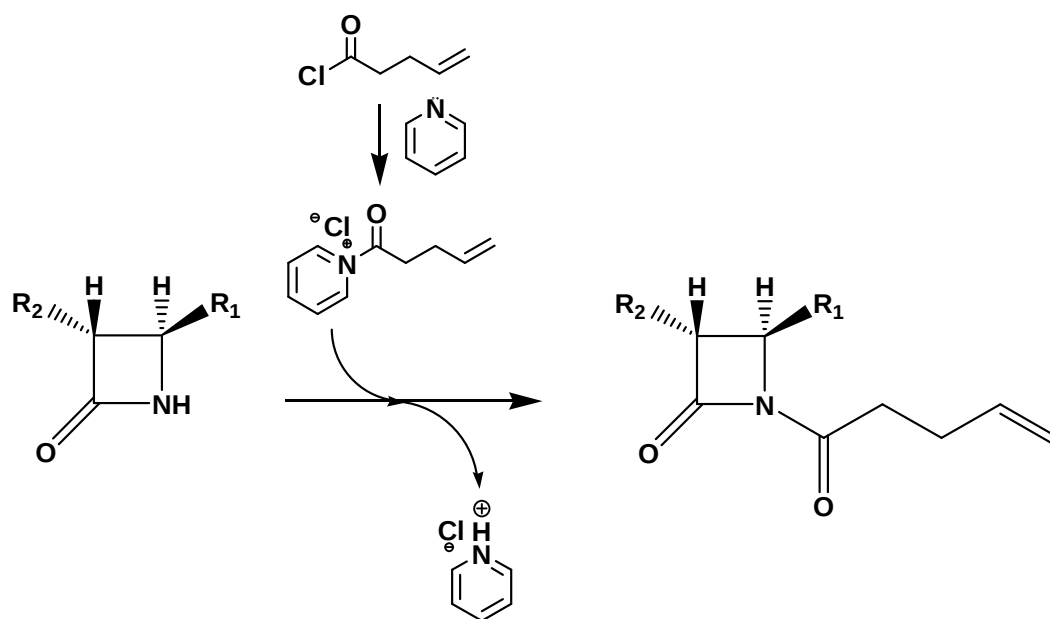


Schéma 50 : Mécanisme de la N-acylation des β -lactames.

Le β -lactame réagit avec le chlorure d'acyl-pyridinium formé *in situ* selon un mécanisme d'addition-élimination. Ce sel est plus réactif que le chlorure d'acide correspondant. Le proton porté par l'azote du cycle lactame devenu très acide peut alors être arraché par la base.

Ces dérivés en main, il nous était possible de passer à la seconde étape : la déprotection de la fonction alcool secondaire (schéma 51).

Pour ce faire, nous avons commencé par utiliser le même mode opératoire (utilisant le fluorure de césium dans le méthanol) que celui décrit pour la déprotection de la fonction lactame. Cependant, dans ces conditions et en laissant la réaction se poursuivre toute une nuit, il ne nous a pas été possible de générer l'alcool libre.

Nous avons donc décidé d'essayer d'autres méthodes, répertoriées dans le tableau 12.

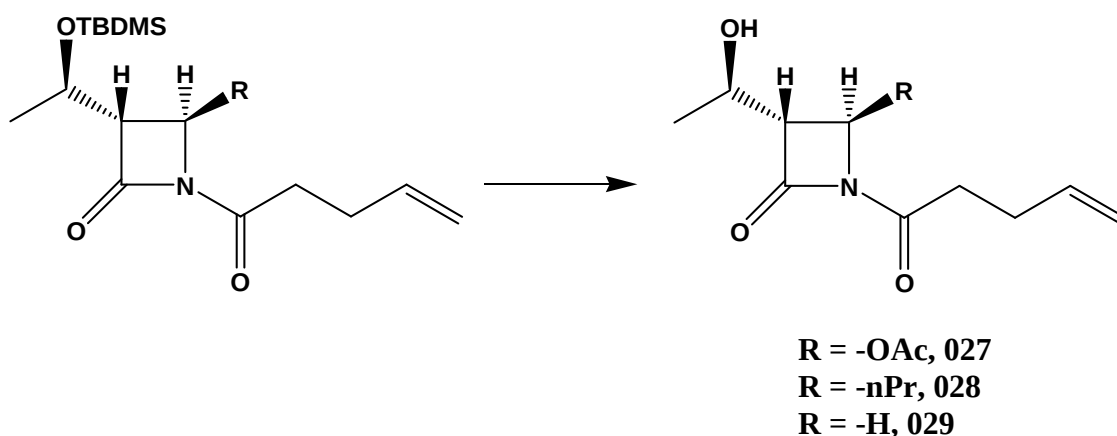


schéma 51 : Déprotection de la fonction alcool des dérivés β -lactames.

R	Agent de déprotection	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
-OAc	CsF	MeOH	T. A.	20	-
	TBAF	AcOH/THF/H ₂ O 3 : 1 : 1	T. A.	24	70, 56 et dégradation
	HCl/AcOH 5 éq./ 7éq.	CH ₃ CN	0	3	83 ^a

-nPr	HCl/AcOH 5 éq./ 7éq.	CH ₃ CN	0	3	85 ^a
-H	HCl/AcOH 5 éq./ 7éq.		0	3	88 ^b

(a) produit isolé

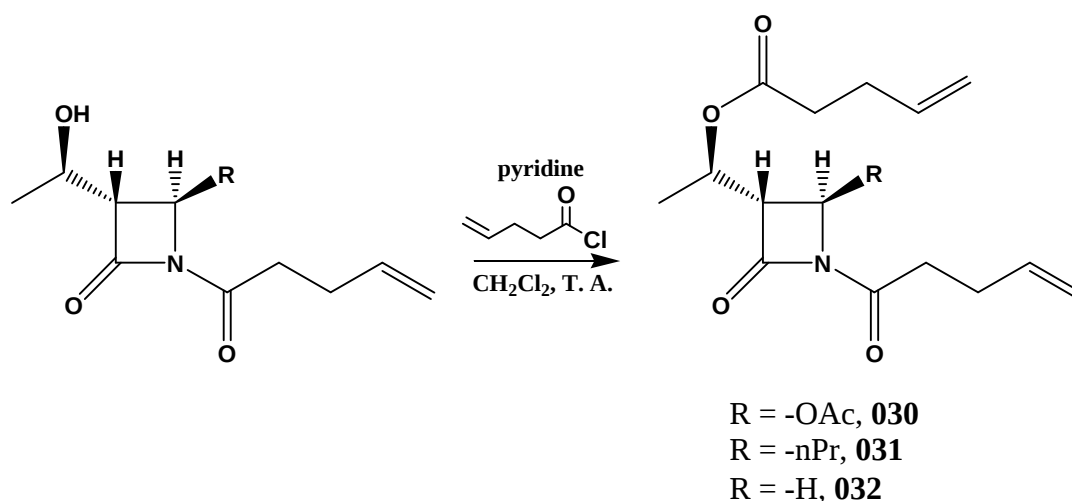
(b) pureté déterminée par RMN-¹H

tableau 12 : Optimisation des conditions de déprotection.

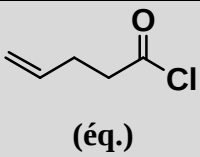
Notre premier changement a consisté à modifier la source de fluorure. Nous avons de ce fait utilisé des conditions décrites par Corey & ses collaborateurs (Corey, E. J. 1972). Ainsi dans un mélange AcOH/H₂O/THF, les fluorures semblaient donner de bons résultats (~70%). Nous avons alors réalisé une seconde fois l'expérience et notre rendement n'a été que de 56%. Enfin une troisième répétition a abouti à la destruction du produit.

Sans tenter de comprendre davantage ce qui se passait, nous avons cherché un autre protocole et avons trouvé une méthode utilisée par Murakami et ses collaborateurs dans la synthèse d'oxacéphèmes (Murakami, M. 1990). Ces conditions acides ne faisaient pas intervenir d'ions fluorures. De cette manière nous avons obtenu de façon reproductible et sans jamais observer de dégradation les alcools secondaires correspondants **027**, **028** et **029** avec d'excellents rendements et une pureté jugée suffisante pour les utiliser tels quels dans l'étape suivante.

L'acylation de la fonction alcool s'est donc faite la plupart du temps sur les produits bruts de déprotection (schéma 52).

schéma 52 : O-acylation des dérivés β -lactames.

Cette dernière réaction n'a pas présenté de problème et a tout de suite donné d'excellents résultats sans optimisation préalable. Ainsi nous avons obtenu les précurseurs de β -lactames bicycliques pontés **030**, **031** et **032** en nous servant des conditions présentées dans le tableau 13.

R	Pyridine (éq.)	 (éq.)	solvant	T (°C)	t (h)	Rdt (%)
-OAc	2	2	CH ₂ Cl ₂	T. A.	3 ^a	90
-nPr						86
-H						88

(a) temps moyen

tableau 13 : Conditions de O-acylation des β -lactames.

Le mécanisme de cette réaction est similaire à celui de la N-acylation avec le chlorure d'acypyridinium formé in situ comme espèce électrophile puissante.

En conclusion, nous sommes parvenus à synthétiser de manière relativement aisée une seconde famille de précurseurs de β -lactames bicycliques pontés. Ces molécules devraient donner après réaction de métathèse des cycles pontants à 13 atomes.

Nous avons pu déterminer que la présence d'un substituant en position 4 du cycle est un paramètre critique dans la réactivité de ces composés en position N-1.

L'utilisation d'ions fluorure n'a pas permis d'ôter le groupement TBDMS porté par la fonction alcool secondaire. Nous avons pu néanmoins résoudre ce problème en effectuant la déprotection en milieu acide.

A ce stade, nous nous sommes demandés si la présence de ces fonctions ester et imide n'allait pas poser un problème de sélectivité, lors de l'utilisation biologique, vis-à-vis de la fonction lactame. De plus, la stabilité chimique des β -lactames étant diminuée par la N-acylation, nous avons décidé de reprendre les essais d'alkylation.

3.2. Synthèse de composés bis-alkylés

La synthèse de composés bis-alkylés s'est faite selon une séquence classique de N-alkylation, déprotection de la fonction alcool secondaire et O-alkylation. Dans ce schéma, au moins l'étape 2 n'avait plus à être optimisée (schéma 53).

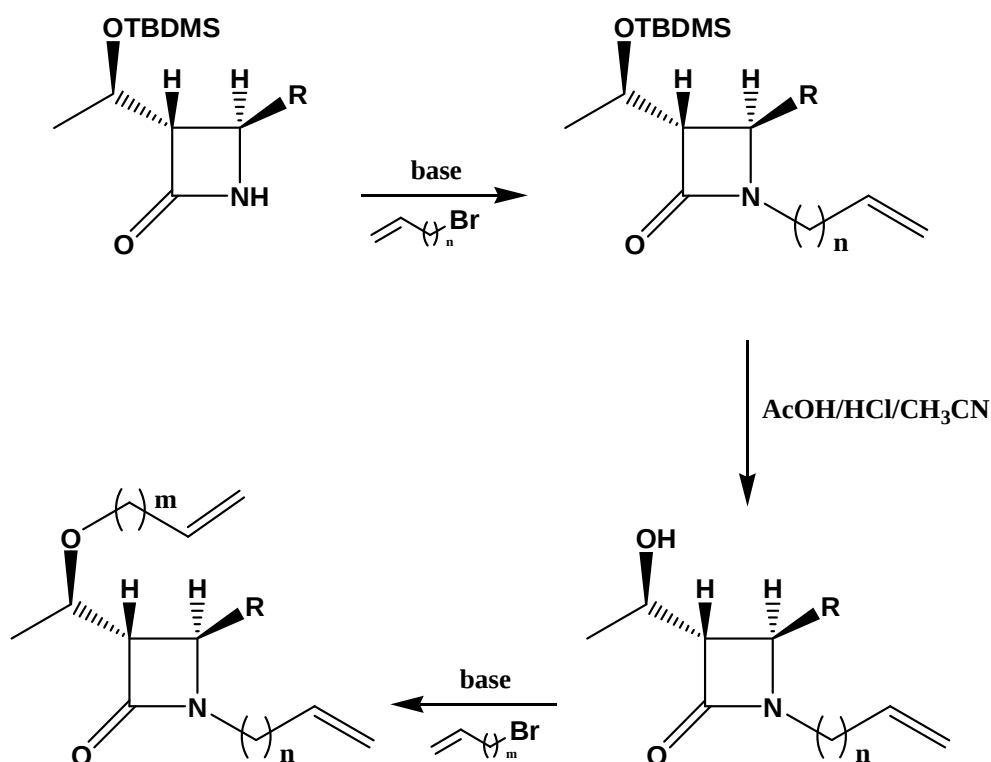


schéma 53 : Chemin réactionnel vers des dérivés β -lactames bis-alkylés.

Nous avons débuté l'étude de cette famille par quelques tentatives d'alkylation du dérivé commercial ($R = \text{OAc}$) en présence d'une base assez forte pour déprotonner la fonction lactame ; nous n'avons jamais obtenu de produit et n'avons jamais pu récupérer le synthon, du fait de l'élimination de l'acétate. C'est une des raisons pour lesquelles nous avons développé les synthèses des autres dérivés ($R = n\text{Pr}$ et H) qui devaient autoriser la déprotonation de l'azote, sans dégradation du β -lactame.

Au moment où nous appliquions l'allylation indanique pour obtenir le composé C4-propylé, une publication de J. P. Genêt a attiré notre attention (Desroy, N. 2004). Dans cette dernière, est décrite la synthèse de β -lactames polycycliques via métathèse des énynes et réaction de Diels-Alder en one-pot. Ce sont les précurseurs nécessaires à ces réactions qui nous ont intéressés. En effet, le composé commercial y subit tout d'abord une substitution du groupement acétate par l'anion du triméthylsilylacétylène, puis le dérivé obtenu est soumis à des conditions de N-alkylation avec les bromures dont nous avons l'habitude de nous servir. L'article présentait donc un double avantage, d'une part il nous confortait dans notre hypothèse de travail et d'autre part, il nous livrait un mode opératoire déjà optimisé (schéma 54).

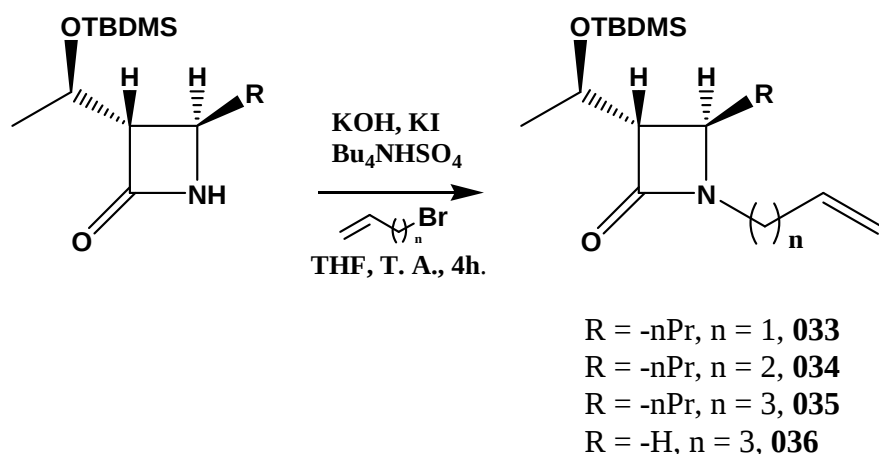


schéma 54 : N-alkylation des dérivés β -lactames.

C'est donc en suivant le protocole de J. P. Genêt que nous avons effectué l'alkylation de nos molécules, soit une réaction en conditions de transfert de phase solide-liquide (tableau 14).

R	n	Rendement (%)
-nPr	1	93
	2	69

-nPr	3	90
-H	3	74

tableau 14 : N-alkylation des dérivés β -lactames.

La formation du produit N-alkylé avec le 4-bromo-butène s'est montrée moins performante qu'avec les deux autres réactifs. Une hypothèse pour expliquer cette différence pourrait être une réaction compétitive de β -élimination en butadiène.

Le succès rencontré avec cette réaction nous a permis d'envisager pour la première fois une variation homogène au niveau de la longueur et de la nature des chaînes. Ceci nous paraissait important non seulement pour mettre en place une méthodologie de cyclisation mais aussi pour pouvoir évaluer et comparer les réactivités chimique et biologique de nos molécules.

Nous avons effectué la déprotection des composés N-alkylés selon le même protocole que celui décrit pour la synthèse des molécules bis-acylées (C3p154). Nous avons pu obtenir les alcools secondaires correspondants avec des rendements moyens de l'ordre de 80 à 100 % (schéma 55).

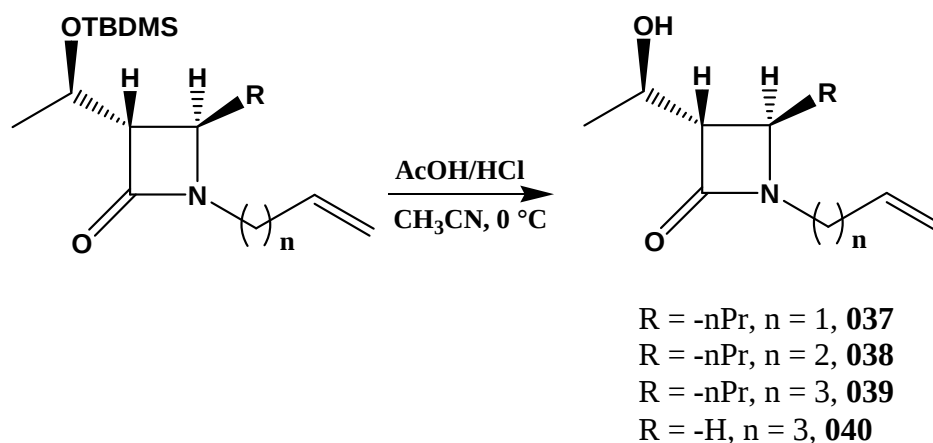
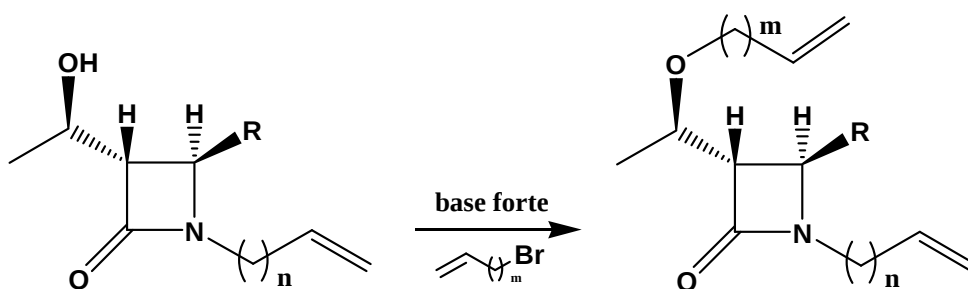


schéma 55 : Déprotection des dérivés β -lactames N-alkylés.

Ces intermédiaires ont été utilisés sans purification préalable dans la suite de la synthèse car les traces de produits non déprotégés n'avaient pas lieu de réagir dans l'étape suivante.

La dernière réaction de cette voie de synthèse a été l'alkylation de la fonction alcool via l'alcoolate correspondant. Pour cela, nous avons eu recours à des bases fortes telles que NaH, KHMDS ou encore tBuOK (schéma 56).



R = -nPr, n = 1, m = 1 **041**, m = 3 **042**
 R = -nPr, n = 2, m = 3 **043**
 R = -nPr, n = 3, m = 1 **044**, m = 3 **045**
 R = -H, n = 3, m = 3 **046**

schéma 56 : O-alkylation des dérivés β-lactames.

Les résultats sont présentés dans le tableau 15. Parmi les trois bases utilisées, seul KHMDS n'a pas permis de former le produit voulu. Nous avons pu isoler 28% de composé O-alkylé avec tBuOK mais au second essai, nous n'avons eu que de la dégradation. C'est avec NaH que nous avons obtenu les résultats les plus reproductibles, sans jamais observer de décomposition des espèces présentes.

R	n	m	base	solvant	Rdt (%)
-nPr	3	3	tBuOK	THF	28 et dégradation
	3	3	KHMDS	THF	-
	3	3	NaH	DMF	30

tableau 15 : Détermination de la base à utiliser.

Nous avons donc décidé d'utiliser cette base pour la synthèse de nos autres molécules bis-oléfiniques, avec différentes longueurs de chaînes. Les résultats sont présentés dans le tableau 16 ci-dessous.

R	n	m	NaH	KI	bromure	T (°C)	Rdt (%)
-nPr	1	1	1.1	3	3	0-T. A.	69 ^a
		3	1.1	3	3	0-T. A.	38 ^a
			1.2	/	2	0-55	28
	2	3	1.2	/	2	0-T. A.	34
			2*1.2	/	3	0-T. A.	65
			3*1.1	/	3	0-T. A.	70
	3	1	1.1	3	3	0-T. A.	85 ^a
			1.2	/	2	0-T. A.	65
		2	1.1	3	3	0-T. A.	- ^a
		3	1.3	0.05	3	0-T. A.	40

-nPr	3	3	1.3	0.05	2	0-T. A.	45
			1.2	/	2	0-T. A.	30
			1.2	/	2	0-35	34
			2*1.1	/	2	0-T. A.	66
			3*1.1	/	2	0-T. A.	68
-H	3	3	2*1.2	/	3	0-T. A.	53

(a) manipulations réalisées par Alain Gielen dans le cadre de son mémoire IPL.

tableau 16 : Optimisation des conditions de O-alkylation des dérivés β -lactames.

La réactivité des bromures discutée précédemment est toujours la même : la conversion est meilleure avec le bromure d'allyle qu'avec le bromure de pentényle d'une part, et aucun produit ne se forme en présence de bromure de butényle d'autre part. L'ajout d'iodure de potassium dans le milieu semble améliorer très légèrement la conversion, cependant le rendement ne varie pas selon que la quantité de KI est stoechiométrique ou catalytique.

Le rendement n'a pas pu être augmenté de manière significative en chauffant le milieu réactionnel. Enfin, les meilleurs résultats ont été obtenus en travaillant en large excès. Ainsi les rendements ont quasiment été doublés pour les réactions impliquant le bromure de pentényle et trois équivalents d'hydruure.

En conclusion, nous sommes parvenus au terme de cette voie de synthèse à générer des précurseurs bis alkylés de β -lactames bicycliques pontés. Ces molécules devraient donner après réaction de métathèse des cycles pontants de 9 à 13 atomes.

Au cours de cette étude, nous avons réussi à alkyler l'azote de la fonction lactame avec d'excellents rendements et de façon reproductible.

Nous avons également optimisé l'alkylation de la fonction alcool.

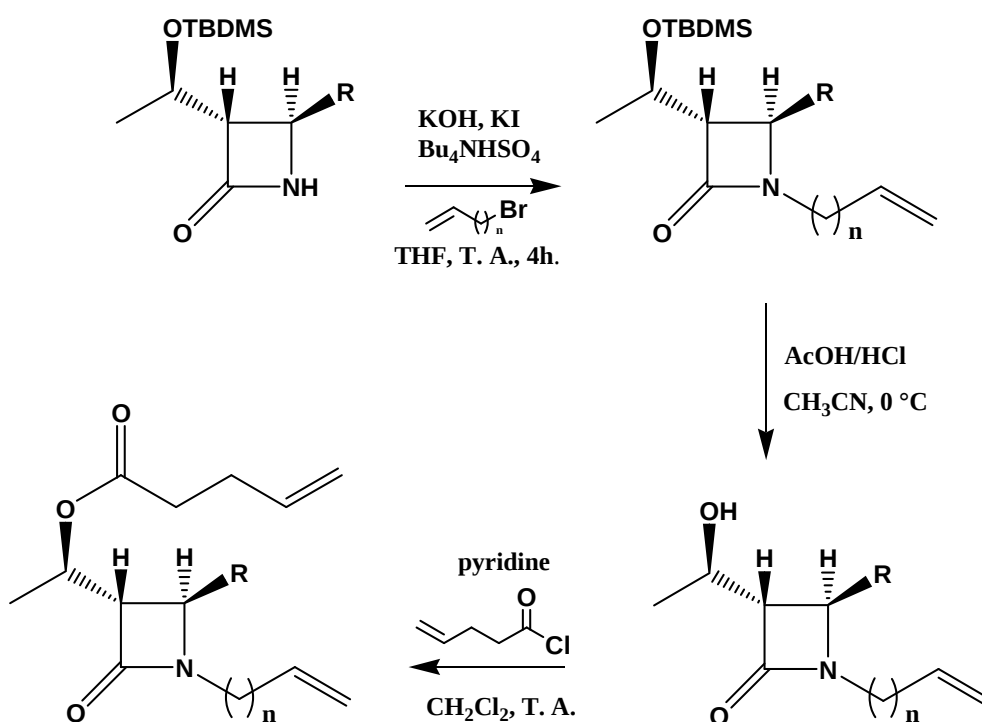
Nous devons cependant souligner que l'utilisation de bromures pour alkyler une fonction alcoolate n'est pas le meilleur choix si on se réfère à la théorie de Pearson, il faudrait essayer d'autres électrophiles, plus durs tels que les tosylates et les triflates.

Il nous a paru intéressant, puisque nous maîtrisons maintenant l'alkylation et l'acylation, de synthétiser des composés mixtes.

3.3. Synthèse de composés mixtes

3.3.1. Les dérivés mixtes carbonylés

La synthèse de composés mixtes fait appel aux méthodes déjà optimisées pour la synthèse de molécules bis-acylées ou bis-alkylées. Il s'agit en fait d'une sorte de mélange des deux voies décrites précédemment (schéma 57). Une limitation à cette méthodologie est qu'une molécule dont la fonction lactame a été acylée ne peut être O-alkylée pour les raisons discutées précédemment (*cf* p 85).



R = -nPr, n = 1, **047**

R = -nPr, n = 2, **048**

R = -nPr, n = 3, **049**

R = -H, n = 3, **050**

schéma 57 : Chemin réactionnel vers des dérivés β -lactames mixtes.

A partir des composés N-alkylés et O-déprotégés, il a été possible de synthétiser des molécules mixtes par simple acylation de la fonction alcool avec le chlorure de l'acide pent-4-énoïque en présence de pyridine. Les résultats sont présentés dans le tableau 17.

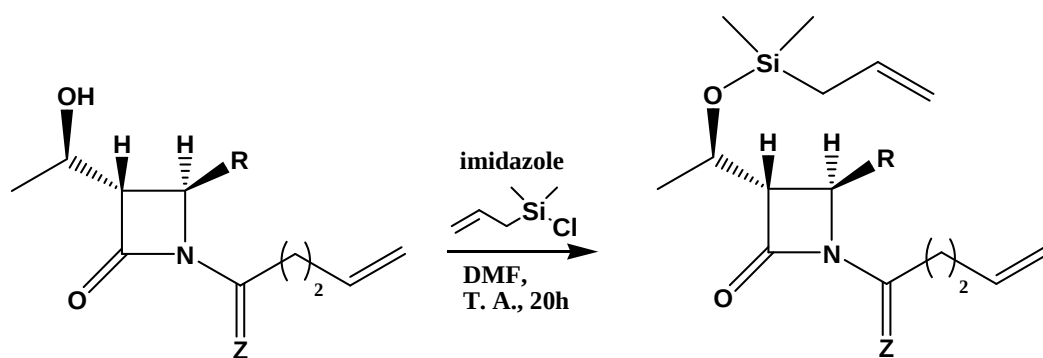
R	n	Rendement (%)
-nPr	1	83
	2	90
	3	92
-H	3	70

tableau 17 : O-acylation des β -lactames N-alkylés.

Dans nos conditions habituelles, les précurseurs de RCM ont été obtenus avec d'excellents rendements.

3.3.2. Les dérivés mixtes silylés

La synthèse de dérivés silylés a été envisagée pour valoriser les composés N-acylés et N-alkylés déjà existants (schéma 58). Nous espérons en plus, qu'à nombre d'atomes équivalents avec d'autres dérivés, les liaisons Si-O et Si-C, du fait de leur longueur, facilitent la cyclisation. L'effet du motif Si-O sur la flexibilité conformationnelle du cycle pontant nous intéressait également.



R = -OAc, Z = O, **051**
 R = -nPr, Z = O, **052**
 R = -H, Z = O, **053**
 R = -nPr, Z = H, **054**
 R = -H, Z = H, **055**

schéma 58 : O-silylation des dérivés β -lactames.

La réaction consiste finalement à remplacer le groupement TBDMS par un autre dérivé silylé, lequel doit évidemment porter une chaîne oléfinique. Nous avons choisi pour notre synthèse un composé commercial, le chlorure d'allyl-diméthyl-silyle que nous avons fait réagir en présence d'imidazole dans la DMF avec nos β -lactames O-déprotégés (Taylor, R. E. 2001). Les résultats sont résumés dans le tableau 18.

R	Z	Rendement (%)
nPr-	H, H	82
H-	H, H	79
OAc-	O	78
nPr-	O	90
H-	O	83

tableau 18 : O-silylation des dérivés β -lactames.

Nous avons pu obtenir avec d'excellents rendements les précurseurs de β -lactames bicycliques voulus. Il faut se rappeler néanmoins que toutes les réactions ont été réalisées à partir des produits bruts de déprotection du groupe TBDMS et que l'efficacité de la conversion dépend donc de celle de l'étape précédente.

En conclusion, nous avons synthétisé deux nouvelles séries de précurseurs de β -lactames bicycliques pontés. Ces molécules devraient donner après réaction de métathèse des cycles pontants de 11 à 13 atomes.

Cette stratégie nous a permis de valoriser rapidement les intermédiaires déjà existants. Nous avons ainsi constitué une petite banque de molécules simples, facilement accessibles, en essayant, autant que possible, de faire en sorte que ces composés ne diffèrent les uns des autres que par un seul paramètre à la fois. En effet, le but est par la suite d'étudier quelle est l'importance de celui-ci sur la réactivité et l'activité biologique de nos molécules.

Au cours de ce travail nous avons acquis un certain savoir faire dans la synthèse de composés β -lactamiques substitués. Nous avons donc voulu mettre en avant cette expertise en développant une voie permettant d'introduire une fonction acide carboxylique sur la chaîne en N-1, en vue d'une reconnaissance enzymatique sélective par les PBPs.

3.4. Synthèse de composés possédant une fonction acide carboxylique masquée

La synthèse de composés possédant une fonction acide carboxylique sur la chaîne en N-1 a été entreprise dans le but de se rapprocher des antibiotiques traditionnels de types pénames, céphèmes et carbapénèmes.

Nous avons dû trouver une méthode nous permettant d'introduire ce groupement sur le carbone α de la chaîne fixée sur la fonction lactame. Pour ce faire, nous nous sommes beaucoup intéressés aux travaux d'A. G. M. Barrett (Barrett, G. M. 1998 et 2000), mais aussi à ceux, plus anciens, d'une équipe japonaise dirigée par T. Honda (Kametani, T. 1988).

La littérature nous proposait trois manières d'obtenir les dérivés acides carboxyliques souhaités, sous forme d'esters. La première d'entre elles est décrite dans le schéma 59 (Barrett, G. M. 1998).

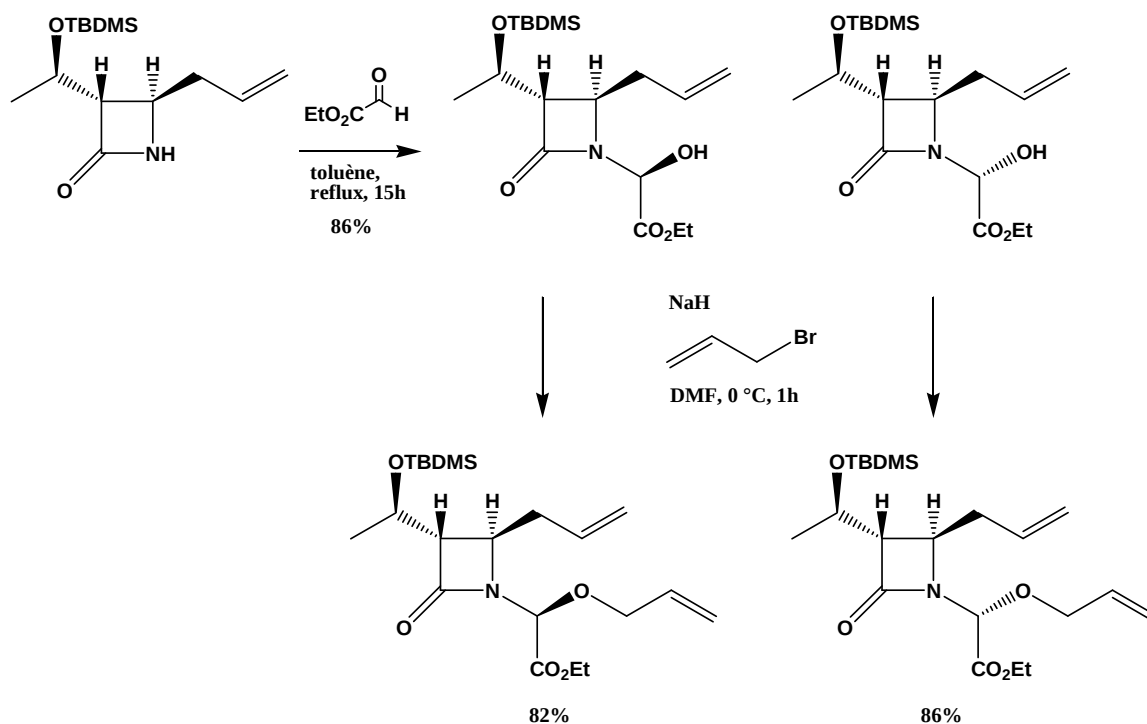


schéma 59 : Voie des carbinolamines.

La seule différence entre ces molécules et les nôtres se situe en C4 du cycle puisque nos composés sont substitués par une chaîne propyle et non par une chaîne allyle. C'est pourquoi nous fondions de bons espoirs quant à l'obtention des produits désirés.

Nous avons donc réalisé la première étape de cette voie de synthèse en faisant réagir notre β -lactame avec le glyoxylate d'éthyle dans le toluène à reflux et avons pu obtenir un mélange inséparable de carbinolamines correspondantes avec 91 % de rendement. Il faut préciser que l'analyse RMN- ^1H de ce mélange ne nous a pas permis de prouver de façon formelle que nous détenions ces produits. Nous nous sommes en effet uniquement basés sur la disparition du signal du NH et le Rf des composés décrits.

Par la suite, il nous a été impossible d'alkyler la fonction alcool avec le bromure d'allyle et avons observé par RMN- ^1H la réapparition de la fonction NH du β -lactame (schéma 60).

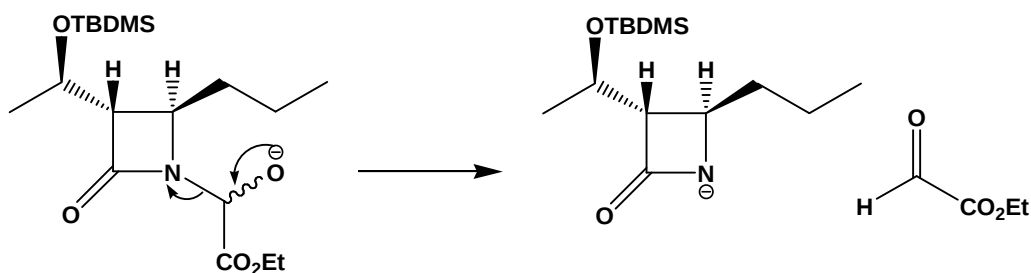


schéma 60 : Reformation du produit de départ en milieu basique.

Nous n'avons pas tenté d'expliquer pourquoi nous n'arrivions pas à reproduire ce qui était décrit et avons décidé de ne pas nous attarder sur ce problème puisqu'il nous restait encore deux méthodes à essayer pour introduire la fonction ester.

Nous avons donc testé les deux autres voies en parallèle. L'une était rapportée par les mêmes auteurs, et l'autre par une équipe japonaise.

Cette dernière a été développée pour fournir des précurseurs de carbacéphèmes et carbacéphames susceptibles de cycliser de manière radicalaire ; le substituant en C-4 est donc un groupement thiophényle (schéma 61) (Kametani, T. 1988).

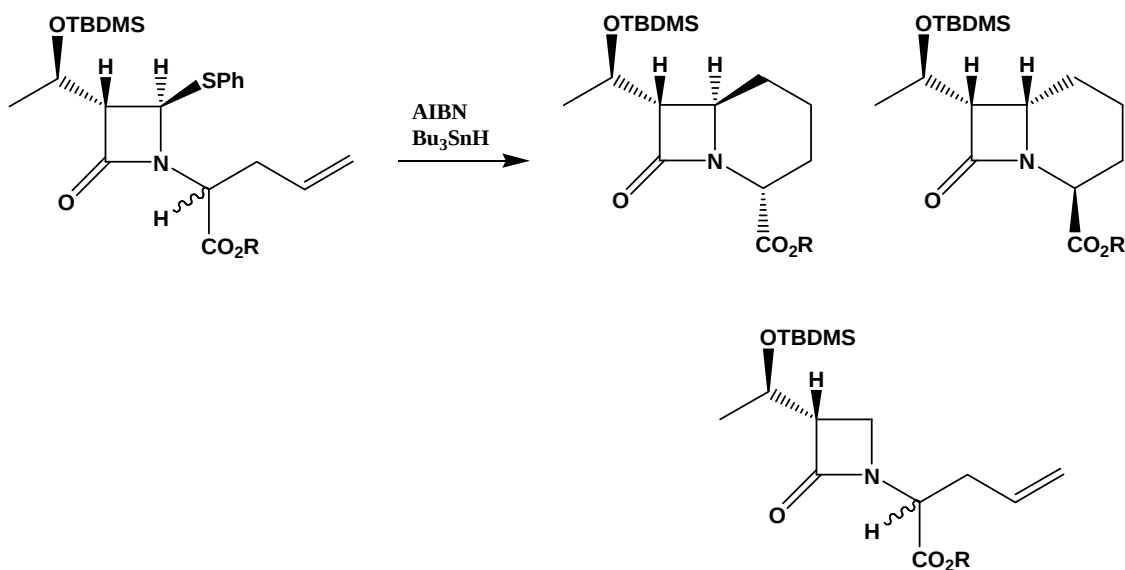


schéma 61 : Cyclisation radicalaire.

La synthèse du précurseur s'est faite en deux étapes. Tout d'abord, l'alkylation du β -lactame avec l' α -bromo-acétate d'éthyle, puis l'alkylation du dérivé obtenu avec le bromure d'allyle en présence d'une base forte (schéma 62).

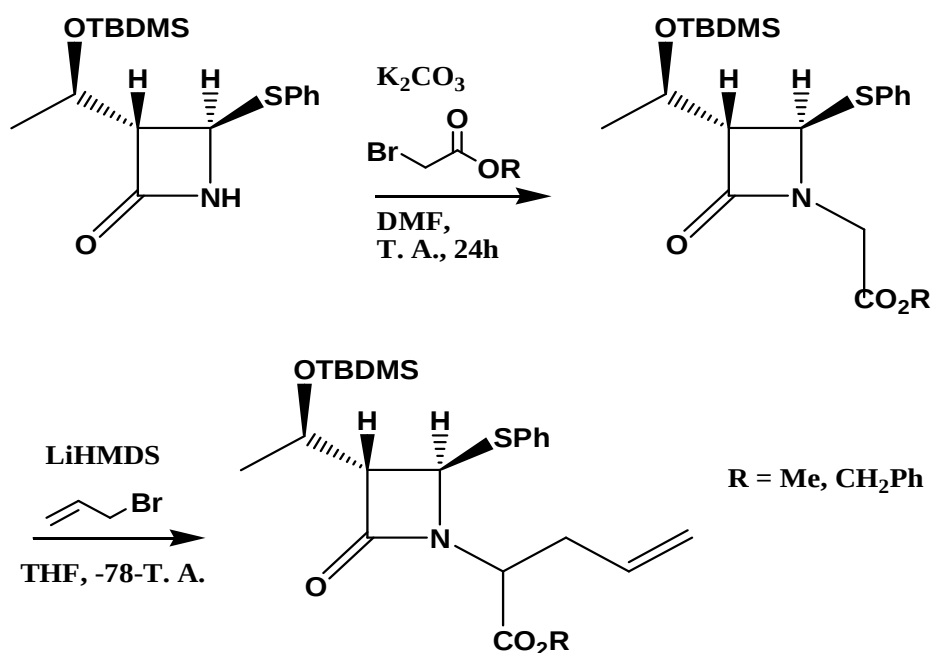


schéma 62 : Synthèse des précurseurs de cyclisation radicalaire.

En suivant les conditions décrites, nous n'avons pu reproduire l'expérience sur notre précurseur ($R_1 = nPr$ -, $R_2 = Et$). En revanche, nous avons obtenu un produit dont les spectres RMN-¹H, -¹³C et de masse correspondent à la formation d'un carbamate (C6p73) (schéma 63)⁴.

⁴ L'expérience n'a pas été reproduite.

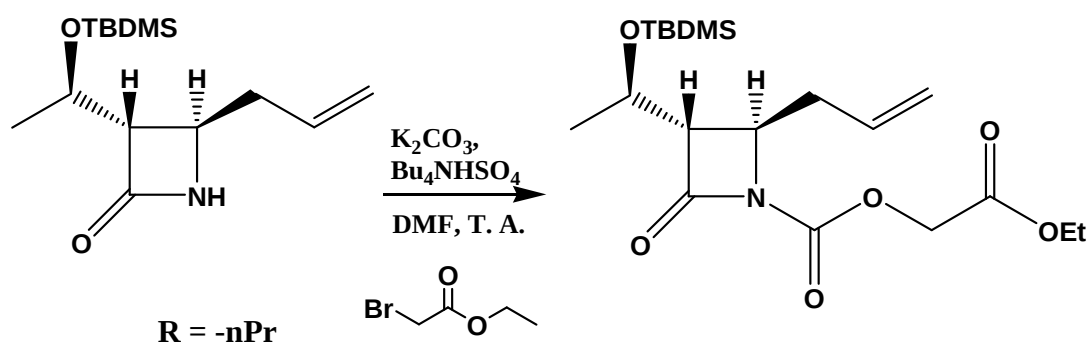


schéma 63 : Synthèse d'un carbamate lors d'une tentative de N-alkylation.

Notre analyse s'appuie sur notre expertise RMN de ce genre de produits. En effet, lorsque le β -lactame substitué en C3 et/ou C4 est N-alkylé, les protons portés par la chaîne et adjacents à l'azote ne sont pas équivalents, ils sont diastéréotopiques. Ils se retrouvent de part et d'autre du plan du cycle et leur environnement est rendu différent par la présence des substituants (schéma 64).

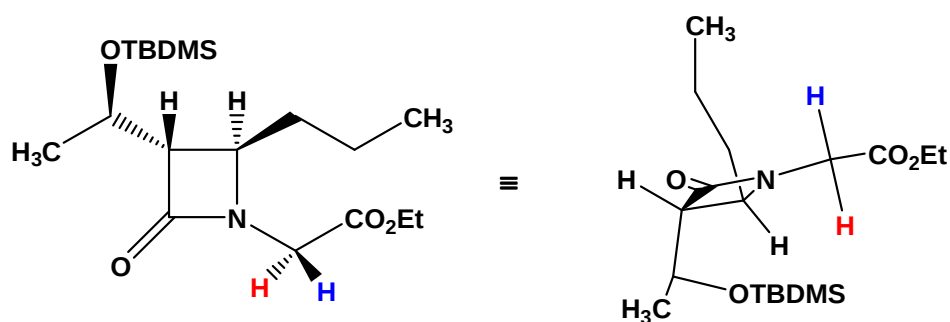


schéma 64 : Protons diastéréotopiques.

Or dans notre cas le spectre montrait un seul signal (singulet à 4,63 ppm) pour ces deux protons, fait que nous n'avons jamais observé excepté dans le cas de l'azétidin-2-one N-alkylée dont les deux faces sont équivalentes. De plus, le déplacement chimique de ces protons indique le voisinage direct d'un atome d'oxygène.

En remplaçant K_2CO_3 par NaH , nous avons obtenu un résultat totalement différent puisque la réaction a conduit au produit de N-alkylation avec 55% de rendement (C6p105).

Nous sommes ensuite passés à la seconde étape qui nous a permis d'obtenir le produit désiré sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans le rapport 57/43 avec un rendement correct de 58% (C6p109) (schéma 65).

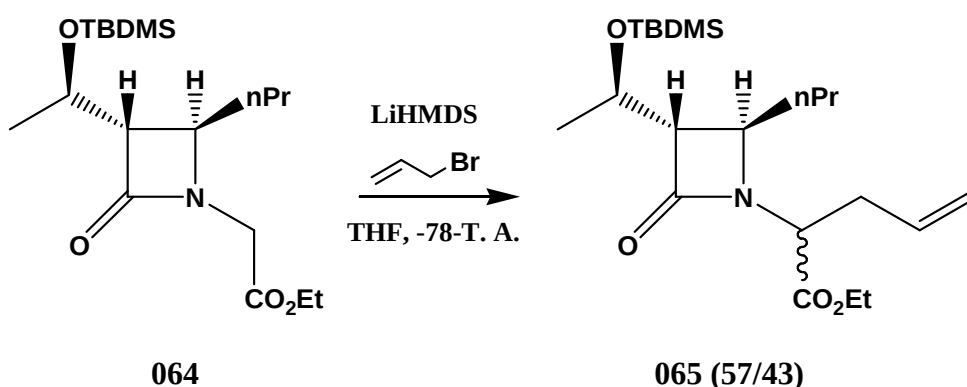


schéma 65 : C- α allylation du β -lactame N-éthyle-acétate.

Ainsi le proton en α de l'azote et de la fonction ester est arraché avec LiHMDS, l'anion résultant peut réagir avec l'électrophile, le bromure d'allyle, pour fournir le β -lactame N-alkylé portant une fonction ester sur le carbone en α de l'azote.

Nous disposions à ce stade du produit désiré. Néanmoins, nous voulions attendre les résultats de la dernière voie de synthèse avant de réellement choisir notre chemin.

Nous avons donc entrepris de reproduire la synthèse proposée par Barrett et ses collaborateurs (Barrett, G. M. 2000). Celle-ci permet d'introduire de façon élégante la fonction ester grâce à un réarrangement sigmatropique de Claisen-Ireland (Ireland, R. E. 1991; Khaledy, M. M. 2003 ; Chai, Y. 2002 ; Enders, D. 1996).

La première réaction consiste, comme pour l'autre méthode, à alkyler l'azote du β -lactame. Mais cette fois-ci, c'est l' α -bromo-acétate d'allyle qui est utilisé comme électrophile (schéma 66).

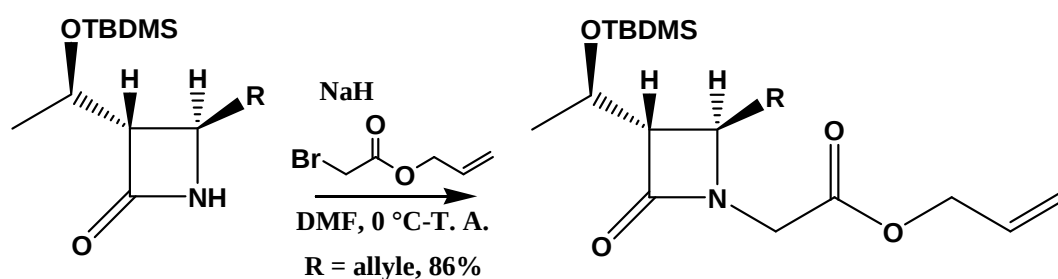


schéma 66 : Synthèse du précurseur nécessaire au réarrangement de Claisen-Ireland.

Les auteurs décrivent d'excellents rendements pour cette étape. Néanmoins, dans les mêmes conditions, nous ne sommes jamais parvenus à les égaler à partir de nos précurseurs (tableau 19).

R	Base	additif	Rdt (%)
nPr-	NaH	/	58
	KOH	Bu ₄ NHSO ₄	44
H-	NaH	/	50

tableau 19 : Synthèse du précurseur de réarrangement de Claisen-Ireland.

Une tentative d'optimisation en utilisant les conditions décrites précédemment pour la N-alkylation de nos composés n'a pas permis d'améliorer la conversion. Nous ne pouvons faire intervenir le facteur stérique pour expliquer ces résultats puisque le dérivé non substitué en position 4 n'est pas alkylé avec plus d'efficacité que le dérivé propyle.

L' α -bromo-acétate d'allyle devrait être plus électrophile qu'un simple bromure ω -oléfinique comme le 5-bromopentène par exemple et donc *a priori* donner de meilleurs rendements. Le bromo-acétate utilisé n'est pas commercial et nous l'avons synthétisé en faisant réagir l'alcool allylique avec le chlorure d'acide bromoacétique.

Il se pourrait donc qu'un problème lié à la pureté du produit (produit non distillé) soit à l'origine de la conversion médiocre observée. Toutefois, l'utilisation d'un dérivé commercial, le bromo-acétate d'éthyle, dans la voie de synthèse précédente a donné un résultat semblable.

Après avoir produit une quantité suffisante de précurseurs nous sommes passés à l'introduction de la fonction acide carboxylique *via* le réarrangement de Claisen-Ireland (schéma 67).

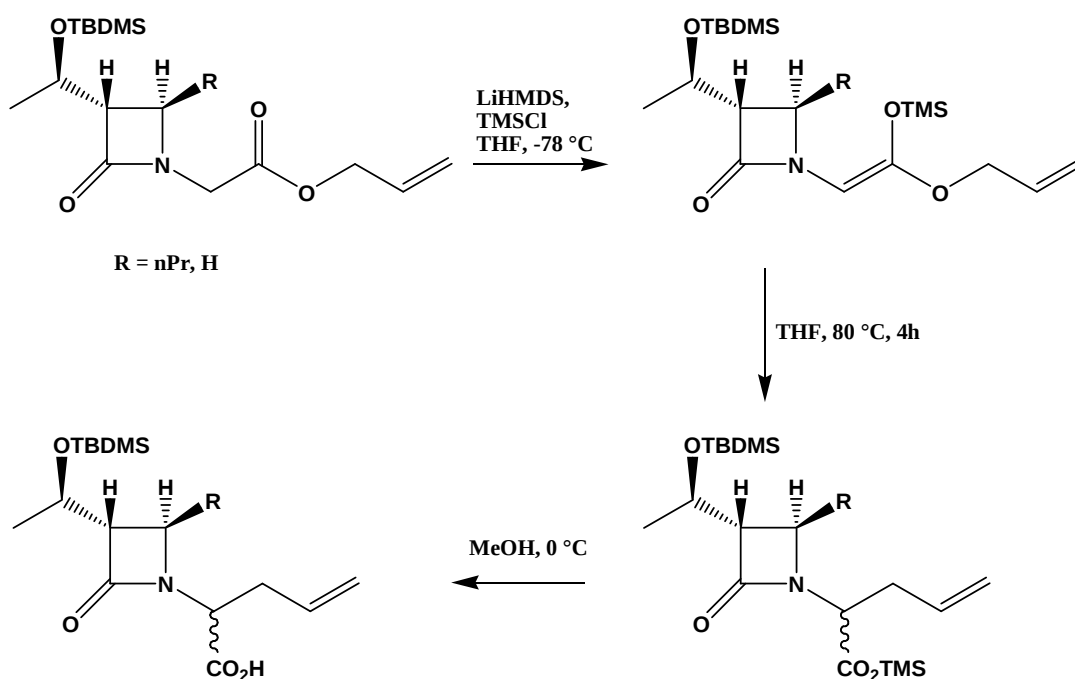


schéma 67 : Introduction de l'acide carboxylique via réarrangement de Claisen-Ireland.

En présence de LiHMDS à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, on génère l'énoate qui va être stabilisé sous cette forme par addition de TMSCl. L'énoate O-silylé va alors pouvoir se réarranger lorsque la

température va augmenter pour produire l'ester de triméthylsilyle. Enfin, l'hydrolyse à 0 °C du groupement -TMS avec du méthanol fournit l'acide carboxylique libre.

Dans ces conditions, les dérivés **056** R = nPr (C6p161) et **057** R = H (C6p139) ont fourni les composés désirés de manière quantitative. Nous n'avons pas tenté de purifier ces acides et avons utilisé les bruts afin de poursuivre notre voie de synthèse.

L'étape suivante a consisté à protéger la fonction acide. Cette modification nous a paru nécessaire pour faciliter la purification des composés dans les étapes ultérieures, en les rendant moins polaires, mais aussi pour éviter d'éventuelles réactions secondaires. En effet, dans notre schéma classique, nous déprotégeons la fonction alcool que nous faisons réagir soit avec un bromure oléfinique, soit avec un chlorure d'acide. La présence d'un acide carboxylique libre implique l'utilisation d'une quantité double de base, et la compétition avec l'alkylation (ou l'acylation) de la fonction carboxylate.

En accord avec les travaux de Barrett et collaborateurs, nous avons choisi le bromure de para-nitro-benzyle pour masquer l'acide (schéma 68). La réaction est une SN2 du carboxylate, menée dans des conditions de transfert de phase solide-liquide.

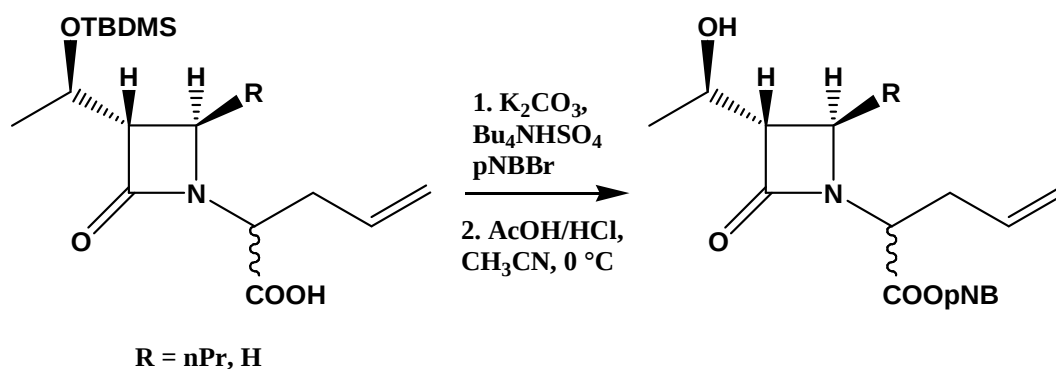


schéma 68 : Estérification de la fonction acide carboxylique.

L'avantage du groupement PNB se situe dans la méthode douce utilisée pour sa déprotection puisqu'il s'agit d'une hydrogénation catalytique. L'inconvénient réside dans l'hydrogénation

elle-même, puisque inévitablement la double liaison (résultante de la réaction de métathèse) sera réduite lors de la déprotection.

Quoiqu'il en soit l'estérification de nos molécules a été réalisée avec succès. Les dérivés **058** R = nPr et **059** R = H ont été obtenus, dans le meilleur des cas, respectivement avec 86% (C6p161) et 71% (C6p142) depuis l'étape de réarrangement sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans le rapport 66/33 pour R = nPr. Le rapport n'a pas été mesuré pour R = H.

Ces résultats font de cette voie, la plus efficace pour synthétiser les composés désirés puisque le rendement global sur les trois étapes est de 50% pour R = nPr contre 32% en utilisant le chemin réactionnel de Honda. Nous avons donc laissé de côté cette dernière, et nous sommes attelés à poursuivre la synthèse vers les précurseurs de β -lactames bicycliques pontés.

Nous avons donc effectué la déprotection de la fonction alcool en milieu acide selon le protocole déjà décrit et avons procédé à la O-acylation (schéma 69).

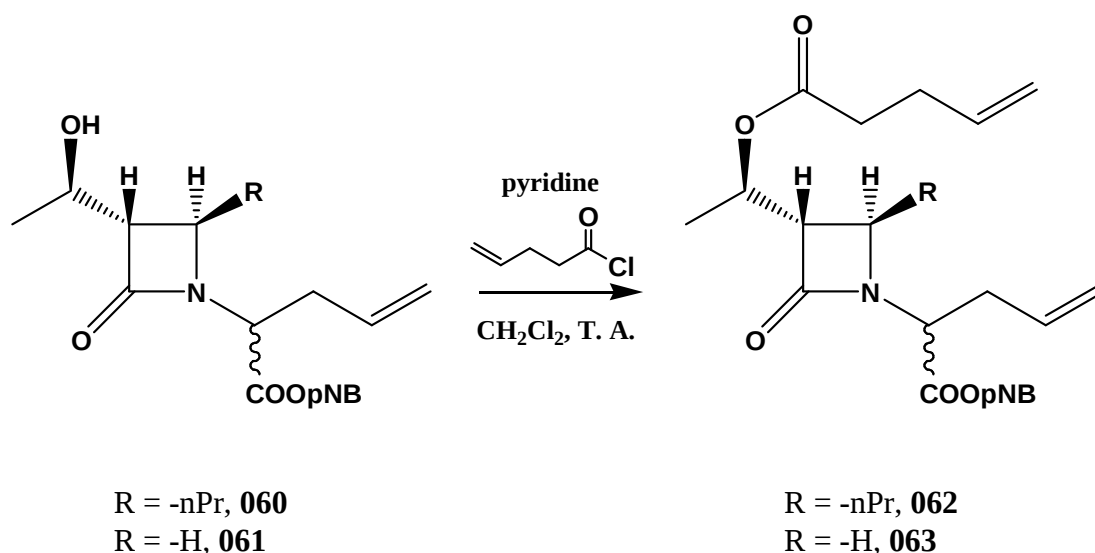


schéma 69 : O-acylation des dérivés β -lactames portant une fonction ester de PNB.

Les précurseurs ont ainsi été obtenus avec d'excellents rendements, sur les deux étapes, de 77% pour le dérivé R = nPr (C6p133) et de 71 % pour le composé R = H (C6p153).

En conclusion, nous avons synthétisé une nouvelle série de précurseurs de β -lactames bicycliques pontés. Ces molécules devraient donner après cyclisation des cycles pontants à 12 atomes portant une fonction acide carboxylique masquée sous forme d'un ester para-nitro-benzylique.

Plusieurs voies de synthèse ont été testées pour parvenir à de tels composés de la manière la plus efficace. La méthode sélectionnée implique un réarrangement de Claisen-Ireland lequel ajoute à la notion d'efficacité celle d'élégance.

Un point discutable serait le choix du groupement protecteur de la fonction acide puisque celui-ci ne permet pas d'accéder aux molécules bicycliques avec la double liaison dont le COOH est libre.

Néanmoins, il s'agissait de déterminer la faisabilité de ces précurseurs en gardant à l'esprit que l'utilisation de groupements protecteur photoclivables peut constituer une solution à ce problème.