

## 286. Synthèse de céphalosporine-lactones

par Théodor Petrzilka, Kapa K. Prasad et Gérard Schmid

Laboratoire de chimie organique de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich,  
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

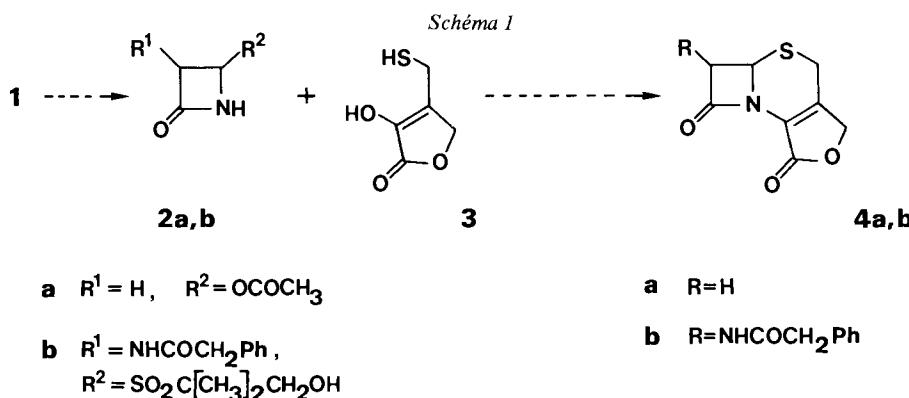
(6.V.77)

## Summary

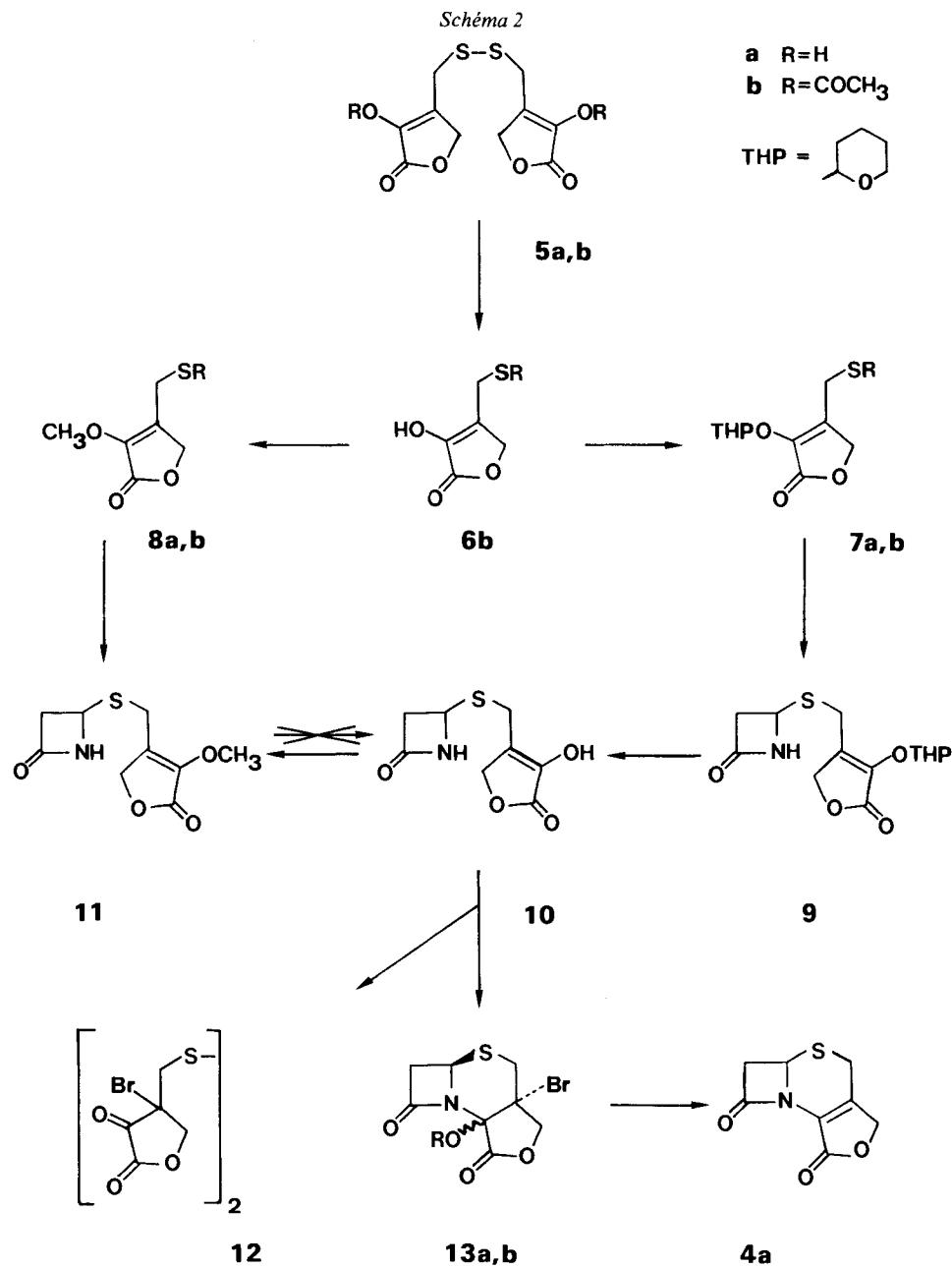
Condensation of azetidinones **2a** and **2b** with mercaptan **3** gave respectively compound **10** or a 1:1 mixture of **17** and **17'**. Bromination of **10**, afforded *cis* and *trans*-bromohydrins **13a** and of **17** and **17'** *cis* and *trans*-bromohydrins **18a**. Acetylation and reduction with zinc and acetic acid of these bromohydrins gave cephems **4a** or **4b** and **4b'** respectively.

**1. Introduction.** - Précédemment [1] [2] nous avions utilisé des 5*H*-furannones-2 substituées [3] [4] comme point de départ pour la synthèse de céphèm. Récemment plusieurs auteurs ont montré que des  $\beta$ -lactames monocycliques comportant un bon groupe partant en position C(4) peuvent être substituées par différents thiols [5-7]. Notre recherche s'est portée sur la possibilité de substituer ces  $\beta$ -lactames monocycliques par une 5*H*-mercaptométhyl-4-furannone-2, appropriée pour une cyclisation ultérieure en la dihydrothiazine condensée particulière aux céphalosporines [8] [9].

Dans un premier temps, nous avons étudié avec l'acétoxy-4-azétidinone-2 (**2a**) ( $R^1=H$ ,  $R^2=OCOCH_3$ ) cette réaction de cyclisation déjà décrite pour des substitutions nucléophiles du groupe acétoxy [5] [6]. Nous avons ensuite appliqué cette méthode à la  $\beta$ -lactame monocyclique **2b** ( $R^1=NHCOCH_2Ph$ ,  $R^2=SO_2C(CH_3)_2CH_2OH$ ), obtenue par dégradation de la pénicilline G (**1**) [10] (Schéma 1,  $R=CH_2Ph$ ).



2. **5H-Mercaptométhyl-4-(tétrahydropyrannyl-2-oxy)-3-furannone-2 (7a).** - La fonction énol rend le thiol 3 instable, particulièrement en milieu basique [3]. Le blocage de cette fonction donne un composé plus maniable. Le choix du groupe protecteur dépend des conditions de la substitution à la  $\beta$ -lactame monocyclique 2a



( $R^1=H$ ,  $R^2=OAc$ ). Cette substitution a lieu précisément en milieu basique protique, par exemple dans du méthanol en présence d'un équivalent d'hydroxyde de sodium ou de triéthylamine.

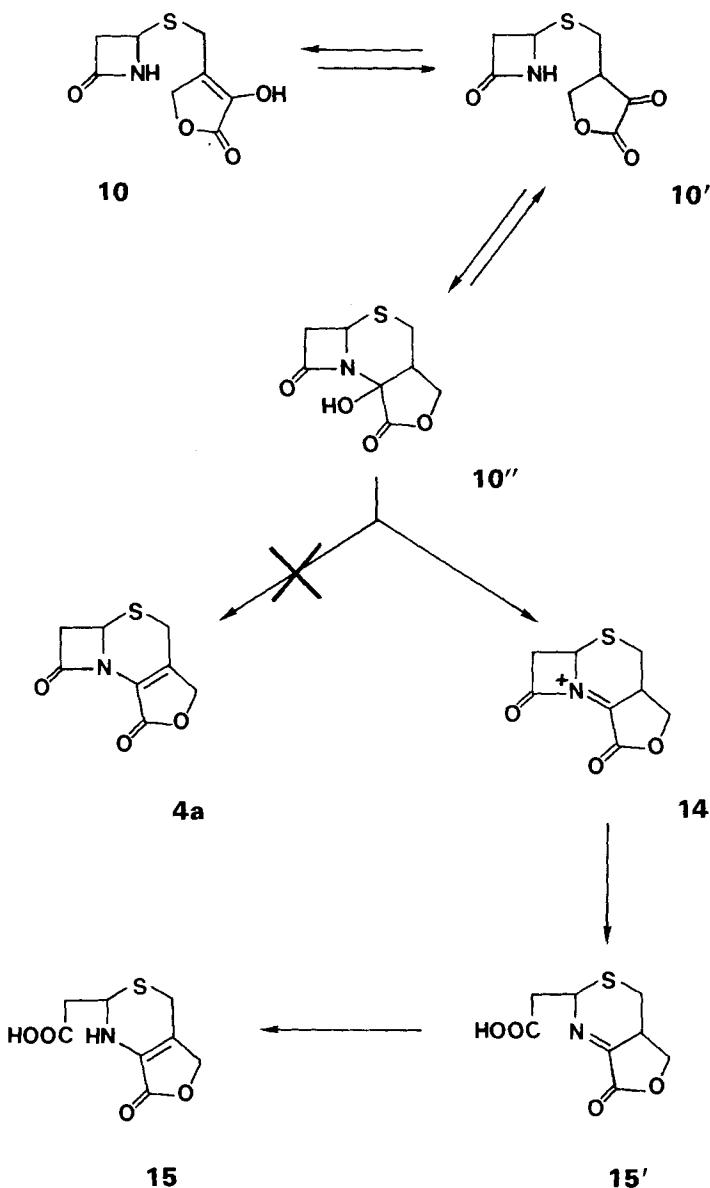
L'acylation ne protège pas l'énol en raison d'un transfert spontané, par exemple, du groupe acétyle de O vers S, probablement par un intermédiaire orthothioester cyclique, conduisant au dérivé acétylé thermodynamiquement le plus stable, le thioacétate **6b**. Ce transfert est en fait réalisé de la manière suivante (*Schéma 2*): le disulfure **5a** [3] est transformé en acétate d'énol **5b**. Après réduction de ce dernier par de la poudre de zinc, dans l'acide acétique à 0°, on isole quantitativement le thioacétate **6b**, sans trace de mercaptan (test au nitroprussiate de sodium).

La fonction énol du thioacétate **6b**, est ensuite protégée par traitement avec le dihydro-3,4-pyranne. La désacétylation du dérivé **7b**, difficile dans les conditions décrites habituellement [11] (milieu aqueux basique) a été effectuée dans du méthanol anhydre, avec de l'ammoniac sec à 0° [12]. On isole ainsi en excellent rendement la 5*H*-mercaptométhyl-4-(tétrahydropyrannyl-2-oxy)-3-furannone-2 (**7a**) stable en milieu basique aqueux (*Schéma 2*).

**3. Condensation du thiol **7a** avec l'acétoxy-4-azétidinone-2 (**2a**).** - Le thiol **7a** a été utilisé comme nucléophile pour substituer l'acétoxy-4-azétidinone-2 (**2a**) ( $R^1=H$ ,  $R^2=OAc$ ). La réaction se fait dans le méthanol à 0° en présence d'un équivalent d'hydroxyde de sodium (*Schéma 2*). Le groupe tétrahydropyrannyle est ensuite éliminé.

Au produit ainsi obtenu, on peut assigner la structure **10**. Le spectre RMN. montre en particulier un singulet à 4,76 ppm pour le groupe méthylène de la lactone et un autre singulet à 3,64 ppm pour le groupe méthylène adjacent au soufre. Le spectre UV. présente une bande à 238 nm ( $\epsilon=12800$ ) qui se déplace à 268 nm ( $\epsilon=12800$ ) en présence d'hydroxyde de sodium. Ces dernières valeurs sont en accord avec celles rapportées pour les 5*H*-hydroxy-3-furannones-2 substituées [4] existant essentiellement sous forme énolisée. La forme cyclisée **10''** [5] est exclue. Dans des conditions classiques de déshydratation (chauffage à reflux dans du benzène avec une trace d'acide *p*-toluène-sulfonique ou traitement dans du xylène bouillant en présence d'iode), l'azétidinone **10** n'est pas convertie en céphème **4a** (*Schéma 3*,  $R=H$ ). Par action de l'acide trifluoroacétique à 0°, **10** se transforme en dihydro-3,6-thiazine **15**. La position de la double liaison est confirmée par le spectre RMN. avec un singulet pour le groupe méthylène de la lactone à 4,88 ppm et un quartet *AB* pour le groupe méthylène de la dihydrothiazine, centré à 3,67 ppm avec une constante de couplage géminale de 18 Hz. La formation de la dihydrothiazine **15** peut s'expliquer par une déshydratation initiale de la forme cyclique **10''** intermédiaire. L'immonium **14** se stabilise par ouverture du  $\beta$ -lactame, puis l'imine conjuguée **15'** s'isomérise en la forme **15** plus stable (*Schéma 3*). Le composé **10** est transformé en éther d'énol **11** obtenu d'ailleurs par une voie indépendante qui en confirme la structure (*Schéma 2*): le thioacétate **6b** est méthylé en **8b** et désacétylé dans les conditions citées plus haut. Le thiol **8a** ainsi obtenu est ensuite utilisé pour la substitution de l'acétoxy-4-azétidinone-2 (**2a**) ( $R^1=H$ ,  $R^2=OAc$ ). Il est à noter que la fonction éther d'énol du dérivé **11** est stable en milieu acide aqueux.

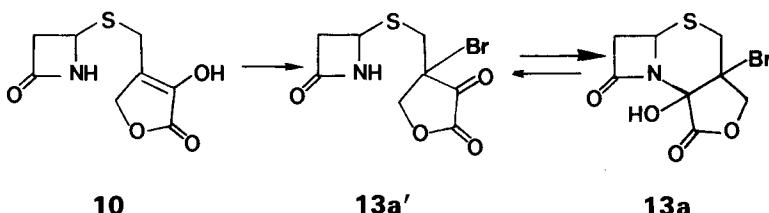
Schéma 3



**4. Cyclisation et débromhydratation en céphème.** - La cyclisation du  $\beta$ -lactame **10** en céphème **4a** ( $R=H$ ) nécessite tout d'abord la transformation de l'énol en cétone. L'attaque de la double liaison par le brome est une solution intéressante: 1) en transformant la forme énolique en  $\alpha$ -bromocétone, on peut s'attendre à isoler un produit cyclique **13a**, conformément aux observations faites pour des systèmes analogues [5] (Schéma 4); 2) d'autre part l'accès au céphème **4a** ( $R=H$ ) n'est plus

conditionné par une réaction de déshydratation délicate [5], mais par une déshalo-hydratation dans des conditions réductrices douces [13] [14].

Schéma 4



10

13a'

13a

La réaction de bromuration d'une 5*H*-hydroxy-3-méthyl-4-furannone-2 simple à déjà été mise en évidence [15]. Mais l'azétidinone **10** comporte un pont sulfuré sensible aux agents électrophiles. Les différents produits obtenus au cours de cette bromuration dépendent des conditions réactionnelles. En milieu acide (acide acétique par exemple) on observe l'addition de plus d'un équivalent de brome; le produit principal est le disulfure dibromé **12** très instable dont la structure est confirmée par le spectre de masse (poids moléculaire de 448, avec une répartition isotopique correspondant à la présence de deux atomes de brome). Le spectre ne contient aucune bande hydroxyle, mais deux fortes absorptions à  $1810\text{ cm}^{-1}$  et  $1785\text{ cm}^{-1}$ , en accord avec la structure d'une  $\alpha$ -céto- $\beta$ -bromo- $\gamma$ -lactone [4].

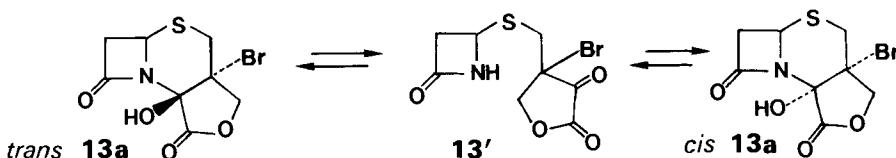
En présence d'une trace d'eau et d'une base ( $\text{NaHCO}_3$ , pyridine, aniline ou triéthylamine), on peut additionner très exactement un équivalent de brome sur **10**, avec formation dominante du mélange des bromhydrines **13a cis** et **trans**. Le rendement est optimal à basse température,  $-70^\circ$ , dans un mélange méthanol/dioxane/eau 18:2:1. Le rapport des isomères *cis* et *trans* est de 1:1.

La séparation des bromhydrines **13a cis** et **trans**, difficile par chromatographie, a été réalisée par une très lente cristallisation fractionnée.

La bromhydrine **13a trans** cristalline n'est stable ni à l'air ni sous vide. On observe une décomposition notable de la substance après 12 h. Cependant les cristaux peuvent être conservés plusieurs jours sous atmosphère d'hexane à  $0^\circ$ . La bromhydrine **13a trans** est acylée quantitativement; l'acétate **13b trans**, instable à l'air, se décompose en quelques heures.

On n'a pas constaté d'isomérisation de la bromhydrine **13a trans** dans l'acetonitrile ou le diméthoxyéthane à  $80^\circ$ , ni même après addition d'une trace d'acide acétique ou trifluoroacétique. On observe cependant l'établissement, en présence de bases (pyridine ou triéthylamine), d'un équilibre entre les isomères **13a trans** et **cis**, tandis que l'acétate **13b trans** ne s'isomérisé pas dans les mêmes conditions (Schéma 5).

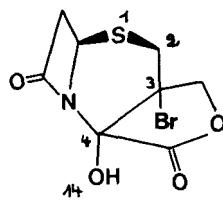
Schéma 5



La bromhydrine **13a** *cis* cristalline est stable. Alors que l'isomère **13a** *trans* est acylé avec du chlorure d'acétyle en présence de pyridine, l'isomère **13a** *cis* ne donne dans ces conditions que des traces d'acétate, **13b** *trans* d'après l'analyse spectrale. Sa formation résulte donc d'une isomérisation préalable lente de **13a** *cis* en *trans*. Mais en utilisant une base plus forte, la triéthylamine, les acétates, *trans* et *cis* se forment dans le rapport 1:9.

D'après l'isomérisation des bromhydrines **13a** *cis* et *trans* il s'agit de deux diastéréoisomères différenciés au centre C(4). L'interprétation des spectres RMN. ne suffit pas pour assigner les positions relatives de l'atome de brome, de la  $\beta$ -lactame et de la tétrahydrothiazine. La structure parfaitement cristalline de l'un des deux isomères qui s'avéra être la bromhydrine **13a** *cis* et la présence du brome dans la molécule ont permis une détermination de la structure aux rayons X [16].

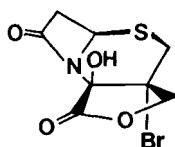
On trouve pour cette bromhydrine un angle de torsion Br-C(3)-C(4)-O(14) égal à 40,1° (*cis*), le brome occupant une position presque équatoriale sur le cycle tétrahydrothiazinique de conformation d'une chaise légèrement déformée (Fig. 1). L'angle de torsion S-C(2)-C(3)-Br est de 176,2° indiquant une configuration anti-périplanaire des liaisons S-C(2) et C(3)-Br.



**13a *cis***

Figure 1

Après isomérisation du centre C(4), le cycle tétrahydrothiazinique et la lactone ont une jonction *trans*. Sur un modèle (Fig. 2) on note que le brome et le groupe hydroxyle occupent des positions axiales tandis que la thiazine a la conformation bateau due à la nécessité, dans le  $\beta$ -lactame, d'une torsion minimale de l'angle C(7)–C(6)–C(5)–C(8), généralement de l'ordre de 3° pour les pénicillines et céphalosporines [17]. La grande instabilité de l'isomère **13a** *trans* et de l'acétate **13b** *trans* correspondant peut être attribuée à la configuration *trans* diaxiale du brome et de l'hydroxyle.



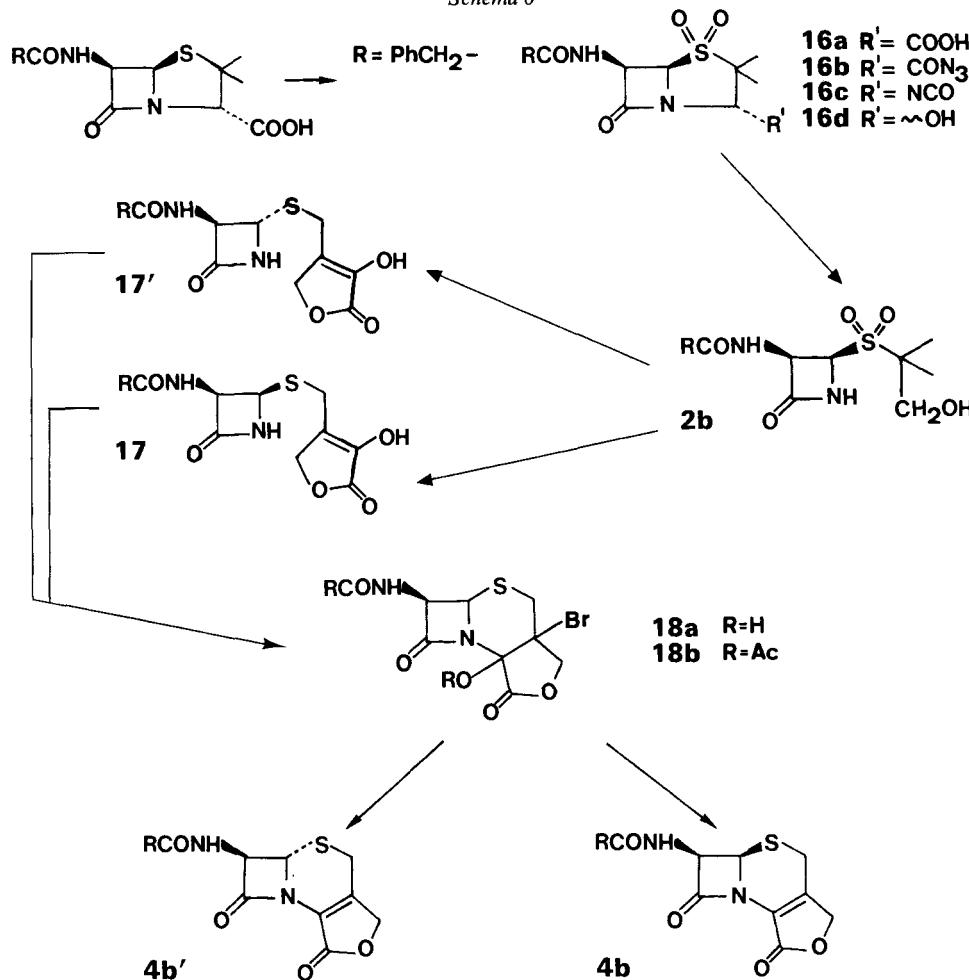
### 13a *trans*

Figure 2

La formation d'une double liaison à partir d'une bromhydrine ou d'un dérivé a été décrite [18] [19]. L'arrangement *trans* antipériplanaire de l'atome de brome et du groupe hydroxyle n'est pas une condition nécessaire à cette élimination. La débromhydratation a lieu dans l'acide acétique à 0°, par traitement avec de la poudre de zinc. Les deux bromhydrines 13a *cis* et *trans* et leurs acétates sont ainsi réduits en céphème 4a (R=H). Toutefois les rendements sont les plus élevés avec les acétates 13b *cis* et *trans* (70%).

**5. Conversion de la pénicilline G en céphalorame-lactone 4b.** - La dernière phase de la synthèse consiste en l'application de la cyclisation par bromuration à un  $\beta$ -lactame monocyclique comportant en position C(3) une fonction amide. Ce  $\beta$ -lactame s'obtient par une modification du cycle thiazolidinique de la pénicilline, en appliquant la méthode de Sheehan [10] à la pénicilline G(1) (Schéma 6, R=CH<sub>2</sub>Ph).

Schéma 6



Par oxydation en solution aqueuse avec du permanganate de potassium, à pH 6-7, on obtient quantitativement la sulfone **16a** de la pénicilline G. La fonction acide est transformée en anhydride mixte à l'aide de chloroformiate d'isobutyle, puis en azide **16b**; celui-ci est transposé en isocyanate **16c** de la pénicilline sulfone qui est hydrolysé en carbinolamide **16d**. Une réduction avec du borohydrure de sodium permet de rompre la liaison N(4)-C(3) du pénacide **16d**. On obtient ainsi le  $\beta$ -lactame monocyclique **2b** ( $R^1 = \text{NHCOCH}_2\text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) dont on remplace la chaîne latérale  $R^2$  par le thiol **7a**. Le produit brut de cette substitution est ensuite traité par de l'acide chlorhydrique pour libérer l'énol. On isole ainsi un mélange 1:1 des deux azétidinones **17** et **17'** sur lequel on effectue une bromuration identique à celle décrite auparavant. L'huile jaune obtenue est difficilement caractérisable en raison de sa très grande instabilité, mais à la lumière des résultats de la bromuration de l'azétidinone **10**, on peut admettre la formation des bromhydrines **18a** *cis* et *trans* à partir de chacun des isomères **17** et **17'**.

Après acétylation du mélange de bromhydrines **18a** on opère la débromhydratation réductrice. On obtient deux substances (1:1) que l'on sépare par chromatographie en couche mince. L'une des deux substances **4b** ( $R = \text{CH}_2\text{Ph}$ ) est identique à un échantillon de céphalorame-lactone obtenue par phénacétylation de l'aminocéphalosporine-lactone. L'autre produit possède des données spectrales voisines à l'exception d'un couplage de 2 Hz en RMN. pour les protons du cycle  $\beta$ -lactamique. Le pouvoir rotatoire est différent. Sur cette base on peut lui assigner la structure **4b'** de l'épi-6-céphalorame-lactone.

L'un d'entre nous (K.K.P.) remercie le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* pour un soutien financier.

### Partie expérimentale

*Remarques générales.* - Les spectres IR. ont été enregistrés avec un appareil *Perkin-Elmer* Pe 125 et Pe 257. Les fréquences des bandes sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ , leur intensité relative par les symboles  $s$  = forte,  $m$  = moyenne et  $w$  = faible. Les spectres RMN. ont été enregistrés avec un appareil *Varian HA-100*. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS (référence interne) et les constantes de couplage  $J$  en Hertz (Hz). Les symboles employés sont les suivants:  $s$  = singulet,  $d$  = doublet,  $t$  = triplet,  $qa$  = quadruplet et  $\ddot{\text{e}}\text{l.}$  = signal élargi. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil *Hitachi RMU-A* (énergie d'ionisation 70 eV). La température optimale et le pourcentage relatif  $m/e$  de chaque fragment sont indiqués entre parenthèses. Les spectres UV. ont été enregistrés avec un appareil *Perkin-Elmer 137*.  $\lambda_{\text{max}}$  est exprimé en nanomètres (nm) et la valeur de l'extinction est donnée entre parenthèses. Les rotations optiques ont été mesurées avec un appareil *Zeiss-Polarimeter* et extrapolées par rapport à la raie D du sodium. Le solvant employé est indiqué entre parenthèses. Les points de fusion (F.) ont été mesurés dans des capillaires avec un appareil de *Tottoli* et n'ont pas été corrigés. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec du gel de silice Kieselgel 60 (*Merck*) ou avec du gel de silice Florisil 60-100 mesh (*Bender-Hobein*). Les séparations par chromatographie en couche mince ont été réalisées avec des plaques Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (*Merck*) sur une épaisseur de 2 mm. Les coefficients de migration (Rf) ont été mesurés avec des plaques Kieselgel 60 F<sub>254</sub> sur une épaisseur de 0,02 mm. Les phases organiques ont été séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous vide entre 40° et 80° à l'aide d'un évaporateur rotatif.

*Disulfure d'(acétoxy-3-oxo-2-dihydro-2,5-furyl)-4-méthyle* (**5b**). 1,0 g (3,89 mmol) de disulfure **5a** sont dissous dans 10 ml de diméthoxyéthane. On refroidit la solution à 0°, ajoute 0,4 ml (4 mmol) de chlorure d'acétyle et 0,3 ml (4 mmol) de pyridine anhydre et agite la suspension pendant 5 h. Le précipité est essoré et le filtrat repris dans 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On lave avec 10 ml d'eau acidifiée par acide chlorhydrique (pH 6). La phase organique est séchée puis évaporée. L'huile obtenue est filtrée sur une colonne contenant 30 g de gel de silice avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On élue 1,17 g (3,42 mmol, 88%) de

disulfure acétylé **5b** cristallisé dans l'éther. F. 121°; Rf=0,55 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). - IR. (KBr): 2990w, 2960w, 1775s, 1690s, 1465w, 1445w, 1435w, 1415w, 1380m, 1360m, 1345m, 1250m, 1200s, 1190s, 1100s, 1030m, 1000s, 870s, 860w, 760s, 620w. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 4,94 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>); 3,66 (s, 4H, SCH<sub>2</sub>); 2,36 (s, 6H, acétyles). - SM. (90°): 262 (0,1), 220 (10), 180 (8), 155 (1), 146 (18), 114 (11), 113 (10), 60 (15), 43 (100).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (374,37) Calc. C 44,93 H 3,77 S 17,09% Tr. C 44,94 H 3,83 S 17,14%

*Acétomercaptométhyl-4-hydroxy-3-dihydro-2,5-furannone-2 (6b).* 208 mg (0,56 mmol) de disulfure **5b** sont dissous dans 20 ml d'acide acétique à 90%. On ajoute 2,5 g de poudre de zinc à la solution préalablement refroidie à 0° et la suspension est agitée vigoureusement pendant 45 min. tandis qu'on laisse remonter la température à 20°. On filtre la suspension, lave le solide avec de l'acétone et évapore à sec la solution; le résidu est purifié par passage sur une colonne contenant 20 g de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle. L'huile ainsi obtenue est cristallisée dans un mélange benzène/hexane. On isole 162 mg (0,86 mmol, 77%) de cristaux dont les propriétés sont identiques à celles du thioacétate **6b** [3]. F. 74°; Rf=0,27 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 97:3). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3520w, 3000w, 1770s, 1690m, 1390m, 1390w, 1360w, 1250-1200w, 1135s, 1030w, 960w. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 7,00 (s él. 1H, OH échangeable avec D<sub>2</sub>O); 4,69 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,82 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2,43 (s, 3H, acétyle). - SM. (200°): 188 (M<sup>+</sup>, 1), 112 (15), 76 (12), 61 (22), 43 (100).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S (188,19) Calc. C 44,69 H 4,29 S 17,04% Tr. C 44,68 H 4,30 S 16,94%

*Acétomercaptométhyl-4-(tétrahydropyrannyl-2-oxy)-3-dihydro-2,5-furannone-2 (7b).* 6,0 g (31,8 mmol) de thioacétate **6b** sont dissous dans 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On ajoute une quantité catalytique d'acide *p*-toluène-sulfonique puis refroidit la solution à 0°. Après addition de 10 ml (110 mmol) de dihydro-3,4-pyranne en solution dans 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h. La phase organique est alors lavée par 50 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 5%, séchée puis évaporée. Le résidu, 8,8 g d'huile, est chromatographié sur une colonne de 8 g de Florisil avec un mélange benzène/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (v/v). On obtient 8,1 g (29,5 mmol, 95%) de dérivé tétrahydropyrannylé **7b**, huile incolore. Eb. 155°/10<sup>-3</sup> Torr; Rf=0,66 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2950m, 2879w, 1765s, 1690s, 1445w, 1360m, 1260w, 1200w, 1145-1105s, 1030s, 1060w, 1040m, 1005s, 875m. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 5,84 (s, 1H, OCHO); 4,65 (s, 2H, CH<sub>2</sub> lactone); 3,87 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3,82-3,50 (m, 2H, OCH<sub>2</sub> THP); 2,38 (s, 3H, acétyle); 1,88-1,40 (m, 6H, THP). - SM. (200°): 272 (M<sup>+</sup>, 0,1), 1,88 (3), 168 (2), 155 (1), 146 (2), 112 (8), 85 (82), 84 (43), 83 (23), 69 (10), 67 (8), 66 (11), 55 (77), 43 (100).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S (272,31) Calc. C 52,94 H 5,92 S 11,78% Tr. C 52,98 H 6,10 S 11,59%

*Mercaptométhyl-4-(tétrahydropyrannyl-2-oxy)-3-dihydro-2,5-furannone-2 (7a).* Dans la solution de 3,0 g (11,0 mmol) de dérivé tétrahydropyrannylé **7b** dans 100 ml méthanol absolu, refroidie à 0°, on fait passer un courant d'ammoniac sec pendant 30 min. Après évaporation du méthanol, le produit blanc huileux est repris dans 100 ml de benzène et l'acétamide insoluble est séparée par filtration. Après évaporation du filtrat, on obtient 2,8 g d'huile que l'on purifie par chromatographie sur une colonne contenant 30 g de Florisil avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On recueille 2,16 g (9,35 mmol, 85%) de thiol **7a** pur, huile incolore, Rf 0,70 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2950s, 2885m, 1770s, 1445w, 1380w, 1355w, 1130s, 1080s, 1040s, 970m, 900m, 870w. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 5,80 (s, 1H, OCHO); 4,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub> lactone); 3,72 (m, 2H, OCH<sub>2</sub> THP); 3,51 (d, J=8, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2,10-1,50 (m, 6H, THP); 1,91 (t, J=8, 1H, SH échangeable avec D<sub>2</sub>O). - SM.: 230 (M<sup>+</sup>, 2), 188 (3), 168 (1), 155 (0,8), 146 (3), 112 (8), 85 (100), 83 (55), 69 (12), 67 (8), 66 (10), 55 (78).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S (230,27) Calc. C 52,17 H 6,13 S 13,90% Tr. C 52,08 H 6,07 S 13,78%

*{[(Tetrahydropyrannyl-2-oxy)-3-oxo-2-dihydro-2,5-furyl-4]-méthylthio}-4-azétidinone-2 (9).* La solution de 2,64 g (11,6 mmol) de thiol **7a** dans 30 ml de méthanol, refroidie à 0°, est additionnée de 1,5 g (11,5 mmol) d'acétoxy-4-azétidinone-2 **2a**. Puis on ajoute goutte à goutte en 10 min., 5 ml d'eau contenant 460 mg (11,5 mmol) de NaOH. La solution est agitée à 0° pendant 20 min. puis

évaporée. L'huile jaune résiduelle est dissoute dans 100 ml de  $\text{CHCl}_3$  et lavée avec 30 ml d'eau. Après séchage et évaporation, le produit obtenu est chromatographié sur une colonne contenant 30 g de Florisil. En éluant par un mélange benzène/hexane 1:1 (*v/v*) puis  $\text{CHCl}_3$ , on recueille successivement 350 mg (1,95 mmol, 12%) de thiol **7a** puis 2,51 g (8,35 mmol, 72%) d'huile incolore non distillable dont les données correspondent à **9**. Eb. (déc.)  $180^\circ/10^{-3}$  Torr;  $Rf=0,33$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95:5). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420 $m$ , 2950 $s$ , 2870 $m$ , 1765 $s$ , 1680 $m$ , 1445 $m$ , 1410 $m$ , 1355 $s$ , 1280-1200 $s$ , 1110 $s$ , 1030 $s$ , 1000 $m$ , 940 $m$ , 900 $s$ , 870 $m$ . - RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,90 (*s* él. 1H, NH échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ); 5,82 (*s*, 1H, OCHO); 4,84 (*m*, 3H,  $\text{OCH}_2$  et H-C(4)); 4,02-3,75 (*m*, 2H,  $\text{OCH}_2$  THP); 3,62 (*s*, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,44 (*d*  $\times$  *d*,  $J_{cis}=6$ ,  $J_{gem}=14$ , 1H, H-C(3)); 2,91 (*d*  $\times$  *d*,  $J_{trans}=4$ ,  $J_{gem}=14$ , 1H, H-C(3)); 2,10-1,50 (*m*, 6H, THP). - SM. ( $70^\circ$ ): 215 (10), 85 (75), 84 (80), 70 (20), 69 (25), 55 (100), 43 (51), 41 (55), 39 (49).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$  Calc. C 52,17 H 5,73 N 4,68 S 10,71%  
(299,33) Tr. , 51,88 , 5,65 , 4,20 , 10,40%

*[(Hydroxy-3-oxo-2-dihydro-2,5-féryl-4)-méthylthio]-4-azétidinone-2 (10).* 2,51 g (8,40 mmol) de lactame **9** sont dissous dans 40 ml de dioxane. On ajoute 8 ml d'eau et 2 ml d'HCN N. Le mélange est agité à  $20^\circ$  pendant 90 min. Après évaporation sous vide à 50% du volume, on reprend la solution dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On séche la phase organique et évapore à sec. Le produit brut est filtré sur une colonne contenant 20 g de gel de silice. Avec  $\text{CHCl}_3$  on élue une quantité minime de sous-produits puis avec l'acétate d'éthyle le produit désiré. L'huile obtenue est cristallisée dans un mélange méthanol/éther à  $0^\circ$ . On isole ainsi 1,75 g (8,15 mmol, 97%) d'azétidinone **10** sous forme de cristaux blancs. F. 111°;  $Rf=0,60$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  1:1). - IR. (KBr): 3310 $s$ , 3010-2960 $w$ , 1755 $s$ , 1725 $s$ , 1665 $s$ , 1455 $w$ , 1410 $m$ , 1360 $m$ , 1320 $m$ , 1255 $m$ , 1230 $m$ , 1185 $m$ , 1150 $m$ , 1130 $s$ , 1030 $s$ , 995 $w$ , 975 $m$ , 940 $m$ , 845 $w$ , 780 $m$ , 635 $w$ . - RMN. ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,48 (*s* él., 1H, OH échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ); 4,79 (*d*  $\times$  *d*,  $J_{cis}=5$ ,  $J_{trans}=3$ , 1H, H-C(4)); 4,76 (*s*, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,64 (*s*, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,34 (*d*  $\times$  *d*,  $J_{cis}=5$ ,  $J_{gem}=16$ , 1H, H-C(3)); 3,50-3,00 (*él.*, 1H, NH échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$  Calc. C 44,66 H 4,22 N 6,51 S 14,90%  
(215,22) Tr. , 44,65 , 4,21 , 6,64 , 14,76%

*Acétomercaptométhyl-4-méthoxy-3-dihydro-2,5-furannone-2 (8b).* 2,0 g (10,6 mmol) de thioacétate **6b** sont dissous dans 50 ml d'acétonitrile. On ajoute à température ambiante une solution éthérée de diazométhane jusqu'à persistance de la couleur jaune. La solution est évaporée et l'huile résiduelle filtrée sur une colonne contenant 20 g de gel de silice avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On isole 2,1 g (10 mmol, 98%) de produit méthylé **8b** huileux. Eb.  $155^\circ/10^{-3}$  Torr;  $Rf=0,73$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2990-2940 $w$ , 1765 $s$ , 1690 $s$ , 1550 $m$ , 1360 $m$ , 1270 $m$ , 1130 $s$ , 1120 $s$ , 1040 $m$ , 1010 $m$ , 955 $m$ . - RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,65 (*s*, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,04 (*s*, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,82 (*s*, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 2,44 (*s*, 3H, acétyle). - SM. ( $80^\circ$ ): 202 ( $M^+$ , 19), 160 (57), 142 (4), 127 (32), 126 (44), 115 (22), 99 (10), 98 (3), 83 (11), 71 (8), 70 (3), 69 (11), 55 (8), 59 (38), 43 (100).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$  (202,22) Calc. C 47,53 H 4,99 S 15,86% Tr. C 47,70 H 4,93 S 15,73%

*Mercaptométhyl-4-méthoxy-3-dihydro-2,5-furannone-2 (8a). a)* Dans la solution de 2,1 g (10,4 mmol) de dérivé **8b** dans 20 ml de méthanol absolu, refroidie à  $0^\circ$ , on fait passer pendant 20 min. un courant d'ammoniac sec. Après évaporation du solvant, le produit blanc huileux est repris dans 50 ml de benzène. L'acétamide insoluble est séparée par filtration. Le filtrat est évaporé et chromatographié sur une colonne contenant 20 g de gel de silice avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On obtient 1,51 g (9,45 mmol, 91%) de thiol **8a** sous forme d'huile.

*b)* 160 mg (0,7 mmol) d'azétidinone **11** sont dissous dans 10 ml de dioxane. On ajoute 1 ml d'HCl N et chauffe la solution à  $80^\circ$  pendant 1 h. On verse ensuite le mélange dans 100 ml de  $\text{CHCl}_3$  et lave avec de l'eau ( $3 \times 20$  ml). La phase organique est séchée puis évaporée. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie en couche mince avec  $\text{CHCl}_3$ . On isole 74 mg (0,42 mmol, 61%) de thiol **53b** sous forme d'huile. Eb.  $195^\circ/10^{-3}$  Torr;  $Rf=0,51$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95:5). - UV. (éthanol):  $\lambda_{max}$  231 (6300). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3000 $w$ , 2940 $w$ , 2820 $w$ , 1760 $s$ , 1680 $m$ , 1450 $m$ , 1360 $m$ , 1260 $m$ , 1200 $m$ , 1110 $s$ , 1040 $m$ , 1010 $m$ , 970 $w$ . - RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,82 (*s*, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 5,04 (*s*, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,48 (*d*,  $J=8$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 1,84 (*t*,  $J=8$ , 1H, SH échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ). - SM. ( $80^\circ$ ): ( $M^+$ , 29), 127 (100), 126 (10), 115 (6), 99 (7), 98 (2), 83 (3), 70 (2), 69 (10), 59 (60), 55 (10).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$  (160,18) Calc. C 45,00 H 5,04 S 20,03% Tr. C 45,15 H 4,99 S 20,10%

*[(Méthoxy-3-oxo-2-dihydro-2,5-furyl-4)-méthylthio]-4-azétidinone-2 (11).* a) A la solution de 470 mg (2,94 mmol) de thiol **8a** dans 10 ml de méthanol, on ajoute 378 mg (2,94 mmol) d'acétoxy-4-azétidinone-2 (**2a**) puis refroidit à 0°. On introduit alors, goutte à goutte tout en agitant, en 20 min, 2 ml d'une solution aqueuse contenant 165 mg (2,94 mmol) de NaOH. Après addition, l'agitation est poursuivie pendant 10 min. à 0°, et le méthanol est rapidement évaporé sous vide sans chauffer. L'huile résiduelle est reprise dans 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et la phase organique est lavée avec de l'eau (2 × 20 ml). Après évaporation, on obtient 676 mg d'huile incolore que l'on cristallise dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éther. On purifie ainsi 605 mg (2,64 mmol, 90%) du produit d'addition **11**.

b) 185 mg (0,86 mmol) d'azétidinone **10** sont dissous dans 10 ml d'acétonitrile. On ajoute en agitant, une solution éthérée de diazométhane jusqu'à persistance de la couleur jaune. On évapore le solvant et filtre l'huile résiduelle sur une colonne contenant 5 g de gel de silice avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On obtient une huile incolore que l'on cristallise dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éther. On isole 96 mg (0,44 mmol, 52%) d'azétidinone cristalline **11**. F. 103°;  $R_f$  = 0,40 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1). - UV. (éthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  232 (11400). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3410 $\text{cm}^{-1}$ , 3000 $\text{cm}^{-1}$ , 2940 $\text{cm}^{-1}$ , 1770 $\text{s}$ , 1680 $\text{cm}^{-1}$ , 1450 $\text{cm}^{-1}$ , 1420 $\text{cm}^{-1}$ , 1360 $\text{cm}^{-1}$ , 1270 $\text{cm}^{-1}$ , 1110 $\text{s}$ , 1040 $\text{cm}^{-1}$ , 1010 $\text{cm}^{-1}$ , 965 $\text{cm}^{-1}$ . - RMN. ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,82 (s él., 1H, NH); 4,80 (m, 3H,  $\text{OCH}_2$  et  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 4,07 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,56 (qa,  $J_{\text{gem}}=14$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,38 (m, 1H,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 2,92 (m, 1H,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ). - SM. (80°): 229 ( $M^+$ , 6), 212 (1), 187 (34), 160 (28), 127 (100), 126 (3), 102 (19), 99 (1), 83 (7), 70 (90), 69 (74), 59 (85), 55 (11), 43 (72).

*Carboxyméthyl-5-oxo-3-tétrahydro-1,3,5,8-furo-[3,4-d]thiazine-1,3] (15).* 120 mg (0,56 mmol) d'azétidinone **10** sont dissous à 0° dans 2 ml d'acide trifluoroacétique. On laisse reposer la solution à cette température pendant 3 min. puis évapore sous vide sans chauffer. L'huile ainsi obtenue est cristallisée dans un mélange méthanol/éther à 0°. Après deux cristallisés, on obtient 72 mg (0,33 mmol, 59%) d'acide **15**. F. 199°;  $R_f$  = 0,44 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  2:8). - IR. (KBr): 3440 $\text{s}$ , 3320 $\text{s}$ , 2930 $\text{cm}^{-1}$ , 1745 $\text{s}$ , 1690 $\text{s}$ , 1660 $\text{s}$ , 1590 $\text{cm}^{-1}$ , 1440 $\text{cm}^{-1}$ , 1415 $\text{s}$ , 1390 $\text{cm}^{-1}$ , 1360 $\text{s}$ , 1300 $\text{cm}^{-1}$ , 1240 $\text{cm}^{-1}$ , 1200 $\text{s}$ , 1275 $\text{cm}^{-1}$ , 1245 $\text{s}$ , 1105 $\text{cm}^{-1}$ , 1055 $\text{cm}^{-1}$ , 1000 $\text{cm}^{-1}$ , 880 $\text{cm}^{-1}$ , 855 $\text{cm}^{-1}$ , 770 $\text{cm}^{-1}$ , 610 $\text{cm}^{-1}$ . - RMN. ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,52 (s, él. 1H, COOH échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ); 7,05 (s, él. 1H, NH échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ); 5,53 (qa,  $J=6$ , 1H, NCHS); 4,88 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  lactone); 3,67 (qa,  $J_{\text{gem}}=18$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 2,77 (qa,  $J=6$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ). - SM. (80°): 215 ( $M^+$ , 25), 155 (2), 149 (15), 103 (85), 102 (84), 60 (100), 44 (58), 41 (32).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$  Calc. C 44,66 H 6,22 N 6,51 S 14,90%  
(215,22) Tr. , 44,44 , 6,30 , 6,69 , 14,80%

*cis + trans-Bromo-3-déamido-7-hydroxy-4-céphame-lactone (13a).* 1,016 g (4,72 mmol) d'azétidinone **10** sont dissous dans 20 ml d'un mélange méthanol/dioxane/eau 18:21:1 (v/v). A la solution refroidie à -70°, on ajoute 1,5 g de  $\text{NaHCO}_3$ . La suspension est bromée sous très vive agitation par addition goutte à goutte de 1 ml d'un mélange méthanol/eau 95:5 (v/v) contenant 765 mg (4,8 mmol) de brome. On observe une décoloration instantanée. Le dioxyde décarbone formé dans la réaction et partiellement dissous dans le mélange est éliminé en agitant la suspension sous vide à 0° pendant 1 min. Le solvant est rapidement évaporé sous vide à température ambiante, le précipité résiduel est repris dans 20 ml d'acétate d'éthyle et filtré sur une colonne contenant 5 g de gel de silice avec  $\text{CHCl}_3$ . On obtient 1,626 g de produit brut que l'on chromatographie sur une colonne contenant 50 g de gel de silice. Avec un mélange benzène/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 (v/v) on élue 976 mg (3,34 mmol, 71%) d'un mélange 1:1 des bromhydrines **13a cis** et **trans**, puis avec l'acétate d'éthyle on élue 400 mg de disulfure dibromé **12** (0,9 mmol, 19%).

On cristallise **13a trans** dans  $\text{CHCl}_3$ , à partir des premières fractions, plus riches en ce composé. Après deux cristallisés le produit est analytiquement pur.

La bromhydrine **13a cis** est isolée pure après cristallisation fractionnée dans du méthanol à 0°. Les cristaux prismatiques incolores croissent très lentement (5 j.).

*Bromhydrine 13a cis.* F. 147°;  $R_f$  = 0,47 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1). - IR. (KBr): 3460 $\text{cm}^{-1}$ , 2975 $\text{cm}^{-1}$ , 1805 $\text{s}$ , 1745 $\text{s}$ , 1470 $\text{cm}^{-1}$ , 1430 $\text{cm}^{-1}$ , 1400 $\text{cm}^{-1}$ , 1340 $\text{cm}^{-1}$ , 1280 $\text{cm}^{-1}$ , 1215 $\text{cm}^{-1}$ , 1180 $\text{s}$ , 1010 $\text{s}$ , 960 $\text{cm}^{-1}$ . - RMN. ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,20 (s, 1H, OH échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ); 5,19 (d,  $J_{\text{gem}}=12$ , 1H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,87 (d × d,  $J_{\text{cis}}=5$ ,  $J_{\text{trans}}=2$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(6)$ ); 4,58 (d,  $J_{\text{gem}}=12$ , 1H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,75 (d,  $J_{\text{gem}}=14$ , 1H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,50 (d,  $J_{\text{gem}}=14$ , 1H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,48 (d × d,  $J_{\text{cis}}=5$ ,  $J_{\text{gem}}=15$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(7)$ ); 2,88 (d × d,  $J_{\text{trans}}=2$ ,  $J_{\text{gem}}=15$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(7)$ ). - SM. (85°): 293, 295 ( $M^+$ , 1), 265, 267 (0,5), 235, 237 (0,5), 193, 195 (2), 170 (74), 128 (100), 101 (23), 80, 82 (90), 44 (97).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_4\text{S}$  Calc. C 32,67 H 2,74 Br 27,17 N 4,76 S 10,90%  
(294,12) Tr. , 32,63 , 2,83 , 27,30 , 4,85 , 10,95%

**Bromhydrine 13a** trans. F. 111°; Rf=0,53 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). - IR. (KBr): 3440m, 3200m, 1805s, 1730s, 1635w, 1475w, 1420w, 1360m, 1345m, 1305m, 1285m, 1110w, 1065w, 990m. - RMN. (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,86 (s él. 1H, OH échangeable avec D<sub>2</sub>O); 4,67 (d×d, J<sub>cis</sub>=5, J<sub>trans</sub>=2, 1H, H-C(6)); 4,63 (qa, J<sub>gem</sub>=9, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,43 (d×d, J<sub>cis</sub>=5, J<sub>gem</sub>=14, 1H, H-C(7)); 3,44 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2,92 (d×d, J<sub>trans</sub>=2, J<sub>gem</sub>=14, 1H, H-C(7)). - SM. (84°): 293, 295 (M<sup>+</sup>, 1), 265, 267 (0,5), 235, 237 (0,5), 192, 195 (2), 170 (74), 128 (100), 101 (23), 80, 82 (90), 44 (97).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>4</sub>S    Calc. C 32,67    H 2,74    Br 27,17    N 4,76    S 10,90%  
(294,12)            Tr.   ,, 32,81   ,, 2,62   ,, 27,01   ,, 4,68   ,, 10,87%

**cis-Acétoxy-4-bromo-3-déamido-7-céphame-lactone (13b).** 187 mg (0,64 mmol) de bromhydrine **13a** cis sont dissous dans 5 ml de diméthoxyéthane anhydre. On ajoute à température ambiante 0,1 ml (0,72 mmol) de triéthylamine et 0,5 ml (0,7 mmol) de chlorure d'acétyle. La solution est agitée pendant 15 h puis évaporée. On reprend le précipité blanc dans 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lave avec 5 ml d'eau contenant une goutte d'HClN (pH 4). La phase organique est séchée puis évaporée. L'huile résiduelle est filtrée sur une colonne contenant 5 g de gel de silice, dans du benzène. L'huile recueillie est cristallisée dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éther. On isole 163 mg (0,49 mmol, 76%) de produit acétyle **13b cis**. F. 151° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Rf=0,68 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3020-2920w, 1820s, 1785s, 1460w, 1415w, 1370m, 1345m, 1245m, 1190m, 1155s, 1115m, 1080m, 920m. - RMN. (DMSO-d<sub>6</sub>): 5,32 (d, J<sub>gem</sub>=12, 1H, OCH<sub>2</sub>); 5,01 (d×d, J<sub>cis</sub>=5, J<sub>trans</sub>=2, 1H, H-C(6)); 4,62 (d, J<sub>gem</sub>=12, 1H, OCH<sub>2</sub>); 4,08 (d, J<sub>gem</sub>=14, 1H, SCH<sub>2</sub>); 3,58 (d, J<sub>gem</sub>=14, 1H, SCH<sub>2</sub>); 3,54 (d×d, J<sub>cis</sub>=5, J<sub>gem</sub>=15, 1H, H-C(7)); 2,95 (d×d, J<sub>trans</sub>=2, J<sub>gem</sub>=15, 1H, H-C(7)); 2,19 (s, 3H, acétyle). - SM. (85°): 355, 357 (M<sup>+</sup>, 0,1), 265, 267 (0,9), 196 (55), 170 (92), 128 (73), 80, 82 (100), 44 (95).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>5</sub>S    Calc. C 35,73    H 3,00    Br 23,77    N 4,17    S 9,54%  
(336,16)            Tr.   ,, 35,64   ,, 3,11   ,, 23,65   ,, 4,26   ,, 9,53%

**trans-Acétoxy-4-bromo-3-déamido-7-céphame-lactone (13b).** 134 mg (0,45 mmol) de bromhydrine **13a** trans sont dissous dans 3 ml de diméthoxyéthane anhydre. On ajoute à température ambiante 0,05 ml (0,7 mmol) de pyridine et 0,05 ml (0,7 mmol) de chlorure d'acétyle. La solution est agitée pendant 15 h puis évaporée. On reprend le précipité dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lave la solution avec 5 ml d'eau contenant une goutte d'HClN (pH 4). La phase organique est séchée puis évaporée, l'huile résiduelle incolore est filtrée sur une colonne contenant 10 g de gel de silice avec du benzène. L'huile recueillie est cristallisée dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éther. On obtient 127 mg (0,38 mmol, 83%) de produit acétyle **13b trans**. F. 84° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Rf=0,68 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3020-2920w, 1820s, 1785s, 1460w, 1415w, 1370m, 1345m, 1245m, 1190m, 1155s, 1115m, 1080m, 920m. - RMN. (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,85 (d, J<sub>gem</sub>=10, 1H, OCH<sub>2</sub>); 4,81 (d×d, J<sub>cis</sub>=5, J<sub>trans</sub>=2, 1H, H-C(6)); 4,70 (d, J<sub>gem</sub>=10, 1H, OCH<sub>2</sub>); 3,63 (d×d, J<sub>cis</sub>=5, J<sub>gem</sub>=15, 1H, H-C(7)); 3,55 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3,18 (d×d, J<sub>trans</sub>=2, J<sub>gem</sub>=15, 1H, H-C(7)); 2,20 (s, 3H, acétyle). - SM. (80°): 335, 337 (M<sup>+</sup>, 0,1), 265, 267 (0,9), 196 (58), 170 (90), 128 (75), 80, 82 (100), 44 (95).

**Déamido-7-céphalosporine-lactone (4a).** 110 mg (0,33 mmol) d'acétate **13b cis** sont dissous dans 10 ml d'acide acétique à 90% refroidi préalablement à 0°. On ajoute 1 ml de méthanol pour solubiliser le produit de départ et 1,1 g de poudre de zinc. La suspension est agitée fortement pendant 20 min. puis filtrée. On rince plusieurs fois avec du méthanol et évapore. L'huile incolore est purifiée par chromatographie en couche mince avec un mélange méthanol/CHCl<sub>3</sub> 1:9 (v/v). On isole l'unique tache absorbant la lumière ultraviolette. L'huile recueillie par extraction est cristallisée dans du CHCl<sub>3</sub> contenant un peu d'éther. On obtient 40 mg (0,20 mmol, 61%) de déamido-7-céphalosporine-lactone (**4a**). Avec 127 mg (0,38 mmol) d'acétate **13b trans**, en suivant exactement le même procédé, on obtient 53 mg (0,27 mmol, 71%) de céphème **4a**. F. 194°; Rf=0,53 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1): - UV. (éthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  257 (9250). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2950w, 1805s, 1775m, 1670w, 1420w, 1400m, 1305w, 1300m, 1185w, 1155m, 1140m, 1100m, 1065w, 1030m, 990w. - RMN. (DMSO-d<sub>6</sub>): 5,02 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 4,81 (d×d, J<sub>cis</sub>=6, J<sub>trans</sub>=4, 1H, H-C(6)); 3,84 (d×d, J<sub>cis</sub>=6, J<sub>gem</sub>=16, 1H, H-C(7)); 3,76 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 3,06 (d×d, J<sub>trans</sub>=4, J<sub>gem</sub>=16, 1H, H-C(7)). - SM. (80°): 197 (M<sup>+</sup>, 45), 169 (100), 155 (55), 127 (20), 126 (25), 99 (12), 57 (28), 45 (40), 18 (18).

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S    Calc. C 48,74    H 3,58    N 7,11    S 16,26%  
(197,20)            Tr.   ,, 48,58   ,, 3,63   ,, 6,98   ,, 16,13%

**Pénicilline-G-sulfone 16a** ( $R = CH_2Ph$ ). 1,25 g (3,5 mmol) du sel de potassium de pénicilline G (1,  $R = CH_2Ph$ ) sont dissous dans 18 ml d'eau. Le pH est ajusté entre 7,0 et 7,5 avec une solution aqueuse de NaOH à 5%. On refroidit à 0° et ajoute goutte à goutte 14 ml d'eau contenant 0,55 g (3,5 mmol) de  $KMnO_4$  et 0,18 ml d'acide phosphorique à 85% ( $d = 1,7$ ). Durant l'addition la température est maintenue en dessous de 10° et le pH entre 6,0 et 7,5 par introduction progressive d'une solution aqueuse NaOH à 5% ou d'une solution aqueuse d'acide phosphorique à 10%. On agite encore 10 min. puis détruit éventuellement l'excès de  $KMnO_4$  par addition de  $NaHSO_3$ . On sépare ensuite  $MnO_2$  par filtration sur cérite, refroidit le filtrat à 0° et acidifie à pH 2 avec  $HCl$  6N. On extrait 3 fois par de l'acétate d'éthyle; la phase organique est lavée, séchée et évaporée. Le résidu est cristallisé par addition d'éther de pétrole. On obtient 1,1 g (3,2 mmol, 90%) de sulfone cristallisé 16a. F. 124°;  $[\alpha]_D^{25} + 167^\circ$  (acétone). - IR. (KBr): 3350m, 2980w, 2520w, 1805s, 1745s, 1635s, 1550m, 1520m, 1495m, 1450w, 1320s, 1210m, 1160m, 1115s, 1070w, 940w, 730m, 690w. - RMN. (acétone-d<sub>6</sub>): 8,30 (éI. 1H, COOH); 7,49 ( $d, J = 10, 1H, NH$ ); 7,28 ( $m, 5H, phényle$ ); 6,08 ( $d \times d, J = 4, J = 10, H-C(6)$ ); 5,13 ( $d, J = 4, 1H, H-C(5)$ ); 4,44 ( $s, 1H, H-C(3)$ ); 3,72 ( $s, 2H, CH_2$  benzylque); 1,57 ( $s, 3H, CH_3$ ); 1,46 ( $s, 3H, CH_3$ ).

$C_{16}H_{18}N_2O_6S$  Calc. C 52,46 H 4,95 N 7,65 S 8,73%  
(366,38) Tr. , 52,36 , 4,92 , 7,55 , 8,75%

**Diméthyl-2,2-dioxo-1,1-hydroxy-3-phénylacétamido-6-pénane (16d).** A la solution, refroidie à -5°, de 1,72 g (4,65 mmol) de pénicilline-G-sulfone (16a) dans 12 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre, on ajoute simultanément 0,38 ml (4,7 mmol) de pyridine et 0,62 ml (4,7 mmol) de chloroformate d'isobutyle. On introduit alors, goutte à goutte en 10 min., 5 ml d'eau contenant 0,31 g (4,7 mmol) d'azoture de sodium. On ajoute encore 40 ml d'eau et on extrait avec  $CH_2Cl_2$  (3 × 50 ml). La phase organique est séchée puis évaporée. On obtient 1,47 g (3,76 mmol, 81%) d'azide 16b. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3410 (NH), 2150 (CON<sub>3</sub>), 1815 (CO lactame), 1690 (CO amide), 1310 (SO<sub>2</sub>).

On redissout l'azide dans 60 ml de benzène anhydre et chauffe à reflux pendant 20 min. Le solvant est évaporé et l'huile résiduelle est séchée sous vide. On obtient 1,36 g (3,74 mmol, 80%) d'isocyanate 16c. - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3405 (NH), 2260 (NCO), 1815 (CO lactame), 1690 (CO amide) et 1310 (SO<sub>2</sub>).

1,81 g (5 mmol) d'isocyanate 16c sont dissous dans 37 ml de THF. On verse cette solution goutte à goutte en 3 h et sous agitation dans un ballon contenant 30 ml d'eau, 0,5 ml de HClN et 30 ml de THF. On agite encore vigoureusement pendant 40 min. puis extrait avec  $CH_2Cl_2$  (3 × 50 ml). La phase organique est séchée puis évaporée. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne contenant 30 g de gel de silice avec un mélange benzène/acétate d'éthyle 1:1 (v/v). On élue 1,52 g (4,35 mmol, 87%) de carbinolamide 16d que l'on cristallise dans un mélange benzène/CHCl<sub>3</sub> 1:1 (v/v). F. 112°;  $[\alpha]_D^{25} + 77^\circ$  (acétone). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3400m, 2980w, 1805s, 1680s, 1460w, 1325s, 1265m, 1155m, 1120m, 1090s, 950w, 860w. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 7,22 ( $m, 5H, phényle$ ); 7,07 ( $d, J = 10, 1H, NH$ ); 5,96 ( $d \times d, J_1 = 4, J_2 = 10, 1H, H-C(6)$ ); 5,16 ( $s$  él., 2H, H-C(3) et OH); 4,73 ( $d, J = 4, H-C(5)$ ); 3,59 ( $s, 2H, CH_2$  benzyle); 1,38 ( $s, 6H, 2 \times CH_3$ ).

**(Diméthyl-1,1-hydroxy-2-éthylsulfonyl)-4-phénylacétamido-3-azétidinone-2 (2b).** A la solution, refroidie à 5°, de 1,69 g (5 mmol) de carbinolamide 16d dans 100 ml de méthanol, on ajoute en une seule fois une solution refroidie à 5° de 0,1 g (2,5 mmol) de NaBH<sub>4</sub> dans 200 ml d'un mélange méthanol/eau 1:1 (v/v). Après 10 min. on acidifie à pH 2 avec HClN et introduit 450 ml d'une solution saturée de NaCl. On extrait avec  $CH_2Cl_2$  (3 × 100 ml). La phase organique est lavée, séchée puis évaporée. Le résidu est purifié sur une colonne contenant 30 g de gel de silice avec CHCl<sub>3</sub>. On obtient 1,67 g (4,7 mmol, 94%) d'alcool 2b sous forme d'huile incolore,  $[\alpha]_D^{25} + 37^\circ$  (acétone). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3400m, 2980w, 1780s, 1670s, 1500m, 1300s, 1230m, 1110s, 1060m, 1000w, 890w. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 7,51 ( $s, 1H, NH$  lactame); 7,26 ( $s, 5H, phényle$ ); 7,13 ( $d, J = 10, 1H, NH$  amide); 5,78 ( $d \times d, J_1 = 4, J_2 = 10, 1H, H-C(3)$ ); 5,06 ( $d, J = 4, 1H, H-C(4)$ ); 3,58 ( $s, 2H, CH_2$  benzyle); 3,94-3,28 ( $\delta$  él. 2H, OCH<sub>2</sub>;  $q, J = 13$  par échange avec D<sub>2</sub>O); 2,10 ( $\delta$  él. 1H, OH échangeable avec D<sub>2</sub>O); 1,26 ( $s, 3H, CH_3$ ); 1,23 ( $s, 3H, CH_3$ ).

**(+)-Phénylacétamido-7-céphalosporine-lactone (4b) et (-)-épi-6-phénylacétamido-7-céphalosporine-lactone (4b').** 340 mg (1 mmol) d'alcool 2b et 160 mg (1 mmol) de thiol 7a sont dissous dans 10 ml de THF et 10 ml de méthanol. On ajoute 0,14 ml (1 mmol) de triéthylamine et on agite pendant 3 h à température ambiante. On acidifie ensuite la solution par addition de 0,5 ml d'HClN et agite encore pendant 15 min. On ajoute alors 10 ml d'une solution saturée de NaCl et extrait avec l'acétate d'éthyle

(3×40 ml). La phase organique est séchée puis évaporée et le résidu est chromatographié sur une colonne contenant 10 g de gel de silice avec  $\text{CHCl}_3$ . L'huile recueillie, 313 mg (0,9 mmol, 90%) d'un mélange des azétidinones **17** et **17'**, est utilisée telle quelle dans l'expérience suivante.

A la solution refroidie à  $-70^\circ$ , de 348 mg (1 mmol) d'azétidinones **17** et **17'** dans 10 ml d'un mélange de méthanol/dioxane/eau 18:2:1 (v/v), on ajoute 600 mg de  $\text{NaHCO}_3$ . La suspension est bromée par addition d'une solution refroidie à  $0^\circ$  de 158 mg (1 mmol) de brome dans 1 ml de méthanol. La solution de brome est ajoutée goutte à goutte tandis que la suspension est agitée très vigoureusement, afin d'obtenir une décoloration instantanée. Les solvants sont immédiatement évaporés sous vide à température ambiante, la masse jaune résiduelle est reprise dans 3 ml d'acétate d'éthyle et directement purifiée par chromatographie sur une colonne contenant 10 g de gel de silice. Avec  $\text{CHCl}_3$  on élue 264 mg (0,62 mmol, 62%) d'un mélange des bromhydrines isomères **18a**. L'huile instable est utilisée directement pour l'acétylation suivante.

On refroidit à  $0^\circ$  la solution de 264 mg (0,62 mmol) du mélange de bromhydrines **18a** dans 3 ml de diméthoxyéthane anhydre, et ajoute 0,2 ml de chlorure d'acétyle et 0,2 ml de pyridine anhydre puis on laisse reposer le mélange pendant 12 h à température ambiante. Après évaporation du solvant, on reprend l'huile résiduelle dans 50 ml de  $\text{CHCl}_3$ . La phase organique est lavée par 10 ml d'eau légèrement acidifiée (pH 6, acide chlorhydrique), séchée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur une colonne contenant 5 g de gel de silice avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On élue 246 mg (0,52 mmol, 82%) des isomères acétylés **18b** que l'on dissout dans 10 ml d'acide acétique à 90%. On refroidit la solution à  $0^\circ$  et ajoute 600 mg de poudre de zinc en agitant fortement. Après 15 min. la suspension est filtrée, le filtrat évaporé et chromatographié sur une colonne contenant 5 g de gel de silice. Avec l'acétate d'éthyle, on recueille une huile incolore contenant deux substances séparées par chromatographie en couche épaisse en éluant par de l'acétate d'éthyle. On isole les céphalosporine-lactones **4b** et **4b'** (1:1) huileuses, qui cristallisent dans le méthanol. On obtient ainsi 60 mg de chacun des isomères (0,32 mmol, 61%). Le rendement global des réactions de bromuration et débromhydratation est de 32%.

(+)-Phénylacétamido-7-céphalosporine-lactone (**4b**). F. 210°;  $[\alpha]_D^{25} = 142^\circ$  (acétone). - UV. (éthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  259 (9940). - IR. (KBr): 3240m, 3040w, 2950w, 1790s, 1760s, 1665s, 1540s, 1500m, 1450w, 1410m, 1300m, 1235m, 1140m, 1020s, 990m, 705m. - RMN. (acétone-d<sub>6</sub>): 8,06 (él., 1H, NH); 7,34 (s, 5H, phényle); 5,97 (d×d,  $J_{\text{cis}} = 5$ ,  $J_{\text{H,NH}} = 9$ , 1H, H-C(7)); 5,16 (d,  $J_{\text{cis}} = 5$ , 1H, H-C(6)); 5,04 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,83 (qa,  $J_{\text{gem}} = 18$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,68 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  benzyle).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	Calc.	C 58,18	H 4,27	N 8,48	S 9,71%
(330,35)	Tr.	,, 58,07	,, 4,29	,, 8,31	,, 9,67%

(-)-épi-6-Phénylacétamido-7-céphalosporine-lactone (**4b'**). F. 177°;  $[\alpha]_D^{25} = -95^\circ$  (acétone). - UV. (éthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  262 (9730). - IR. (KBr): 3370s, 3030w, 2960w, 1780s, 1745s, 1670s, 1525m, 1495m, 1435m, 1355w, 1315m, 1185w, 1115w, 1025s, 975w, 760w. - RMN. (acétone-d<sub>6</sub>): 8,18 (él., 1H, NH); 7,33 (s, 5H, phényle); 5,03 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,91 (d×d,  $J_{\text{trans}} = 2,5$ ,  $J_{\text{H,NH}} = 8$ , 1H, H-C(7)); 4,83 (d,  $J_{\text{trans}} = 2,5$ , 1H, H-C(6)); 3,81 (qa,  $J_{\text{gem}} = 18$ , 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,64 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  benzyle).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	Calc.	C 58,18	H 4,27	N 8,48	S 9,71%
	Tr.	,, 57,93	,, 4,34	,, 8,39	,, 9,51%

Phénylacétamido-7-céphalosporine-lactone (**4b**). A la solution, refroidie à  $0^\circ$ , de 84 mg (0,22 mmol) d'amino-7-céphalosporine-lactone dans 3 ml de diméthoxyéthane anhydre, on ajoute 32 mg (0,25 mmol) de diisopropyléthylamine puis 18 mg (0,25 mmol) de chlorure de phénacétyle. On agite à température ambiante pendant 4 h puis évapore et reprend le précipité dans 10 ml d'acétate d'éthyle. On lave successivement par 2 ml d' $\text{HClN}$  et 2 ml d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$ . Après évaporation, l'huile est filtrée sur un colonne contenant 10 g de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle. L'huile recueillie est cristallisée à  $0^\circ$  dans un mélange méthanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On obtient 68 mg (0,20 mmol, 90%) de phénylacétamidocéphalosporine-lactone **4b** identique au produit obtenu au cours de l'expérience précédente.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] *W. Häfliger & T. Petrzilka*, *Helv.* **49**, 1937 (1966).
- [2] *T. Petrzilka, C. Fehr & G. Schmid*, *Helv.* **59**, 1988 (1976).
- [3] *E. Galantay, H. Engel, A. Szabo & J. Fried*, *J. org. Chemistry* **29**, 3560 (1964).
- [4] *D. M. Green, A. G. Long, P. J. May & A. F. Turner*, *J. chem. Soc.* **1964**, 766.
- [5] *H. W. Schnabel, D. Grimm & H. Jensen*, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 477.
- [6] *K. Clauss, D. Grimm & G. Prossel*, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 539.
- [7] *J. C. Sheehan, D. Ben. Ishai & J. U. Piper*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 3064 (1973).
- [8] *G. Schmid, K. K. Prasad & T. Petrzilka*, *Helv.* **59**, 2294 (1976).
- [9] *K. K. Prasad, G. Schmid & T. Petrzilka*, *Helv.* **59**, 2298 (1976).
- [10] *J. C. Sheehan & K. G. Brandt*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 5468 (1965).
- [11] *T. Wieland & E. Bokelmann*, *Liebigs Ann. Chem.* **576**, 20 (1952).
- [12] *R. Schwyzer*, *Helv.* **35**, 1903 (1952).
- [13] *D. R. James, R. W. Rees & C. W. Shopee*, *J. chem. Soc.* **1955**, 1370.
- [14] *S. G. Levine & M. E. Wall*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 2226 (1959).
- [15] *H. Schinz & M. Hinder*, *Helv.* **30**, 1349 (1947).
- [16] *K. Neupert-Laves & M. Dobler*, *Cryst. Struct. Commun.* **6**, 153 (1977).
- [17] *E. H. Flynn*, Ed. 'Cephalosporins and Penicillins' Acad. Press, New York, N.Y., 1972.
- [18] *J. W. Cornforth, R. H. Cornforth & K. K. Mathew*, *J. chem. Soc.* **1959**, 112.
- [19] *H. O. House & S. R. Ro*, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 182 (1958).