

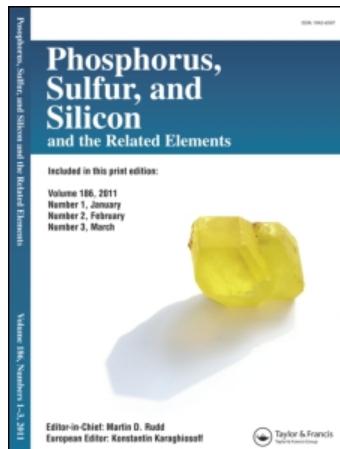
This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION—VII¹ SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DE β -LACTAMES A PARTIR DE DIHYDROTHIAZINES—ETUDE STEREOCHIMIQUE

Françoise Reliquet^a; Alain Reliquet^a; Fiona Sharrard^a; Jean-Claude Meslin^a; Hervé Quiniou^a

^a Laboratoire de Chimie Organique, U.A. C.N.R.S., Nantes Cedex, France

To cite this Article Reliquet, Françoise , Reliquet, Alain , Sharrard, Fiona , Meslin, Jean-Claude and Quiniou, Hervé(1985) 'ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION—VII¹ SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DE β -LACTAMES A PARTIR DE DIHYDROTHIAZINES—ETUDE STEREOCHIMIQUE', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 24: 3, 279 — 289

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648508074239

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648508074239>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

ENCHAINEMENTS HETEROATOMIQUES ET LEURS PRODUITS DE CYCLISATION—VII¹ SYNTHESE ET FONCTIONNALISATION DE β-LACTAMES A PARTIR DE DIHYDROTHIAZINES—ETUDE STEREOCHIMIQUE

FRANÇOISE RELIQUET, ALAIN RELIQUET, FIONA SHARRARD,
JEAN-CLAUDE MESLIN et HERVÉ QUINIOU*

*Laboratoire de Chimie Organique, U.A. C.N.R.S. 475, 2 rue de la Houssinière
44072 Nantes Cedex, France*

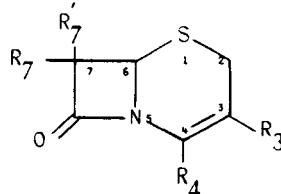
(Received February 12, 1985)

The β -lactam ring closure of diversely substituted dihydrothiazines in the presence of BOP affords cephems containing a C₇ alkoxycarbonyl group. The transformation of this group to a alkoxycarbonylamino is described. The different steps of this synthesis are shown to be stereospecific.

L'annélation en β -lactames de dihydrothiazines diversement substituées, en présence de BOP conduit à des alkoxycarbonyl-7 céphèmés. La transformation de cette fonction en groupement alkoxycarbonylamino est décrite. Les différentes étapes de cette synthèse sont stéréospécifiques.

INTRODUCTION

Nous avons déjà rapporté à plusieurs reprises, les progrès réalisés dans une nouvelle synthèse de céphèmés.²⁻⁴



Rappelons que dans la méthode adoptée, la double annélation s'effectue dans l'ordre: cycle thiazinique, cycle β -lactamique.

Nous nous appliquons maintenant à adapter ces synthèses à l'obtention de céphalosporines, c'est-à-dire de céphèmés possédant dans les positions 3, 4 et 7 des substituants appropriés (céphalosporines: R₃ = substituant variable; R₄ = COOH; R₇ = RCONH; R_{7'} = H, OCH₃).

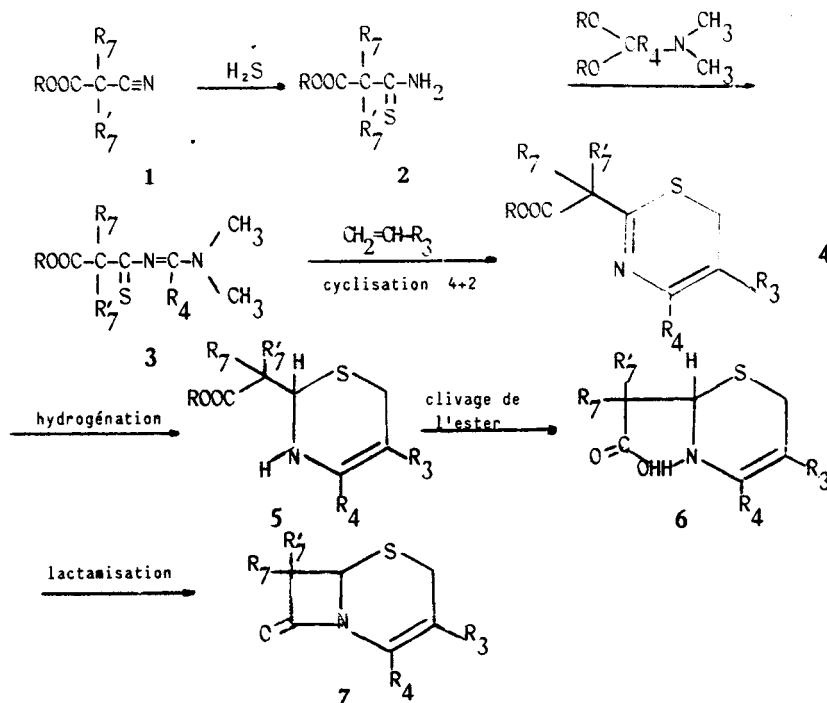
*Author to whom all correspondence should be addressed.

D'autre part, l'asymétrie des carbones C_6 et C_7 induit pour les lactames quatre stéréomères dont en général un seul possède une activité biologique intéressante. Il faudra donc, soit orienter stéréosélectivement la synthèse, soit séparer les isomères obtenus.

Nous rapportons ici les progrès réalisés dans la fonctionnalisation de la position 7 en rapport avec la géométrie autour de la liaison C_6-C_7 .

RESULTATS ET DISCUSSION

Les céphèmés sont obtenus en parcourant le schéma suivant (les substituants portent dès le départ les indices correspondant à leur position dans le céphème terminal):

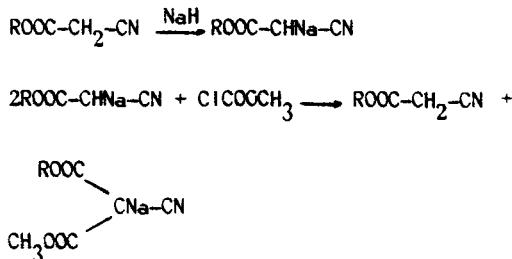


Deux stratégies extrêmes peuvent être envisagées pour introduire le motif azoté en position 7. Ou l'atome d'azote est présent dès le début de la séquence pourvu d'une protection lui permettant de franchir toutes les étapes, ou bien il peut être introduit sur le lactame au stade terminal.

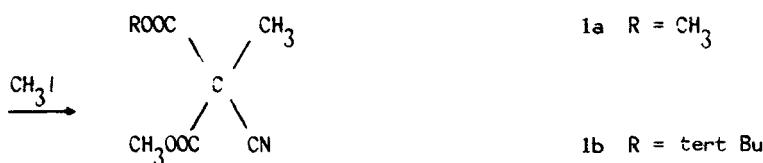
La première méthode a été éprouvée par l'un d'entre nous¹ et représente une voie possible. L'azote présent au départ sous la forme d'un groupement phtalimido permet d'accéder au céphème correspondant. Il faut dans cette démarche s'accommoder de certaines complications, en particulier, l'hydrogénéation de la thiazine 4 ne peut être réalisée qu'après hémiméthanolyse du groupement phtalimido pour éviter la réduction de l'un de ses deux carbonyles, ce qui augmente le nombre des étapes.

Dans la voie que nous avons suivie, au contraire, le groupement azoté n'apparaît qu'après la lactamisation, par transformation selon Curtius d'un groupement carboxylate présent dès la première étape.

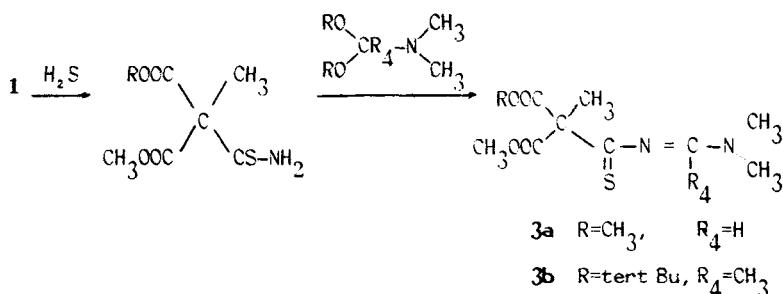
Nous avons donc entrepris cette synthèse à partir d'un composé **1** comportant deux groupements ester. Ce produit est préparé par carboxylation d'un cyanacétate sodé par le chloroformiate de méthyle.



Comme on le voit, le rendement de cette réaction ne peut dépasser 50%. Le sel obtenu est ensuite méthylé par l'iodeure de méthyle dans le DMF.

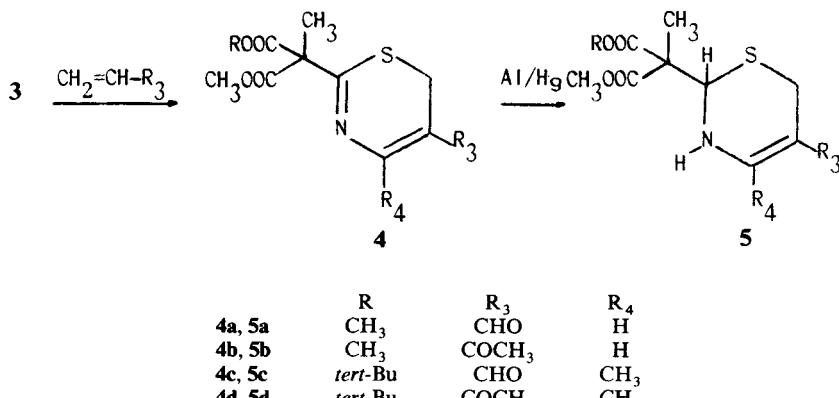


Le nitrile **1** traité par l'hydrogène sulfuré fournit le thioamide **2** qui se condense avec un acétal d'amide pour donner la thioacylformamidine **3**.

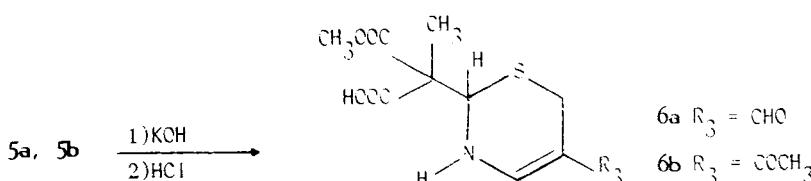


L'action des acryliques (acroléine ou méthylvinylcétone) sur 3 fournit les 6H-thiazines-1,3 correspondantes **4** qui sont ensuite hydrogénées par l'amalgame d'aluminium en 2H-dihydro-3,6 thiazines-1,3 **5**.

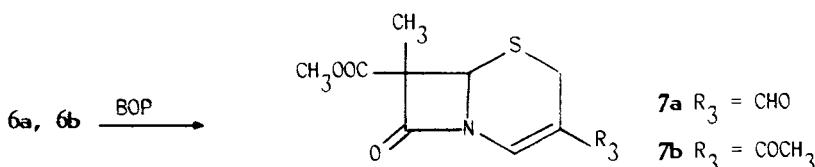
Rappelons qu'en l'absence du groupement $R'_7 = \text{CH}_3$, la cycloaddition avec les acryliques ne conduit pas aux composés **4** mais aux 2H-dihydro-3,6 méthylène-2-thiazines-1,3 tautomères comportant une double liaison exocyclique dont l'hydrogénéation reste difficile.⁵



La saponification par la potasse de l'une des deux fonctions ester méthylique des composés **5a** et **5b** suivie de l'acidification du milieu réactionnel conduit aux acides esters **6a** et **6b**.



Ces composés fournissent les β -lactames **7** correspondants par action du BOP.⁶



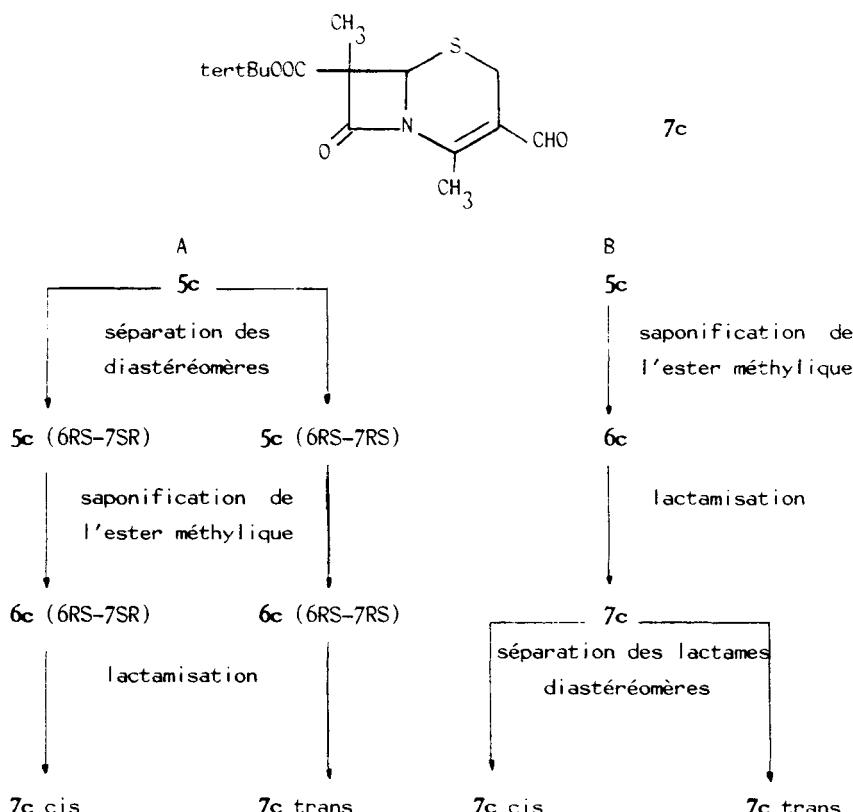
Les lactames obtenus sont des mélanges de diastéréomères. L'attribution des signaux RMN est possible en s'aidant de l'effet NOE effectué sur le composé **7b**. Les signaux correspondant au méthyle en **7** apparaissent à 1.65 et 1.81 ppm et ceux du proton en **6** à 4.78 et 5.26 ppm. L'irradiation du méthyle à champ faible provoque une exaltation de 23% de l'intensité du signal du proton à champ fort. Ces deux signaux ont donc été attribués à l'isomère H/CH₃ cis (6RS-7SR). Ce résultat semble général, il correspond à l'observation déjà effectuée au laboratoire dans une autre série de lactames¹ et pourra donc servir à l'identification des isomères dans les différents cas considérés.

Il a été possible d'isoler par cristallisation l'isomère **7a** trans pur alors que les isomères **7b** n'ont pu être séparés.

Le mélange **7a** cis-trans est obtenu dans la proportion 12%-88% et **7b**, 25%-75%. La prépondérance de l'isomère trans correspond, à notre avis, plus à l'instabilité de l'isomère cis qu'à une orientation préférentielle des réactions conduisant aux lactames.

A partir des diesters **5c** et **5d**, la démarche est différente puisqu'ici, la présence de deux esters non identiques provoque dès ce stade des mélanges de diastéréomères.

Ainsi, le composé **5c** a été traité parallèlement selon les deux schémas A et B suivants, conduisant au lactame **7c**

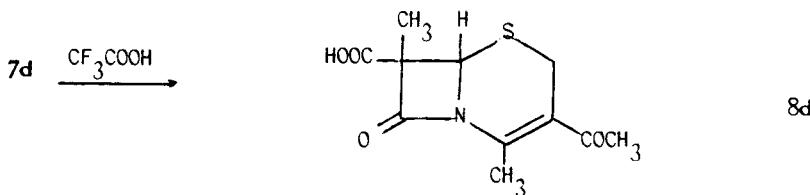


La séparation des différents isomères est réalisée par chromatographie dont les conditions sont données en partie expérimentale.

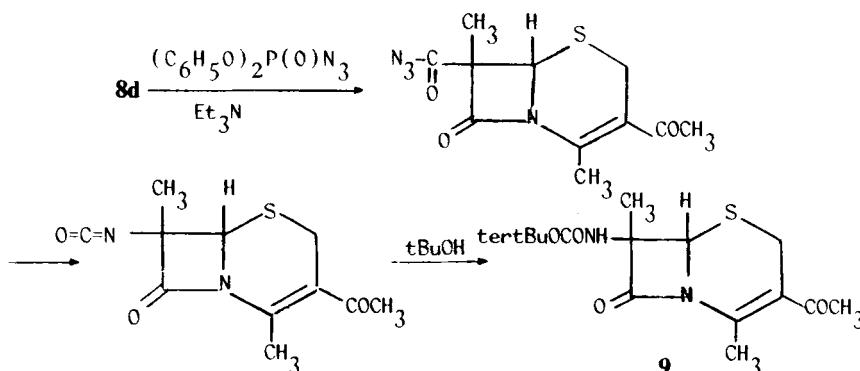
Un isomère **5c** pur conduit à un lactame **7c** pur. D'autre part la séparation des diastéréomères du diester **5c** (Schéma A) et la séparation des diastéréomères du lactame **7c** (Schéma B) fournissent dans les deux cas les isomères purs dans les mêmes proportions (50-50).

On peut en conclure que la suite des deux étapes: saponification de l'ester, lactamisation, conserve la géométrie autour de la liaison C₆—C₇. D'autre part, la géométrie des céphèmés **7c** établie d'après la règle énoncée plus haut nous permet de connaître celle des ester **5c** parents.

A partir du composé **5d**, nous nous sommes contentés de séparer les lactames isomères. L'isomère **7d** trans est alors soumis à l'action de l'acide trifluoroacétique. Le clivage de l'ester *tert*-butylique restant conduit à l'acide **8d** correspondant.



Selon un réarrangement de Curtius,⁷ l'action du diphenylphosphoryl azide, en présence de triéthylamine dans le *tert*-butanol sur **8d**, conduit au carbamate **9**. Le mécanisme généralement admis pour cette transformation serait:



Le composé **9** obtenu est stéréochimiquement pur. On peut donc supposer que le passage de **7d** à **9** s'effectue avec rétention de la configuration du carbone C₇, en accord avec les données de la littérature.⁸

Le passage du carbamate à l'amide, déjà décrit sur des structures voisines,⁸ n'a pas été éprouvé sur notre composé.

CONCLUSION

L'introduction d'un motif aminé dans la position 7 des céphèmés apparaît donc possible par cette méthode.

La présence de deux groupements ester différents, sélectivement clivables sur le composé **5**, nous a de plus permis de montrer la stéréospécificité des réactions conduisant aux lactames.

PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des différents produits a été confirmée par:

—leurs spectres de RMN enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer R24 ou Bruker WM 250 (produit en solution dans CDCl₃ ou CD₃COCD₃) le TMS servant de référence interne.

—leurs spectres de masse effectués sur un appareil Varian MAT 112.

La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCm) réalisée sur plaques recouvertes de gel de silice Merck 60 et par leur point de fusion pour les produits solides.

Sauf spécification particulière, les chromatographies sur colonne sont réalisées sur support de gel de silice Merck 60 (70–230 mesh).

Les analyses centésimales sont conformes aux normes traditionnellement admises.

Préparation des méthylcyanomalonates 1. On ajoute goutte à goutte le cyanoacétate de méthyle (200 mmol) à une suspension d'hydure de sodium (200 mmol) dans l'éther (200 ml), sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à 35°C pendant 2 h puis abandonné 12 h à la température ordinaire. On ajoute alors goutte à goutte le chloroformate de méthyle (100 mmol) en maintenant la température au dessous de 30°C. Après l'addition, on porte à ébullition 2 h et on laisse ensuite 12 h à la température ordinaire. Le dérivé sodé (100 mmol) qui a précipité est alors essoré, lavé par de l'éther et séché.

On ajoute goutte à goutte l'iode de méthyle (300 mmol) à une solution du dérivé sodé isolé précédemment dans le DMF (100 ml) sous agitation. Après chauffage à 35°C pendant 12 h, la solution est diluée par de l'éther, lavée par de la saumure, séchée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est distillé sous pression réduite.

Composé 1a, Eb₂: 87°C, Rdt: 36%. RMN (¹H): 1.82 (s, 3 H, CH₃); 3.82 (s, 6 H, 2CH₃O). Composé 1b, préparation identique à partir du cyanacétate de *tert*- butyle, Eb₃: 97°C, Rdt: 42%. RMN (¹H): 1.46 (s, 9 H, *tert*- Bu); 1.73 (s, 3 H, CH₃); 3.78 (s, 3 H, CH₃O).

Préparation des thioamides 2. On fait passer pendant 5 h un courant d'hydrogène sulfuré dans une solution de méthylcyanomalonate 1 (50 mmol) dans un mélange pyridine (50 ml), triéthylamine (50 ml). Après 12 h de repos, la solution est évaporée et le résidu chromatographié. Après élution par du benzène, les thioamides 2 cristallisent dans un mélange éther-éther de pétrole.

Composé 2a, F: 64°C, Rdt: 82%. RMN (¹H): 1.88 (s, 3 H, CH₃); 3.73 (s, 6 H, 2CH₃O); 8.78 (2s, 2 H, NH₂). SDM: C₇H₁₁NO₄S: 205 (M⁺, 61), 174 (11), 145 (48), 129 (44), 114 (100), 83 (69), 59 (75).

Composé 2b, F: 95°C, Rdt: 86%. RMN (¹H): 1.43 (s, 9 H, *tert*-Bu); 1.84 (s, 3 H, CH₃); 3.72 (s, 3 H, CH₃O); 8.66 (2s, 2 H, NH₂). SDM: C₁₀H₁₇NO₄S: 247 (M⁺, 8), 191 (15), 115 (38), 83 (14), 71 (14), 57 (100).

Préparation des thioacetylformamidines 3. Le thioamide 2 (6 mmol) et l'acétal d'amide (6 mmol) dans du benzène (10 ml) sont agités 5 h à la température ordinaire. L'alcool formé est évaporé. Le résidu est repris par du dichlorométhane et chromatographié. Après élution par de l'acétate d'éthyle, le composé 3a cristallise dans l'éther et le composé 3b est isolé à l'état d'huile.

TABLEAU I
6 H-Thiazines-1,3 4

| R | R ₃ | R ₄ | F °C | Rdt % | RMN (¹ H) 60 MHz (CDCl ₃) | SDM | |
|----|-----------------|-------------------|-----------------|-------|---|--|---|
| 4a | CH ₃ | CHO | H | 101 | 36 | 1.79 (s, 3 H, CH ₃) 3.49 (s, 2 H, SCH ₂) 3.76 (s, 6 H, 2CH ₃ O) 7.46 (s, 1 H, N—CH=) 9.53 (s, 1 H, CHO) | C ₁₁ H ₁₃ NO ₅ S: 271(M ⁺ , 53), 240(31), 212(100), 180(81), 152(81), 71(44), 59(41). |
| 4b | CH ₃ | COCH ₃ | H | 80 | 95 | 1.76 (s, 3 H, CH ₃) 2.33 (s, 3 H, COCH ₃) 3.46 (s, 2 H, SCH ₂) 3.72 (s, 6 H, 2CH ₃ O) 7.63 (s, 1 H, N—CH=) | C ₁₂ H ₁₅ NO ₅ S: 285(M ⁺ , 57), 254(18), 226(56), 194(77), 152(100), 71 (48), 59(57). |
| 4c | <i>tert</i> -Bu | CHO | CH ₃ | huile | 75 | 1.46 (s, 9 H, <i>tert</i> -Bu) 1.72 (s, 3 H, CH ₃ —C—) 2.32 (s, 3 H, CH ₃ —C=) 3.42 (s.e., 3 H, SCH ₂) 3.75 (s, 3 H, CH ₃ O) 9.88 (s, 1 H, CHO) | C ₁₅ H ₂₁ NO ₅ S: 327 (M ⁺ , 0.6), 271(0.4), 254(1.3), 243(3), 199(2.5), 166(11), 85(3), 57(100). |
| 4d | <i>tert</i> -Bu | COCH ₃ | CH ₃ | huile | 95 | 1.46 (s, 9 H, <i>tert</i> -Bu) 1.70 (s, 3 H, CH ₃ —C—) 2.20 (s, 3 H, COCH ₃) 2.35 (s, 3 H, CH ₃ —C=) 3.43 (s.e., 2 H, SCH ₂) 3.70 (s, 3 H, CH ₃ O) | C ₁₆ H ₂₃ NO ₅ S: 341(M ⁺ , 1), 299(13), 285(3), 268(11) 243(33), 199(19), 166(70) 57(100). |

Composé **3a**, F: 80°C, Rdt: 91%. RMN (¹H): 1.83 (s, 3 H, CH₃); 3.08 et 3.22 (2s, 6 H, N(CH₃)₂); 3.66 (s, 6 H, 2CH₃O); 8.43 (s, 1 H, CH). SDM: C₁₀H₁₆N₂O₄S; 260 (M⁺, 5), 169 (11), 115 (100).

Composé **3b**, Rdt: 96%. RMN (¹H): 1.43 (s, 9 H, *tert*-Bu); 1.73 (s, 3 H, CH₃); 2.42 (s, 3 H, CH₃—C=); 3.18 et 3.22 (2s, 6 H, N(CH₃)₂). SDM: C₁₄H₂₄N₂O₄S; 316 (M⁺, 3), 183 (10), 129 (100), 57 (38).

Préparation des 6H-thiazines-1,3,4.

—réaction avec l'acroleïne. On ajoute l'acroleïne (14 mmol) à une solution de thioacylformamidine **3** (7 mmol) dans le benzène (15 ml) contenant quelques cristaux d'hydroquinone. Après 2 h d'agitation à la température ordinaire, on rajoute de l'acroleïne (14 mmol) et l'agitation est maintenue 12 h. La solution est ensuite évaporée et le résidu repris par du dichlorométhane. La solution est filtrée pour éliminer le polyacrylique formé et chromatographiée. Après élution par du dichlorométhane, le composé **4a** est cristallisé dans le méthanol et le composé **4c** est isolé à l'état d'huile.

—réaction avec la méthylvinylcétone. La thioacylformamidine **4** (7 mmol) en solution dans la méthylvinylcétone (10 ml) est chauffée à reflux pendant 24 h. La solution est alors évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris par du benzène et chromatographié. Après élution par du benzène pour éliminer le polyacrylique, puis par du dichlorométhane, le composé **4b** est cristallisé dans le méthanol et le composé **4d** est isolé à l'état d'huile.

Les caractéristiques des composés obtenus sont rassemblées au Tableau I.

TABLEAU II
2H-Dihydro-3,6 Thiazines-1,3,5

| R | R ₃ | R ₄ | F °C | Rdt % | RMN (¹ H) 250 MHz (CD ₃ COCD ₃) | SDM | |
|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------|---|--|--|
| 5a | CH ₃ | CHO | H | huile | 77 | 1.53 (s, 3 H, CH ₃) 3.45 (s, 2 H, SCH ₂) 3.69 (2s, 6 H, 2CH ₃ O) 5.03 (s.e., 1 H, SCH) 7.33 (s.e., 2 H, NH, CH=) 8.79 (s, 1 H, CHO) | C ₁₁ H ₁₅ NO ₅ S: 273(M ⁺ , 7), 147(12), 128(100), 115(6), 98(7), 84(37), 54(21) |
| 5b | CH ₃ | COCH ₃ | H | 129 | 79 | 1.50 (s, 3 H, CH ₃) 2.18 (s, 3 H, COCH ₃) 3.48 (s.e., 2 H, SCH ₂) 3.75 (2s, 6 H, 2CH ₃ O) 4.93 (d, J = 4 Hz, 1 H, SCH) 6.53 (m, 1 H, NH) 7.55 (d, J = 4 Hz, 1 H, CH=) | C ₁₂ H ₁₇ NO ₅ S: 287(M ⁺ , 10), 147(6), 142(100), 115(13), 98(30), 59(22) |
| 5c | (6RS-7SR) | | | | 1.46 (s, 12 H, <i>tert</i> -Bu, CH ₃ —C—) | C ₁₅ H ₂₃ NO ₅ S: 329(M ⁺ ,) | |
| <i>tert</i> -Bu | CHO | CH ₃ | 166 | 12 | 2.26 (s, 3 H, CH ₃ —C=) 3.43 (s.e., 2 H, SCH ₂) 3.71 (s, 3 H, CH ₃ O) 4.83 (d, J = 3, 3 Hz, 1 H, SCH) 6.23 (s.e., 1 H, NH) 9.6 (s, 1 H, CHO) | | |
| | (6RS-7RS) | | 154 | 12 | 4.83 (d, J = 2, 3 Hz, 1 H, SCH) ^a | | |
| 5d | <i>tert</i> -Bu | COCH ₃ | CH ₃ | huile | 78 | 1.45 (s, 12 H, <i>tert</i> -Bu, CH ₃ —C—) 2.16 (s, 3 H, COCH ₃) 2.30 (s, 3 H, CH ₃ —C=) 3.56 (s.e., 2 H, SCH ₂) 3.70 (s, 3 H, CH ₃ O) 4.80 (d, J = 2 Hz, SCH) 6.56 (d, J = 2 Hz, NH) ^b | C ₁₆ H ₂₅ NO ₅ S: 343(M ⁺ , 3), 300(8), 244(37), 200(12), 168(21), 156(100), 112(60) 57(71) |

^a Tous les autres paramètres RMN sont identiques à ceux de l'isomère (6RS-7SR) à \pm 0.02 ppm.

^b Spectre effectué sur le mélange des deux stéréomères ne laissant pas apparaître nettement les couplages.

TABLEAU III
Céphènes 7

| | R | R ₃ | R ₄ | F °C | Rdt % | RMN (¹ H) 250 MHz | SDM |
|--------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------|---|--|--|
| 7a (6RS-7SR) | CH ₃ | CHO | H | 1.3 | 1.80 (s, 3 H, CH ₃) 3.39 (d.d., 1 H, <i>J</i> = 17 Hz et <i>J</i> = 1.95 Hz, SCH ₂) 3.76 (s, 3 H, CH ₃ O) 3.77 (d, 1 H, <i>J</i> = 17 Hz, SCH ₂) 5.12 (s, 1 H, SCH) 7.81 (d, 1 H, <i>J</i> = 1.95 Hz, N—CH=) 9.37 (s, 1 H, CHO) ^a 1.61 (s, 3 H, CH ₃) 3.49 (d.d., 1 H, <i>J</i> = 16.93 Hz et <i>J</i> = 1.97 Hz, SCH ₂) 3.82 (s, 3 H, CH ₃ O) 3.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 16.93 Hz, SCH ₂) 5.50 (s, 1 H, SCH) 7.81 (d, 1 H, <i>J</i> = 1.97 Hz, N—CH=) 9.38 (s, 1 H, CHO) ^a 1.81 (s, 3 H, CH ₃) 2.33 (s, 3 H, COCH ₃) 3.25 (d.d., 1 H, <i>J</i> = 17.37 Hz et <i>J</i> = 2.12 Hz, SCH ₂) 3.81 (s, 3 H, CH ₃ O) 3.97 (d, 1 H, <i>J</i> = 17.37 Hz, SCH ₂) 4.98 (s, 1 H, SCH) 7.75 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.12 Hz, N—CH=) ^a 1.65 (s, 3 H, CH ₃) 2.33 (s, 3 H, COCH ₃) 3.31 (d.d., 1 H, <i>J</i> = 17.24 Hz et <i>J</i> = 2.09 Hz, SCH ₂) 3.85 (s, 3 H, CH ₃ O) 4.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 17.24 Hz, SCH ₂) 5.26 (s, 1 H, SCH) 7.73 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.09 Hz, N—CH=) 1.51 (s, 9 H, <i>tert</i> -Bu) 1.75 (s, 3 H, CH ₃ —C—) 2.66 (d, 3 H, <i>J</i> = 1.83 Hz, CH ₃ —C=) | C ₁₀ H ₁₁ NO ₄ S: 241(M ⁺ , 29), 213(4), 182(15), 127(100), 115(38), 99(35), 72(39), 59(29) | C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ S: 297(M ⁺ , 4), 141(30), 112(0), 83(11), 57(100) |
| 7a (6RS-7RS) | CH ₃ | COCH ₃ | H | 46 | | | |
| 7b (6RS-7RS) | CH ₃ | COCH ₃ | H | huile | | | |
| 7c (6RS-7SR) | <i>tert</i> -Bu | CHO | CH ₃ | huile | 61 | | |

TABLEAU III-CONTINUED

| R | R ₃ | R ₄ | F °C | Rdt % | RMN (¹ H) 250 MHz | SDM |
|---------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------|---|---|
| | | | | | 3.16 (d,q,1 H, <i>J</i> = 17.23 Hz et <i>J</i> = 1.83 Hz, SCH ₂) 3.86 (d, 1 H, <i>J</i> = 17.23 Hz, SCH ₂) 4.70 (s, 1 H, SCH) 9.90 (s, 1 H, CHO) | |
| 7c (6RS-7RS) | | 148 | 65 | | 1.52 (s, 9 H, <i>tert</i> -Bu) ₁ 1.60 (s, 3 H, CH ₃ -C—) 2.65 (d,d., 3 H, <i>J</i> = 1.80 Hz et <i>J</i> = 0.7 Hz, CH ₃ -C=) 3.23 (d,q, 1 H, <i>J</i> = 17.04 Hz et <i>J</i> = 1.80 Hz, SCH ₂) 3.90 (d,q., 1 H, <i>J</i> = 17.04 Hz et <i>J</i> = 0.7 Hz, SCH ₂) 5.15 (s, 1 H, SCH) 9.90 (s, 1 H, CHO) | ¹⁴ C H ₁₉ NO ₄ S: 297(M ⁺ , 4), 141(13), 112(9), 57(100) |
| 7d (6RS-7SR) | <i>tert</i> -Bu | COCH ₃ | CH ₃ | 15 | 1.43 (s, 9 H, <i>tert</i> -Bu) ₁ 1.63 (s, 3 H, CH ₃ -C—) 2.05 (s, 3 H, COCH ₃) 2.40 (d,d., 3 H, <i>J</i> = 2.5 Hz et <i>J</i> = 1.0 Hz, CH ₃ -C=) 3.43 (d,q., 1 H, <i>J</i> = 17 Hz et <i>J</i> = 2.5 Hz, SCH ₂) 3.66 (d,q., 1 H, <i>J</i> = 17 Hz et <i>J</i> = 1.0 Hz, SCH ₂) 4.63 (s, 1 H, SCH) 1.50 (s, 9 H, <i>tert</i> -Bu) ₁ | ¹³ C H ₂₁ NO ₄ S: 311(M ⁺ , 3), 155(14), 138(10) |
| 7d (6RS-7RS) | | | | 35 | 1.52 (s, 3 H, CH ₃ -C—) 2.32 (s, 3 H, COCH ₃) 2.50 (d,d., 3 H, <i>J</i> = 2.0 Hz et <i>J</i> = 1.0 Hz, CH ₃ -C=) 3.68 (d,q., 1 H, <i>J</i> = 17 Hz et <i>J</i> = 2.0 Hz, SCH ₂) 3.84 (d,q., 1 H, <i>J</i> = 17 Hz et <i>J</i> = 1.0 Hz, SCH ₂) 5.21 (s, 1 H, SCH) | 113(32), 97(21) 83(28), 71(37), 57(100) |

^a Solvant CD₃COCD₃. Spectres RMN effectués sur le mélange de stéréomères. Les signaux sont identifiés à partir de l'effet NOE.

Préparation des 2H-dihydro-3,6 thiazines-1,3 5. L'amalgame d'aluminium est préparé en recouvrant des copeaux d'aluminium par une solution de chlorure mercurique à 5%. Après quelques minutes, la liqueur surnageante est éliminée et l'amalgame formé lavé par de l'eau.

On ajoute la thiazine **4** (4 mmol) en solution dans le méthanol (30 ml) à l'amalgame d'aluminium (16 mmol). Après 1 h d'agitation à la température ordinaire, la solution est filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu, repris par du benzène, est chromatographié. Après élution par de l'acétate d'éthyle, le composé **5a** est isolé à l'état d'huile, **5b** est cristallisé dans l'éther. Pour les composés **5c** et **5d**, cette chromatographie ne permet pas de séparer les diastéréomères obtenus. La séparation des deux stéréomères **5c** est réalisée par chromatographie sur gel de silice Merck 60 (230–400 mesh) en utilisant 70 parts de support pour une part de composé. Après élution par un mélange benzène-acétate d'éthyle (65–35), l'éluat est fractionné de 3 en 3 cm³. La pureté de chaque fraction est vérifiée en CCm. Les deux stéréomères **5c** (6RS–7SR) et **5d** (6RS–7RS) sont cristallisés dans l'éther.

Les caractéristiques des composés obtenus sont données au Tableau II.

Préparation des acides-esters 6. On ajoute la potasse (0.3 mmol) en solution dans l'eau (1 ml) à une solution de 2H-dihydro-3,6 thiazine-1,3 **5** (0.3 mmol) dans le THF (5 ml) refroidie dans la glace. Après 1 h d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est abandonné 12 h. Le THF est chassé sous pression réduite, le résidu repris par de l'eau (10 ml). Après extraction des impuretés par de l'éther, la couche aqueuse est acidifiée par HCl 1 N et extraite par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, l'acide obtenu est utilisé rapidement. Les rendements sont toujours supérieurs à 85%.

Préparation des céphènes 7. On ajoute la triéthylamine (0.6 mmol) et le BOP (0.3 mmol) à une solution de l'acide ester **6** (0.3 mmol) dans le chlorure de méthylène (60 ml). Après 48 h d'agitation à la température ordinaire, la solution est évaporée sous pression réduite, le résidu est repris par du benzène et chromatographié. Après élution par du chlorure de méthylène, le composé **7a** (mélange de stéréomères) est cristallisé dans le chlorure de méthylène. Une cristallisation dans l'éther permet d'isoler le stéréomère **7a** (6RS–7RS). Le composé **7b** (mélange de stéréomères) est isolé à l'état d'huile.

Les stéréomères de **7c** (schéma B) et de **7d** sont séparés par chromatographie sur gel de silice Merck 60 (230–400 mesh) par élution par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95–5) selon le mode opératoire décrit pour la séparation des stéréomères **5c**.

Les deux stéréomères **7c** obtenus selon le schéma A ont été chromatographiés dans les mêmes conditions pour s'assurer de leur pureté stéréochimique.

Les caractéristiques des produits obtenus sont rassemblées au Tableau III.

Préparation de l'acide céphème carboxylique-7 8d. Le céphème **7d** (6RS–7RS) (1 mmol) est mis en solution dans l'acide trifluoroacétique (4 ml). Après 1 h d'agitation à la température ordinaire, l'acide trifluoroacétique est chassé sous pression réduite. L'acide **8d** est obtenu avec un rendement quantitatif.

Préparation du carbamate 9. On ajoute dans le *tert*-butanol (15 ml) l'acide **8d** (1 mmol), la triéthylamine (1 mmol) et le diphenylphosphorylazide (1 mmol). Après 20 h d'agitation à 80°C, la solution est évaporée, le résidu repris par du benzène et chromatographié sur gel de silice Merck 60 (230–400 mesh). Après élution par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (92–8), le composé **9** est cristallisé dans l'éther.

Composé **9** F: 169°C, Rdt. 33%. RMN(¹H) (60 MHz): 1.42 (s, 9 H, *tert*-Bu); 1.52 (s, 3 H, CH₃—C—); 2.26 (s, 3 H, COCH₃); 2.56 (s, 3 H, CH₃—C=); 3.53 (2d, 2 H, *J* = 15 Hz, SCH₂); 5.00 (s, 1 H, SCH); 5.23 (s, 1 H, NH). SDM: C₁₅H₂₂N₂O₄S; 326 (M⁺, 12), 275 (36), 211 (23), 194 (55), 167 (35), 155 (45), 136 (50), 113 (100), 77 (85), 71 (54), 57 (91).

REFERENCES

1. J. C. Roze, J. P. Pradere, G. Duguay, A. Guevel, H. Quiniou et S. Poignant, *J. Can. Chem.*, **61** (6), 1169, (1983).
2. J. C. Meslin, A. Reliquet, F. Reliquet et H. Quiniou, *Synthesis*, 453, (1980).
3. A. Reliquet, J. C. Meslin, F. Reliquet et H. Quiniou, *Sulfur Letters*, **1**, 111, (1983).
4. A. Reliquet, F. Reliquet, F. Sharrard et J. C. Meslin, *Sulfur Letters*, **2** (4), 115, (1984).
5. A. Reliquet, F. Reliquet, J. C. Meslin et H. Quiniou, *Phosphorus and Sulfur*, **15**, 143, (1983).
6. BOP: hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris(diméthylamino) phosphonium.
7. K. Ninomiya, T. Shiori and S. Yamada, *Tetrahedron*, **30**, 2151, (1974).
8. D. M. Brunwin, G. Lowe and J. Parker, *J. Chem. Soc. (C)*, 3756, (1971).