

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 476 089

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 79 30748

(54) Nouveaux dérivés substitués de 7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène, procédé et composés intermédiaires pour leur production, composition pharmaceutique les contenant et leur application à la lutte contre des infections bactériennes.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 499/00; A 61 K 31/43; C 07 F 9/535.

(22) Date de dépôt..... 14 décembre 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 34 du 21-8-1981.

(71) Déposant : Société dite : BRISTOL-MYERS CO., résidant aux EUA.

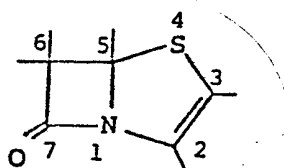
(72) Invention de : Marcel Menard et Alain Martel.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

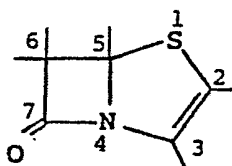
(74) Mandataire : Rinuy, Santarelli,
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

- La présente invention concerne certains nouveaux composés du type "pénem" substitués en position 2 et disubstitués en positions 2,6 qui sont doués d'une puissante activité antibiotique. Elle concerne également certains nouveaux composés intermédiaires utiles dans la préparation des dérivés de "pénem" biologiquement actifs et divers procédés de production des composés intermédiaires et des composés actifs.

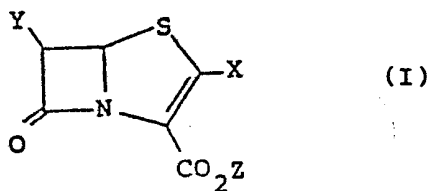
Le système cyclique du "pénem" répond à la formule :



- et peut être appelé 7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène, d'après la nomenclature. Par souci de simplicité, on l'appellera "2-pénem" dans le présent mémoire et on adoptera le système de numérotation suivant :



- En conséquence, la présente invention concerne les composés nouveaux de pénem de formule :



dans laquelle Z est un atome d'hydrogène ou un groupe ester protecteur aisément clivable ; X représente :

(a) un radical de formule :

(i) - OR_a , où R_a est un atome d'hydrogène ;

(ii) - COR_b , où R_b est un atome d'hydrogène,

un groupe hydroxy, un groupe alkyle inférieur éventuellement substitué ou un groupe phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le noyau, les substituants du groupe alkyle

consistant en un ou plusieurs (de préférence 1 ou 2) radicaux halogéno, hydroxy, oxo, carboxy, carbalkoxy inférieur, carbamoyle, alkoxy inférieur, amino,

(alkyle inférieur)amino, di-(alkyle inférieur)amino, (alcanoyle inférieur)amino,

ou phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué et les substituants du

noyau phényle ou hétérocyclique consistant en un ou plusieurs (de préférence

1 ou 2) radicaux hydroxy, alkoxy inférieur,

halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle

inférieur, méthanesulfonyle, oxo (alkyle

inférieur)-thio, amino, (alkyle inférieur)-

amino, di(alkyle inférieur)-amino,

(alcanoyle inférieur)-amino, alcanoyloxy

inférieur, carboxy, carboxy(alkyle inférieur

rieur), sulfo ou sulfo(alkyle inférieur) ;

ou

(iii) - $OCOR_c$, où R_c est un radical amino,

(alkyle inférieur)-amino, di(alkyle infé-

rieur)-amino ou alkyle inférieur éven-

tuellement substitué, dont les substi-

tuants ont les définitions données en

(ii) ; ou

(b) un radical aliphatique inférieur, cycloaliphati-

que inférieur ou (cycloaliphatique inférieur)-

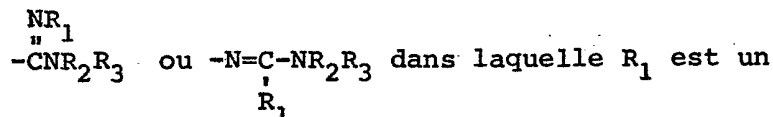
aliphatique inférieur substitué ou un radical

phényle, phényl-(alkyle inférieur), hétérocyclique,

hétérocyclo-(alkyle inférieur) ou hétérocyclo-thio(alkyle inférieur) substitué sur le noyau, les substituants des groupes aliphatiques, cycloaliphatiques, phényle ou hétérocycliques mentionnés ci-dessus étant :

5

(i) un groupe de formule



10

atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou phényle, et R_2 et R_3 représentent chacun, indépendamment, de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, phényle ou benzyle ;

15

(ii) un groupe de formule ---OR_d dans laquelle R_d est un radical amino, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino, alkyle inférieur substitué, alcényle inférieur ou phényle, phényl-(alkyle inférieur), hétérocyclique ou hétérocyclo-(alkyle inférieur) éventuellement substitué sur le noyau, les substituants des groupes alkyle, phényle et hétérocycliques ayant les définitions données en (a) (ii) ;

20

(iii) un groupe de formule $\text{---O(CH}_2\text{)}_n\text{OR}_r$ dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et R_r est un groupe alkyle inférieur éventuellement substitué ou un groupe phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le noyau, les substituants des groupes alkyle, phényle ou hétérocycliques ayant la définition donnée en (a) (ii) ;

25

30

(iv) un groupe de formule $\text{---OCOR}_r'$ dans laquelle R_r' est un radical amino, (alkyle inférieur)amino, di(alkyle inférieur)amino ou R_r à condition que R_r' ne puisse pas être un groupe alkyle inférieur non substitué ;

35

(v) un groupe de formule $\text{---OSO}_3\text{H}$;

- (vi) un groupe de formule $\overset{\text{O}}{\uparrow} \text{-OP(OH)}_2$;
 (vii) un groupe de formule $\text{-OSO}_2\text{R}_r$ dans laquelle R_r
 a la définition donnée en (b) (iii) ;

(viii) un groupe de formule $\overset{\text{O}}{\uparrow} \text{-OP(OR}_e\text{) (OR}_r\text{)}$ dans laquelle
 R_e est un radical alkyle inférieur et R_r a la
 définition donnée en (b) (iii) ;

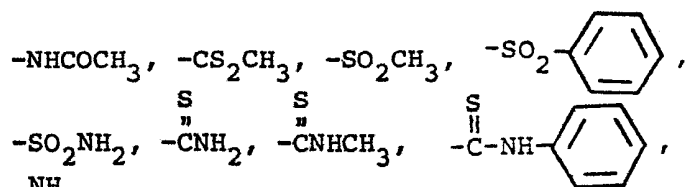
- (ix) un groupe de formule $\text{-S(O)}_n\text{R}_d$ dans laquelle n
 est égal à 0, 1 ou 2 et R_d a la définition donnée
 dans (b) (ii) ou représente, lorsque n est égal à

0, un groupe de formule $\overset{\text{NR}_4}{\text{C-NR}_5\text{R}_6}$ dans laquelle
 R_4 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
 inférieur et R_5 et R_6 représentent chacun,
 indépendamment, de l'hydrogène ou un groupe
 alkyle inférieur, à condition que R_d
 ne puisse pas être un groupe phényle
 non substitué ;

- (x) un groupe de formule -COR_f dans
 laquelle R_f est un radical amino-
 (alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-
 amino-(alkyle inférieur), di-(alkyle
 inférieur)amino-(alkyle inférieur), -NHNH_2 ,
 $\text{-NR}_{17}\text{NR}_{18}$, -NHOR_{19} , -S-R_{17} , $\text{-O(CH}_2\text{)}_n\text{-A-R}_e$ ou
 $\text{-NR}_e\text{R}_g$, où R_{17} , R_{18} et R_e sont des radicaux
 alkyle inférieurs, R_{19} est un atome d'hydrogène
 ou un radical alkyle inférieur, A représente O,
 S, NH ou NCH_3 et n et R_g ont les définitions
 données en (b) (iii) et en (b) (viii) ;

- (xi) un groupe de formule $\text{-PO(OR}_w\text{)}_2$ dans laquelle R_w
 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
 inférieur ;

- (xii) un groupe de formule -NHR_h dans laquelle R_h est
 un radical phényle éventuellement substitué,
 hétérocyclique éventuellement substitué, -CH=NH ,
 $\text{-SO}_3\text{H}$, -OH , alkoxy inférieur, amino (alkyle
 inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino



5

ou $-\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_7\text{R}_8$ où R_7 et R_8 représentent chacun, indépendamment, un radical alkyle inférieur, phényle ou phényl-(alkyle inférieur),

10

ou $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}_9$ où R_9 est un radical alkyle inférieur, phényle ou phényl-(alkyle inférieur), ou

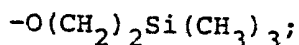
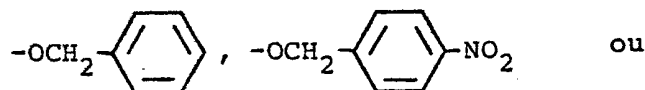
ou $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{11}$ où R_{11} est un radical amino-(alkyle inférieur), $-\text{NH}_2$, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino,

15

ou $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$ où R_{10} est un radical alkyle inférieur ou un radical phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué, les substituants du radical phényle et du radical hétérocyclique étant définis en (a) (ii), un

20

groupe $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, alkoxy inférieur,



(xiii)

un groupe de formule $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})\text{R}_{11}$ dans laquelle R_{11} est un groupe alkyle inférieur substitué par un radical amino, (alkyle inférieur)-amino ou di-(alkyle inférieur)-amino ;

25

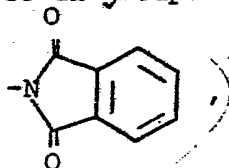
(xiv)

un groupe de formule $-\text{NR}_j\text{R}_k$ dans laquelle R_j est un radical alkyle inférieur et R_k est un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, hétérocyclique,

30

ou $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_i$ dans lequel R_i a la définition donnée en (b) (xii), ou bien R_j et R_k forment

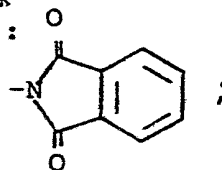
avec l'atome d'azote un groupe de formule :



à condition que lorsque R_k est un groupe amino ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, R_j soit un groupe méthyle et à condition également que R_j et R_k ne puissent pas être tous deux un groupe alkyle inférieur,

- (xv) un groupe de formule $-\text{NH}_j\text{'R}_k\text{'}$ dans laquelle $R_j\text{'}$ est un radical alkoxy inférieur et $R_k\text{'}$ est un radical alkyle inférieur, hétérocyclique, amino(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur), di-(alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur) ou un radical de formule

O
 $\parallel$
 $-\text{C}-\text{R}_i$ dans laquelle R_i a la définition donnée en (b) (xii), ou bien $R_j\text{'}$ et $R_k\text{'}$ forment avec l'atome d'azote un noyau de formule :

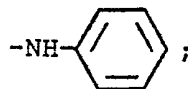


- (xvi) un groupe de formule $-\text{NR}_1\text{R}_m\text{R}_n$ dans laquelle R_1 , R_m et R_n représentent chacun, indépendamment, un groupe alkyle inférieur ou forment avec l'atome d'azote un noyau de formule :



- (xvii) un groupe de formule $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}_x$ dans laquelle R_x est un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le noyau, les substituants du noyau phényle ou du noyau hétérocyclique ayant les définitions données en (a) (ii) ;

- (xviii) un groupe de formule $-N=CR_xR_y$ dans laquelle R_y est un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le noyau, les substituants du noyau phényle et du noyau hétérocyclique ayant les définitions données en (a) (ii) et R_x ayant la définition donnée en (b) (xvii) ;
- (xix) un groupe de formule $=N-R_p$ dans laquelle R_p est un groupe hydroxy, alkoxy inférieur, amino, di-(alkyle inférieur)-amino ou :



- ou bien
- (xx) un groupe de formule $-C^{NOH}-(CH_2)_nNR_{15}R_{16}$ dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et R_{15} et R_{16} représentent chacun, indépendamment, de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; et

Y est un atome d'hydrogène ou un radical choisi dans le groupe comprenant :

- (a) un radical aliphatique inférieur, cycloaliphatique inférieur ou (cycloaliphatique inférieur)-aliphatique inférieur éventuellement substitué, les substituants consistant en un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy inférieur, phényloxy éventuellement substitué, hétérocycloxy éventuellement substitué, (alkyle inférieur)-thio éventuellement substitué, phénylthio éventuellement substitué, hétérocyclothio éventuellement substitué, mercapto, amino, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino, alcanoyloxy inférieur, (alcanoyloxy inférieur)-amino, phényle éventuellement substitué, hétérocyclique éventuellement substitué, carboxy, carbalkoxy inférieur, carbamoyloxy, N-(alkyle inférieur)-carbamoyloxy, N,N-di-(alkyle infé-

rieur)-carbamoyle, halogéno, cyano, oxo, thioxo,
 $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2$ -(alkyle inférieur), (alkyle
 inférieur)sulfinyle, nitro, phosphono, ou



- 5 $-\text{OP}(\text{OR}_e)(\text{OR}_r)$ où R_e et R_r ont les définitions données
 ci-dessus, les substituants du groupe alkylthio infé-
 rieur consistant en un ou plusieurs radicaux halogéno,
 hydroxy, alkoxy inférieur, amino, (alcanoyle inférieur)-
 amino ou phényle ou hétérocyclique éventuellement
 10 substitué, et les substituants du groupe phényle ou
 hétérocyclique consistant en un ou plusieurs radicaux
 hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur,
 halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyle (alkyle
 inférieur)-thio, amino, alcanoyle inférieur)-amino,
 15 alcanoxyloxy inférieur, carboxy, carboxy(alkyle
 inférieur), sulfo ou sulfo(alkyle inférieur) ;
- (b) un radical de formule $-\text{OR}_s$ dans laquelle R_s représente
 un groupe alkyle inférieur ou alcanoyle inférieur
 éventuellement substitué ou un groupe phényle ou
 hétérocyclique éventuellement substitué, les substi-
 20 tuants des groupes alkyle et alcanoyle consistant en
 un ou plusieurs radicaux halogéno, hydroxy, alkoxy
 inférieur, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-
 amino, amino, oxo, (alcanoyle inférieur)-amino ou
 phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué,
 25 et les substituants du groupe phényle ou hétérocy-
 clique consistant en un ou plusieurs radicaux
 hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur,
 halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyle, alkylthio
 inférieur, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-
 30 amino, amino, (alcanoyle inférieur)-amino, alcanoxyloxy
 inférieur, carboxy, carboxy(alkyle inférieur), sulfo
 ou sulfo-(alkyle inférieur) ;
- (c) un radical de formule $-\text{S}(\text{O})_n R_s$ dans laquelle n est égal
 à 0, 1 ou 2 et R_s a la définition donnée ci-dessus
- 35 (d) un radical halogéno ; et
- (e) un radical phényle ou hétérocyclique éventuellement

substitué dont les substituants consistent en un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur méthanesulfonyle, (alkyle inférieur)-thio, amino, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino (alcanoyle inférieur)-amino, alcanoyloxy inférieur, carboxy, carboxy(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo-(alkyle inférieur) ;
ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de ces composés, à condition que lorsque Y est un atome d'hydrogène, X ne puisse pas être un groupe $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Les composés de formule I dans laquelle Z est un atome d'hydrogène (et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique et leurs esters hydrolysés physiologiquement) sont de puissants agents antibactériens. Les composés restants sont des composés intermédiaires utiles pour la préparation des dérivés de pénems, biologiquement actifs.

Les groupes substituants décrits ci-dessus pour les positions 2 et 6 du noyau de pénem peuvent en outre être définis comme suit :

- (a) un radical halogéno comprend le chlore, le brome, le fluor et l'iode. Les substituants halogéno préférés sont le chlore et le fluor.
- (b) un radical alkyle inférieur comprend des radicaux hydrocarbonés aliphatiques saturés à chaîne droite et à chaîne ramifiée ayant 1 à 6 atomes de carbone, par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, iso-butyle, sec.-butyle, tertio-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, etc. Des substituants alkyle inférieurs appréciés ont 1 à 4 atomes de carbone et notamment 1 ou 2 atomes de carbone ;
- (c) un radical aliphatique inférieur est choisi entre des radicaux hydrocarbonés saturés et insaturés acycliques, à chaîne droite et à chaîne ramifiée, ayant 1 à 6 atomes de carbone. Les radicaux insaturés peuvent renfermer une ou plusieurs

doubles ou triples liaisons, mais de préférence, ils renferment soit une seule double liaison, soit une seule triple liaison. Des exemples de radicaux aliphatiques inférieurs comprennent les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, tertio-butyle, sec.-butyle, n-pentyle, isobutyle, vinyle, 1-propényle, 2-propényle, isopropényle, 2-méthyl-2-propényle, éthyne et 2-propynyle. Les radicaux aliphatiques les plus appréciés sont les radicaux alkyliques inférieurs définis en (b);

(d) un radical cycloaliphatique inférieur est choisi entre des radicaux hydrocarbonés alicycliques, saturés et insaturés ayant 3 à 8 atomes cycliques de carbone, de préférence 3 à 6 de ces atomes. Le noyau insaturé peut renfermer une ou plusieurs doubles liaisons (de préférence une seule). Des exemples de cette classe de radicaux comprennent les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclopropényle, cyclopentényle, 1,3-cyclohexadiényle, et cyclohexényle.

(e) un radical (cycloaliphatique inférieur)-aliphatique inférieur est choisi entre des radicaux cycloaliphatiques-aliphatiques ayant 3 à 8 atomes de carbone (de préférence 3 à 6) dans le noyau cycloaliphatique et 1 à 6 atomes de carbone (de préférence 1 à 4 et notamment 1 ou 2) dans la portion aliphatique. On mentionne à titre d'exemples les radicaux cyclopropylméthyle, cyclopropyléthyle, cyclopropylpentyle, cyclobutyléthyle, cyclopentylméthyle, cyclohexylméthyle, cyclopropénylméthyle, cyclopentényléthyle, cyclopropyléthényle, cyclopropyléthynyle, etc. Les radicaux de ce type que l'on apprécie le plus sont des radicaux cycloalkyl-alkyle dont la portion cycloalkylique contient 3 à 6 atomes de carbone et dont la portion alkylique contient 1 ou 2 atomes de

carbone ;

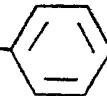
- 5 (f) un radical alkoxy inférieur est choisi entre les radicaux alkoxy en C_1-C_6 dont la portion alkylique répond à la définition donnée en (b). On mentionne à titre d'exemples les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec.-butoxy, n-pentyloxy, etc. On préfère les radicaux alkoxy en C_1 à C_4 et notamment les radicaux alkoxy en C_1 et C_2 ;
- 10 (g) un radical (alkyle inférieur)-thio est choisi entre des radicaux alkylthio en C_1 à C_6 dont la portion alkylique a la définition donnée en (b). On mentionne à titre d'exemples les radicaux méthylthio, éthylthio et n-butylthio;
- 15 (h) un radical (alkyle inférieur)-amino est choisi entre des radicaux alkylamino en C_1 à C_6 dont la portion alkylique a la définition donnée en (b). On mentionne à titre d'exemples les radicaux méthylamino, éthylamino, n-propylamino et n-butylamino.
- 20 (i) un radical di-(alkyle inférieur)-amino est choisi entre des radicaux di-(alkyle en C_1-C_6)-amino dont chaque radical alkyle a la définition donnée en (b). On mentionne à titre d'exemples les radicaux diméthylamino et diéthylamino.
- 25 (j) un radical alcanoyloxy inférieur est choisi entre des radicaux de formule
- 30
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{(alkyle inférieur)-C-O-} \end{array}$$
 dont la portion alkylique a la définition donnée en (b).
- 35 (k) un radical (alcanoyle inférieur)-amino est choisi entre des radicaux de formule
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{(alkyle inférieur)-C-NH-} \end{array}$$
 dont la portion

alkylique a la définition donnée en (b) ;

- (l) un radical carbalkoxy inférieur est choisi entre des radicaux de formule

O
||
-C-alkoxy inférieur dans laquelle la portion
alkoxy inférieur a la définition donnée en
(f) ;

- (m) un radical halogénalkyle inférieur est choisi entre des radicaux alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène sont remplacés par un atome d'halogène.
- (n) un radical sulfo-(alkyle inférieur) est un radical de formule $-(CH_2)_n SO_3H$ dans laquelle n a une valeur de 1 à 6 ;
- (o) un radical carboxy-(alkyle inférieur) représente un radical de formule $-(CH_2)_n COOH$ dans laquelle n a une valeur de 1 à 6.
- (p) un radical phényl-(alkyle inférieur) représente

un radical de formule : $-(CH_2)_n$ 

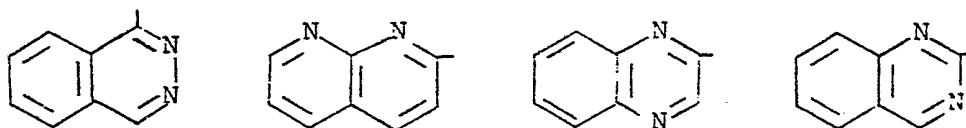
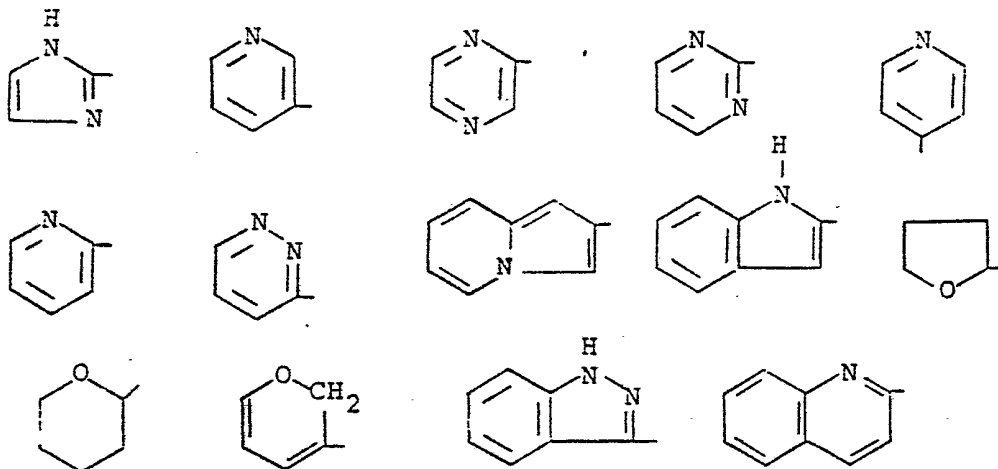
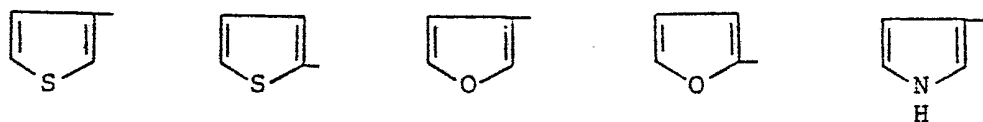
dans laquelle n a une valeur de 1 à 6 ;

- (q) un radical (alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur) représente un radical de formule $-(CH_2)_n NH-(alkyle inférieur)$ dans laquelle n a une valeur de 1 à 6 et la portion alkylique a la définition donnée en (b) ;
- (r) un radical di-(alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur) représente un radical de formule $-(CH_2)_n N \begin{matrix} \diagup (alkyle inférieur) \\ \diagdown (alkyle inférieur) \end{matrix}$ dans laquelle n a une valeur de 1 à 6 et chaque radical alkyle a la définition donnée en (b) ;
- (s) un radical alcanoyle inférieur représente

- un radical de formule (alkyle inférieur)- $\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}$ - dans laquelle la portion alkylique a la définition donnée en (b) ;
- 5 (t) un radical N-(alkyle inférieur)-carbamoyle représente un radical de formule
- (alkyle inférieur)-NH- $\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}$ - dont la portion alkylique a la définition donnée en (b) ;
- 10 (u) un radical N,N-di(carbamoyle inférieur) représente un radical de formule
- (alkyle inférieur)- $\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}$ - dans laquelle
- (alkyle inférieur)- $\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}$ - dans laquelle
- 15 chaque reste alkyle a la définition donnée en (b) ;
- (v) un radical amino-(alkyle inférieur) représente un radical de formule $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ dans laquelle n a une valeur de 1 à 6 ;
- (w) un radical hydroxyamino-(alkyle inférieur)
- 20 représente un radical de formule $-(\text{CH}_2)_n\text{NHOH}$ dans laquelle n a une valeur de 1 à 6 ;
- (x) un radical (alkyle inférieur)-sulfinyle
- $\overset{\text{O}}{\uparrow}$
- 25 représente un radical de formule -S-(alkyle inférieur) dont la portion alkylique inférieure a la définition donnée en (b) ci-dessus ; et
- (y) un radical alcényle inférieur est choisi entre des radicaux hydrocarbonés aliphatiques
- 30 insaturés à chaîne droite ou ramifiée renfermant une double liaison et ayant 2 à 6 atomes de carbone, par exemple vinyle, allyle, isopropényle, 2- ou 3-méthallyle ou 3-butényle.

35 Le terme "hétérocyclique" utilisé dans le présent mémoire désigne des résidus hétéromonocycliques et hétérobicycliques de caractère aromatique ainsi que des résidus

- appropriés partiellement ou totalement saturés, ces résidus hétérocycliques renfermant au moins un hétéroatome choisi entre l'oxygène, le soufre et l'azote et étant liés à l'atome de carbone du noyau de pénem par un atome cyclique de carbone. Les groupes hétérocycliques que l'on préfère sont des radicaux monocycliques pentagonaux ou hexagonaux 6,6- ou 5,6-bicycliques condensés. Des exemples de radicaux hétérocycliques convenables comprennent les radicaux qui dépendent aux formules suivantes :





De même, les termes hétérocyclo-(alkyle inférieur), hétérocyclo-thio-(alkyle inférieur), hétérocycloxy et hétérocyclo-thio représentent respectivement des radicaux $-(CH_2)_n$ -hétérocycliques, $-(CH_2)_n$ -S-hétérocycliques, -O-hétérocycliques et -S-hétérocycliques dans lesquels n a une valeur de 1 à 6 (de préférence la valeur 1 ou 2).

Etant donné qu'un atome asymétrique de carbone est présent dans les composés substitués en position 2 de formule (I), ces composés peuvent exister, soit sous la forme de mélanges racémiques (forme R,S), soit sous la forme des isomères optiques individuels dextrogyres et lévogyres (formes R et S). On apprécie les composés dans lesquels la configuration de l'atome de carbone en position 5 correspond à celle d'une pénicilline naturelle (configuration 5R). Les substituants occupant les positions 5 et 6 des pénems disubstitués en positions 2, 6 peuvent être en configuration cis ou trans l'un par rapport à l'autre. Lorsque le substituant en position 6 du pénem renferme un atome asymétrique de carbone, les isomères résultants sont appelés isomères A, B, C et D dans le présent mémoire (voir l'exemple 58 à propos de la stéréochimie). L'isomère préféré dans les composés de ce type est l'isomère B. La séparation des divers isomères optiques et géométriques peut être effectuée par des opérations classiques de séparation et de dédoublement, bien connues de l'homme de l'art.

La présente invention couvre les composés de formule (I) sous la forme de mélanges isomères et aussi sous la forme des isomères individuels séparés et dédoublés.

Les sels acceptables du point de vue pharmaceutiques auxquels il est fait allusion ci-dessus comprennent les sels d'acides carboxyliques non toxiques, par exemple des sels métalliques non toxiques tels que les sels de sodium, potassium, calcium, aluminium et magnésium et le sel d'ammonium, ainsi que les sels formés avec des amines non toxiques telles que des trialkylamines (triéthylamine), la procaine, la dibenzylamine, la N-benzyl-β-phénéthylamine, la 1-éphénamine, la N,N'-dibenzyléthylènediamine, une N-

alkylpipéridine et d'autres amines qui ont été utilisées pour former des sels de pénicillines et de céphalosporines. Lorsqu'il existe un groupe basique, la présente invention couvre également les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, par exemple les sels formés avec des acides minéraux tels que les acide chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, phosphorique, sulfurique, ou avec des acides organiques, carboxyliques ou sulfoniques convenables tels que les acides trifluoracétiques, p-toluènesulfonique, maléique, acétique, citrique, oxalique, succinique, benzoïque, tartrique, fumarique, mandélique, ascorbique et malique. Des composés renfermant un groupe acide et un groupe basique peuvent aussi se présenter sous la forme de sels internes, c'est-à-dire sous la forme d'un zwitterion. La préparation des sels décrits ci-dessus peut être effectuée conformément aux procédés classiques de formation de sels, d'antibiotiques du type β -lactame, tels que les pénicillines et les céphalosporines.

L'expression "groupe ester protecteur aisément clivable" est une expression qui est bien définie dans le domaine des β -lactames et des peptides. On connaît de nombreux groupes de ce genre qui sont utilisés pour protéger le groupe carboxyle au cours de réactions chimiques subséquentes et qui peuvent être éliminés ultérieurement par des procédés classiques pour donner l'acide carboxylique libre. Des groupes ester protecteurs connus comprennent le groupe 2,2,2-trichloréthyle, des groupes alkyliques tertiaires ayant 4 à 6 atomes de carbone, des groupes alcényle tertiaires ayant 5 à 7 atomes de carbone, des groupes alcynyle tertiaires ayant 5 à 7 atomes de carbone, des groupes alkoxyméthyle, alcanoylméthyle ayant 2 à 7 atomes de carbone, le groupe N-phtalidométhyle, le groupe benzoylméthyle, un groupe halogénobenzoylméthyle, le groupe benzyle, p-nitrobenzyle, o-nitrobenzyle, benzhydryle, trityle, triméthylsilyle, triéthylsilyle ou β -triméthylsilyléthyle, etc. Le choix d'un groupe protégeant la fonction ester dépend des conditions réactionnelles subséquentes auxquelles le groupe doit résister et des conditions qui s'imposent pour

son élimination. Le choix d'un groupe convenable est tout à fait de la compétence de l'homme de l'art. L'ester le plus avantageux à utiliser comme composé chimique intermédiaire est l'ester de p-nitrobenzyle qui peut être aisément éliminé par hydrogénation catalytique. Pour la préparation de composés renfermant des groupes fonctionnels réductibles dans de telles conditions d'élimination, un choix apprécié est l'ester de β -triméthylsilyléthyle qui peut être éliminé par traitement avec des ions fluorure. On inclut également dans le cadre des groupes aisément éliminables protégeant la fonction ester des groupes physiologiquement clivables, c'est-à-dire les esters connus dans le domaine des pénicillines et des céphalosporines pour leur aptitude à être aisément clivés dans l'organisme en donnant l'acide correspondant. Des exemples de ces esters physiologiquement clivables comprennent les esters d'indanyle, de phthalidyle, de méthoxyméthyle, de glycyloxyméthyle, de phénylglycyloxyméthyle, de thiénylglycyloxyméthyle ou d'acyloxyméthyle de formule :

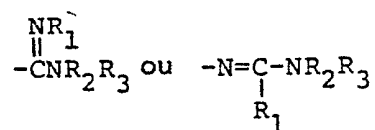


dans laquelle Y' est un radical alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou phényle. Les esters de ce type, particulièrement appréciés sont les esters de méthoxyméthyle, acétoxyméthyle, pivaloyloxyméthyle, phthalidyle et indanyle.

Il y a lieu de remarquer que les composés de formule I peuvent exister à divers degrés de solvation et les formes anhydres de même que les formes solvatées (y compris les hydrates) entrent dans le cadre de la présente invention.

En ce qui concerne les composés de formule I, on apprécie ceux dans lesquels Y est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur éventuellement substitué (de préférence au niveau de l'atome α de carbone) par un groupe hydroxy. Des composés très appréciés dans le groupe ci-dessus comprennent ceux dans lesquels Y est un radical hydroxy, éthyle ou α -hydroxyéthyle. On apprécie en particulier les composés de formule I dans laquelle Y est un atome d'hydrogène ou un groupe α -hydroxyéthyle. Les composés les plus appréciés sont ceux dans lesquels Y est un groupe α -hydroxyéthyle.

Une forme de réalisation appréciée de la présente invention réside dans les composés de formule I dans laquelle le substituant X est un radical aliphatique inférieur, cycloaliphatique inférieur ou (cycloaliphatique inférieur)-aliphatique inférieur substitué ou un radical phényle, phényl-(alkyle inférieur), hétérocyclique, hétérocyclo-(alkyle inférieur) ou hétérocyclothio-(alkyle inférieur) substitué sur le noyau, les substituants des radicaux aliphatiques, cycloaliphatiques, cycloaliphatiques-aliphatiques, phényle, phénylalkyle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétérocyclothioalkyle répondant à la formule :



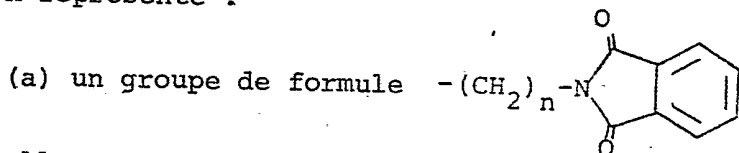
dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle et R_2 et R_3 représentent chacun, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, phényle ou benzyle. Dans cette classe, les composés préférés sont ceux dans lesquels Y est un atome d'hydrogène, un groupe éthyle ou un groupe α -hydroxyéthyle, notamment ceux dans lesquels Y est un atome d'hydrogène ou un groupe α -hydroxyéthyle et tout particulièrement ceux dans lesquels Y est un groupe α -hydroxyéthyle.

Une autre forme de réalisation appréciée de la présente invention comprend les composés de formule I dans laquelle X est un radical aliphatique inférieur, cycloaliphatique inférieur ou (cycloaliphatique inférieur)-aliphatique inférieur substitué ou un radical phényle, phényl-(alkyle inférieur), hétérocyclique, hétérocyclo-(alkyle inférieur) ou hétérocyclothio-(alkyle inférieur) substitué sur le noyau, les substituants des radicaux aliphatiques, cycloaliphatiques, cycloaliphatiques-aliphatiques, phényle, phénylalkyle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle ou hétérocyclothioalkyle répondant à la formule :

dans laquelle R_f est un reste aminoalkyle inférieur, (alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur), di(alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur), $-NHNH_2$, $-NR_{17}NR_{18}$, $-NHOR_{19}$, $-SR_{17}$, $-O(CH_2)_n-A-R_e$ ou $-NR_eR_g$ où R_{17} , R_{18} , R_e et R_g sont des radicaux alkyle inférieurs, R_{19} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, A représente O, S, NH ou NCH_3 et n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6.

Dans cette classe, les composés appréciés sont ceux dans lesquels Y est un atome d'hydrogène, un groupe éthyle ou un groupe α -hydroxyéthyle, notamment ceux dans lesquels Y est un atome d'hydrogène ou un groupe α -hydroxyéthyle, et tout spécialement ceux dans lesquels Y est un groupe α -hydroxyéthyle.

Une autre forme de réalisation appréciée de la présente invention comprend les composés de formule (I) dans laquelle X représente :

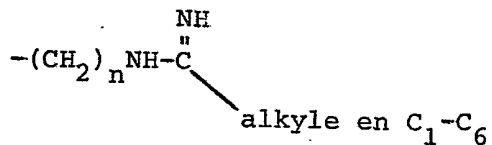


dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et de préférence de 1 à 4 ;

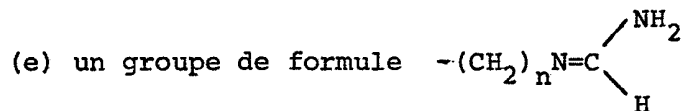
(b) un groupe de formule $-(CH_2)_nNHOH$ dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et de préférence de 1 à 4 ;

(c) un groupe de formule $-(CH_2)_nPO(O\text{-alkyle en } C_1-C_6)_2$ dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et de préférence de 1 à 4, et le radical alkyle est de préférence un radical méthyle, éthyle ou isopropyle ;

(d) un groupe de formule :

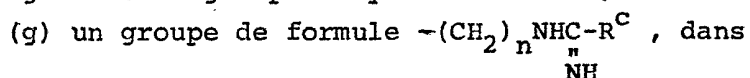


dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et de préférence de 1 à 4, et le radical alkyle est de préférence un radical méthyle ou éthyle ;

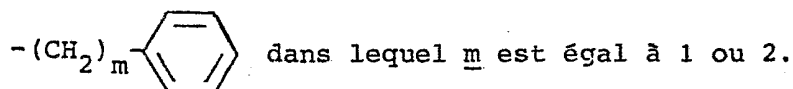


dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et de préférence de 1 à 4 ;

- (f) un groupe de formule $-(CH_2)_n \overset{O}{\parallel} C (CH_2)_m N R^A R^B$
 5 dans laquelle n et m sont tous deux égaux, indépendamment, à 1 ou 2, et R^A et R^B représentent chacun, indépendamment, de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; ou

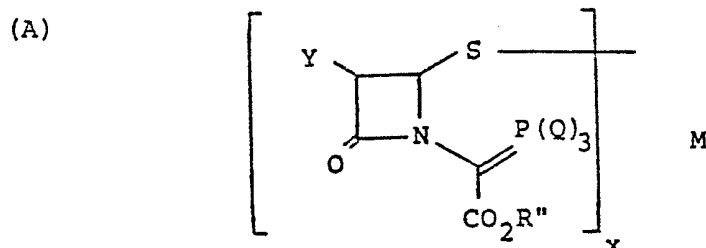


- laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6,
 10 de préférence une valeur de 1 à 4, et R^C est un groupe alkyle en C_1 à C_4 (de préférence méthyle ou éthyle), phényle ou



- Dans cette classe de composés, les représentants appréciés
 15 sont ceux dans lesquels Y est un atome d'hydrogène, un groupe éthyle ou un groupe α -hydroxyéthyle, de préférence, ceux dans lesquels Y est un atome d'hydrogène ou un groupe α -hydroxyéthyle, et tout spécialement ceux dans lesquels Y est un groupe α -hydroxyéthyle.

- 20 D'autres formes de réalisation appréciées de la présente invention comprennent des composés intermédiaires de formule :

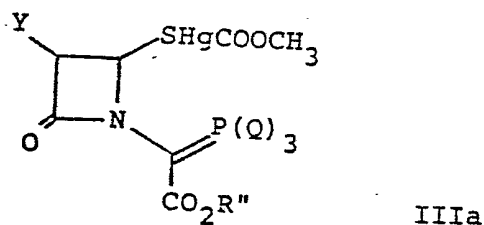


III

- dans laquelle Y est un atome d'hydrogène ou a la définition donnée ci-dessus en ce qui concerne les composés de formule
 25 (I), Q est un groupe phényle ou alkyle inférieur, R'' est un

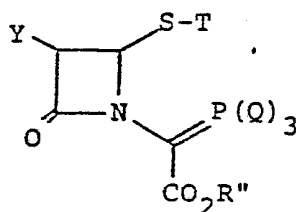
groupe aisément clivable protégeant la fonction ester, x est égal à 1 ou 2 et M représente Cu(II) , Pb(II) ou Hg(II) lorsque x est égal à 2 ou Ag(I) lorsque x est égal à 1 ; de formule :

(B)

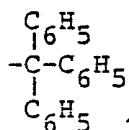


- 5 dans laquelle Y , Q et R'' ont les définitions données en (A) ci-dessus ; et de formule :

(C)



- dans laquelle Y a la définition donnée ci-dessus à propos des composés de formule I, Q est un groupe phényle ou alkyle inférieur, R'' est un groupe aisément clivable protégeant la fonction ester et T est un groupe de formule :



ou $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{X} \end{array}$, où X a la définition donnée ci-dessus à propos des composés de formule I.

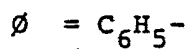
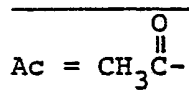
- Dans les composés intermédiaires de formule III, III_a et IV, Q est de préférence un groupe phényle, R'' est de préférence un groupe p-nitrobenzyle et X et Y sont de préférence les groupes substituants mentionnés à titre d'exemples appréciés en ce qui concerne les composés de formule I. Des groupes fonctionnels réactifs tels que mercapto, amino et hydroxy dans des substituants Y et X peuvent être protégés par des groupes protecteurs classiques au cours de la transfor-

mation des composés intermédiaires en produits finals doués d'activité biologique.

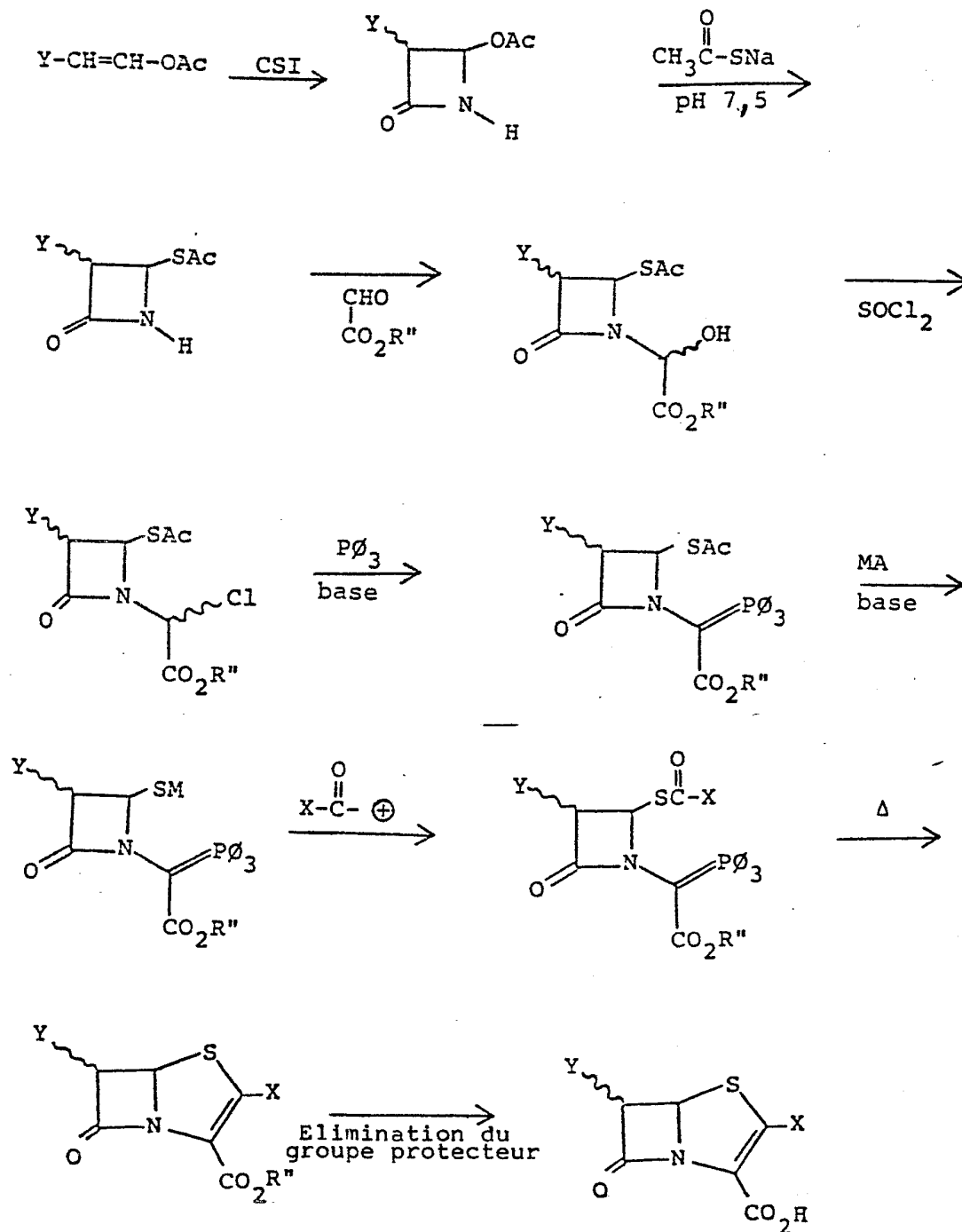
Le composé I peut être préparé selon l'un ou plusieurs des processus réactionnels commentés ci-après. Les
5 diverses voies de synthèse peuvent être divisées en trois processus principaux selon le stade de l'incorporation du substituant en position 6, à savoir Y. Ainsi, dans le processus I, le substituant en position 6 est incorporé à la substance de base utilisée au départ ; le processus II
10 implique l'incorporation de Y à la fin de la synthèse et, dans le processus III, le substituant Y est incorporé à mi-synthèse. Chacun des trois processus principaux peut varier en ce qui concerne la modalité d'incorporation du substituant désiré en position 2, en l'occurrence X. En général, il est
15 préférable d'incorporer le substituant Y à mi-synthèse et d'incorporer le substituant X par acylation du mercaptide intermédiaire III ou III_a indiqué ci-dessous, attendu que ces modalités d'incorporation se sont révélées être les plus utiles d'une façon générale.

20 Les étapes du procédé I peuvent être illustrées par le schéma suivant :

$$\begin{array}{c}
 \text{Y}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OAc} \xrightarrow{\text{CSI}} \text{Structure 1} \xrightarrow[\text{pH } 7,5]{\text{XC-SNa}} \text{Structure 2} \\
 \text{Structure 1: } \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{N}-\text{H} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{OAc} \end{array} \\
 \text{Structure 2: } \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{N} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{SC-X} \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{CHO} \\ | \\ \text{CO}_2\text{R}'' \end{array}} \text{Structure 3} \xrightarrow{\text{SOCl}_2} \text{Structure 4} \\
 \text{Structure 3: } \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{N} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{SC-X} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH(OH)} \\ | \\ \text{CO}_2\text{R}'' \end{array} \\
 \text{Structure 4: } \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{N} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{SC-X} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Cl} \\ | \\ \text{CO}_2\text{R}'' \end{array} \xrightarrow[\text{base}]{\text{P}\phi_3} \text{Structure 5} \xrightarrow{\Delta} \text{Structure 6} \\
 \text{Structure 5: } \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{N} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{SC-X} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}=\text{P}\phi_3 \\ | \\ \text{CO}_2\text{R}'' \end{array} \\
 \text{Structure 6: } \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{N} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}=\text{X} \\ | \\ \text{CO}_2\text{R}'' \end{array} \xrightarrow{\text{Elimination du groupe protecteur}} \text{Structure 7} \\
 \text{Structure 7: } \begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{N} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}=\text{X} \\ | \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}
 \end{array}$$



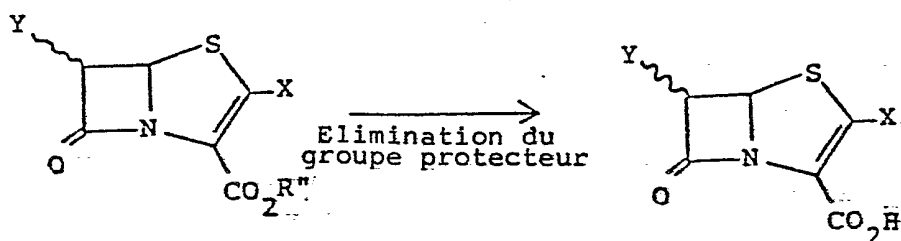
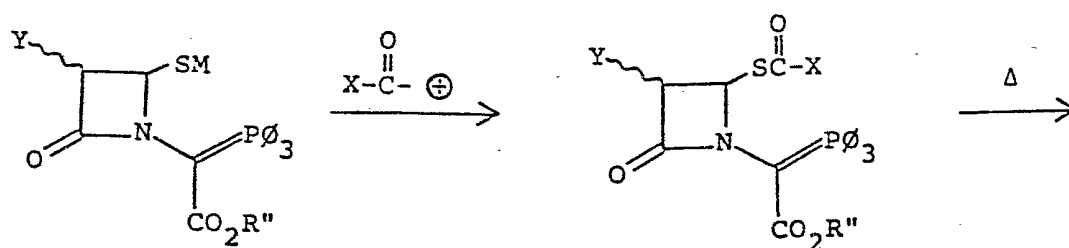
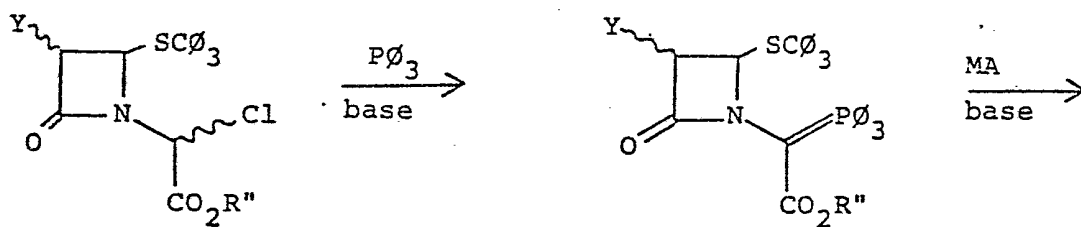
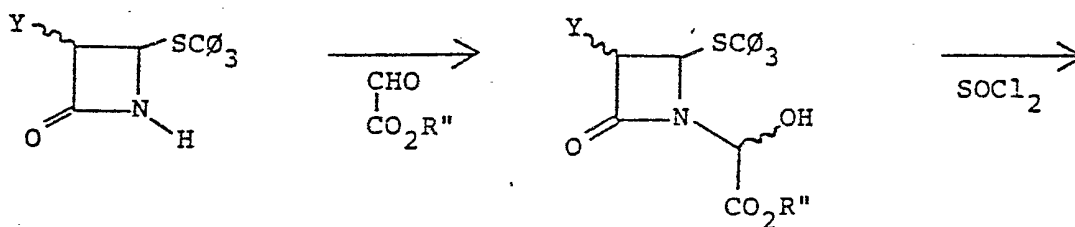
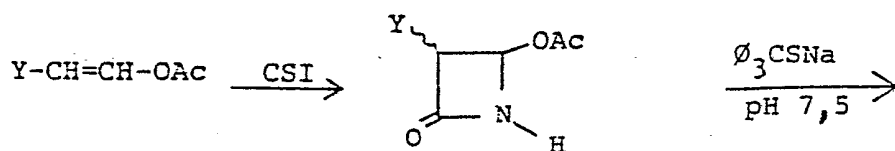
Procédé I (Variante 2) : Incorporation tardive du substituant en position 2



X-C(=O)-^+ = agent acylant

MA = sel de métal lourd

Procédé I (Variante 3) : Incorporation tardive du substituant en position 2



- Dans le procédé I, un ester de vinyle (Y est un atome d'hydrogène ou un radical répondant à la définition donnée à propos du composé I) portant le substituant désiré en position 6 est converti en la 4-acétoxy-2-azétidinone
- 5 éventuellement substituée en position 1 par une réaction de cycloaddition avec un isocyanate de chlorosulfonyle (CSI), la transformation étant suivie d'une réduction par un agent réducteur organique tel que le sulfite de sodium. La réaction avec le CSI est avantageusement conduite dans un
- 10 solvant organique inerte tel que l'éther de diéthyle à une température égale ou inférieure à 0°C. L'étape de réduction peut être conduite dans un mélange réactionnel aqueux ou hydroorganique à une température égale ou inférieure à 0°C et à un pH légèrement basique.
- 15 Après la formation de la 4-acétoxy-2-azétidinone, le procédé I peut être orienté selon trois voies différentes. Dans l'une de ces voies (variante 1), l'azétidinone est amenée à réagir avec l'acide thiolique de formule
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{X}-\text{C}-\text{SH} \end{array}$$
- 20 dans laquelle X a la définition donnée à propos des composés I, ou un sel de cet acide, dans un solvant convenable (par exemple un solvant aqueux ou hydroorganique). Le déplacement du groupe acétoxy a pour résultat, à ce stade, l'incorporation du substituant désiré en position 2 dans
- 25 l'azétidinone. La réaction de déplacement est de préférence conduite à la température ambiante ou à une température plus basse et à un pH légèrement basique (environ 7,5). Lorsque Y n'est pas un atome d'hydrogène, les isomères cis et trans de l'azétidinone résultante sont de préférence séparés (par
- 30 exemple par chromatographie) à ce stade du procédé. Les variantes 2 et 3 illustrées ci-dessus transforment la 4-acétoxy-2-azétidinone en produits respectifs, à savoir la 4-acétylthio-2-azétidinone et la 4-tritylthio-2-azétidinone, par déplacement nucléophile avec, respectivement, l'acide
- 35 thioacétique ou le triphénylméthylmercaptopan (ou leur sel tel que le sel de sodium).

La 4-thioazétidinone est ensuite amenée à réagir

avec un ester glyoxylique de formule $\text{HC}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}_2\text{R}''$ dans laquelle R'' est un groupe aisément clivable protégeant la fonction ester, par exemple le groupe p-nitrobenzyle ou triméthylsilyléthyle, ou un dérivé oxo réactif correspondant tel qu'un hydrate, dans un solvant organique inerte (par exemple benzène, toluène, xylène, etc) et de préférence à une température élevée (par exemple allant de 50°C à la température de reflux, cette dernière étant très appréciée). Lorsqu'on utilise un hydrate de l'ester, l'eau résultante peut être éliminée par distillation azéotropique ou avec des tamis moléculaires.

L'hydroxyester obtenu est un mélange d'épimères que l'on peut éventuellement purifier, par exemple par chromatographie, ou utiliser directement dans l'étape suivante.

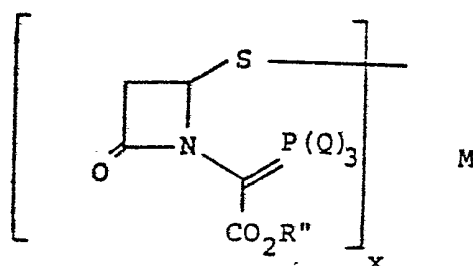
La transformation de l'hydroxyester en le chloresther correspondant est effectuée par réaction avec un agent de chloration (par exemple SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5 , etc) dans un solvant organique inerte (par exemple tétrahydrofuranne, éther diéthylique, chlorure de méthylène, dioxanne, etc) en présence ou en l'absence d'une base, de préférence une amine aliphatique tertiaire (par exemple la triéthylamine) ou une amine hétérocyclique tertiaire (par exemple la pyridine ou la collidine). La réaction est avantageusement conduite à une température allant d'environ -10°C à la température ambiante. Le chloresther formé comme produit est obtenu sous la forme d'un mélange d'épimères que l'on peut éventuellement purifier avant de l'utiliser dans l'étape suivante.

Le phosphorane intermédiaire peut être obtenu par réaction du chloresther avec une phosphine convenable (de préférence la triphénylphosphine ou une tri(alkyle inférieur)-phosphine, telle que la triéthylphosphine ou la tri-n-butylphosphine) dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, le diméthoxyéthane, le dioxanne ou un hydrocarbure aliphatique, cycloaliphatique ou aromatique (par exemple l'hexane, le cyclohexane, le benzène, le toluène, etc) en présence d'une

base, de préférence une amine organique tertiaire telle que la triéthylamine, la pyridine ou la 2,6-lutidine. La réaction est avantageusement conduite à des températures allant de la température ambiante à la température de reflux du
5 mélange de solvants.

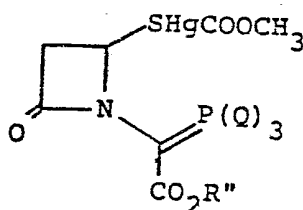
A ce stade, le procédé diverge là encore selon deux orientations possibles. Dans la variante 1 (où le substituant en position 2 a déjà été incorporé), le phosphorane intermédiaire est converti en le pénem désiré par cyclisation
10 thermique dans un solvant organique inerte à une température allant d'une valeur juste au-dessus de la température ambiante à la température de reflux du mélange de solvants. La cyclisation est effectuée le plus avantageusement dans des conditions de reflux. Des solvants organiques inertes convenables
15 comprennent des hydrocarbures aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques (par exemple benzène, toluène, hexane, cyclohexane), des hydrocarbures halogénés (par exemple chlorure de méthylène, chloroforme, tétrachlorure de carbone), des éthers (éther de diéthyle, dioxanne, tétrahydrofuranne,
20 diméthoxyéthane), des amides d'acides carboxyliques (par exemple diméthylformamide), des sulfoxydes de di(alkyle en C_1-C_6) (par exemple le diméthylsulfoxyde) ou un alcanol en C_1 à C_6 (par exemple méthanol, éthanol, tertio-butanol), ou un mélange de ces solvants.

25 Dans les variantes 2 et 3, le phosphorane est converti en un mercaptide de métal lourd de formule :



III

ou



IIIa

dans laquelle Q est de préférence un groupe phényle ou alkyle inférieur, x est égal à 1 ou 2 et M représente Cu(II), Pb(II) ou Hg(II) lorsque x est égal à 2 ou Ag(I) lorsque x est égal à 1. La formation d'un mercaptide est effectuée par

5 réaction du phosphorane avec un sel de Hg (II), Pb(II), Cu(II) ou Ag(I) ou avec l'acétate de(méthoxycarbonyl)-mercure (II) dans un solvant contenant du méthanol et en présence d'une base organique ou inorganique telle que l'aniline, la pyridine, la collidine, la 2,6-lutidine, un carbonate de

10 métal alcalin, etc. Une base appréciée est la pyridine. La réaction peut être conduite à la température ambiante ou, le cas échéant, en refroidissant ou en chauffant modérément. L'anion (A) du sel de métal lourd peut être tout anion qui donne un sel soluble dans le solvant choisi, par exemple

15 NO_3^- , CH_3COO^- , BF_4^- , F^- , ClO_4^- , NO_2^- , CNO^- , etc. Le mercaptide intermédiaire est ensuite amené à réagir avec un agent acylant

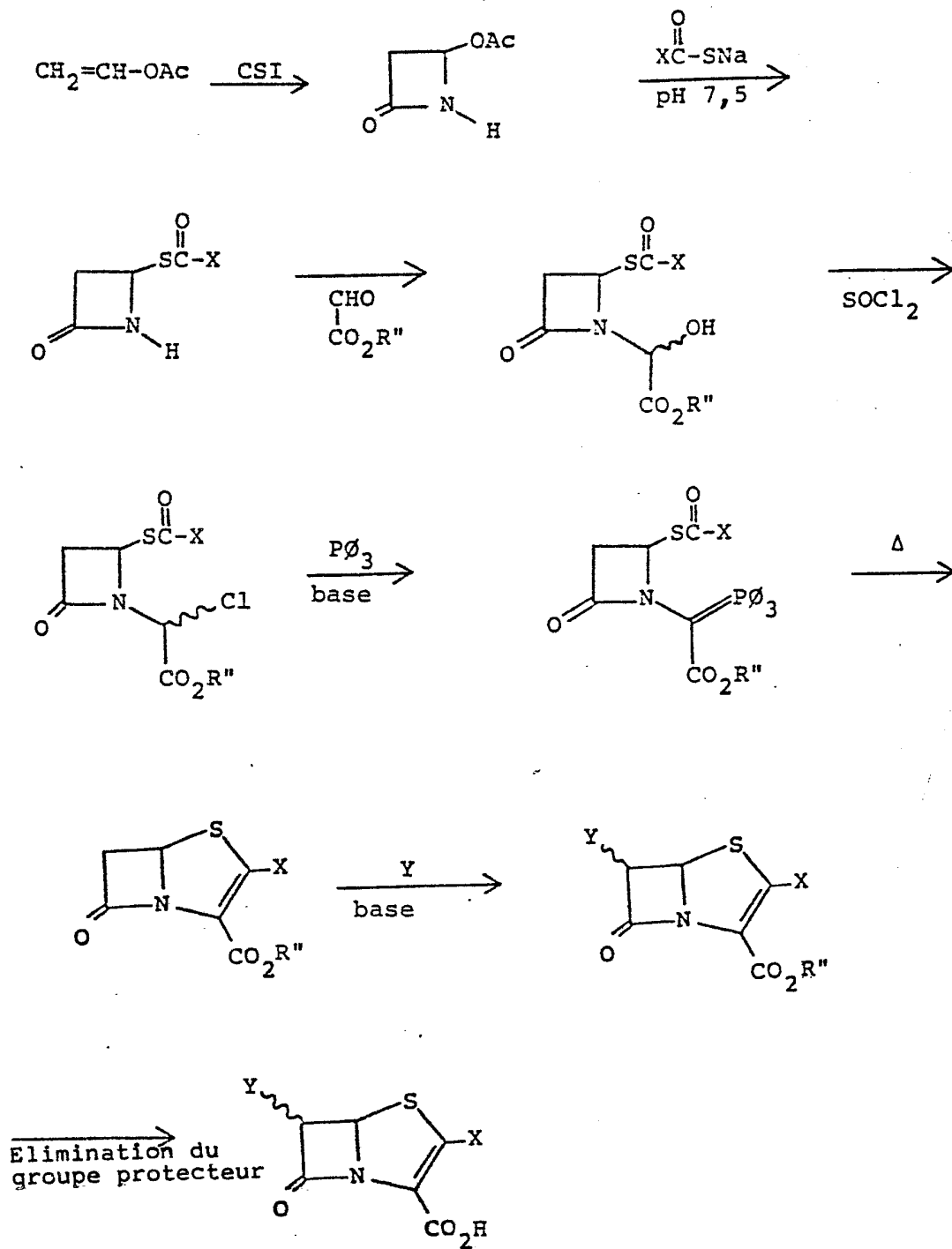
capable d'introduire le groupement $\text{X}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ dans lequel X est le substituant désiré en position 2 du pénem. L'agent acylant de

formule $(X-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\oplus)$ peut être l'acide $X-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{OH}$ ou un dérivé
 fonctionnel réactif de cet acide tel qu'un halogénure d'acide
 (de préférence le chlorure d'acide), un azide acide, un
 anhydride d'acide, un anhydride d'acide mixte, un ester actif,
 5 un thioester actif, etc. L'acylation est conduite dans un
 solvant inerte (par exemple un hydrocarbure halogéné, tel
 que le chlorure de méthylène ou un éther tel que le dioxanne,
 le tétrahydrofuranne ou l'éther de diéthyle) et, lorsqu'on
 utilise un dérivé acide, en présence d'un accepteur d'acide
 10 tel qu'une tri(alkyle inférieur)-amine (par exemple la
 triéthylamine) ou une base organique tertiaire telle que la
 pyridine, la collidine ou la 2,6-lutidine. Lorsqu'on utilise
 l'acide libre, on conduit l'acylation en présence d'un agent
 convenable de condensation, par exemple un carbodiimide tel
 15 que le N,N-dicyclohexylcarbodiimide. L'acylation du mercaptide
 peut être obtenue dans une large plage de températures, mais
 on la conduit de préférence à une température d'environ -20
 à +25°C. Après l'acylation, le phosphorane résultant est cycli-
 sé, comme décrit ci-dessus en donnant l'ester de pénem désiré.
 20 On a trouvé que la formation du phosphorane en passant
 par le mercaptide intermédiaire (variantes 2 et 3) donnait un
 produit de bien plus grande pureté que celui que l'on obtient
 par le processus plus classique de la variante 1.
 Une fois que le pénem à groupe carboxyle protégé a
 25 été formé, le groupe protecteur peut être éliminé par des
 opérations classiques de déblocage (par exemple par hydrolyse,
 hydrogénation ou photolyse) de manière à former le pénem
 libre. L'élimination du groupe p-nitrobenzyle estérifiant,
 par exemple, peut être effectuée par hydrogénation catalytique
 30 en présence d'un catalyseur à base d'un métal noble tel que
 la palladium ou le rhodium, y compris leurs dérivés tels que
 les oxydes, hydroxydes ou halogénures, ce catalyseur étant
 éventuellement fixé sur un support classique tel que du
 carbone ou de la terre de diatomées. Un solvant inerte aqueux
 35 ou non aqueux non réductible tel que l'eau, l'éthanol, le
 méthanol, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofuranne, l'éther
 diéthylique ou le dioxanne est utilisé. L'hydrogénation peut

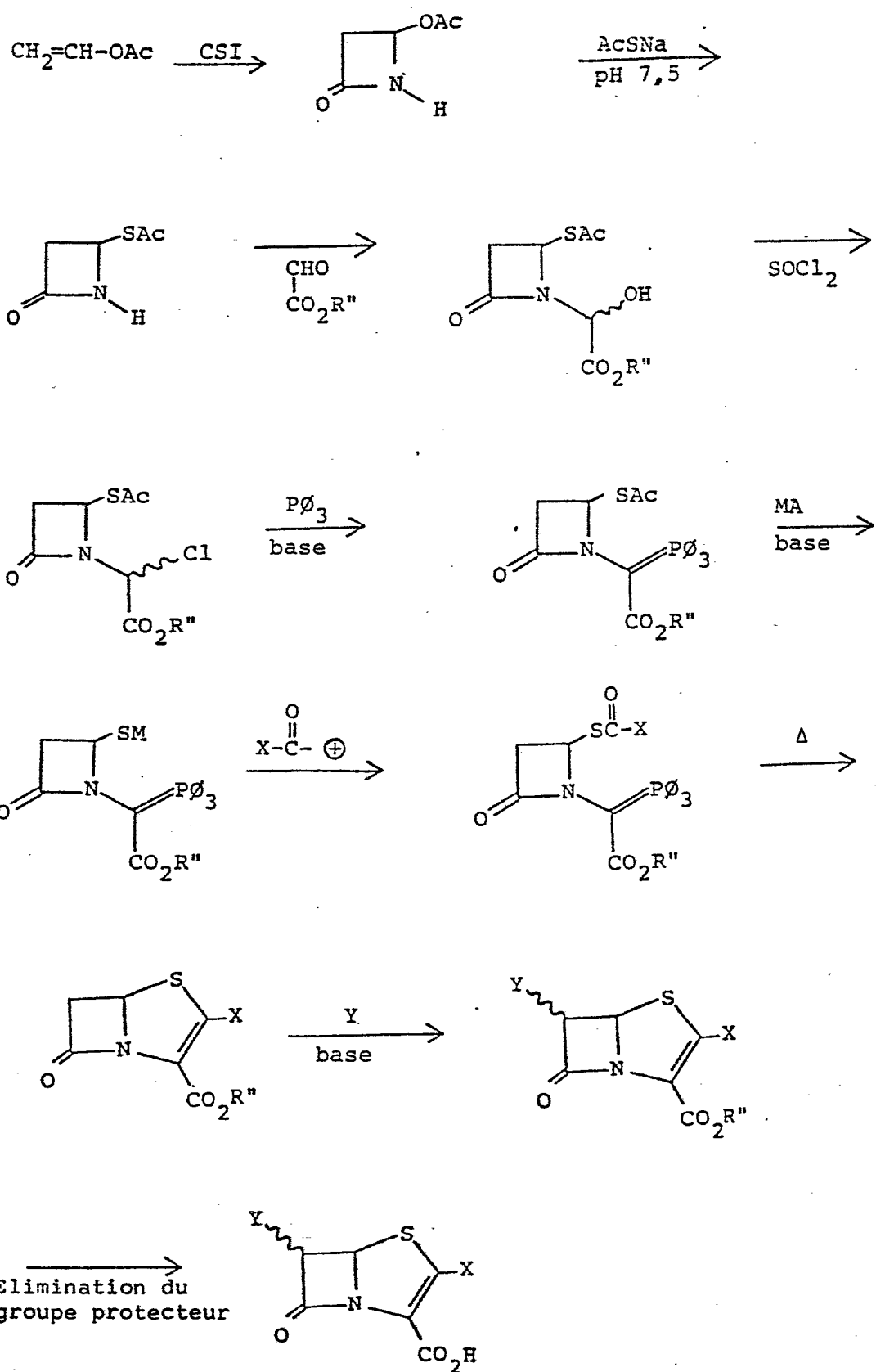
être conduite à la pression atmosphérique ou à une pression élevée et on l'effectue avantageusement à la température ambiante pendant une période d'environ 1 à 5 heures selon le solvant et le catalyseur que l'on utilise. Si un poids 5 équivalent d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux ou une amine est utilisé au cours de l'hydrogénation, le produit peut être recueilli sous la forme d'un sel d'acide carboxylique. L'élimination du groupe estérifiant β -triméthylsilyléthyle, autre groupe protecteur 10 utile, est avantageusement effectuée par traitement avec une source d'ions fluorure. D'autres groupes esters protecteurs peuvent être éliminés de la même façon par des procédés bien connus de l'homme de l'art.

Dans un second mode opératoire principal (procédé II), 15 la séquence réactionnelle répond au schéma suivant :

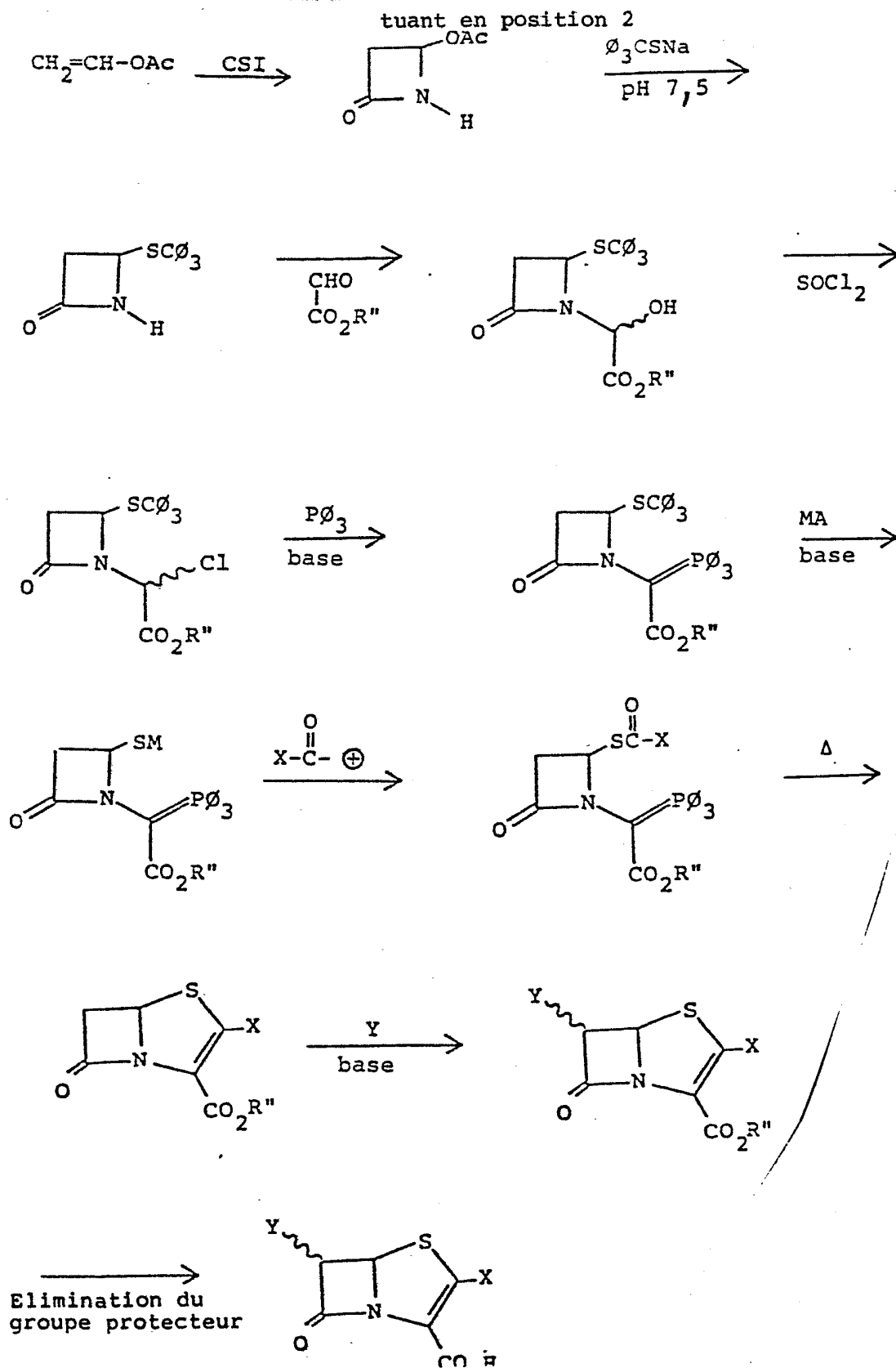
Procédé II (Variante 1) : Incorporation précoce du substituant en position 2.



Procédé II (Variante 2) : Incorporation tardive du substituant en position 2

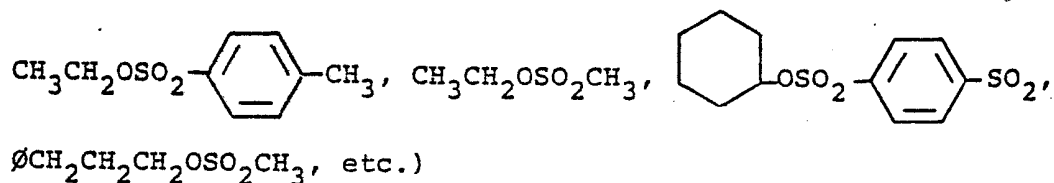


Procédé II (Variante 3) : Incorporation tardive du substituant en position 2



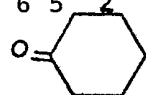
Comme on peut le constater, le procédé II est sensiblement identique au procédé I (à la différence que Y doit être un atome d'hydrogène) jusqu'au moment de l'étape de cyclisation thermique qui produit le pénem substitué en position 2. Toutefois, un substituant en position 6 est éventuellement incorporé à ce stade par réaction du 2-pénem avec un électrophile convenable dans un solvant inerte (par exemple le tétrahydrofuranne, l'éther de diéthyle, le diméthoxyéthane, etc) et en présence d'une base forte. Dans ce mode opératoire, on peut faire réagir le 2-pénem sous la forme de l'acide libre (obtenu par élimination du groupe protecteur de la manière décrite ci-dessus) en présence d'environ deux équivalents d'une base ou bien, à titre de variante, on peut utiliser un ester de 2-pénem convenable en présence d'environ un équivalent de base. Tout ester inerte vis-à-vis de la chimie des anions (la réaction implique la formation d'un anion avec la base, suivie d'une réaction de l'électrophile avec l'anion de pénem) peut être utilisé, par exemple un radical estérifiant alkylé inférieur tel que méthyle, éthyle, n-propyle ou tertio-butyle, un radical phényle, trichloréthyle, méthoxyméthyle, silyle, tel que triméthylsilyle ou tertio-butyl-diméthylsilyle, etc. Les esters de pénem portant des groupes méthylène activés tels que le groupe p-nitrobenzyle ne conviennent pas et, si l'ester de 2-pénem appartient à ce type, il doit tout d'abord être débarrassé du groupe protecteur et utilisé sous la forme de l'acide libre ou converti en un ester convenable. La base particulière utilisée n'est pas déterminante et les bases fortes usuelles telles que l'hydrure de sodium, le phényl-lithium ou le butyl-lithium conviennent. Toutefois, on utilise le plus avantageusement un disilylamidure de lithium ou un dialkylamidure de lithium, tel que le dicyclohexylamidure de lithium (LDCA), le diéthylamidure de lithium, le diméthylamidure de lithium ou le diisopropylamidure de lithium (LDA). L'électrophile est choisi de manière à engendrer le substituant Y désiré par réaction avec l'anion et il peut s'agir, par exemple, d'un halogène (tel que Br_2 , I_2), d'un halogénure d'alkyle (par exemple CH_3I) ou d'un halogénure similaire tel qu'un halogénure aliphatique, cycloaliphatique,

cycloaliphatique-aliphatique, phényl-(aliquilique inférieur), hétérocyclique, hétérocyclothio, hétérocyclothio-(aliquilique inférieur) ou hétérocyclo-(aliquilique inférieur), d'un tosylate ou d'un mésylate (par exemple :



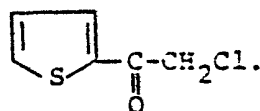
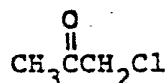
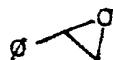
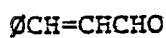
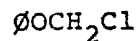
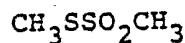
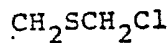
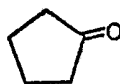
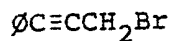
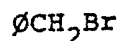
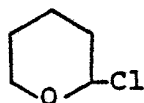
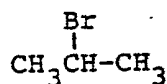
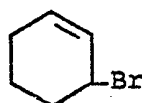
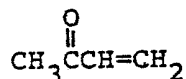
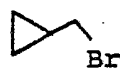
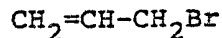
5 d'un époxyde, (par exemple ) , d'un épisulfure

(par exemple ) , d'un aldéhyde (par exemple CH_3CHO , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$), d'une cétone (par exemple CH_3COCH_3 ,



) ou d'un ester (par exemple $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ou $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$). Des exemples représentatifs d'autres électro-

10 philes convenables sont illustrés par les formules suivantes :

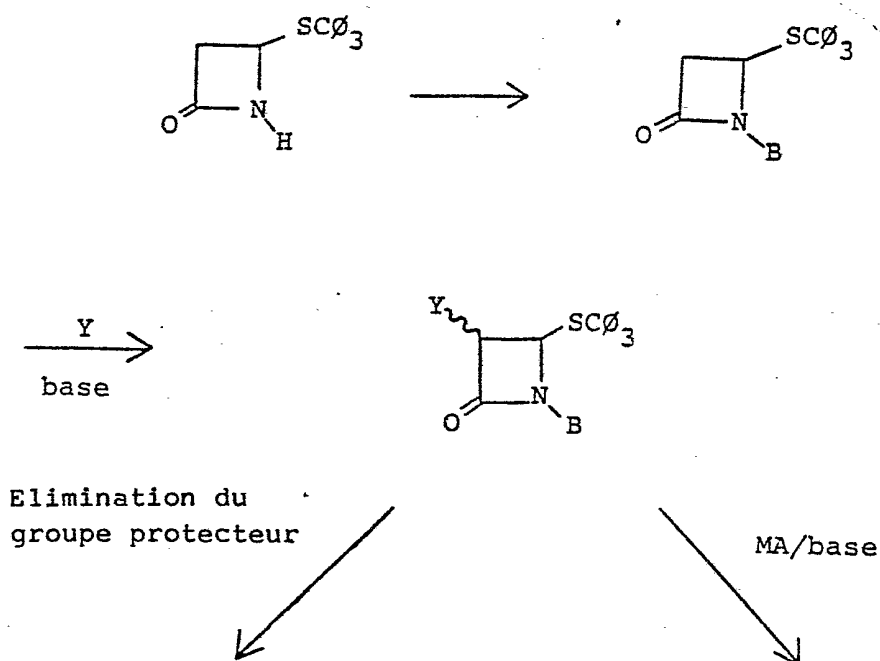


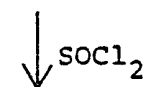
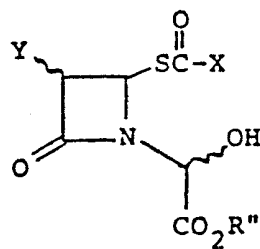
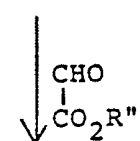
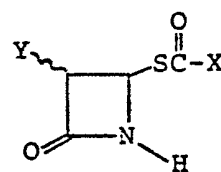
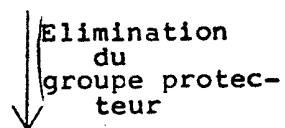
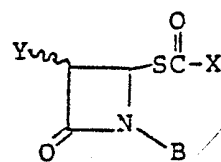
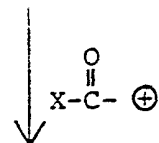
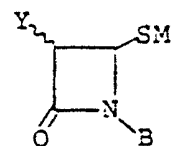
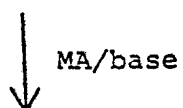
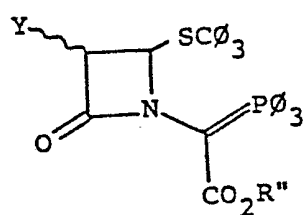
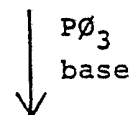
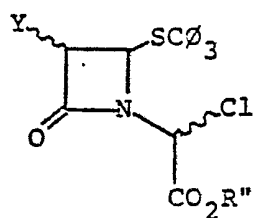
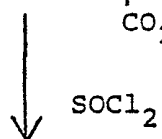
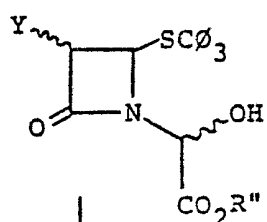
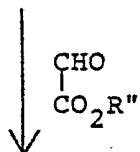
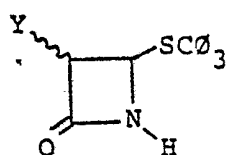
Un électrophile très apprécié est l'acétaldéhyde qui engendre le substituant hydroxyéthyle en position 6. L'introduction du substituant en position 6 par ce procédé est de préférence effectuée en refroidissant (par exemple entre
 5 -80 et 0°C) conformément au mode opératoire général du procédé décrit dans le "Canadian Journal of Chemistry", 50 (19), 3196-3201 (1972).

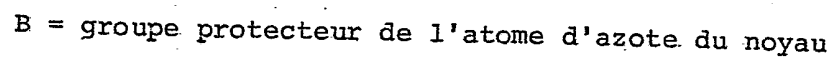
Après la formation du 2,6-pénem désiré, tout groupe ester protecteur peut être éliminé comme décrit ci-dessus,
 10 en donnant le produit non protégé.

Le troisième processus réactionnel principal (procédé III) peut être illustré par le schéma suivant :

Procédé III (Variantes 1 et 2) :







La 4-tritylthio-2-azétidinone du procédé III est formée de la manière décrite dans le procédé II (Variante 3). L'atome d'azote du noyau de l'azétidinone est ensuite protégé par un groupe protecteur aisément clivable tel qu'un groupe

5 triorganosilyle (par exemple triméthylsilyle ou tertio-butyl-diméthylsilyle), méthoxyméthyle, méthoxyéthoxyméthyle, tétrahydropyranyle, etc. L'introduction du substituant Y désiré en position 1 de l'azétidinone est ensuite obtenue par réaction d'un électrophile convenable avec l'azétidinone dont

10 l'atome d'azote est protégé, en présence d'une base forte (conditions réactionnelles décrites ci-dessus en ce qui concerne le procédé II). A ce stade, le procédé diverge selon deux variantes en fonction de la durée d'élimination du groupe protecteur de l'azétidinone.

15 Dans une variante, le composé intermédiaire à atome d'azote protégé est débarrassé du groupe protecteur par des opérations classiques (par exemple par hydrolyse acide) puis converti en 2,6-pénem par formation d'un ester, chloration de l'hydroxyester, conversion du chloro-ester en un phosphorane,

20 conversion du phosphorane en un mercaptide de métal lourd, acylation du mercaptide avec le groupe

O
||
X-C-⊕

25 cyclisation thermique du phosphorane résultant pour former l'ester de 2,6-pénem et élimination du groupe protégeant la fonction carboxyle. Les conditions réactionnelles pour ces étapes sont les mêmes que celles qui ont été décrites à propos du procédé II (variante 3).

Une autre variante implique les étapes de conversion de l'azétidinone à atome d'azote protégé en un mercaptide de

30 métal lourd, acylation du mercaptide avec le groupement

O
||
X-C-⊕

35 élimination du groupe protégeant l'atome d'azote, réaction de l'azétidinone débarrassée du groupe protecteur avec l'ester glyoxylique, chloration, réaction de l'ester chloré avec la phosphine pour former le phosphorane, cyclisation du phosphorane pour former l'ester de pénem puis élimination du groupe protégeant la fonction carboxyle, en vue de former le

2,6-pénem. Les conditions réactionnelles pour ces étapes sont celles qui ont été décrites ci-dessus.

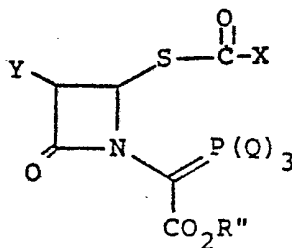
Dans la préparation des composés des types 2-pénem ou 2,6-pénem conformément aux procédés ci-dessus, les groupes fonctionnels libres dans les substituants X ou Y qui ne participent pas à la réaction peuvent être protégés temporairement d'une manière qui est connue en elle-même, par exemple dans le cas des groupes amino libre, par acylation, tritylation ou silylation, dans le cas des groupes hydroxyle libres, par exemple par éthérification ou estérification, dans le cas des groupes mercapto par estérification et, dans le cas des groupes carboxyle ou sulfo libres, par exemple par estérification, y compris par silylation. Après que la réaction a eu lieu, ces groupes peuvent éventuellement être libérés, individuellement ou conjointement, d'une manière qui est connue en elle-même.

En outre, il est possible, dans des composés de formule I, de modifier fonctionnellement les substituants en position 2 et/ou en positions 2,6 pendant le processus réactionnel ou à la fin de ce processus, conformément à des opérations connues pour obtenir d'autres substituants entrant dans le cadre de la présente invention. Ainsi, par exemple, des groupes carbonyle peuvent être réduits en groupes alcooliques, des groupes aliphatiques non saturés peuvent être halogénés, des groupes amino peuvent être alkylés ou acylés, des groupes nitro peuvent être convertis en groupes hydroxyamino et amino, des groupes hydroxyle peuvent être éthérifiés ou estérifiés, etc.

Les composés de pénem du type acide libre peuvent être convertis en leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique ou en leurs esters aisément clivables (en particulier leurs esters physiologiquement clivables). Des sels peuvent être formés par réaction de l'acide libre avec une quantité stoechiométrique d'un acide ou d'une base non toxique convenable dans un solvant inerte, suivie de la séparation du sel désiré, par exemple par lyophilisation ou par précipitation. Des esters (en particulier des esters

physiologiquement clivables) peuvent être préparés de la même manière que les esters correspondants de pénicillines et de céphalosporines. Les mélanges d'isomères résultants peuvent être divisés en les isomères individuels conformément à des opérations connues. Des mélanges de diastéréo-isomères, par exemple, peuvent être séparés par cristallisation fractionnée, chromatographiés par adsorption (sur colonne ou sur couche mince) ou par d'autres procédés convenables de séparation. Les racémates résultants peuvent être dédoublés en les antipodes d'une manière classique, par exemple par formation d'un mélange de sels des diastéréoisomères avec des réactifs optiquement actifs de formation d'un sel, séparation des sels des diastéréoisomères et conversion de ces sels en les composés libres, ou bien par cristallisation fractionnée dans des solvants optiquement actifs.

En conséquence, la présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I), procédé qui consiste à cycliser un composé de formule :



(dans laquelle Q est un groupe phényle ou alkyle inférieur, R¹¹ est un groupe ester aisément clivable et X et Y ont les définitions données ci-dessus) dans un solvant organique inerte, à une température allant d'une valeur juste au-dessus de la température ambiante à la température de reflux du solvant ; élimination, par des opérations connues, du groupe ester éliminable et, le cas échéant, d'autres groupes protecteurs ; et, si Y est un atome d'hydrogène, transformation éventuelle du produit en tout autre produit désiré dans lequel Y n'est pas un atome d'hydrogène, par traitement dudit produit avec un électrophile correspondant dans un

solvant inerte en présence d'une base forte.

La présente invention couvre également les formes de réalisation conformément auxquelles les composés choisis comme produits intermédiaires sont utilisés comme composants de départ et les étapes restantes du procédé sont conduites avec ces composants ou bien le procédé est interrompu à un stade quelconque. De plus, les composants de départ peuvent être utilisés sous la forme de dérivés ou peuvent être formés au cours de la réaction.

Les composés de pénem du type acide libre obtenus conformément à la présente invention et les sels acceptables du point de vue pharmaceutique et les esters physiologiquement clivables de ces acides se sont révélés être de puissants agents antibactériens à large spectre, utiles dans le traitement de maladies infectieuses dues à des organismes Gram-négatifs et Gram-positifs chez les animaux et chez l'homme. Ces composés sont également intéressants à utiliser comme suppléments nutritionnels dans l'alimentation des animaux et comme agents de traitement de la mammite de la vache.

Les acides du type 2-pénem (et leurs esters physiologiquement clivables et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique) obtenus conformément à la présente invention (c'est-à-dire des composés de formule générale I dans laquelle Y est un atome d'hydrogène) sont doués d'activité antibactérienne et peuvent aussi être utilisés comme composés intermédiaires (de préférence sous leur forme à groupe carboxyle protégé) pour la préparation des pénems I disubstitués en positions 2 et 6 par formation d'un anion et réaction avec un électrophile.

Les composés actifs obtenus conformément à la présente invention peuvent être formulés comme compositions pharmaceutiques renfermant, en plus de l'ingrédient actif, un support ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique. Ces composés peuvent être administrés par voie orale et par voie parentérale. Les préparations pharmaceutiques peuvent être sous la forme solide, par exemple capsules, comprimés ou dragées, ou sous la forme liquide, par exemple solutions, suspensions ou émulsions. Dans le traitement d'infections

bactériennes chez l'homme, les composés actifs de l'invention peuvent être administrés par voie orale ou parentérale en une quantité d'environ 5 à 200 mg par kg par jour et de préférence d'environ 5 à 20 mg/kg/jour en plusieurs doses, par exemple trois ou quatre fois par jour. Ils sont administrés en unités posologiques contenant par exemple 125, 250 ou 500 mg d'ingrédient actif avec des supports ou diluants convenables, acceptables du point de vue physiologique.

La présente invention concerne également un procédé de lutte contre des infections bactériennes chez les animaux, notamment chez les animaux à sang chaud, procédé qui consiste à administrer un acide de formule I ou un ester physiologiquement clivable ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de cet acide, ou une composition pharmaceutique le contenant, à un hôte infecté, en une quantité suffisante pour combattre ladite infection.

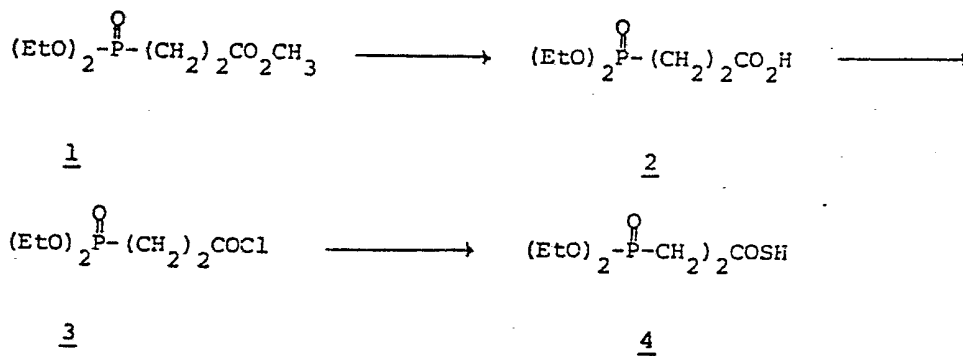
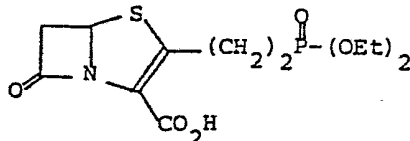
Les exemples suivants illustrent la préparation des composants de départ et des produits finals de la présente invention. Toutes les températures sont exprimées en degrés Celsius. Pour plus de clarté, certaines abréviations ont été utilisées dans ces exemples. Les définitions de ces abréviations les moins évidentes sont données ci-après.

	CSI	isocyanate de chlorosulfonyle
	Eb.	Point d'ébullition
25	RMN	Résonance magnétique nucléaire
	éther	éther diéthylique (sauf spécification contraire)
	"Celite"	Marque déposée d'une terre de diatomées de la firme Johns-Manville Products Corporation
30	PNB	p-nitrobenzyle
	P.F.	Point de fusion
	LAH	Hydruure de lithium et d'aluminium
	n-BuLi	n-butyllithium
	MIBK	méthylisobutylcétone
35	Et	C_2H_5-
	Tr	$-C(C_6H_5)_3$
	Me	CH_3-
	THF	Tétrahydrofuranne
	Ph.	Phényle

	DMF	Diméthylformamide
	TEA	Triéthylamine
	PNBG	Glyoxylate de p-nitrobenzyle
	THP	Tétrahydropyranyle
5	TFA	Acide trifluoracétique
	HMPT (ou HMPA)	Hexaméthylphosphorotriamide
	EtOAc	Acétate d'éthyle
	DMSO	Diméthylsulfoxyde
	Ac	CH ₃ CO-
10	Ms	CH ₃ SO ₂ -
	DMAP	4-diméthylaminopyridine
	Py	Pyridine
	LDA	Diisopropyl-amidure de lithium

EXEMPLE 1

15 Acide 2'-(2'-diéthylphosphono-1'-éthyl)pénem-3-
carboxylique

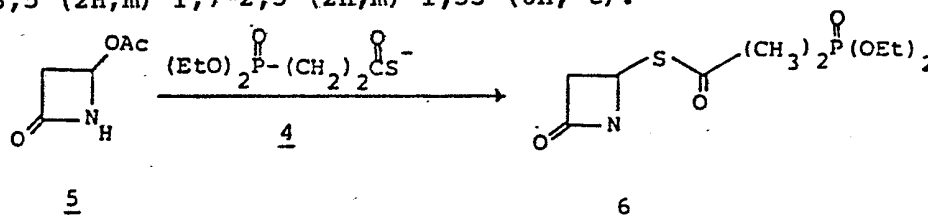


On agite et on refroidit au bain de glace pendant 15 minutes, puis à la température ambiante pendant 15 minutes, un mélange de 11,2 g (50 millimoles) du composé 1 et de 10 ml de NaOH 5N. On extrait le mélange à l'éther et on jette l'extrait. On acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 5N et on l'extrait au chlorure de méthylène pour obtenir, après déshydratation et évaporation du solvant, 10,0 g (95 %) d'huile 2 ; RMN δ (CDCl_3), 4,1 (4H, m), 1,8-2,9 (4H, m), 1,2 (6H, t).

On ajoute goutte à goutte 2,74 g (1,88 ml, 21,5 mmoles) de chlorure d'oxalyle à une solution refroidie au bain de glace de 2,26 g (10,76 mmoles) du composé 2. On maintient le mélange à la température ambiante pendant 6 heures puis on l'évapore à sec. Les traces de $(\text{COCl})_2$ sont chassées par distillation azeotropique avec du benzène, en donnant 2,4 g (rendement quantitatif) de composé 3.

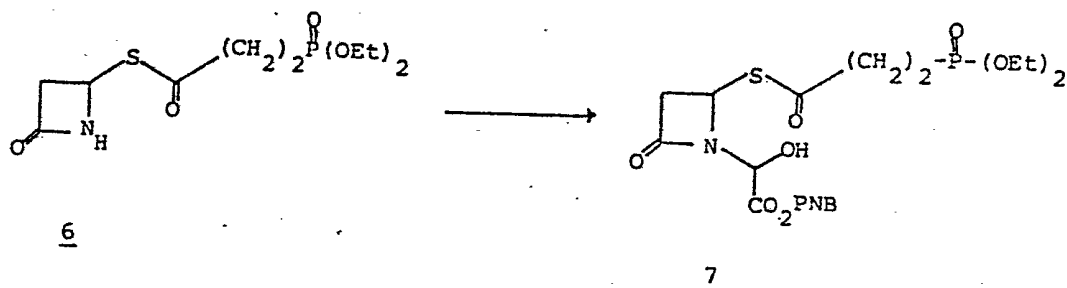
Spectre infrarouge $\nu \text{C}=\text{O}$ 1800, 1735 cm^{-1} . RMN δ 4,3 (4H, m),

3,0-3,7 (2H, m), 2,0-3,0 (2H, m), 1,4 (6H, m). On traite ce composé avec de l'hydrogène sulfuré dans la TEA par un mode opératoire classique pour obtenir 1,9 g (80 %) d'huile 4 dont la pureté est estimée égale à 80 %. RMN : δ 4,1 (4H, q), 2,7-3,5 (2H, m), 1,7-2,5 (2H, m), 1,33 (6H, t).

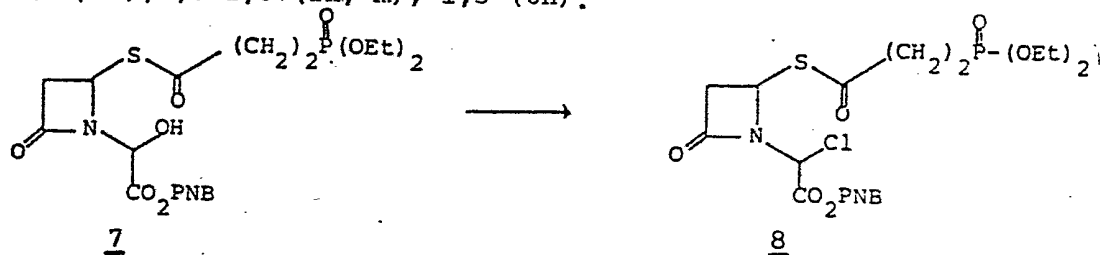


On ajoute sous atmosphère d'azote 10 ml de solution 1M de NaHCO_3 à 1,9 g (8,4 mmoles) du composé 4 puis on ajoute 0,813 g (6,3 mmoles) du composé 5 dans 3 ml d'eau. On ajuste le pH du mélange à 7-8 par addition de bicarbonate de sodium. Après repos pendant 4 heures, on extrait le mélange au chloroforme pour obtenir, après déshydratation et concentration, 1,05g (56,4 % sur la base du composé 5) de composé solide 6 fondant à 64-67°C. RMN δ 7,7 (NH), 5,3 (1H, q), 4,2

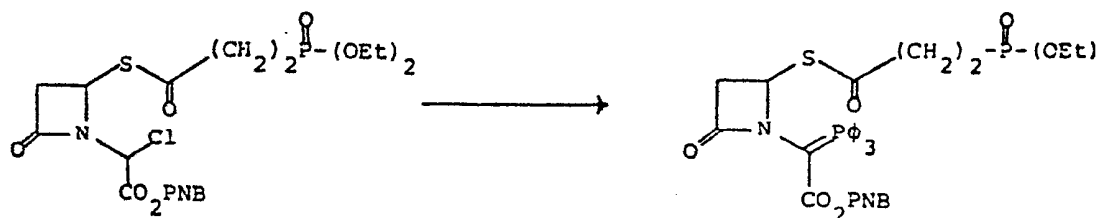
(4H), 3,8 (1H, q), 3,5 (1H, q), 2,6-3,2 (2H, m), 1,7-2,4 (2H, m), 1,3 (6H).



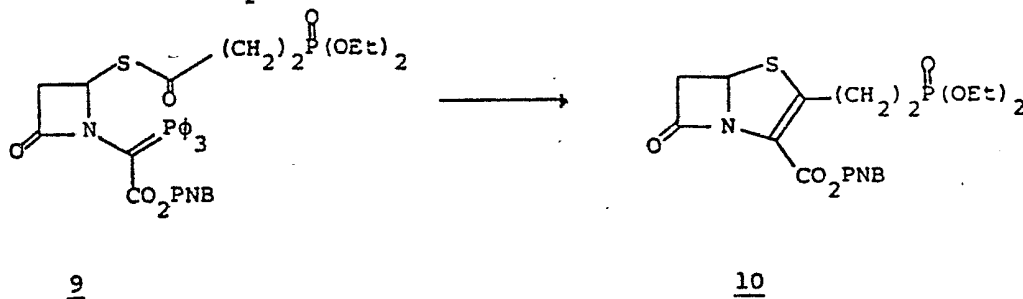
On fait refluer dans 6 ml de benzène, en présence d'un appareil de Dean & Stark pendant 16 heures, un mélange de
 5 260 mg (0,88 mmole) du composé 6 et de 198 mg (0,88 mmole) de glyoxalate de p-nitrobenzyle pour obtenir, après évaporation du benzène, 453 mg de composé 7 sous la forme d'une huile lourde. RMN δ 8,3 (2H, d), 7,6 (2H, d), 5,3-5,7 (4H), 4,9 (OH), 4,2 (4H), 3,55 (1H, q), 3,4 (1H, q), 2,5-3,2
 10 (2H, m), 1,7-2,5 (2H, m), 1,3 (6H).



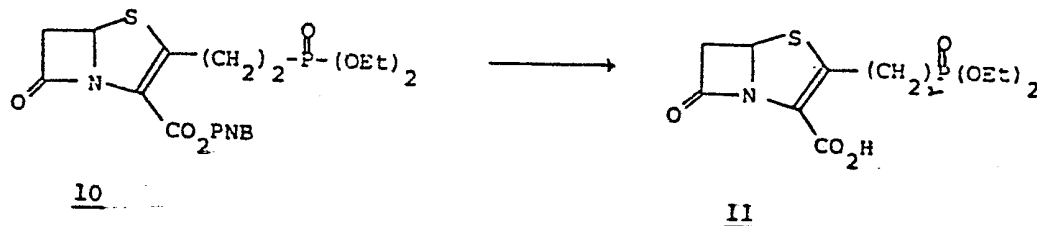
On dissout 504 mg (0,88 mmole) du produit 7 brut dans 0,9 ml de solution 1M de pyridine dans le THF. On ajoute goutte à goutte à cette solution, en agitant et en refroidissant au bain de glace, une solution 1M de SOCl_2
 15 dans 0,9 ml de THF et on agite le mélange au réfrigérateur pendant 15 minutes, puis à la température ambiante pendant 40 minutes. On y ajoute 10 ml de benzène et on sépare par filtration la matière solide. On concentre le filtrat sous vide pour obtenir 463 mg (rendement quantitatif de composé
 20 8 brut. RMN δ 8,3 (2H, d), 7,6 (2H, d), 6,1 (1H, s), 5,7 (1H, m), 5,3 (2H, d), 4,2 (4H), 1,8-3,6 (6H, m), 1,3 (6H).



On ajoute 236 mg (0,9 mmole) de triphénylphosphine et 96 mg (0,9 mmole) de 2,6 -lutidine à une solution de 463 mg (0,88 mmole) du composé 8 brut dans 4 ml de THF et on laisse reposer le mélange à la température ambiante pendant 65 heures. Ensuite, on le filtre, on concentre le filtrat et on chromatographie l'huile résiduelle sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et de 2 % de EtOH pour obtenir 203 mg (30,6 %) du composé 9 sous la forme d'une huile qui se solidifie au repos. Point de fusion 126-128°C.

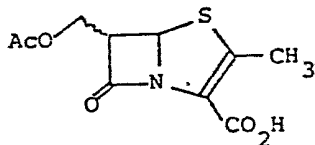


On fait refluer pendant 5 heures une solution de 470 mg (0,635 mmole) du composé 9 dans 30 ml de toluène et on chromatographie cette solution sur du gel de silice à l'acétate d'éthyle pour obtenir 167 mg (56 %) du composé 10 sous la forme d'une huile. Spectre infrarouge 1795, 1710 cm^{-1} . RMN δ 8,3 (2H, d), 7,7 (2H, d), 5,7 (1H, m), 5,38 (2H, d), 4,1 (4H), 1,8-3,8 (6H), 1,35 (6H).

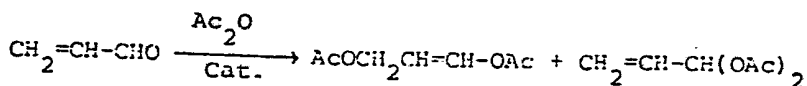


On ajoute 9 mg (0,107 mmole) de NaHCO_3 , 1 ml d'eau et 60 mg de palladium à 10 % fixé sur "Celite" à une solution de 59 mg (0,126 mmole) du composé 10 dans 3 ml de THF et 1 ml d'éther et on hydrogène le mélange pendant 2 heures, sous pression de 2,1 bars. On isole le produit de la manière habituelle pour obtenir 36 mg (86 %) du composé 11 sous la forme d'une huile. Spectre infrarouge (CHCl_3) 1798, 1730, 1710 cm^{-1} . RMN δ 9,0 (CO_2H), 5,6 (1H, m), 4,4 (4H), 3,6 (1H, q), 3,15 (1H, q), 1,7-3,0 (4H, m), 1,3 (6H).

10

EXEMPLE 2Acide 6-acétoxyméthyl-2-méthylpénem-3-carboxyliquePréparation du 1,3-diacétoxypropène 1

(Voir brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2 866 813 ; "CA" 53 9063).



15

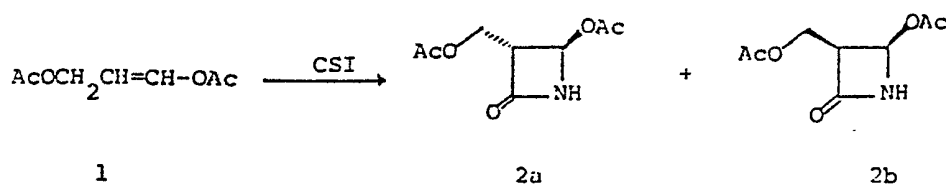
Préparation du catalyseur : On évapore à sec une solution de 6,2 g d'acide borique et de 12,6 g d'acide oxalique dans 44 ml d'eau pour obtenir le catalyseur solide.

Mode opératoire : On mélange 140 g (2,5 moles) d'acroléine avec 256 g (2,5 moles) d'anhydride acétique à la température ambiante. On transfère une portion de 5 ml de ce mélange dans une fiole d'Erlenmeyer de 1 litre et on traite cette portion avec quelques gouttes de catalyseur préparé en dissolvant 1,0 g de catalyseur solide dans 5 ml d'anhydride acétique. Une réaction exothermique énergique a lieu et le mélange réactionnel est maintenu à une température de 40 à 60° (réglée par refroidissement au bain de glace) puis le reste du mélange d'acroléine et d'anhydride acétique

20

25

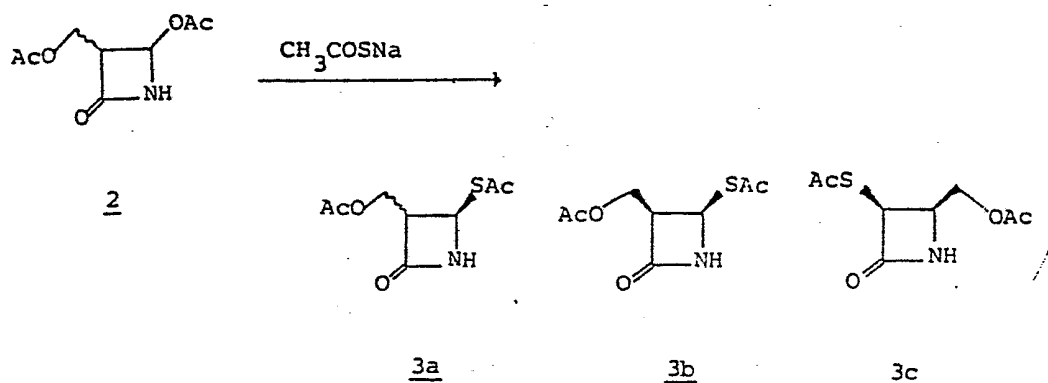
est introduit dans la fiole par portions de 10 à 15 ml, suivi de quelques gouttes de catalyseur. Le mélange résultant est distillé pour chasser les composants de départ n'ayant pas réagi, puis le 1,1-diacétoxypropène. Le produit pesant 51,6 g (rendement 13,06 %) est obtenu ensuite. Eb. 54-57°C/1,2 mm. RMN δ (ppm, CDCl_3), 7,4 (H, d, $J = 12$), 5,3 - 5,8 (H, m), 4,5 (2H, d, $J = 7$), 2,16 (3H, s), 2,05 (3H, s), IR : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1750, $\nu_{\text{C=O}}$ 1680.



MODE OPERATOIRE :

- 10 On ajoute 16,92 g (0,12 mole) de CSI goutte à goutte à 18,96 g (0,12 mole) de composé 1 refroidi à -15°C au bain de sel et de glace. Le mélange de couleur jaune pâle est maintenu à 5° pendant 5 heures, et il prend alors une teinte jaune intense. On le dilue avec 20 ml d'acétate d'éthyle, on
- 15 le refroidit à -30°C et on ajoute par portions à un mélange refroidi (bain de glace et de sel) de 3,4 ml d'eau, 17,0 g de glace, 0,3 g de NaHCO_3 et 3,4 g de Na_2SO_3 . Après l'addition, le mélange résultant est agité énergiquement pendant 20 minutes et une petite quantité de NaHCO_3 est en outre
- 20 ajoutée pour maintenir le pH à 7-8. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont déshydratées (mélange de Na_2SO_4 et de NaHCO_3 à 1:1). La phase déshydratée est ensuite filtrée et évaporée en donnant
- 25 17,4 g d'une huile. Cette huile est distillée sous un vide poussé (0,01-0,05 mm) dans un bain d'air chaud (température 55 à 85°) pour éliminer le composé 1. L'huile brune légère non distillée est refroidie, reprise dans l'éther et la solution est filtrée sur un mélange de "Celite" et de charbon
- 30 de bois en donnant après évaporation à sec 5,28 g (22 %) d'un mélange à 4:1 des composés 2a et 2b (détermination par

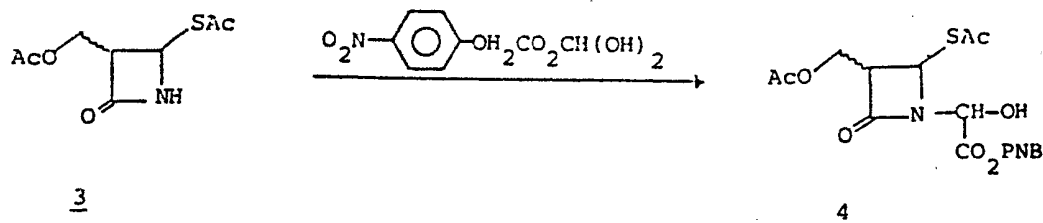
résonance magnétique nucléaire) sous la forme d'une huile incolore. RMN : 7,25 (H, NH), 6,0 (0,25 H, d, $J = 4,3$), 5,8 (0,75H, d, $J = 15$), 4,5 (0,5 H, d, $J = 6,5$), 4,4 (1,5H, d, $J = 4,5$), 3,8 (0,25H, m), 3,5 (0,75H, m), 2,13 (3H, s), 2,1 (3H,s). Spectre infrarouge : $\nu_{C=O}$ 1780, 1740.



MODE OPERATOIRE :

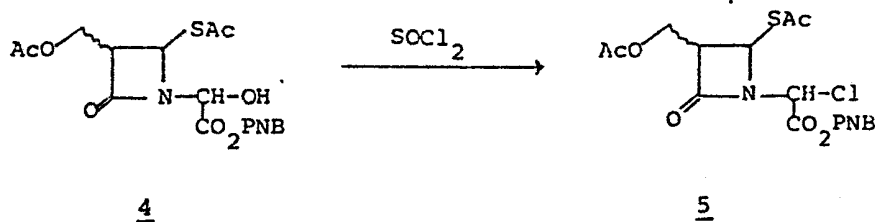
On prépare du thioacétate de sodium en ajoutant 2,22 ml (2,363 g) d'acide thioacétique à une solution de 31,0 ml de NaHCO_3 1 M sous atmosphère d'azote. On ajoute le produit à une solution refroidie (bain de glace) de 5,2 g (25,9 mmol) du composé 2 dans 20 ml d'eau, en agitant pendant 4 heures à la température ambiante. On ajoute un peu d'acétone (environ 20 ml) pour rendre le mélange réactionnel homogène. On concentre le mélange sous vide pour chasser l'acétone puis on l'extrait au chlorure de méthylène. On déshydrate l'extrait et on l'évapore pour obtenir 5,6 g d'un mélange à 83,14 % des isomères 3a et 3b. Le spectre de résonance magnétique nucléaire de l'huile brute montre qu'il y a un composé trans et deux composés cis dans le mélange. Un échantillon de 550 mg est chromatographié sur 30 g de gel de silice (10 % d'eau) et il est élué avec un mélange de benzène, d'éther et de méthanol en donnant 200 mg d'un mélange des composés 3a et 3b dans un rapport de 7:1, puis 150 mg d'un composé cis inconnu (δ 5,55, d, $J =$

4,3) auquel on attribue sous réserve la structure 3c. RMN : 6,78 (H, NH), 5,52 (0,17H, d, J = 4,3), 5,18 (0,83H, d, J = 1,5), 4,37 (2H, d, J = 4,5), 3,45 (H, m), 2,35 (3H, s), 2,05 (3H, s). Spectre infrarouge : $\nu_{C=O}$ 1765, 1740 et 1600 cm^{-1} .



MODE OPERATOIRE :

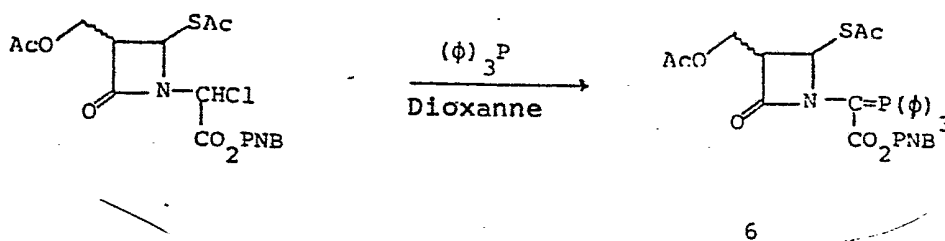
On fait refluer pendant 20 heures, en présence d'un séparateur d'eau de Dean & Stark, un mélange de 2,17 g (10 mmoles) du composé 3 brut et de 2,5 g (11 mmoles) de glyoxylate de p-nitrobenzyle dans 200 ml de benzène, puis on concentre sous vide pour obtenir 3,4 g du composé 4 brut sous la forme d'une huile. On utilise ce composé tel quel sans autre purification. RMN : δ 7,5-8,5 (4H), 5,2-5,8 (4H), 3,4-5,1 (4H), 2-2,4 (6H). Spectre infrarouge : $\nu_{C=O}$ 1665, 1740, 1730, 1700.



MODE OPERATOIRE :

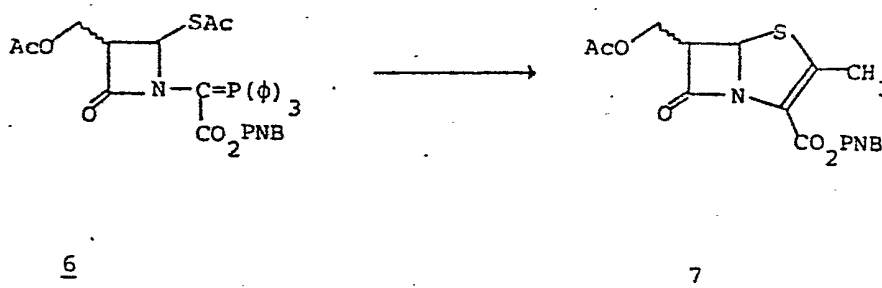
On ajoute goutte à goutte 1,01 g (8,5 mmoles) de chlorure de thionyle dans 10 ml de benzène à une solution refroidie au bain de glace de 3,3 g (7,75 mmoles) du composé 5 brut et de 0,67 g (8,5 mmoles) de pyridine dans 20 ml de benzène et on agite le mélange à la température du bain de glace pendant 15 minutes et à la température ambiante pendant 15 minutes. La solution benzénique est versée par décantation et la substance semi-solide résiduelle est lavée trois fois avec des portions de

15 ml de benzène. La solution benzénique totale est évaporée en donnant 1,90 g de produit 5 brut (55 %). RMN : δ 7,5-8,5 (4H), 6,12 et 6,2 (1H), 5,66 (1H, m), 5,4 (2H, d, J=6), 4,3 4,7 (2H, m), 3,63 (H,m), 2,4 (3H, d), 2,1 (3H, s). Spectre infrarouge : $\nu_{C=O}$ 1765, 1740, 1730, 1700.



MODE OPERATOIRE :

On chauffe à 55° pendant 18 heures un mélange de 1,90 g (4,27 mmoles) du produit 5 brut, 1,572 g (6 mmoles) de triphénylphosphine et 0,642 g (6 mmoles) de 2,6-lutidine dans 20 ml de dioxane. On le refroidit ensuite, on le filtre et on l'évapore pour obtenir 3,8 g d'huile brute de couleur foncée. On chromatographie cette huile sur du gel de silice pour obtenir 1,2 g (42 %) de composé n° 6.



MODE OPERATOIRE :

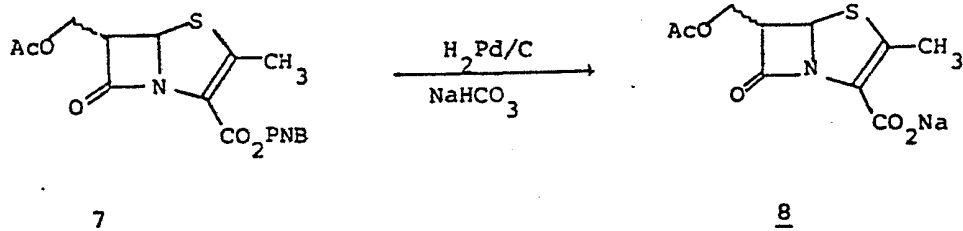
15 On fait refluer pendant 5 heures une solution de 1,20 g (1,79 mmole) du produit 6 brut dans 15 ml de toluène. On refroidit cette solution et on l'évapore pour obtenir une huile qu'on chromatographie sur 30 g de SiO₂ en effectuant l'élution avec du benzène pour obtenir 0,4 g (57 %).

de composé 7.

Analyse :

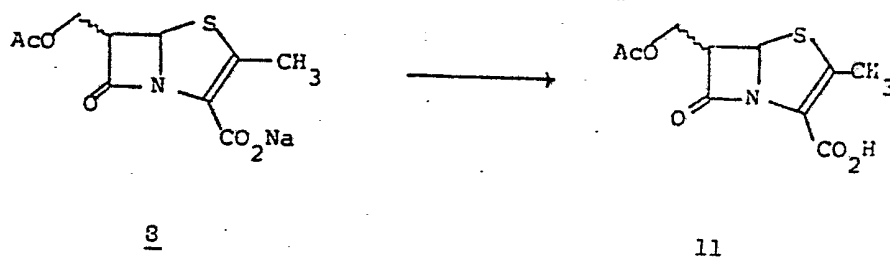
	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{17}H_{16}N_2O_7S$	52,04	4,11	7,14
Trouvé	51,77	4,08	7,30

- 5 La séparation des isomères cis et trans est effectuée par une chromatographie effectuée avec soin sur 60 g de gel de silice et élution au benzène. Isomère cis : δ (ppm, $CDCl_3$) : 7,5-8,5 (4H, aromatiques), 5,67 (1H, d, $J = 5$, H-5), 5,28 (2H, quadruplet AB, benzyle), 4,33 (2H, doublet, $AcOCH_2$),
- 10 4,20 (1H, doublet, H-6), 2,31 (3H, s, CH_3), 2,0 (3H, s, CH_3CO). $\nu_{C=O}$ 1770, 1740, 1730 cm^{-1} . Isomère trans : δ (ppm, $CDCl_3$) : 7,5-8,5 (4H, aromatiques), 5,53 (1H, d, $J = 2$, H-5), 5,30 (2H, quadruplet AB, benzyle), 4,32 (2H, d, $AcOCH_2$),
- 15 4,27 (1H, doublet, $J = 5$, $J = 2$, H-6), 2,31 (3H, s, CH_3), 2,0 (3H, s, CH_3CO). $\nu_{C=O}$ 1770, 1740, 1730 cm^{-1} .



MODE OPERATOIRE :

- On ajoute 25,2 mg (0,3 mmole) de $NaHCO_3$ et 110 mg de palladium fixé sur du carbone à une solution de 119 mg (0,3 mmole) de la forme trans du composé 7 dans 15 ml d'acétate
- 20 d'éthyle et 7 ml d'eau et on procède à une hydrogénation pendant 4,5 heures sous pression de 2,1 bars. On filtre le mélange et on sépare les phases. On lave la phase aqueuse à l'éther puis on la lyophilise pour obtenir 40 mg (48 %) du composé 8 solide.
- 25 $\nu_{C=O}$ 1765, 1740, 1600 cm^{-1} . δ (ppm, D_2O) : 5,52 (1H, H-5), 4,85 (2H, $AcOCH_2$), 4,0 (1H, H-6), 2,65 (3H, CH_3), 2,40 (3H, CH_3CO).

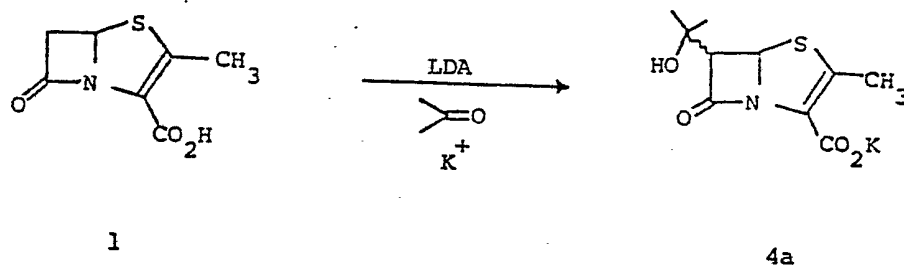
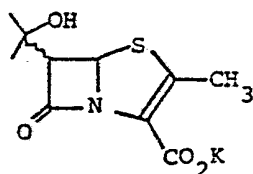
MODE OPERATOIRE :

Une solution de 100 mg de l'isomère trans du produit 8 brut dans 2 ml d'eau froide est acidifiée à l'acide chlorhydrique 1N froid et extraite au chloroforme. L'extrait est
 5 déshydraté sur du sulfate de sodium et évaporé en donnant 30 mg d'une substance solide de couleur jaune pâle, fondant à 111-113° en se décomposant. Spectre infrarouge : $\nu_{C=O}$ 1780, 1750, 1680 (sans dilution). Spectre infrarouge : (KBr) : $\nu_{C=O}$ 1775 (intense), 1745, 1670.

10 Le traitement du 6-acétoxyméthyl-2-méthyl-pénem-3-carboxylate de cis-paranitrobenzyle conformément au mode opératoire ci-dessus donne le sel de sodium et l'acide libre sous la forme cis.

EXEMPLE 3

15 6-(2'-hydroxyisopropyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de potassium (procédé anionique)

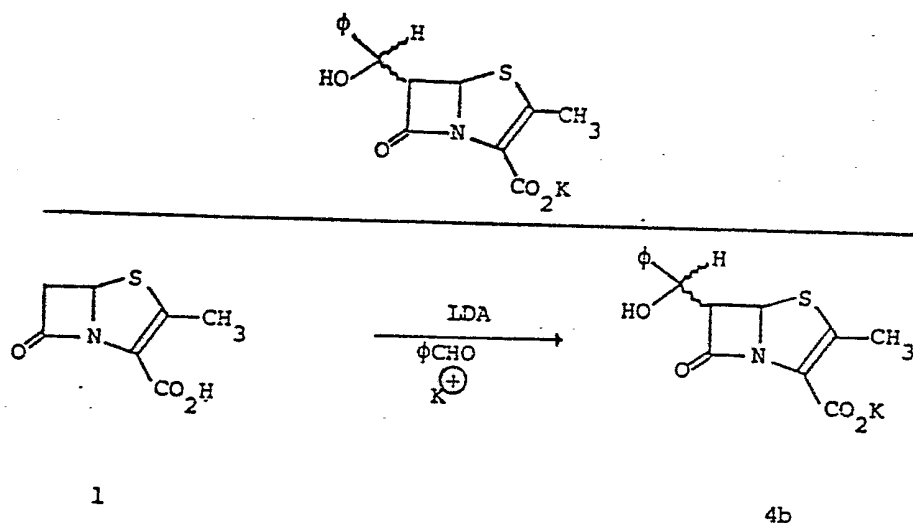


On ajoute goutte à goutte à -78°C , une solution de 116 mg (0,627 mmole) de l'acide 1 dans du THF anhydre (4 cm^3 , fraîchement distillé sur LAH) à une solution de LDA dans 2 cm^3 de THF (que l'on prépare à partir de 70,7 mg (98 μl , 0,699 mmole) de diisopropylamine et $0,440\text{ cm}^3$ (0,704 mmole) de $n\text{-BuLi}$ 1,6 M sous agitation à -78°C pendant 30 minutes). Le mélange est agité pendant 5 minutes, puis il est additionné successivement de 70,7 mg (98 μl , 0,699 mmole) de diisopropylamine et de $0,440\text{ cm}^3$ (0,704 mmole) de $n\text{-BuLi}$ 1,6 M à -78° . On 10 l' agite ensuite pendant 10 minutes à -78° et on le traite en y ajoutant rapidement 5 cm^3 d'acétone. On laisse le mélange réagir avec l'acétone pendant 10 minutes. On l'acidifie (pH 2) avec de l'acide chlorhydrique à 1 %, on le dilue avec 40 cm^3 d'acétate d'éthyle et on le lave avec $3 \times 20\text{ cm}^3$ de saumure. 15 On le déshydrate sur du sulfate de sodium. Par évaporation du solvant, on obtient un résidu brut (3a) que l'on reprend dans du chlorure de méthylène (rendement brut 90 mg). L'acide brut est dissous dans 2 cm^3 de méthylisobutylcétone froide et la solution est traitée par addition goutte à goutte de 2-éthyl- 20 hexanoate de potassium. On obtient deux lots de sel de potassium (36,4 mg, 26 %) sous la forme d'un mélange des isomères cis et trans, l'isomère trans étant prédominant.

δ (ppm, DMSO-d_6) 5,60 (1H, d, $J_{5-6\text{ cis}} = 4$, H-5), 5,55 (1H, d, $J_{5-6\text{ trans}} = 2$, H-5), 3,93 (1H, d, $J_{6-5\text{ cis}} = 4$, H-6), 3,62 (1H, d, $J_{6-5\text{ trans}} = 2$, H-6), 3,50 (large s, OH), 2,34 (3H, s, CH_3), 1,47, 1,40 (6H, 2s, 2CH_3), 1,35, 1,32 (6H, 2s, 2CH_3) 25 $\nu_{\text{C=O}}$ (en suspension dans le "nujol") 1765, 1582, ν_{OH} 3600-3100 spectre ultra-violet (EtOH) $\lambda_{\text{max}}^{257}$ ($\epsilon = 3920$), 300 ($\epsilon = 4020$).

EXEMPLE 4

30 6-hydroxybenzyl-2-méthylpénem-3-carboxylate de potassium
(procédé anionique)



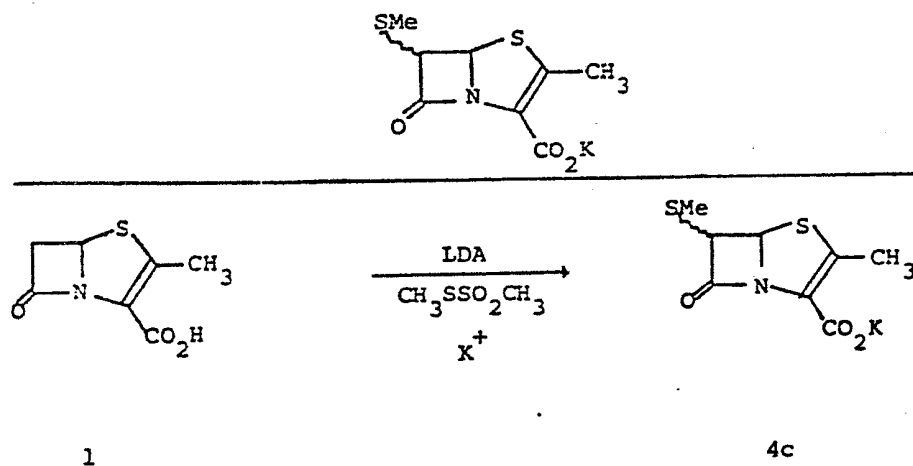
On ajoute goutte à goutte une solution de 100 mg (0,540 mmole) de l'acide 1 dans du THF anhydre (6 cm³, distillé sur LAH) à une solution froide (-78°), dans 2 cm³ de THF, de LDA préparé à partir de 84 µl (60,6 mg, 0,599 mmole) de diisopropylamine et de 0,380 cm³ (0,608 mmole) de n-BuLi 1,6 M. On agite le mélange pendant 5 minutes puis on y ajoute successivement 84 µl (60,6 mg, 0,599 mmole) de diisopropylamine et 0,380 cm³ (0,608 mmole) de n-BuLi 1,6 M. On l'agite ensuite pendant 7 minutes à -78° et on le traite rapidement avec 300 µl de benzaldéhyde. On laisse réagir le mélange à -78° pendant 20 minutes. On l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique à 1 % (pH = 2 environ), on le dilue avec 40 cm³ d'acétate d'éthyle, on le lave avec 3 x 20 cm³ de mélange à 1:1 d'eau et de saumure et avec 1 x 20 cm³ de saumure. On le déshydrate sur du sulfate de sodium. On obtient, par évaporation du solvant, un résidu que l'on dissout dans 2 cm³ de méthylisobutylcétone. On traite le résidu par addition goutte à goutte de 2-éthylhexanoate de potassium. On obtient 35 mg de composé 4b en un rendement de 20 % sous la forme d'un mélange des diastéréoisomères.

δ (ppm, DMSO-d₆) 7,95 (5H, s, H aromatique) 5,57 (d, J₅₋₆ trans = 1,5, H-5) 5,45 (d, J₅₋₆ trans = 1,5, H-5), 5,35 (d, J₅₋₆ cis = 4, H-5), 5,0 (m, C-H hydroxybenzylique), 4,25 (double doublet, J₆₋₅ cis = 4, J_{6-C-H} hydroxy-benzylique = 10, H-6) 3,90 (m, H-6), 3,65 (large s, OH), 2,35 (3H, 2s, CH₃)
 $\nu_{C=O}$ (suspension dans le "nujol") 1760, 1590, ν_{OH} 3600-3100.
 Spectre ultra-violet (H₂O) λ_{max} 252 (ϵ = 5100), 296 (ϵ = 3300).

EXEMPLE 5

6-thiométhyl-2-méthylpénem-3-carboxylate de potassium (procédé anionique)

10



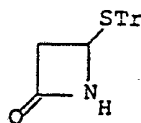
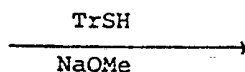
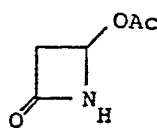
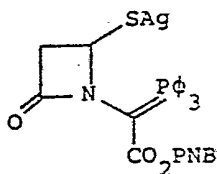
On ajoute goutte à goutte une solution de 100 mg (0,540 mmole) de l'acide 1 dans du THF anhydre (5 cm³, distillé sur LAH) à une solution froide (-78°), dans 2 cm³ de THF, de LDA préparé à partir de 84 μ l (60,6 mg, 0,599 mmole) de diisopropylamine et de 0,380 cm³ (0,608 mmole) de n-butyllithium 1,6M. On agite le mélange pendant 7 à 8 minutes, puis on y ajoute successivement 84 μ l (60,6 mg, 0,599 mmole) de diisopropylamine et 0,380 cm³ (0,608 mmole) de n-butyllithium 1,6 M. On agite ensuite pendant 7 minutes à -78° et on procède à un traitement rapide par addition

20

d'un excès (300 μ l) de thiométhylsulfonate de méthyle. On laisse réagir le mélange à -78° pendant 5 minutes. On acidifie ensuite avec de l'acide chlorhydrique à 1% (pH égal à 2 environ), on le dilue avec 40 cm^3 d'acétate d'éthyle, on le lave avec un mélange à 1:1 d'eau et de saumure (3 x 20 cm^3) et avec de la saumure (20 cm^3). La solution organique est déshydratée sur du sulfate de sodium. Par évaporation du solvant, on obtient un résidu que l'on dissout dans 2 cm^3 de méthylisobutylcétone froide. On traite la solution froide en y ajoutant goutte à goutte du 2-éthylhexanoate de potassium. On obtient 40 mg de composé 4c en un rendement de 28 % sous la forme d'un mélange à 8:3 de l'isomère cis et trans fondant à $115-120^\circ$ en se décomposant. δ (ppm, DMSO-d_6) 5,85 (1H, d, $J_{5-6 \text{ cis}} = 4$, H-5), 5,57 (1H, d, $J_{5-6 \text{ trans}} = 1,5$, H-5), 4,87 (1H, d, $J_{6-5 \text{ cis}} = 4$, H-6), 4,72 (1H, d, $J_{6-5 \text{ trans}} = 1,5$, H-6), 3,42 (large s, OH), 2,37 (s, SCH_3), 2,33 (s, CH_3), 2,25 (s, SCH_3). $\nu_{\text{C=O}}$ (suspension dans le "nujol") 1770, 1600. Spectre ultra-violet (H_2O) λ_{max} 252 ($\epsilon = 4200$), 297 ($\epsilon = 3700$).

EXEMPLE 6

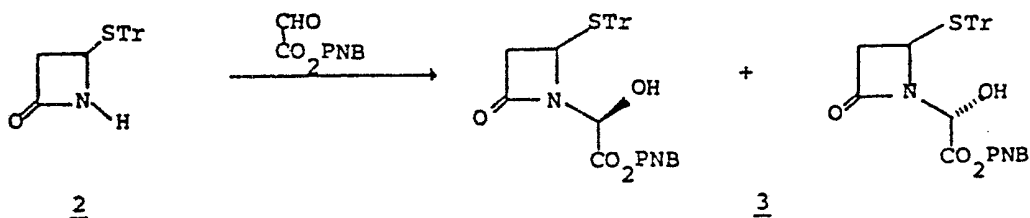
1-(p-nitrobenzyloxycarbonylméthyltriphénylphosphoranyl)-4-(argento-mercaptidyl)-2-azétidinone



On dégaze pendant une demi-heure, par passage d'un courant d'azote, 90 cm³ de suspension méthanolique de 13,8 g (0,05 mmole) de triphénylméthylmercaptopan. On refroidit le mélange à 0° et on y ajoute par portions de l'hydru-
 5 sodium (2,4 g, 0,05 mole, dispersion à 50 % dans l'huile). La solution résultante est agitée pendant 5 minutes et additionnée rapidement de 4-acétoxyazétidinone (7,7 g, 0,059 mole) dans 55 cm³ d'eau. La précipitation de la
 10 4-triphénylméthylmercaptoazétidinone (2) a lieu immédiatement. Le mélange est agité pendant 4 heures à la température ambiante. La substance solide est séparée par filtration, lavée à l'eau et dissoute dans du chlorure de méthylène. La solution chlorométhylénique est lavée avec
 15 aqueuse de bicarbonate de sodium, de l'eau et de la saumure, puis déshydratée sur du sulfate de magnésium (89,8%, point de fusion : 146,5 - 147,5°C).

	<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %	S %
	Calculé pour C ₂₂ H ₁₉ NOS :	76,49	5,54	4,05	9,28
20	Trouvé :	76,54	5,60	4,00	9,36

δ (ppm, CDCl₃) 7,60 - 7,10 (15H, m, H-trityle), 4,62 (1H, large s, NH), 4,40 (1H, dd, J₄₋₃ trans = 3,0, J₄₋₃ cis = 5, H-4), 3,24 (1H, ddd, J_{gém.} = 15, J₃₋₄ cis = 5, J_{3-NH} = 1,8, H-3), 2,81 (1H, ddd, J_{gém.} = 15, J₃₋₄ trans = 3,0, J_{3-NH} = 1,2, H-3).
 25 $\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1760, ν_{NH} 3340.



On fait refluer 4,54 g (0,02 mole) de glyoxylate de p-nitrobenzyle hydraté et 6,90 g (0,02 mole d'azétidinone 2 dans du benzène avec passage dans un condenseur
 30 de Dean et Stark garni de tamis moléculaire de 3 Å, pendant

24 heures. On ajoute encore 2 x 454 mg (2 mmoles) de glyoxylate avec une période de reflux de 18 heures après chaque addition. On dilue le mélange avec de l'éther, on le lave avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 %, de l'eau, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %, de l'eau et de la saumure. On le déshydrate sur du sulfate de magnésium (12 g, quantitativement). On sépare une petite fraction du mélange épimérique sur une plaque de gel de silice (mélange de chlorure de méthylène et d'éther à 6:4).

Isomère A :

Rf = 0,87, point de fusion = 170,5 - 171,5°.

δ (ppm, CDCl_3) 8,07 (2H, d, $J=9$, Hm aromatique), 7,45 (partie de d, Ho aromatique), 7,40-7,00 (15H, m, trityle), 5,25 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-PNB}$), 4,75 (1H, s, H-C-O), 4,37 (1H, dd, $J_{3-4 \text{ trans}} = 3$, $J_{3-4 \text{ cis}} = 4$, H-3), 2,83 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 16$, $J_{4-3 \text{ cis}} = 4$, H-4), 2,10 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 16$, $J_{4-3 \text{ trans}} = 3$, H-4), 1,42 (large s, OH).

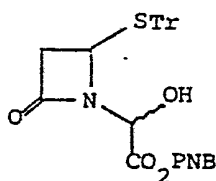
$\nu_{\text{C=O}}$ (CHCl_3) 1770, 1760 (épaulement), ν_{NO_2} 1525, ν_{OH} 3475.

Isomère B :

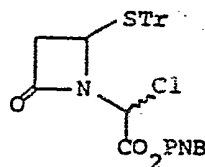
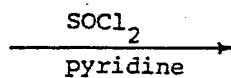
Rf = 0,75, point de fusion = 152 - 153°.

δ (ppm, CDCl_3) 8,13 (2H, d, $J = 9$, Hm aromatique), 7,47 (2H, d, $J = 9$, Ho aromatique), 7,40 - 7,00 (15H, m, trityle), 5,30 (3H, s, $\text{CH}_2\text{-PNB}$, H-C-O), 4,45 (1H, t, $J = 3,5$, H-4), 2,90 - 2,70 (2H, AB partie de ABX, H-4), 1,55 (large s, OH).

$\nu_{\text{C=O}}$ (CHCl_3) 1767, 1755 (épaulement) ν_{NO_2} 1525, ν_{OH} 3500.



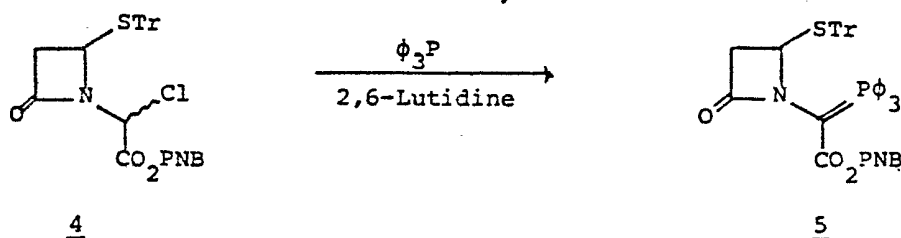
3



4

Une solution froide (-15°) de 12 g (21,7 mmoles) d'azétidinone 3 dans 150 cm³ de THF, déshydraté sur un tamis moléculaire, est traitée avec 1,9 g (24,1 mmoles, 1,94 cm³) de pyridine avec addition goutte à goutte de 2,86 g (24 mmoles, 1,88 cm³) de chlorure de thionyle sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité pendant 45 minutes à -15° . Le précipité est séparé par filtration et lavé au benzène. L'évaporation du solvant donne un résidu qui est repris dans du benzène et la solution est traitée avec du charbon activé (11,7 g, 94 %, après cristallisation dans le chloroforme).

δ (ppm, CDCl₃) 8,17 (2H, d, J = 8, Hm aromatique), 7,67 - 7,00 (17 H, m, Ho aromatique, Tr-H), 5,80 (s, H-C-Cl), 5,37, 5,33 (2s, H-C-Cl, CH₂-PNB), 4,81 (1H, m, H-4), 3,27 - 2,40 (2H, m, H-3) $\nu_{C=O}$ (KBr, pellicule) 1785, 1770 ν_{NO_2} 1525.

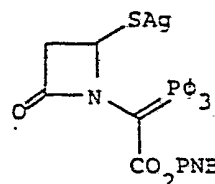
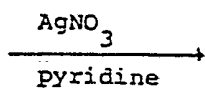
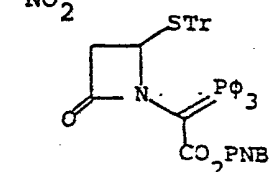


On traite une solution de 11,6 g (20,2 mmoles) de chlorazétidinone 4 dans 100 cm³ de THF distillé sur LAH avec 7,86 g (30,0 mmoles) de triphénylphosphine et 2,36 g (2,56 cm³, 22,0 mmoles) de 2,6-lutidine. On fait refluxer le mélange pendant 72 heures. On sépare le précipité par filtration et on le lave à l'éther. On lave la solution organique avec de l'acide chlorhydrique en solution aqueuse à 2 % et du bicarbonate en solution aqueuse à 5 % puis on la déshydrate sur du sulfate de magnésium. Par évaporation du solvant, on obtient un résidu qu'on purifie sur un tampon de 200 g de gel de silice. Le phosphorane désiré est élué avec un mélange de benzène et de 30, 40 et 50 % d'éther (11,4 g, 70,4 % ; point de fusion $201-202^{\circ}$).

Analyse :	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $C_{49}H_{40}N_2O_5SP$:	73,57	5,04	3,50	4,01
Trouvé :	73,58	4,91	3,44	3,87

$\nu_{C=O}$ ($CHCl_3$) 1740, ν phosphorane (1620, 1610),

ν_{NO_2} 1525.

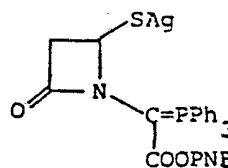
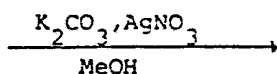
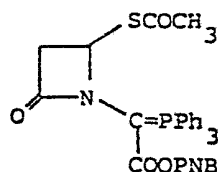


On dissout 1,6 g (2 mmoles) de 4-tritylmercapto-azétidinone 5 dans 20 cm³ de chlorure de méthylène et le solvant est chassé à 55-60°. On dissout le phosphorane 5 à 55-60° dans 32 cm³ de méthanol préalablement chauffé à 55-60°. Immédiatement après l'obtention d'une solution méthanolique du composé 6, on traite cette solution avec un mélange préchauffé (55-60°) de solution méthanolique de nitrate d'argent 0,15 M (16 cm³, 1,2 équivalent) et de pyridine (174 mg, 178 μ l, 2,2 mmoles, 1,1 équivalent). Le bain chauffant est retiré immédiatement après. Le mélange est agité à la température ambiante pendant 2 heures et à 0°C pendant une heure. Le mercaptide d'argent 6 est séparé par filtration, lavé deux fois avec du méthanol froid (0°C) puis trois fois à l'éther (1,12 g, 84,5 %; point de fusion: 130-135°, décomposition).

$\nu_{C=O}$ ($CHCl_3$) 1795, 1725 (épaulement), ν phosphorane (1620, 1605), ν_{NO_2} 1530.

EXEMPLE 7

1-(p-nitrobenzyloxycarbonylméthyltriphénylphosphoranyl)-4-(argento-mercaptidyl)-2-azétidinone



On dilue une solution de 1,796 g (3,0 mmoles) de phosphorane 7 dans 3 ml de chloroforme avec 90 ml de méthanol, on refroidit la solution à 0°C sous atmosphère d'azote et on la traite successivement avec 0,51 g (3,0 mmoles) de nitrate d'argent et 0,33 g (2,4 mmoles) de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel (protégé de la lumière) est agité à 0°C pendant 15 minutes, puis le bain de refroidissement est retiré et l'agitation est poursuivie pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à -10°C, agité pendant une heure et filtré ; le mercaptide d'argent est lavé successivement avec du méthanol froid et de l'éther ; 1,91 g, point de fusion : 138-145°C, décomposition. Spectre infrarouge ("nujol") cm^{-1} : 1748, 1620 et 1605. Un échantillon analytique a été obtenu par chromatographie préparative sur couche mince (acétate d'éthyle) ; point de fusion : 140-145°C, décomposition ;

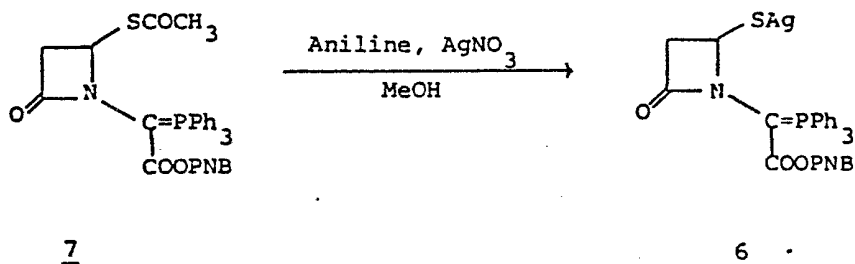
Analyse :

	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{SPAg}$:	54,31	3,65	4,22	4,83
Trouvé :	54,11	3,48	3,92	4,62

EXEMPLE 8

1-(p-nitrobenzyloxycarbonylméthyltriphénylphosphoranyl)-4-(argento-mercaptidyl)-2-azétidinone

A. Utilisation de l'aniline comme base

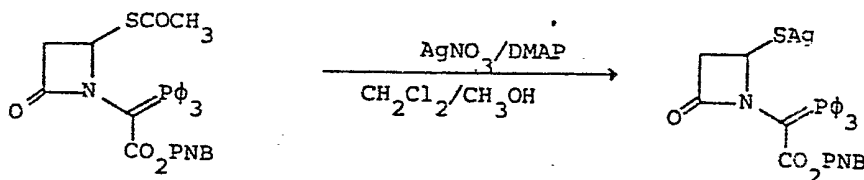


On dilue une solution de 1,8 g (3,0 mmoles) de phosphorane 7 dans 4 ml de chloroforme avec 90 ml de méthanol, on refroidit la solution à -15°C sous atmosphère d'azote et on la traite successivement avec 0,56 g (3,3

mmoles) de nitrate d'argent et 1,5 ml (16,5 mmoles) d'aniline. Le mélange réactionnel (protégé de la lumière) est agité à -15°C pendant une demi-heure puis le bain de refroidissement est retiré et l'agitation est poursuivie pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à -10°C et agité pendant une heure avant d'être filtré ; le mercaptide d'argent est lavé successivement avec du méthanol froid et de l'éther ; on obtient 1,55 g (77,9 %) de produit fondant à $114-115^{\circ}\text{C}$ en se décomposant. Spectre infrarouge ("nujol") cm^{-1} ; identique à celui du composé de l'exemple 7.

1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyl)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent

B. Utilisation de la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) comme base

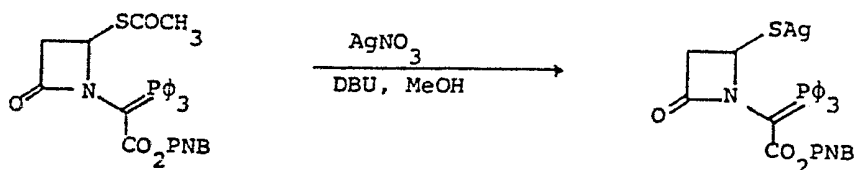


On purge à l'azote (5 à 10 minutes) une solution de 17,96 g (30 mmoles) du S-acétylphosphorane ci-dessus dans 450 ml de mélange de méthanol et de dichlorométhane à 1:2, on la refroidit à 5°C et on la traite successivement avec 5,35 g (31,5 mmoles) de nitrate d'argent et 3,85 g (31,5 mmoles) de 4-diméthylaminopyridine. On retire le bain de glace et on fait refluer énergiquement la solution pendant deux heures, puis on l'agite à la température ambiante pendant une heure. Le mélange réactionnel coloré est traité au charbon de bois, filtré et évaporé. Le résidu est redissous dans la quantité minimale de dichlorométhane et la solution est ajoutée goutte à goutte sous agitation à 300 ml de méthanol froid. Le sel d'argent précipité est recueilli par filtration, lavé à l'éther

et séché ; 18,1 g (91 %). Spectre infrarouge (CHCl_3)
 ν_{max} : 1745 (C=O du β -lactame) et 1607 cm^{-1} (C=O de
 l'ester).

5 1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitro-
benzyl)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent

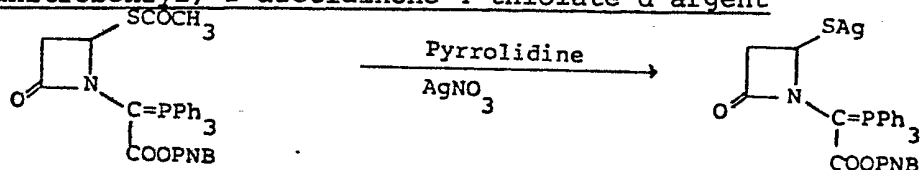
C. Utilisation du diazabicycloundécène (DBU) comme base



On dissout le S-acétylphosphorane ci-dessus
 (36,0 g, 0,060 mole) dans 120 ml de chlorure de méthylène.
 On évapore le solvant en vue d'obtenir une huile. Le
 10 résidu huileux formé est dissous dans 240 ml de méthanol
 tiède (35°C) et traité rapidement avec une solution
 méthanolique (420 ml) de nitrate d'argent (10,68 g,
 0,0628 mole). La solution (ou suspension) résultante est
 15 agitée à la température ambiante pendant 5 minutes, refroidie
 au bain de glace et additionnée, en une période de
 5 minutes, d'une solution de 8,96 ml (0,060 mole) de
 DBU dans 20 ml de méthanol. Le mélange est agité pendant
 5 minutes. La substance solide est filtrée, lavée une
 20 fois avec du méthanol froid (0°C) et de l'éther et déshydratée
 sous vide ; 37,0 g (93 %) ; spectre infrarouge
 (suspension dans le "nujol") ν_{max} (C=O) et 1600 cm^{-1}
 (phosphorane).

D. Utilisation de la pyrrolidine comme base

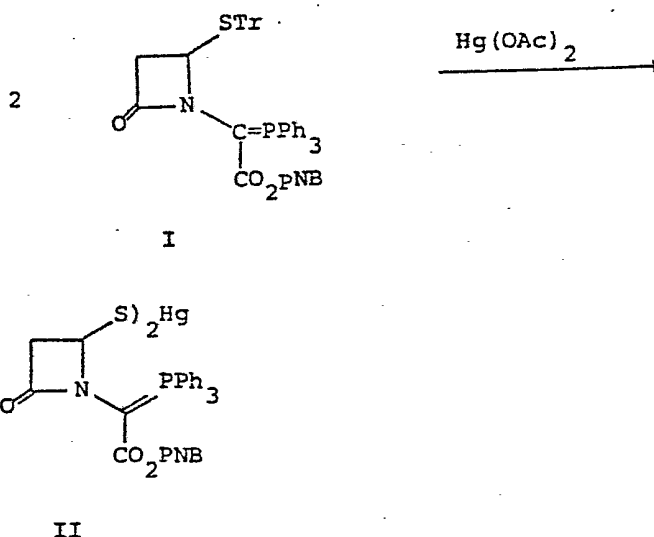
25 1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de
paranitrobenzyl)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent



On ajoute 4 ml de méthanol, une solution méthanolique de AgNO_3 (0,14N, 7,86 ml, 1,1 mmole) et une solution de pyrrolidine (0,92 ml, 1,1 mmole) dans 2 ml de méthanol à une solution froide (0°C) de 4-acétylthio-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyl)-2-azétidinone (0,60 g, 1,0 mmole) dans 2 ml de chlorure de méthylène. On retire le bain de refroidissement et on agite le mélange réactionnel pendant 1,75 heure, on le refroidit à -10°C , on l'agite pendant 0,25 heure et on le filtre. On lave la substance solide avec du méthanol froid et on la sèche sous vide ; on obtient 0,548 g (82,4 %) de composé fondant à 115°C . Spectre infrarouge ("nujol") $\nu_{\text{max}} = 1755$ (C=O) et 1600 cm^{-1} (aromatiques).

EXEMPLE 9

1-[2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyl]-2-azétinidone-4-thiolate
de mercure-(II)

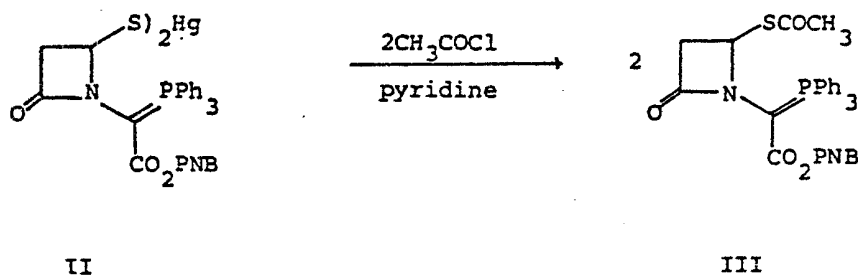


Une solution de 2,4 g (3 mmoles) du composé I dans 15 ml de dichlorométhane est refroidie à 5°C et traitée avec une solution d'acétate mercurique (0,525 g, 1,65 mmole) dans 15 ml de méthanol. Après agitation à 5°C pendant 2 heures, le solvant est évaporé et le résidu est redissous dans du dichlorométhane, puis la solution est lavée à l'eau froide. La solution organique, après

déshydratation sur du sulfate de magnésium et traitement au charbon de bois, est évaporée en donnant une mousse qui cristallise par trituration dans l'éther. Rendement : 1,73 g (91 %). Point de fusion : 123-127°C. Spectre infrarouge (CHCl_3) 1745 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$ β -lactame) 1608 cm^{-1} (phényle).

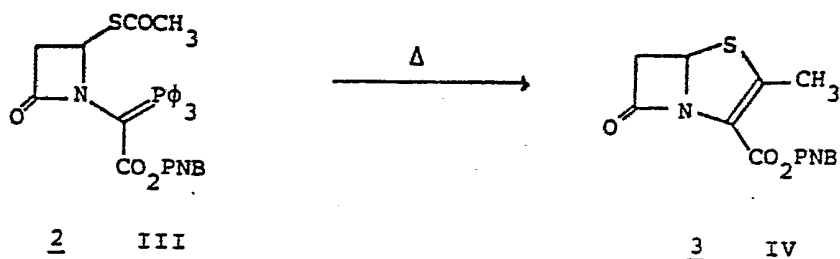
EXEMPLE 10

2-méthylpénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
(à partir du mercaptide intermédiaire)



Une solution de 262 mg (0,2 mmole) du composé II, 35 mg (0,44 mmole) de chlorure d'acétyle et 2 gouttes de pyridine dans 10 ml de dichlorométhane est agitée à 5°C pendant une heure. Le précipité de chlorure mercurique est ensuite séparé par filtration et le filtrat est lavé successivement avec de l'acide chlorhydrique dilué froid, de l'hydroxyde de sodium et finalement de la saumure. La solution organique est soumise à un courant d'hydrogène sulfuré pendant 2 minutes à 5°C et agitée à cette température pendant encore 10 minutes en vue de précipiter les dernières traces de sels mercuriques. Un peu de charbon de bois est ajouté au mélange de couleur noire qui est ensuite filtré sur un tampon de "Celite". L'évaporation du filtrat clair laisse 193 mg (80,7 %) de composé III sous la forme d'une substance mousseuse.

Spectre infrarouge (CHCl_3) 1755 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$ β -lactame) 1692 cm^{-1} (ν_{SCOCH_3}) 1620 cm^{-1} (phényle).

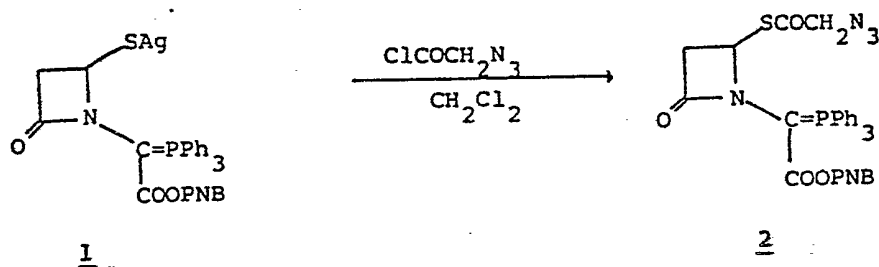
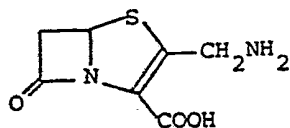


On fait refluer 75 mg (0,126 mmole) de phosphorane III dans 10 cm³ de toluène pendant 2,5 heures sous atmosphère d'azote. Par évaporation du solvant et purification du résidu, on obtient un dérivé cristallin (25 mg, 63 %) dont les caractéristiques physiques et spectrales concordent tout-à-fait avec celles du produit indiqué dans le titre.

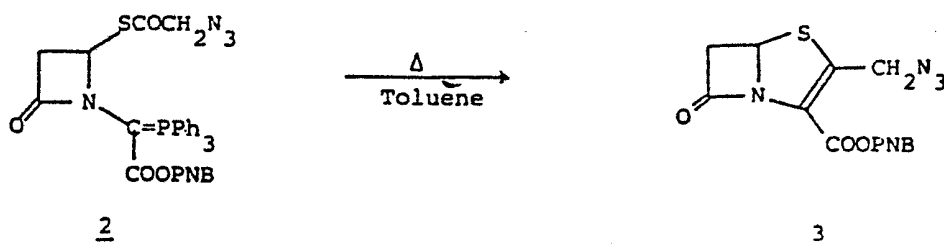
Le produit IV peut éventuellement être soumis à une hydrogénation catalytique (palladium à 30 % fixé sur "Celite") pour produire l'acide 3-carboxylique correspondant.

EXEMPLE 11

Acide 2-aminométhylpénem-3-carboxylique
(à partir du mercaptide intermédiaire)



Une solution de mercaptide d'argent 1 (1,25 g, 1,99 mmole) dans 15 ml de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'azote, est refroidie à 0°C et traitée par addition goutte à goutte d'une solution 2M de chlorure d'azido-acétyle dans 1,13 ml (2,26 mmoles) de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant une heure ; le bain de refroidissement est retiré et l'agitation est poursuivie pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur un tampon de "Celite" et les matières solides sont lavées avec 35 ml de dichlorométhane. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont rassemblés, lavés avec une solution de bicarbonate de sodium et de l'eau, déshydratés sur du sulfate anhydre de sodium et concentrés sous vide en donnant un sirop de couleur orangée que l'on purifie par chromatographie sur colonne (30 g de gel de silice "60", éluant = éther - 2 % d'acétate d'éthyle (200 ml), éther - 6 % d'acétate d'éthyle (200 ml) et éther - 20 % d'acétate d'éthyle (500 ml) ; volume des fractions recueillies : 10 ml). En rassemblant et en évaporant les fractions 49 - 80, on obtient 0,73 g (60,8 %) d'une poudre jaune fondant à 61 - 70°.



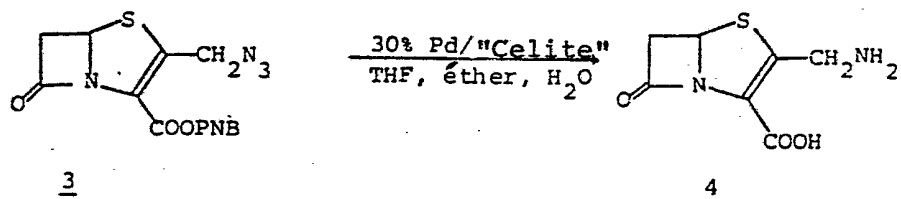
Une solution de phosphorane 2 (0,593 g, 0,93 mmole) dans 20 ml de toluène est chauffée à 105°C pendant une heure, refroidie à 23°C et concentrée en un composé semi-cristallin qui est purifié par chromatographie sur colonne (12 g de gel de silice "60", éluant : benzène (100 ml), benzène - 2 % d'éther (100 ml) et benzène - 4 % d'éther (100 ml) ; volume des fractions : 10 ml). Les fractions 18 à 26 rassemblées donnent par évaporation un sirop jaune

qui cristallise au repos ; 0,18 g (53,7 %), point de fusion 127-128°C. Résonance magnétique nucléaire (CDCl₃), 8,22 (2H, d, J_{Ho, Hm} = 8,8 Hz, Ho de p-nitrobenzyle), 7,60 (2H, d, J_{Hm, Ho} = 8,8 Hz, Hm de p-nitrobenzyle), 5,71 (1H, dd, J_{5,6 cis} = 3,6 Hz, J_{5,6 trans} = 2,1 Hz, H-5), 5,33 (2H, centre de ABq, J_{a,b} = 14,0 Hz, CH₂ de p-nitrobenzyle), 4,58 (2H, centre de ABq, J_{a,b} = 15,0 Hz, CH₂ sur C-2), 3,88 (1H, dd, J_{6,5 cis} = 3,6 Hz, J_{gém} = 16,5 Hz, H-6 cis) et 3,55 (1H, dd, J_{6,5 trans} = 2,1 Hz, J_{gém} = 16,5 Hz, H-6 trans).

Spectre infrarouge ("nujol") cm⁻¹ : 2115 et 2090 (N₃), 1780 (C=O de β-lactame) et 1685 (C=O de l'ester de p-nitrobenzyle).

Un échantillon analytique obtenu par chromatographie préparative sur couche mince présente les caractéristiques suivantes : point de fusion 127-128°C.

Analyse :	C %	H %	N %	S %
Calculé pour C ₁₄ H ₁₁ N ₅ O ₅ S :	46,54	3,07	19,37	8,87
Trouvé :	46,43	3,08	19,37	8,90



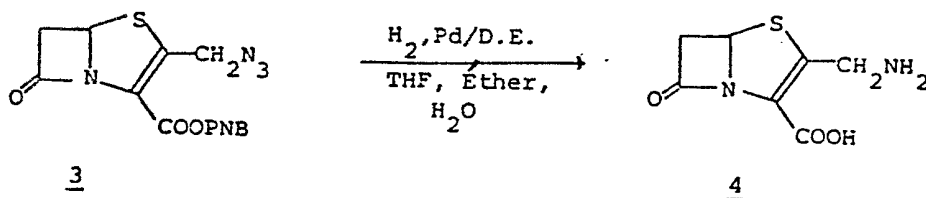
On ajoute successivement 6 ml d'éther, 6 ml d'eau et 0,18 g de palladium à 30 % sur "Celite" à une solution de 0,18 g (0,5 mmole) de pénem 3 dans 6 ml de tétrahydrofuranne. On hydrogène le mélange réactionnel sous pression de 2,1 bars à 23°C pendant 2 heures et demie et on le filtre sur un tampon de "Celite"; on lave le tampon avec de l'eau et on rassemble le filtrat et les liqueurs de lavage, on lave le tout avec un mélange d'éther et de THF et on le lyophilise pour obtenir 30 mg (30 %) de composé 4. [Les composés insolubles dans l'eau et dans l'éther sont dissous dans

du chloroforme et la solution organique est lavée à l'eau puis déshydratée sur du sulfate anhydre de sodium.

L'évaporation du solvant sous pression réduite donne 77 mg (42,8 %) du composé 3 de départ]. Résonance magnétique

5 nucléaire (DMSO-d-6) δ : 5,7 (double doublet, J_{5-6} cis = 3,5 Hz, J_{5-6} trans = 1,5 Hz, H-5). Spectre infrarouge ("nujol") cm^{-1} : 1775 (C=O du β -lactame) et 1615, 1585. Spectre ultra-violet : $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{max}}$: ($\epsilon = 2320$) et 307 ($\epsilon = 2685$).

10 Le composé 4 indiqué dans le titre a été obtenu également à partir du composé intermédiaire 3 d'après le schéma réactionnel suivant :



On ajoute du palladium à 30 % fixé sur de la terre de diatomées (4,8 g) à une solution de 2,4 g (6,89 mmoles) de pénem-3 dans un mélange de tétrahydrofuranne, d'éther et d'eau à 1:1:1 (165 ml). On hydrogène le mélange réactionnel à 23°C pendant 2,5 heures sous pression de 3,15 bars et on le filtre sur un tampon de "Celite". On rassemble le filtrat et les liqueurs de lavage, on les lave deux fois à l'éther, on les centrifuge et on les filtre plusieurs fois pour obtenir une solution claire qu'on lyophilise; on obtient 0,622 g (45 %) de produit lyophilisé. La cristallisation du composé est provoquée par l'addition de 0,8 ml d'eau ; la suspension est centrifugée et l'eau est éliminée en laissant une substance solide de couleur orangée. On lave deux fois cette substance solide avec de l'eau et on obtient après séchage une substance solide légèrement jaune, en quantité de 0,273 mg (19,8 %). Spectre ultraviolet $\lambda_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{max}}$: 307 ($\epsilon = 4318$) et 257 ($\epsilon = 2650$). On

recueille un peu de substance brute de départ (1,2 g, 50 %).
 Le composé (50 mg) peut aussi être purifié par chromatographie sur colonne ["Sephadex G10", dimensions de la colonne : 1,6 x 100 cm, débit : 10 ml/h, éluant : eau distillée ;
 5 volume des fractions : 1,5 ml, paramètre de détection : indice de réfraction]. Spectre ultra-violet $\lambda_{H_2O}^{max}$: 307 ($\epsilon = 3597$) et 255 ($\epsilon = 2424$).

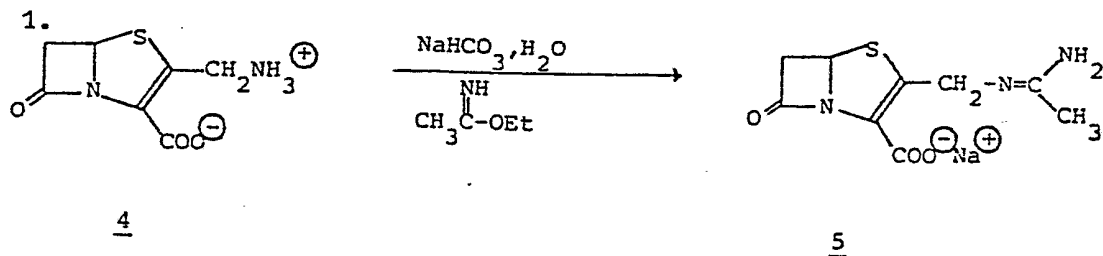
La stabilité du composé en solution aqueuse a été vérifiée comme suit :

10 Spectre ultra-violet :

6 h	307 ($\epsilon=3545$) et 255 ($\epsilon=2773$)
21 h	307 ($\epsilon=3467$) et 255 ($\epsilon=2411$)
28 h	307 ($\epsilon=3337$) et 254 ($\epsilon=2398$)
46 h	307 ($\epsilon=3259$) et 254 ($\epsilon=2398$)
70 h	307 ($\epsilon=3076$)
94 h	307 ($\epsilon=2842$)
170 h	307 ($\epsilon=1900$)

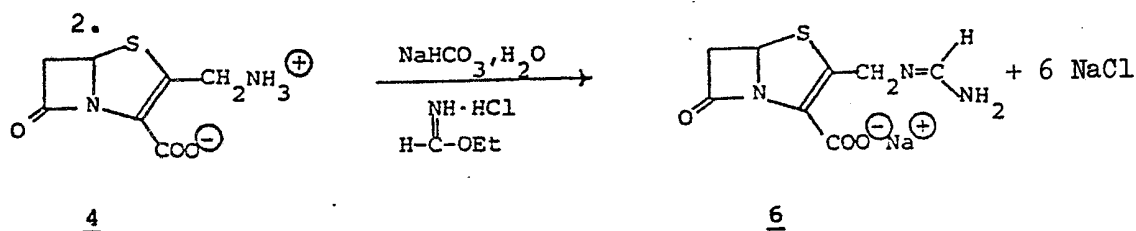
On maintient un échantillon du composé 4 à 23°C pendant 3 jours et on étudie le spectre ultraviolet :
 UV $\lambda_{H_2O}^{max}$: 307 ($\epsilon = 3055$) et 255 ($\epsilon = 2008$).

15 Le composé n° 4 a été converti comme décrit ci-dessous en deux autres dérivés de 2-pénem.



On traite une suspension du composé 4 (50 mg, 0,25 mmole) dans 0,5 ml d'eau distillée avec un équivalent de 21 mg de bicarbonate de sodium, puis on ajoute 21,8 mg (0,024 ml) d'acétimidate d'éthyle. On agite le mélange

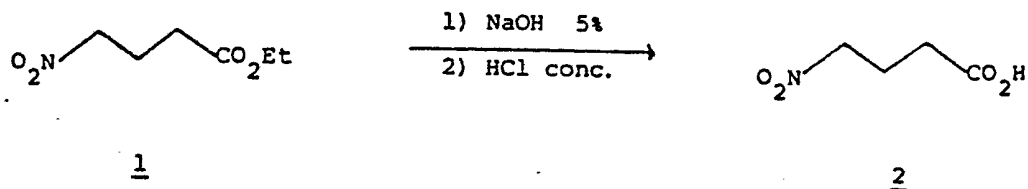
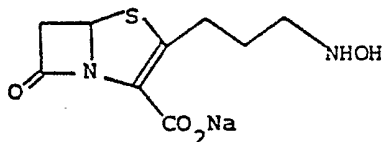
- réactionnel à 23°C pendant 20 minutes et on le lyophilise, ce qui donne 52 mg d'une substance solide jaune. Résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ : 5,7 (m, H-5) et 2,23 (large s, CH_3 de l'amidine). Spectre infrarouge (KBr) cm^{-1} : 1772 (C=O du β -lactame). Spectre ultraviolet $\lambda_{max}^{D_2O}$ $m\mu$: 305 (ϵ = 3116) et 253 (ϵ = 2525). Le composé n° 5 est chargé sur une colonne ("Sephadex G10", dimensions : 1,6 x 100 cm^{-1} , éluant : H_2O , détecteur : I.R., volume des fractions : 1,6 ml) et la lyophilisation des fractions intéressantes donne
- 23 mg (45 %) d'une poudre légèrement jaune. Spectre ultraviolet $\lambda_{max}^{H_2O}$ $m\mu$: 303 (ϵ = 2960) et 248 (ϵ = 2885).



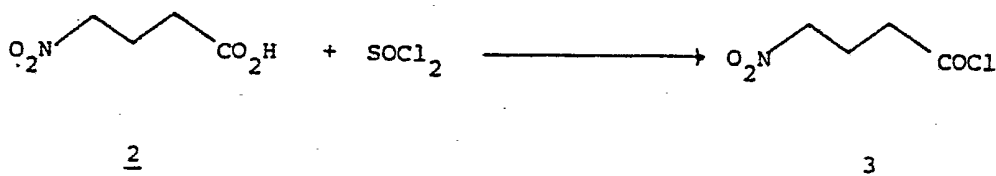
- Une suspension du composé 4 (50 mg, 0,25 mmole) dans 0,5 ml d'eau distillée est traitée avec 21 mg (0,25 mmole) de bicarbonate de sodium et agitée pendant 1,5 minute avant d'être additionnée (2 minutes) d'un mélange de 126 mg (1,5 mmole) de bicarbonate de sodium et de 164 mg (1,5 mmole) de chlorhydrate de formimide d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes à 23°C et lyophilisé en donnant
- une poudre de couleur orangée. Spectre ultraviolet : $\lambda_{max}^{H_2O}$ $m\mu$: 304 (ϵ = 2300).

EXEMPLE 12

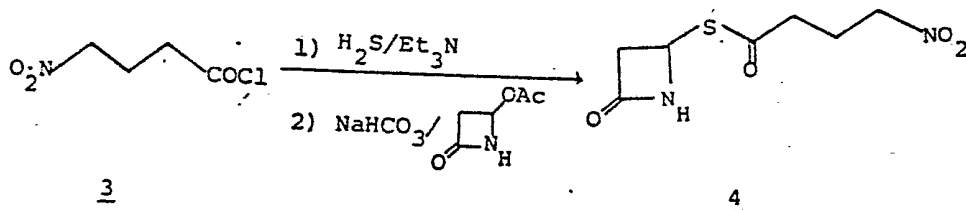
2-hydroxyaminopropylpénem-3-carboxylate de sodium



On ajoute 21,6 g (0,134 mole) d'ester 1 à 320 ml d'une solution aqueuse froide à 5 % d'hydroxyde de sodium. Le mélange résultant est agité à la température ambiante pendant 2 heures, puis concentré à un volume de 250 ml et acidifié à l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle (4 x 200 ml) et les extraits organiques sont déshydratés sur du sulfate de sodium. Par concentration à l'évaporateur rotatif, on obtient une huile. Rendement 13,2 g (75 %).

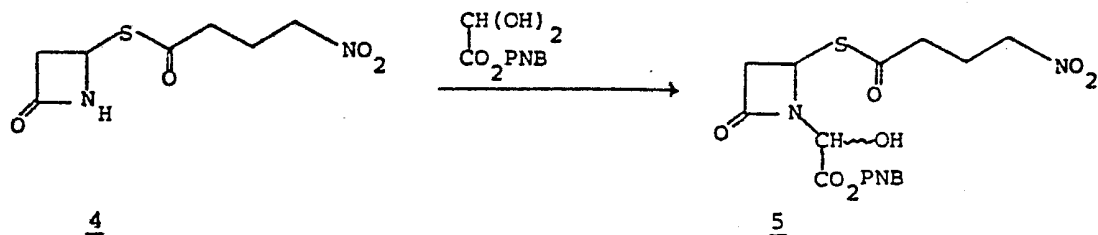


On agite pendant 2 heures à 30°C une solution de 13,2 g (0,1 mole) d'acide 2 dans 25 ml de SOCl_2 . Après évaporation du chlorure de thionyle, on distille le résidu à 76-78°C sous un vide de 0,2 mm de mercure. On obtient 8,8 g (58,3 %) d'un liquide incolore ; résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm : 2,40 (2H, m, β - CH_2) ; 3,15 (2H, t, α - CH_2) ; 4,50 (2H, t, γ - CH_2). Spectre infrarouge (sans dilution) : 1550 cm^{-1} (ν_{NO_2}) ; 1790 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$, chlorure d'acide).

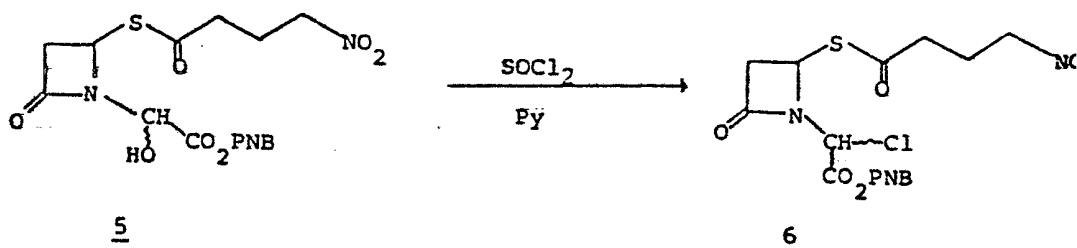


On ajoute rapidement une solution de 19,46 g (0,128 mole) de composé 3 dans 200 ml de chlorure de méthylène à une solution froide (0-10°), sous agitation, de 36 ml (0,256 mole) de triéthylamine dans 500 ml de chlorure de méthylène qui a été saturée d'hydrogène sulfuré

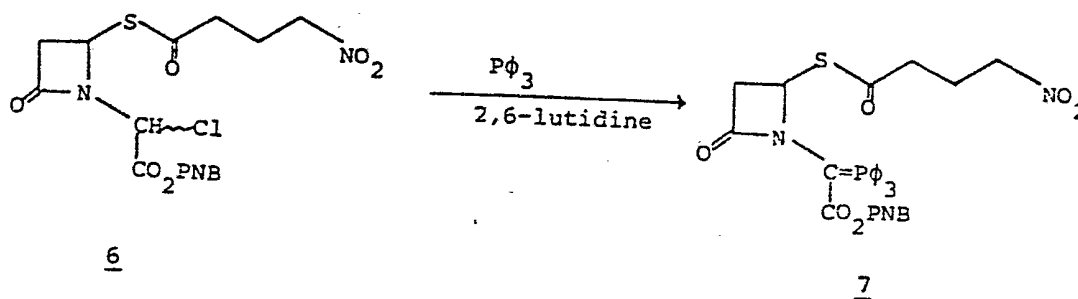
- à 0-5°. On agite le mélange à -10° pendant une heure puis on fait passer un courant d'azote dans la solution pour éliminer l'hydrogène sulfuré en excès. On lave le mélange avec de l'acide chlorhydrique à 10 %, on concentre l'extrait
- 5 organique à un volume d'environ 150 ml puis on ajoute 10,9 g de bicarbonate de sodium et 500 ml d'eau. On ajuste le pH à environ 7,5 avec du bicarbonate de sodium ou de l'acide chlorhydrique. Le mélange résultant est refroidi à 0°C et 16,8 g (0,13 mole) de 4-acétoxy-2-azétidinone
- 10 dans 20 ml d'eau sont ajoutés sous agitation énergique. Au bout de 4 heures, on extrait le mélange à l'acétate d'éthyle. On lave les extraits avec de l'acide chlorhydrique à 10 %, du bicarbonate de sodium saturé, de la saumure, on le déshydrate sur du sulfate de sodium et on l'évapore.
- 15 On purifie le résidu par chromatographie sur colonne (SiO₂ ; éluant = éther, puis éther + 5 % d'acétate d'éthyle), ce qui donne une huile qu'on fait cristalliser dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes pour obtenir 3,5 g (12,5 %) du composé 4 sous la forme d'une poudre blanche
- 20 (point de fusion : 45-47°C).



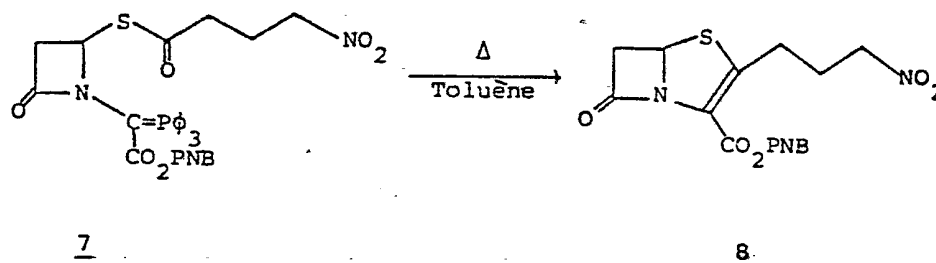
- On chauffe au reflux pendant 18 heures, en utilisant un séparateur de Dean et Stark rempli de tamis moléculaire de 4A, un mélange de 1,09 g, (5 mmoles)
- d'azétidinone 4 et de 1,2 g (5,25 mmoles) de glyoxylate de
- 25 p-nitrobenzyle hydraté dans 100 ml de benzène. Par évaporation du solvant, on obtient 2,1 g du produit 5 d'addition du glyoxylate, sous la forme d'une huile.



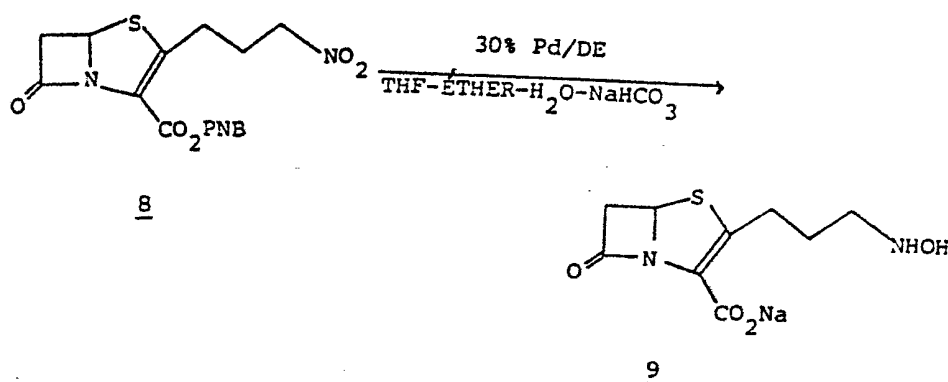
On dissout 2,1 g de glyoxylate d'azétidinone 5 dans 50 ml de tétrahydrofurane et on ajoute à la solution 0,57 ml (7 mmoles) de pyridine. On refroidit le mélange à 0°C et on y ajoute lentement 0,5 ml (7 mmoles) de SOCl_2 . On agite le mélange pendant une heure à 0°C puis on le filtre avant de l'évaporer à sec. Par filtration de cette matière sur un tampon de gel de silice, en utilisant le chlorure de méthylène, on obtient une mousse ; rendement : 1,9 g (85 %).



On ajoute 5,5 g (0,02 mole) de triphénylphosphine et 2,4 ml (0,02 mole) de 2,6-lutidine à une solution de 6,2 g (14 mmoles) de chlorazétidinone dans 300 ml de tétrahydrofurane. On chauffe le mélange à 45°C pendant 20 heures. Le chlorhydrate de lutidine est séparé par filtration et lavé à l'éther. Le filtrat est ensuite évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice et élué avec du dichlorométhane et un mélange à 1:1 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. Par évaporation de l'éluant, on obtient une substance solide blanche (2,9 g, 30 %).



On fait refluer pendant 2,5 heures 2,0 g (3 mmoles) de phosphorane 7 dans 150 ml de toluène. Par évaporation du solvant, on obtient une huile qu'on purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice éluée avec du dichlorométhane et un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle à 9:1. Par évaporation du solvant, on obtient un sirop qui cristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes sous la forme d'une substance solide blanche (0,82 g, 40,7 %).



On ajoute 10 ml d'eau, 10 mg (0,127 mmole) de bicarbonate de sodium et 50 mg de palladium à 30 % fixé sur de la terre de diatomées à une solution de 50 mg (0,127 mmole) d'ester 8 dans 25 ml de mélange de tétrahydrofuranne et d'éther à 2:3. On hydrogène le mélange réactionnel pendant 3 heures à 25°C sous pression de 3,5 bars, on le filtre sur un tampon de "Celite" et on lave le résidu à l'éther. La solution aqueuse est lyophilisée en donnant 30 mg de poudre jaune du composé hygroscopique.

EXEMPLE 13

Acide 6-éthyl-2-aminométhylpénem-3-carboxylique
(isomères cis et trans)



a. Cis-et trans-3-éthyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de p-nitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolates d'argent

Une solution de cis et trans 3-éthyl-1-(2'-phosphoranylidène-2'-acétate de p-nitrobenzyl)-4-acétylthio-2-azétidinones (1,88 g, 3,0 mmoles ; exemple 1, formule 7) dans 4 ml de chloroforme est diluée avec 90 ml de méthanol, refroidie à 0° et traitée successivement avec du nitrate d'argent en poudre fine (0,51 g, 3,0 mmoles) et du carbonate de potassium (0,33 g ; 2,4 mmoles). Le mélange est agité énergiquement pendant 15 minutes à 0°, 3 heures à la température ambiante et une heure à -10°C. Le mercaptide d'argent précipité est recueilli par filtration, lavé au méthanol et à l'éther puis séché sous vide. Le produit indiqué dans le titre est obtenu sous la forme d'une substance solide grisâtre fondant à 112-135° en se décomposant. $\nu_{C=O}$ 1750, 1620, 1605.

b. Cis-et trans-3-éthyl-1-(2'-phosphoranylidène-2'-acétate de p-nitrobenzyle)-4-azidoacétylthio-2-azétidinones

Une solution du mercaptide brut ci-dessus (1,31 g, 2 mmoles) dans 15 ml de dichlorométhane est refroidie à 0° et traitée, sous atmosphère d'azote, avec une solution 2 M de chlorure d'azidoacétyle dans le dichlorométhane (1,13 ml, 2,26 mmoles). Le mélange est agité à 0° pendant une heure et à la température ambiante pendant 5 heures. Les sels d'argent insolubles sont séparés par filtration sur "Celite" et lavés avec du dichlorométhane. Les filtrats rassemblés sont lavés avec une solution diluée de bicarbonate de sodium et de l'eau, déshydratés et concentrés. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur 35 g de gel de silice, l'élution étant effectuée avec un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle. Les fractions intéressantes sont concentrées en donnant un mélange de composés acylés cis et trans sous la forme d'une substance semi-solide pesant 0,62mg. ν (CDCl₃) : 2165, 1760, 1690, 1621 cm⁻¹.

c. Cis-et trans-2-azidométhyl-6-éthylpénem-3-carboxylates de p-nitrobenzyle

Une solution du phosphorane brut ci-dessus (0,60 g) dans 30 ml de toluène est maintenue à 105°C pendant une
 5 heure, refroidie et concentrée en laissant un résidu huileux qui est purifié par chromatographie sur colonne de 20 g de gel de silice éluée avec des proportions croissantes d'éther dans le benzène. Les fractions intéressantes sont concentrées en donnant les deux isomères cis et trans.
 10 Isomère cis : δ (ppm, CDCl_3) : 8,25 (2H, d, $J = 8,8$, Ho de paranitrobenzyle), 7,65 (2H, d, Hm), 5,93 (1H, d, $J = 4,1$, H-5), 5,38 (2H, quadruplet AB), $J = 14,0$, benzyle), 4,68 (2H, quadruplet AB, $J = 15,0$, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 3,4 (1H, m, H-6), 2,0 (2H, m, CH_2CH_3), 1,1 (3H, t, $J = 7,4$, CH_2CH_3).
 15 Isomère trans : δ (ppm, CDCl_3) : 8,18 (2H, d, $J = 8,8$, Ho), 7,59 (2H, d, Hm), 5,52 (1H, d, $J = 1,4$, H-5), 5,33 (2H, quadruplet AB, $J = 14,0$, benzyle), 4,58 (2H, quadruplet AB, $J = 15,0$, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 3,7 (1H, dt, $J = 1,4$, $J = 7,4$, H-6), 1,9 (2H, m, CH_2CH_3), 1,1 (3H, t, $J = 7,4$, CH_2CH_3).

20 d. Acide trans-2-aminométhyl-6-éthylpénem-3-carboxylique

On réduit à 23° pendant 2,5 heures sous pression initiale d'hydrogène de 2,1 bars un mélange de 0,20 g (0,5 mmole) de l'ester p-nitrobenzylique trans ci-dessus, 6 ml de THF, 6 ml d'éther, 12 ml d'eau et 0,20 g de
 25 palladium à 30 % sur "Celite". Le catalyseur est enlevé par filtration sur "Celite" et lavé à l'eau. Les filtrats rassemblés sont lavés avec un mélange d'éther et de THF et lyophilisés en donnant 12 g de l'acide trans brut. Par chromatographie sur une colonne de "Sephadex G-10" éluée avec
 30 de l'eau, on obtient 6 mg de l'acide trans pur sous la forme d'une poudre hygroscopique. $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1615 cm^{-1} . $\lambda_{\text{max}} = 306$ ($\epsilon = 3465$). δ (ppm, $\text{D}_2\text{O-DMSO}$) : 5,40 (1H, d, $J = 2,0$, H-5), 2,0 (2H, m, CH_2CH_3), 1,1 (3H, t, $J = 7,4$, CH_2CH_3).

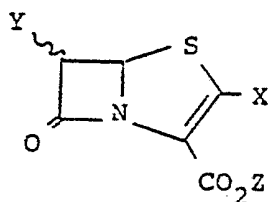
e. Acide cis-2-aminométhyl-6-éthylpénem-3-carboxylique

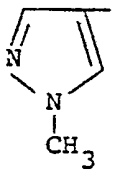
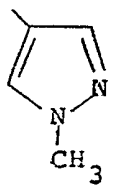
35 Par réduction de l'ester cis-p-nitrobenzylique de la manière décrite ci-dessus à propos de l'ester trans, on obtient le cis-acide sous la forme d'une poudre hygroscopique jaunâtre (13 %). $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1615 cm^{-1} . $\lambda_{\text{max}} 304$ ($\epsilon =$

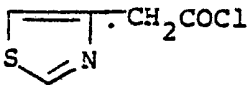
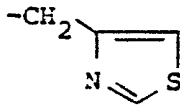
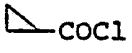
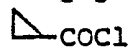
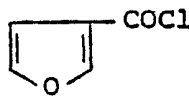
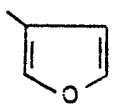
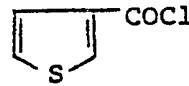
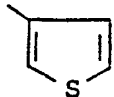
3563. δ (ppm, D_2O -DMSO) : 5,75 (1H, d, $J = 4,0$, H-5), 2,0 (2H, m, $\underline{CH_2CH_3}$), 1,1 (3H, t, $J = 7,4$, $CH_2\underline{CH_3}$).

EXEMPLE 14

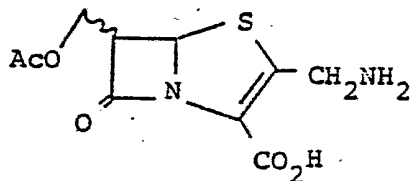
5 Les composés suivants peuvent être préparés conformément au mode opératoire général de l'exemple 13.



<u>Agent acylant</u>	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Z</u>
CH_3COCl	$-CH_3$	$-CH_3$	Na, H
Ac_2O	$-CH_3$	$-CH_3$	Na, H
$CH_3CO_2SO_2CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	Na, H
C_2H_5COCl	$-CH_3$	$-C_2H_5$	Na, H
$\emptyset CH_2COCl$	$-CH_3$	$-CH_2\emptyset$	Na, H
$\emptyset OCH_2COCl$	$-CH_3$	$-CH_2O\emptyset$	Na, H
 $COCl$	$-CH_3$		Na, H
 $COCl$	$-CH_3$		Na, H
$(CF_3CO)_2O$	$-CH_3$	$-CF_3$	Na
$C_2H_5O_2C-COCl$	$-CH_3$	$-CO_2Et$	Na
 $COCl$	$-CH_3$		Na, H

	-CH ₃		Na, H
N ₃ (CH ₂) ₂ COC1	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ NH ₂	H
N ₃ (CH ₂) ₃ COC1	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ NH ₂	H
NC(CH ₂) ₂ COC1	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ NH ₂	H
O ₂ N(CH ₂) ₃ COC1	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ NHOH	Na, H
N ₃ (CH ₂) ₄ COC1	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ NH ₂	H
N ₃ (CH ₂) ₂ OCH ₂ COC1	-CH ₃	-CH ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂	H
N ₃ (CH ₂) ₂ SCH ₂ COC1	-CH ₃	-CH ₂ S(CH ₂) ₂ NH ₂	H
AcNH(CH ₂) ₂ CO ₂ CO ₂ Et	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ NHAc	Na, H
CH ₃ COC1	-C ₂ H ₅	-CH ₃	Na, H
C ₂ H ₅ COC1	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	Na, H
ØCH ₂ COC1	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ø	Na, H
ØOCH ₂ COC1	-C ₂ H ₅	-CH ₂ OØ	Na, H
 COCl	-C ₂ H ₅		Na, H
N ₃ (CH ₂) ₂ COC1	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ NH ₂	H
N ₃ (CH ₂) ₃ COC1	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ NH ₂	H
O ₂ N(CH ₂) ₃ COC1	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ NHOH	Na, H
N ₃ (CH ₂) ₄ COC1	-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ NH ₂	H
CH ₃ COC1	iso-C ₃ H ₇	-CH ₃	Na, H
C ₂ H ₅ COC1	iso-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	Na, H
 COCl	iso-C ₃ H ₇		Na, H
	iso-C ₃ H ₇		Na, H
	iso-C ₃ H ₇		Na, H
ØCH ₂ COC1	iso-C ₃ H ₇	-CH ₂ Ø	Na, H
N ₃ CH ₂ COC1	iso-C ₃ H ₇	-CH ₂ NH ₂	H

$N_3(CH_2)_2COCl$	iso-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₂ NH ₂	H
$N_3(CH_2)_3COCl$	iso-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₃ NH ₂	H
$O_2N(CH_2)_3COCl$	iso-C ₃ H ₇	-(CH ₂) ₃ NHOH	Na, H.

EXEMPLE 15Acides cis- et trans-6-acétoxyméthyl-2-aminométhylpénem-3-carboxyliquesa. 3-acétoxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinones (isomères cis et trans)

- 5 On ajoute rapidement une solution de 4,7 g (25 mmoles) d'un mélange de 4-acétoxy-3-acétoxyméthyl-2-azétidinones cis et trans (exemple 2, composé 26) dans 200 ml d'eau à une solution sous agitation énergique de triphénylméthyl mercaptide de sodium (obtenue à partir de 55,2 g de triphénylméthylmarcaptan et de 9,6 g d'hydruure de sodium dans 300 ml de méthanol). On agite le mélange à la température ambiante pendant 4 heures et on recueille la matière solide par filtration, on la lave à l'eau et on la dissout dans du dichlorométhane. On lave la solution avec de l'acide chlorhydrique dilué, de l'eau, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et de l'eau, on la déshydrate et on
- 10
- 15

la concentre pour obtenir 85 % d'une substance solide qu'on utilise telle quelle dans l'expérience suivante.

b. cis-et trans-3-acétoxyméthyl-1-(2'-hydroxy-2'-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinones

5 On fait refluier une solution de 8,0 g (20 mmoles) de l'azétidinone ci-dessus et de 4,54 g (20 mmoles) de glyoxylate de p-nitrobenzyle dans 100 ml de benzène en utilisant un séparateur d'eau de Dean et Stark garni de tamis moléculaire de 3 A. Au bout de 24 heures, on ajoute
10 une seconde portion de 4,54 g de glyoxylate de p-nitrobenzyle et on continue de chauffer au reflux pendant 24 heures. On dilue le mélange à l'éther, on le lave avec une solution aqueuse à 5 % d'acide chlorhydrique, de l'eau, une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium puis
15 de l'eau. Par déshydratation et concentration, on obtient 100 % du mélange isomérique brut sous la forme d'une huile.

c. Cis-et trans-3-acétoxyméthyl-1-(2'-chloro-2'-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinones

Un mélange d'azétidinones venant de la partie b (12,2 g,
20 20 mmoles) et de pyridine (1,9 g, 24 mmoles) en solution dans 150 ml de THF déshydraté est refroidi à -15° et traité par addition goutte à goutte de chlorure de thionyle (2,86 g, 24 mmoles) sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité pendant 45 minutes à -15°, le précipité est séparé par
25 filtration et lavé au benzène et les filtrats sont concentrés en laissant une substance semi-solide (95 %).

d. cis-et trans-3-acétoxyméthyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinones

30 Un mélange de 12,6 g (20 mmoles) d'azétidinones de l'étape c, 7,8 g (30 mmoles) de triphénylphosphine et 2,6 cm³ (22 mmoles) de 2,6-lutidine dans 100 ml de THF est chauffé au reflux pendant 80 heures. La matière insoluble est enlevée par filtration et lavée à l'éther.
35 Les filtrats sont lavés avec une solution aqueuse à 2 % d'acide chlorhydrique, du bicarbonate de sodium en solution aqueuse à 5 %, puis de l'eau, et ils sont déshydratés et concentrés. Le résidu est dissous dans du benzène, la solution est filtrée lentement sur un tampon de gel de

silice (250 g) et le tampon est élué avec des proportions croissantes d'éther dans le benzène. Par concentration des fractions intéressantes, on obtient un mélange des composés indiqués dans le titre (65 %). $\nu_{C=O}$ 1740, $\nu_{C=P\phi_3}$ 1620, 1610, ν_{NO_2} 1525 cm^{-1} .

5 e. Cis-et²trans-3-acétoxyméthyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de p-nitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolates d'argent

10 Les azétidinones brutes venant de l'étape d (8,5 g, 10 mmoles) sont dissoutes dans du méthanol chaud (55-60°). Une solution chaude (55-60°) de 2,04 g (12 mmoles) de nitrate d'argent et de 0,87 g (11 mmoles) de pyridine dans 80 ml de méthanol est ensuite ajoutée. On laisse refroidir le mélange à la température ambiante en 2 heures et on agite pendant encore une heure à 0°. Le mercaptide d'argent est recueilli par filtration, lavé avec du méthanol refroidi à la glace, puis avec de l'éther (5,7 g, 82 %, fond en se décomposant). $\nu_{C=O}$ 1745, 1740, 1625 cm^{-1} .

20 f) Cis-et trans-3-acétoxyméthyl-4-azidoacétylthio-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de p-nitrobenzyle)-2-azétidinones

25 Le mercaptide d'argent ci-dessus (obtenu dans l'étape e ; 1,4 g, 2 mmoles) dans 15 ml de dichlorométhane donne, par traitement de la manière décrite dans l'exemple 28 avec 2,3 mmoles de chlorure d'azidoacétyle, 0,78 g d'une poudre de couleur jaune.

g) esters de p-nitrobenzyle d'acides cis-et trans-6-acétoxyméthyl-2-azidométhylpénem-3-carboxyliques

30 Une solution du phosphorane brut ci-dessus (0,70 mg) dans 35 ml de toluène est maintenue à 105° pendant une heure, refroidie et concentrée en donnant une huile qui est purifiée par chromatographie sur 25 g de gel de silice, l'élution étant effectuée avec des proportions croissantes d'éther dans le benzène. Les fractions intéressantes sont concentrées en donnant les isomères cis et trans du composé 35 indiqué dans le titre.

Isomère cis : δ (ppm, CDCl_3) : 8,5-7,5 (4H, aromatiques), 5,67 (1H, d, $J=5$, H-5), 5,31 (2H, quadruplet AB, CH_2 de benzyle), 4,50 (2H, quadruplet AB, CH_2N_3), 4,33 (2H, d, AcOCH_2), 4,26 (1H, dt, H-6), 2,0 (3H, s, CH_3).

- 5 Isomère trans : δ (ppm, CDCl_3) : 8,5-7,5 (4H, aromatiques), 5,62 (1H, d, $J = 2$, H-5), 5,33 (2H, quadruplet AB, CH_2 de benzyle), 4,40 (1H, dt, H-6), 4,50 (2H, quadruplet AB, CH_2N_3), 4,27 (2H, d, AcOCH_2), 2,0 (3H, s, CH_3).

- 10 h. Acide trans-6-acétoxyméthyl-2-aminométhylpénem-3-carboxylique

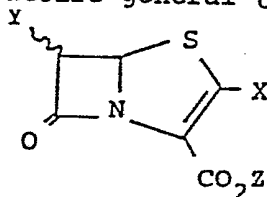
L'hydrogénation de l'isomère trans ci-dessus par le mode opératoire décrit dans l'exemple 28 donne le composé indiqué dans le titre. $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1740, 1616 cm^{-1} . λ_{max} 304 ($\epsilon = 3192$).

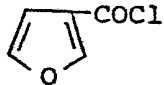
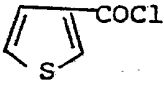
- 15 i. Acide cis-6-acétoxyméthyl-2-aminométhylpénem-3-carboxylique

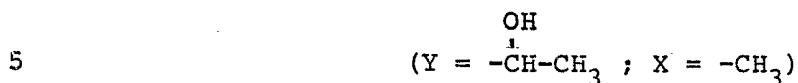
- 20 L'hydrogénation de l'isomère cis correspondant, de la manière décrite dans l'exemple 28, donne le composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance semi-solide hygroscopique instable.

EXEMPLE 16

Les composés suivants peuvent être préparés conformément au mode opératoire général de l'exemple 15.



Agent acylant	Y	X	Z
CH_3COCl	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-\text{CH}_3$	H
$\text{C}_2\text{H}_5\text{COCl}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H
$\triangle-\text{COCl}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$\triangle$	H
	$-\text{CH}_2\text{OAc}$		H
	$-\text{CH}_2\text{OAc}$		H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCl}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	H
$\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{COCl}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHOH}$	H
CH_3COCl	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	$-\text{CH}_3$	H
$\triangle-\text{COCl}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	$\triangle$	H
$\text{N}_3\text{CH}_2\text{COCl}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	$-\text{CH}_2\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCl}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H
CH_3COCl	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{OAc} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	H
$\text{N}_3\text{CH}_2\text{COCl}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{OAc} \end{array}$	$-\text{CH}_2\text{NH}_2$	H

EXEMPLE 17Sels de sodium des acides cis-et trans-6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxyliques

On ajoute 0,08 ml (0,57 mmole) de diisopropylamine à 0° et 0,75 ml (1,20 mmole) de n-butyllithium à -78° à une solution de 100 mg (0,54 mmole) d'acide 2-méthylpénem-3-carboxylique dans 8 ml de THF. Après agitation pendant 2 minutes à -78°, on ajoute 0,5 ml d'acétaldéhyde fraîchement distillé et on continue d'agiter pendant 10 minutes. On désactive le mélange réactionnel avec 10 ml de solution saturée de chlorure d'ammonium et on le lave à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée avec 18 ml d'acide chlorhydrique décinormal et extraite avec 3 x 20 ml d'acétate d'éthyle. En concentrant les phases déshydratées d'acétate d'éthyle, on obtient 49 mg d'une huile. On dissout cette huile dans de la méthylisobutylcétone et on traite la solution avec un excès de méthylhexanoate de sodium dans le même solvant. L'addition d'éther précipite les composés indiqués dans le titre sous la forme d'une substance solide amorphe blanche (25 mg).

15

20

25

δ (ppm, D₂O) : 5,6 - 5,83 (1H, m, H-5, cis et trans), 2,27 (3H, s, CH₃), 1,22 et 0,90 (3H, 2d, CH₃).

EXEMPLE 18Sel de sodium de l'acide cis-6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (Isomère "D")

On traite 100 mg d'acide 2-méthylpénem-3-carboxylique avec du LDCA et de l'acétaldéhyde comme décrit dans l'exemple 33. Le résidu (56 mg) obtenu après concentration des phases déshydratées d'acétate d'éthyle, est extrait à l'éther et la solution dans l'éther est concentrée en une huile (48 mg). Cette huile est transformée en un sel de sodium avec du méthylhexanoate de sodium de la manière décrite dans l'exemple 33. On obtient ainsi 29 mg d'une substance solide blanche qui est, d'après l'analyse, le sel

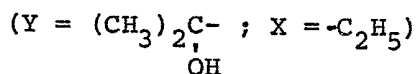
30

35

de sodium de l'acide cis-6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique contaminé avec un peu de 5-méthyl-1,3-thiazole-4-carboxylate de sodium. δ (ppm, DMSO- d_6) : 5,5 (1H, d, J = 4,1, H-5), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,02 (3H, d, J = 5,5, CH₃).

EXEMPLE 19

Sels de potassium des acides cis-et trans-6-(2'-hydroxy-2'-propyl)-2-éthylpénem-3-carboxyliques



En remplaçant dans le mode opératoire général de l'exemple 3, l'acide 2-méthylpénem-3-carboxylique utilisé dans cet exemple par une quantité équimolaire d'acide 2-éthylpénem-3-carboxylique, on obtient un mélange de sels de potassium. δ (ppm, DMSO- d_6) : 5,60 et 5,56 (1H, 2d, J = 4 et J = 2, H-5), 3,92 et 3,60 (1H, 2d, J = 4 et J = 2, H-6), 2,88 et 2,86 (2H, 2q, CH₂-CH₃), 1,47, 1,41, 1,36 et 1,32 (6H, 4s, CH₃), 1,2 et 1,4 (3H, 2t, CH₂CH₃). λ_{max} 257 (ϵ = 3705) et 302 (ϵ = 3815).

EXEMPLE 20

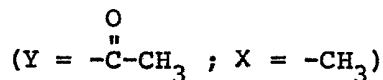
Sels de sodium des acides cis-et trans-6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthoxyméthylpénem-3-carboxyliques

On ajoute 0,08 ml (0,57 mmole) de diisopropylamine à 0° et 0,75 ml (1,20 mmole) de n-butyllithium à -78° à une solution d'acide 2-méthoxyméthylpénem-3-carboxylique (voir préparation 6 ; 116 mg, 0,55 mmole) dans 10 ml de THF. Après agitation pendant 2 minutes à -78°, on ajoute 0,5 ml d'acétaldéhyde fraîchement distillé et on continue d'agiter pendant 10 minutes. On désactive le mélange réactionnel avec 10 ml de solution saturée de chlorure d'ammonium et on le lave à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est acidifiée à l'acide chlorhydrique (0,1N, 18 ml) et extraite avec 3 x 20 ml d'acétate d'éthyle. La concentration des phases déshydratées d'acétate d'éthyle donne 53 mg d'une huile qui est convertie en un mélange des sels de sodium des composés indiqués dans le titre, comme décrit dans l'exemple 17. Poudre hygroscopique amorphe blanche

(21 mg). δ (ppm, D₂O) : 5,7-5,85 (1H, m, H-5, cis et trans) 3,38 (3H, 2s, OCH₃), 1,22 et 0,92 (3H, 2d, CH₃).
 $\nu_{C=O}$ 1770, 1600 cm⁻¹.

EXEMPLE 21

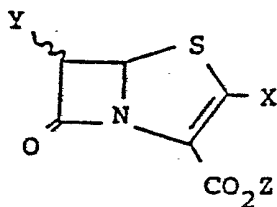
5 Sels de sodium des acides cis-et trans-6-acétyl-2-méthylpénem 3-carboxyliques



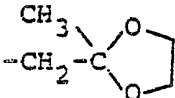
On ajoute 0,08 ml (0,57 mmole) de diisopropylamine à 0° et 0,75 ml (1,20 mmole) de n-butyllithium à -78° à une solution de 100 mg (0,54 mmole) d'acide 2-méthylpénem-3-carboxylique dans 10 ml de THF. Après agitation pendant 2 minutes à -78°, on ajoute 1 ml d'acétate d'éthyle et on continue d'agiter pendant 10 minutes. On désactive le mélange réactionnel avec 10 ml de solution saturée de chlorure d'ammonium et on le lave à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est soigneusement acidifiée à 0° par addition d'acide chlorhydrique décinormal et rapidement extraite avec 3 x 20 ml d'acétate d'éthyle. La concentration des extraits déshydratés donne 36 mg d'une huile qui est convertie en les composés indiqués dans le titre de la manière décrite dans l'exemple 17. δ (ppm, D₂O) : 5,90-6,10 (1H, 2d, J = 4, J = 2, H-5), 3,8 (1H, m, H-6 cis et trans), 2,34 et 2,27 (3H, 2s, CH₃), 2,12 et 2,0 (3H, 2s, CH₃).

EXEMPLE 22

Les composés suivants peuvent être préparés conformément aux modes opératoires généraux des exemples 3 à 5 et 17 à 21.

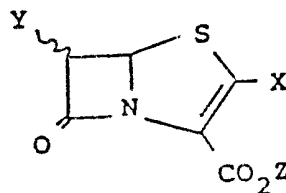


<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3 \end{array}$	K
-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{nBu} \end{array}$	Na
-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\emptyset \end{array}$	Na
-CH ₃	-CH ₂ OH	Na
-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CHCF}_3 \end{array}$	Na
-C ₂ H ₅	-SCH ₃	K
-C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
-C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	K
-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na

<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$	Na
$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	K
$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{C}-\emptyset \end{array}$	K
$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\emptyset \end{array}$	Na
$-\text{CH}_2\text{SCH}_3$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CHCH}_3 \end{array}$	Na
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{C}-(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	K

EXEMPLE 23

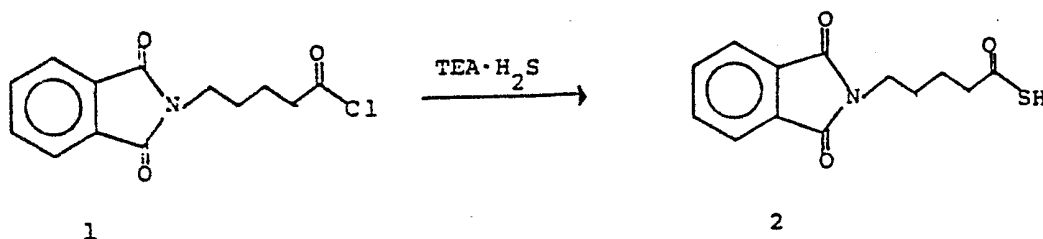
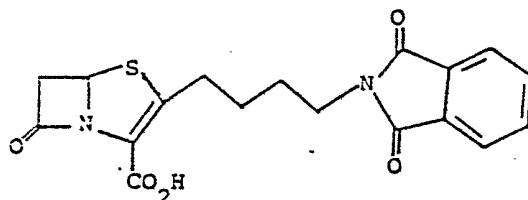
Les composés suivants peuvent être préparés conformément au mode opératoire général de l'exemple 3 :



<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
-H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CHCH}_3 \end{array}$	Na

<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
-H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\emptyset \end{array}$	K
-H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3 \end{array}$	Na
-H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-n-\text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	Na
-H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{CF}_3 \end{array}$	Na
-H	$-\text{CH}_2\text{OH}$	Na
-H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
-H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\emptyset \end{array}$	Na
-H	$-\text{SCH}_3$	K
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CHCH}_3 \end{array}$	Na
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\emptyset \end{array}$	K
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
$-\text{CH}_2\text{O}\emptyset$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
$-\text{CH}_2\text{O}\emptyset$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\emptyset \end{array}$	K
$-\text{CH}_2\text{O}\emptyset$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	K

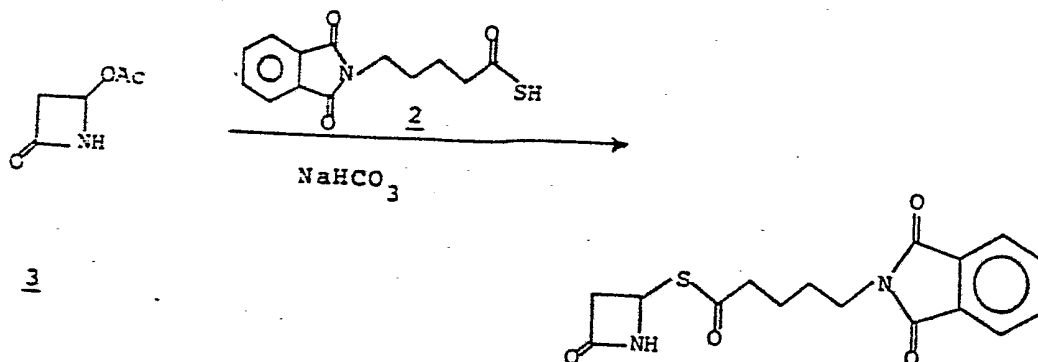
EXEMPLE 24

Acide 2-(4'-phthalimido-1'-butyl)pénem-3-carboxylique

On ajoute goutte à goutte à 0°C en une période de 30 minutes, une solution de 10,65 g (40,2 mmoles) du composé 1 ("Gabriel Ber." 41, 2010) dans du chlorure de méthylène (75 ml) à une solution d'hydrosulfure de triéthylamine, préparée au préalable par barbotage de H₂S gazeux dans une solution de 8,8 ml (63,7 mmoles) de triéthylamine dans 200 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange à 0°C pendant 15 minutes, puis à la température ambiante pendant 2 heures. On dilue la solution organique avec 125 ml de chlorure de méthylène et on la lave avec 2 x 15 ml d'acide chlorhydrique 1N, 2 x 15 ml d'eau et de la saumure. On la déshydrate sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant par détente pour obtenir 10,5 g (100 %) de composé 2 sous la forme d'une substance solide blanche fondant à 93-94°C. Résonance magnétique nucléaire (CDCl₃) δ 7,5-8 (4H, m) 4,47 (1H, large s), 3,5 - 3,9 (2H, m), 2,5 - 2,9 (2H, m), 1,4 - 1,9 (4H, m).

Analyse :

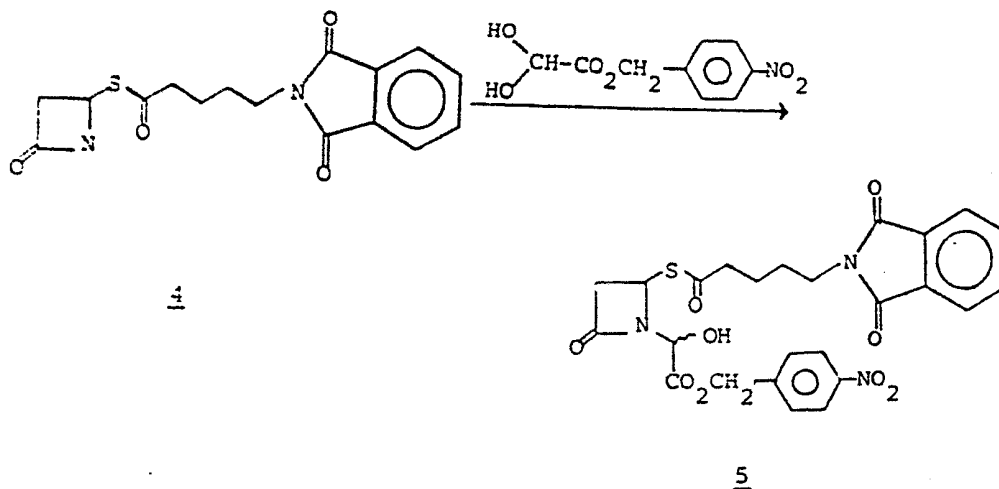
	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $C_{13}H_{13}NO_3S$:	59,29	4,97	5,32	12,17
Trouvé :	58,92	4,91	5,42	12,31

4

- On agite à la température ambiante sous atmosphère d'azote pendant 15 minutes une suspension de 3,04 g (11,6 mmoles) du composé 2 dans une solution de bicarbonate de sodium 1M (11,6 ml). On ajoute 1,5 g (11,6 mmoles) du composé 3 à la suspension et on agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 1,5 heure. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau puis extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est déshydratée et évaporée sous vide en donnant 3,82 g de substance solide 4 fondant à 95 - 96°C ; Spectre infrarouge ($CHCl_3$) 1775, 1710 cm^{-1} ; résonance magnétique nucléaire: δ 7,8 (4H, d, J = 2Hz), 7,05 (1H, large s), 5,25 (1H, dd, $J_{cis} = 5Hz$, $J_{trans} = 3Hz$), 3,5 - 3,0 (2H, m), 1,5-2,0 (4H, m).

Analyse :

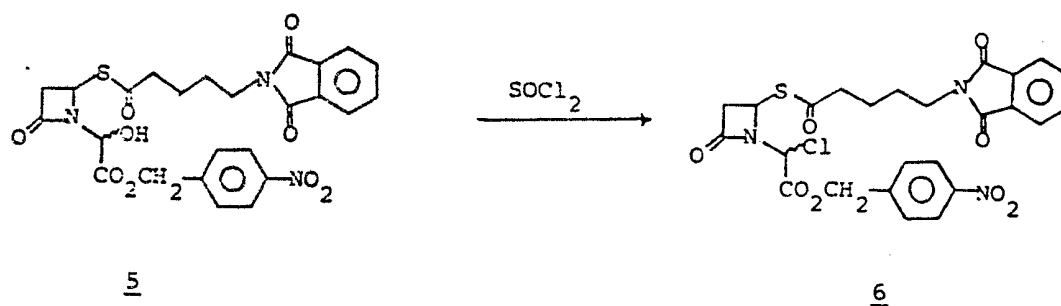
	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $C_{16}H_{16}N_2O_4S$:	57,62	4,85	8,43	9,64
Trouvé :	57,43	4,82	8,44	9,71



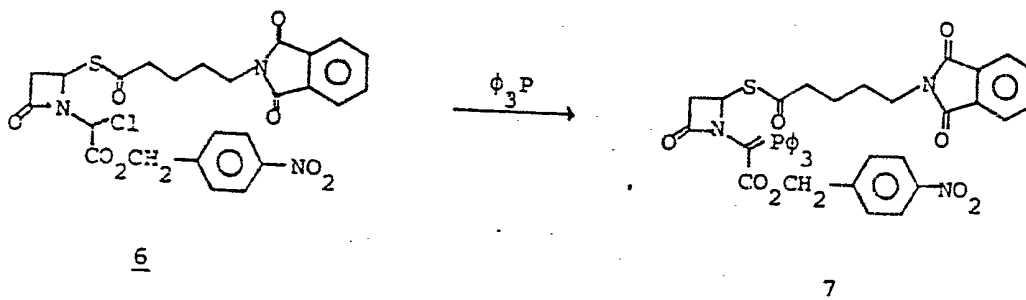
On fait refluer sous un condenseur de Dean et Stark garni de tamis moléculaire de 3 Å pendant 21 heures 30 ml d'une solution benzénique de composé 4 (3,0 g, 9,04 mmoles) et de 2,22 g (9,8 mmoles) de glyoxalate de p-nitrobenzyle. On obtient par évaporation du solvant 5,4 g du composé 5 sous la forme d'une huile (100 %). Spectre infrarouge (sans dilution) 3200 - 3600, 1770, 1710, 1525 cm^{-1} . Résonance magnétique nucléaire : (CDCl_3)

5 δ 8,21 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,75 (4H, d, $J = 2$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5,52 (1H, large s), 5,32 (3H, 2s), 4,55 (1H, large s), 3,5 - 3,7 (2H, m), 3,45 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 15$ Hz, $J_{\text{cis}} = 5$ Hz), 3,02 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 15$ Hz, $J_{\text{trans}} = 3$ Hz), 2,4 - 2,9 (2H, m), 1,4 - 2,0 (4H, m).

10

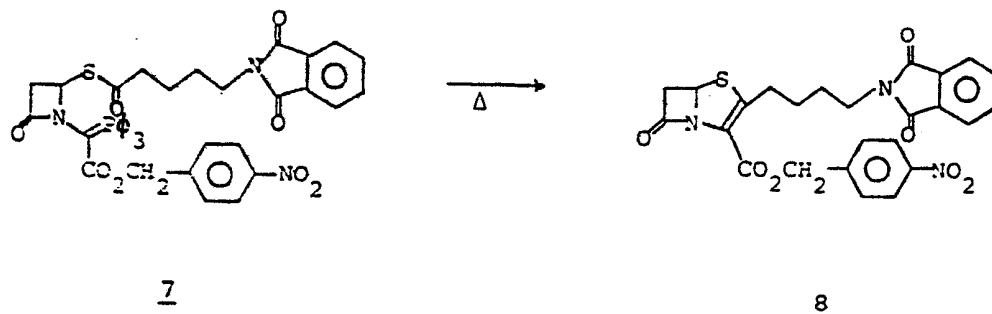


On traite 4,9 g (9,05 mmoles) de glyoxalate d'azé-
tidinone 5 à 0°C avec 15 ml de chlorure de thionyle
à 0°C pendant 0,5 heure et à la température ambiante
pendant 1 heure. L'excès de chlorure de thionyle est
co-distillé avec le benzène sous vide en donnant le
composé 6 sous la forme d'un sirop jaune (5,0 g (100 %)).
Résonance magnétique nucléaire (CDCl₃) δ 8,2 (2H, d, J =
9Hz), 7,72 (4H, large s), 7,60 (2H, d, J = 9Hz), 6,1
(1H, large s), 5,50 - 5,85 (1H, m), 5,32 (2H, 2s), 3,4 -
4,0 (2H, m), 3,1 - 3,3 (1H, m), 2,8-3,05 (1H, m), 2,50-
2,85 (2H, m), 1,5 - 1,9 (4H, m).



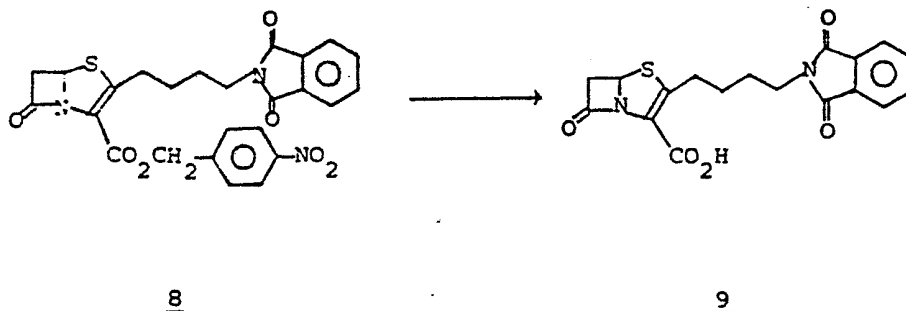
On traite une solution de 21,6 g (38,8 mmoles)
de composé 6 dans 85 ml de tétrahydrofurane (distillé
sur du LAH) avec 10,2 g (36,8 mmoles) de triphénylphosphine
et 5,0 ml (42,9 mmoles) de 2,6-lutidine pendant 18 heures
à 40°C. On dilue le mélange avec 30 ml de benzène et
d'éther à 1:1, on le lave à l'eau, avec de l'acide
chlorhydrique 1 N, du bicarbonate de sodium saturé et de
la saumure, puis on le déshydrate sur du sulfate de
magnésium. Par évaporation du solvant, on obtient une huile
de couleur brun foncé. On fait passer cette huile sur une
colonne de 700 g de gel de silice (benzène-éther) pour
obtenir 16,0 g (53 %) de composé 7 sous la forme d'une
huile épaisse. Résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)
δ 8,2 (2H, d, J = 9Hz), 7,8 (8H, d, J = 2 Hz), 7,52 (16H,
large s), 5,2 (1H, large s), 4,78 (1H, 2s), 4,30 - 4,52
(1H, m), 3,5 - 3,8 (2H, m), 2,8-3,5 (2H, m), 2,1-2,9 (4H, m)

1,5-1,9 (4H, m).



On fait refluer pendant 3 heures une solution de 5,0 g (6,4 mmoles) de phosphorane 7 dans 35 ml de toluène. On obtient par évaporation du solvant un résidu qu'on fait passer sur une colonne de 100 g de gel de silice.

5 Par élution au benzène puis à l'éther, on obtient 600 mg d'ester 8 sous la forme d'une huile. Spectre infrarouge (sans dilution) 1790, 1710, 1520 cm^{-1} . Résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ 8,22 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7,82 (4H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7,65 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 5,69 (1H, dd, $J_{\text{cis}} = 4\text{ Hz}$, $J_{\text{trans}} = 2\text{ Hz}$), 5,35 (2H, 2s), 4,12 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 16\text{ Hz}$, $J_{\text{cis}} = 4\text{ Hz}$), 3,50 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{trans}} = 2\text{ Hz}$), 3,1 - 3,8 (2H, m), 2,5 - 3,0 (2H, m), 1,4 - 2,0 (4H, m).

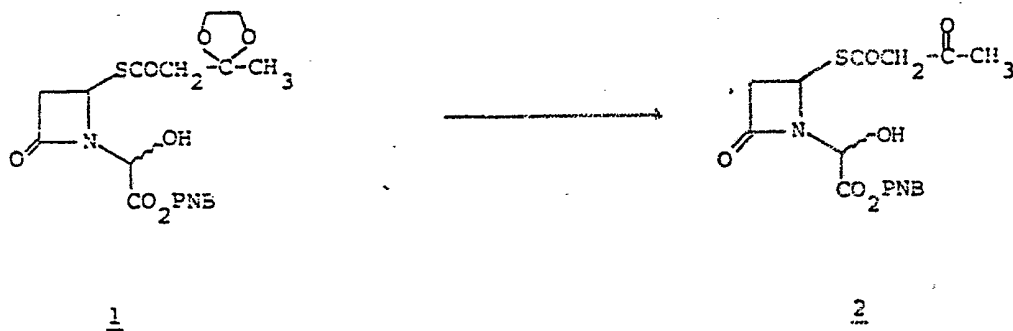
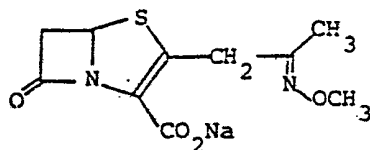


15 On hydrogène sur 190 mg de palladium à 30 % fixé sur de la terre de diatomées, dans un appareil de Parr à secousses sous pression d'hydrogène de 2,8 bars, un mélange de deux phases formé de 196 mg (0,39 mmole) de l'ester 8 dans 2 ml d'éther, 4 ml de tétrahydrofuranne et 32 mg (0,39 mmole) de bicarbonate de sodium dans 2 ml d'eau. Au

bout de 4,5 heures, on filtre le mélange sur un tampon de "Celite" et on lave le tampon avec de l'eau et du tétrahydrofurane. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont rassemblés et la phase organique est séparée. La solution aqueuse est lavée à l'éther, acidifiée avec trois fois 0,4 ml d'acide chlorhydrique 1N et extraite (après chaque addition d'une portion d'acide) avec 4 x 2 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate de magnésium et le solvant est chassé par évaporation en donnant 67 mg (47 %) de l'acide 9 sous la forme d'une substance solide jaune. Spectre infrarouge ("nujol") 1775, 1705, 1690 cm^{-1} . Résonance magnétique nucléaire (DMSO) δ 7,92 (4H, s), 5,71 (1H, dd, $J_{\text{cis}} = 4 \text{ Hz}$, $J_{\text{trans}} = 2 \text{ Hz}$), 3,90 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 16 \text{ Hz}$, $J_{\text{cis}} = 4 \text{ Hz}$), 3,47 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 16 \text{ Hz}$, $J_{\text{trans}} = 2 \text{ Hz}$), 3,3 - 4,3 (3H, m), 2,7-3,05 (2H, m), 1,5 - 2,0 (4H, m).

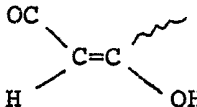
EXEMPLE 25

2-(acétonylméthyl-oxime)-pénem-3-carboxylate de sodium



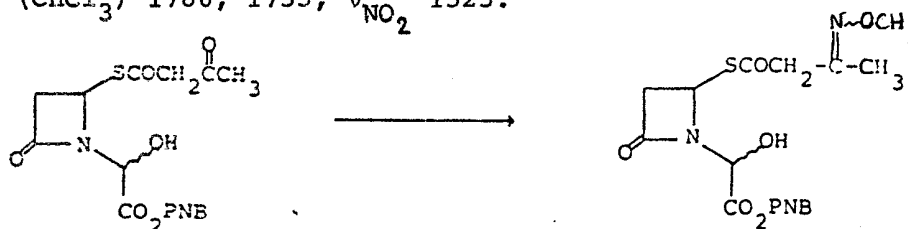
On traite 2,0 g (4,54 mmoles) du cétal 1 à 0° avec 20 cm³ de TFA à 95 % pendant 15 minutes. On dilue le mélange avec de la saumure et on l'extrait avec 4 fois 30 cm³ de chlorure de méthylène. Les extraits chlorométhyléniques sont lavés trois fois avec un mélange d'eau et de saumure, puis avec de la saumure, et ils sont déshydratés sur du sulfate de magnésium (1,44 g, 80 %).
 δ (ppm, CDCl₃) 8,27 (2H, d, J = 9, Hm aromatique), 8,60 (2H, d, J = 9, Ho aromatique), 5,70 - 5,25 (m, CH₂-PNB,

10

H-C-O, H-4, , 4,75 (1H, large s, OH), 3,76

15

(centre de ABq, CH₂-CO), 3,47 (partie de a dd, J₃₋₄ cis = 5, H-3), 3,05 (2H, 2dd, J_{gém} = 15, J₃₋₄ trans = 3, H-3), 2,30, 2,28 (1,67H, 2s, CH₃), 1,98 (1,33 H, s, CH₃)
 $\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1780, 1755, ν_{NO_2} 1525.



20

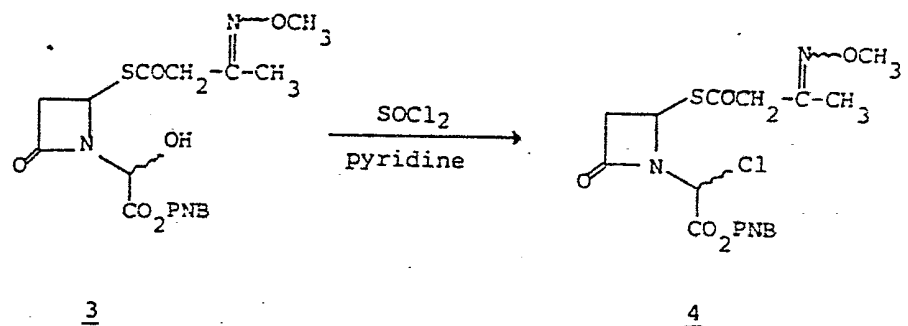
On traite à 0° sous atmosphère d'azote avec 334 mg (1,1 équivalent) de chlorhydrate de méthoxylamine, une solution chlorométhylénique (50 cm³) de cétone 2 (1,44 g, 3,63 mmoles). On ajoute ensuite goutte à goutte au mélange 367 mg (0,51 cm³, 1 équivalent) de triéthylamine. On l'agite ensuite à la température ambiante pendant 18 heures. On dilue le mélange réactionnel avec du chlorure de méthylène, on le lave deux fois avec un mélange d'eau et de saumure, puis à la saumure, et on le déshydrate sur du sulfate de magnésium (1,52 g, 98 %).

25

30

Résonance magnétique nucléaire δ (ppm, CDCl₃) 8,12 (2H, d, J=8, Hm aromatique), 8,40 (2H, d, J = 8, Ho aromatique), 5,50-5,05 (4H, m, CH₂-PNB, H-4, H-C-O), 3,80-3,60 (m, OCH₃, partie de H-3 cis, partie de OH), 3,55-270 (m, partie de H-3 cis, H-3 trans, CH₂CO, partie

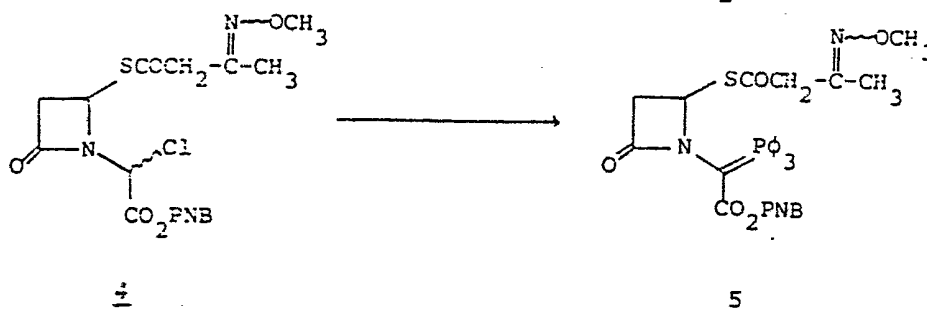
de OH), 1,97, 1,90, 1,88 (3H, 3s, CH₃). $\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1770, 1750, 1690.



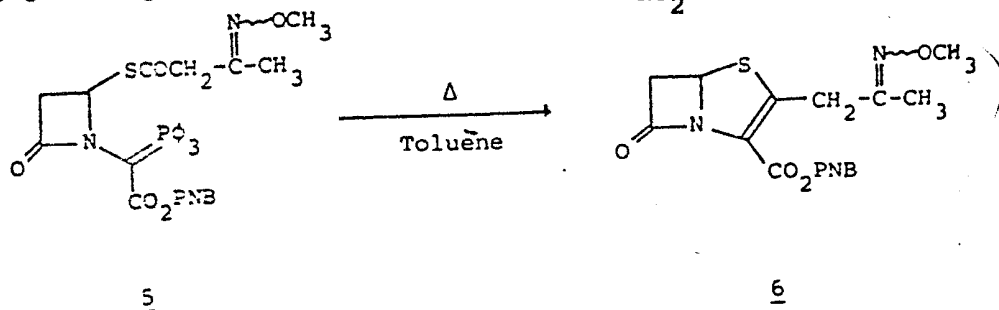
On traite une solution froide (-15°C) dans le THF (20 cm³, distillée sur LAH) de 1,52 g (3,57 mmoles) d'azétidinone 3 en y ajoutant goutte à goutte 325 mg (0,332 cm³, 4,10 mmoles, 1,15 équivalent) de pyridine et 488 mg (0,299 cm³, 4,10 mmoles, 1,15 équivalent) de chlorure de thionyle sous atmosphère d'azote. On agite le mélange pendant 15 minutes à -15°. On sépare la substance solide par filtration et on la lave au benzène. On concentre par évaporation la solution résultante. On reprend le résidu dans du benzène et on traite la solution avec du charbon de bois (1,2 g, 76 %).

δ (ppm, CDCl₃) 8,23 (2H, d, Hm aromatique), 7,80 (2H, d, Ho aromatique), 6,12, 6,08 (1H, 2s, H-C-Cl), 5,75 - 5,55 (1H, m, H-4), 5,40, 5,30 (2H, 2s, CH₂-PNB), 3,95 - 3,80 (3H, 3s, OCH₃), 3,80 - 2,95 (4H, m, 2H-3, CH₂-CO), 2,00 - 1,85 (3H, 4s, CH₃).

$\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1790, 1765 (épaulement), 1700, ν_{NO_2} 1530.

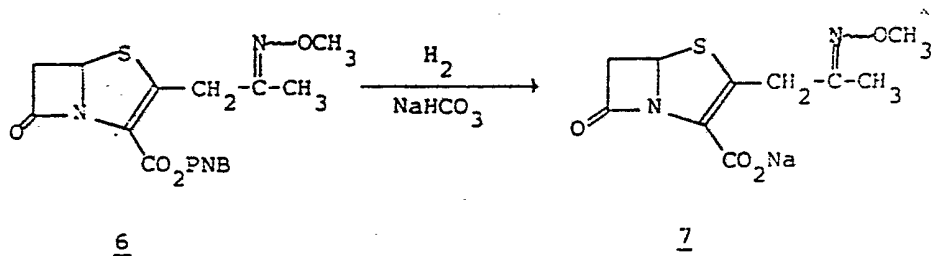


- On traite une solution dans le THF (20 cm³, distillé sur LAH) de 1,2 g (2,70 mmoles) de chlorazétidinone 4 avec 1,06 g (4,05 mmoles, 1,5 équivalent) de triphénylphosphine et 318 mg (0,346 cm³, 2,97 mmoles, 1,1 équivalent) de 2,6-lutidine. On agite le mélange pendant 4 jours à la température ambiante sous atmosphère d'azote. On le dilue à l'acétate d'éthyle, on le lave avec de l'acide chlorhydrique aqueux à 2 %, de l'eau, du bicarbonate de sodium aqueux à 2 %, de l'eau puis de la saumure.
- On déshydrate ensuite la solution sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant. On purifie le produit brut de formule 5 sur une colonne de gel de silice (10 parties en poids) (acétate d'éthyle, 770 mg, 45 %).
- $\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1755, 1695, ν 1630 - 1610, ν_{NO_2} 1525.



- On fait refluer 700 mg (1,05 mmole) de phosphorane 5 dans du toluène pendant 4,5 heures. On obtient par évaporation du toluène un résidu qu'on fait passer sur une colonne de gel de silice (rapport 1:15) (4 % d'éther-benzène). On obtient 251 mg (62 %) du composé 6 sous la forme d'une substance cristalline fondant à 116-125°.

- Analyse :
- | | C % | H % | N % |
|--|-------|------|-------|
| Calculé pour C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₆ S : | 52,17 | 4,38 | 10,74 |
| Trouvé : | 51,15 | 4,18 | 10,33 |
- δ (ppm, CDCl₃) 7,70 (2H, d, Hm aromatique), 7,12 (2H, d, Ho aromatique), 5,00 (2H, s, CH₂PNB), 4,85 (1H, m, H-5), 3,75 - 2,70 (7H, m, CH₃O, CH₂, H-6), 1,77, 1,72, 1,65 (3H, s, CH₃).
- $\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1787, 1742, 1705, ν_{NO_2} 1530.
- Spectre ultra-violet (EtOH) $\lambda_{\max}$ 318 (ϵ = 8420), 262 (ϵ = 12 539).

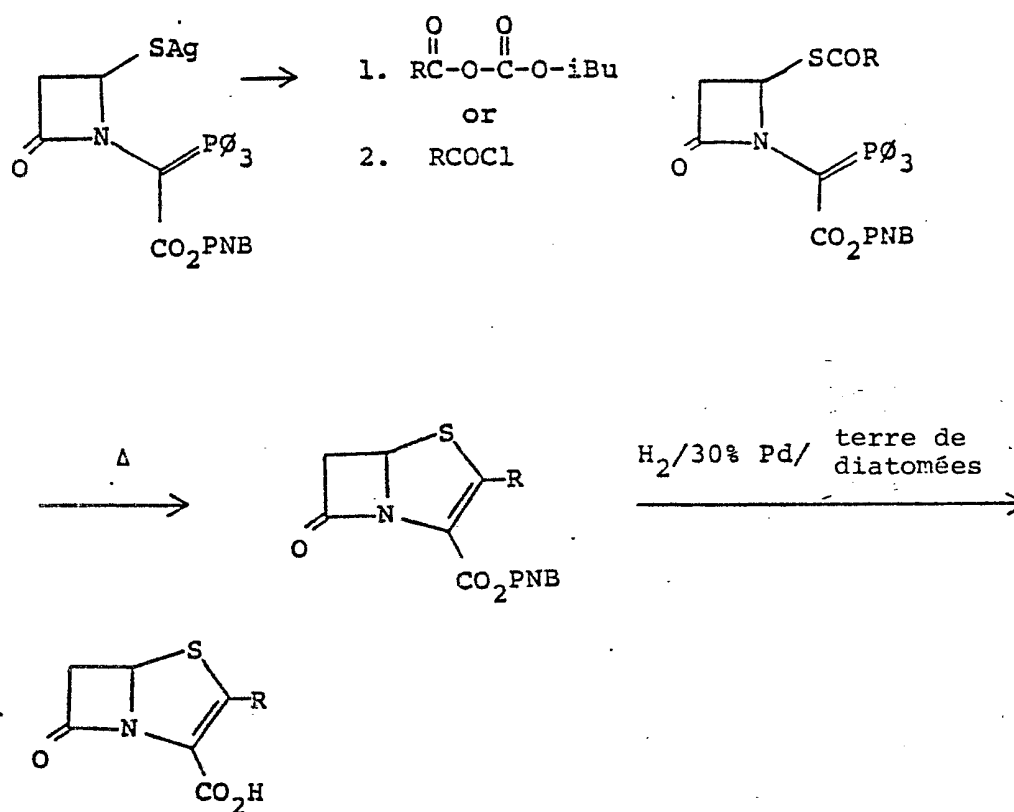


On agite par secousses dans un hydrogénateur de Parr pendant 3 heures sous pression d'hydrogène de 2,45 bars, en utilisant comme catalyseur 200 mg de palladium à 30 % sur "Celite", un mélange de 151 mg (0,386 mmole) de l'ester 6 dans 20 cm³ de THF, 40 cm³ d'éther et 32 mg (0,381 mmole) de NaHCO₃ dans 20 cm³ d'eau. On sépare le catalyseur par filtration et on le lave à l'eau et à l'éther. Le mélange aqueux résultant est lavé avec trois fois 60 cm³ d'éther et lyophilisé (32 mg, 30 %).

δ (ppm, DMSO) 5,50 (m, H-5), 3,75 (s, OCH₃), 0,77 (s, CH₃).
 $\nu_{\text{C=O}}$ (suspension dans le "nujol") 1770, 1600, 1400.
 Spectre ultra-violet (H₂O) λ_{max} 300 ($\epsilon = 2\ 800$), 255 ($\epsilon = 2400$).

EXEMPLE 26

Les composés de 2-pénem suivants peuvent être préparés par acylation de 1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl-méthyltriphénylphosphoranyl)-4-(argento-mercaptyle)-2-azétidinone avec l'agent acylant convenablement choisi, suivie d'étapes de cyclisation et d'élimination du groupe protecteur. Le schéma réactionnel général est illustré ci-dessous :



Pour la variante 1 : utiliser $\text{RCO}_2\text{H} + \text{iBuCOCl}$
 pour la variante 2 : utiliser $\text{HCl} + \text{PCl}_5 + \text{RCO}_2\text{H}$.

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(4-aminobutyl)- pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	acide 2-(1-aminoéthyl)- pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	acide 2-(1-aminopropyl)- pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	acide 2-(1-amino-2-méthyl- propyl)pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \emptyset \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	acide 2-(1-aminobenzyl)- pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\emptyset \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	acide 2-(1-amino-2-phényl- éthyl)-pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCH}_2\emptyset-\text{NO}_2-\text{p} \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	Acide 2-(1-amino-2-hydroxy- éthyl)-pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\emptyset-\text{NO}_2-\text{p} \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	acide 2-(1-amino-2-carboxy- éthyl)-pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	acide 2-(1-amino-2-carbamoyl- éthyl)-pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	acide 2-(1-amino-3-méthyl- thiopropyl)-pénem-3- carboxylique
$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_4\text{NHCO}_2\text{CH}_2\emptyset \\ \\ \emptyset\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (les 2 formes D et L)	1	acide 2-(1,5-diaminopentyl)- pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}$	1	acide 2-[(méthylamino)- méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}$	1	acide 2-[2-(méthylamino)- éthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}$	1	acide 2-[3-(méthylamino)- propyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}$	1	acide 2-[4-(méthylamino)- butyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \end{array}$	1	acide 2-[(éthylamino)méthyl]- pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \end{array}$	1	acide 2-[2-(éthylamino)- éthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \end{array}$	1	acide 2-[3-(éthylamino)- propyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \end{array}$	1	acide 2-[4-(éthylamino)- butyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{Ø} \\ \end{array}$	1	acide 2-[(phénylamino)- méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ $\begin{array}{c} \text{Ø} \\ \end{array}$	1	acide 2-[2-(phénylamino)- éthyl]pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\text{ØCH}_2\text{OCONH}\overset{\text{Ø}}{\underset{ }{\text{CH}_2}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	Acide 2-[3-(phénylamino)-propyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONH}\overset{\text{Ø}}{\underset{ }{\text{CH}_2}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(phénylamino)-butyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(acétylamino)méthyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(acétylamino)-éthyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(acétylamino)-propyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(acétylamino)-butyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(benzoylamino)-méthyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(benzoylamino)-éthyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(benzoylamino)-propyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(benzoylamino)-butyl]-pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\emptyset\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(glycinamido)-méthyl]-pénem-3-carboxylique
$\emptyset\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(glycinamido)-éthyl]-pénem-3-carboxylique
$\emptyset\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(glycinamido)-propyl]-pénem-3-carboxylique
$\emptyset\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(glycinamido)-butyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{H}_2\text{NCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(uréidométhyl)pénem-3-carboxylique
$\text{H}_2\text{NCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(2-uréidoéthyl)-pénem-3-carboxylique
$\text{H}_2\text{NCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(3-uréidopropyl)-pénem-3-carboxylique
$\text{H}_2\text{NCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(4-uréidobutyl)-pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{NHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(méthylcarbamoyl-amino)-méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-méthylcarbamoyl-amino)-méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-méthylcarbamoyl-amino)-propyl]pénem-3-carboxylique

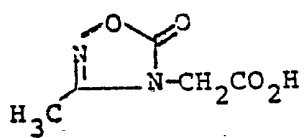
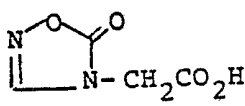
<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\text{CH}_3\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(méthylcarbamoyl-amino)-butyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØNHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(phénylcarbamoyl-amino)-méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØNHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-phénylcarbamoyl-amino)-éthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØNHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(phénylcarbamoyl-amino)-propyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØNHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(phénylcarbamoyl-amino)-butyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(acétylcarbamoyl-amino)-méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(acétylcarbamoyl-amino)-éthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(acétylcarbamoyl-amino)-propyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(acétylcarbamoyl-amino)-butyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCONHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(benzoylcarbamoyl-amino)-méthyl]pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\emptyset\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(benzoylcarbamoyle-aminoéthyl]pénem-3-carboxylique
$\emptyset\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(benzoylcarbamoyle-amino)-propyl]pénem-3-carboxylique
$\emptyset\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(benzoylcarbamoyle-amino)-butyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{OCONHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(carbométhoxycarbamoyle-amino)méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(carbométhoxycarbamoyle-amino)éthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(carbométhoxy-carbamoylamino)propyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(carbométhoxy-carbamoylamino)butyl]pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(2-triméthylsilyléthyloxy-carbonylcarbamoyle-amino)méthyl]pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHCONHCH}_2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(2-triméthylsilyléthyloxy-carbonyl-carbamoyl-amino)-éthyl]pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHCONHCH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(2-triméthylsilyléthyloxy-carbonyl-carbamoyl-amino)propyl]pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHCONHCH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(2-triméthylsilyléthyloxy-carbonyl-carbamoyl-amino)-butyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[méthylthiothiocarbonylamino)méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(méthylthiothiocarbonylamino)éthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(méthylthiothiocarbonylaminol propyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(méthylthiothiocarbonylamino)butyl]pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(méthanesulfonyl-amino)-méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(méthanesulfonyl-amino)-éthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(méthanesulfonyl-amino)-propyl]pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(méthanesulfonyl-amino)butyl]pénem-3-carboxylique
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(benzènesulfonyl-amino)-méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{H}_3\text{CNHC(=S)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[2-(N-méthylthiocarbamoylamino)éthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{H}_3\text{CNHC(=S)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[3-(N-méthylthiocarbamoylamino)propyl]pénem-3-carboxylique
$\text{H}_3\text{CNHC(=S)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[4-(N-méthylthiocarbamoylamino)butyl]pénem-3-carboxylique

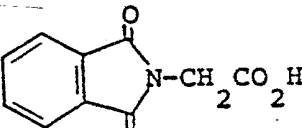
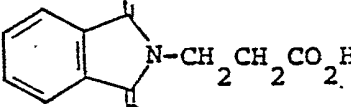
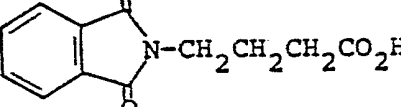
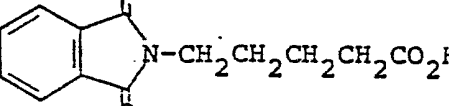
<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{ØNHCNHCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[(N-phénylthio-carbamoylamino) méthyl] pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{ØNHCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[2-(N-phénylthio-carbamoylamino) éthyl] pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{ØNHCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[3-(N-phénylthio-carbamoylamino) propyl] pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{ØNHCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[4-(N-phénylthio-carbamoylamino) butyl] pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HO} \quad \text{O} \quad \text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[(guanylamino) méthyl] -pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HO} \quad \text{O} \quad \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[2-(guanylamino) éthyl] -pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HO} \quad \text{O} \quad \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[3-(guanylamino) propyl] -pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HO} \quad \text{O} \quad \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[4-(guanylamino) butyl] -pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
	1	acide 2-[(acétimidoylamino)-méthyl]-pénem-3-carboxylique
" -CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	acide 2-[2-(acétimidoylamino)-éthyl]-pénem-3-carboxylique
" -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	acide 2-[3-(acétimidoylamino)-propyl]-pénem-3-carboxylique
" -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	acide 2-[4-(acétimidoylamino)-butyl]-pénem-3-carboxylique
	1	acide 2-[(formimidoylamino)-méthyl]-pénem-3-carboxylique
" -CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	acide 2-[2-(formimidoylamino)-éthyl]-pénem-3-carboxylique
" -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	acide 2-[3-(formimidoylamino)-propyl]-pénem-3-carboxylique
" -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	acide 2-[4-(formimidoylamino)-butyl]-pénem-3-carboxylique
O ₂ NCH ₂ CO ₂ H	1	acide 2-[(hydroxyamino)méthyl]-pénem-3-carboxylique
O ₂ NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	acide 2-[2-(hydroxyamino)-éthyl]-pénem-3-carboxylique
O ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	acide 2-[4-(hydroxyamino)butyl]-pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCON}-\overset{\text{OCH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 1	acide 2-[(méthoxyamino)-méthyl]-pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCON}-\overset{\text{OCH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 1	acide 2-[2-(méthoxyamino)-éthyl]-pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{OCH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 1	acide 2-[3-méthoxyamino)-propyl]-pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{OCH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 1	acide 2-[4-(méthoxyamino)-butyl]-pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[(hydrazino)méthyl]-pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[2-(hydrazino)-éthyl]pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[3-(hydrazino)-propyl]pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[4-(hydrazino)-butyl]pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{N}(\text{CH}_3)_2}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[(2,2-diméthylhydrazino)-méthyl]pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{N}(\text{CH}_3)_2}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[2-(2,2-diméthylhydrazino)-éthyl]pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{N}(\text{CH}_3)_2}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[3-(2,2-diméthylhydrazino)-propyl]pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONCH}_2\overset{\text{N}(\text{CH}_3)_2}{\underset{ }{\text{CH}}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[4-(2,2-diméthylhydrazino)-butyl]pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\text{CH}_3\text{CONHNHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[(2-acétylhydrazino)-méthyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHNHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[2-(2-acétylhydrazino)-éthyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[3-(2-acétylhydrazino)-propyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{CH}_3\text{CONHNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	* 2	acide 2-[4-(2-acétylhydrazino)-butyl]-pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2	acide 2-[(diméthylamino)méthyl]-pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2	acide 2-[2-(diméthylamino)-éthyl]-pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2	acide 2-[3-(diméthylamino)-propyl]-pénem-3-carboxylique
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2	acide 2-[4-(diméthylamino)-butyl]-pénem-3-carboxylique

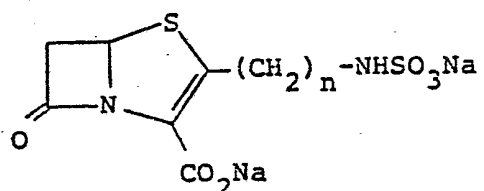
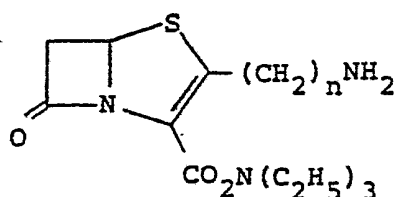
* utiliser le groupe triméthylsilyléthyle au lieu de PNB dans le stade intermédiaire de l'azétidinone et l'éliminer avec F^- .

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[(N-méthylacétamido)méthyl]-pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[2-(N-méthylacétamido)éthyl]-pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[3-(N-méthylacétamido)propyl]-pénem-3-carboxylique
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	1	acide 2-[4-(N-méthylacétamido)butyl]-pénem-3-carboxylique
	1	acide 2-[(phthalimido)méthyl]-pénem-3-carboxylique
	1	acide 2-[2-(phthalimido)éthyl]-pénem-3-carboxylique
	1	acide 2-[3-(phthalimido)propyl]-pénem-3-carboxylique
	1	acide 2-[4-(phthalimido)butyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(2-aminoéthylthio)méthyl]-pénem-3-carboxylique

<u>Agent acylant</u>	<u>Variante</u>	<u>Produit</u>
$\text{ØCH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[(2-aminoéthyl-amino)méthyl]-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2	acide 2-[N-(2-aminoéthyl-N-méthylamino)méthyl]pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(p-aminobenzyl)-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(o-aminobenzyl)-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(p-aminophényl)-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(m-aminophényl)-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-(o-aminophényl)-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[p-(aminométhyl)-phényl]-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[m-(aminométhyl)-phényl]-pénem-3-carboxylique
$\text{ØCH}_2\text{OCONHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	acide 2-[o-(aminométhyl)-phényl]-pénem-3-carboxylique

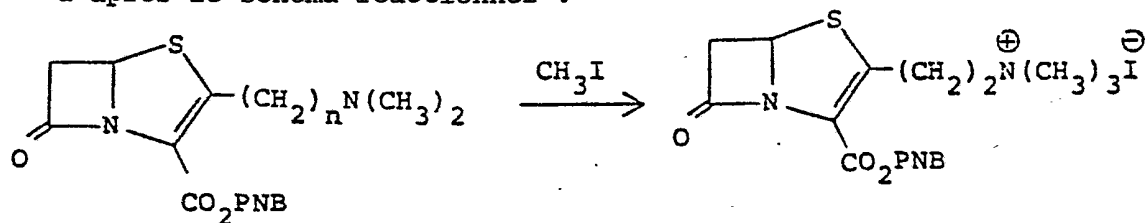
EXEMPLE 27

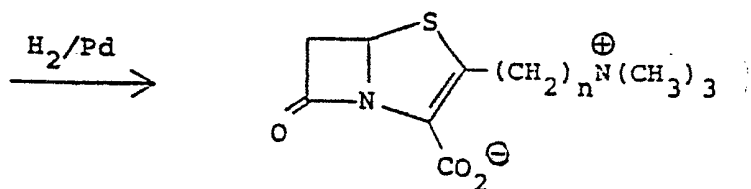
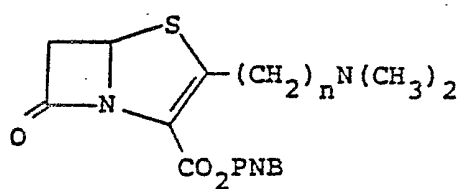
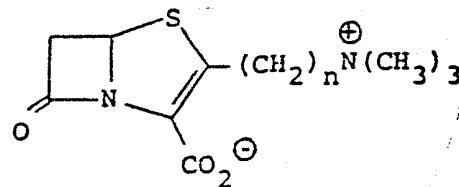
Les produits de type 2-pénem indiqués ci-dessous en tant que sels de triéthylamine sont traités avec une solution de $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{SO}_3$ dans le chlorure de méthylène à 0° .
 5 L'addition de 2-éthylhexanoate de sodium dans le 1-butanol à la solution réactionnelle entraîne la précipitation des produits indiqués sous forme de sels disodiques.

Substance de départProduitExp. A $n = 1$ A. $n = 1$ Exp. B $n = 2$ B. $n = 2$ Exp. C $n = 3$ C. $n = 3$ Exp. D $n = 4$ D. $n = 4$ EXEMPLE 28

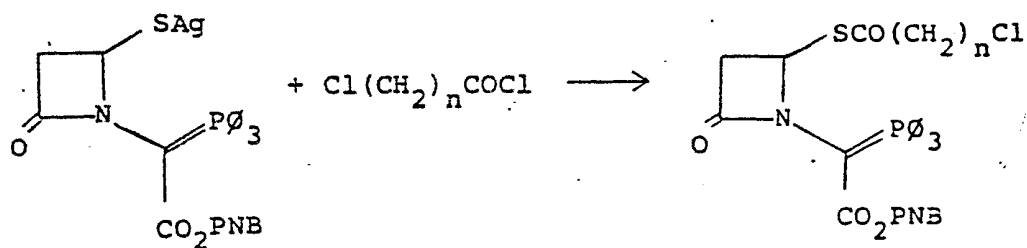
10

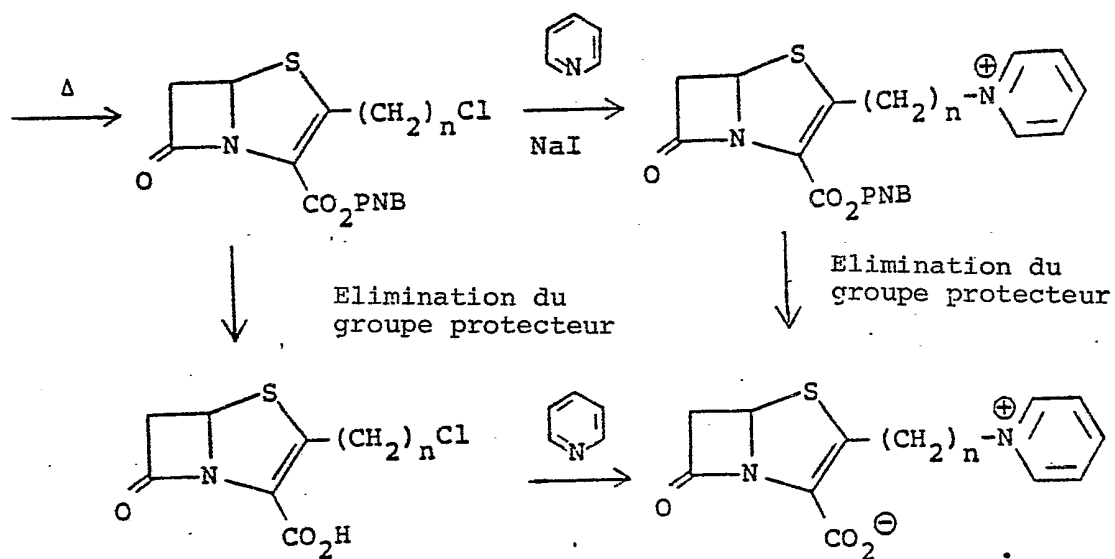
Les produits de type 2-pénem suivants peuvent être préparés à partir des substances de départ indiquées, d'après le schéma réactionnel :



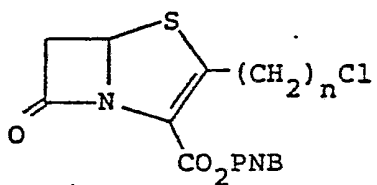
Substance de départExp. A $n = 1$ Exp. B $n = 2$ Exp. C $n = 3$ Exp. D $n = 4$ ProduitA. $n = 1$ B. $n = 2$ C. $n = 3$ D. $n = 4$ EXEMPLE 29

Les produits de type 2-pénem suivants peuvent être préparés à partir des substances de départ indiquées, d'après le schéma :

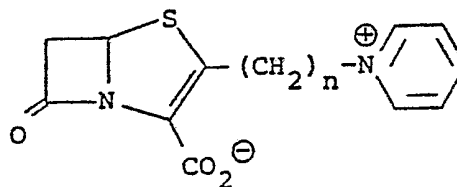




Substance de départ



Produit



Exp. A $n = 1$

Exp. B $n = 2$

Exp. C $n = 3$

Exp. D $n = 4$

A. $n = 1$

B. $n = 2$

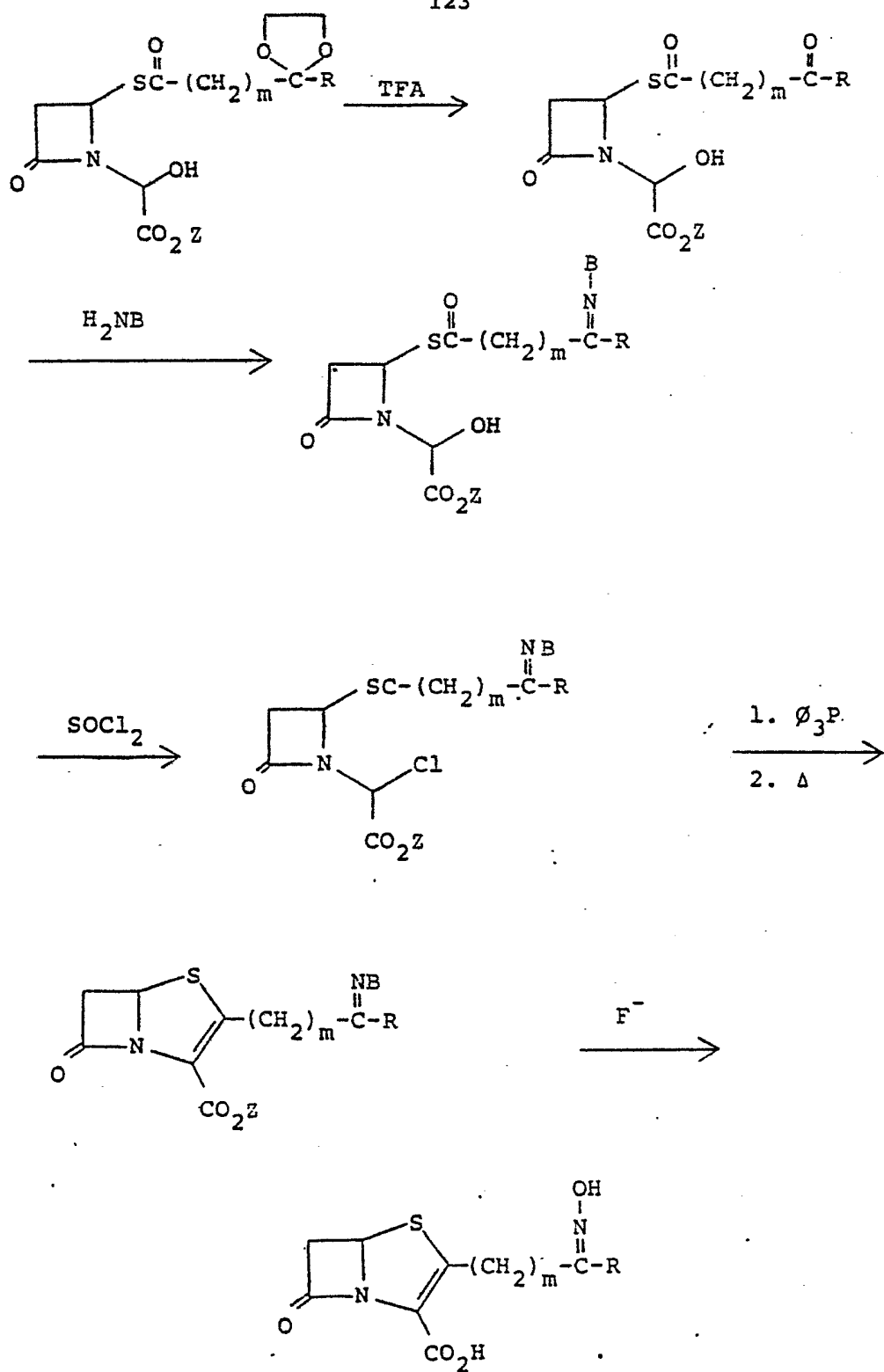
C. $n = 3$

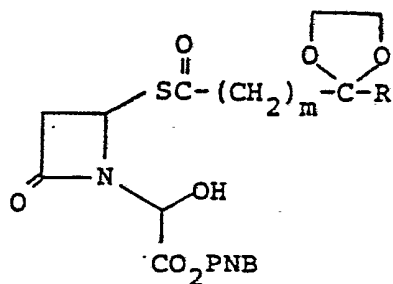
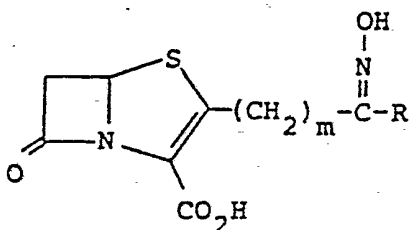
D. $n = 4$

EXEMPLE 30

Les produits de type 2-pénem suivants peuvent être préparés à partir des substances de départ indiquées, d'après le schéma :

123

 $m = 0-2$ $R = \text{H, CH}_3$ $Z = -(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ $B = -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

Substance de départProduit

Exp. A R = H, m = 0

Exp. B R = H, m = 1

Exp. C R = H, m = 2

Exp. D R = CH₃, m = 0Exp. E R = CH₃, m = 1Exp. F R = CH₃, m = 2

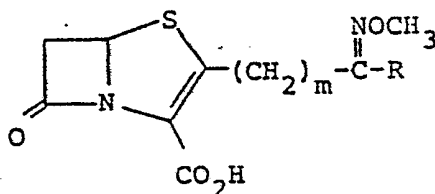
A. R = H, m = 0

B. R = H, m = 1

C. R = H, m = 2

D. R = CH₃, m = 0E. R = CH₃, m = 1F. R = CH₃, m = 2.

En remplaçant dans le mode opératoire ci-dessus le composé H₂NO(CH₂)₂Si(CH₃)₃ par le composé H₂NOCH₃, on obtient les produits suivants :



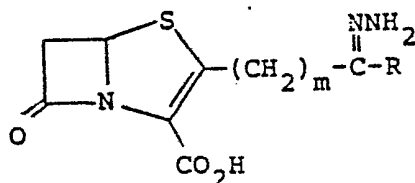
Exp. A m = 0, R = H.

Exp. B m = 1, R = H

Exp. C m = 2, R = H

Exp. D m = 0, R = CH₃Exp. E m = 1, R = CH₃Exp. F m = 2, R = CH₃ .

En remplaçant dans le mode opératoire ci-dessus le composé $\text{H}_2\text{NO}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ par le composé $(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHNH}_2$, on obtient les produits suivants :



Exp. A $m = 0, R = \text{H}$

Exp. B $m = 1, R = \text{H}$

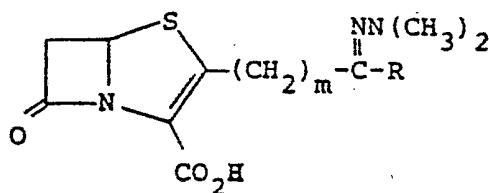
Exp. C $m = 2, R = \text{H}$

Exp. D $m = 0, R = \text{CH}_3$

Exp. E $m = 1, R = \text{CH}_3$

Exp. F $m = 2, R = \text{CH}_3$

5 En remplaçant dans le mode opératoire ci-dessus le composé $\text{H}_2\text{NO}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ par le composé $(\text{CH}_3)_2\text{NNH}_2$, on obtient les produits suivants :



Exp. A $m = 0, R = \text{H}$

Exp. B $m = 1, R = \text{H}$

Exp. C $m = 2, R = \text{H}$

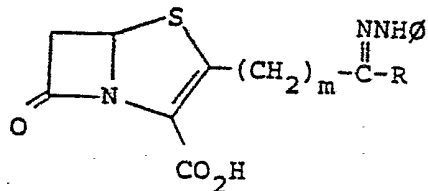
Exp. D $m = 0, R = \text{CH}_3$

Exp. E $m = 1, R = \text{CH}_3$

Exp. F $m = 2, R = \text{CH}_3$

En remplaçant dans le mode opératoire ci-dessus le composé $\text{H}_2\text{NO}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ par le composé $(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2$

$\text{OCON}-\text{NH}_2$, on obtient les produits suivants :



Exp. A $m = 9, R = H$

Exp. B $m = 1, R = H$

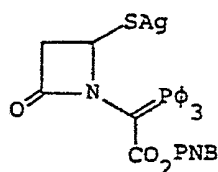
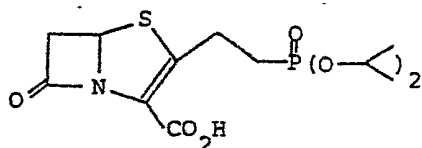
Exp. C $m = 2, R = H$

Exp. D $m = 0, R = \text{CH}_3$

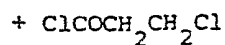
Exp. E $m = 1, R = \text{CH}_3$

Exp. F $m = 2, R = \text{CH}_3$.

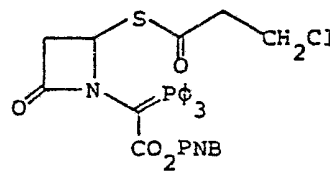
EXEMPLE 31



I

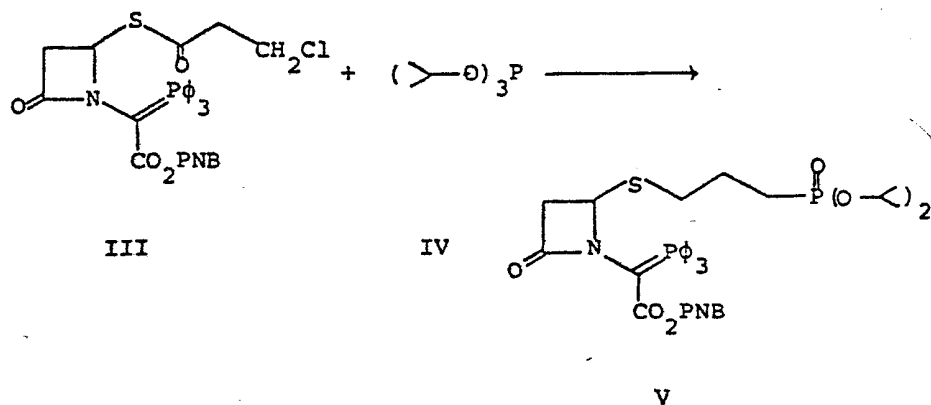


II



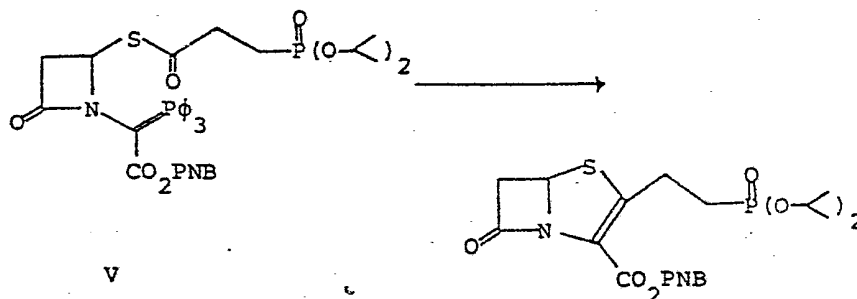
III

Une solution de 1,1 g (1,6 mmole) de composé I et de 0,16 ml (1,6 mmole) de composé II dans 30 ml de chlorure de méthylène est refroidie au bain de glace et traitée par addition goutte à goutte d'une solution 1 M de pyridine dans le chlorure de méthylène (1,7 ml, 1,7 mmole). Le mélange réactionnel résultant est agité à la température ambiante pendant une heure puis filtré sur "Celite" et lavé au chlorure de méthylène. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont rassemblés et lavés successivement avec 5 ml d'acide chlorhydrique 1N, 5 ml d'eau, 5 ml de NaHCO₃ 1M et de la saumure, puis déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés sous vide en donnant 900 mg (87 %) de composé III sous la forme d'une substance solide amorphe. On l'utilise dans l'étape suivante sans autre purification. Spectre infrarouge (CHCl₃) 1755, 1690 cm⁻¹. Résonance magnétique nucléaire (CDCl₃) δ 8,22 (2H, d, J=9 Hz), 7,55 (15H, m), 6,72 (2H, d, J=9 Hz), 5,7 (1H, m), 5,0 (2H, 2s), 3,55 (2H, 2s), 2,8 (4H, m).



On chauffe à 80°C pendant 4 heures un mélange de 1,3 g (2 mmoles) du composé III et de 0,65 ml (3 mmoles) du composé IV. On dilue le mélange réactionnel avec 10 ml de chlorure de méthylène et on le lave avec 2 x 5 ml d'eau. On déshydrate la phase organique sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide pour obtenir 1,4 g (90 %) de composé V sous la forme d'une substance solide amorphe. On utilise cette substance dans l'étape suivante, sans autre purification. Spectre infrarouge (CHCl₃) 1755, 1690cm⁻¹.

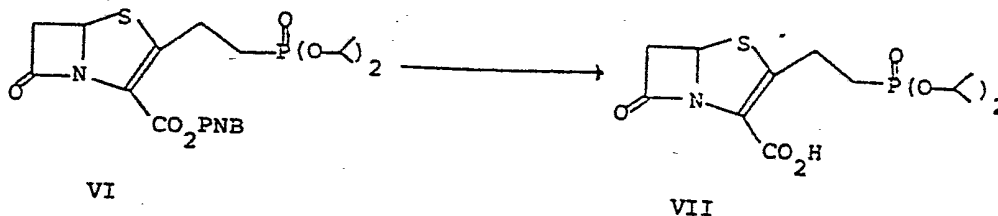
Résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ 8,25 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,55 (15H, m), 6,8 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 5,7 (1H, m), 5,1 (2H, 2s), 4,72 (2H, dq $J=12\text{ Hz}$, $J=6\text{ Hz}$), 2,6 (4H, m), 1,4 (6H, s), 1,28 (6H, s).



On chauffe au reflux pendant 5 heures une solution de 1,6 g (2,06 mmoles) du composé V dans 60 ml de toluène.

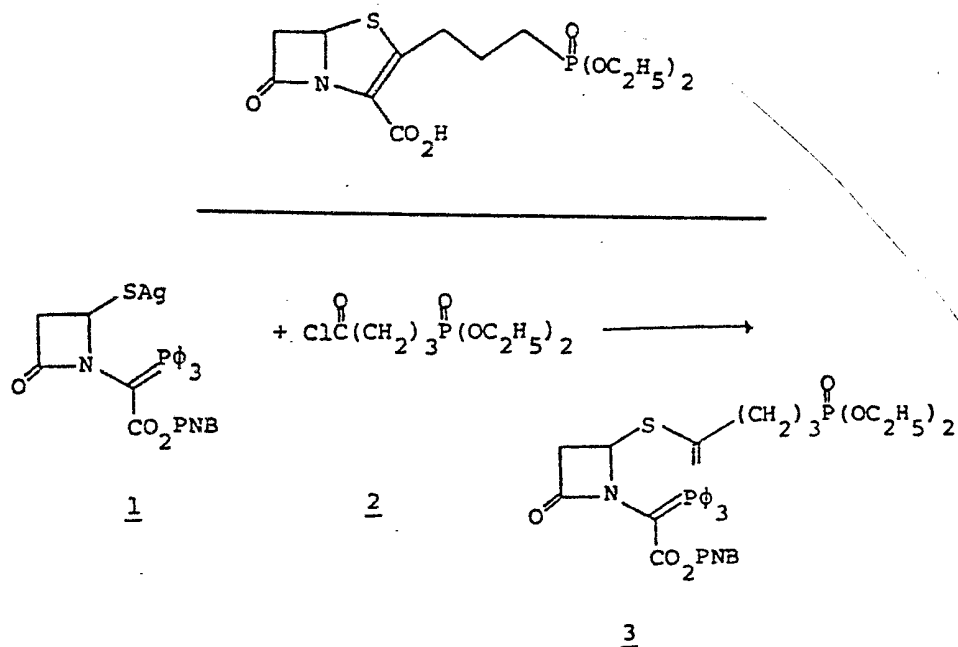
On évapore le solvant sous vide et on chromatographie l'huile résiduelle sur une colonne de 30 g de gel de silice. L'élution au benzène puis à l'éther élimine une première substance non polaire puis l'acétate d'éthyle donne le composé VI (620 mg, 62 %) sous la forme d'une substance solide blanche fondant à 83-84°C après recristallisation dans l'éther.

Spectre infrarouge (CHCl_3) 1790, 1710 cm^{-1} .
 Résonance magnétique nucléaire : (CDCl_3) δ 8,2 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7,6 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$) 7,5 (2H, s) 5,65 (1H, dd, $J_{\text{trans}} = 4\text{ Hz}$, $J_{\text{cis}} = 2\text{ Hz}$), 5,22 (2H, 2s), 4,75 (2H, dq $J=12\text{ Hz}$, $J=6\text{ Hz}$), 3,85 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 15\text{ Hz}$, $J_{\text{trans}} = 4\text{ Hz}$), 3,5 (1H, dd, $J_{\text{gem}} = 15\text{ Hz}$, $J_{\text{cis}} = 2\text{ Hz}$), 2,8-3,3 (2H, m), 1,4 (6H, s), 1,28 (6H, s).



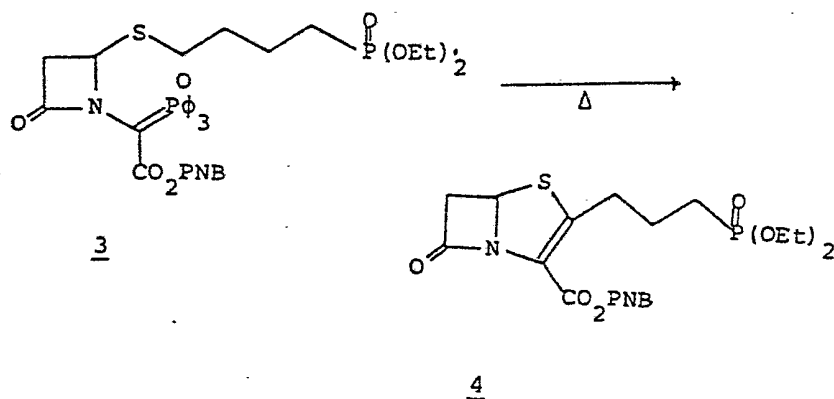
On ajoute 34 mg (0,4 mmole) de bicarbonate de sodium, 4 ml d'eau et 200 mg de palladium à 30 % sur "Celite" à une solution de 200 mg (0,4 mmole) du composé VI dans 8 ml de tétrahydrofurane et 4 ml d'éther, puis on procède à une hydrogénation pendant 2 heures sous pression de 2,8 bars. On filtre le mélange et on sépare les phases. La phase aqueuse, après lavage avec 2 x 5 ml de chlorure de méthylène, est refroidie à la glace, acidifiée avec 1 ml d'acide chlorhydrique 1N et extraite avec 5 x 5 ml de chloroforme. Les extraits organiques sont déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés sous vide en donnant 76 mg (52 %) du composé VII sous la forme d'une huile. Spectre infrarouge (CHCl_3) 1790, 1710 cm^{-1} . Résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ 9,5 (1H, 1s), 5,65 (1H, dd, $J_{\text{trans}} = 4 \text{ Hz}$, $J_{\text{cis}} = 2 \text{ Hz}$), 4,72 (2H, dq, $J = 12 \text{ Hz}$, $J = 6 \text{ Hz}$), 4,2-5,1 (2H, m), 3,4-4,1 (2H, m), 2,7-3,4 (2H, m), 1,35 (6H, s), 1,25 (6H, s).

EXEMPLE 32

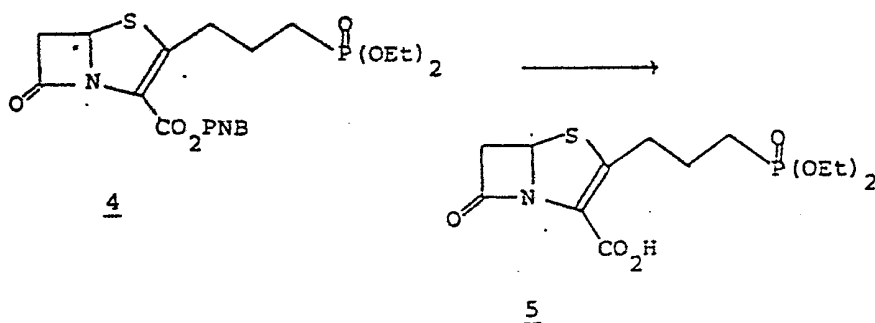


On ajoute goutte à goutte 2,2 ml (2,2 mmoles) de solution de pyridine 1M dans le chlorure de méthylène à un mélange refroidi au bain de glace de 1,324 g (2 mmoles)

du composé 1 et de 0,54 g (2,2 mmoles, état brut) du composé 2 dans 15 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange à la température ambiante pendant une heure puis on le filtre sur "Celite". On lave le filtrat successivement avec de l'acide chlorhydrique 0,5 N, de l'eau, du bicarbonate de sodium 0,5 M et de la saumure. On le déshydrate sur du sulfate de magnésium et on le filtre sur charbon de bois ("Celite") pour obtenir après évaporation à sec 0,9 g d'une huile. On chromatographie cette huile sur de la silice (10 % d'eau) et on l'élue à l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,5 g (32,8 %) de composé 3. Résonance magnétique nucléaire δ (ppm, CDCl_3) 7,0-8,4 (m, 19H), 4,8-5,8 (3H, m), 4,1 (4H, q), 3,3-4,2 (2H, m) 2,7 (2H, m) 1,9 (2H, m), 1,3 (6H, t).



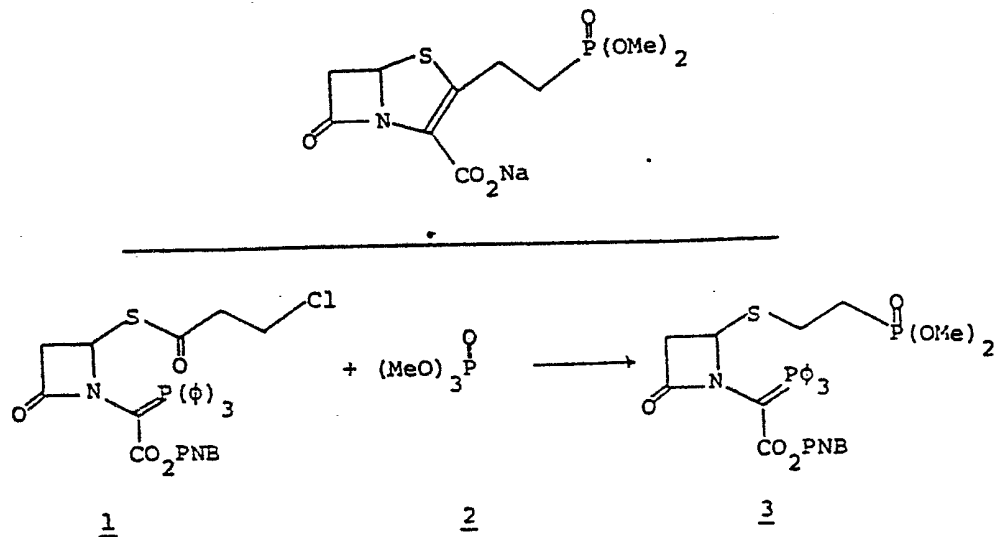
On fait refluer 0,4 g (0,52 mmole) du composé 3 dans 35 ml de toluène pendant 4 heures et on évapore à sec pour obtenir une huile qui contient les composés 3 et 4 et $\text{P}_3\text{P=O}$. On chromatographie cette huile sur de la silice (10 % d'eau) que l'on élue avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,1 g du composé 4 pur, puis 0,15 g des composés 3 et 4. Résonance magnétique nucléaire δ (ppm, CDCl_3). 8,3 (2H, d), 7,67 (2H, d), 5,7 (H, q), 5,33 (2H, d), 4,2 (4H, q), 3,83 (H, q), 3,4 (H, q), 2,9 (2H, m), 1,9 (2H, m), 1,3 (6H, t). Spectre infrarouge (sans dilution) 1790 cm^{-1} (β -lactame) 1710 cm^{-1} (ester).



On hydrogène un mélange de 0,1 g (0,207 mmole) du composé 4, 0,1 g de palladium à 30 % sur "Celite" et 17 mg (0,207 mmole) de NaHCO_3 dans 10 ml de THF, 5 ml d'éther et 5 ml d'eau sous pression initiale de 2,8 bars pendant 2 heures. On filtre ensuite le mélange sur "Celite" et on sépare les phases. On lave correctement la phase aqueuse basique à l'acétate d'éthyle et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1 N. On l'extrait au chlorure de méthylène et on la déshydrate sur du sulfate de magnésium. On évapore la solution chlorométhylénique pour obtenir 48 mg (66,5 %) de composé 5. Spectre infrarouge δ 1790 (β -lactame)

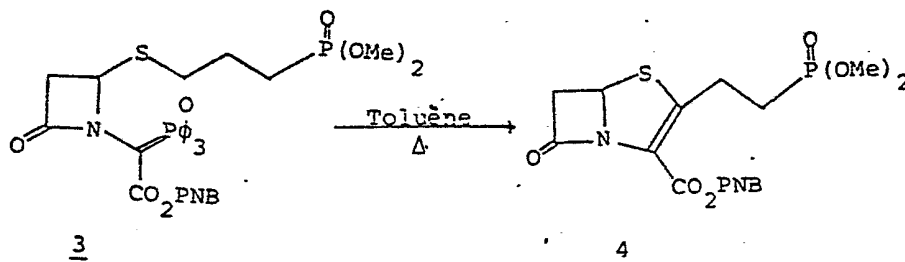
δ 1700 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{OH}$).

EXEMPLE 33

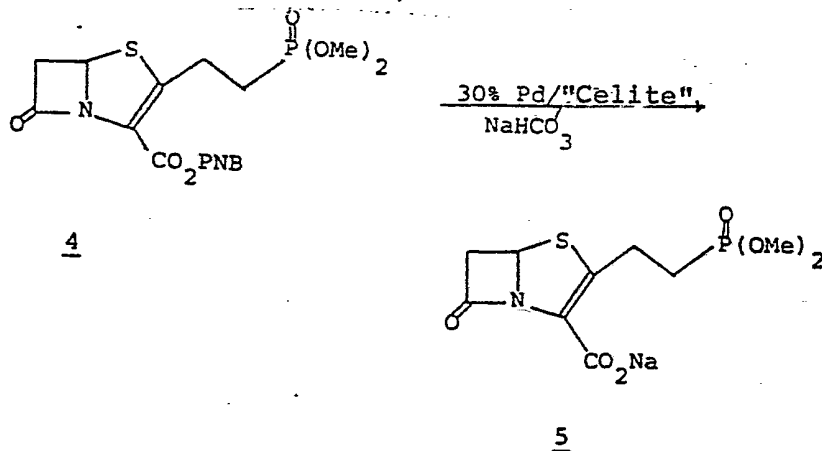


On chauffe à 80° pendant 5 heures un mélange de 1,07 g (1,66 mmole) de composé 1 et de 0,42 g (3 mmole) de composé 2 dans 3 ml de CH₂Cl₂. L'huile brute est chromatographiée sur de la silice (à 3 % d'eau) et est éluee avec de l'éther, un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle (1:1) et un mélange d'acétate d'éthyle et de 5 % d'éthanol, ce qui donne 1,0 g (82 %) du composé 3. L'huile cristallise au repos. Point de fusion (éther) 138-140°.

Résonance magnétique nucléaire δ (ppm, CDCl₃)
 8,2 (2H, d), 7,0-8,0 (17H, m), 4,6-5,5 (3H, m), 3,8 (3H, s), 3,6 (3H, s), 1,5-3,5 (6H, m).



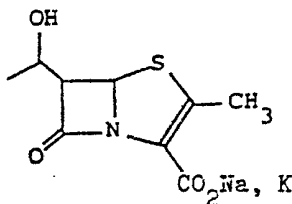
On fait refluer 0,5 g (0,69 mmole) de composé 3 dans 30 ml de toluène pendant 4 heures. On évapore le produit à sec, on le chromatographie sur de la silice (à 3 % d'eau) et on l'élue avec un mélange de Et₂O et de EtOAc à 1:1 puis avec un mélange de EtOAc et de EtOH à 10 % pour obtenir 0,18 g (58 %) de composé 4. Résonance magnétique nucléaire δ (ppm, CDCl₃), 8,25 (2H, d), 7,6 (2H, d), 5,65 (H, q), 5,3 (2H, d), 3,8 (3H, s), 3,6 (3H, s), 2,7-3,6 (2H, m), 1,5-2,5 (4H, m).



On hydrogène sous pression initiale de 2,8 bars (pendant 2 heures) un mélange de 50 mg (0,112 mmole) du composé 4, 9,125 mg de NaHCO_3 et 50 mg de palladium à 30 % sur "Celite" dans 5 ml de THF, 2,5 ml de Et_2O et 2,5 ml d'eau. On le filtre sur "Celite" et on sépare les phases. La phase aqueuse basique est lavée correctement à l'acétate d'éthyle et lyophilisée sous vide poussé en donnant 28 mg (75,9 %) du composé 5 (hygroscopique). Spectre infrarouge (KBr) 1770 cm^{-1} (β -lactame), 1610 cm^{-1} ($-\text{COO}^-$).

EXEMPLE 34

Acide (1'R,5R,6R) et (1'S,5S,6S) 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (isomère D) (illustre le procédé le plus avantageux pour introduire le substituant en position 6 à mi-synthèse)



- 15 A. Préparation de 4-tritylthio-2-azétidinones intermédiaires
 1. 1-(triméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone

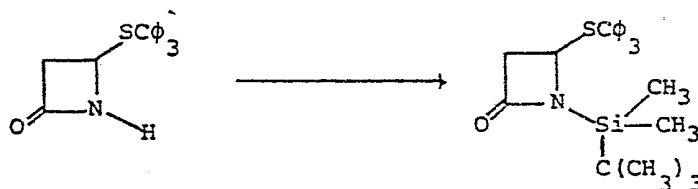


On chauffe au reflux pendant 18 heures une solution de 345 mg (1 mmole) de 4-tritylthio-2-azétidinone, 80 mg (0,5 mmole) de 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane et 55 mg (0,5 mmole) de chlorotriméthylsilane dans 20 ml de dichlorométhane. En concentrant le mélange réactionnel, on obtient le composé indiqué dans le titre, à l'état pratiquement pur. δ (ppm,

CDCl_3) : 7,32 (15H, m, aromatiques), 4,22 (1H, dd, H-4), 2,67 (1H, dd, $J = 4,1$, $J = 16$, H-3), 2,22 (1H, dd, $J = 2,2$, $J = 16$, H-3), 0,3 (9H, s, CH_3).

2. 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-4-tritylthio-

5 2-azétidinone



On ajoute goutte à goutte en 5 minutes 1,62 ml (11,6 mmoles) de triéthylamine à une solution refroidie (0°), sous agitation, de 3,5 g (10,1 mmoles) de 4-tritylthio-2-azétidinone et de 1,68 g (12,7 mmoles) de chloro-tertio-butyldiméthylsilane dans 35 ml de DMF'. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 18 heures et on le dilue avec 250 ml d'eau et 200 ml d'éther. On lave la phase organique avec 3 x 50 ml d'eau, on la déshydrate et on la concentre pour obtenir 4,33 g d'une huile. Par cristallisation dans le pentane, on obtient au total 4,1 g (89 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide blanche, fondant à 113-114°.

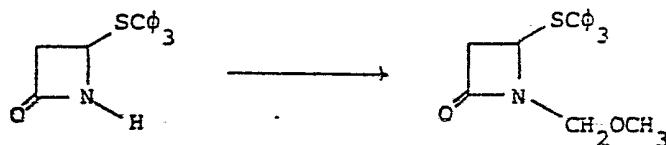
15 δ (ppm, CDCl_3) : 7,45 (15H, m, aromatiques), 4,2 (1H, dd, H-4), 2,63 (1H, dd, $J=4$, $J = 16$, H-3), 2,13 (1H, dd, $J=2$, $J=16$, H-3), 1,0 (9H, s, t-Bu), 0,35 (6H, s, Me).

20 $\nu_{\text{C=O}}$ 1735 cm^{-1} .

Analyse :

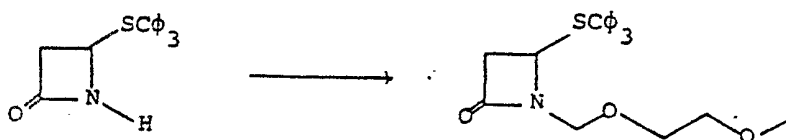
	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NOSSi}$:	73,15	7,24	3,05	6,97
Trouvé :	73,27	7,32	2,97	6,94

25 3. 1-méthoxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute une solution de 1,38 g (4,0 mmoles) de 4-tritylthio-2-azétidinone dans 10 ml de THF à une suspension convenablement agitée de 200 mg d'hydruure de sodium à 50 % du commerce (4,1 mmoles, lavé au pentane) dans 10 ml de THF maintenu à -15°. On ajoute 12 gouttes de méthanol et on agite le mélange à -15° pendant une demi-heure. On ajoute 0,58 g (4,6 mmoles) de bromure de méthoxyméthyle et on agite le mélange pendant 2 heures, on le dilue à l'éther, on le lave à l'eau et à la saumure, on le déshydrate et on le concentre pour obtenir une huile (1,72 g). Par cristallisation dans le pentane, on obtient 1,41 g d'une substance solide blanche fondant à 72-76°. δ (ppm, CDCl_3) : 7,3 (15H, m, aromatiques), 4,4 (3H, m, NCH_2O et H-4), 3,22 (3H, s, CH_3), 2,76 (2H, m, H-3).

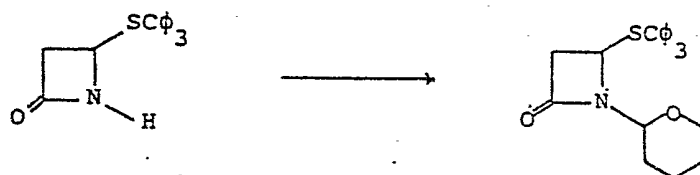
4. 1-(méthoxyéthoxyméthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute sous agitation énergique 345 mg (1 mmole) de 4-tritylthio-2-azétidinone et 187 mg (1,5 mmole) de chlorure de méthoxyéthoxyméthyle à une suspension de 322 mg (1 mmole) de bromure de tétrabutylammonium et de 70 mg (1,1 mmole) d'hydroxyde de potassium (à 85 %) dans 10 ml de dichlorométhane refroidi à 5°. On agite le mélange à la température ambiante pendant 2 heures, on évapore le solvant et on répartit le résidu entre de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique déshydratée est concentrée en laissant 415 mg d'une huile visqueuse. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluée avec un mélange d'éther (5 %) et de dichlorométhane, donne 206 mg (48 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile. δ (ppm, CDCl_3) : 7,30

(15H, m, aromatiques), 4,57 (2H, AB quartet, N-CH₂O), 4,46 (1H, dd, H-4), 3,50 (4H, s, OCH₂CH₂O), 3,30 (3H, s, CH₃), 2,75 (2H, m, H-3).

5. 1-(2'-tétrahydropyranyl)-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute goutte à goutte du n-butyllithium (1,6 M, 1,6 ml, 2,56 mmoles) à une solution de 863 mg (2,5 mmoles) de 4-tritylthio-2-azétidinone dans du THF maintenu à -78°. Après agitation pendant 15 minutes, on ajoute 560 mg (4,7 mmoles) de 2-chlorotétrahydropyrane et on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante en 1,5 heure. La solution réactionnelle est diluée à l'acétate d'éthyle, lavée à la saumure, déshydratée et concentrée en laissant 635 mg d'une huile. Par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluee avec un mélange de dichlorométhane et d'éther, on obtient un mélange des isomères indiqués dans le titre, contaminé avec un peu de substance de départ. δ (ppm, CDCl₃) : 7,28 (15H, m, aromatiques), 4,4 (H, dd, H-4), 2,9-2,2 (2H, m, H-3), 4,1-3,2 et 2,2-0,7 (tétrahydropyranyle).

B. Préparation de 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-méthoxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinones



a) isomère (1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S) (isomère C)

On prépare une solution de diisopropylamidure de lithium dans 5 ml de THF à -78°C à partir de n-butyl-lithium (1,6 M, 1,0 ml, 1,6 mmole) et de diisopropylamine
 5 (0,25 ml, 1,84 mmole). Au bout de 30 minutes, on ajoute goutte à goutte une solution de 491 mg (1,42 mmole) de 1-méthoxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans 6 ml de THF et on agite la solution pendant 15 minutes. On ajoute
 10 goutte à goutte 3,0 ml d'acétaldéhyde puis, au bout de 20 minutes, 30 ml d'eau. On acidifie le mélange à un pH égal à 3 par addition d'acide chlorhydrique à 2 % et on l'extrait avec 5 x 20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure, déshydratées et concentrées en laissant une huile qui cristallise par
 15 trituration avec de l'éther : 440 mg, 80 %, point de fusion 188,5-189°C. Résonance magnétique des protons (CDCl₃)
 δ : 7,3 (15H, m, aromatiques), 4,37 (2H, ABq, N-CH₂O), 4,32 (1H, d, J=2, H-4), 3,17 (3H, s, OCH₃), 3,32-2,70 (2H, m, H-3 et H-5), et 1,12 ppm (3H, d, J=7, CH₃).

20	Analyse :	C %	H %	N %	S %
	Calculé pour C ₂₆ H ₂₇ NO ₃ S :	72,02	6,28	3,23	7,39
	Trouvé :	71,99	6,02	3,21	7,40

b) (1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S) et (1'R, 3S, 4R et 1'S, 3R, 4S)

25 (isomères C et B)

On prépare une solution de 0,482 mmole de diisopropylamidure de lithium à -78°C dans 3 ml d'éther anhydre à partir de butyllithium (0,191 ml) de solution 2,52 M dans l'hexane (0,482 mmole) et de diisopropylamine (0,067 ml,
 30 0,482 mmole). Au bout de 20 minutes, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,171 g (0,439 mmole) de (4R et 4S) 1-méthoxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans un mélange de 1 ml d'éther anhydre et de 1 ml de tétrahydrofurane anhydre et on agite la solution claire résultante à -78°C
 35 pendant 15 minutes. On ajoute ensuite une solution de fluorure de tétrabutyl-ammonium (0,96 ml de solution 0,5 M dans le THF, 0,48 mmole). Il se forme un précipité accompagné du développement d'une légère couleur rose. Au bout de 5

minutes à -78°C , on désactive le mélange réactionnel par addition d'acétaldéhyde fraîchement distillé (0,2 ml, excès) et on continue d'agiter pendant encore 15 minutes.

- On conduit le traitement par addition à une solution saturée de chlorure d'ammonium et extraction avec 2 x 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure et déshydratées sur du sulfate anhydre de magnésium. Par évaporation du solvant sous vide, on obtient 0,228 g d'une huile qu'on chromatographie sur 10 g de gel de silice. Un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle à 6:4 donne 0,106 g (récupération 62 %) de substrat et un mélange des deux alcools isomères que l'on sépare par chromatographie sur des plaques à couche épaisse (même système de solvants). L'alcool dont la valeur de R_f est élevée (0,033 g, 17 %) est identique à l'isomère ci-dessus (isomère C) : point de fusion $188,5-189^{\circ}\text{C}$ (éther-dichlorométhane). L'alcool dont la valeur de R_f est faible (0,030 g, 16 %) (isomère B) est obtenu sous la forme d'une huile qui cristallise avec difficulté dans les hexanes : point de fusion $94-95^{\circ}\text{C}$. Spectre infrarouge (CH_2Cl_2) ν_{max} : 3600 (OH), 1760 cm^{-1} (C=O). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 6,9-7,5 (15H, m, aromatiques), 4,2 (2H, centre de ABq, $J=11,5$, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$), 4,28 (1H, d, $J=2,0$, 4-H), 3,65 (1H, centre d'un large sextet, H-1'), 3,3 (1H, dd, $J_{3,4\text{ trans}}=2,5$, $J_{3,1}=5,5$, H_3), 3,15 (3H, s, O- CH_3), 1,55 (1H, large s, OH-1') 1,05 (3H, d, $J=6,5$, H-2').

Analyse :

	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$:	72,02	6,28	3,23	7,39
Trouvé :	71,77	6,36	3,15	7,43

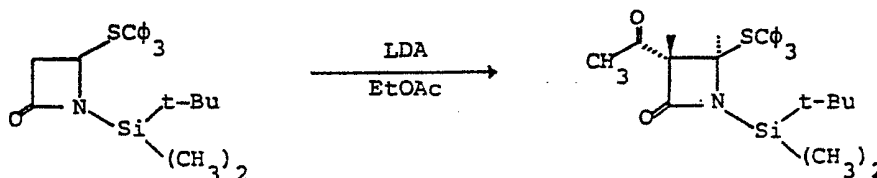
30 C. Préparation de la trans-3-acétyl-1-méthoxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinone



On prépare du diisopropylamidure de lithium sous atmosphère d'azote à -78°C de la manière usuelle à partir de 0,34 ml (2,4 mmoles) de diisopropylamine et de n-butyl-lithium (1,1 ml d'une solution 2,2 M dans l'hexane, 2,4 mmoles) dans 3 ml de THF. On ajoute goutte à goutte une solution de 0,78 g (2 mmoles) de 1-méthoxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans 3 ml de THF et, après agitation à -78°C pendant 20 minutes, on ajoute 0,53 g (6 mmoles) d'acétate d'éthyle en une seule portion et on continue d'agiter pendant 3/4 d'heure à -78°C . On dilue le mélange réactionnel avec de l'éther et on le lave avec une solution de chlorure d'ammonium, de l'eau et de la saumure, on le déshydrate et on le concentre pour obtenir une huile (0,7 g). On effectue la purification par chromatographie sur 20 g de gel de silice, en effectuant l'élution avec des quantités croissantes d'éther dans le benzène. Les fractions intéressantes sont concentrées en donnant le composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile incolore (0,32 g, 37 %; résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,7-6,8 (15H, aromatiques), 4,85 (1H, d, $J=2$, H-4), 4,5 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3,9 (1H, d, $J=2$, H-3), 3,22 (3H, s, CH_3) et 2,0 ppm (3H, s, CH_3).

Spectre infrarouge ν_{max} : 1770, 1710 cm^{-1} .

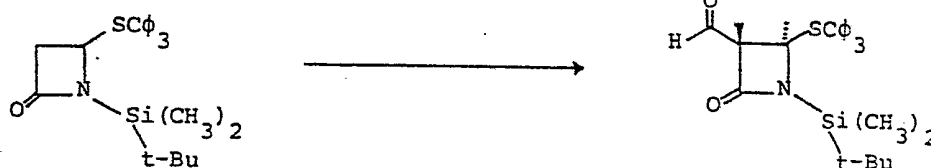
25 D. Préparation de la trans-3-acétyl-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone



On prépare du diisopropyl-amidure de lithium de la manière usuelle à partir de 0,18 ml (1,24 mmole) de diisopropylamine et de n-butyllithium (0,78 ml d'une solution 1,6 M dans l'hexane, 1,24 mmole) dans 8 ml de THF. On ajoute goutte à goutte à -78°C une solution de 0,46 g (1 mmole) de 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-4-trityl-

thio-2-azétidinone dans 8 ml de THF. Après une période d'agitation de 5 minutes, on ajoute 1 ml d'acétate d'éthyle en une seule portion et on agite le mélange pendant 3 heures à -78°C . On l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique froid (0,5N) à un pH égal à 6 et on l'extrait avec 2 x 20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont déshydratées et concentrées en donnant 0,5 g d'une huile qui cristallise dans le pentane : poids total 200 mg, 40 %; point de fusion $122-124^{\circ}\text{C}$. Spectre infrarouge ν_{max} : 1750, 1710 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8-7,1 (15H, m, aromatiques), 4,83 (1H, d, $J=2$, H-4), 3,38 (1H, d, $J=2$, H-3), 1,80 (3H, s, CH_3), 0,92 (9H, s, Bu) et 0,3 ppm (6H, s, CH_3).

E. Préparation de la trans-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-formyl-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote une solution de $n\text{-BuLi}$ 1,5 M (1,6 ml, 2,4 mmoles) à une solution refroidie à -78°C , de 0,34 ml (2,4 mmoles) de diisopropylamine dans 5 ml de tétrahydrofuranne. Après agitation pendant 30 minutes, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,0 g (2,18 mmoles) de 1-(tert-butyldiméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 5 ml de tétrahydrofuranne et on maintient sous agitation pendant 30 minutes. On ajoute 0,8 ml (9,9 mmoles) de formiate d'éthyle et on agite la solution refroidie pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est lavé successivement avec 5 ml d'acide chlorhydrique 1 N froid, 6 ml de bicarbonate de sodium 1M, 10 ml d'eau et de la saumure. La phase organique est déshydra-

tée sur du sulfate de magnésium, évaporée et cristallisée dans du pentane en donnant 810 mg (76 %) de formiate sous la forme d'une substance solide blanche fondant à 132-133°C. Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1760, 1715 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 9,0 (1H, d, $J=1,25\text{Hz}$), 7,30 (15H, m), 4,7 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$) et 3,5 ppm (1H, t, $J=1,5\text{ Hz}$).

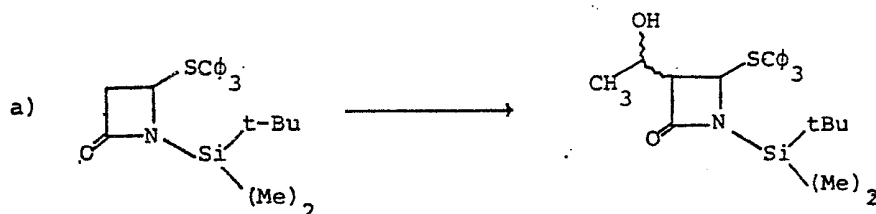
Remarques : a) la diisopropylamine est distillée sur de l'hydruure de calcium et conservée sur de l'hydroxyde de potassium

10 b) le tétrahydrofurane est distillé sur de l'hydruure de lithium et d'aluminium et conservé sur un tamis moléculaire de 3 Å

c) le formiate d'éthyle est agité à la température ambiante avec du carbonate de potassium puis distillé sur P_2O_5 .

15 d) le n-butyllithium est titré à l'acide chlorhydrique 1N.

F. Préparation des 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinones (4 isomères)



20 On ajoute en 5 minutes du n-butyllithium (1,6M, 3,4 ml, 5,44 mmoles) à une solution de diisopropylamine (0,847 ml, 6,23 mmoles) dans 30 ml de THF maintenu à -78°C. Au bout d'une demi-heure, on ajoute une solution de 2,0 g (4,4 mmoles) de 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-4-tritylthio-

25 2-azétidinone dans 20 ml de THF. 15 minutes plus tard, on ajoute 10 ml d'acétaldéhyde en une seule portion et, après un autre laps de temps de 15 minutes, on ajoute 100 ml d'eau.

On acidifie le mélange (pH 5-6) par addition d'acide chlorhydrique dilué et on l'extrait avec 3 x 30 ml d'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques avec de la saumure, on les déshydrate et on les concentre pour obtenir une
5 huile qui consiste en un mélange de 4 isomères d'après la chromatographie sur couche mince (isomères marqués A, B, C et D, par ordre décroissant de polarité).

Par cristallisation du résidu huileux dans un mélange d'acétate d'éthyle et de pentane, on obtient les
10 isomères B et C sous la forme d'une substance solide blanche et il reste les isomères A et D dans les liqueurs-mères. Les quatre composés purs sont obtenus par chromatographie préparative ("Waters ", 500) de la substance solide et des liqueurs-mères ci-dessus. Les proportions relatives
15 sont les suivantes : A, 17 % ; B, 32 % ; C, 39 % ; D, 12 %. Dans la réaction ci-dessus, lorsqu'on remplace le tétrahydrofuranne par l'éther et que l'on désactive le mélange réactionnel au bout d'une minute à -78°C , les proportions relatives de A, B, C et D sont les suivantes : 12,9 %, 30,5 %, 38,2 % et 18,4 %. Dans l'éther, lorsqu'on laisse le
20 mélange réactionnel se réchauffer à 20°C en deux heures avant la désactivation, les proportions sont les suivantes : 13,4 %, 24,6 %, 44 % et 18 %. Lorsqu'on ajoute un équivalent molaire de bromure de magnésium anhydre au mélange
25 réactionnel, les proportions deviennent : 19,2 %, 19,7 %, 30,1 % et 31 %.

Isomère A : Cet isomère a une stéréochimie cis en $\text{C}_3\text{-C}_4$. Il s'agit d'un mélange racémique composé de l'énantiomorphe (1'S, 3R, 4R et de l'énantiomorphe
30 (1'R, 3S, 4S). Les composés obtenus ultérieurement à partir du composé A sont appelés "isomère A". Ils consistent en un mélange d'énantiomorphes et ont la même configuration en C_1 , C_3 et C_4 . Les composés dérivés du composé A, par une réaction qui s'effectue avec inversion de la configura-
35 tion, sont appelés "isomère D", si l'inversion a lieu en C_1 , et "isomère C", si l'inversion a lieu en C_3 ; point de fusion $152\text{-}153^{\circ}\text{C}$. Spectre de résonance magnétique des pro-

tons (CDCl_3) δ 8,0-6,8 (15H, m, aromatiques), 4,30 (1H, d, $J=5,5$, H-4), 3,78 (1H, m, H-1'), 3,10 (1H, dd, $J=5,5$, $J=10$, H-3), 1,22 (3H, d, $J=6,5$, CH_3), 0,95 (9H, s, Bu), 0,27 (6H, 2s, CH_3).

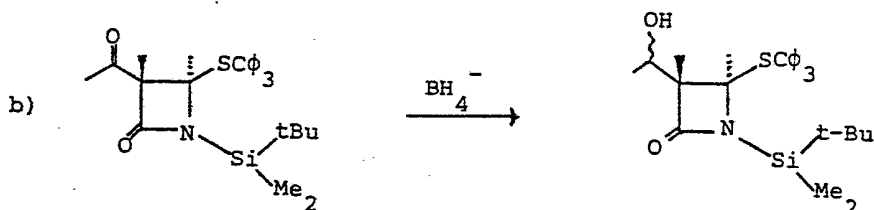
5	<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %	S %
	Calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}$:	71,52	7,40	2,78	6,36
	Trouvé :	71,28	7,41	2,48	6,19

Isomère B : Cet isomère possède une stéréochimie trans en $\text{C}_3\text{-C}_4$. Il s'agit d'un mélange racémique composé de l'énantiomorphe (1'R, 3S, 4R) et de l'énantiomorphe (1'S, 3R, 4S). Des composés ayant la même configuration en C_1 , C_3 et C_4 sont appelés "isomère B" ; spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1745 cm^{-1} (C=O) ; point de fusion $158\text{-}159^\circ\text{C}$. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,60-7,10 (15H, m, aromatiques), 4,02 (1H, d, $J=0,8$ H-4), 3,32 (1H, dd, $J=3,0$, $J=0,8$, H-3), 3,55-3,15 (1H, m, H-1'), 0,88 (12H, CH_3 et t-Bu), 0,16 (6H, s, CH_3) ;

Isomère C : Cet isomère possède une stéréochimie trans en $\text{C}_3\text{-C}_4$. Il s'agit d'un racémate formé de l'énantiomorphe (1'S, 3S, 4R) et de l'énantiomorphe (1'R, 3R, 4S). Des composés ayant la même configuration en C_1 , C_3 et C_4 sont appelés "isomère C". Point de fusion $134\text{-}136^\circ\text{C}$. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,60-7,10 (15H, m, aromatiques), 4,32 (1H, d, $J=1,8$, H-4), 3,02 (1H, dd, $J=2,7$, $J=1,8$, H-3), 3,0-2,5 (1H, dq, $J=2,7$, $J=6$, H-1'), 1,02 (3H, d, $J=6$, CH_3), 0,95 (9H, s, t-Bu), 0,27 (6H, s, CH_3) ; spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1735 cm^{-1} (C=O).

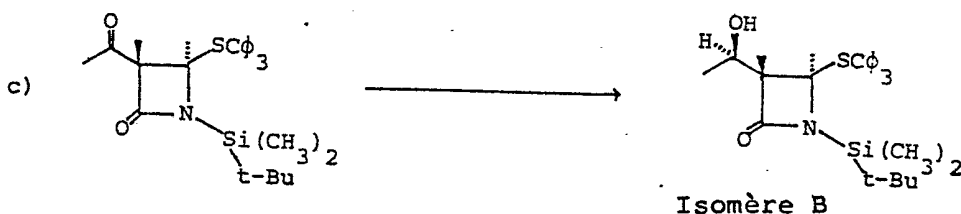
Isomère D : Cet isomère possède une stéréochimie cis en $\text{C}_3\text{-C}_4$. Il s'agit d'un racémate composé de l'énantiomorphe (1'R, 3R, 4R) et de l'énantiomorphe (1'S, 3S, 4S). Des composés ayant la même configuration en C_1 , C_3 et C_4 sont appelés "isomère D". Point de fusion $171\text{-}172^\circ\text{C}$. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) : 7,80-6,90 (15H, m, aromatiques), 4,70 (1H, d, $J=4,5$, H-4), 3,02 (1H, dd, $J=4,5$, $J=0,5$, H-3), 2,39 (1H, dq, $J=0,5$, $J=6,5$, H-1'), 1,0 (3H, d, $J=6,5$, CH_3), 0,97 (9H, s, t-Bu), 0,32 (6H, s, CH_3).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $C_{30}H_{37}NO_2SSi$:	71,52	7,40	2,78	6,36
Trouvé :	71,27	7,43	2,51	6,31



2 isomères trans

- 5 On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote une solution de 1,0 g (2 mmoles) de trans-3-acétyl-1-(tertio-butyl-diméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 30 ml de THF à une suspension refroidie ($0^\circ C$) et sous agitation de 0,38 g (10 mmoles) de borohydrure de sodium dans 120 ml
- 10 de THF. Le bain de glace est retiré et le mélange est agité à la température ambiante pendant 4 heures. Il est versé dans de l'acide chlorhydrique refroidi à la glace (1N, pH 6), agité pendant 15 minutes et extrait à l'éther (3 fois). Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'éther,
- 15 on les déshydrate et on les concentre pour obtenir 1,04 g d'une huile qu'on fait cristalliser dans du pentane pour obtenir les composés indiqués dans le titre, sous la forme d'un mélange à 70:30 des isomères C et B. Point de fusion $119-121^\circ C$ (rendement 84 %).



On refroidit à 0°C une suspension de 4,78 g (15 mmoles) d'iodure cuivreux dans 50 ml d'éther et on traite cette suspension sous atmosphère d'azote avec une solution 1,9 M de méthyllithium (26 ml, 50 mmoles). On agite la solution brune à 0°C pendant 10 minutes puis on la refroidit à -60°C et on la traite en y ajoutant goutte à goutte 2,43 g (5,0 mmoles) de trans-1-1(tertio-butyl-diméthylsilyl)-3-formyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans un mélange de 10 ml de tétrahydrofuranne et de 40 ml d'éther. On continue d'agiter pendant 3 heures. On laisse la solution se réchauffer à -40°C et on la traite en y ajoutant soigneusement une solution 1M de chlorure d'ammonium. On filtre le mélange sur "Celite" et on lave la phase organique avec une solution 1M de chlorure d'ammonium (3 x 5 ml) puis de la saumure et on la déshydrate sur du sulfate de sodium. Par filtration puis évaporation, on obtient un alcool (isomère B) qu'on fait cristalliser dans du pentane chaud pour obtenir 1,6 g (65%) de composé fondant à 160-161°C. Spectre infrarouge (CHCl₃) $\nu_{\max}$: 1730 cm⁻¹. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,32 (15H, m), 4,05 (1H, s), 3,4 (1H, d, J=3Hz), 3,25-3,55 (1H, m), 1,6 (1H, s), 0,9 (12H, s) et 0,1 ppm (6H, s).

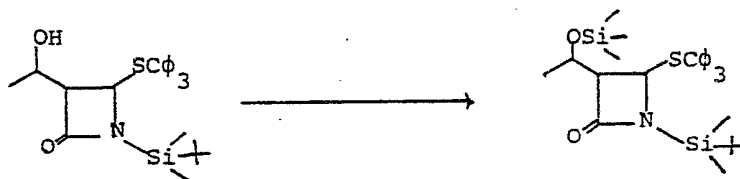
Remarques : a) le tétrahydrofuranne et l'éther ont été distillés sur L.A.H.
b) le méthyllithium a été titré à l'acide chlorhydrique 1N
c) l'iodure de cuivre (I) a été purifié par extraction continue au tétrahydrofuranne anhydre dans un extracteur Soxhlet pendant 18 heures, puis déshydraté sous vide dans un dessiccateur à pentoxyde de phosphore pendant 18 heures.



On ajoute 0,1 ml (0,1 mmole) d'iodure de méthylmagnésium goutte à goutte à une solution refroidie (0°C) sous agitation de 25 mg (0,05 mmole) de trans-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-formyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans 2 ml de THF. On agite la solution pendant 1,5 heure à 0°C, on la verse sur une solution de chlorure d'ammonium, on l'acidifie avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et on l'extrait à l'éther. Par déshydratation et concentration des extraits organiques, on obtient une huile formée de la substance de départ et d'une petite quantité d'un mélange des deux composés trans indiqués dans le titre, avec prédominance de l'isomère B.

F. Préparation de la

(1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-triméthylsilyloxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C)



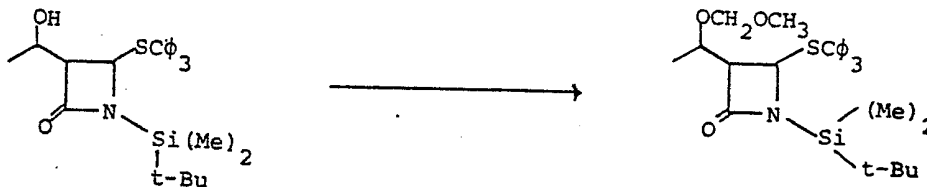
On agite à la température ambiante une solution de 15 mg (0,3 mmole) de (1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S)-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone et de 35 mg (0,30 mmole) d'azido-triméthylsilane dans 6 ml de THF anhydre jusqu'à disparition de la substance de départ (15 minutes). Par purification du mélange réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice (chlorure de méthylène), on obtient le composé désiré sous la forme d'une substance solide blanche (128 mg, 74 %) fondant à 144-146°C. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ: 7,10-7,60 (15H, m, aromatiques), 4,30 (1H, d, J=1,5, H-4), 2,25-2,89 (2H, m, H-3, H-1'), 0,82-1,07 (12H, m, t-Bu, H-2'), 0,27 (6H, s, CH₃), -0,10 (9H, s, -O-Si(CH₃)₃).

Spectre infrarouge (CHCl_3) : ν_{max} : 1736 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

G. Préparation de la

(1'S,3R,4R et 1'R,3S,4S) 1'(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-
(1'-méthoxyméthoxyéther-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidi-

5 none (isomère A)



On ajoute goutte à goutte du n-butyllithium (environ 12,5 ml de solution 1,6 M dans l'hexane, 20 mmoles; quantité juste suffisante pour obtenir une coloration rose persistante) à une solution de 10,1 g (20 mmoles) de
 10 (1'S, 3R,4R et 1'R,3S,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère A) dans 100 ml de THF, maintenu à -78° . Après une période d'agitation de 15 minutes, on ajoute goutte à goutte une
 15 solution de 2 ml (24 mmoles) d'éther de bromométhoxyméthyle dans 30 ml de THF. On agite le mélange pendant une heure à -78° et pendant deux heures à la température ambiante et on le verse dans 200 ml de solution de chlorure d'ammonium. Par extraction à l'acétate d'éthyle (3 x 200 ml), lavage à la saumure, déshydratation sur du sulfate de sodium et
 20 concentration, on obtient le composé brut indiqué dans le titre qu'on purifie par chromatographie sur du gel de silice élué avec des quantités croissantes d'éther dans le benzène (10,4 g, 95 %). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,1-7,5 (15H, m, aromatiques), 4,47 (1H, d, H-4),
 25 4,23 (2H, ABq, $J=7$, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3,1-3,4 (2H, m, H-3 et H-1'), 3,23 (3H, s, $\text{O}-\text{CH}_3$), 1,37 (3H, d, $J=6,5$, CH_3), 0,97 (9H, s, Bu) et 0,25 ppm (6H, 2s, CH_3).

H. Préparation de la

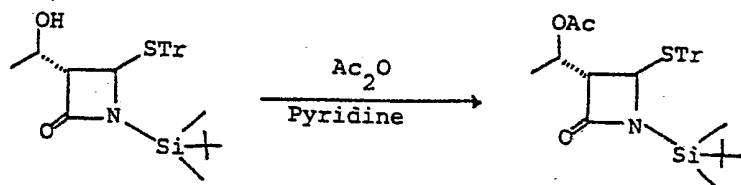
(1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-formyloxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C)



- 5 On agite à la température ambiante une solution de 50 mg (0,1 mmole) de (1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C), 100 mg (0,4 mmole) de chlorure de p-bromobenzènesulfonyle et 24 mg (0,2 mmole) de diméthylaminopyridine dans 3 ml de DMF, jusqu'à disparition de la substance de départ (0,5 heure). On dilue ensuite le mélange réactionnel avec de l'eau et on l'extrait à l'éther. Les extraits organiques sont lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés. Le composé indiqué
- 10 dans le titre est purifié par chromatographie sur colonne.
- 15 Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,80 (1H, s, CHO), 7,20-7,66 (15H, m, aromatiques), 3,90-4,36 (1H, m, H-1'), 4,07 (1H, d, J=2, H-4), 3,22 (1H, large s, H-3), 1,18 (3H, d, J=6,5, H-2'), 1,0 (9H, s, t-Bu), 0,31 (6H, s, di-CH₃).

20 I. Préparation de la

(1'R, 3S, 4R et 1'S, 3R, 4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)



On agite à la température ambiante pendant 40 heures une solution de 13,85 g (27,5 mmoles) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 75 ml de pyridine et 50 ml d'anhydride acétique (préparé à 0°). On chasse les réactifs par évaporation (les dernières traces étant éliminées par distillation azéotropique trois fois avec du toluène) et il reste une substance solide à peu près blanche. Le dérivé brut est cristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole en donnant le composé pur indiqué dans le titre (97,5 %). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,64-7,03 (15H, m, H aromatique), 4,60 (1H, m, J=6, H-1'), 3,92 (1H, d, J=2, H-4), 3,55 (1H, dd, J=2, J=6, H-3), 1,79 (3H, s, CH₃CO), 0,98 (3H, d, J=6, CH₃), 0,88 (9H, s, t-butyle), 0,12 (6H, s, CH₃).

Spectre infrarouge (CHCl₃) $\nu_{\max}$: 1775, 1740 cm⁻¹ (C=O).

J. Préparation de la

1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-para-nitrobenzyl-dioxy-carbonyl -1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone
(4 isomères)



"Isomère C" : On ajoute goutte à goutte du n-butyllithium (8,8 ml de solution 1,6 M dans l'hexane, 14 mmoles ; quantité juste suffisante pour obtenir une coloration rose permanente) à une solution de "l'isomère C" de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (6,55 g, 13 mmoles) dans 70 ml de THF, maintenu à -78°C. Après une période d'agitation de 15 minutes, on ajoute goutte à goutte une solu-

tion de 3,2 g (14,8 mmoles) de chloroformiate de para-nitrobenzyle dans 30 ml de THF. On agite le mélange pendant une heure à -78°C et on le verse dans 100 ml de solution de chlorure d'ammonium. Par extraction avec 3 x 100 ml

5 d'acétate d'éthyle, lavage à la saumure, déshydratation et concentration, on obtient 11 g de substance brute. Le composé indiqué dans le titre est obtenu par chromatographie sur 220 g de gel de silice, l'élution étant effectuée avec des quantités croissantes d'éther dans le benzène.

10 Rendement : 93 %, point de fusion $118-119^{\circ}\text{C}$ (éther).

Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ :

8,35-7 (19H, m, aromatiques), 5,12 (2H, s, benzyle), 4,08, (1H, d, $J=1,8$, H-4), 4-3,5 (1H, dq, $J=6,5$, $J=2$, H-1'), 3,10 (1H, dd, $J=2$, $J=1,8$, H-3), 1,2 (3H, d, $J=6,5$, CH_3), 1,0

15 (9H, s, Bu) et 0,30 ppm (6H, 2s, CH_3). Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1745 cm^{-1} (C=O).

Analyse :

	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiS}$:	66,83	6,20	4,10	4,69
Trouvé :	66,90	6,26	4,11	4,59

20 "Isomère B" : L'"isomère B" de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone, traité de la manière décrite ci-dessus, donne "l'isomère B" de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-

25 azétidinone sous la forme d'une mousse ; 95 %. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,32-6,90 (19H, m, aromati-

ques), 5,1 (2H, s, benzyle), 4,65-4,20 (1H, m, H-1'), 3,97 (1H, d, $J=1,5$, H-4), 3,58 (1H, dd, $J=1,5$, $J=5,8$, H-3), 1,1 (3H, d, CH_3), 0,7 (9H, s, Bu et 0,2 ppm (6H, s, CH_3)).

30 Spectre infrarouge (pellicule) ν_{max} : $1755, 1740\text{ cm}^{-1}$ (C=O).

"Isomère A" : L'"isomère A" de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone, traité de la manière indiquée ci-dessus,

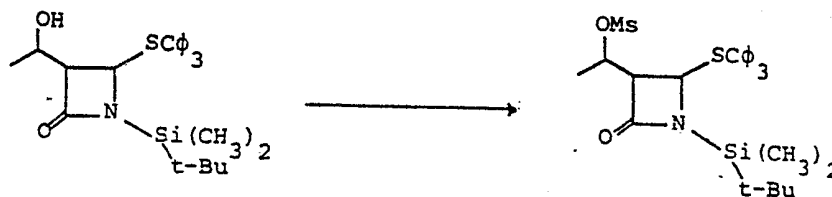
35 donne "l'isomère A" pur de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone sous la forme d'une huile.

Rendement 95 %. Résonance magnétique des protons (CDCl_3)
 δ 8,3-6,7 (19H, m aromatiques), 4,95 (2H, ABq, benzyle),
 4,53 (1H, p, $J=7,5$, $J=7,5$, H-1'), 4,31 (1H, d, $J=6$, H-4),
 3,32 (1H, dd, $J=6$, $J=7,5$, H-3), 1,44 (3H, d, $J=6,5$), 0,95
 5 (9H, s, tBu) et 0,2 ppm (6H, 2s, CH_3).

"Isomère D" : De même, l'"isomère D" de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone donne l'"isomère D" pur de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone, en un rendement de 90 %. Résonance magnétique des protons (CDCl_3)
 δ : 8,3-6,7 (19H, m, aromatiques), 5,20 (2H, ABq, benzyle),
 4,72 (1H, d, $J=5$, H-4), 3,50 (1H, dq, $J=6,5$, $J=0,5$, H-1'),
 2,85 (1H, dd, $J=0,5$, $J=5$, H-3), 1,03 (3H, d, $J=6,5$, CH_3),
 15 1,0 (9H, s, t-Bu) et 0,35 ppm (6H, s, CH_3). Point de fusion 130-132°C.

Analyse :	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiS}$	66,83	6,20	4,10	4,70
Trouvé :	66,56	6,28	3,96	4,89

20 K. Préparation de la
(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-
(1'-méthanesulfonyloxy -1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone
(Isomère C)

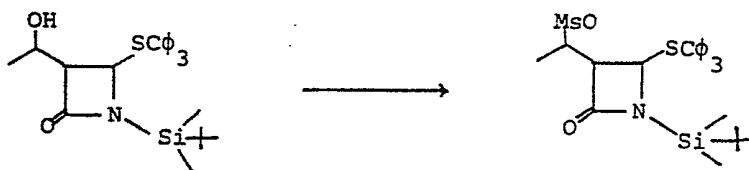


On traite à 5°C avec 0,99 g (8,6 mmoles) de
 25 chlorure de méthanesulfonyle et 0,87 g (8,6 mmoles) de triéthylamine une solution de 2,0 g (4 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S)-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C)

dans 80 ml de dichlorométhane. Après agitation à la température indiquée pendant une heure sous atmosphère d'azote, on lave la solution avec de la saumure, on la déshydrate sur du sulfate de magnésium et on l'évapore à sec. Après cristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, on obtient 1,9 g (81,9 %) de mésylate, fondant à 120-122°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,13-7,61 (15H, m, aromatiques), 4,50 (1H, d, $J=2$, H-4), 3,62 (1H, dq, $J=6,5$, 2, H-1'), 2,96 (1H, dd, $J=2,2$ H-3), 2,84 (3H, s, méthanesulfonyle), 1,22 (3H, d, $J=6,5$, H-2'), 0,99 (9H, s, Si-t-Bu) et 0,30 ppm (6H, s, Si-(CH_3)₂). Spectre infrarouge ν_{max} (CHCl_3) : 1746 (C=O), 1343 et 1180 cm^{-1} (SO_2).

L. Préparation de la

(1'R, 3S,4R et 1'S,3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)

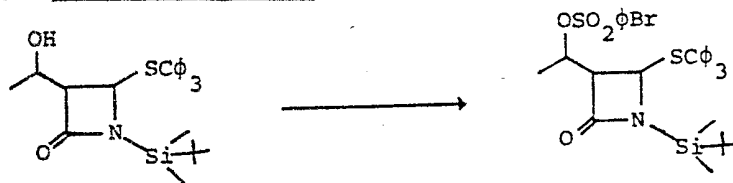


On agite à 5°C pendant une heure une solution de 5,03 g (10 mmoles) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B), 2,52 g (22,0 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle et 2,23 g (22,0 mmoles) de triéthylamine dans 200 ml de chlorure de méthylène. On lave ensuite la solution avec de la saumure, on la déshydrate sur du sulfate de magnésium et on l'évapore pour obtenir un résidu qui cristallise sous la forme d'une substance solide blanche lorsqu'on le triture dans l'éther (5,40 g, 93 %, point de fusion 127-131°). Résonance magnétique des protons (CDCl_3)

δ : 7,20-7,63 (15H, m, aromatiques), 4,51 (1H, dq, $J=5,0-6,2$, H-1'), 4,10 (1H, d, $J=2,0$, H-4), 3,60 (1H, dd, $J=5,0-2,0$, H-3), 2,03 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1,01 (3H, d, $J=6,2$, H-2'), 0,90 (9H, s, t-Bu), 0,12 (6H, s, $-\text{CH}_3$). Spectre infrarouge (CHCl₃) ν_{max} : 1745 cm⁻¹ (C=O).

M. Préparation de la

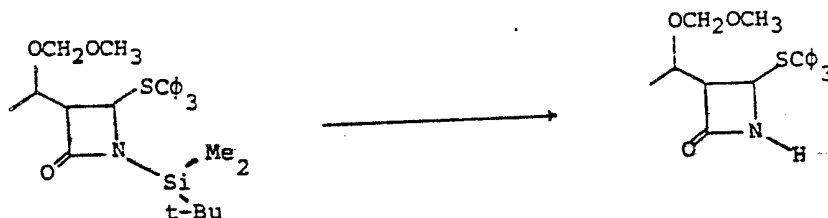
(1'S,3S,4R et 1'R, 3R,4S) 3-(1'-p-bromobenzènesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C)



On refroidit à -78°C une solution de 2,5 g (5 mmol) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) dans 100 ml de THF anhydre et on la traite avec 2,38 ml (6 mmol) de butyllithium 2,52 M dans l'hexane. Au bout de 3 à 4 minutes, on ajoute goutte à goutte 1,53 g (6 mmol) de chlorure de p-bromobenzènesulfonyl dissous dans du THF. On agite la solution à -78°C pendant 3 heures puis on la laisse se réchauffer à la température ambiante. On évapore ensuite le solvant et on purifie le produit désiré par chromatographie sur colonne (gel de silice, CH₂Cl₂) ; on obtient 3,36 g (94,6 %) de produit fondant à 142-144°C. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,68 (4H, s, benzènesulfonyl), 7,28-7,60 (15H, m, aromatiques), 4,59 (1H, d, $J=1,8$, H-4), 3,68 (1H, dq, $J=6,2$, H-1'), 2,99 (1H, dd, $J=1,8$, 2,0, H-3), 1,18 (3H, d, $J=6,2$, H-2'), 1,08 (9H, s, t-Bu), 0,40 et 0,38 (6H, 2s, $-\text{CH}_3$). Spectre infrarouge (CHCl₃) ν_{max} : 1749 cm⁻¹ (C=O).

N. Préparation de la

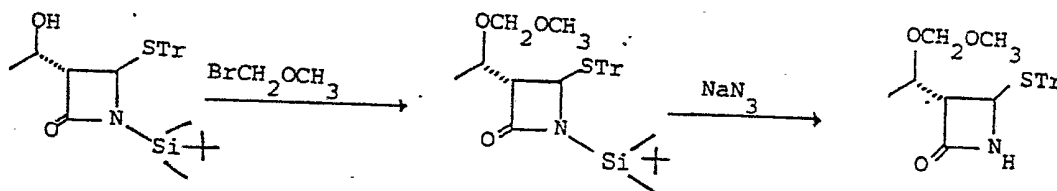
(1'S,3R,4R et 1'R,3S,4S) 3-(1'-méthoxyméthyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère A)



On traite avec 2,7 g (42 mmoles) d'azoture de sodium une solution froide (0°C), dans le mélange HMPA-H₂O (116 ml-13 ml), de l'isomère A de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-méthoxyméthyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (11 g, 20 mmoles). On retire le bain de refroidissement et on agite le mélange pendant 30 minutes. On le verse ensuite dans 1,3 litre d'eau froide et on le déshydrate. Le composé indiqué dans le titre est recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (7,2 g, 83 %) sous la forme d'une substance solide blanche fondant à 173-174°C. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,10-7 (15H, m, aromatiques), 4,85 (2H, ABq, J=7,4, O-CH₂-O), 4,53 (1H, d, J=5,2, H-4), 4,42 (1H, s, N-H), 4,15 (1H, m, H-1'), 3,5 (1H, m, H-3), 3,47 (3H, s, O-CH₃), 1,5 (3H, d, J=6, CH₃). Spectre infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$: 3400-3500 (N-H) et 1760 cm⁻¹ (C=O).

O. Préparation de la

(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C)



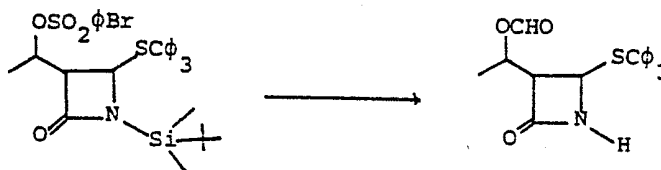
On traite par addition goutte à goutte d'une solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane (13,0 ml), jusqu'à coloration rose persistante, une solution froide (bain de neige carbonique et d'acétone) de 5,03 g (10 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 50 ml de THF (distillé sur LAH). On ajoute goutte à goutte une solution dans le THF (20 ml) d'éther de bromométhyle et de méthyle (1,49 g, 0,97 ml, 1,19 mmole). On agite le mélange à -78°C pendant 30 minutes puis à 0°C pendant une période de 3 heures. On le verse dans une solution de chlorure

d'ammonium refroidi à la glace et on l'extrait à l'éther. Les phases d'extraction à l'éther sont rassemblées, lavées à l'eau, déshydratées sur du sulfate de magnésium et concentrées en donnant 5,83 g (100 %) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-méthoxy-méthoxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone brute qui est débarrassée du groupe protecteur de la manière indiquée ci-après :

Une solution froide (bain de glace) du dérivé ci-dessus (5,83 g, 10 mmoles) dans un mélange de HMPA et H₂O (90 ml-10 ml) est traitée avec 1,365 g (21 mmoles) d'azoture de sodium. Le bain de refroidissement est retiré et le mélange est agité à la température ambiante pendant une période de 2 heures. Il est ensuite versé lentement dans 900 ml d'eau refroidie à la glace et agité pendant 30 minutes. Le précipité est recueilli par filtration et redissous dans du chlorure de méthylène. La solution est lavée à l'eau et à la saumure et déshydratée sur du sulfate de magnésium en donnant le composé indiqué dans le titre (3,0 g, 69,3 %) fondant à 172-172,5° (acétate d'éthyle-hexane). Spectre infrarouge (CHCl₃) $\nu_{\max}$: 3400 (N-H) et 1760 cm⁻¹ (C=O). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,67-7,12 (15H, m, H aromatiques), 4,63 (2H, centre de ABq, J=6, O-CH₂-O), 4,49 (1H, s, N-H), 4,40 (1H, d, J=3, H-4), 4,25-3,80 (1H, m, H-1'), 3,35-3,15 et 3,26 (4H, s + m, CH₃ et H-3) et 1,30 ppm (3H, d, J=6, CH₃).

P. Préparation de la

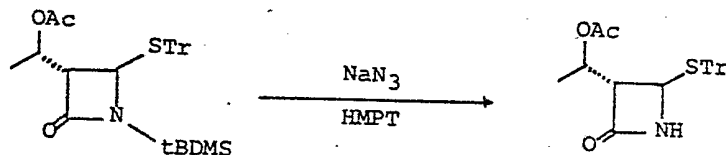
(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-formyloxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)



On chauffe à 50°C pendant 48 heures puis à 100°C pendant 4 heures, une solution de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-p-bromobenzènesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(tertio-butylldiméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) dans 3 ml de DMF. On dilue ensuite le mélange réactionnel avec de l'eau et on l'extrait à l'éther. Les phases d'extraction à l'éther sont lavées à la saumure, déshydratées sur du sulfate de magnésium et évaporées. Le composé indiqué dans le titre est obtenu sous la forme de cristaux blancs après purification par chromatographie sur colonne (gel de silice, CH₃CN (5 %)-CH₂Cl₂) (2 mg, 4,8 %). Point de fusion 131-132°C. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 8,07 (1H, s, CHO), 7,24-7,56 (15H, m, aromatiques), 5,23 (1H, dq, J=6,4, 7, H-1'), 4,38 (1H, dm, J=2,4, H-4), 4,25 (1H, s, NH), 3,20 (1H, dd, J=7, 2,4, H-3), 1,43 (3H, d, J=6,4, H-2'). Spectre infrarouge (CHCl₃) ν_{max} = 3400 (NH), 1765 (C=O), 1725 cm⁻¹ (C=O).

Q. Préparation de la

(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B)



On dissout 5,77 g (10,57 mmoles) de (1'R,3S,4R et 1'S, 3R,4S) 1-(tertio-butylldiméthylsilyl)-3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone pure dans un mélange chaud de 60 ml de HMPT et 10 ml d'eau. On laisse refroidir la solution à la température ambiante et on y ajoute 1,2 g de NaN₃. On agite pendant 45 minutes (on suit la progression de la réaction par chromatographie sur couche mince) et on verse le mélange réactionnel lentement dans 800 ml d'eau froide sous agitation. On agite le mélange pendant encore 20 minutes. On recueille la matière cristalline et on la

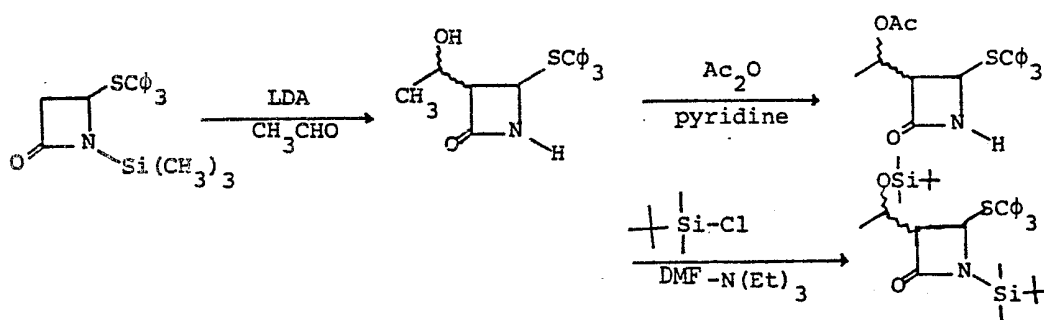
lave à l'eau. On la redissout dans du chlorure de méthylène, on lave la solution deux fois à l'eau et une fois à la saumure et on la déshydrate sur du sulfate de magnésium.

On obtient par évaporation du solvant une mousse qui cristallise dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole.

5 Rendement : 4,90 g (96,5 %) de produit fondant à 143-144,5°C.

Spectre infrarouge (CH_2Cl_2) ν_{max} : 3395 (N-H), 1772, 1738 cm^{-1} (C=O). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,9-6,8 (15H, m, H aromatique), 5,12 (1H, centre de dq, $J=6,5$, 7,5, H-1'), 4,33 (1H, d, $J=2,8$, H-4), 4,20 (1H, ls, N-H), 3,17 (1H, ddd, $J_{3-1}=7,5$, $J_{3-4}=2,8$, $J_{3-\text{NH}}=1$, H-3), 2,1 (3H, s, CH_3CO), 1,35 (3H, d, $J=6,5$, CH_3).

R. Préparation de la 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (mélange de 4 isomères)



15 On prépare une solution de 0,74 mmole de diisopropylamidure de lithium (1) dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre à partir de 0,103 ml (0,74 mmole) de diisopropylamine et de BuLi (0,29 ml de solution 2,52 M dans l'hexane). Après 30 minutes à -78°C, on ajoute goutte à goutte une

20 solution de 0,292 g (6,99 mmoles) de la (R et S) 1-triméthylsilyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans 2 ml de tétrahydrofurane anhydre. Au bout de 5 minutes, on ajoute en une seule fois un excès de 0,2 ml d'acétaldéhyde fraîchement distillé. Au bout de 20 minutes à -78°C, la chromatographie

25 sur couche mince indique la disparition totale des substances de départ et le mélange réactionnel est désactivé par addi-

tion à une solution saturée de chlorure d'ammonium. Par extraction avec 2 x 25 ml d'acétate d'éthyle puis lavage des phases organiques rassemblées avec du chlorure d'ammonium saturé et de la saumure, puis déshydratation sur du sulfate anhydre de magnésium, on obtient une huile jaune après évaporation du solvant. Par filtration de cette huile sur du gel de silice (10 g, élution avec un mélange à 6:4 de benzène et d'acétate d'éthyle), on obtient un mélange d'alcools (0,215 g, 80 %). Ce mélange (spectre de résonance magnétique des protons) ne peut pas être séparé ni par chromatographie en phase liquide à haute performance, ni par chromatographie sur couche mince.

a : Acétylation

Par acétylation d'une portion aliquote du mélange (0,065 g) avec de l'anhydride acétique en excès (1,0 ml) et de la pyridine (1,4 ml), on obtient un mélange d'acétates. L'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance indique la présence de quatre composants (2) : a) 34,6 % ; b) 17,4 % ; c) 30,1 % ; d) 17,9 %. Le composé a) est identique à l'isomère B, d'après une comparaison directe (chromatographie en phase liquide à haute performance) (4).

b : Dérivés de tertio-butyldiméthylsilyle

Le mélange d'alcools (0,121 g, 0,34 mmole) est traité avec 0,117 g (0,776 mmole) de tertio-butyldiméthylchlorosilane et 0,10 ml (7,14 mmoles) de triéthylamine dans 1 ml de diméthylformamide anhydre pendant 36 heures à la température ambiante. Après dilution à l'acétate d'éthyle, la solution est lavée avec du chlorure d'ammonium saturé et elle est déshydratée sur du sulfate de magnésium anhydre. On obtient par évaporation 0,716 g d'une huile qui contient quatre composants d'après la chromatographie en phase liquide à haute performance : a = 3,7 % ; b = 60,6 % ; c = 31,1 % ; d = 4,6 % (l'identité de chacun n'a pas été établie) (4).

REMARQUES :

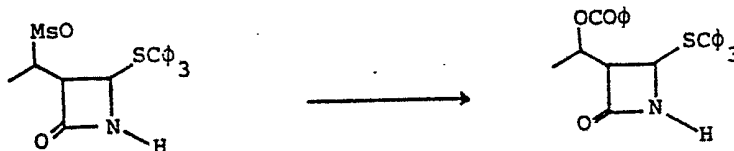
(1) Le butyllithium et le lithium-hexaméthyl-disilazane sont inefficaces.

(2) Par ordre de polarité croissante .

(3) L'acétylation du produit dérivé de la 1-tertio-butylldiméthylsilyl-4-tritylthio-2-azétidinone donne les proportions suivantes : $\underline{d}$ = 29,5 % ; $\underline{c}$ = 24,1 % ; $\underline{b}$ = 33,8 % ; $\underline{a}$ = 12,6 %.

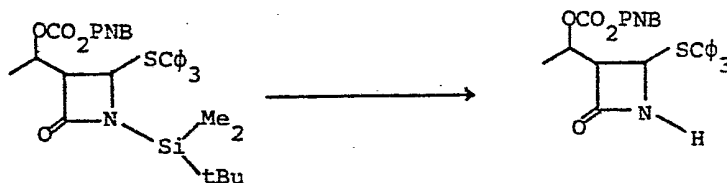
(4) La réaction d'un mélange d'alcools dérivés de (R et S) 1-(tertio-butylldiméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone donne les proportions suivantes : $\underline{a}$ = 5,2 % ; $\underline{b}$ = 41,3 % ; $\underline{c}$ = 48 % ; $\underline{d}$ = 4,6 %.

10 S. Préparation de la
(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-benzoxy-1'-éthyl)-
4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B)



On chauffe à 90°C pendant 7,5 heures une solution de 0,95 mg (2 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) et de 432 mg (3 mmoles) de benzoate de sodium dans 10 ml de mélange de DMF et d'eau (10 %). Ensuite, on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on l'extrait à l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés. Le résidu, purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (5 % de CH₃CN-CH₂Cl₂), donne le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une substance solide blanche (108 mg, 23,2 %), fondant à 158°C. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,03-8,25 (20H, m, aromatiques), 5,32 (1H, dq, J=6,1, 9, H-1'), 4,40 (1H, d, J=2,5, H-4), 4,30 (1H, s, N-H), 3,40 (1H, dd, J=9, 2,5, H-3), 1,50 (3H, d, J=6,1, H-2') ; spectre infrarouge (CHCl₃) ν_{max} : 3400 (N-H), 1765 (C-O), 1715 cm⁻¹ (C=O).

T. Préparation de la 3-(1'-para-nitrobenzyldioxy-
carbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone
(4 isomères)



"Isomère C"

- 5 a) On agite pendant deux jours à la température ambiante une solution de 1,3 g de "l'isomère C" de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone dans un mélange de 5 ml de TFA, 5 ml d'eau, 20 ml de dichlorométhane et 30 ml de méthanol. On dilue la solution avec de l'eau et on extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec du bicarbonate de sodium et de l'eau, déshydratées et concentrées en laissant une huile. Par cristallisation dans l'éther, on obtient
- 10 902 mg du composé pur indiqué dans le titre, fondant à 78-80°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,25-6,75 (19H, m, aromatiques), 5,21 (2H, s, benzyle), 5,05 (1H, m, H-1'), 4,40 (1H, s, N-H), 4,27 (1H, d, $J=2,8$, H-4), 3,37 (1H, dd, $J=5,3, 2,8$, H-3) et 1,37 ppm (3H, d, $J=6,5$, CH_3).
- 15 Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 3390 (N-H), 1765 et 1745 (épaulement) (C=O) et 1525 cm^{-1} (NO_2).

- 20 b) On traite à l'azoture de sodium (1,82 g, 27,9 mmoles) une solution froide (0°C) dans un mélange de HMPT et d'eau (90 ml-19 ml) de "l'isomère C" de la 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (9,11 g, 13,3 mmoles). On retire le bain de refroidissement et on agite le mélange pendant 30 minutes. On le verse ensuite dans un litre d'eau et on l'extrait avec 5 x 200 ml d'éther.

Les fractions d'éther sont rassemblées et lavées à l'eau (5 x 200 ml), une fois à la saumure, puis déshydratées sur du sulfate de magnésium. A titre de variante, attendu que le composé indiqué dans le titre précipite par dilution à l'eau, on le sépare par filtration et on le fait recristalliser dans l'éther. On en obtient 7,22 g (89 %) fondant à 78-80°C.

"Isomère B"

On prépare "l'isomère B" de la 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone en suivant le mode opératoire décrit ci-dessus à propos de "l'isomère C" ; 92 % (point de fusion = 155,5 - 156°C après recristallisation dans l'éther). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,25-6,80 (19H, m, aromatiques), 5,20 (2H, s, benzyle), 4,95 (1H, m, H-1'), 4,35 (1H, d, J=2,9, H-4), 4,17 (1H, s, N-H), 3,20 (1H, dd, J=10,8, J=2,9, H-3) et 1,40 ppm (3H, d, J=7,5, CH_3) ; Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 3480, 3390 (N-H), 1772, 1750 (C=O), et 1525 cm^{-1} (NO_2).

Analyse	C %	H %	N %	S %
20 Calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$:	67,59	4,96	4,93	5,64
Trouvé :	67,48	4,98	4,92	5,67

"Isomère A"

On prépare "l'isomère A" de la 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone en suivant le mode opératoire décrit ci-dessus à propos de "l'isomère C". Point de fusion 205-206°C. Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2-6,7 (19H, m, aromatiques), 5,22 (2H, ABq, benzyle), 5,57-4,85 (1H, m, H-1'), 4,65 (1H, N-H), 4,50 (1H, d, J=6,5, H-4), 3,65 (1H, dd, J=6,5, 12, $J_{\text{N-H}}=1$, H-3) et 1,52 ppm (3H, d, J=7,5).

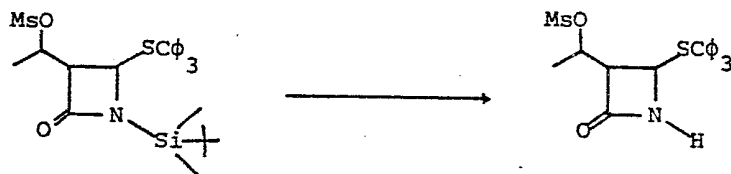
"Isomère D"

On prépare "l'isomère D" de la 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone en suivant le mode opératoire décrit ci-dessus à propos de "l'isomère C". Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,15-6,70 (19H, m, aromatiques), 5,23 (2H, ABq, benzyle), 5,20 (1H, m, H-1'), 4,75 (1H, NH), 4,52 (1H, d,

$J=5,5$, H-4), 3,42 (1H, $J=5,5$, 3, H-3 et 1,5 ppm (3H, d, $J=6,5$, CH_3). (La valeur de J pour H-3 a été déterminée après échange avec D_2O).

U. Préparation de la

(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-méthanesulfonyl-oxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone
(Isomère B)



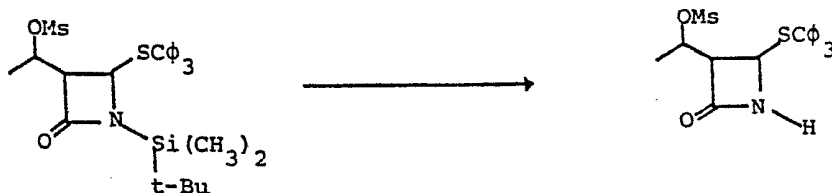
On agite à la température ambiante pendant 30 minutes une solution de 4,95 g (8,5 mmoles) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 1-(tert-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B) et de 1,11 g (17,0 mmoles) d'azoture de sodium dans 50 ml de mélange d'eau (10 %) et de HMPA. On dilue ensuite la solution avec 250 ml d'eau et on l'extrait à l'éther. Les extraits organiques sont lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés. Par cristallisation du résidu dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, on obtient 3,33 g (83,8 %) du composé indiqué dans le titre, fondant à 130-131°C.

Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,20-7,62 (15H, m, aromatiques), 4,97 (1H, dq, $J=6,4$, 6,1, H-1'), 4,56 (1H, d, $J=2,8$, H-4), 4,22 (1H, m, N-H), 3,27 (1H, dd, $J=6,1$, 2,8, H-3), 3,0 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 1,63 (3H, d, $J=6,4$, H-2').

Spectre infrarouge : ("Nujol") ν_{max} : 3195 (N-H), 1768 cm^{-1} (C=O).

V. Préparation de la

(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthanesulfonyl-oxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone
(Isomère C)



On traite avec 0,65 g (10 mmoles) d'azoture de sodium en agitant à 25°C pendant 0,5 heure, une solution de 2,85 g (4,9 mmoles) de (1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-méthanesulfonyl-oxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C) dans 25 ml de HMPA aqueux à 10 %. Par dilution de la solution à 250 ml d'eau, on provoque la cristallisation du produit de réaction. Le mésylate brut est redissous dans du dichlorométhane, la solution est lavée à la saumure, 10 déshydratée sur du sulfate de magnésium, puis évaporée. Par trituration dans l'éther, on obtient le composé indiqué dans le titre, sous la forme de cristaux blancs fondant à 155-160°C (1,80 g, 78,6 %). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,43 (15H, m, aromatique), 5,02 (1H, dq, J=6,9, 4,9, H-1'), 4,55 (1H, s, N-H), 4,95 (1H, d, J=3, H-4), 3,33 (1H, dd, J=4,9, 3, H-3), 1,51 (3H, d, J=6,9, H-2'). Spectre infrarouge ν_{max} : 3395 (N-H), 1768 cm⁻¹ (C=O).

Analyse :	C %	H %	N %
20 Calculé pour C ₂₅ H ₂₅ NO ₄ S :	64,22	5,39	3,00
Trouvé :	63,93	5,39	3,24

W.

Préparation de la

(1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-p-bromobenzène-sulfonyloxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone
(Isomère C)

25



On agite à la température ambiante pendant une heure une solution de 1,42 g (2 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-p-bromobenzènesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) et de 0,865 g (6 mmoles) de benzoate de sodium dans 40 ml d'un mélange d'eau (10 %) et de HMPA. Ensuite, on dilue la solution avec 100 ml d'eau et on l'extrait à l'éther. Les phases d'extraction à l'éther sont lavées à la saumure, déshydratées sur du sulfate de magnésium et évaporées. Le composé cristallin brut indiqué dans le titre est trituré dans un petit volume d'éther et recueilli par filtration ; ce composé (0,92 g, 77 %) fond à 125-126°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,80 (4H, s, benzènesulfonyle), 7,30-7,65 (15H, m, aromatiques), 5,13 (1H, dq, $J=6,5, 4,0$, H-1'), 4,50 (1H, d, $J=2,9$, H-4), 4,40 (1H, s, N-H), 3,40 (1H, dd, $J=4,0, 2,9$, H-3), 1,50 (3H, d, $J=6,5$, H-2') ; spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 3400 cm^{-1} (N-H), 1770 cm^{-1} (C=O).

X.

Préparation de la

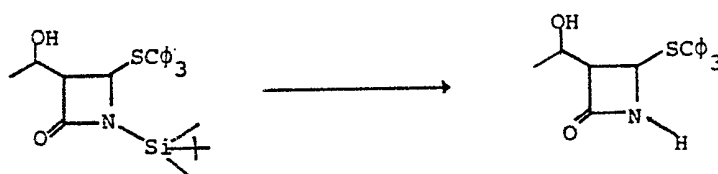
(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)



On ajoute goutte à goutte 1 ml d'eau à une solution chaude de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-p-bromobenzènesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C) dans 5 ml de HMPA. On maintient le mélange réactionnel à 90°C pendant 20 heures puis on le dilue à l'éther et on le lave quatre fois à la saumure. La solution organique est déshydratée sur du sulfate de magnésium, évaporée, puis le composé brut indiqué dans le titre est purifié par chromatographie sur colonne

de gel de silice, l'éluant étant un mélange de CH_3CN (15 %) et de CH_2Cl_2 . On obtient 122 mg (44,5 %) d'une substance solide blanche fondant à 187-189°C, qui est identique à un échantillon du composé indiqué dans le titre, préparé par un autre procédé.

Y. Préparation de la
3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone

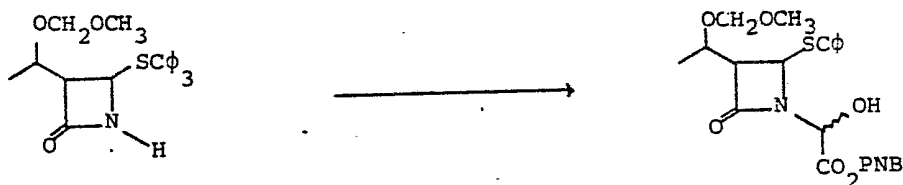


On prépare par le même procédé les deux isomères, à savoir (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) et (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B). Par exemple, on agite à la température ambiante pendant 18 heures une solution de 1,0 g (2 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 1-(tert-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) et de 0,865 g (6 mmoles) de benzoate de sodium dans 40 ml d'un mélange de 10 % d'eau et de DMF. Ensuite, on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on l'extraît à l'éther. Les extraits organiques sont lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés. Le composé brut indiqué dans le titre est cristallisé dans de l'éther froid ; (0,47 g, 61 %) point de fusion 134-135°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,12-7,56 (15H, m, aromatiques), 4,48 (1H, s, N-H), 4,28 (1H, d, $J=2,8$, H-4), 2,94 (1H, dq, $J=6,5$, 6,2 H-1'), 3,06 (1H, dd, $J=6,2$, 2,8, H-3), 2,18 (1H, s, -OH), 1,30 (3H, d, $J=6,5$, H-2'). Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 3400 (N-H), 1760 cm^{-1} (C=O).

On obtient de même l'isomère B ou (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 1-(tert-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone fondant à 190-192°C.

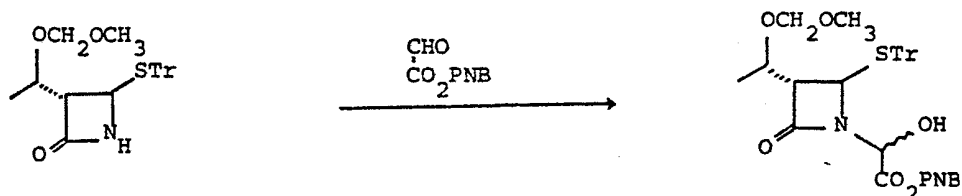
Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,10-7,55 (15H, m, aromatiques), 4,45 (1H, d, $J=2,5$, H-4), 4,28 (1H, s, NH), 4,10 (1H, dq, $J=6,4$, 5,3, H-1'), 3,08 (1H, dd, $J=5,3$, 2,5, H-3), 1,50 (1H, s, -OH), 1,30 (3H, d, $J=6,4$, H-2') ; spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 3400 (N-H), 1760 cm^{-1} (C=O)

Z. Préparation de la
(1'S,3R,4R et 1'R,3S,4S) 3-(1'-méthoxyméthyl-1'-
éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitro
benzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère A)



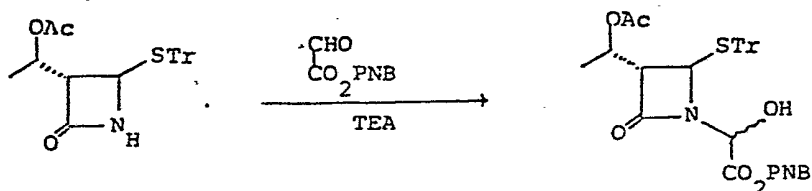
On chauffe au reflux pendant une heure dans un appareil de Dean et Stark garni de tamis moléculaires de 3A un mélange de 7,5 g (17,3 mmol) de 3-(1'-méthoxyméthyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone, de 4,7 g (20,8 mmol) de glyoxylate de paranitrobenzyle hydraté et de 300 ml de toluène. La solution est refroidie à la glace puis additionnée goutte à goutte de 0,24 ml (1,7 mmol) de triéthylamine. Le mélange est agité pendant une heure, lavé avec de l'acide chlorhydrique dilué, du bicarbonate de sodium et de la saumure, déshydraté et concentré en donnant le composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une mousse (10,5 g, 94 %). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ 8,25-6,84 (19H, m, aromatiques), 5,24 (2H, s, benzyle), 4,67-4,83 (3H, m, O-CH₂ et H-4), 4,34-4,55 (1H, m, H-2"), 4,02 (1H, m, H-1'), 3,54 (1H, m, H-3), 3,40 (3H, s, O-CH₃), 1,38 (3H, d, $J=6,5$, CH₃). Spectre infrarouge (KBr) ν_{max} : 3360 (OH), 1770 (C=O de β -lactame), 1735 (C=O de l'ester) et 1605 cm^{-1} (aromatiques).

AA. Préparation de la
(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthoxyméthoxy-
1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitro-
benzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C)



- 5 On fait refluer dans 90 ml de toluène, en utilisant un condenseur de Dean et Stark garni de tamis moléculaires de 3Å, pendant une période de 2 heures, une solution de 1,73 g (7,11 mmoles) de glyoxylate de paranitrobenzyle hydraté. On ajoute à la solution à l'ébullition 3,0 g
- 10 (6,93 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthoxy-méthoxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone et on fait refluer le mélange pendant encore 2 heures. On refroidit le mélange à la température ambiante, on y ajoute 70 mg (97 µl, 0,69 mmole) de triéthylamine et on l'agite pendant
- 15 2 heures. On dilue le mélange réactionnel avec de l'éther, on le lave avec une solution aqueuse à 1 % de HCl, de l'eau, une solution aqueuse à 1 % de NaHCO₃, de l'eau et de la saumure, on le déshydrate sur du sulfate de magnésium et on le concentre pour obtenir 4,60 g (100 %) du composé
- 20 indiqué dans le titre. Spectre infrarouge (CHCl₃) $\nu_{\max}$: 3530-3100 (O-H), 1765, 1750 (C=O) et 1525 cm⁻¹ (NO₂). Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 8,22, 8,18 (2H, 2d, J=8, Hm aromatiques), 7,67-7,0 (17H, m, H-aromatiques), 5,3 (2H, 1s, CH₂-PNB), 5,30-5,02 (m, H-2"),
- 25 4,89-4,52 (m, H-1' et O-H), 4,63, 4,59 (1H, 2d, J=2, H-4), 4,33, 4,30 (2H, 2 centres de 2 ABq, J=7, J=7, O-CH₂-O), 4,1-3,67 (1H, m, H-1'), 3,2 (1H, H-3), 3,1, 3,6 (3H, 2s, CH₃-O), et 1,15 ppm (3H, d, J=6,5, CH₃).

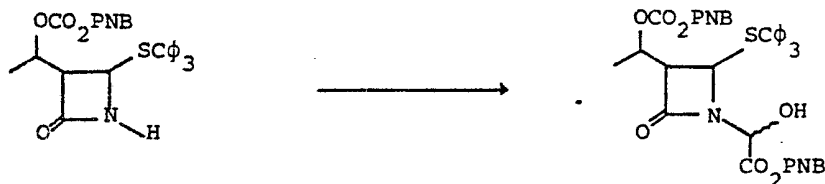
BB. Préparation de la
(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-
1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-
2-azétidinone



"Isomère B"

On fait refluer dans du benzène dans un condenseur de Dean et Stark garni de tamismoléculaires de 3A pendant deux heures une solution de 1,82 g (8 mmoles) de glyoxylate de p-nitrobenzyle hydraté (trituré dans l'éther). On ajoute à cette solution 10,88 g (25,2 mmoles) d'azétidinone, à savoir la (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone, et on fait refluer le mélange pendant encore une heure. On refroidit la solution à la température ambiante et on y ajoute 0,35 ml (2,5 mmoles) de triéthylamine. On agite ensuite pendant 2 heures en suivant la progression de la réaction par chromatographie sur couche mince. On obtient par évaporation du solvant une mousse blanche, en un rendement quantitatif (100 %, mélange d'épimères). A titre de variante, on peut laver la solution avec un acide et une base. Spectre infrarouge (CH₂Cl₂) $\nu_{\max}$: 3520 (OH), 1775, 1745 cm⁻¹ (C=O) ; résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 8,2, 8,18 (2H, 2d, J=8, Ho aromatique), 7,80-6,90 (17H, m, H-aromatique), 5,28, 5,17 (2H, 2d, CH₂-PNB, 4,89 (0,67H, d, J=7,2, CHO), 4,80 (centre de m, H-1'), 4,38 (0,33 H, 2d, J=8,8, CHO), 4,22 (0,33H, d, J₄₋₃ = 2,5, H-4), 4,09 (0,67H, d, J₄₋₃ = 2,1, H-4), 3,65 (0,67H, dd, J_{3-1'} = 5,8, J₃₋₄ = 2,1, H-3), 3,47 (0,33H, dd, J_{3-1'} = 5,5, J₃₋₄ = 2,5, H-3), 3,33 (0,33 H, d, J=8,8, OH), 3,23 (0,67H, d, J=7,5, OH), 1,88, 1,86 (3H, 2s, CH₃CD), 1,10, 1,06 (3H, 2d, J=5,8, 6,3, CH₃).

CC. Préparation de la
3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-
1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)
4-tritylthio-2-azétidinone (4 isomères)



5 "Isomère C"

On chauffe au reflux pendant 7 jours dans un
 appareil de Dean et Stark garni de tamis moléculaires de
 3A un mélange de 1,70 g (0,3 mmole) de "l'isomère C" de la
 3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-
 10 2-azétidinone, de glyoxylate de paranitrobenzyle hydraté
 (815 mg, 3,6 mmoles) et de toluène (50 ml). La solution
 refroidie est lavée à l'acide chlorhydrique dilué, au
 bicarbonate de sodium et à la saumure, puis elle est
 déshydratée et concentrée en donnant 2,1 g du composé
 15 indiqué dans le titre, sous la forme d'un mélange épiméri-
 que au niveau de l'atome de carbone 2". La purification est
 effectuée par chromatographie sur gel de silice. A titre de
 variante, le composé indiqué dans le titre pourrait être
 préparé en utilisant une quantité catalytique de triéthyl-
 20 amine. Epimère le moins polaire en position 2" : Spectre de
 résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,25-6,80 (23H, m,
 aromatiques), 5,30 et 3,12 (4H, 2s, benzyle), 4,65 (1H, d, $J=9$,
 H-2"), 4,45 (1H, d, $J=2,5$, H-4), 4,45-4,10 (1H, m, H-1'),
 3,50 (1H, d, $J=9$, 2"-OH), 3,28 (1H, dd, $J=2,5$, $J=2,5$, H-3)
 25 et 1,23 ppm (3H, d, $J=6,5$, CH_3). Spectre infrarouge (CHCl_3)
 ν_{max} : 3530 à 3200 (D-H), 1765, 1750 (C=O) et 1525 cm^{-1} (NO_2).
Isomère le plus polaire en position C-2" : spectre de réso-
 nance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,25-6,85 (23H, m,

aromatiques), 5,25 et 5,08 (4H, 2s, benzyle), 5,05 (1H, d, J=7, H-2'') 4,35 (1H, d, J=2,5, H-4), 4,40-4,05 (1H, m, H-1'), 3,42 (1H, J=7, 2''-OH), 3,33 (1H, dd, J=2,5, J=2,5, H-3), 1,23 (3H, d, J=6,5, CH₃) ; spectre infrarouge (CHCl₃)
 5 $\nu_{\max}$: 3520 à 3200 (O-H), 1755 (C=O) et 1525 cm⁻¹ (NO₂)
"Isomère B"

On fait refluer dans 70 ml de toluène sur un condenseur de Dean et Stark garni de tamis moléculaires de 3A pendant 3 heures un mélange de 1,74 g (7,66 mmoles) de glyoxylate de paranitrobenzyle hydraté et de 3,63 g (6,38 mmoles) de (1'R, 3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1''-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone. On laisse refroidir la solution à la température ambiante et on ajoute 64,5 mg (89 ml, 0,639 mmole) de triéthylamine.

15 On l'agite ensuite pendant 4 heures, on la dilue à l'éther et on la lave avec de l'acide chlorhydrique aqueux à 2 %, de l'eau, du bicarbonate de sodium aqueux à 2 %, de l'eau et de la saumure. On la déshydrate et on la concentre pour obtenir 5,02 g (100 %) du composé pur indiqué dans le titre.

20 La séparation des deux épimères est effectuée sur une plaque de chromatographie préparative de gel de silice. Epimère le moins polaire en position 2'' : spectre infrarouge (CHCl₃)
 $\nu_{\max}$: 3500 (O-H), 1772, 1750 (C=O) 1525 cm⁻¹ (NO₂) ; spectre de résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 8,30-8,0 et

25 7,65-6,80, (23H, m, aromatiques), 5,27 et 5,13 (4H, 2s, benzyle), 4,71 (1H, m, J=6,5, J=6,5, H-1'), 4,28 (1H, d, J=2,2, H-4), 4,23 (1H, d, J=8,7, H-2''), 3,50 (1H, dd, J=2,2, 6,5, H-3), 3,28 (1H, d, J=8,7, O-H) et 1,18 ppm (3H, d, J=6,5, CH₃). Epimère le plus polaire : spectre infrarouge (CHCl₃)

30 $\nu_{\max}$: 3480 (O-H), 1772, 1750 (C=O) et 1525 cm⁻¹ (NO₂). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 8,35-6,90 (23H, m, aromatiques), 5,15 (4H, benzyle), 4,72 (1H, d, J=7,5, H-2''O), 4,90-4,50 (1H, m, J=6,5, 6,5, H-1'), 4,10 (1H, d, J=2, H-4), 3,68 (1H, dd, J=2, 6,5, H-3), 3,28 (1H, d, J=6,5, O-H)

35 et 1,15 ppm (3H, d, J=6,5, CH₃).

"Isomère A"

L'isomère A de la 3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone donne de même un mélange de "l'isomère A" des 3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de

5 paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinones. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,3-6,7 (23H, m, aromatiques), 5,17 (2H, benzyle), 5,0 (1H, m, H-1'), 4,9 et 4,8 (1H, 2d, $J=6$, H-4, 2 épimères), 4,32 et 3,96 (1H, 2s, H-2", 2 épimères), 3,68 (1H, dd, $J=6$, 6, H-3 (et 1,47 ppm (3H, 2d, $J=6,5$, CH_3 , 2 épimères).

10

"Isomère D"

L'isomère D de la 3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone donne de même un mélange de "l'isomère D" des 3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de

15 paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinones. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,30-6,60 (23H, m, aromatiques), 5,20 (4H, m, benzyle), 4,83 (1H, 2d, $J=5$, H-4), 5,50-4,30 (2H, m, H-1' et H-2"), 3,48 (1H, m, H-3), 3,15 (1H, m, O-H), 1,37 et 1,30 ppm (3H, 2d, CH_3).

20

DD.

Préparation de la

(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle) 4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C)

25 (épimères en C-2").



On fait refluer pendant 2 heures une solution de 9,72 g (42,6 mmoles) de glyoxylate de paranitrobenzyle hydraté dans 350 ml de benzène en éliminant l'eau par

30 distillation azéotropique dans un séparateur de Dean et Stark.. On ajoute à cette solution 16,62 g (35,5 mmoles)

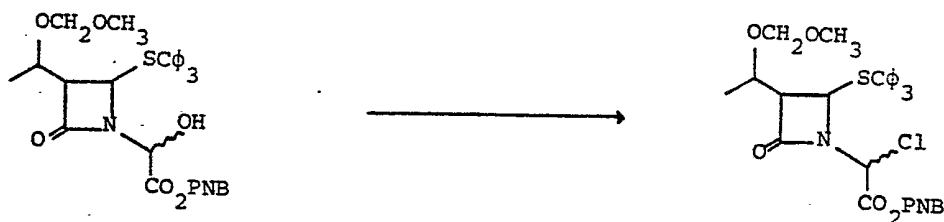
de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone et on maintient le reflux pendant encore 0,5 heure. On laisse ensuite refroidir le mélange réactionnel à la température ambiante, on le traite avec 0,5 ml (3,5 mmoles) de triéthylamine et on l'agite pendant 3 heures en vue d'achever la réaction. L'évaporation du solvant laisse une mousse blanche qu'on utilise telle quelle dans l'étape suivante. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,12 (2H, d, $J=9$, Hm aromatique), 7,28 (17H, partie de d, Ho aromatique, trityle), 5,28 (2H, s, $-\text{CH}_2-$ PNB), 4,88 (0,5 H, s, H-1"), 4,62 (1,5H, m, H-2" et H-4), 4,00 (2H, m, H-1', $-\text{OH}$), 3,15 (1H, m, H-3), 2,73 (3H, s, mésylate et 1,30 ppm (3H, d, $J=6$ Hz, H-2').

Spectre infrarouge : ν_{max} : 3520 (O-H), 1775 (C=O) et 1765 cm^{-1} (C=O).

EE.

Préparation de la

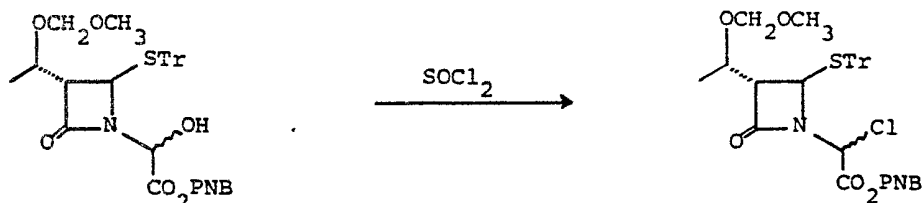
(1'S,3R,4R et 1'R, 3S,4S) 3-(1-méthoxyméthyl-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère A)



On ajoute goutte à goutte 1,1 ml (14,2 mmoles) de pyridine à une solution de 7 g (10,9 mmoles) de 3-(1"-méthoxyméthyl-1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 350 ml de THF refroidi à -15°C . Immédiatement après, on ajoute goutte à goutte 1,0 ml (14,0 mmoles) de chlorure de thionyle et on agite le mélange pendant 0,5 heure à -15° . On sépare le précipité par filtration et on le lave au benzène. Les

filtrats rassemblés sont concentrés, le résidu est dissous dans du benzène frais et la solution est traitée avec du charbon activé, filtrée et concentrée en laissant le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (6,5 g, 90 %). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 6,65-8,35 (19H, m, aromatiques), 5,24 (2H, s, benzyle), 3,43 (3H, s, OCH_3) et 1,42 ppm (3H, d, $J=6$, CH_3).

FF. Préparation de la
(1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-éthoxyméthoxy-
1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitro-
benzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C).



On traite une solution, dans le THF froid (bain de glace et de méthanol) (60 ml, distillé sur LAH), de 4,25 g (6,62 mmoles) de (1'S, 3S, 4R et 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-(2"-hydroxy-2"-acétate de 1-paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone par addition goutte à goutte de 0,696 ml (8,61 mmoles) de pyridine et de 0,530 ml (8,61 mmoles) de chlorure de thionyle. On agite le mélange pendant 30 minutes à -15°C . On recueille le précipité par filtration et on le lave au benzène. La solution dans le mélange de THF et de benzène est concentrée et le résidu est redissous dans du benzène. La solution résultante est traitée au charbon. Après enlèvement du charbon sur un tampon de "Celite" puis évaporation du benzène, on obtient le composé indiqué dans le titre (4,86 g, 100 %). Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1770 (C=O) et 1525 cm^{-1} (NO_2). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,15, 8,12 (2H, 2d, H-aromatiques), 7,70-7,00 (17H, m, H-aromatiques), 5,62, 5,02 (1H, 2s, H-2"); 5,27 (2H, s, CH_2 -PNB),

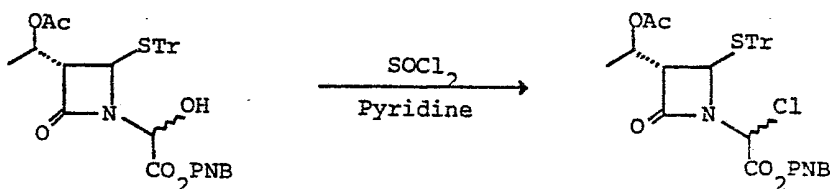
4,7 (1H, d, H-4), 4,7-3,7 (m, O-CH₂-O, H-1'), 3,5-2,8 (m, H-3), 3,12, 3,08 (3H, 2s, O-CH₃) et 1,30-0,96 ppm (3H, m, CH₃).

GG.

Préparation de 1a

5

(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



"Isomère B"

On traite à -15°C (bain de glace et de méthanol) sous atmosphère d'azote avec 2,19 g (2,24 ml, 27,7 mmoles) et 3,3 g (2,02 ml, 27,7 mmoles) de chlorure de thionyle, une solution dans le THF (distillé sur LAH) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (obtenue à partir de 10,88 g du composé N-H). On agite le mélange pendant 20 minutes à -15°. On sépare le sel par filtration et on le lave au benzène. L'évaporation du solvant (THF + benzène) donne un résidu qui est repris dans du benzène (chaud) et traité au charbon de bois. La suspension est filtrée sur un tampon de "Celite" et l'évaporation du solvant laisse une mousse. Spectre infrarouge (CH₂Cl₂) $\nu_{\max}$: 1780, 1740 cm⁻¹ (C=O). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 8,17, 8,21 (2H, 2d, J=8, Ho aromatique) 7,76-6,88 (17H, m, H-aromatique), 5,31, 5,16, 5,12, 4,73 (3H, 4s, CH₂-PNB, CHCl), 5,12-4,55 (1H, m, H-1'), 4,35-4,25 (1H, m, H-4), 3,80-3,45 (1H, m, H-3), 1,90 (3H, s, CH₃CO), 1,12-1,07 (3H, J=6,5, CH₃).

HH. 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinones (mélange d'épimères en position C-2").



5 "Isomère C"

On ajoute goutte à goutte 58 mg (0,73 mmole) de pyridine à une solution de "Isomère C" des 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-3-tritylthio-2-azétidinones (470 mg, 0,6 mmole ; mélange d'épimères en C-2") dans 15 ml de THF. Immédiatement après, on ajoute goutte à goutte 86,5 mg (0,73 mmole) de chlorure de thionyle et on agite le mélange à -15°C pendant 0,5 heure. On sépare le précipité par filtration et on le lave au benzène. Les 15 filtrats rassemblés sont concentrés, le résidu est dissous dans du benzène frais et la solution est traitée au charbon activé, filtrée et concentrée en laissant le composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile (530 mg ; 100 %). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 8,7-6,8 (23H, m, 20 aromatique), 5,53 (1H, s, H-2"), 5,30 et 5,17 (4H, 2s, benzyle), 4,52 (1H, d, J=2, H-4), 4,20-3,70 (1H, m, H-1'), 3,31 (1H, dd, H-3), 1,27 et 1,21 ppm (3H, 2d, J=6,5). Spectre infrarouge (CHCl₃) ν_{max} : 1780, 1750 (C=O) et 1525 cm⁻¹ (NO₂).

25 "Isomère B"

L'isomère B des 3-(1-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle) 4-tritylthio-2-azétidinones (mélange des épimères C-2")

est préparé de la manière décrite ci-dessus à propos de "l'isomère C" en un rendement quantitatif. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,25-6,90 (23H, m, aromatiques), 5,40-5,0 (4H, m, benzyle), 5,40-4,45 (1H, m, H-1'), 4,82 et 4,57 (1H, 2s, H-2"), 4,36 et 4,31 (1H, 2d, J=2,5, H-4), 3,63 (1H, m, J=2,5, J=6,5, H-3), 1,25 et 1,18 ppm (3H, 2d, J=6,5, CH_3) ; spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1780, 1750 (C=O) et 1525 cm^{-1} (NO_2).

"Isomère A"

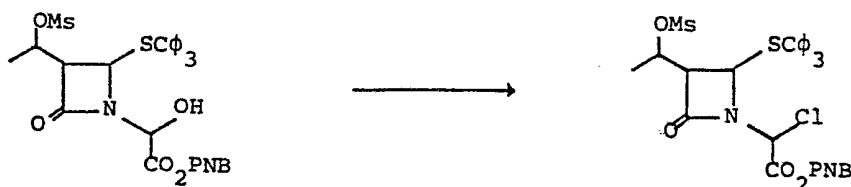
"Isomère A" des 3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-1'-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinones (mélange d'épimères en C-2"). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,30-6,80 (23H, m, aromatiques), 5,45-4,80 (1H, m, H-1'), 5,18 et 5,21 (4H, 2s, benzyle), 4,87 (1H, 2d, H-4), 4,22 et 3,87 (1H, 2s, H-2"), 4,05-3,40 (1H, m, H-3), 1,57 et 1,50 ppm (3H, 2d, CH_3).

"Isomère D"

"Isomère D" des 3-(1"-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-1'-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinones (mélange d'épimères C-2"). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,30-6,70 (23H, m, aromatiques), 5,32-5,10 (4H, m, benzyle), 5,48 et 5,30 (1H, 2s, H-2"), 4,82 (1H, d, J=5, H-4), 5,30-5,20 (1H, m, H-1'), 3,15 (1H, m, H-3), 1,40 et 1,30 ppm (3H, 2d, J=6,5, CH_3). Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1780, 1750 (C=O) et 1525 cm^{-1} (NO_2).

II. Préparation de la

(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C). (épimères en C-2")



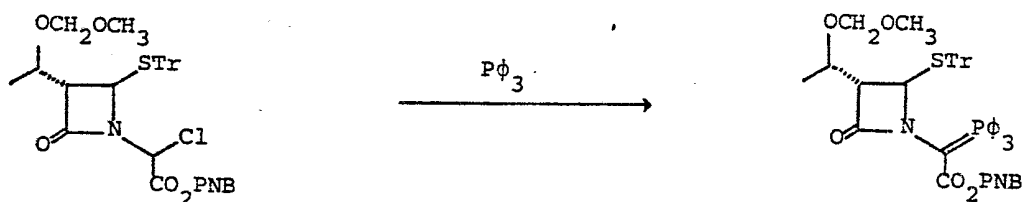
- On ajoute 3,65 g (46,2 mmol) de pyridine et 5,5 g (46,2 mmol) de chlorure de thionyle goutte à goutte à une solution froide (5°C) de 24,0 g (35,5 mmol) de (1'S,3S,4R et 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 350 ml de tétrahydrofurane. Après agitation pendant 45 minutes, on ajoute 100 ml d'éther pour précipiter le chlorhydrate qu'on sépare par filtration. On évapore le filtrat et on redissout le résidu dans 200 ml de benzène et on traite la solution au charbon de bois. Par évaporation du solvant, on obtient une mousse à peu près blanche qu'on utilise telle quelle dans l'étape suivante. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 8,18 (2H, d, J=9, Hm aromatique), 7,72 (17H, m, partie de d, Ho aromatique, trityle), 5,57 et 5,12 (1H, s, H-2"), 5,28 (2H, s, -CH₂PNB), 4,73 (1H, 2d, H-4), 3,21 (1H, 2dq, H-3), 2,78 (3H, 2s, mésylate et 1,21 ppm (3H, 2d, H-6H₂ ; H-2') ; spectre infrarouge ν_{max} 1779 cm⁻¹ (C=O).
- JJ. Préparation de la
- 20 (1'S,3R,4R et 1'R,3S,4S) 3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone
(Isomère A)



- On chauffe au reflux pendant 2 jours un mélange de 6,6 g (10 mmol) d'isomère A de 3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone, 3,3 g (12,5 mmol) de triphénylphosphine, 1,3 ml (11 mmol) de 2,6-lutidine et 140 ml de dioxanne. On dilue la solution à l'éther, on la lave

avec de l'acide chlorhydrique dilué à 5 %, de l'eau, une solution diluée de bicarbonate de sodium et de la saumure, on la déshydrate et on la concentre. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice que l'on élue avec de l'éther à 10 % dans le benzène. Par concentration des fractions intéressantes, on obtient le composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une mousse (1,4 g, 13,7 %). Spectre infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$: 1750 (C=O) et 1660-1650 cm^{-1} (C=C, aromatiques).

- 10 KK. Préparation de la
 (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone
 (Isomère C).

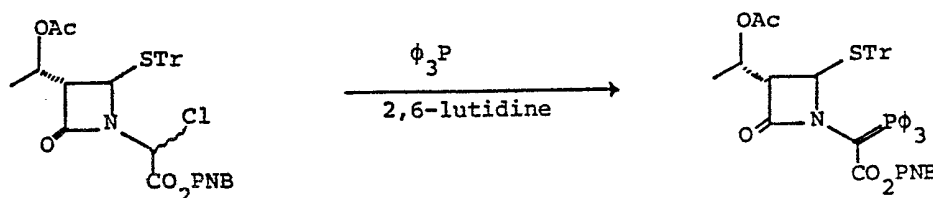


- 15 On chauffe au reflux pendant 4 heures une solution dans le dioxanne (100 ml distillé sur LAH) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (4,86 g, 6,62 mmoles), 2,60 g (9,93 mmoles) de triphénylphosphine et 770 mg (0,837 ml, 7,20 mmoles) de 2,6-lutidine et on maintient la solution dans un bain chaud (100°C) pendant 16 heures. On dilue le mélange avec de l'éther, on le lave avec de l'acide chlorhydrique en solution aqueuse à 1 %, de l'eau, du bicarbonate de sodium en solution aqueuse à 10 %, de l'eau et de la saumure et on le déshydrate sur du sulfate de magnésium. On concentre la solution puis on filtre le résidu sur une colonne de 65 g de gel de silice (éther à 5, 10 et 20 % et benzène)

pour obtenir le composé indiqué dans le titre (2,8 g, 48 %).

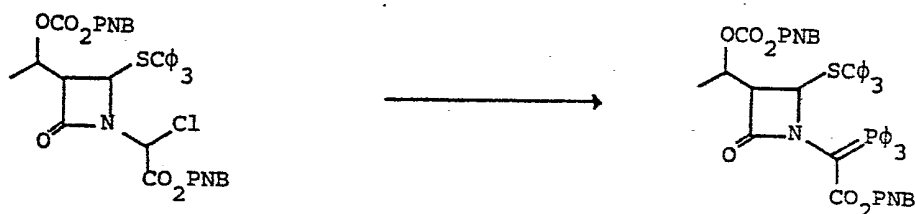
Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1795 (C=O), 1620 et 1605 (phosphorane) et 1515 cm^{-1} (NO_2).

5 LL. (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de para-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)



On traite une solution dans le dioxanne (100 ml, fraîchement distillé sur LAH) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S)-3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de para-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone brute avec 2,97 g (3,23 ml, 27,72 mmoles) de 2,6 - lutidine et 9,91 g (37,8 mmoles) de triphénylphosphine. On fait refluer le mélange (bain d'huile à 130°) pendant 18 heures. On évapore le solvant et on redissout le résidu dans du chlorure de méthylène. On lave la solution résultante successivement avec de l'acide chlorhydrique dilué, de l'eau, une solution aqueuse diluée de NaHCO₃, de l'eau et de la saumure. Par déshydratation et évaporation du solvant, on obtient le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une substance solide qu'on triture avec de l'éther et qu'on recueille par filtration (14,6 g, 65,9 %). Spectre infrarouge (CH_2Cl_2) ν_{max} : 1750 (C=O) et 1620, 1610 cm^{-1} (phosphorane).

25 MM. 3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



"Isomère B"

On chauffe au reflux dans le dioxanne (fraîchement distillé sur LAH) pendant 30 heures un mélange de (1'R,3S, 4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-paranitrobenzyl-dioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-azétidinone (isomère B) (4,96 g, 6,22 mmoles, mélange d'épimères en C-2"), de 2,47 g (9,42 mmoles de triphénylphosphine et de 740 mg (0,80 ml, 6,91 mmoles) de 2,6-lutidine. On dilue la solution avec de l'éther et de l'acétate d'éthyle, on la lave avec de l'acide chlorhydrique aqueux à 5 %, de l'eau, du bicarbonate de sodium aqueux à 10 %, de l'eau et de la saumure et on la déshydrate sur du sulfate de magnésium. Par évaporation du solvant, on obtient un résidu qu'on fait passer sur une colonne de gel de silice (10 fois son poids) (éther à 10 %-benzène, éther, et acétate d'éthyle). Le composé indiqué dans le titre est obtenu sous la forme d'une substance cristalline (3,1 g, 49 %) fondant à 189-190° (éther). Spectre infrarouge (CHCl₃) $\nu_{\max}$: 1750 (C=O), 1620, 1605 (phosphorane) et 1522 cm⁻¹ (NO₂).

"Isomère C"

L'isomère C de la 3-(1'-paranitrobenzyl-dioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone est préparé de la manière décrite ci-dessus à propos de l'isomère B. Spectre infrarouge (CHCl₃) $\nu_{\max}$: 1750 (C=O), 1610, 1620

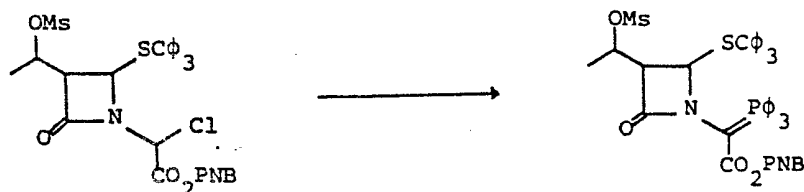
(phosphorane) et 1520 cm^{-1} (NO_2). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,6-6,7 (H, aromatiques), 5,22 et 4,95 (benzyle), 4,70 (H-4), 2,6 (H-3), 1,19 et 1,07 ppm (CH_3)

"Isomère D"

- 5 On chauffe au reflux modéré sous atmosphère d'azote pendant 41 heures, en contrôlant la réaction par chromatographie sur couche mince (benzène : éther 3:1) un mélange de l'isomère D de la 3-(1'-p-nitrobenzylidioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (4,598 g, 4,45 mmoles, pureté 77 %, mélange d'épimères en C-2"), de 1,425 g (5,44 mmoles) de triphénylphosphine ("Aldrich") et de 0,63 ml (580 mg, 5,40 mmoles) de 2,6-lutidine ("Anachemia") dans 65 ml de dioxanne distillé sur LAH. Le mélange réactionnel de
- 10 couleur foncée est refroidi, dilué à l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec de l'acide chlorhydrique décinormal, de l'eau, du bicarbonate de sodium à 2 %, puis de la saumure. Par déshydratation sur du sulfate de sodium et évaporation des solvants, on obtient 4,18 g d'une huile
- 15 de couleur foncée qu'on purifie par chromatographie sur colonne (SiO_2 , 88 g ; éluant, éther à 10-25 % dans le benzène), ce qui donne 1,108 g (1,08 mmole, rendement 24,3 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une mousse jaunâtre : résonance magnétique des protons
- 20 (CDCl_3) δ : 1,08 (d, $J=6\text{Hz}$, 1'- CH_3). Spectre infrarouge (sans dilution) ν_{max} : 1745 cm^{-1} (s, C=O).

NN. Préparation de la

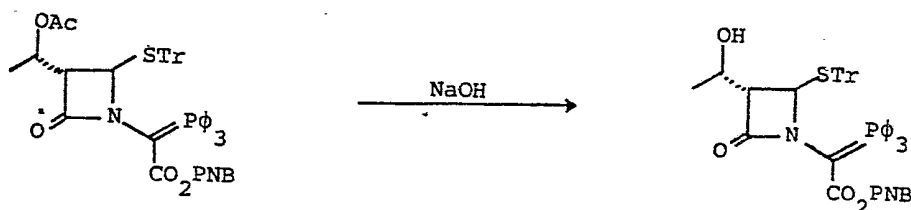
- 30 (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C)



On fait refluer sous atmosphère d'azote pendant 19 heures une solution de 24,7 g (35,5 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone, de 11,2 g (42,7 mmoles) de triphénylphosphine et de 4,2 g (39,1 mmoles) de 2,6-lutidine dans 350 ml de dioxanne anhydre. On évapore le solvant et on redissout le produit brut dans de l'acétate d'éthyle puis on lave la solution successivement avec de l'acide chlorhydrique dilué, du bicarbonate de sodium et de la saumure. La purification est achevée par chromatographie sur une colonne de gel de silice de 8,5 x 12 cm. Par élution avec de l'éther à 10 % dans le dichlorométhane (1,5 litre) puis avec de l'éther (1,5 litre), on obtient 12,36 g (40%) du phosphorane purifié. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 2,53 et 2,93 ppm (3H, 2s, mésylate). Spectre infrarouge : $\nu_{\max}$: 1749 et 1620 cm⁻¹ (C=O).

00. Préparation de la

20 (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B)

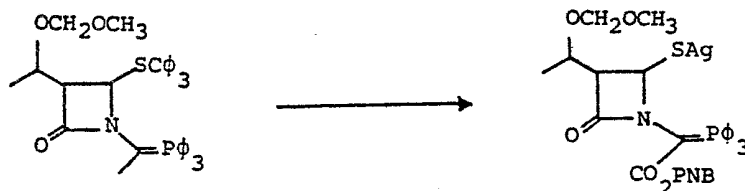


On traite à la température ambiante avec une solution aqueuse à 1 % de NaOH (un équivalent, 200 mg dans 20 ml d'eau) une solution de 4,43 g (5,00 mmoles) du phosphorane appelé (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 10 ml de méthanol

et 60 ml de THF. On suit la progression de la réaction par chromatographie sur couche mince (le chauffage du mélange élève la vitesse de réaction). On dilue le mélange avec de l'éther et de l'acétate d'éthyle et on le lave avec de l'acide chlorhydrique, de l'eau, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, de l'eau et de la saumure. On obtient par évaporation du solvant un résidu qu'on fait cristalliser dans un mélange de benzène et d'éther ; on obtient 3,7 g (87,7 %) de produit fondant à 169,5-170,5°C. Spectre infrarouge (CH_2Cl_2) ν_{max} : 1745 ($\text{C}=\text{O}$) et 1620 cm^{-1} (phosphorane).

PP. Préparation du

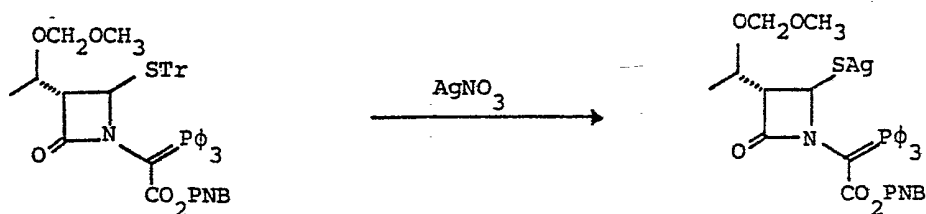
(1'S,3R,4R et 1'R,3S,4S) 3-(1'-méthoxyméthyl-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de para-nitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent
(Isomère A)



On prépare le sel d'argent de la 3-(1'-méthoxyméthyl-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-3-tritylthio-2-azétidinone (isomère A) de la manière décrite par ailleurs pour l'isomère C du dérivé paranitrobenzyldioxydicarbonylique. Rendement 50 %. Spectre infrarouge (sans dilution) ν_{max} : 1745 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

QQ. Préparation de la

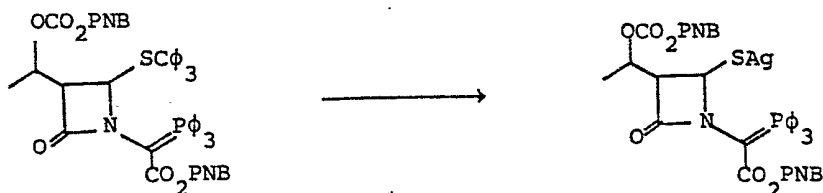
(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 2-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent
(Isomère C).



On dissout tout d'abord 887 mg (1,0 mmole) de
 (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-
 1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitro-
 benzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 30 ml de méthanol
 5 chaud (40°C), on traite la solution avec 103 mg (0,105 ml,
 1,3 mmole) de pyridine et, après refroidissement, on traite
 la solution avec une solution méthanolique 0,15 M de
 nitrate d'argent (8,7 ml, 1,3 mmole). On agite le mélange
 pendant une heure à 23°C, on le refroidit au bain de glace
 10 et on l'agite pendant 20 minutes. On filtre le sel et on
 le lave successivement avec du méthanol froid et avec de
 l'éther (3 fois, 671 mg, 87 %). Spectre infrarouge (CHCl₃)
 $\nu_{\max}$: 1745 (C=O), 1605 (phosphorane) et 1520 cm⁻¹ (NO₂).

RR. Préparation du

15 3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-
triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitro-
benzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent



"Isomère B"

On dissout tout d'abord 1,02 g (1 mmole) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-paranitrobenzylcarbonyldioxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 3 ml de chlorure de méthylène et on dilue la solution avec 20 ml de méthanol chaud (55°C). On traite tout d'abord la solution chaude avec 120 ml (117 mg, 1,48 mmole) de pyridine et une solution méthanolique chaude (55°C) 0,15 M de nitrate d'argent (8 ml, 1,2 mmole). On agite le mélange à la température ambiante pendant 15 minutes puis à 0°C pendant 2 heures. On le concentre ensuite en une solution à 10 % sur l'évaporateur rotatif (sans bain). Le mercaptide est filtré et lavé deux fois avec de l'éthanol froid (-15°C) et trois fois avec de l'éther. Rendement : 917 mg, 100 %. Spectre infrarouge (en suspension dans le "nujol"), $\nu_{\max}$ 1745 (C=O), 1600 (phosphorane) et 1517 cm^{-1} (NO_2).

"Isomère C"

On prépare le 3-(1'-paranitrobenzylcarbonyldioxy-1'-éthyl)-1'-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent "isomère C", de la manière décrite ci-dessus à propos de "l'isomère B". Spectre infrarouge ("nujol") $\nu_{\max}$ 1745 (C=O) et 1600 cm^{-1} (phosphorane).

25 "Isomère D"

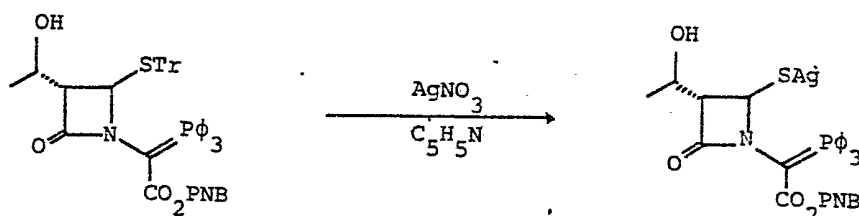
On prépare une solution de 145 mg (0,142 mmole) de l'isomère D de la 3-(1'-p-nitrobenzylcarbonyldioxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone en dissolvant tout d'abord ce composé dans 5 ml de chlorure de méthylène, en chauffant le chlorure de méthylène à 55-60° et en ajoutant 4 ml de méthanol chaud. On ajoute à la solution ci-dessus une solution chaude de nitrate d'argent dans le méthanol (0,15 M, 1,14 ml, 0,17 mmole, 1,2 équivalent), puis de la pyridine (14 μl , 0,17 mmole, 1,2 équivalent). Le mercaptide d'argent commence immédiatement à précipiter. On agite le mélange pendant 2 heures à la température ambiante et pendant une heure à 0°C.

On recueille le mercaptide par filtration et on le lave avec du méthanol et de l'éther refroidi à la glace, ce qui donne 99 mg (0,11 mmole, 78 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide brunâtre.

5 Spectre infrarouge("nujol") $\nu_{\max}$ 1750 cm^{-1} (s, C=O).

SS. Préparation du

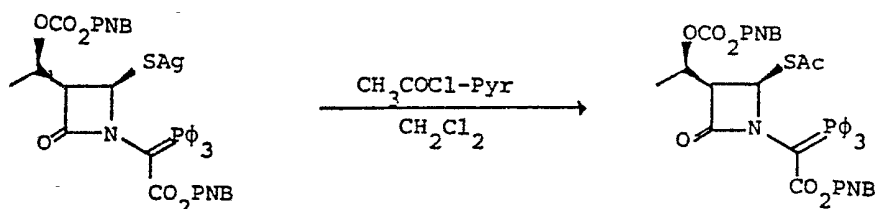
(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de para-nitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent
10 (Isomère B)



Une solution* de 1 g (1,19 mmole) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 10 ml de méthanol est traitée avec 124 μl (121,3 mg, 1,53 mmole) de pyridine et, à 10°C, avec une solution 0,15 M de nitrate d'argent dans le méthanol (15 ml, 2,25 mmoles, ou bien jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipitation du mercaptide d'argent). On agite le mélange pendant une heure et on le concentre à l'évaporateur rotatif (sans bain) à une concentration d'environ 10 %. On enlève le solvant par filtration. On lave le résidu une fois avec du méthanol et trois fois avec de l'éther et on le soumet à l'action d'un vide poussé (954 mg, 100 %). Spectre infrarouge (suspension dans le "nujol"). $\nu_{\max}$: 3500-3400 (O-H), 1752 (C=O) 1595 (phosphorane) et 1525 cm^{-1} (NO_2).

25 *) La substance cristalline est tout d'abord dissoute dans le chlorure de méthylène.

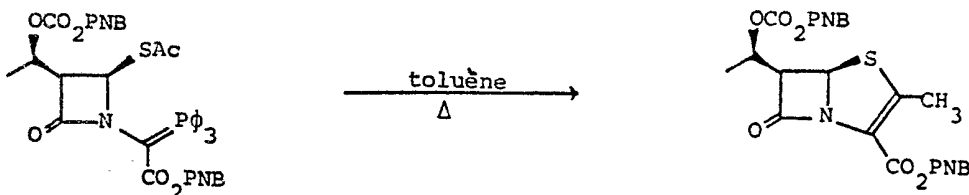
TT. Préparation de la (1'R,3R,4R et 1'S,3S,4S) 4-acétyl-thio-3-(1'-p-nitrobenzoyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-2-azétidinone (Isomère D)



- 5 On ajoute à 0-5°C 20 μ l (0,28 mmole) de CH_3COCl à une solution sous agitation de 85 mg (0,095 mmole) de 3-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de 1'-paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent (isomère D) dans 5 ml de chlorure de méthylène contenant 30 μ l
- 10 (environ 0,37 mmole ; "Fisher") de pyridine et on agite le mélange à 0-5°C pendant 30 minutes. Le précipité qui se forme est filtré et lavé au chlorure de méthylène. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont rassemblés, lavés
- 15 successivement avec de la saumure, de l'acide chlorhydrique dilué, du bicarbonate de sodium saturé puis de la saumure, déshydratés sur du sulfate de sodium et évaporés en donnant 75 mg (0,091 mmole , rendement brut 95 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'un sirop. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 2,33 (s, $-\text{SO}\text{COCH}_3$) ; spectre infrarouge
- 20 (sans dilution) ν_{max} : 1750 (β -lactame, ester) ; 1695 (thioester), 1520 et 1350 cm^{-1} ($-\text{NO}_2$).

UU. Préparation du (1'R,5R,6R et 1'S,5S, 6S) cis 2-méthyl-6-(1'-p-nitrobenzoyldioxy-carbonylméthyl-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (isomère D)

25



On chauffe au reflux sous atmosphère d'azote pendant 7 heures une solution de 74 mg (0,09 mmole) de l'acétylthio-azétidinone ci-dessus dans 30 ml de toluène. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu par chromatographie

5 en phase liquide à haute performance (SiO_2 ; éluant, benzène : éther = 3:1), ce qui donne 24 mg (0,044 mmole, rendement 49 %) de l'ester de pénem sous la forme d'un sirop.

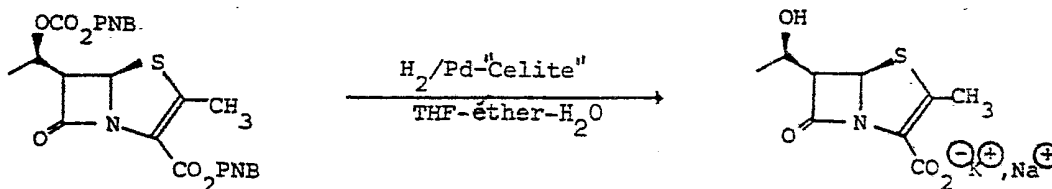
(Remarque : Cette huile pourrait être cristallisée dans un mélange de THF et d'éther ou de CH_2Cl_2 et d'éther). Spectre

10 de résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, d, $J=6,5$ Hz, $1'\text{-CH}_3$), 2,38 (3H, s, 2-CH_3), 4,07 (1H, dd, $J_{5,6}=4$ Hz, $J_{6,1}=9$ Hz, 6-H), 5,05-5,30-5,34-5,59 (2H, type AB, $3\text{-CO}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$), 5,30 (2H, s, $1'\text{-OCO}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$), 5,1-5,6 (1H, m, $1'\text{-H}$), 5,68 (1H, d, $J_{5,6}=4$ Hz, 5-H), 7,49-7,64-8,18-8,33

15 (4H, $A_2'B_2'$, $1'$ H-aromatiques), 7,53-7,68-8,18-8,33 (4H, $A_2'B_2'$, 3 H aromatiques). Spectre infrarouge (sans dilution) ν_{max} : 1780 (β -lactame), 1750 ($-\text{OCO}_2$)-1710 (ester), 1520 et 1350 cm^{-1} ($-\text{NO}_2$).

VV. Préparation du

20 (1'R,5R,6R et 1'S,5S,6S) 6-(1'-hydroxyéthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de potassium et de sodium (Isomère D)



On mélange une solution de l'ester de pénem ci-dessus (24 mg, 0,044 mmole) dans 5 ml de THF avec 10 ml d'éther,

25 5 ml d'eau, un tampon au phosphate (1,00 ml, 0,05 M, pH 7,00 : "Fisher") et 50 mg de Pd à 30 % sur "Celite" ("Engelhard"). On hydrogène ce mélange sous pression de 2,45 bars pendant 21,5 heures à la température ambiante. Après filtration du catalyseur sur "Celite", on sépare la

phase aqueuse, on la lave à l'éther et on la lyophilise, ce qui donne 12 mg du mélange de sels de sodium et potassium indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre blanche. Spectre de résonance magnétique des protons (D_2O)

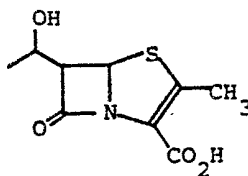
5 δ 1,23 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, $1'\text{-CH}_3$), 2,27 (3H, s, 2-CH_3), 3,85 (1H, dd, $J_{5,6}=4\text{Hz}$, $J_{6,1}=9\text{Hz}$, 6-H), 4,3 (1H, m, $1'\text{-H}$) et 5,65 ppm (1H, d, $J_{5,6}=4\text{Hz}$, 5-H). Spectre infrarouge ("nujol") ν_{max} : 1755 (β -lactame) et 1570 cm^{-1} ($-\text{CO}_2^\ominus$). Spectre ultraviolet (H_2O) λ_{max} : 297 (ϵ 2300, calculé sous la forme du

10 sel de potassium), 258 (ϵ 1900, calculé sous la forme du sel de potassium). Cette substance est identique à l'échantillon indiqué dans le titre, préparé par condensation aldolique de l'acétaldéhyde avec le dianion de l'acide 2-méthylpénem-3-carboxylique (spectre de résonance magnétique

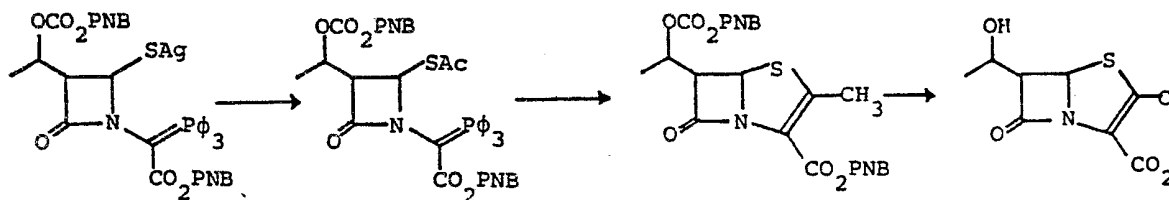
15 des protons, spectre infrarouge et spectre ultraviolet).

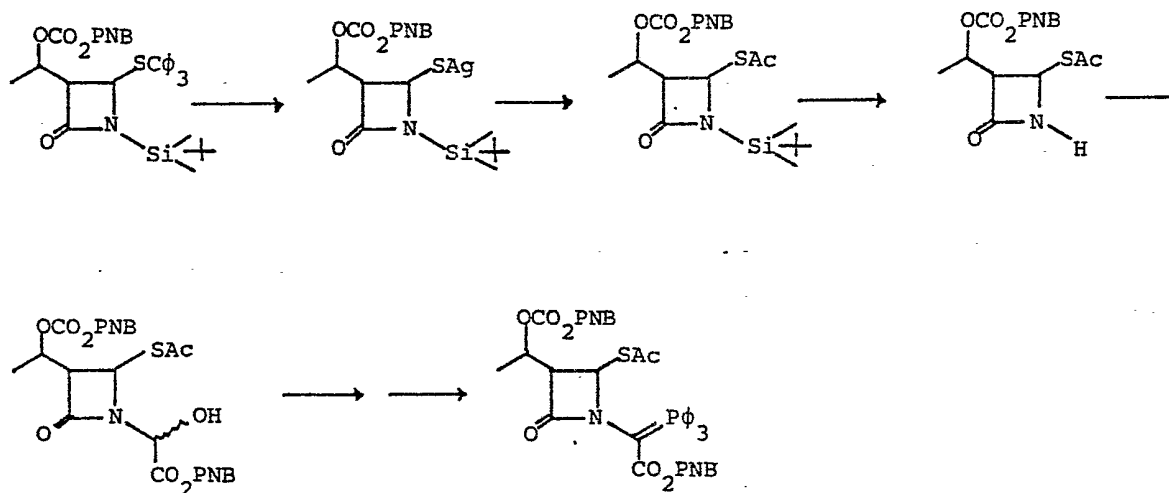
EXEMPLE 35

Acide (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-1-(hydroxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (isomère C)



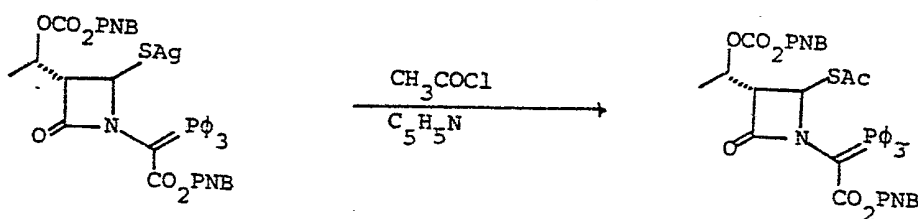
Procédé A :



Procédé B :PROCEDE A

- 1) (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S)-4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzyl)dioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2''-triphenylphosphoranylidène-2''-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (Isomère C)

5



On traite avec 0,6 ml (0,74 mmole) de pyridine, une solution froide (bain de glace et de méthanol) de 1,14 g (1,30 mmole) de 1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S 3-(1'-paranitrobenzyl)dioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2''-triphenylphosphoranylidène-2''-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate

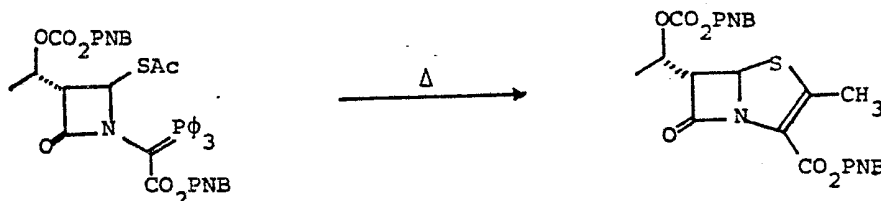
10

d'argent (isomère C) dans 60 ml de chlorure de méthylène et on ajoute goutte à goutte 236 mg (0,213 ml, 3,00 mmoles) de chlorure d'acétylène. On agite le mélange réactionnel pendant une heure à -15°C. On filtre le précipité et on le
 5 lave à l'éther. On lave le filtrat avec une solution à 2 % d'acide chlorhydrique, de l'eau, une solution aqueuse à 2 % de bicarbonate de sodium, de l'eau et de la saumure et on le déshydrate sur du sulfate de magnésium. Le résidu après évaporation du solvant est trituré dans l'éther
 10 (895 mg, 83,7 %, point de fusion 184-185°C, décomposition). Spectre infrarouge (chloroforme) $\nu_{\max}$: 1755, 1695 (C=O), 1620 et 1605 cm^{-1} (phosphorane).

Analyse :

	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{SSi}$:	61,38	4,42	5,11	3,90
15 Trouvé :	61,26	4,49	4,88	4,26

2) (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 2-méthyl-6-(1'-paranitrobenzylidioxycarbonyl-1'-éthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle (Isomère C)

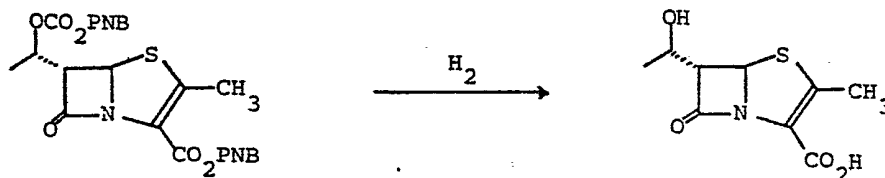


On chauffe au reflux pendant 4,5 heures une solution
 20 de 855 mg (1,04 mmole) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzylidioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (Isomère C) dans 60 ml de toluène. On fait passer le résidu après concentration de
 25 la solution sur une colonne de 10 g de gel de silice (1 % d'éther dans le benzène) pour obtenir le composé pur indiqué dans le titre (393 mg, 69,6 %) fondant à 157-158°C (CHCl_3 -éther). Spectre infrarouge (CHCl_3) $\nu_{\max}$: 1785, 1745, 1710 (C=O) et 1525 cm^{-1} (NO_2). Spectre de résonance magnétique

des protons (CDCl_3) δ : 8,30-7,2 (8H, m, H-aromatiques)
 5,46 (1H, d, $J=1,8$, H-5), 5,40-5,0 (5H, m, z CH_2 -PNB et
 H-1'), 3,95 (1H, dd, $J=1,8$, $J=5,4$, H-6), 2,35 (3H, s, CH_3)
 et 1,43 ppm (3H, d, $J=5,4$, CH_3).

5	<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
	Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$:	53,04	3,89	7,73
	Trouvé :	52,76	3,86	7,69

3. Acide (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-
 2-méthyl pénem-3-carboxylique (isomère C)



- 10 On hydrogène sous pression d'hydrogène moléculaire de
 2,94 bars, sur un appareil à secousses de "Parr" pendant
 16 heures un mélange de 206 mg (0,379 mmole) de (1'S,5R,6S
 et 1'R,5S,6R) 2-méthyl-6-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-
 1'-éthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle, 30 ml
 15 de tétrahydrofurane, 40 ml d'éther et 20 ml d'eau, une
 solution tampon 0,05 M (pH 7 ; 7,64 ml, 0,382 mmole) et du
 palladium à 30 % sur "Celite" (500 mg). On filtre le cataly-
 seur et on le lave avec de l'eau. On lave la phase aqueuse
 trois fois à l'éther, on l'acidifie par portions avec une
 20 solution aqueuse froide d'acide chlorhydrique à 1 %, à un
 pH égal à 2,5, et on l'extrait à l'acétate d'éthyle (15 x
 20 ml) entre deux additions successives de HCl. Les phases
 d'extraction à l'acétate d'éthyle sont rassemblées et lavées
 avec 3 x 30 ml de saumure. Par évaporation du solvant et
 25 trituration du résidu avec de l'éther, on obtient 57 mg
 (65,6 %) du composé indiqué dans le titre. Spectre infra-
 rouge (KBr) ν_{max} : 3580-3300 (O-H), 1755 et 1660 cm^{-1}
 (C=O). Spectre ultraviolet (EtOH) λ_{max} 311 (ϵ 6538), 262
 (ϵ 3672). Résonance magnétique des protons ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

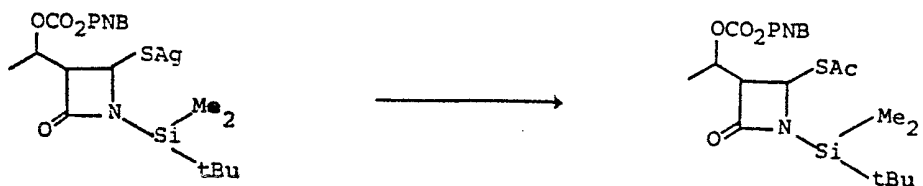
5,57 (1H, d, $J=1,7$, H-5), 4,02 (1H, m, H-1'), 3,75 (1H, dd, $J=1,7$, $J=3,5$, H-6), 2,23 (3H, s, CH_3) et 1,23 ppm (3H, d, CH_3).

PROCEDE B

- 5 1) (1'S,3S,4R et 1'R, 3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent (isomère C)



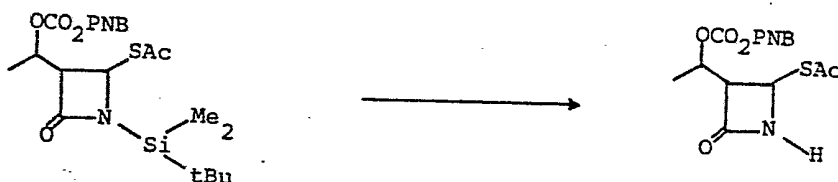
- On dissout en agitant dans 12 ml de méthanol chaud (40°C) 1 g (143 mmoles) de l'isomère C de la 1'-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone. On ajoute une solution de 0,59 g de nitrate d'argent dans 12 ml de méthanol puis 0,13 ml de pyridine. On agite énergiquement le mélange pendant une heure à la température ambiante et pendant 2 heures à 0°. Le mercaptide d'argent solide est recueilli par filtration et lavé à l'éther ; 352 mg (46%). Spectre infrarouge ν_{max} : 1735 cm^{-1} (C=O).
- 2) (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 4-acétylthio-1-(tertio-butyl-diméthylsilyl)-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-2-azétidinone (isomère C)



On ajoute 0,57 ml de pyridine puis, goutte à goutte, 0,49 ml de chlorure d'acétyle à une solution de l'isomère C du 1-(tertobutyldiméthylsilyl)-3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent

- 5 (880 mg) dans 40 ml de dichlorométhane. On agite le mélange pendant une demi-heure à 0°, on sépare les matières solides par filtration et on dilue les filtrats avec de l'éther, on les lave avec de l'acide chlorhydrique aqueux à 2 %, de l'eau, du bicarbonate de sodium à 2 % et de la saumure, on
10 les déshydrate et on les concentre pour obtenir la substance indiquée dans le titre, sous la forme d'une huile (610 mg). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2 et 7,48 (4H, 2d, aromatiques), 5,40 (1H, d, $J=2,2$, H-4), 5,2 (2H, s, benzyne), 5,3-4,9 (1H, m, H-1'), 3,42 (1H, dd, $J=2$, H-3),
15 2,32 (3H, s, CH_3), 1,40 (3H, d, $J=6,5$, CH_3), 0,95 (9H, s, t-Bu) et 0,2 ppm (6H, CH_3).

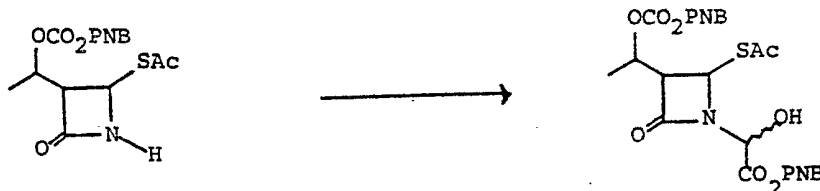
3) (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-éthyl)-2-azétidinone (Isomère C)



- On dissout l'isomère C du dérivé S-acétylé de N-tertio-
20 butylméthylsilylazétidinone ci-dessus (1,4 g) dans un mélange de 0,5 ml de TFA, 0,5 ml d'eau, 3 ml de méthanol et 2 ml de dichlorométhane et on agite la solution à la température ambiante pendant 48 heures. On dilue cette solution avec
25 100 ml d'eau et on l'extrait avec 4 x 20 ml de dichlorométhane. Les extraits organiques rassemblés sont lavés avec du bicarbonate de sodium (2 %) et de la saumure, déshydratés et concentrés, ce qui donne le composé brut indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile. On effectue la purification par chromatographie sur 30 g de gel de silice,

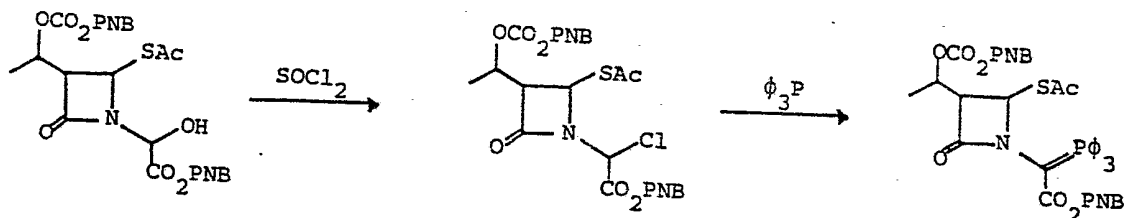
que l'on élue avec de l'éther à 5 % dans le benzène (650 mg). Par cristallisation dans le benzène, on obtient une substance solide blanche. Résonance magnétique nucléaire (CDCl₃) δ : 8,15 et 7,45 (4H, 2d, aromatiques), 6,18 (1H, N-H), 5,19 (2H, s, benzyle), 5,05 (2H, m, H-4 et H-1'), 3,35 (1H, dd, J=2,5, 4,5, H-3), 2,34 (3H, s, CH₃) et 1,42 ppm (3H, d, J=6,5, CH₃). Spectre infrarouge $\nu_{\max}$: 1780, 1750, 1695 cm⁻¹ (C=O).

4) (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinones (épimères en position C-2") (isomère C)



On chauffe au reflux pendant 3 jours avec un appareil de Dean et Stark garni de tamismoléculaires de 3Å, un mélange de 750 mg de l'isomère C de la 4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-2-azétidinone, 525 mg de glyoxylate de paranitrobenzyle hydraté et 50 ml de benzène. On ajoute une seconde portion de 52 mg de glyoxylate et on continue de chauffer au reflux pendant encore 2 jours. On dilue le mélange à l'éther, on le lave à l'acide chlorhydrique à 2 %, à l'eau, au bicarbonate de sodium à 2 % puis à l'eau, on le déshydrate et on le concentre pour obtenir un résidu huileux (975 mg). Par chromatographie sur du gel de silice élué avec un mélange de benzène et d'éther à 85:15, on obtient les composés purs indiqués dans le titre. Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 8,25-6,75 (8H, m, aromatiques), 5,30 et 5,12 (4H, 2s, benzyle), 5,05-4,70 (1H, H-2"), 4,45-4,35 (1H, 2d, H-4), 4,50-4,10 (1H, m, H-1'), 3,30 (1H, m, H-2 et 1,25 ppm (3H, 2d, CH₃).

- 5) (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)2-azétidinone (Isomère C)

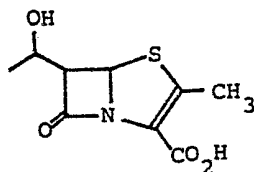
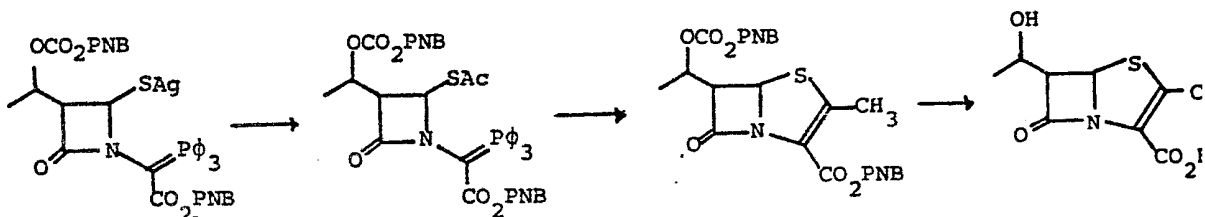
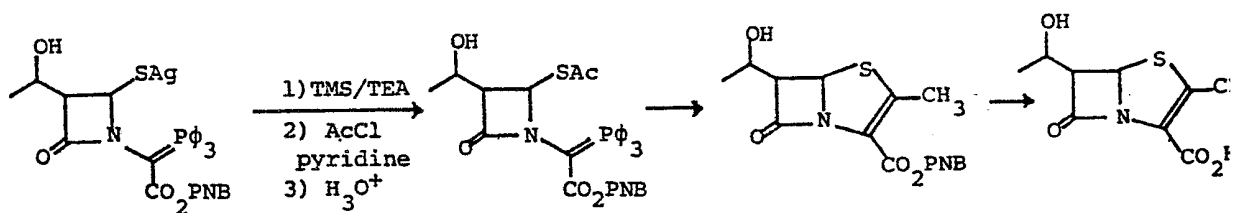


- 5 On dissout 577 mg (1 mmole) de l'isomère C de la
4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-
1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone
dans 10 ml de THF anhydre et on ajoute à la solution 95 mg
(1,2 mmole) de pyridine. On refroidit la solution à 0°C et
10 on y ajoute lentement 143 mg (1,2 mmole) de chlorure de
thionyle. On agite le mélange pendant 30 minutes à 0°,
on le dilue avec un peu d'éther et on enlève les sels
insolubles par filtration puis on les lave à l'éther. Les
filtrats rassemblés sont concentrés en donnant le mélange
15 brut d'épimères du composé chloré en C-2". On dissout le
mélange dans 20 ml de THF, on ajoute 314 mg (1,2 mmole)
de triphénylphosphine et 129 mg (1,2 mmole) de 2,6-
lutidine et on agite la solution à 45°C pendant 4 jours.
On sépare les matières solides par filtration, on les lave
20 au benzène et on concentre les filtrats rassemblés pour
obtenir une huile dont les caractéristiques spectrales et
le comportement en chromatographie sur couche mince sont
identiques aux résultats obtenus pour un échantillon du
composé indiqué dans le titre préparé par acylation du
25 thiolate d'argent correspondant.

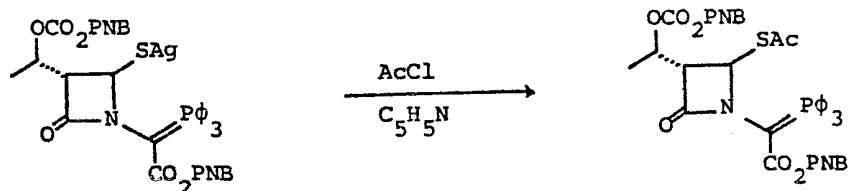
Le produit pénem désiré peut être obtenu par réaction
du composé indiqué dans le titre conformément au mode
opératoire des étapes 2 et 3 de l'exemple 35 (procédé A).

EXEMPLE 36

(Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (isomère B)

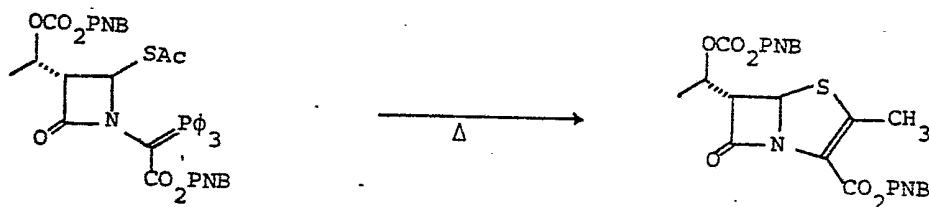
PROCEDE APROCEDE BPROCEDE A

- 5 1) (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzyl-dioxy-carbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (Isomère B)



On traite à -15°C (bain de glace et de méthanol) avec 242 μl (247 mg, 3,13 mmol) de pyridine, une solution de 917 mg, (1,03 mmol) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de 1'-paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent (isomère B) dans 20 ml de chlorure de méthylène puis on ajoute goutte à goutte 142 μl (157 mg, 2,0 mmol) de chlorure d'acétyle. On agite le mélange pendant 15 minutes à -15°C et on filtre la matière solide puis on la lave à l'éther. La solution organique est lavée avec de l'acide chlorhydrique en solution aqueuse à 2 %, de l'eau, du bicarbonate de sodium en solution aqueuse à 2 %, de l'eau et de la saumure puis déshydratée sur du sulfate de magnésium. Le résidu d'évaporation du solvant est cristallisé dans l'éther (710 mg, 80 % ; point de fusion $183-185^{\circ}\text{C}$). Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1755, 1695 (C=O), 1620, 1605 (phosphorane) et 1625 cm^{-1} (NO_2).

2) (1'R,5R,6S et 1'S,5R,6R) 2-méthyl-6-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle (Isomère B)



On fait refluer pendant 7 heures dans du toluène, une solution de 650 mg (0,791 mmol) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone. La solution concentrée par évaporation du solvant est chargée sur une colonne de gel de silice (10 fois son poids) et le composé indiqué dans le titre (0,5 % d'éther plus benzène à 2 % d'éther plus benzène) est obtenu sous la forme d'une substance solide blanche

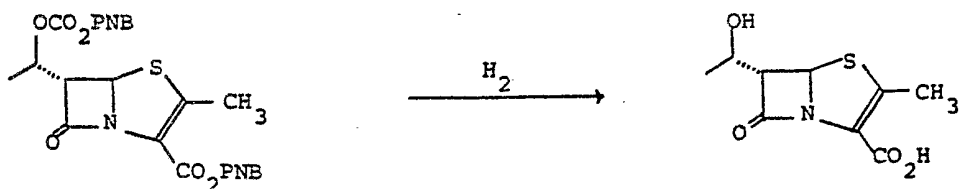
pesant 329 mg (77 %) et fondant à 134-135°C (chlorure de méthylène-éther). Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1785, 1745, 1705 (C=O) et 1525 cm^{-1} (NO_2). Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,20 (2H, d, H_α aromatique), 7,60 (2H, d, H_β aromatique), 5,55 (1H, d, $J=1,5$, H-s), 5,5-4,75 (5H, m, $2\text{CH}_2\text{-PNB}$, H-1'), 3,86 (1H, dd, $J=7,8$, $J=1,5$, H-6), 2,38 (3H, s, CH_3) et 1,50 ppm (3H, d, $J=6,3$, CH_3).

Analyse :

	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$:	53,04	3,89	7,73	5,90

10 Trouvé :	53,05	3,98	7,63	6,02

3) Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthyl-pénem-3-carboxylique (isomère B)

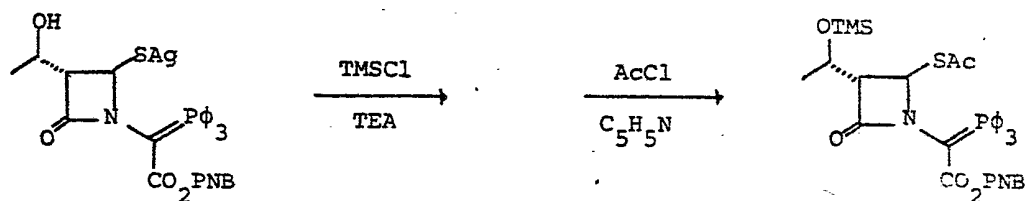


On agite par secousses dans un appareil d'hydrogénation de Parr en utilisant du palladium à 30 % fixé sur "Celite" (200 mg) pendant 16 heures sous pression d'hydrogène de 3,5 bars un mélange de 65 mg (0,12 mmole) de (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-méthyl-6-(1'-paranitrobenzoyldioxycarbonyl-1'-éthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle (isomère B), 1,06 équivalent de solution tampon (mélange de phosphates de Na et K 0,05 M (pH 7), 10 ml d'eau, 10 ml de tétrahydrofur et 25 ml d'éther. On filtre le catalyseur et on le lave avec de faibles volumes d'eau. On lave la phase aqueuse à l'éther (3 fois), on l'acidifie par portions avec une solution aqueuse froide d'acide chlorhydrique à 1 %, on l'extrait à l'acétate d'éthyle entre deux additions successives de HCl et on la sature de saumure puis on l'extrait correctement à l'acétate d'éthyle. Les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle sont rassemblées, lavées à la saumure (5 fois) et déshydratées sur du sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant donne un résidu

solide que l'on triture avec du chlorure de méthylène (19,4 mg, 71 %). Spectre infrarouge ("nujol") $\nu_{\max}$: 3500 (O-H), 1785, 1672 cm^{-1} (C=O). Spectre ultraviolet (EtOH) $\lambda_{\max}$: 260 (ϵ 3450), 309 (ϵ 6400). Résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) δ : 5,54 (1H, d, $J=1,5$, H-5), 3,88 (1H, m, H-1'), 4,2-3,5 (2H, ls, O-H), 3,65 (1H, dd, $J=6,5$, $J=1,5$, H-6), 2,28 (3H, s, CH_3) et 1,15 ppm (3H, d, $J=6$, CH_3).

PROCEDE B

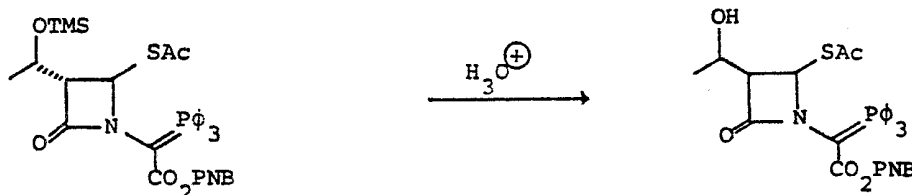
- 1) (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-triméthylsilyloxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (isomère B)



- On refroidit à -15°C une suspension de 505 mg (0,715 mmole) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent dans 25 ml de THF, on y ajoute goutte à goutte 289 mg (398 μl , 2,86 mmole) de triéthylamine, 310 mg (362 μl , 2,85 mmole) de triméthylchlorosilane et finalement 50 mg (0,734 mmole) d'imidazole, en agitant pendant 3 heures à -15°C et pendant 16 heures à la température ambiante (le spectre infrarouge d'une portion aliquote révèle l'absence de groupe hydroxyle). On refroidit le mélange à -15°C , on le dilue avec 20 ml de chlorure de méthylène, on le traite avec 226 mg (231 μl , 2,86 mmole) de pyridine et 168 mg (152 μl , 2,14 mmole) de chlorure d'acétyle, on l'agite pendant 1/2 heure, on le dilue à l'éther, on le lave avec une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique, de l'eau, une solution aqueuse à 5 % de carbonate de sodium, de l'eau et de la saumure, et on le déshydrate. On chasse le solvant à l'évaporateur rotatif

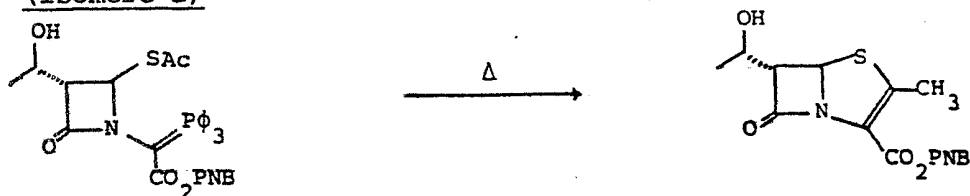
et on purifie le résidu par filtration sur une colonne de gel de silice (rapport 1:10, 3 à 10 % d'éther dans le benzène) pour obtenir le composé indiqué dans le titre (360 mg, 84,2 %) en mélange avec un peu du dérivé désilylé (30 mg, 7,8 %). Spectre infrarouge (pellicule liquide) $\nu_{\max}$: 1750, 1790 (C=O) 1620 (phosphorane et 1518 cm^{-1} (NO_2)).

- 2) (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (isomère B)



On traite avec 3 gouttes de TFA et on agite à la température ambiante pendant 18 heures une solution de 360 mg (0,504 mmole) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-triméthylsilyloxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone. On dilue le mélange à l'acétate d'éthyle, on le lave à l'éther, avec une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium, de l'eau et de la saumure et on la déshydrate sur du sulfate de magnésium. On obtient par évaporation du solvant 334 mg (100 %) du composé indiqué dans le titre. Spectre infrarouge (CHCl_3) $\nu_{\max}$: 1755, 1690 (C=O), 1620, 1605 (phosphorane) et 1520 cm^{-1} (NO_2).

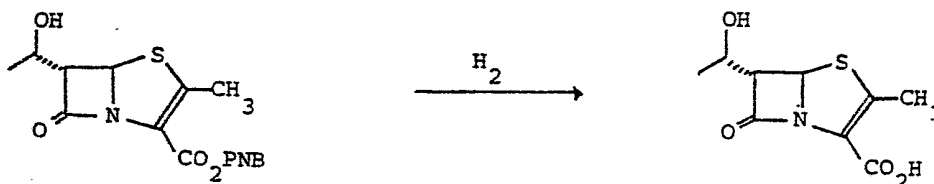
3. (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-méthyl-6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle (isomère B)



On fait refluer pendant 7 heures une solution de 410 mg (0,638 mmole) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone dans 40 ml de toluène. On évapore partiellement le toluène. On fait passer le résidu sur une colonne de gel de silice (rapport 1 à 12) (3, 4 et 5 % d'éther dans le benzène) pour obtenir le composé indiqué dans le titre (151 mg, 65 %) sous la forme d'une substance solide blanche fondant à 161-161,5°C. Spectre infrarouge (CDCl_3) ν_{max} : 3600, 3500-3400 (OH), 1780, 1608 (C=O) et 1525 cm^{-1} (NO_2). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,20 (2H, d, $J=7$, Ho aromatique), 7,60 (2H, d, aromatique), 5,57 (1H, d, $J=2$, H-5), 5,29 (2H, centre de ABq, $J=15$, $\text{CH}_2\text{-PNB}$), 4,2 (1H, dq, $J=7$, $J=6$, H-1'), 3,67 (1H, dd, $J=7$, $J=2$, H-6), 2,33 (3H, s, CH_3) et 1,33 ppm (3H, d, $J=6$, CH_3).

Analyse :	C%	H%	N%	S%
Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$:	52,74	4,43	7,69	8,80
Trouvé :	52,67	4,41	7,71	8,96

4) Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthyl-pénem-3-carboxylique (isomère B)

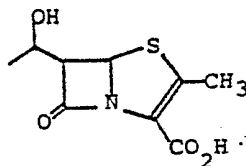


On agite par secousses sur un hydrogénateur de Parr pendant 3,5 heures sous pression d'hydrogène de 3,15 bars un mélange de 89 mg (0,244 mmole) de (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle, un mélange de THF, d'eau et d'éther (15 ml, 10 ml et 30 ml), une solution tampon 0,05 M (pH 7) (5,06 ml, 0,253 mmole) et 250 mg de palladium à 30 % sur "Celite". Un traitement identique à celui qui a été décrit

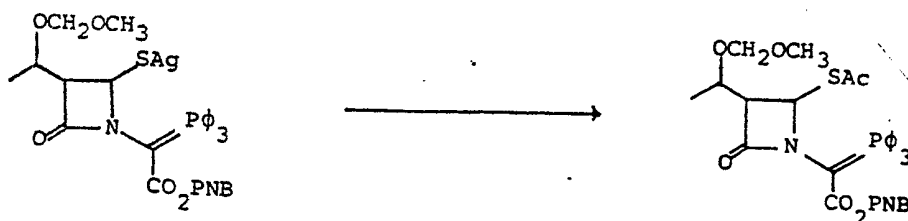
ci-dessus donne 32 mg, (57 %) du composé indiqué dans le titre.

EXEMPLE 37

5 Acide (1'S,5R,6R et 1'R,5S,6S) 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (Isomère A)

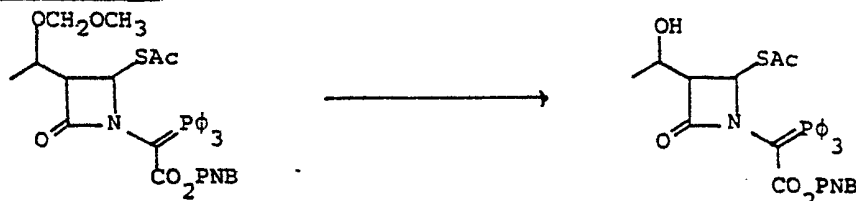


1) (1'S,3R,4R et 1'R,3S,4S) 4-acétylthio-3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (Isomère A)



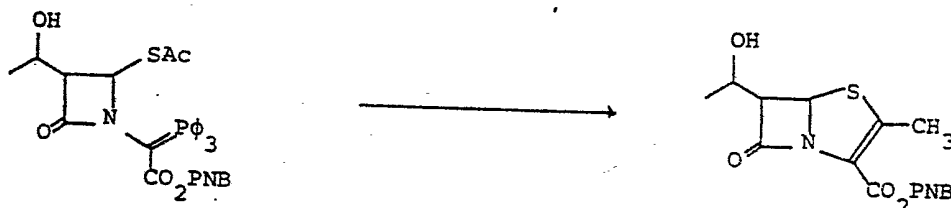
10 L'isomère A de la 4-acétylthio-3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone est préparé comme décrit par ailleurs pour l'isomère C du dérivé dioxycarbonylique de paranitrobenzyle ; rendement 85 %. Spectre infrarouge
15 (sans dilution) ν_{max} : 1750 et 1690 cm^{-1} (C=O).

2) (1'S,3R,4S et 1'R,3S,4R) 4-acétylthio-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (Isomère A)



On ajoute 500 mg (0,68 mmole) d'isomère A de 4-acétylthio-3-(1'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone à une solution refroidie (0°C) de 50 ml d'acide trifluoracétique et 10 ml d'eau et on agite pendant 15 minutes dans la glace et pendant 3 heures à la température ambiante. On concentre le mélange réactionnel, on y ajoute du dichlorométhane et on lave la solution avec du bicarbonate de sodium, de l'eau et de la saumure, on la déshydrate et on la concentre pour obtenir le composé indiqué dans le titre (450 mg, 96 %). Spectre infrarouge (sans diluant) $\nu_{\max}$ 3400 (OH), 1745 et 1690 cm^{-1} (C=O).

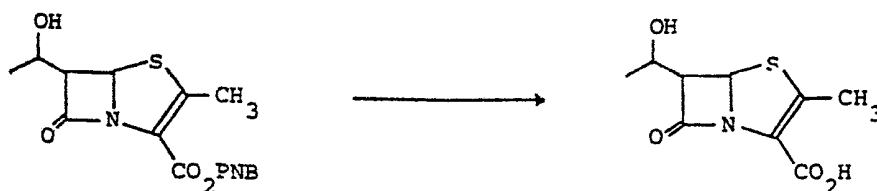
3) (1'S,5R,6R et 1'R,5S,6S) 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthyl-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle (isomère A)



On prépare ce composé à partir de l'isomère C du dérivé dioxycarbonylique de paranitrobenzyle ; rendement 45 %.

Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,93 (4H, ABq, aromatiques), 5,68 (1H, d, $J=4,0$, H-5), 5,33 (2H, ABq, benzyle), 4,3 (1H, m, H-1'), 3,8 (1H, dd, $J=4,0$, H-6), 2,41 (3H, s, CH_3), 2,31 (1H, s, OH) et 1,42 ppm (3H, d, $J=6$, CH_3). Spectre infrarouge (CHCl_3) $\nu_{\max}$: 3100-3600 (OH), 1780 et 1710 cm^{-1} (C=O).

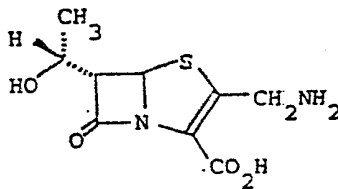
4) Acide (1'S,5R,6R et 1'R,5S,6S) 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthyl-pénem-3-carboxylique (isomère A)



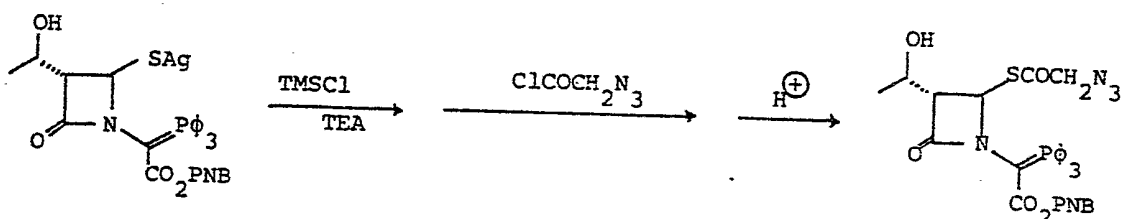
On hydrogène sur un appareil à secousses de Parr sous pression initiale d'hydrogène de 3,15 bars pendant 4 heures un mélange de 82 mg (0,2 mmole) d'isomère A de 6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-2-méthyl-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle, 400 mg de palladium à 30 % sur "Celite", 10 ml de THF, 25 ml d'éther, 10 ml d'eau et 4 ml de tampon (0,05 M, pH = 7, Fisher n° SO-B-108). On enlève le catalyseur par filtration sur "Celite" et on le lave avec de l'eau. On lave les filtrats à l'éther et on acidifie la phase aqueuse dans l'acide chlorhydrique froid (0,25 M) puis on l'extrait à l'acétate d'éthyle (5 x 10 ml). Les extraits organiques rassemblés sont lavés à la saumure, déshydratés et concentrés. La substance solide mousseuse est triturée dans l'éther en donnant une substance solide blanche (20 mg, 44 %). Spectre infrarouge ("nujol") $\nu_{\max}$: 3500 (OH), 1765 et 1665 cm^{-1} (C=O). Spectre ultraviolet (EtOH) $\lambda_{\max}$: 301 (ϵ 5922), 260 (ϵ 4280).

EXEMPLE 38

Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-aminométhyl-6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-pénem-3-carboxylique (Isomère B)



(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-azidoacétylthio-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone
(isomère B)

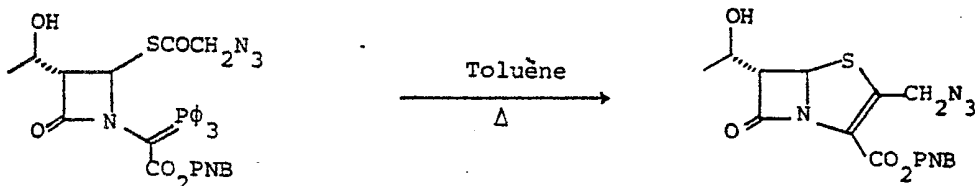


- 5 On traite goutte à goutte avec 0,695 ml (595 mg, 5,48 mmoles) de triméthylchlorosilane, 0,765 ml (555 mg, 5,49 mmoles) de triéthylamine et 50 mg (0,734 mmole) d'imidazole, une suspension froide (bain de glace et de méthanol) de 970 mg de 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent (1,37 mmole, obtenu à partir de 1 g du dérivé de trityle correspondant) dans 40 ml de THF. On agite le mélange sous atmosphère d'azote pendant 17 heures puis on le refroidit à -15°C (bain de glace et de méthanol) et on y ajoute du chlorure d'azido-acétyle (406 mg, 3,40 mmoles). On l'agite pendant 30 minutes, (en suivant la progression de la réaction par chromatographie sur couche mince). On filtre la substance solide et on la lave à l'éther. On dilue le filtrat avec une plus grande quantité d'éther, on le lave avec de l'acide chlorhydrique en solution aqueuse à 1 %, de l'eau, du bicarbonate de sodium en solution aqueuse à 1 %, de l'eau et de la saumure et on le déshydrate sur du sulfate de magnésium. Le résidu, après évaporation du solvant, est repris dans 50 ml de chlorure de méthylène humide et la solution est traitée avec 3 gouttes de TFA (l'élimination de TMS-éther étant suivie par chromatographie sur couche mince). La solution chlorométhylénique est ensuite lavée avec du bicarbonate de sodium en solution aqueuse à 1 %, de l'eau et de la saumure, puis déshydratée sur du sulfate de magnésium. On fait passer le résidu sur une colonne de

gel de silice (8 fois son poids) (élution avec un mélange de benzène et d'éther à 1:1, de l'éther et un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther à 1:1) et on obtient ainsi le composé indiqué dans le titre (565 mg, 69,8 %).

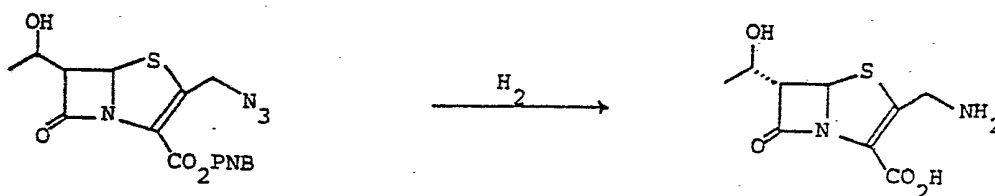
- 5 Spectre infrarouge (pellicule) $\nu_{\max}$: 3500-3200 (O-H), 2100 (N_3), 1755, 1609 (C=O), 1620-1605 (phosphorane) et 1518 cm^{-1} (NO_2).

(1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-azidométhyl-6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle
 10 (isomère B)



- On fait refluer sous atmosphère d'azote pendant 30 minutes une solution de 500 mg (0,731 mmole) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-azidoacétylthio-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2''-triphénylphosphoranylidène-2''-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone dans 100 ml de toluène. On concentre la solution sous vide et on fait passer le résidu sur une colonne de 5 g de gel de silice (3,5-4 % d'éther dans le benzène) et on obtient le composé indiqué dans le titre (193 mg, 65,1 %) sous la forme d'une substance solide de couleur jaunâtre. Spectre de résonance magnétique des protons ($CDCl_3$) δ 8,13 (2H, d, Ho aromatique), 7,52 (2H, d, Hm aromatique), 5,59 (1H, d, $J=1,8$, H-5), 5,27 (2H, centre de ABq, $J=13,5$, CH_2 -PNB) 4,50 (2H, centre de ABq, $J=16$, CH_2 - N_3), 4,15 (1H, m, H-1'), 3,73 (1H, dd, $J=6,3$, $J=1,8$, H-6), 1,92 (1H, d, $J=4$, O-H) et 1,33 ppm (3H, d, $J=6,3$ CH_3).
- 25 Spectre infrarouge ($CHCl_3$) $\nu_{\max}$: 2110 (N_3), 1785, 1705 (C=O) et 1520 cm^{-1} (NO_2).

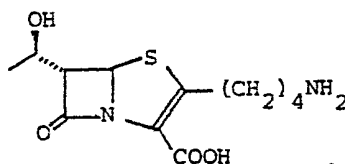
Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-aminométhyl-6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-pénem-3-carboxylique (isomère B)



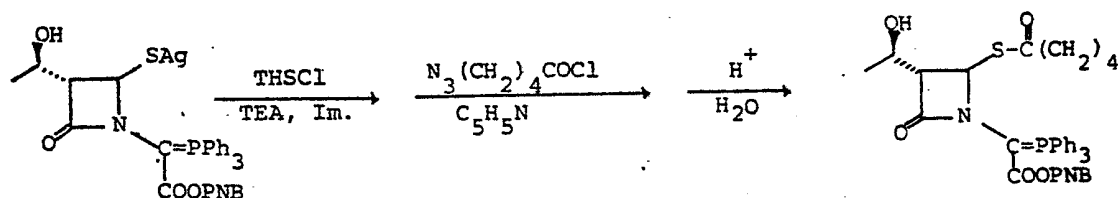
On agite par secousses sur un appareil d'hydrogénation de Parr pendant 2,5 heures sous pression d'hydrogène de 2,8 bars, en utilisant du palladium à 10 % fixé sur 100 mg de carbone, une solution de 25 mg (0,062 mmole) de (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-azidométhyl-6-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle dans un mélange de 6 ml, 6 ml, 15 ml de tétrahydrofurane, d'éther et d'eau. On filtre le catalyseur et on le lave avec de petits volumes d'eau. On lave la phase aqueuse à l'éther (3 fois) et on la lyophilise pour obtenir 11 mg (73 %) du composé indiqué dans le titre. Résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 5,75 (1H, d, $J=2$, H-5), 4,30 (1H, centre de m, $J=6,5$, H-1'), 4,02 (1H, dd, $J=6,5$, $J=2$, H-6) et 1,37 ppm (3H, d, $J=6,5$, CH_3) ; spectre infrarouge (suspension dans le "nujol") ν_{max} : 3550-2450 (O-H, N-H), 1765 (C=O) et 1600 cm^{-1} ($CO_2^{\ominus}$). Spectre ultraviolet (H_2O) λ_{max} : 309 (ϵ 3650), 255 (ϵ 2815).

EXEMPLE 39

acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-(4-aminobutyl)-6-(1'-hydroxy-éthyl)-pénem-3-carboxylique (Isomère B)



(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-(δ-azidobutanoylthio)-3-(1'-hydroxyéthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone

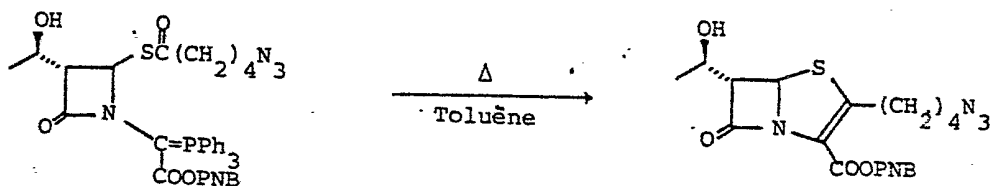


On refroidit à -25°C une solution de 3,03 g (4,28
 5 mmoles) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-hydroxyéthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent dans 55 ml de tétrahydrofurane anhydre, maintenue sous atmosphère d'azote, et on traite successivement cette solution avec 2,39 ml
 10 (17,12 mmoles) de triéthylamine, 2,18 ml (17,12 mmoles) de triméthylchlorosilane et 0,10 g (1,47 mmole) d'imidazole. On agite le mélange réactionnel à -25°C pendant 1/4 d'heure, on retire le bain de refroidissement et on continue d'agiter pendant 16 heures. On refroidit le mélange réactionnel à
 15 0°C et on le dilue avec 55 ml de chlorure de méthylène ; on le traite ensuite successivement avec 0,73 ml (9,0 mmoles) de pyridine et avec une solution de 1,36 g (8,56 mmoles) de chlorure de 4-aminobutanoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant
 20 une heure et on le filtre sur un tampon de "Celite". On lave le tampon avec 25 ml de chlorure de méthylène ; on réunit le filtrat et les liqueurs de lavage et on les dilue avec 300 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution organique avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, de l'eau, une
 25 solution saturée de bicarbonate de sodium et de l'eau, on la déshydrate sur du sulfate de magnésium anhydre et on la concentre à l'évaporateur rotatif pour obtenir 3,83 g d'un sirop de couleur orangée. On dissout ce sirop dans 75 ml de chlorure de méthylène et on ajoute 4 ml d'eau et 0,2 ml
 30 de TFA ; on agite le mélange réactionnel à 23°C pendant

1,5 heure, on le lave avec du bicarbonate de sodium et de l'eau, on le déshydrate sur du sulfate anhydre de sodium et on le concentre pour obtenir un sirop de couleur orangée (3,4 g). Par purification du sirop par chromatographie sur colonne (gel de silice "G-60", 80 g ; éluant = EtOAc dans CH_2Cl_2 de 10 % $\rightarrow$ 75 %) puis évaporation des fractions intéressantes, on obtient 2,14 g (67,7 %) d'une huile.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_7\text{SP}$:	61,23	5,00	9,65	4,42
10 Trouvé :	61,17	5,10	10,02	3,71

(1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-(δ -azidobutyl)-6-(1'-hydroxyéthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle



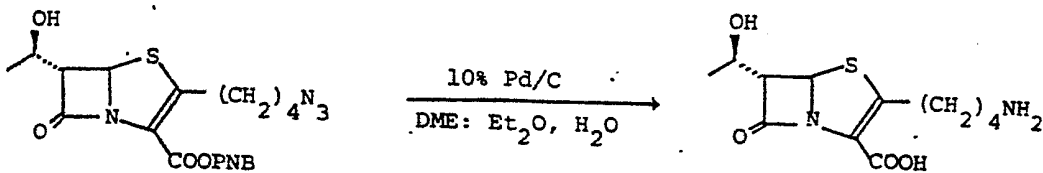
On fait refluer pendant 9 heures sous atmosphère d'azote, une solution de 2,04 g (2,81 mmoles) de (1'R,3S, 4R et 1'S,4R,4S)-4-(δ -azidobutanoylthio)-3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone dans un mélange de toluène et de chlorure de méthylène (30:1, 310 ml) (le chlorure de méthylène est éliminé au début du reflux). Le mélange réactionnel est refroidi à 23°C et le toluène est chassé sous vide, en laissant un résidu de couleur orangée que l'on purifie par chromatographie sur colonne (gel de silice "60", 45 g ; éluant, éther dans l'éther de pétrole, 1:1 $\rightarrow$ 9:1). Les fractions intéressantes sont rassemblées et concentrées en un sirop que l'on fait cristalliser dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. On obtient 0,443 g (35,2 %) de produit fondant à 85°C.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $C_{19}H_{21}N_5O_6S$:	51,00	4,73	15,65	7,17
Trouvé :	51,05	4,86	15,86	7,19

Les fractions correspondant à la matière première

- 5 qui n'a pas réagi sont soumises au même cycle de traitement que ci-dessus en donnant une quantité additionnelle (0,276 mg, 21,9 %) du composé indiqué dans le titre. $\nu_{\max}$: 2100 (N_3), 1770 (C=O, β -lactame) et 1705 cm^{-1} (C=O, ester de PNB). Spectre ultraviolet (H_2O 23°C) $\lambda_{\max}$: 268 (ϵ 13757), 316
- 10 (ϵ 9826). Résonance magnétique des protons ($CDCl_3$) δ : 1,36 (d, $J_{H-2''-H-1''}=6,3$ Hz, 3H, méthyle), 1,52-1,77 (m, 4H, H-2', H-3'), 2,57-3,00 (m, 2H, H-4'), 3,00-3,42 (m, 2H, H-1'), 3,72 (dd, $J_{H-6-H-5}=1,6$ Hz, $J_{H-6-H-1''}=6,4$ Hz, H-6), 4,02-4,42 (m, 1H, H-1''), 5,32 (ABq, $J_{a-b}=13,6$ Hz, 2H, CH_2 de
- 15 l'ester de PNB), 5,60 (d, $J_{H-5-H-6}=1,6$ Hz, 1H, H-5), 7,61 (d, $J_{Hm-Ho}=8,8$ Hz, 2H, Hm de l'ester de PNB) et 8,21 ppm (d, $J_{Ho-Hm}=8,8$ Hz, 2H, Ho de l'ester de PNB).

acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-(4-aminobutyl)-6-(1'-hydroxyéthyl)-pénem-3-carboxylique

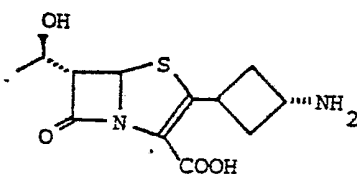


- 20 On ajoute 50 ml d'éther, 50 ml d'eau et 0,54 g de palladium à 10 % sur du charbon à une solution de 0,54 g (1,21 mmole) de (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-(δ -azidobutyl)-6-(1'-hydroxyéthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle. On hydrogène le mélange réactionnel sous pression d'hydrogène
- 25 de 3,15 bars à 23°C pendant 3 heures. On filtre le mélange réactionnel sur un tampon de "Celite" et on dilue le filtrat à l'éther. On sépare la phase aqueuse, on la lave à l'éther puis on la lyophilise. On purifie par chromatographie en phase liquide à haute performance le composé brut indiqué
- 30 dans le titre. Spectre infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$: 1760 (C=O, β -lactame) et 1565 cm^{-1} (C-O, carboxylate). Résonance magné-

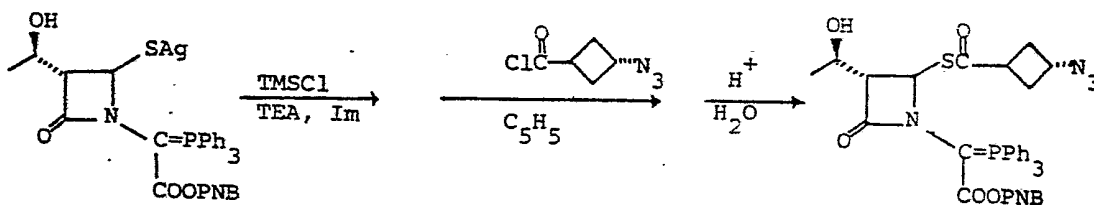
- 5 tique des protons (D_2O) δ : 1,32 (d, $J_{CH_3-H-1''} = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,45-1,85 (m, 4H, H-1', H-3'), 2,50-3,20 (m, 4H, H-1', H-4'), 3,84 (dd, $J_{H-6-H-1''} = 6,1$ Hz, $J_{H-6-H-5} = 1,4$ Hz, 1-H, H-6), 4,00-4,45 (m, 1H, H-1''- et 5,62 ppm (d, $J_{H-5-H-6} = 1,4$ Hz, 1H, H-5). Spectre ultraviolet (H_2O) λ_{max} : 260 (ϵ 4240), 302 (ϵ 5480).

EXEMPLE 40

Acide (1''R,5R,6S et 1''S,5S,6R) 2-(trans-3'-amino-1'-cyclobutyl)-6-(1''-hydroxy-1''-éthyl)pénem-3-carboxylique (isomère B)

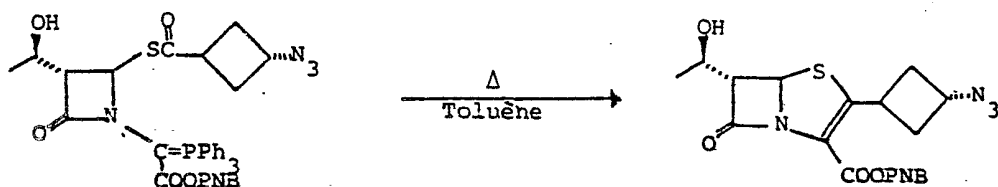


- 10 (1''R,3S,4R et 1''S,3R,4S) 4-(trans-3'-azidocyclobutanoylthio)-3-(1''-hydroxy-1''-éthyl)-1-(2'''-triphénylphosphoranylidène-2'''-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone



- 15 On refroidit à $-40^\circ C$ une solution de 1,01 g (1,43 mmole) de (1''R,3S,4R et 1''S,3R,4S) 3-(1''-hydroxyéthyl)-1-(2'''-triphénylphosphoranylidène-2'''-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent dans 25 ml de THF anhydre, maintenue sous atmosphère d'azote, et on la traite successivement avec 0,80 ml (5,74 mmole) de triéthylamine, 0,726 ml (5,72 mmole) de triméthylchlorosilane et 0,10 g (1,47 mmole) d'imidazole. On réchauffe le mélange
- 20 réactionnel à $-15^\circ C$, on l'agite pendant 3 heures, on

- retire le bain de refroidissement et on continue d'agiter pendant 18 heures. On refroidit le mélange réactionnel à -15°C et on le dilue avec 25 ml de chlorure de méthylène. On le traite ensuite avec 0,15 ml (1,85 mmole) de pyridine et 0,274 g (1,72 mmole) de chlorure de trans-3-azidocyclobutanoyl. On retire le bain de refroidissement et on agite la solution pendant une heure puis on la traite avec 0,15 ml (1,85 mmole) de pyridine et 0,274 g (1,72 mmole) de chlorure de trans-3-azidocyclobutanoyl. On agite le mélange réactionnel à 23°C pendant une heure et on le filtre sur un tampon de "Celite". On dilue le filtrat avec 100 ml d'acétate d'éthyle et on le lave avec de l'acide chlorhydrique 1N, de l'eau, une solution saturée de bicarbonate de sodium et de l'eau, on le déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium et on le concentre à l'évaporateur rotatif pour obtenir 1,47 g d'un sirop de couleur orangée. On ajoute 2 ml d'eau et 0,2 ml de TFA à une solution du sirop dans 50 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange réactionnel à 23°C pendant 2 heures, on le lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et de l'eau, on le déshydrate sur du sulfate anhydre de sodium et on le concentre en un sirop de couleur orangée (1,1 g). On effectue la purification du sirop par chromatographie sur colonne (gel de silice "60", 20 g, éluant EtOAc-éther 35 % + 70 %). Par évaporation des fractions intéressantes, on obtient le composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile ; 0,77 g, 74,4 %. Spectre infrarouge (sans dilution) ν_{max} : 3440 (OH), 2100 (N_3), 1755 ($\text{C}=\text{O}$, β -lactame), 1735 ($\text{C}=\text{O}$), 1680 ($\text{C}=\text{O}$) et 1625 cm^{-1} (aromatiques).
- (1"R,5R,6S et 1"S,5S,6R) 2-(trans-3'-azidocyclobutyl)-6-(1"-hydroxy-1"-éthyl)pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle

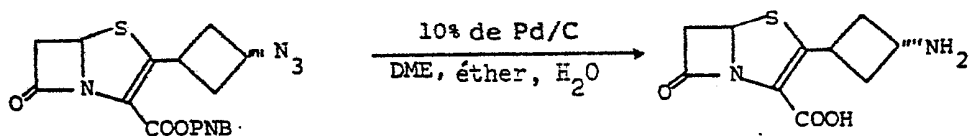


On dilue avec 300 ml de toluène une solution de 2,27 g (3,14 mmoles) de (1"R,3S,4R et 1"S,3R,4S) 4-(trans-3'-azidocyclobutanoylthio)-3-(1"-hydroxy-1"-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone dans 40 ml de chloroforme et on fait refluer cette solution sous atmosphère d'azote pendant 6 heures. Les 60 premiers millilitres de solution (CHCl_3 + toluène) sont enlevés au moyen d'un séparateur de Dean et Stark. Le mélange réactionnel est refroidi à 23°C et le solvant est évaporé sous pression réduite en laissant un sirop de couleur orangée qu'on purifie au moyen d'une colonne de gel de silice (gel de silice "60", 35 g ; éluant, éther-benzène, 0 → 6 %). Par évaporation des fractions intéressantes, on obtient le composé indiqué dans le titre, en quantité de 0,38 g, fondant à 134-135°C, (Rendement 27,3 %).

Analyse :	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$:	51,24	4,30	15,73	7,20
Trouvé :	50,98	4,20	15,83	7,10

Spectre infrarouge (KBr) ν_{max} : 2110 (N_3), 1765 (C=O, β -lactame), 1690 (C=O, ester de paranitrobenzyle), 1510 (NO_2) et 1355 cm^{-1} (NO_2). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 1,36 (d, $J_{\text{CH}_3-\text{H}-1''} = 6,3$ Hz, 3H, CH_3), 2,0-2,75 (m, 4H, H-2', H-4'), 3,67 (dd, $J_{\text{H}-6-\text{H}-5} = 1,5$ Hz, $J_{\text{H}-6-\text{H}-1''} = 6,5$ Hz, 1H, H-6), 3,8-4,55 (m, 3H, H-1', H-3' et H-1"-), 5,30 (ABq, $J_{a-b} = 13,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{NO}_2$), 5,60 (d, $J_{\text{H}-5-\text{H}-6} = 1,5$ Hz, 1H, H-5), 7,59 (d, $J_{\text{Ho}-\text{Hm}} = 8,8$ Hz, 2H, H-m de PNB) et 8,20 (d, $J_{\text{Hm}-\text{Ho}} = 8,8$ Hz, 2H, H-o de PNB). Spectre ultraviolet (CHCl_3 , 23°C) λ_{max} : 266 (ϵ 13050) et 322 ppm (ϵ 10008). Le phosphorane qui n'a pas réagi est récupéré, mélangé avec $\text{PH}_3\text{P}-\text{O}$ et cyclisé de la manière décrite ci-dessus en donnant une quantité additionnelle du composé indiqué dans le titre, à savoir 0,145 g, 10,4 %, pour un rendement total de 37,7 %).

Acide (1"R,5R,6S et 1"S,5S,6R)-2-(trans-3'-amino-1'-cyclobutyl)-6-(1"-hydroxyéthyl)-pénem-3-carboxylique

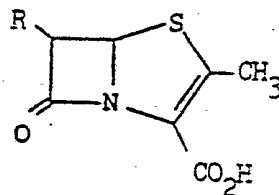
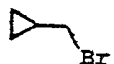
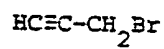
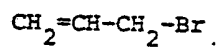
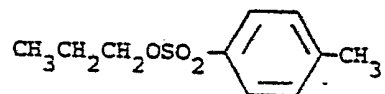
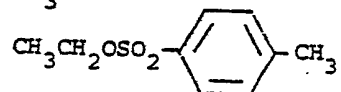
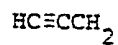
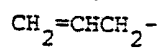
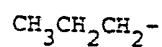
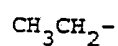


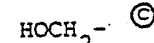
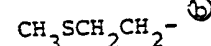
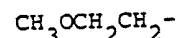
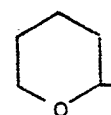
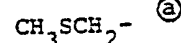
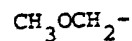
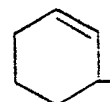
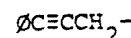
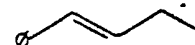
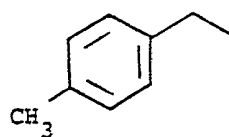
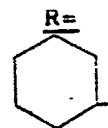
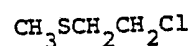
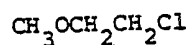
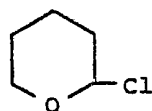
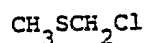
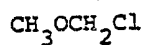
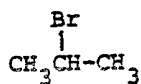
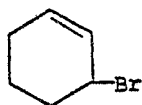
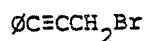
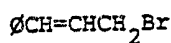
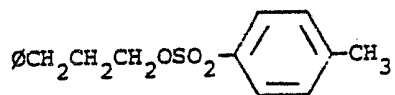
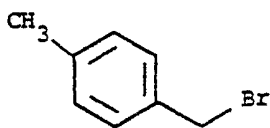
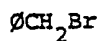
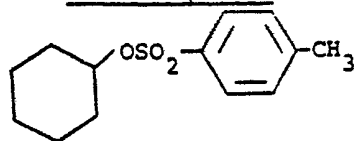
On ajoute 40 ml d'éther et 0,33 g de palladium à 10 % fixé sur du charbon à une solution de 0,33 g (0,74 mmole) de (1''R,5R,6S et 1''S,5S,6R) 2-(trans-3'-azido-cyclobutyl)-6-(1''-hydroxyéthyl)-pénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle dans 40 ml de diméthoxyéthane. On hydrogène le mélange réactionnel sous pression d'hydrogène de 3,15 bars pendant 3 heures et on le filtre sur un tampon de "Celite". On lave le tampon avec de l'eau et on rassemble le filtrat et les eaux de lavage puis on les dilue à l'éther. On sépare la phase aqueuse, on la lave à l'éther et on la lyophilise ; 0,20 g (95 %). Spectre ultraviolet (H₂O, 23°C) λ_{max} : 258 (ϵ 2725) et 306 (ϵ 3613). La matière brute est triturée avec de l'eau et la substance solide blanche est filtrée et déshydratée sur du pentoxyde de phosphore sous vide poussé pendant 5 heures ; 84 mg (40 %).

Résonance magnétique des protons (D₂O) δ : 1,34 (d, $J_{\text{H-2''-H-1''}} = 6,3$ Hz, 3H, H-2'', 2,3-2,7 (m, 4H, H-2', H-4'), 3,90 (dd, $J_{\text{H-6-H-5}} = 1,5$ Hz, $J_{\text{H-6-H-1''}} = 6,1$ Hz, 1H, H-6) et 5,68 (d, $J_{\text{H-5-H-6}} = 1,5$ Hz, 1H, H-5). Spectre ultraviolet (H₂O, 23°C) λ_{max} : 258 (ϵ 4738) et 306 (ϵ 6318). Le filtrat est purifié par chromatographie en phase liquide à haute performance ; 58 mg. Spectre ultraviolet (H₂O, 23°C) λ_{max} : 257 (ϵ 3580) et 306 (ϵ 5033).

EXEMPLE 41

En suivant le mode opératoire général de l'exemple 34, on peut préparer les composés de pénem disubstitués en positions 2 et 6 suivants, en utilisant les électrophiles indiqués.

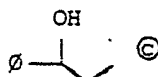
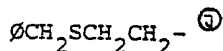
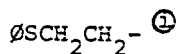
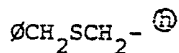
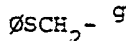
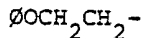
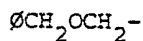
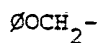
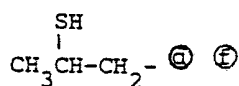
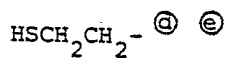
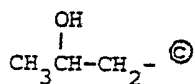
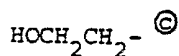
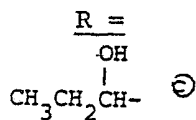
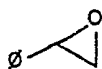
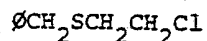
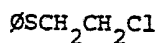
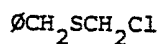
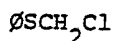
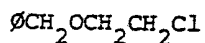
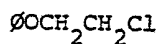
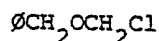
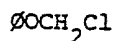
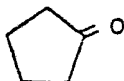
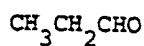
ElectrophileProduitR =

Electrophile

① peut être oxydé pour produire $\text{CH}_3\text{SCH}_2^-$ et $\text{CH}_3\text{SCH}_2^-$

② peut être oxydé pour produire $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2^-$ et $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$

③ OH protégé par formation du groupement $-\text{C}(=\text{O})\text{OPNB}$

Electrophile

Ⓐ SH protégé par $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{PNB}$

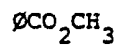
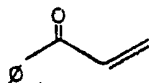
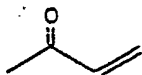
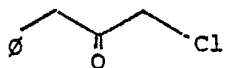
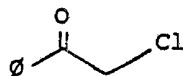
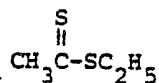
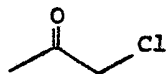
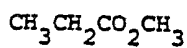
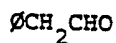
ⓐ peut être oxydé pour produire $\text{HO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$

ⓑ peut être oxydé pour produire $\text{CH}_3\text{CH}-\text{CH}_2-$

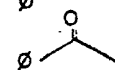
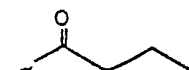
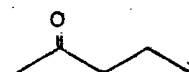
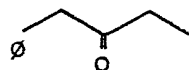
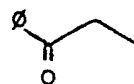
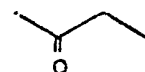
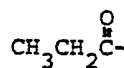
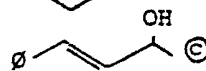
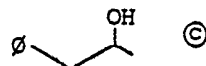
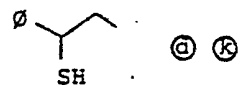
Ⓒ peut être oxydé pour produire ØSCH_2 et $\text{ØSO}_2\text{CH}_2-$

Ⓓ peut être oxydé pour produire $\text{ØCH}_2\text{SCH}_2-$ et $\text{ØCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$

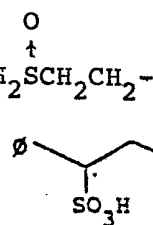
Ⓕ peut être oxydé pour produire $\text{ØSCH}_2\text{CH}-$ et $\text{ØSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

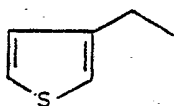
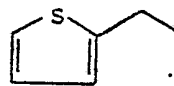
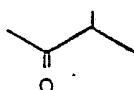
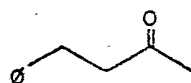
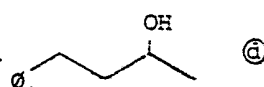
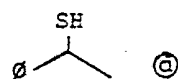
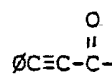
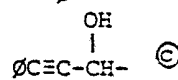
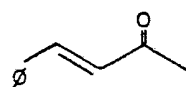
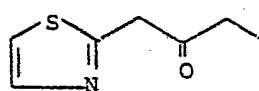
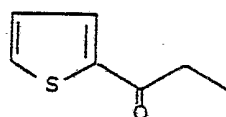
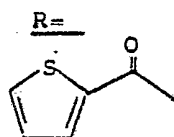
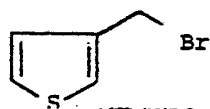
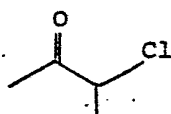
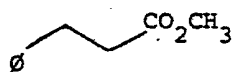
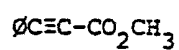
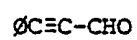
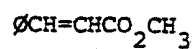
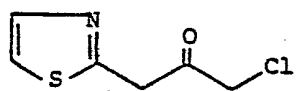
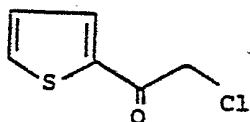
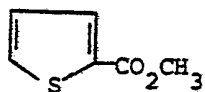
Electrophile

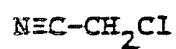
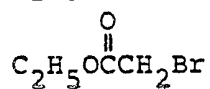
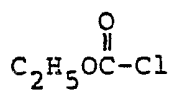
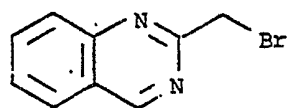
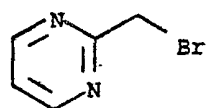
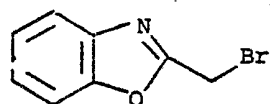
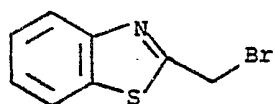
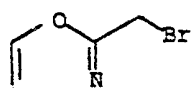
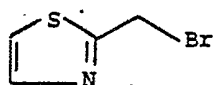
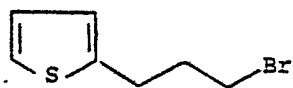
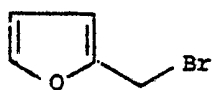
R=



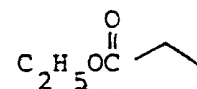
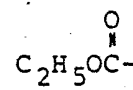
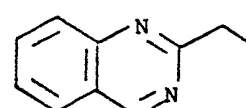
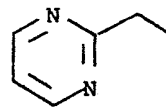
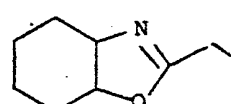
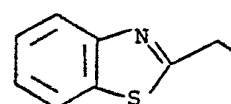
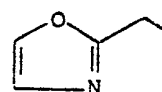
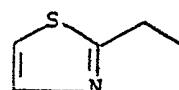
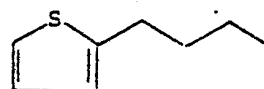
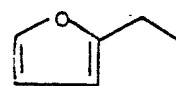
- ① peut être oxydé pour produire $\text{ØCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ et $\text{ØCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$
- ② peut être utilisé pour produire

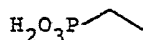
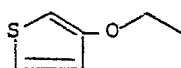
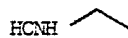
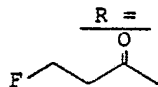
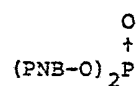
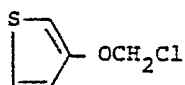
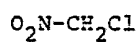
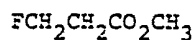


Electrophile

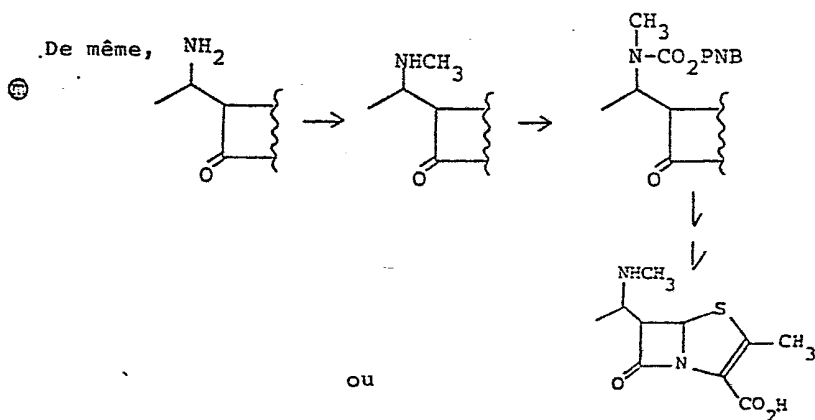
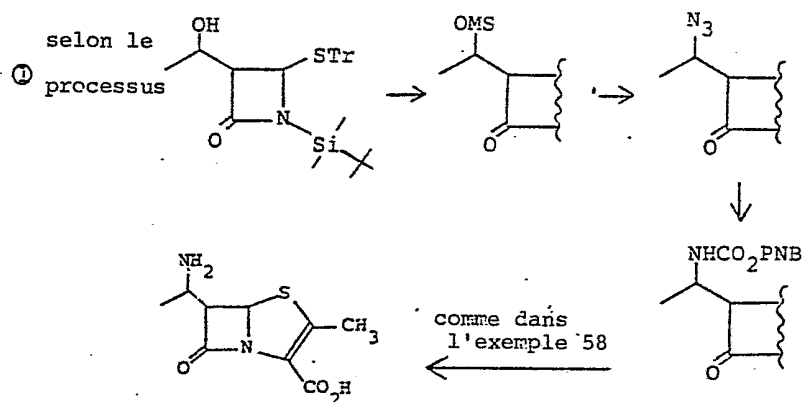
Electrophile

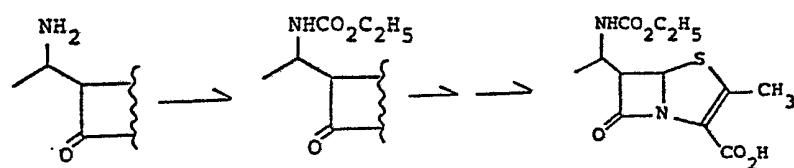
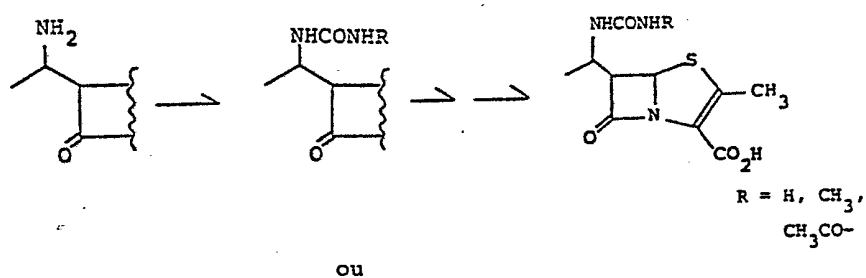
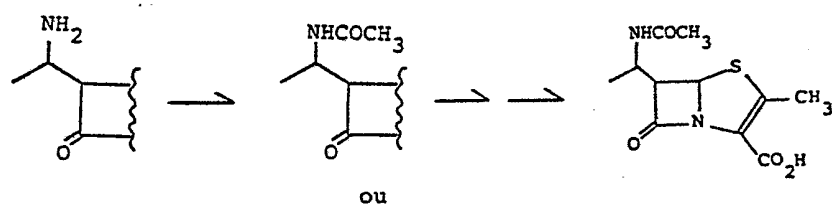
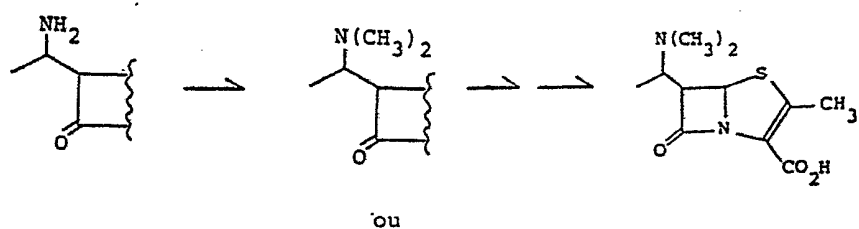
R=



Electrophile

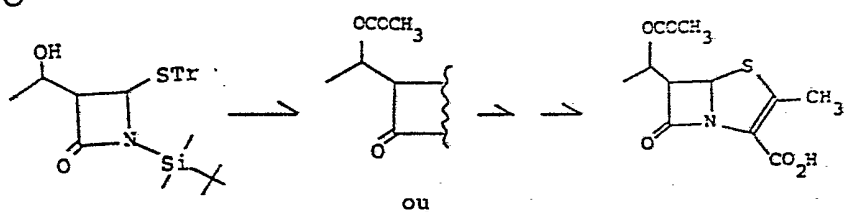
① ② ③



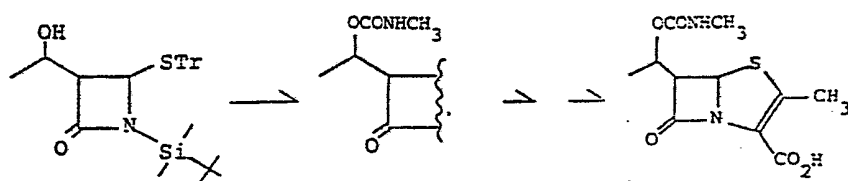


de même

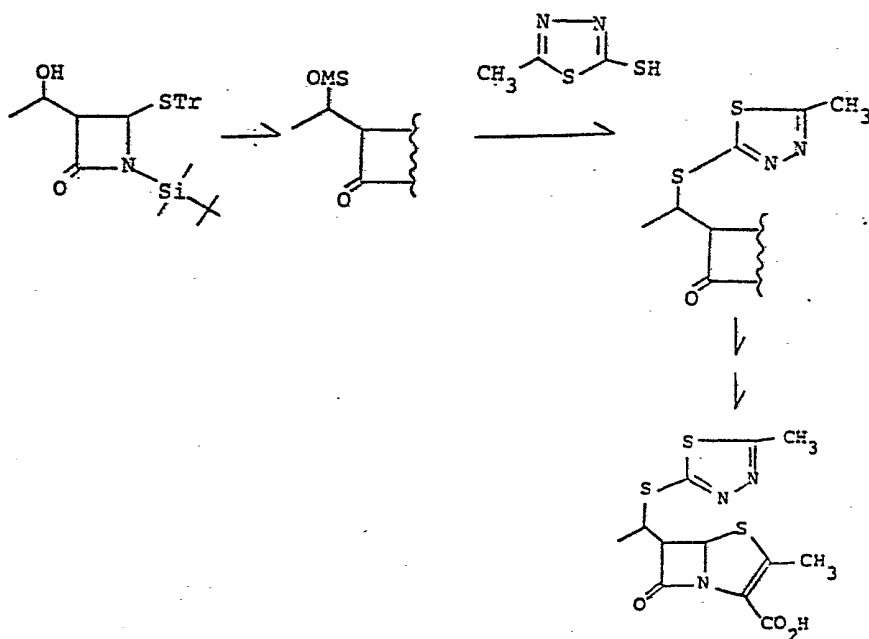
②

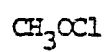
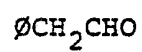
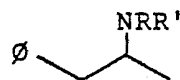


ou

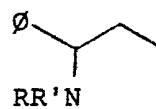


ou

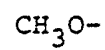


ElectrophileR=R, R' = H, CH₃

① ③

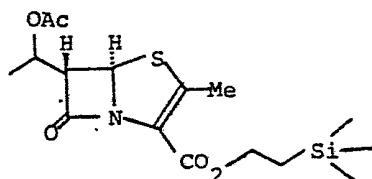
R, R' = H, CH₃

① ③

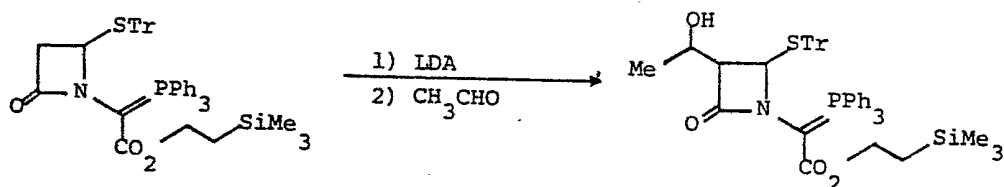


EXEMPLE 42

(1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de β -triméthylsilyléthyle (Isomère C)



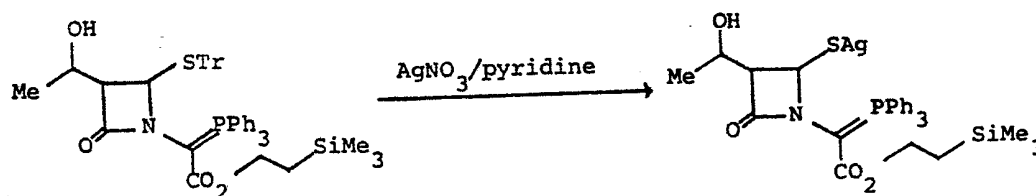
5 3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de β -triméthylsilyléthyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute 1,3 ml (2,0 mmoles) de n-butyllithium en agitant à une solution de 185 mg (1,84 mmole) de diisopropylamine dans 5 ml de tétrahydrofuranne à -78°C. Au bout de 5 minutes, on ajoute goutte à goutte en 20 minutes, en agitant, une solution de 1,27 g (1,67 mmole) de 1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de β -triméthylsilyléthyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 15 ml de tétrahydrofuranne. Au bout de 2 minutes, on ajoute 1 ml d'acétaldéhyde fraîchement distillé et on agite la solution pendant 5 minutes. On ajoute 12,6 ml d'acide chlorhydrique 0,3 M et on laisse le mélange se réchauffer à 23°C. On ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle (20 ml de chaque), on agite par secousses et on sépare les phases. On lave la phase organique avec de l'eau et du chlorure de sodium saturé (20 ml de chaque), on la déshydrate et on évapore le solvant sous vide pour obtenir 1,37 g du produit brut. Ce

produit est absorbé dans le chlorure de méthylène sur 7 g de gel de silice et placé (à sec) sur une colonne de gel de silice de 28 g. La colonne est éluée avec 100 ml d'éther puis 50 ml de mélange d'éther et d'acétate d'éthyle à 1:1. Les 20 premiers millilitres des fractions de la colonne sont jetés. Les fractions restantes sont rassemblées et le solvant est évaporé sous vide en donnant 1,03 g de produit. Ce produit est absorbé dans l'éther sur une colonne de gel de silice de 50 g (humide). La colonne est éluée avec 680 ml d'éther puis avec 200 ml d'acétate d'éthyle. Les fractions subséquentes sont rassemblées (tache principale de faible Rf dans la chromatographie sur couche mince) et le solvant est chassé par évaporation sous vide en donnant 440 mg (33 %) du composé partiellement purifié indiqué dans le titre. Spectre infrarouge $\nu_{\max}$: 3400 (OH) et 1750 cm^{-1} (β -lactame et ester). Résonance magnétique des protons (CHCl_3) δ : la résolution est bien trop mauvaise pour qu'on puisse effectuer des attributions de pics autrement qu'aux aromatiques et qu'au triméthylsilyle.

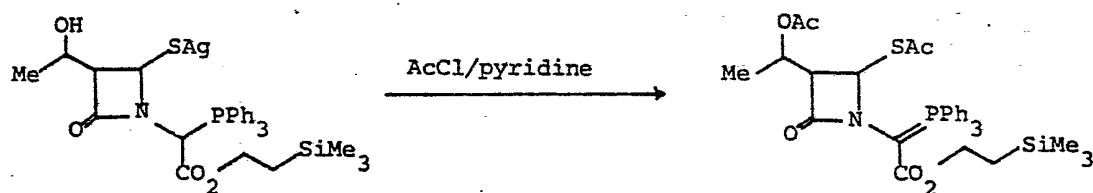
3-(1'-hydroxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de β -triméthylsilyléthyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent



On ajoute une solution de 425 mg (2,5 mmoles) de nitrate d'argent, 79 mg (1,0 mmole) de pyridine et 10 ml d'eau à une solution de 403 mg (0,50 mmole) du composé ci-dessus dans 10 ml d'éther. On agite énergiquement le mélange pendant une heure. On recueille le précipité par filtration et on le lave avec de l'eau et de l'éther pour obtenir 267 mg (80 %) du mercaptide indiqué dans le

titre. Spectre infrarouge $\nu_{\max}$: 3400 (OH) et 1750 cm^{-1} (β -lactame et ester).

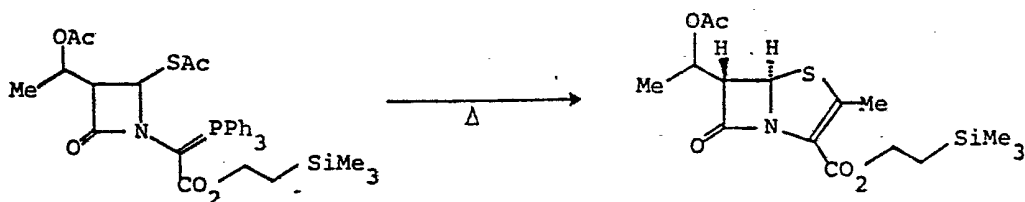
4-acétylthio-3-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphényl-phosphoranylidène-2"-acétate de β -triméthylsilyléthyle)-2-azétidinone



On ajoute goutte à goutte une solution de 70 mg (0,88 mmole) de chlorure d'acétyle dans 1 ml de chlorure de méthylène à une solution de 267 mg (0,40 mmole) du mercapti-

de d'argent ci-dessus et de 70 mg (0,88 mmole) de pyridine dans 5 ml de chlorure de méthylène à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant 1,5 heure puis à 23°C pendant 15 minutes. On sépare le précipité par filtration et on lave la solution avec de l'acide chlorhydrique 0,1 M et du bicarbonate de sodium 0,1 M (10 ml de chaque). On évapore le solvant sous vide pour obtenir 153 mg (59 %) du composé indiqué dans le titre. Spectre infrarouge $\nu_{\max}$: 3450 (OH), 1750 (β -lactame et ester) et 1690 cm^{-1} (thioester). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,5-8,2 (m, 15H, Ph), 5,85 (large, 1H, H-4), 3,0-5,0 (non résolu, 4H, OCH, OCH₂, H-3), 2,0-2,6 (3 singulets ; 6H, OAc, SAc), 0,9-1,7 (m, 5H, CH₃, CH₂Si) et 0,20 ppm (s, 9H, SiMe₃).

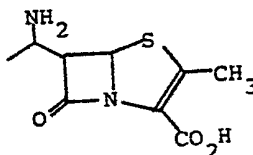
(1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-(1'-acétoxy-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de β -triméthylsilyléthyle (Isomère C)



- On traite au reflux pendant 2 heures une solution de 150 mg (0,23 mmole) du phosphorane ci-dessus dans 15 ml de toluène. On mélange la solution avec 1 g de gel de silice et on évapore le solvant sous vide. On place le résidu sur une colonne de 4 g de gel de silice (à sec) et on effectue l'élution à l'éther. La première fraction de 5 ml (une seule tache de Rf élevé dans la chromatographie sur couche mince), par évaporation du solvant, donne 65 mg (76 %) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une substance solide cireuse. Spectre infrarouge $\nu_{\max}$: 1790 (β -lactame), 1740 (ester) et 1700 cm^{-1} (OAc). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H, H-5), 5,4 (m, 1H, H-1'), 4,3 (m, 2H, OCH_2), 3,90 (q, $J=2\text{Hz}$, 4Hz, 1H, H-7), 2,37 (s, 3H, 2- CH_3), 2,11 (s, 3H, OAc), 1,42 (d, $J=6,5$, Hz, 3H, 2'- CH_3), 1,1 (m, 2H, CH_2Si) et 0,05 ppm (s, 9H, SiMe_3). On constate que le produit est formé d'un isomère unique.

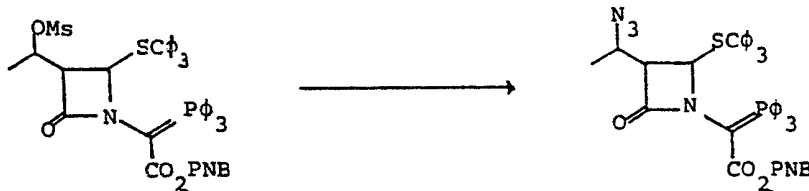
EXEMPLE 43

Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-amino-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique



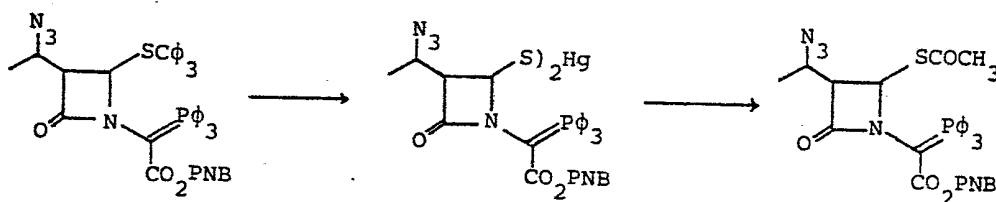
20 Mode opératoire A

(1'R,3S,4R et 1'S, 3R,4S)-3-(1'-azido-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de para-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)



On chauffe à 85°C pendant 7 heures en présence de 1,75 g (27,0 mmoles) d'azoture de sodium une solution de 12,36 g (13,4 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C) dans 135 ml de HMPA à 10 % d'eau. On verse ensuite la solution dans un litre d'eau froide et on recueille par filtration le produit réactionnel qui cristallise. Par redissolution dans le dichlorométhane, lavage à la saumure et déshydratation sur du sulfate de magnésium, on obtient l'azido-phosphorane sous la forme d'une mousse jaune après évaporation du solvant ; 11,5 g (98,9 %). On l'utilise tel quel dans l'étape suivante. Spectre infrarouge $\nu_{\max}$ (CHCl_3) : 2100 (N_3), 1740 et 1610 cm^{-1} (C=O).

(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-azido-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (Isomère B)

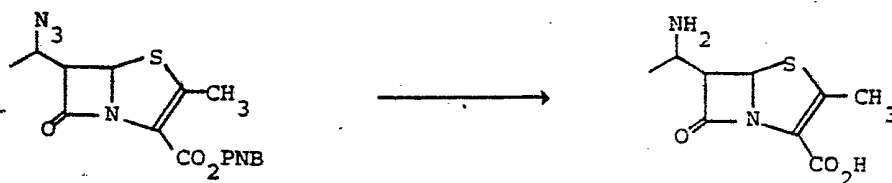


On traite avec une solution de 2,12 g (6,66 mmoles) d'acétate mercurique dans 30 ml de méthanol, une solution refroidie (5°C) de 8,9 g (10,25 mmoles) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-azido-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 30 ml de dichlorométhane. Après agitation à 5°C pendant une demi-heure et à la température ambiante pendant 1,5 heure, on évapore le solvant et on redissout le sel mercurique brut dans du dichlorométhane puis on lave la solution avec du bicarbonate de sodium dilué et de la saumure. Après déshydratation sur du sulfate de magnésium,

1,82 g de phosphorane n'ayant pas réagi) ; 1,21 g (40,6 %), point de fusion 132-134°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,21 (2H, d, Hm aromatique), 7,60 (2H, d, Ho aromatique), 5,51 (1H, d, $J=1,6$ Hz, H-5), 5,33 (2H, ABq, H-benzyle), 3,92 (1H, dq, $J=8, 6,4$ Hz, H-1'), 3,67 (1H, dd, $J=1,6, 8$ Hz, H-6), 2,37 (3H, s, CH_3), 1,46 (3H, d, $J=6,4$ Hz, H-2'). Spectre infrarouge ν_{max} (CDCl_3) : 2123 (N_3); 1788 et 1712 cm^{-1} (C=O).

10

Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-amino-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (isomère B).



On hydrogène sous pression de 3,5 bars pendant une heure en présence de palladium à 10 % fixé sur du carbone (440 mg) une solution de 440 mg (1,13 mmole) de (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-azido-1'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle dans 120 ml de mélange à 1:1:1 de THF, d'éther et d'eau. On enlève le catalyseur par filtration, on extrait le filtrat à l'éther et on lyophilise la phase aqueuse. L'acide brut (100 mg) est purifié par chromatographie en phase liquide à haute performance : 19,5 mg. Résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 5,69 (1H, d, $J=0,9$ Hz, H-5), 3,94 (2H, m, H-6, H-1'), 2,28 (3H, s, CH_3), 1,50 (3H, d, $J=6,4$ Hz, H-2'). Spectre infrarouge ν_{max} ("nujol") : 1767, 1576 cm^{-1} (C=O). Spectre ultraviolet (H_2O) λ_{max} : 300 m μ (ϵ 5326).

25

Mode opératoire B

(1'R,3S,4S et 1'S,3R,4R) 3-(1'-azido-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)



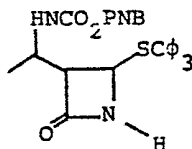
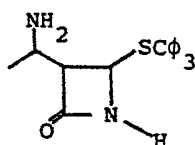
On chauffe sous atmosphère d'azote à 75-80°C pendant 3 heures une solution de 1,75 g (3 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-méthanesulfonyloxy-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) et de 0,39 g (6 mmoles) d'azoture de sodium dans 15 ml de mélange d'eau (10 %) et de HMPA. Ensuite, on dilue le mélange réactionnel à l'acétate d'éthyle et on le lave plusieurs fois à la saumure. La phase organique est déshydratée sur du sulfate de magnésium et évaporée en laissant une huile qui cristallise spontanément. Par trituration dans l'éther et filtration, on obtient 951 mg (76,5 %) du composé azido sous la forme d'une substance solide blanche fondant à 185-190°C en se décomposant. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,23-7,78 (15H, m, aromatiques), 4,43 (1H, d, J=3, H-4), 4,37 (1H, s, N-H), 3,89 (1H, dq, J=7, 6,5, H-1'), 3,16 (1H, dd, J=7, 3, H-3), 1,50 (3H, d, J=6,5, H-2'). Spectre infrarouge $\nu_{\max}$ (CHCl₃) : 3410 (n=H), 2123 (N₃) et 1765 cm⁻¹ (C=O).

(1'R,3S,4R et 1'S, 3R,4S) 3-(1'-amino-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)



On hydrogène pendant une heure sous pression de 3,5 bars une suspension de 1,0 g (2,41 mmoles) de (1'R,

3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1-azido-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B) et de 100 mg d'oxyde de platine dans 100 ml d'acétate d'éthyle. Etant donné que la réaction est incomplète, on ajoute 200 mg d'oxyde de platine et on hydrogène le mélange pendant encore une heure. Enfin, on ajoute à nouveau 200 mg d'oxyde de platine et on poursuit la réaction pendant 2,5 heures. Catalyseur total : 500 mg, durée totale : 4,5 heures. Ensuite, on enlève le catalyseur par filtration et on évapore le solvant. L'amine brute cristallise dans l'éther : 700 mg (80 %), point de fusion 128-130°C. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 7,13-7,63 (15H, m, aromatiques), 4,40 (1H, d, J=2,5, H-4), 4,30 (1H, large, H-1), 3,30 (1H, dq, J=5,1, 6,3, H-1'), 3,03 (1H, dd, J=5,1, 2,5, H-3), 1,20 (3H, d, J=6,3, H-2') et 1,0-1,80 ppm (2H, large, NH₂).
(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-p-nitrobenzyloxy-carbonylamino-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)

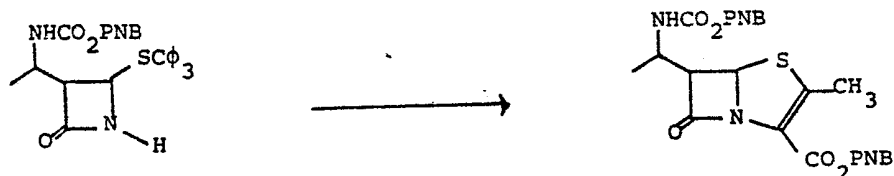


On refroidit à 5°C une solution de 1,00 g (2,57 mmoles) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-amino-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B) dans 100 ml de dichlorométhane et on la traite par addition de 0,61 g (2,83 mmoles) de chloroformiate de p-nitrobenzyle et de 0,22 g (2,83 mmoles) de pyridine. Après agitation à 5°C pendant 45 minutes et à la température ambiante pendant 2 heures et 15 minutes, on lave le mélange réactionnel avec de l'acide chlorhydrique dilué et de la saumure, on le déshydrate sur

du sulfate de magnésium et finalement on l'évapore à sec.

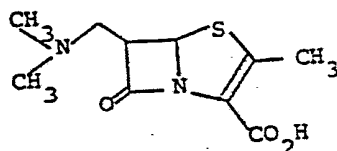
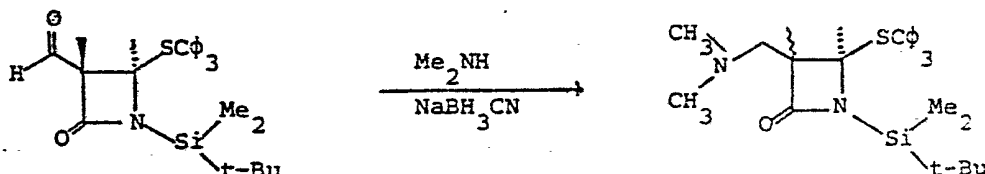
Le carbamate brut est cristallisé dans l'éther : 1,03 g (70,5 %), fondant à 147-150°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,10-8,33 (19H, m, aromatiques), 5,23 (2H, s, benzyle), 5,08 (1H, N-H), 4,40 (1H, s, N-H), 4,29 (1H, d, $J=2,2$, H-4), 4,10 (1H, dq, $J=8, 6$, H-1'), 3,18 (1H, dd, $J=2,2, 8$, H-3) et 1,23 ppm (3H, d, $J=6$, H-2') ; spectre infrarouge ν_{max} (CHCl_3), 3395 (N-H), 1765 et 1724 cm^{-1} (C=O).

- 10 (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 2-méthyl-6-(1'-p-nitrobenzyl-oxycarbonylamino-1'-éthyl) pénem-3-carboxylate de para-nitrobenzyle (Isomère B)



- Le produit indiqué dans le titre est préparé à partir de (1'R,5R,6S et 1'S, 5S,6R) 3-(1'-p-nitrobenzyloxycarbonylamino-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B) par le mode opératoire normal ; point de fusion : 108-110°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,50-8,40 (8H, m, aromatiques), 5,58 (1H, d, $J=1,20$, H-5), 5,35 (2H, ABq, ester benzylique), 5,20 (2H, s, carbamate de benzyle), 4,90 (1H, large N-H), 4,20 (1H, dq, $J=6, 8$, H-1'), 3,80 (1H, dd, $J=1,2, 8,0$, H-6), 2,40 (3H, s, CH_3), 1,40 (3H, d, $J=6$, CH_3). Spectre infrarouge ν_{max} : 3435 (n-H), 1777 et 1717 cm^{-1} (C=O).

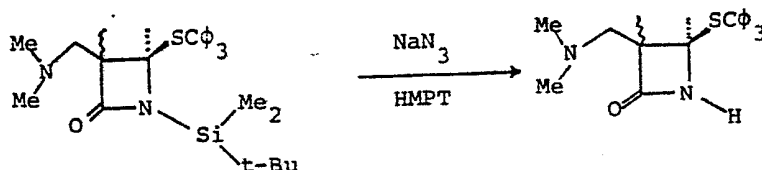
- L'ester de paranitrobenzyle peut être soumis à une hydrogénation catalytique comme par le mode opératoire A de l'exemple 43, en donnant l'acide carboxylique correspondant.

EXEMPLE 44Acide 6-diméthylaminométhyl-2-méthylpénem-3-carboxylique
1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-diméthylaminométhyl-4-tritylthio-2-azétidinone (cis et trans)


- 5 On ajoute une solution d'acide chlorhydrique dans le méthanol (2,5 ml d'une solution 5N dans le méthanol) puis 3,0 g (6,16 mmoles) de trans 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-formyl-4-tritylthio-2-azétidinone et 0,27 g (4,31 mmoles) de cyanoborohydrure de sodium à une solution de diméthyl-
- 10 amine (18,5 ml d'une solution 2N dans le méthanol, 36,9 mmoles) dans 80 ml de méthanol. On agite le mélange à la température ambiante pendant 3,5 heures, on le verse sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique (pH = 2) et on le rend basique par addition d'hydroxyde de sodium (NaOH 1N, pH = 9). On extrait le mélange à l'éther et on lave la phase
- 15 d'éther avec de la saumure, on la déshydrate et on l'évapore pour obtenir le composé indiqué dans le titre sous la forme

d'une huile brute (3,0 g).

Cis et trans 3-diméthylaminométhyl-4-tritylthio-2-azétidinone



- On refroidit à 5° et on traite avec 0,78 g (12
- 5 mmoles) d'azoture de sodium une solution du composé brut ci-dessus (3,0 g, 6 mmoles) dans l'hexaméthylphosphorotriamide (HMPT, 16 ml) contenant 10 % d'eau. On agite le mélange pendant 1,5 heure à la température ambiante, on le verse sur un mélange de glace et d'eau et on l'extrait
- 10 avec 5 x 30 ml d'éther. On extrait les phases organiques avec de l'acide chlorhydrique 1 N et on lave correctement les extraits acides avec de l'éther pour éliminer l'hexaméthylphosphorotriamide. La phase acide est rendue basique (NaOH, 1N) et extraite au dichlorométhane. La phase orga-
- 15 nique est lavée à la saumure, déshydratée et concentrée en donnant les composés indiqués dans le titre sous la forme d'une substance solide blanche amorphe (1,5 g, rendement global 62,5 %). Le mélange d'isomères est séparé sur "Waters Prep 500", l'élution étant effectuée
- 20 avec du méthanol (5 %), de l'ammoniaque (0,2 %) et de l'acétate d'éthyle (95 %). Isomère trans : 1,0 g, point de fusion 129-131°C (pentane); δ (ppm; CDCl_3) : 6,8-7,8 (15H, m, aromatiques), 4,5 (1H, N-H), 4,28 (1H, d, $J=2,5$, H-4), 3,35 (1H, m, H-3), 2,75-2,1 (2H, m, H-1'), 2,3 (6H, s, CH_3).
- 25 Isomère cis : 0,5 g, point de fusion 132-133°C (éther-pentane) ; δ (ppm, CDCl_3) : 7,7-6,7 (15H, m, aromatiques) 4,72 (1H, N-H), 4,5 (1H, d, $J=5,3$, H-4), 3,5 (1H, m, H-3),

2,85-2,35 (2H, m, H-1'), 2,31 (6H, s, CH₃). On peut faire varier le rapport cis:trans en modifiant les conditions.

Acide cis et trans 6-diméthylaminométhyl-2-méthyl-pénem-3-carboxylique

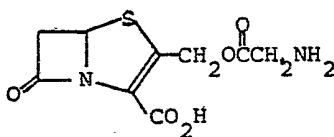
5 On prépare le composé indiqué dans le titre à partir de cis et trans 3-diméthylaminométhyl-4-tritylthio-2-azétidinone en suivant le mode opératoire de l'exemple 58.

δ (ppm, CDCl₃) : 5,5 (1H, d, J=1,3), 3,7 (1H, dt, J=1,3, J=8), 2,8 (2H, d, J=8), 2,35 (6H, s), 2,3 (3H, s).

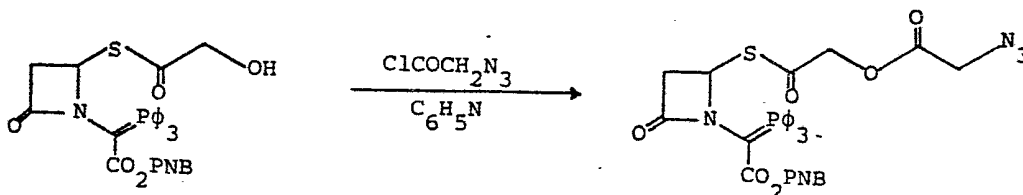
10

EXEMPLE 45

Acide 2-aminoacétoxyméthyl-pénem-3-carboxylique (passage par le mercaptide intermédiaire



4-azidoacétoxyacétylthio-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone

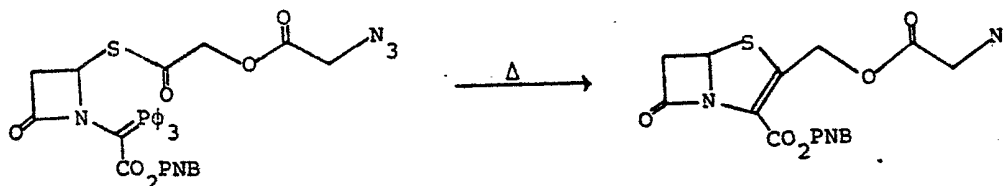


15

On traite successivement avec 240 mg (2,01 mmoles) de chlorure d'azidoacétyle et, goutte à goutte, avec 226 mg (231 ml, 3,0 mmoles) de pyridine dans 10 ml de chlorure de méthylène, une solution froide (bain de glace et de méthanol)

de 586 mg (0,954 mmole) de 4-hydroxyacétylthio-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone dans 15 ml de chlorure de méthylène. A la fin de l'addition, l'analyse par chromatographie sur couche mince
 5 révèle que la substance de départ a disparu. Le mélange est dilué à l'éther, lavé successivement avec de l'acide chlorhydrique dilué, de l'eau, une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium, de l'eau et de la saumure. Il est ensuite déshydraté sur du sulfate de sodium. On effectue une purifi-
 10 cation du résidu sur une colonne de 10 g de gel de silice que l'on élue avec de l'éther à 20 % dans le benzène, de l'éther et de l'acétate d'éthyle à 30 % dans l'éther. La concentration de la fraction intéressante donne le composé indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse ; 533 mg, 80,1 % ;
 15 spectre infrarouge $\nu_{\max}$: (CHCl_3) : 1763, 1702 (C=O), 1625 ($\text{C:P}\phi_3$), 1522 (NO_2) et 2110 cm^{-1} (N_3).

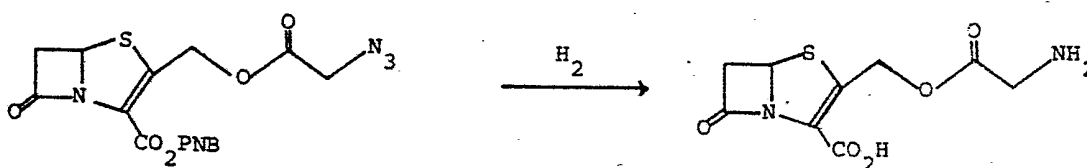
2-azidoacétoxyméthylpénem-3-carboxylate de para-nitrobenzyle



On chauffe au reflux une solution de 533 mg (0,764
 20 mmole) de phosphorane dans 90 ml de toluène pendant 0,5 heure en utilisant une quantité catalytique d'hydroquinone. On concentre le solvant à l'évaporateur et on fait passer la solution concentrée sur une colonne de 10 g de gel de silice (benzène:éther, 48:2). On obtient
 25 236 mg (73,7 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile. On constate que cette huile est instable à la température ambiante. On la maintient à -78°C jusqu'au moment où on doit l'utiliser. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ 8,21 (2H, d, Hm aromatique), 7,57 (2H, d,

- Ho aromatique), 5,68 (1H, dd, $J_{5-6 \text{ cis}} = 4$, $J_{5-6 \text{ trans}} = 2$, H-5), 5,43 (2H, centre de ABq, $J=16$, $\text{CH}_2\text{-PNB}$), 5,39 (2H, CH_2O), 3,93 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 3,72 (partie de dd, $J_{6-5 \text{ cis}} = 4$, H-6) et 3,50 ppm (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 17$, $J_{6-5 \text{ trans}} = 2$, H-6).
- 5 Spectre infrarouge ν_{max} (CHCl_3) : 1795, 1755, 1710 (C=O), 1525 (NO_2), 2110 cm^{-1} (N_3).

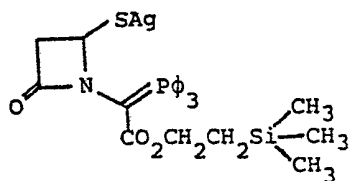
Acide 2-aminoacétoxyméthylpénem-3-carboxylique



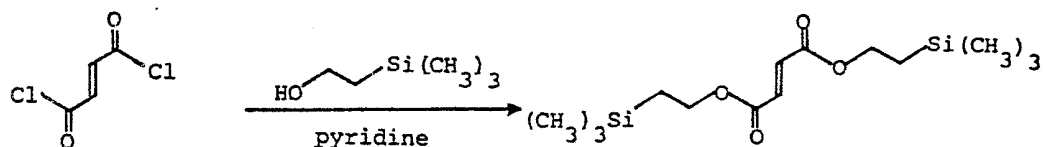
- On agite par secousses sur un appareil d'hydrogénation de Parr pendant 2,25 heures sous pression d'hydrogène de 3,5 bars, en utilisant comme catalyseur 240 mg de palladium à 10 % fixé sur du carbone, un mélange de 219 mg (0,522 mmole) de l'ester ci-dessus dans un solvant formé de 16 ml de THF et de 30 ml d'éther, et de 16 ml d'eau. Le catalyseur est séparé par filtration et lavé à l'eau et à l'éther. La phase aqueuse est lavée avec 3 x 30 ml d'éther puis lyophilisée. La poudre brute est purifiée sur une colonne de chromatographie en phase liquide à haute performance (phase inverse), ce qui donne 8 mg (6,7 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre blanche. Résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 5,72 (1H, dd, $J_{5-6 \text{ cis}} = 3,5$, $J_{5-6 \text{ trans}} = 2$, H-5), 5,37 (2H, centre de ABq, $J = 13,5$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,96 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 3,87 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 16,5$, $J_{6-5 \text{ cis}} = 3,5$, H-6) et 3,49 (1H, dd, $J_{\text{gém}} = 16,5$, $J_{6-5 \text{ trans}} = 2$, H-6). Spectre infrarouge ν_{max} ("nujol") : 1775, 1755 et 1600 cm^{-1} (C=O) ; spectre ultraviolet (H_2O) λ_{max} 306 (ϵ 4900), 256 (ϵ 3000).

EXEMPLE 46

1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de β -triméthylsilyléthyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent



Fumarate de di-β-triméthylsilyléthyle

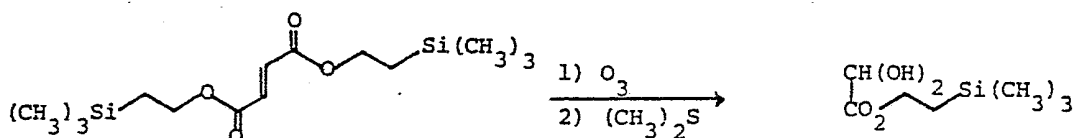


- On ajoute goutte à goutte en 15 minutes 3,78 ml (0,035 mole) de chlorure de fumaryle en solution dans 10 ml d'éther à une solution froide (-10°C), dans 20 ml d'éther, de 4,73 g (0,04 mmole) de 2-triméthylsilyl-éthanol [H. Gerlach "Helv. Chim. Acta" 60, 3039 (1977)] et de 5,66 ml (0,07 mole) de pyridine sous atmosphère d'azote. Le mélange noir est agité pendant 5 minutes à -10°C et pendant 10 minutes à la température ambiante. On ajoute du charbon de bois et on filtre le mélange réactionnel sur un tampon de "Celite". On lave le filtrat avec 150 ml de bicarbonate de sodium à 1 % et de saumure (1:1). La phase aqueuse est réextraite avec 30 ml d'éther. Les solutions dans l'éther sont rassemblées, lavées dans la saumure, déshydratées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite, ce qui donne une substance solide brune. Ce composé est purifié sur un tampon de gel de silice (30 g, 4 x 5 cm), et élué avec 300 ml de benzène, ce qui donne une huile (4,855 g, 77 %) qui se solidifie au repos.
- Point de fusion $33-34^{\circ}\text{C}$.

Analyse : C % H %
 Calculé pour $C_{14}H_{28}O_4SiO_2$: 53,12 8,91
 Trouvé : 53,35 8,91

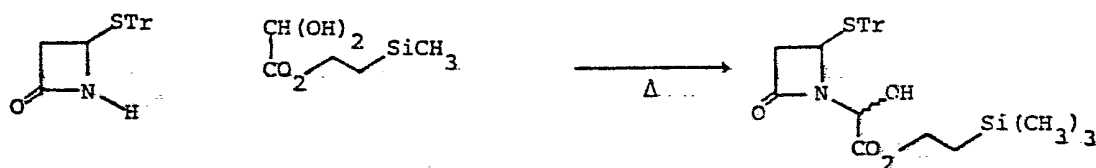
Résonance magnétique des protons ($CDCl_3$) δ : 6,78 (2H, s, C=CH), 4,26 (4H, m, CH_2-O), 1,03 (4H, m, CH_2-Si) et 0,06 ppm (18H, s, $(CH_3)_3Si$). Spectre infrarouge ($CHCl_3$)
 ν_{max} : 1710 (C=O de l'ester), 1643 (C=C), 1267, 1258, 862 et 840 cm^{-1} (Si-C).

Glyoxylate de triméthylsilylethylehydraté



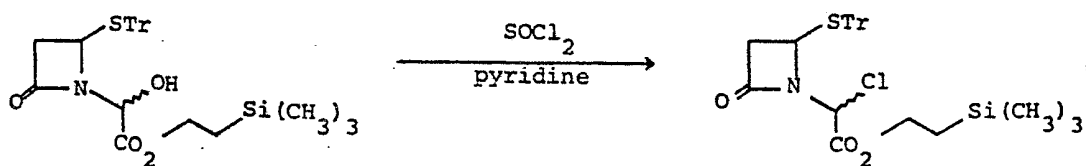
- 10 Une solution de 37 g (0,117 mmole) de fumarate de di-
 β -triméthylsilylethyle dans 1,1 litre de chlorure de méthylène est ozonisée à $-78^\circ C$ jusqu'à ce que la couleur bleue persiste. On purge à l'azote l'ozone en excès et on ajoute
 2,57 ml (0,351 mole) de sulfure de diméthyle. On laisse la
 15 solution se réchauffer progressivement à $23^\circ C$. On dilue le mélange réactionnel à 2 litres avec du tétrachlorure de carbone et on le lave avec une solution aqueuse à 1 % de carbonate de sodium (500 ml). On déshydrate la phase organique sur du sulfate de sodium, on la filtre sur "Celite"
 20 et on l'évapore à sec (environ $25^\circ C$) pour obtenir 43,9 g du composé indiqué dans le titre (97 %). Spectre infrarouge (sans diluant) ν_{max} : 3450 (-OH), 1740 (ester), 1255, 860 et 840 cm^{-1} (Si-C).

25 1-(2'-hydroxy-2'-acétate de β -triméthylsilylethyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



On fait refluer dans 25 ml de benzène pendant 24 heures sous atmosphère d'azote, en passant par un condenseur de Dean et Stark, 4,000 g (11,6 mmoles) de glyoxylate de triméthylsilyléthyle hydraté et 4,8 g (24,96 mmoles) de 4-tritylthio-2-azétidinone. On évapore le solvant sous vide. On chromatographie le produit sur une colonne de gel de silice (450 g, 8,5 x 14,5 cm) et on l'élue avec un mélange d'acétate d'éthyle et de chlorure de méthylène (1:19) jusqu'à ce que le composé indiqué dans le titre commence à sortir (environ 1,5 litre) puis avec un mélange d'acétate d'éthyle et de chlorure de méthylène à 1:9 (2 litres). Les fractions contenant le composé indiqué dans le titre sont rassemblées et évaporées à sec en donnant 5,415 g (89 %) du composé indiqué dans le titre. Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,80 à 6,70 (15H, m, trityle), 5,23 et 4,90 (1H, 2s, H-C-O), 4,50 à 4,10 (3H, m, H-3 et O-CH₂), 2,60 (2H, m, H-2), 0,95 (2H, m, CH₂-Si et 0,1 ppm (9H, s, Si-CH₃). Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 3520 (-OH), 1765 (C=O de β -lactame), 1740 (C=O de l'ester), 1595 (C-H, aromatique), 1257, 860 et 840 cm^{-1} (C-Si).

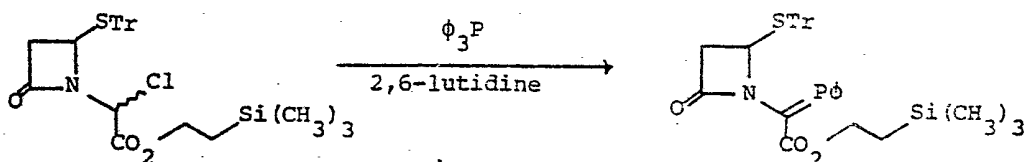
1-(2'-chloro-2'-acétate de β -triméthylsilyléthyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 0,74 ml (10,37 mmoles) de chlorure de thionyle dans 9 ml de THF anhydre à une solution de 4,9 g (9,37 mmoles) de 1-(2'-hydroxy-2'-acétate de β -triméthylsilyléthyle)-4-tritylthio-2-azétidinone, 0,84 ml (10,38 mmoles) de pyridine et 40 ml de THF anhydre à -15°C sous atmosphère d'azote. On agite le mélange à -15°C pendant 2 heures. On sépare le précipité par filtration sur un tampon de "Celite" et on le lave avec

50 ml de benzène. On évapore le filtrat sous vide à 30°C. On dissout le résidu dans 100 ml de benzène, on traite la solution avec du charbon de bois et on la filtre sur un tampon de "Celite". Par évaporation du solvant, on obtient un résidu qu'on purifie par passage sur un tampon de gel de silice (100 g, 4,7 x 11 cm) : hexane-benzène (1:1, 400 ml), éther-benzène (1:19, 1 l). Par évaporation des fractions intéressantes, on obtient 4,64 g (92 %) du composé indiqué dans le titre. Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ: 7,30 (15H, m, H aromatique), 5,77 et 5,43 (1H, 2s, CH-Cl), 4,7 à 4,2 (3H, m, H-4 et CH₂-O), 2,85 à 2,50 (2H, m, H-3), 1,15 (2H, m, CH₂-Si) et 0,06 ppm (9H, s, Si-CH₃). Spectre infrarouge (sans diluant) ν_{max} : 1760 (C=O), 860 et 840 cm⁻¹ (C-Si).

1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de β-triméthylsilyléthyle)-4-tritylthio-2-azétidinone

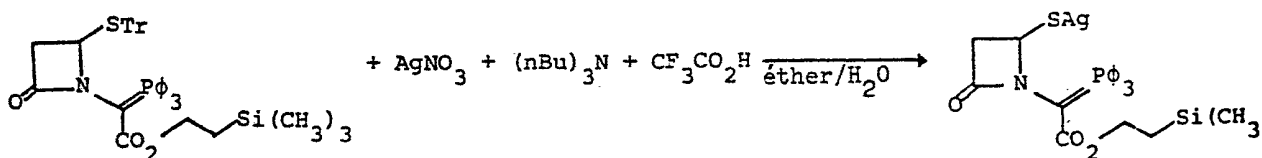


On traite avec 2,209 g (8,424 mmoles) de triphénylphosphine et 0,98 ml (8,424 mmoles) de 2,6-lutidine, une solution dans le dioxanne (20 ml) de la chlorazétidinone ci-dessus (4,12 g, 7,568 mmoles). On fait refluer le mélange pendant 3 heures et demie. La solution refroidie est filtrée et la substance solide blanche est lavée au THF. On évapore le filtrat à sec. On purifie le résidu sur une colonne de gel de silice (200 g, 4 x 31 cm) en utilisant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (3:7, 1 litre, 7:3, 1 litre) pour obtenir le phosphorane indiqué dans le titre (4,836 g, 83 %). Spectre infrarouge (pellicule) ν_{max} : 1755 (C=O), 1615 (phosphorane), 850 et 830 cm⁻¹ (Si-C).

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour C ₄₇ H ₄₆ NO ₃ PSSi :	73,89	6,07	1,81
Trouvé :	72,18	6,08	1,83

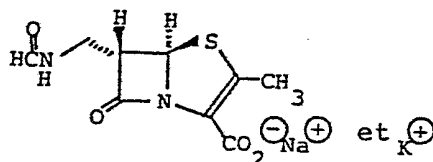
1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de β-triméthylsilyléthyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent



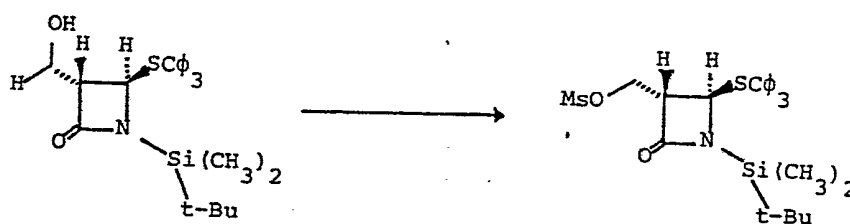
- On dissout 7,64 g (10 mmoles) de 1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de β-triméthylsilyléthyle)-2-azétidinone dans 60 ml d'éther. On ajoute une solution aqueuse de nitrate d'argent (0,5 M, 80 ml, 40 mmoles) puis, rapidement (1 minute), une solution de 3 ml (12,58 mmoles) de tributylamine et de 0,154 ml (0,2 mmole) d'acide trifluoracétique. On agite mécaniquement le mélange pendant 19 minutes. On filtre le précipité, on le rince à l'éther (200 ml), on le triture dans l'eau (70 ml), on le filtre à nouveau et on le rince à l'éther (100 ml); la substance solide de couleur brun clair est séchée sous vide (trompe à eau, 10 minutes, et pompe, 65 minutes), ce qui donne le composé indiqué dans le titre (6,42 g). Spectre infrarouge (CHCl₃) $\nu_{\max}$: 1862 (C=O), 1630 (phosphorane), 860 et 840 cm⁻¹ (Si-C).

EXEMPLE 47

Sels de sodium et de potassium de l'acide 6-formamido-
méthyl-2-méthylpénem-3-carboxylique



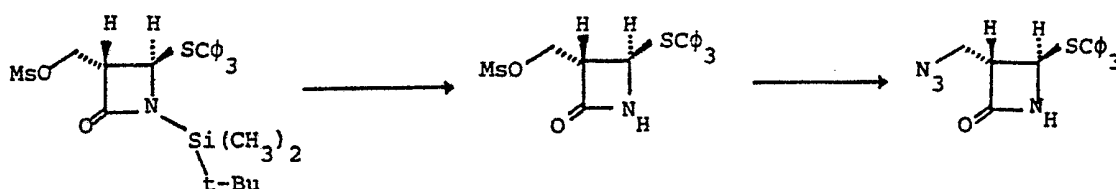
5 trans 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-méthanesulfonyl-
oxyméthyl-4-éthylthio-2-azétidinone)



Une solution de 8,0 g (16,36 mmoles) de trans-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-hydroxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans 50 ml de dichlorométhane est traitée à 5°C avec 1,4 ml (18 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle dans 10 ml de dichlorométhane et 2,5 ml (18 mmoles) de triéthylamine. On continue d'agiter pendant une heure sous atmosphère d'azote. Ensuite, on lave la solution successivement avec de l'acide chlorhydrique 1N froid, du bicarbonate de sodium 1M et de la saumure, on le déshydrate sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous vide. Le résidu (mélange de composé hydroxylé et de mésylate) est traité une seconde fois comme ci-dessus en donnant le mésylate (90 g, 97 %) sous la forme d'une substance solide amorphe. On l'utilise tel quel dans l'étape suivante sans autre purification. L'échantillon analytique recristallisé dans le chlorure de méthylène fond à 167-168°C. Spectre infrarouge

(sans dilution) $\nu_{\max}$: 1755 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,3 (1H, m), 4,4 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 3,9 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 4Hz), 3,2 (2H, l s), 2,8 (3H, s), 0,95 (9H, s) et 0,3 ppm (6H, s).

5 Trans 3-méthanesulfonyloxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinone et trans-3-azidométhyl-4-tritylthio-2-azétidinone



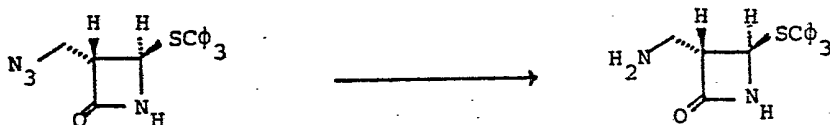
Une solution de 21,0 g (37,0 mmoles) de trans-1-(tert-butyldiméthylsilyl)-3-méthanesulfonylméthyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans 90 ml de HMPA est refroidie
 10 au bain de glace et traitée avec 2,7 g (41,2 mmoles) d'azoture de sodium dans 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant une heure, dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau (5 x 100 ml),
 15 déshydraté sur du sulfate de magnésium et évaporé sous vide. La trans-3-méthanesulfonyloxyméthyl-4-tritylthio-2-azétidinone est diluée avec 90 ml de HMPA, traitée à la température ambiante avec 2,7 g (41,2 mmoles) d'azoture de sodium dans 10 ml d'eau, chauffée à 60°C pendant 2 heures
 20 puis triturée avec de l'eau froide. L'azide brut est dilué avec un mélange de benzène et d'éther à 5:1 et lavé avec 5 x 20 ml d'eau. L'évaporation du solvant suivie d'une cristallisation dans l'éther donne 18,0 g (77 %) d'azide sous la forme d'une substance solide blanche. L'échantillon
 25 analytique recristallisé dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther fond à 174-175°C.

Analyse :	C %	H %	N %
Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$:	68,97	5,03	13,99
Trouvé :	68,78	5,00	14,16

Spectre infrarouge (nujol) $\nu_{\max}$: 2100, 1765 cm^{-1} .

Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,35 (15H, m), 4,75 (1H, ls), 4,4 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), et 3,1-3,7 ppm (3H, m).

5 Trans-3-aminométhyl-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute 19,0 g de chlorure d'ammonium et 1,0 g de zinc en poudre à une solution de 10,0 g (47,5 mmoles) de trans-3-azidométhyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans 500 ml de méthanol anhydre et on agite la suspension à la température ambiante pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel et on l'évapore. On répartit le résidu entre de l'acide chlorhydrique 1N et du benzène. On alcalinise la phase aqueuse avec du bicarbonate de sodium 1M et on l'extrait au chlorure de méthylène. On lave les extraits avec de la saumure, on les déshydrate sur du sulfate de magnésium et on les évapore sous vide. L'amine brute est cristallisée dans l'éther ; 14,05 g (79 %), point de fusion 138-139°C.

Analyse :

C % H % N %

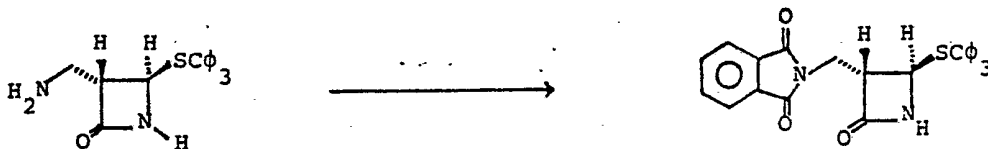
Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 70,56 5,73 7,08

Trouvé : 70,68 5,94 7,27

Spectre infrarouge (CHCl_3) $\nu_{\max}$: 3400 et 1760 cm^{-1} .

Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,35 (15H, m), 5,15 (1H, m), 4,3 (1H, ls), 2,7-3,5 (3H, m) et 1,3 ppm (2H, m).

25 Trans-3-phthalimidométhyl-4-tritylthio-2-azétidinone



On chauffe au reflux pendant 15 heures une solution de 13,9 g (37,2 mmoles) de trans-3-aminométhyl-4-tritylthio-2-azétidinone et de 8,3 g (37,9 mmoles) de N-carbéthoxyphtalimide dans 200 ml de benzène. On évapore le solvant sous vide et on obtient, par cristallisation du résidu dans l'éther, 17,4 g (93 %) du composé indiqué dans le titre, fondant à 172-173°C.

Analyse :

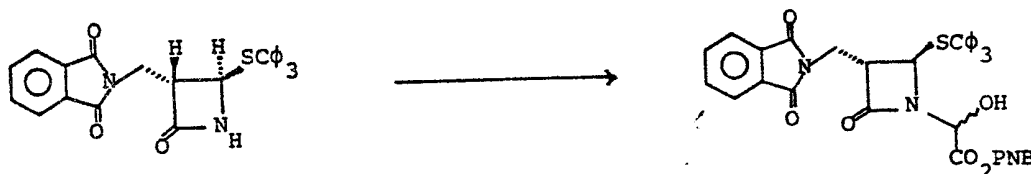
	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{31}H_{24}N_2O_3S$:	73,78	4,79	5,55

10 Trouvé :	73,92	4,87	5,49

Spectre infrarouge ($CHCl_3$) ν_{max} : 1770 et 1715 cm^{-1} .

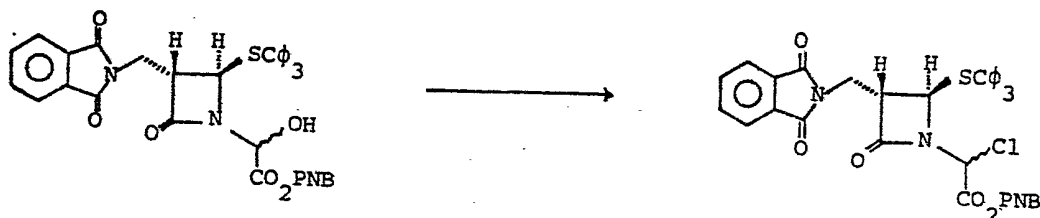
Résonance magnétique des protons ($CDCl_3$) δ : 7,8 (4H, m), 7,3 (15H, m), 4,45 (1H, d, $J=2Hz$), 3,3-4,1 (3H, m) et 3,3-4,6 ppm (1H, m).

15 Trans-3-phthalimidométhyl-1-(2'-hydroxy-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



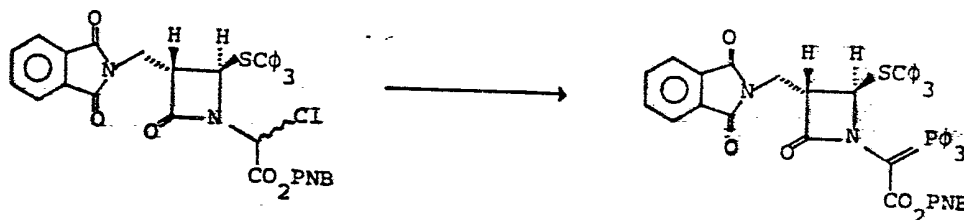
On agite à la température ambiante pendant 20 heures un mélange de 17,4 g (34,52 mmoles) de trans-3-phthalimidométhyl-4-tritylthio-2-azétidinone, 9,4 g (41,4 mmoles) de glyoxylate de paranitrobenzyle hydraté et 4,8 ml (34,5 mmoles) de triéthylamine dans 250 ml de tétrahydrofurane. On évapore le mélange réactionnel sous vide et on traite le résidu avec du charbon de bois dans du benzène. L'évaporation du solvant donne l'hydroxyglyoxylate brut (25 g, rendement quantitatif) sous la forme d'une substance solide amorphe. On l'utilise dans l'étape suivante sans autre purification. Spectre infrarouge ($CHCl_3$) ν_{max} : 1770 et 1715 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons ($CDCl_3$) δ : 8,1 (2H, d, $J=9 Hz$), 7,55 (3H, d, $J=9Hz$), 7,3 (19H, m), 5,0-5,4 (2H, ls), 4,3-5,0 (2H, m) et 2,8-3,8 ppm (4H, m).

Trans-3-phthalimidométhyl-1-(2'-chloro-2'-acétate de
paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



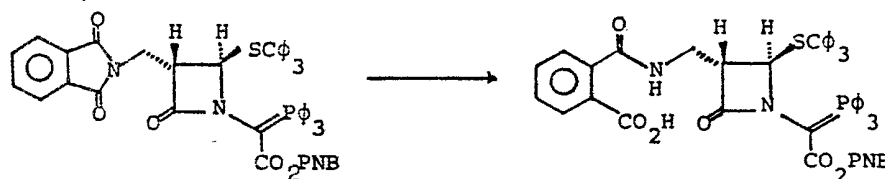
- On ajoute goutte à goutte une solution 1M de chlorure de thionyle dans le tétrahydrofuranne (46 ml, 46 mmoles) puis une solution 1M de pyridine dans le tétrahydrofuranne (46 ml, 46 mmoles) à une solution refroidie (bain de glace, 0°C) de 25 g (35 mmoles) de trans-3-phthalimidométhyl-1-(2'-hydroxy-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 150 ml de tétrahydrofuranne. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 20 minutes, on le dilue avec 50 ml d'éther de pétrole et on le filtre sur une couche de "Celite" et charbon de bois. On évapore le solvant sous vide pour obtenir la chlorazétidinone (26 g, rendement quantitatif) sous la forme d'une substance solide amorphe. On l'utilise dans l'étape suivante sans autre purification. Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1775 et 1720 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,12 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,60 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,3 (19H, m), 5,25 (2H, m), 4,7-5,4 (1H, m), 4,55 (1H, ls), et 3,3-4,0 ppm (3H, m).

Trans-3-phthalimidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



On chauffe à 100°C pendant 20 heures un mélange de 26 g (35,5 mmoles) de trans-3-phthalimidométhyl-1-(2'-chloro-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone, 10,25 g (39,1 mmoles) de triphénylphosphine et 4,6 ml (39,1 mmoles) de 2,6-lutidine dans 200 ml de dioxanne. On filtre le mélange réactionnel sur "Celite" et on l'évapore. On chromatographie le résidu sur une colonne de 350 g de gel de silice que l'on élue avec un gradient allant du benzène à un mélange de benzène et d'éther 1:1 pour obtenir le phosphorane (21 g, 62 %) sous la forme d'une substance solide blanche. Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1750 et 1710 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,4 (38H, m), 4,8-5,4 (3H, m), 4,6 (2H, m) et 3,7 ppm (1H, 1s).

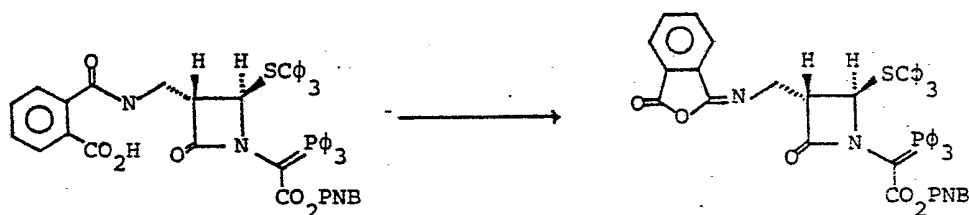
Trans-3-phthalimidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



On traite une suspension refroidie (bain de glace) de 18,02 g (18,83 mmoles) de trans-3-phthalimidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 30 ml de tétrahydrofuranne, 30 ml d'eau et 30 ml d'acétone par addition goutte à goutte de 4,97 g (20,7 mmoles) de sulfure de sodium dans un mélange d'acétone et d'eau à 1:1 (30 ml) et on chauffe au reflux pendant 8 heures. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, on l'acidifie à l'acide chlorhydrique 1N et on l'extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques sont lavés avec de la saumure et évaporés sous vide en donnant 17,1 g (88 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide amorphe jaune clair. On l'utilise

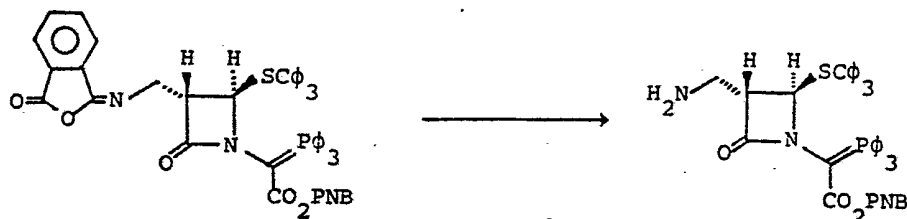
dans l'étape suivante sans autre purification. Spectre infrarouge (sans dilution) $\nu_{\max}$: 3150-3600, 1750 et 1700 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,4 (38H, m) et 3,3-5,5 ppm (8H, m).

5 Trans-3-phthalisoimidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



Une solution de 17,1 g (17,54 mmoles) de trans-3-phthalimidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 125 ml de dichlorométhane est traitée par addition goutte à goutte à la température ambiante de 3,62 g (17,54 mmoles) de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 30 ml de dichlorométhane. On filtre la solution sur "Celite" et on l'évapore pour obtenir le composé indiqué dans le titre (18,23 g, rendement quantitatif) sous la forme d'une huile. On l'utilise dans l'étape suivante sans autre purification. Spectre infrarouge (sans dilution) $\nu_{\max}$: 2110, 1755 et 1710 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,5 (38H, m), 4,6-5,3 (4H, m) et 3,9 ppm (2H, 1s).

20 Trans-3-aminométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote 0,2 ml (6,16 mmoles) d'hydrazine à une solution de 5,9 g (6,16 mmoles) de trans-3-phthalisoimidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 40 ml de tétrahydrofurane, refroidie à -20°C et on continue d'agiter pendant 30 minutes. On acidifie le mélange réactionnel par addition d'acide chlorhydrique 1N et on le lave à l'éther ; on alcalinise la phase aqueuse avec du bicarbonate de sodium 1M et on l'extraie au chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (60 g) que l'on élue avec un gradient allant de l'éther à l'acétate d'éthyle pour obtenir 3,38 g (66 %) de l'aminophosphorane sous la forme d'une substance solide amorphe. Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1730, 1710 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 6,5-8,1 (34H, m), 3,8-5,3 (6H, m) et 0,9-1,9 ppm (2H, m).

Trans-3-formamidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone

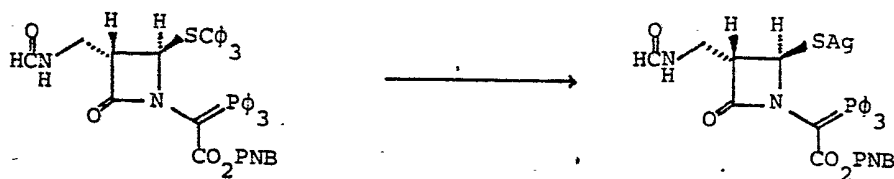


On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote une solution de 600 mg (6,8 mmoles) d'anhydride acétique-formique dans 5 ml de dichlorométhane puis une solution de 1 ml (7 mmoles) de triéthylamine dans 2 ml de dichlorométhane à une solution refroidie (bain de glace) de 5,0 g (6,04 mmoles) de trans-3-(aminométhyl)-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 50 ml de dichlorométhane. On continue d'agiter pendant 30 minutes. On lave la solution successivement avec de

l'acide chlorhydrique 1N, de l'eau, du bicarbonate de sodium 1M et de la saumure. On déshydrate la phase organique sur du sulfate de magnésium, on l'évapore et on chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice (50 g).

- 5 Par élution avec un gradient éther → acétate d'éthyle, on obtient 2,0 g (39 %) du formamide sous la forme d'une substance solide amorphe. Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1740, 1685 et 1620 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 6,6-8,2 (35H, m) et 2,5-5,3 ppm (7H, m).

10 Trans-3-formamidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent



- On évapore à sec une solution de 550 mg (0,64 mmole) de trans-3-formamidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 10 ml de dichlorométhane et on dilue le résidu avec 20 ml de méthanol chaud. On agite la solution à 60°C et on la traite avec une solution préchauffée (60°C) de nitrate d'argent 0,15M dans le méthanol (5,7 ml, 0,86 mmole) puis avec une solution de pyridine 1,5 M dans le méthanol (0,57 ml, 0,86 mmole). La solution crémeuse est agitée à la température ambiante pendant 30 minutes puis au bain de glace pendant 2 heures. La substance solide est filtrée, lavée au méthanol froid et à l'éther puis séchée en donnant 300 mg (65 %) du sel d'argent sous la forme d'une substance solide beige. On l'utilise dans l'étape suivante sans autre purification.

Trans-4-acétylthio-3-formamidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone



On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote une solution de chlorure d'acétyle 1M dans le dichlorométhane (1,33 ml, 1,33 mmole) puis une solution de pyridine 1M dans le dichlorométhane (1,33 ml, 1,33 mmole) à une solution

5 refroidie (bain de glace) de trans-3-formamidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent (800 mg, 1,11 mmole) dans 10 ml de dichlorométhane. On agite la solution dans un bain froid pendant une heure puis on la filtre sur

10 "Celite". On lave le filtrat successivement avec de l'acide chlorhydrique 1N, de l'eau, du bicarbonate de sodium 1M et de la saumure et on déshydrate la phase organique sur du sulfate de magnésium puis on l'évapore. On purifie le résidu sur une colonne de gel de silice (5,0 g) que l'on élue avec

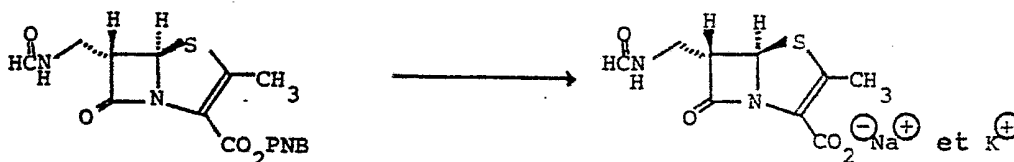
15 un gradient allant de l'acétate d'éthyle au méthanol à 10 % dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 450 mg (62 %) du composé indiqué dans le titre. Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1755, 1685 et 1620 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,0-8,0 (20H, m), 6,75 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6,3 (1H, m), 5,5 (1H, m), 5,2 (2H, 1s), 4,9 (1H, 1s), 3,6 (1H, m), 3,0 (1H, m) et 2,2 ppm (3H, deux s).

6-formamidométhyl-2-méthylpénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle



On chauffe au reflux pendant 12 heures une solution de 450 mg (0,686 mmole) de trans-4-acétylthio-3-formamidométhyl-1-(2'-triphénylphosphoranylidène-2'-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone dans 10 ml de toluène. Par concentration et purification sur une colonne de gel de silice que l'on élue avec un gradient allant de l'éther au méthanol à 10 % dans l'éther, on obtient 100 mg (39 %) du pénem sous la forme d'une substance solide amorphe. Spectre infrarouge (CHCl_3) ν_{max} : 1780 et 1690 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,2 (1H, s), 7,6 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6,9 (1H, m), 5,55 (1H, s), 5,35 (2H, 2s), 3,3-4,1 (3H, m) et 2,33 ppm (3H, s).

Sels de sodium et de potassium de l'acide 6-formamidométhyl-2-méthylpénem-3-carboxylique



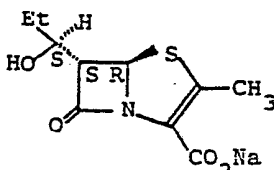
On hydrogène un mélange de 6-formamidométhyl-2-méthylpénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle (80 mg, 0,21 mmole), de palladium fixé sur "Celite" (30 %, 100 mg), de tétrahydrofurane (10 ml), d'éther (25 ml) et de solution tampon 0,05 M à pH 7 (4,46 ml, 0,223 mmole) sur un appareil à secousses de Parr à une pression initiale d'hydrogène de 3,15 bars pendant 3 heures. On enlève le catalyseur par filtration sur "Celite" et on le lave à l'eau. On rassemble le filtrat et les eaux de lavage et on sépare les phases. On lave la phase aqueuse avec 3 x 15 ml d'éther et on la lyophilise. La substance solide brute est purifiée par chromatographie en phase liquide à haute performance en donnant 18 mg d'un mélange des sels de sodium et de potassium.

Spectre ultraviolet (H_2O) λ_{max} : 299 (ϵ 4933), 259 (ϵ 4094). Spectre infrarouge ("Nujol") ν_{max} : 3100-3650 et

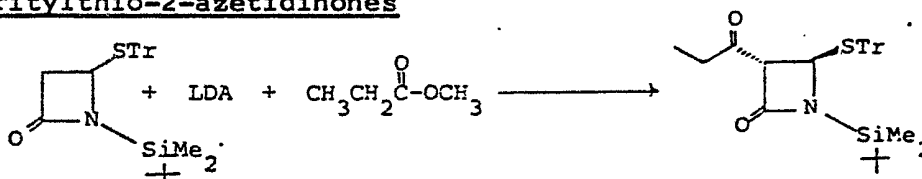
1755 cm^{-1} . Résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 8,15 (1H, s), 5,33 (1H, d, $J=1,4\text{Hz}$), 4,0 (1H, m), 3,74 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,25-4,25 (1H, m) et 2,27 ppm (3H, s).

EXEMPLE 48

- 5 Sel de sodium de l'acide (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R)
6-(1'-hydroxy-1'-propyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique
(Isomère C)



Trans-1-tertio-butyldiméthylsilyl-3-propionyl-4-
tritylthio-2-azétidinones

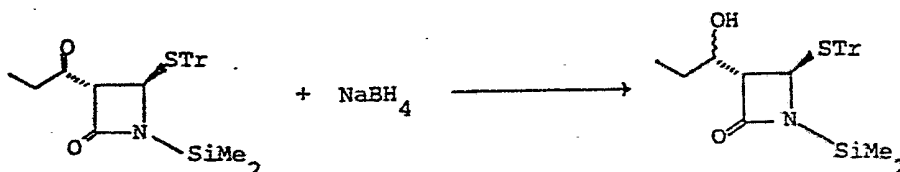


10 MODE OPERATOIRE :

- On ajoute goutte à goutte 37,50 ml (60 mmoles) de n-BuLi (1,6 M dans l'hexane), sous atmosphère d'azote, à une solution refroidie (bain de neige carbonique et d'acétone), sous agitation, de 8,50 ml (60 mmoles) de diisopropyl-
 15 amine dans 200 ml de THF anhydre. On agite le mélange à froid et on ajoute 22,9 g (50 mmoles) de 1-tertiobutyldi-
 méthylsilyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans 100 ml de THF anhydre. Après 15 minutes, on ajoute un excès (40 ml) de propionate de méthyle et on maintient le mélange réactionnel à -78°C
 20 pendant 4 h. On retire ensuite le bain de refroidissement et on laisse la température interne revenir à 0°C (environ 40 minutes). On verse le mélange sur de la glace et de l'acide chlorhydrique (pH=6 environ) et on l'extrait à l'éther. On sépare les phases et on extrait la phase aqueuse à l'éther.
 25 La solution totale dans l'éther est lavée avec de l'eau et de la saumure et déshydratée sur du sulfate de sodium. On l'évapore sous vide pour obtenir une huile en un rendement quantitatif. Cette huile contient un mélange de substance de départ et du composé indiqué dans le titre. On l'utilise telle quelle
 30 et on la purifie dans l'étape suivante. Spectre infrarouge

(sans diluant) $\nu_{\max}$: 1710 ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$), 1750 cm^{-1} (β -lactame).

1-tertio-butyldiméthylsilyl-3-(1'-hydroxy-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidinones



5 MODE OPERATOIRE:

On agite à la température ambiante pendant 18 heures une solution de 26 g (50 mmoles) de 1-tertio-butyldiméthylsilyl-3-propionyl-4-tritylthio-2-azétidinone et de 7,6 g (200 mmoles) de borohydrure de sodium dans 400 ml de THF.

10 On verse ensuite cette solution sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique (1N) (pH 6) et on l'extrait à l'éther. On extrait la phase acide plusieurs fois avec de l'éther et, après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'éther, on les lave avec de la saumure, on les déshydrate sur du

15 sulfate de sodium et on les évapore pour obtenir 25,0 g d'une substance solide amorphe. Ce produit brut est chromatographié sur SiO_2 (ACT. 1, 400 g) et élué d'abord avec du chlorure de méthylène, ce qui donne 10,8 g de 1-tertio-

20 butyldiméthylsilyl-4-tritylthio-2-azétidinone. L'élution avec de l'éther à 20 % dans le chlorure de méthylène donne 10,3 g du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'un mélange de deux trans-alcools isomères. On sépare ce mélange par chromatographie en phase liquide à haute

25 performance (Water Associates, Système 500) et en utilisant comme éluant de l'acétate d'éthyle à 10 % dans le chlorure de méthylène. L'isomère C se présente sous la forme d'une substance solide blanche, pesant 3,8 g et fondant (après

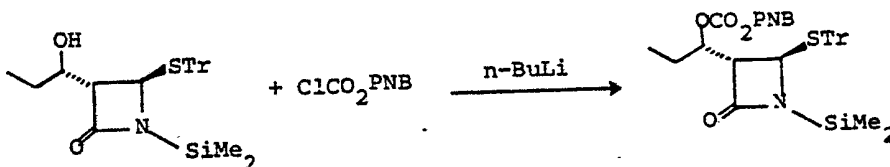
recristallisation dans l'éther de pétrole) à 134-136°C.

Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,1-7,8 (15H, m, STr), 4,35 (H, d), 3,1 (H, dd), 2,5 (H, m), 0,7-1,7 (5H, m), 0,97 (9H, s) et 0,25 ppm (6H, s).

5	<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
	Calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{SSi}$:	71,91	7,59	2,71
	Trouvé :	71,51	7,60	2,96

Isomère B, substance solide blanche pesant 5,4 g et fondant (après recristallisation dans un mélange de pentane et d'éther de pétrole) à 97-99°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,1-7,8 (15H, m, STr), 4,15 (H, d), 3,4 (H, dd), 3,2 (H, m), 0,7-1,7 (5H, m), 0,85 (9H, s) et 0,1 ppm (6H, s). Le rendement total de ces deux alcools (sur la base de la matière première récupérée) est égal à 67,5 %.

15 (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 1-tertio-butyldiméthylsilyl-3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidonone (Isomère C)

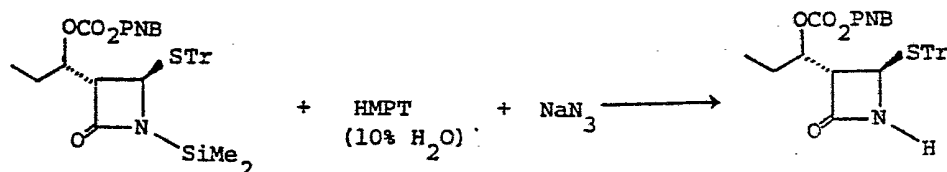


MODE OPERATOIRE :

On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote une solution de 4,88 ml (7,8 mmoles) de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane sous agitation à -78°C pendant 25 minutes à une solution refroidie (bain de neige carbonique et d'acétone) de 3,1 g (6 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 1-tertio-butyl-diméthylsilyl-3-(1'-hydroxy-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) dans 20 ml de THF anhydre. On ajoute ensuite goutte à goutte 1,56 g (7,2 mmoles) de chloroformiate de paranitrobenzyle dans 10 ml de THF anhydre et on agite le mélange résultant à -78°C pendant 4 heures. On le dilue ensuite à l'éther et on le lave avec une solution

de chlorure d'ammonium et de la saumure. La phase organique est déshydratée sur du sulfate de sodium et évaporée à sec en donnant 4,2 g du composé indiqué dans le titre (rendement quantitatif). Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2 (2H, d), 7,0-7,7 (17H, m), 5,13 (2H, s), 4,05 (H, d), 3,75 (H, dt), 3,25 (dd), 0,55-1,8 (5H, m), 0,9 (9H, s) et 0,25 ppm (6H, d).

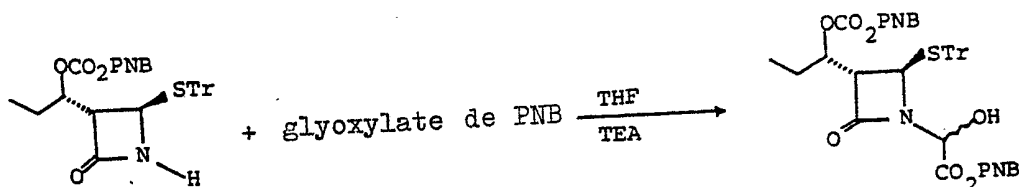
(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S)-3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidinone
(Isomère C)



MODE OPERATOIRE :

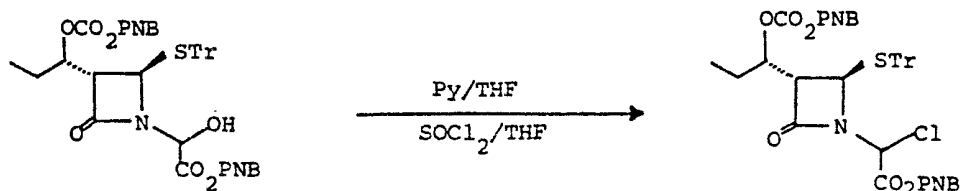
On ajoute 0,78 g (12 mmoles) d'azoture de sodium à une solution refroidie (bain de glace) de 4,2 g (6 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 1-tertio-butyl diméthylsilyl-3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) dans 40 ml de HMPT contenant 10 % d'eau. On agite le mélange à la température ambiante pendant une heure. On le dilue avec 100 ml d'eau et on l'extraît avec 4 x 15 ml d'un mélange de benzène et d'éther de pétrole à 1:1. On lave la phase organique plusieurs fois avec de l'eau (6 x 30 ml) et de la saumure. On la déshydrate sur du sulfate de sodium et on l'évapore à sec pour obtenir 3,5 g d'une substance solide (rendement quantitatif). On reprend cette substance au pentane et on filtre la solution pour obtenir 3,4 g d'une substance solide jaune pâle fondant à 84-86°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2 (2H, d), 7-7,7 (17H, n), 5,2, (2H, s), 4,95 (H, dt), 4,4 (NH), 4,25 (H, d), 3,4 (H, dd), 1,7 (2H, m) et 0,95 ppm (3H, t).

(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-propyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C)



MODE OPERATOIRE :

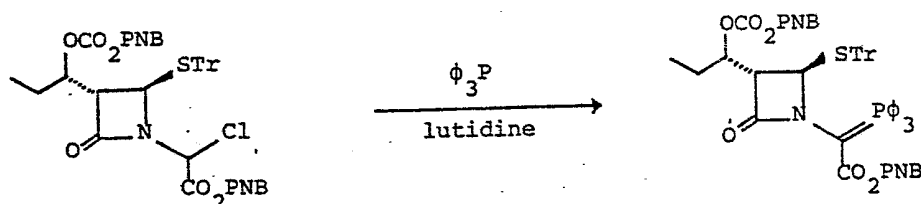
- 5 On ajoute une quantité catalytique de TEA (4 gouttes) et du sulfate de sodium (pour absorber l'eau formée) à une solution de 3,2 g (5,5 mmoles) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) et de 1,362 g (6 mmoles) de
- 10 glyoxylate de paranitrobenzyle hydraté dans 50 ml de THF anhydre. Le mélange résultant est agité à la température ambiante pendant 6 heures. Il est filtré puis évaporé à sec en donnant 4,35 g d'une substance solide amorphe (rendement quantitatif). Résonance magnétique des protons
- 15 (CDCl₃) δ : 8,25 (4H, dd), 7-7,9 (19H, m), 5,28 (2H, s), 5,1 (2H, s), 4,8 (H, d), 4,4 (H, dd), 4,1 (H, dt), 3,4 (H, m), 1,1-1,8 (2H, m) et 0,8 ppm (3H, t).
- (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-paranitrobenzyldioxycarbonyl-1'-propyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C)
- 20



MODE OPERATOIRE :

On ajoute une solution 1M de pyridine dans le THF (7 ml, 7 mmoles) à une solution refroidie (bain de sel et de glace) du glyoxylate ci-dessus (4,35 g, 5,5 mmoles) dans 30 ml de THF anhydre puis on ajoute goutte à goutte une solution de SOCl_2 1M dans le THF (7 ml, 7 mmoles). On agite le mélange résultant à la température indiquée ci-dessus pendant une heure. On le dilue avec 30 ml de benzène, on l'agite à froid (bain de glace et d'eau) pendant 30 minutes et on le filtre sur un mélange de "Celite" et de charbon de bois. On évapore le filtrat à sec pour obtenir 3,8 g d'une substance solide amorphe (85,3 %). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,15 (4H, d), 6,75-7,7 (19H, m), 5,65 (H, s), 5,2 (2H, s), 5,1 (2H, s), 4,5 (H, m), 3,85 (H, m), 3,4 (H, m), 1,25-2,0 (2H, m) et 0,9 ppm (3H, t).

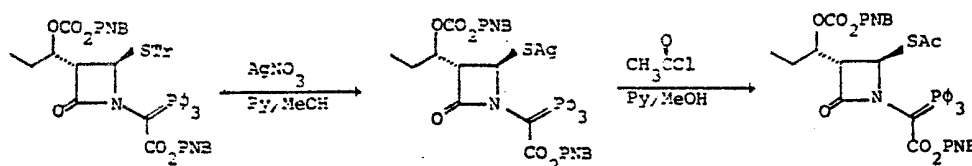
(1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-propyl)-1'-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C)

20 MODE OPERATOIRE :

On ajoute 1,197 g (5 mmoles) de triphénylphosphine et 0,54 g (5 mmoles) de lutidine à une solution du composé chloré ci-dessus (3,7 g, 4,568 mmoles) dans 35 ml de dioxanne. On chauffe le mélange au bain d'huile à 100°C pendant 3 jours. On le refroidit, on le dilue à l'éther et on le lave successivement avec de l'acide chlorhydrique 1N, du bicarbonate de sodium 1M et de la saumure. On le déshydrate sur du sulfate de sodium et on le filtre sur un mélange de "Celite" et de charbon de bois. On évapore le filtrat à sec

pour obtenir 3,6 g d'une huile. On chromatographie cette huile sur 120 g de silice que l'on élue avec du benzène et un mélange de benzène et d'éther pour obtenir 1,45 g du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide amorphe (31 %). Spectre infrarouge (sans dilution) $\nu_{\max}$: 1750 cm^{-1} (large).

(1'S,3S,4R et 1'R, 3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-propyl)-1-(2"-triphényl-phosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (Isomère C)

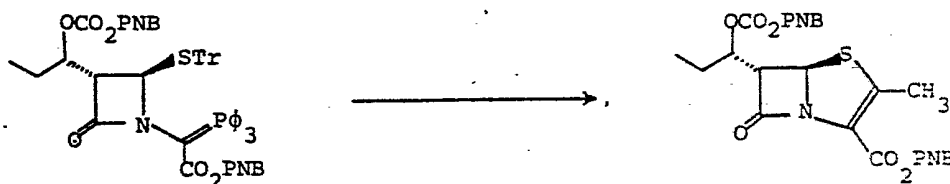


MODE OPERATOIRE :

On ajoute en agitant une solution chaude de 0,3 g (1,76 mmole) de AgNO_3 dans 10 ml de MeOH puis 0,107 g (0,11 ml, 1,76 mmole) de pyridine à une solution chaude (60°C) du phosphorane ci-dessus (1,4 g, 1,35 mmole) dans 40 ml de méthanol. Le mercaptide d'argent commence immédiatement à précipiter. On agite le mélange à la température ambiante pendant 15 minutes et à 0°C pendant 2 heures. On le filtre et on lave correctement la matière solide avec du méthanol froid et de l'éther pour obtenir 1,2 g (rendement quantitatif) de composé fondant à 113-115°C en se décomposant. Spectre infrarouge ("nujol") $\nu_{\max}$: 1740-1760 cm^{-1} (large). Cette substance solide est utilisée telle quelle. On ajoute 0,118 g (0,107 ml, 1,5 mmole) de chlorure d'acétyle dans 2 ml de chlorure de méthylène puis 0,119 g (0,122 ml, 1,5 mmole) de pyridine dans 2 ml de chlorure de méthylène à une solution refroidie (bain de glace) du mercaptide ci-dessus (1,2 g, 1,35 mmole) dans 15 ml de

chlorure de méthylène. On agite le mélange à 0°C pendant 30 minutes. On le filtre ensuite sur "Celite" pour enlever le sel d'argent et on lave le filtrat successivement avec de l'acide chlorhydrique 0,5N, de l'eau, du bicarbonate de sodium 0,5M et de la saumure. La solution chlorométhylénique est déshydratée sur du sulfate de magnésium et évaporée à sec en donnant 0,94 g du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide amorphe (83,4 %). Spectre infrarouge (sans dilution) $\nu_{\max}$: 1750 cm^{-1} (large).

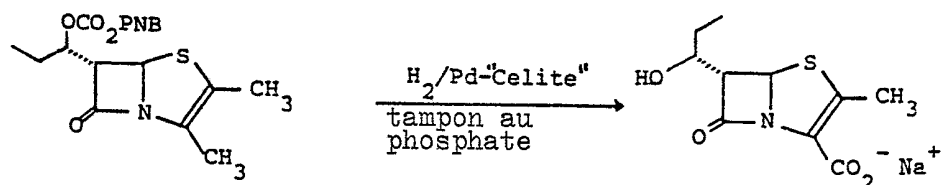
10 (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-(1'-paranitrobenzyldioxy-carbonyl-1'-propyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de para-nitrobenzyle (isomère C)



MODE OPERATOIRE

On chauffe au reflux une solution du phosphorane ci-dessus (0,4 g, 1,077 mmole) dans 35 ml de toluène et on chasse 5 ml de toluène par distillation. On fait refluer la solution jaune pendant 7,5 heures. On l'évapore à sec pour obtenir 0,76 g d'une huile épaisse. On chromatographie cette huile sur de la silice (ACT.1, 30 g) que l'on élue avec du benzène et un mélange de benzène et d'éther pour obtenir 0,32 g (53,4 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une matière solide fondant (après recristallisation dans le pentane) à 160-162°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,3-8,4 (8H, m, aromatique), 5,4 (H,d), 5,3 (4H, benzyle, m), 5,0 (H, dt), 4,0 (H, dd), 2,35 (6H, s), 0,8 (2H, dq) et 1,0 ppm (3H, t).

Sel de sodium de l'acide (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-1'-propyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (Isomère C)

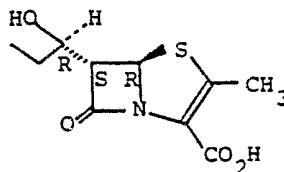
MODE OPERATOIRE :

- On hydrogène sous pression initiale de 3,5 bars pendant 23 heures un mélange de 48 mg (0,086 mmole) de l'ester ci-dessus et de 100 mg de palladium à 30 % sur
- 5 "Celite" dans 10 ml de THF, 20 ml de Et₂O, 10 ml d'eau et 2 ml de tampon au phosphate (pH 7). On filtre le mélange sur "Celite" et on sépare les phases. On lave la phase organique avec 2 x 5 ml d'eau et, après avoir rassemblé les phases aqueuses, on les lave avec 2 x 10 ml de EtOAc. La
- 10 phase aqueuse est ensuite lyophilisée en donnant le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un sel de couleur blanche, pesant 30 mg. Spectre infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$: 1750 (β -lactame), et 1600-1650 cm⁻¹ (large, -CO₂⁻). Spectre ultraviolet $\lambda_{\max}$: 258 (ϵ 1105) et 305 (ϵ 1244).

15

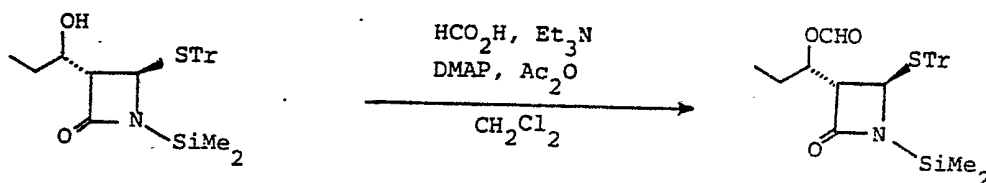
EXEMPLE 49

Sels de sodium et de potassium de l'acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-1'-propyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (Isomère B)



20

(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 1-tertio-butyldiméthylsilyl-3-(1'-formyloxy-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)



On prépare de la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (a) conformément au procédé décrit par H.C. Brown et collaborateurs dans "Org. Synth.", volume de collection n° 5, 977 (1973) et b) conformément au procédé décrit par Helmet Vorbruggen et collaborateurs dans "Angew. Chem.", Edition internationale, 17, 569 (1978).

MODE OPERATOIRE :

On ajoute 4,48 ml (35 mmoles) de triéthylamine, 0,63 ml (16,8 mmoles) d'acide formique et 0,854 g (7 mmoles) de DMAP puis, goutte à goutte, 7,14 g (70 mmoles) d'anhydride acétique à une solution refroidie (0°C) de 3,612 g (7 mmoles) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 1-tertio-butyldiméthylsilyl-3-(1'-hydroxy-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B) dans 50 ml de chlorure de méthylène. La solution jaune clair est agitée à -40°C et, au bout de 20 minutes, elle forme un mélange à consistance laiteuse. On verse ce mélange sur de l'acide chlorhydrique 1N et de la glace (pH 6) et on sépare les phases. On

lave la solution chlorométhylénique avec du bicarbonate de sodium 1M et de la saumure. On la déshydrate sur du sulfate de sodium et on l'évapore à sec pour obtenir 3,8 g d'un résidu solide. On traite ce résidu au pentane et on filtre la solution pour obtenir 3,7 g (96,8 %) d'une substance solide blanche fondant à 125-127°C. Spectre infrarouge

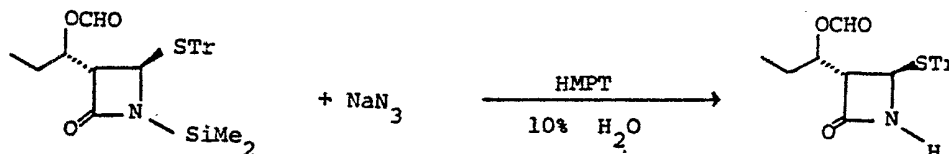
(sans diluant) $\nu_{\max}$: 1720 ($\text{H}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$) et 1750 cm^{-1} (β -lactame). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,1 (H, s,

$\text{H}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$), 6,8-7,7 (15H, m), 4,8 (H, m), 4,05 (H, d, $J=1,5$), 3,7 (H, m, $J=1,5$, $J=7$), 1,4 (2H, m), 0,95 (9H, s), 0,8

(3H, t) et 0,1 ppm (6H, s).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{32}H_{39}NO_3SSi$:	70,42	7,20	2,57
Trouvé :	70,20	7,33	2,73

5 (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-formyloxy-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B)

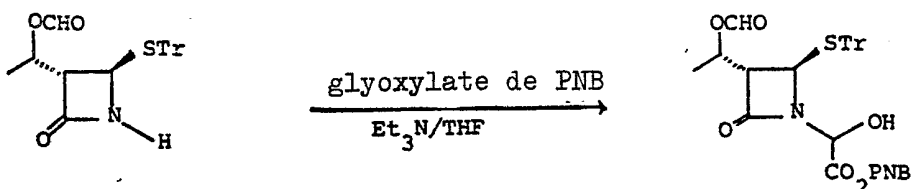


MODE OPERATOIRE :

On ajoute 0,91 g (14 mmoles) de NaN_3 à une solution refroidie (bain de glace) de 3,7 g (6,77 mmoles) du composé ci-dessus dans 40 ml de HMPT contenant 10 % d'eau. On agite le mélange à la température ambiante pendant 1,5 heure. On le verse sur 200 ml d'eau glacée et on l'extrait avec 4 x 40 ml d'éther. La solution dans l'éther est diluée à l'éther de pétrole et lavée abondamment avec de l'eau et de la saumure pour éliminer le HMPT. On la déshydrate sur du sulfate de sodium et on l'évapore à sec pour obtenir 2,92 g d'une huile incolore épaisse (rendement quantitatif). Résonance

20 magnétique des protons ($CDCl_3$) δ : 8,1 (H, $H-\overset{O}{\underset{||}{C}}-$, S), 7,1-7,7 (15H, m, -STr), 5,23 (H, m, $J=7$), 4,38 (H, d, $J=2,5$), 4,3 (H, -NH), 3,35 (H, dd, $J=2,5$, $J=7$), 1,75 (2H, m), et 1,0 ppm (3H, t).

(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-formyloxy-1'-éthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B).

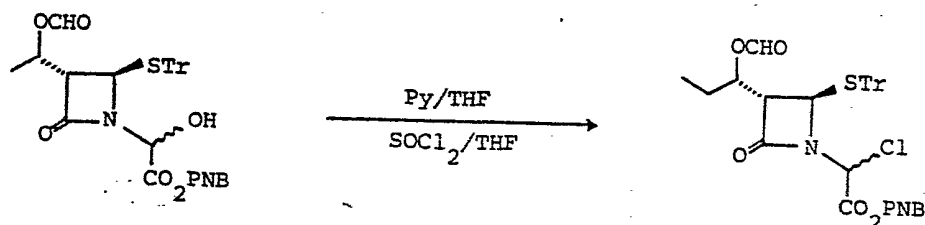


MODE OPERATOIRE :

On agite à la température ambiante pendant 18 heures un mélange de 2,9 g (6,77 mmoles) de 3-(1'-formyloxy-1'-propyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B), 1,59 g (7 mmoles) de glyoxylate de PNB, 5 gouttes de triéthylamine et 5,0 g de sulfate de sodium anhydre dans 50 ml de THF.

On filtre ce mélange et on l'évapore à sec pour obtenir une substance solide amorphe, en un rendement quantitatif (4,33 g). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2 (2H, d), 7,1-7,8 (18H, m), 5,2 (2H, d), 4,9 (H, m), 4,65 et 4,3 $\overline{\text{H}}$, 4,65 (1/2 H, s), 4,3 (1/2 H, s), 7, 4,2-4,3 (H, d, 1/2H à 4,2, 1/2 H à 4,3), 3,65 (H,m), 1,4 (2H,m) et 0,8 ppm (3H,t).

(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-formyloxy-1'-propyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B)

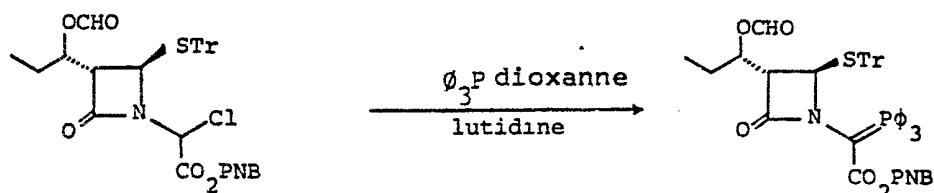
MODE OPERATOIRE :

On ajoute goutte à goutte une solution de SOCl_2 1M dans la pyridine (8 ml, 8 mmoles) à une solution refroidie (bain de sel et de glace) de 4,3 g (6,77 mmoles) du glyoxylate ci-dessus et de pyridine 1 M dans le THF (8 ml, 8 mmoles) dans 30 ml de THF anhydre. Le mélange solide résultant est agité à la température ci-dessus pendant une heure. Il est dilué avec 30 ml de benzène et l'agitation est poursuivie pendant 20 minutes. On le filtre sur un mélange de "Celite" et de charbon de bois et on évapore le filtrat à sec pour obtenir 4,1 g d'une substance solide amorphe (92 %). Spectre infrarouge (sans diluant)

$\nu_{\max}$: 1720 ($\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 1750 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OPNB}$) et 1780 cm^{-1} (β -lactame).
Résonance magnétique des protons (CDCl_2) δ : 8,25 (2H, d),

7,8 (H, s, $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 7-7,75 (17H, m), 5,25 (2H, d), 5,0 (H, m),
4,6 (H, s), 4,4 (H, d), 3,7 (H, m), 1,6 (2H, m) et 0,9 ppm
(3H, t).

(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-formyloxy-1'-propyl)-
1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitro-
benzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)

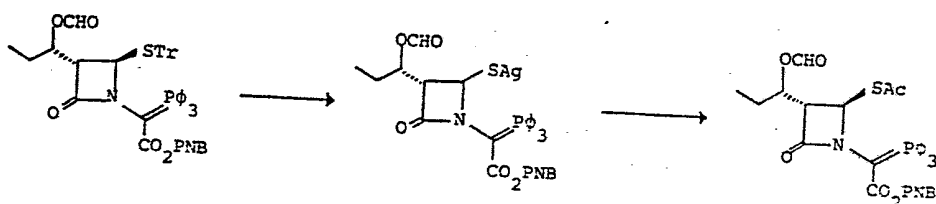


MODE OPERATOIRE :

- 10 On chauffe à 100°C (bain d'huile) pendant 2 jours
un mélange de 4,0 g (6,07 mmol) du composé chloré ci-
dessus, de 1,834 g (7 mmol) de triphénylphosphine et de
0,749 g (7 mmol) de lutidine dans 40 ml de dioxane. On
refroidit le mélange, on le dilue à l'éther et on le lave
15 successivement avec une solution froide d'acide chlorhydri-
que 1N, du bicarbonate de sodium 1M et de la saumure. La
solution organique est déshydratée sur du sulfate de sodium
et filtrée sur un mélange de "Celite" et de charbon de bois.
On l'évapore à sec pour obtenir une huile qu'on chromatographie
20 sur de la silice (ACT. 1, 200 g) et que l'on élue avec du
benzène et un mélange de benzène et d'éther pour obtenir
2,60 g du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une
substance solide amorphe (48,45 %). Spectre infrarouge

- 25 (sans diluant) $\nu_{\max}$: 1720 ($\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$) et $1750-1760\text{ cm}^{-1}$
($-\text{CO}_2\text{PNB}$ et β -lactame).

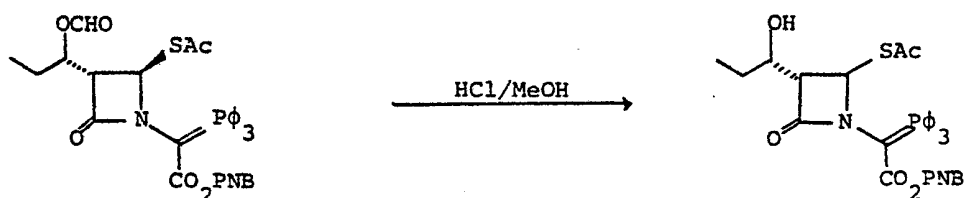
(1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 4-acétylthio-3-(1'-formyloxy-
1'-propyl-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de

paranitrobenzyle)-2-azétidinone (isomère B)MODE OPERATOIRE

- On ajoute une solution tiède (60°C) de nitrate d'argent 0,15 M dans le méthanol (8,7 ml, 1,3 mmole) à un mélange du phosphorane ci-dessus (0,88 g, 1 mmole) et de pyridine (0,103 g, 1,3 mmole) dans 5 ml de méthanol tiédi à 60°C. On agite le mélange à la température ambiante pendant 15 minutes et à 0°C pendant 2 heures. On le filtre et on le lave avec du méthanol froid pour obtenir 0,53 g du mercaptide d'argent sous la forme d'une substance solide jaune (71 %) qu'on utilise telle quelle. On ajoute goutte à goutte 0,079 g (1 mmole) de CH_3COCl dans 5 ml de CH_2Cl_2 à un mélange refroidi (bain de glace) du mercaptide ci-dessus (0,53 g, 0,71 mmole) et de pyridine (0,079 g, 1 mmole) dans 10 ml de chlorure de méthylène. Après agitation à 0°C pendant une heure, on filtre le mélange. On lave correctement le filtrat avec une solution froide d'acide chlorhydrique 0,5 M, du bicarbonate de sodium 0,5 M et de la saumure. On la déshydrate sur du sulfate de sodium et on l'évapore à sec pour obtenir 0,43 g d'une huile (63 %). Spectre infrarouge (sans diluant) ν_{max} :

O
||
1700-1760 cm^{-1} ($\sim\text{C}$ large et β -lactame).

- (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) acétylthio-3-(1'-hydroxy-1'-propyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (isomère B)

MODE OPERATOIRE :

On traite le formiate ci-dessus (1,0 g, 1,45 mmole) dans 10 ml de THF à la température ambiante avec une solution méthanolique de HCl (10 ml, préparée avec 2 ml d'acide chlorhydrique concentré et diluée avec du méthanol à un volume de 24 ml). On maintient le mélange à la température ambiante pendant 0,5 heure. On l'alcalinise avec du bicarbonate de sodium 1M, on l'extrait avec une solution d'acétate d'éthyle, on le lave à la saumure et on le déshydrate sur du sulfate de sodium. On l'évapore pour obtenir 0,9 g du composé brut indiqué dans le titre. On chromatographie ce composé sur de la silice et on élue avec de l'éther et un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle à 1:1 pour obtenir 0,6 g du composé pur indiqué dans le titre (62,5 %) sous la forme d'une substance solide amorphe. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,25 (2H, d), 7,3-8,1 (17H, m, aromatique), 5,6 (H, m), 5,2 (2H), 4,9 (H), 4,4 (H, m), 2,3 (3H, SAc), 1,5 (2H, m) et 0,9 ppm (3H, t).

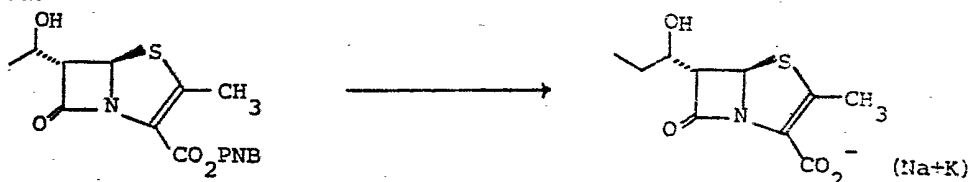
(1'R, 5R, 6S et 1'S, 5S, 6R) 6-(1'-hydroxy-1'-propyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle (isomère B)



MODE OPERATOIRE :

Le phosphorane ci-dessus (0,2 g, 0,3 mmole) dans 45 ml de toluène est chauffé au reflux et un volume de 5 ml de toluène est chassé par distillation. On fait refluer la solution résultante pendant 6 heures. On la refroidit et on l'évapore à sec pour obtenir 0,2 g d'une huile. On chromatographie cette huile sur de la silice et on l'élue à l'éther pour obtenir 0,1 g du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide blanche (87 %), fondant, après recristallisation dans le pentane, à 133-135°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,3 (2H, d), 7,6 (2H, d), 5,6 (H, d), 5,35 (2H, d), 4,15 (H, m), 3,8 (H, m), 2,4 (3H, s, CH_3), 2,2 (H, OH), 1,7 (2H, m) et 1,05 ppm (3H, t).

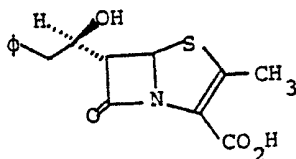
(Sels mixtes de potassium et sodium de l'acide (1'R, 5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-1'-propyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (isomère B)

MODE OPERATOIRE :

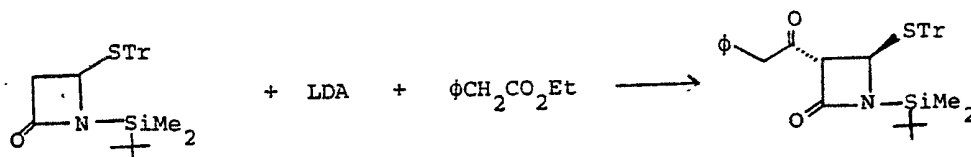
On hydrogène un mélange de l'ester ci-dessus (0,07 g 0,185 mmole), de 150 mg de palladium à 30 % fixé sur "Celite" et d'une solution tampon (pH 7, 4 ml) dans 15 ml de THF, 25 ml de Et_2O et 15 ml d'eau désionisée sous pression initiale de 3,36 bars pendant 4 heures. On filtre le mélange sur "Celite" et on sépare les phases. On lave la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle puis on la lyophilise pour obtenir 91 mg d'une substance solide. Spectre infrarouge (KBr) ν_{max} : 1780 (β -lactame) et 1650 cm^{-1} (large, $-\text{CO}_2^-$). Spectre ultraviolet H_2O λ_{max} : 255 (ϵ 983) et 300 (ϵ 1092).

EXEMPLE 50

Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-2'-phényl-éthyl)-2-méthylpénèm-3-carboxylique (Isomère B)



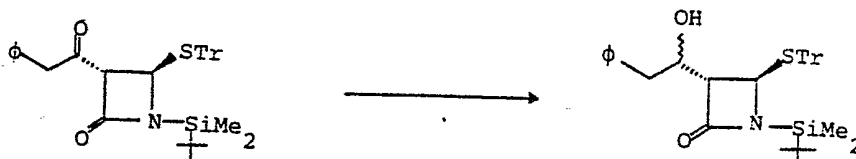
5 Trans-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-phénylacétyl-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote 18,32 g (40 mmoles) de 1-tertio-butyldiméthylsilyl-4-tritylthio-2-azétidinone dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre à une solution refroidie (-78°C) de LDA /préparée sous atmosphère d'azote à -78°C par addition goutte à goutte de n-BuLi 1,6 M (101,25 ml, 162 mmoles) à de la diisopropylamine (22,95 ml, 162 mmoles) dans 150 ml de THF anhydre et agitation à -78°C pendant 30 minutes. On agite le mélange à -78°C pendant 30 minutes et on ajoute 15,66 g (15,12 ml, 93,6 mmoles) de phénylacétate d'éthyle dans 50 ml de THF anhydre et on agite le mélange réactionnel à -78°C pendant 2 heures. On le verse sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique 1N (pH 5-6) et on l'extrait plusieurs fois à l'éther. La solution dans l'éther est lavée à la saumure et déshydratée sur du sulfate de sodium. On l'évapore à sec pour obtenir 33,7 g d'une subs-

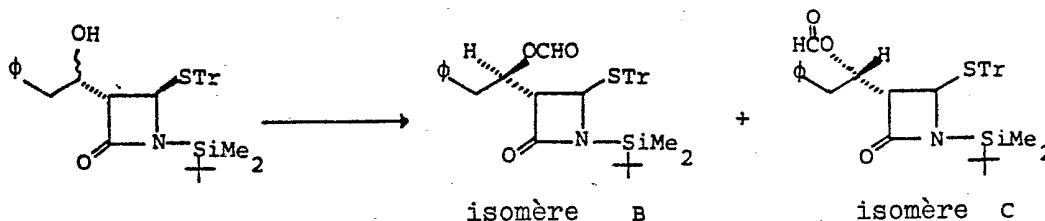
tance solide brute. On dissout cette substance dans 10ml d'éther et on triture avec du pentane (200 ml). La substance solide est filtrée et lavée plusieurs fois au pentane en donnant 18,3 g (79,6 %) d'une substance solide blanche fondant à 141-143°C. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7,0-7,6 (20H, m), 4,8 (H,d), 3,7 (H,d), 3,53 (H,s), 3,43 (H,s) 1,5 (9H, s) et 0,3 ppm (6H, s).

1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-2'-phényléthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (2 diastéréoisomères trans)



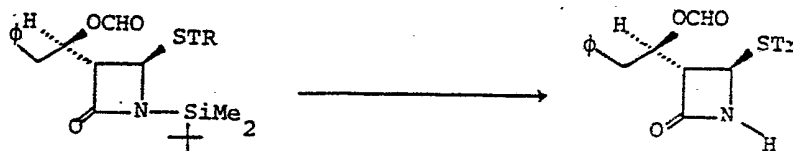
On agite à la température ambiante pendant 18 heures 28,8 g (50 mmoles) de trans 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-phénylacétyl-4-tritylthio-2-azétidinone et 0,5 g (0,25 mole de NaBH_4 dans 200 ml de THF. On verse le mélange sur de la glace et de l'acide chlorhydrique 1N et on l'extrait au chlorure de méthylène. La solution chlorométhylénique est lavée à la saumure et déshydratée sur du sulfate de sodium. Elle donne par évaporation 27,7 g d'une substance solide amorphe. Une portion de cette substance solide (23,0 g) est chromatographiée sur SiO_2 , éluee avec un mélange d'hexane et d'éther en donnant 14,4 g d'une substance solide d'un blanc sale qui consiste en un mélange des isomères (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) et (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) dans le rapport de 1:1 (60 %). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 7-7,7 (20H,m), 4,37 (1/2H, d), 4,18 (1/2H, d), 3,3-3,8 (H,m), 3,45 (1/2H, dd), 3,1 (1/2H,dd), 2,7 (2H,m), 0,87 (9H, d) et 0,25 ppm (6H,s).

1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-formyloxy-2'-phényléthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone



On ajoute 15,93 ml (125 mmole) de triéthylamine, 2,24 ml (59,76 mmole) d'acide formique et 3,04 g (24,9 mmole) de DMPA à une solution refroidie (-40°C) du mélange d'alcools ci-dessus (14,4 g, 24,9 mmole) dans 250 ml de chlorure de méthylène. Après agitation pendant 5 minutes, on ajoute goutte à goutte 2,35 ml (249 mmole) d'anhydride acétique. On agite la solution claire à -40°C pendant 15 minutes et elle prend alors l'aspect d'un mélange trouble de couleur blanche. On la maintient à -40°C pendant encore 45 minutes (durée totale 1 heure). On la verse sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique 1N et on sépare les phases. On lave correctement la solution chlorométhylénique avec de l'acide chlorhydrique 1N froid, de l'eau, du bicarbonate de sodium 1M et de la saumure. On la déshydrate sur du sulfate de magnésium et on l'évapore pour obtenir 14,0 g d'une substance solide amorphe. On sépare cette substance par chromatographie en phase liquide à haute performance ("System 500", Water Associates) pour obtenir 6,0 g d'isomère B fondant à $172-173^{\circ}\text{C}$ et 6,0 g d'isomère C fondant à $172-173^{\circ}\text{C}$ et 6,0 g d'isomère C fondant à $188-189^{\circ}\text{C}$. Le rendement total de composé pur est égal à 12,0 g (73,2 %). Isomère C : résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 6,8-7,7 (21H, m), 5,05 (H, dt), 4,05 (CH, d) 3,65 et 3,75 (H, deux doublets), 2,7-2,9 (2H, d), 0,88 (9H, s) et 0,2 ppm (6H, s). Isomère B : résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ 7,75 (H,s), 6,9-7,5 (20H, m), 4,3 (H, dt), 3,95 (H, d), 3,37 (H, dd), 2,95 (H, s), 2,85 (H,s), 0,9 (9H, s) et 0,2 ppm (6H, s).

3-(1'-formyloxy-2'-phényléthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (énantiomères 1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S)



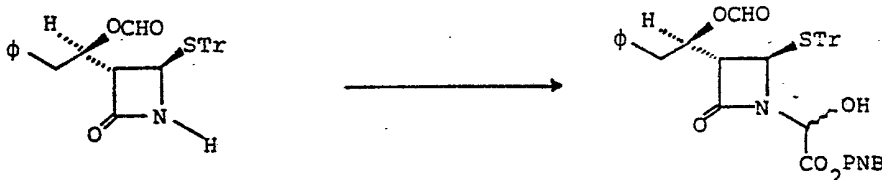
Isomère B

On ajoute 1,3 g (20 mmoles) de NaN_3 à une solution refroidie (bain de glace) du formiate ci-dessus (5,9 g, 9,375 mmoles) dans du HMPT contenant 10 % d'eau (50 ml). On agite le mélange à la température ambiante pendant 1,5 heure. On le verse sur 300 ml d'eau glacée et on l'extrait avec 3 x 100 ml d'éther. La solution dans l'éther est lavée correctement avec de l'eau et de la saumure. Elle est ensuite déshydratée sur du sulfate de sodium et évaporée en donnant un résidu solide. Ce résidu est traité avec de l'éther de pétrole et filtré, ce qui donne 4,4 g d'une substance solide blanche (92 %) fondant à 169-171°C.

Analyse :	C %	H %	N %
15 Calculé pour $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$:	75,43	5,51	2,84
Trouvé :	75,04	5,64	2,78

Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ 7,9 (H,s), 7,1-7,6 (20H, m), 5,4 (H, m), 4,6 (H, NH), 4,2 (H, d), 3,3 (H,dd), 3,15 (H,s) et 3,0 (H,s).

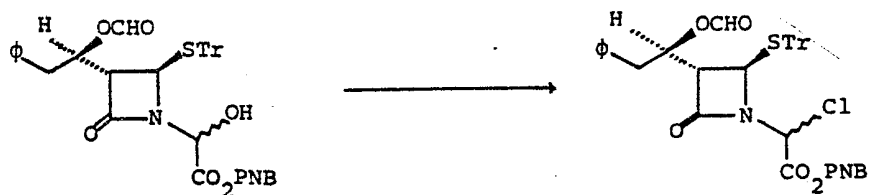
3-(1'-formyloxy-2'-phényléthyl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (énantiomères 1'R, 3S,4R et 1'S,3R,4S)



On fait refluer une suspension de 2,37 g (10,16 mmoles) de glyoxylate de PNB dans 100 ml de benzène anhydre sous

un appareil de Dean et Stark (garni de tamis moléculaires de 3 Å) pendant 2 heures. Ensuite, le composé N-H ci-dessus (4,2 g, 8,537 mmol) est ajouté et le chauffage au reflux est poursuivi pendant encore une heure. On laisse refroidir le mélange à la température ambiante, on y ajoute 0,12 ml (0,85 mmol) de triéthylamine et on agite le nouveau mélange à la température ambiante pendant 1,5 heure. On l'évapore à sec pour obtenir le composé indiqué dans le titre, en un rendement quantitatif, sous la forme d'un mélange de deux alcools isomères. Spectre de résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,0-8,3 (2H, deux doublets), 7,5 et 7,6 (H, deux singulets), 7,0-7,4 (20H, m), 5,25 (2H, d), 4,9 (H, OH), 4,25 et 4,35 (H, deux doublets), 3,5-4,5 (H, m, large), 3,1-3,3 (H, m) et 2,9 ppm (2H, m).

3-(1'-formyloxy-2'-phényléthyl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (énantiomères 1'R,3S,4S et 1'S,3R,4S)



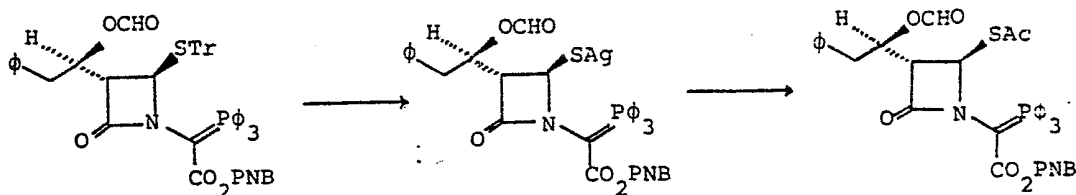
On ajoute une solution 1M de pyridine dans le THF (10 ml, 10 mmol) puis, goutte à goutte, une solution 1M de chlorure de thionyle dans le THF (10 ml, 10 mmol) à une solution froide (bain de glace et de sel) du glyoxylate ci-dessus (6,0 g, 8,537 mmol) dans 30 ml de THF anhydre. Au bout d'une heure à la température ci-dessus, on dilue la solution avec du benzène (30 ml) et on continue d'agiter à froid pendant 30 minutes. On filtre sur un mélange de "Célite" et de charbon de bois et on évapore le filtrat à sec pour obtenir 6,0 g (98 %) d'une substance solide amorphe. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2 (2H, m), 7-7,7 (23H, m), 5,8 (H, s), 5,25 (2H, s), 4,35 (H, d), 3,5-4,0 (H, m) et 2,9 ppm (2H, d).

3-(1'-formyloxy-2'-phényléthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (énantiomères 1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S)



On chauffe à 110°C (température du bain) pendant 18 heures un mélange du composé chloré ci-dessus (6,0 g, 8,333 mmols), de triphénylphosphine (2,489 g, 0,5 mmole) et de lutidine (1,0165 g, 1,1 ml, 9,5 mmols) dans 50 ml de dioxanne. On refroidit le mélange et on le filtre sur "Celite". On dilue le filtrat avec de l'acétate d'éthyle et on le lave avec de l'acide chlorhydrique froid 1N, de l'eau, du bicarbonate de sodium 1M et de la saumure. On le déshydrate sur du sulfate de sodium et on l'évapore pour obtenir 8,0 g d'un produit brut. On chromatographie ce produit sur de la silice et on l'élue avec un mélange d'éther et d'hexane à 1:1 et de l'éther pour obtenir 4,0 g (51 %) du composé indiqué dans le titre, fondant (après recristallisation sous forme d'aiguilles dans l'éther) à 235-237°C en se décomposant. Spectre infrarouge (pellicule) $\nu_{\max}$: 1720, 1750 cm^{-1} .

4-acétylthio-3-(1'-formyloxy-2'-phényléthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (énantiomères 1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S)



- On ajoute goutte à goutte une solution de nitrate d'argent 0,15 M dans le méthanol (28 ml, 4,2 mmoles) à une solution au reflux du phosphorane ci-dessus (3,6 g, 3,8 mmoles) et de pyridine (0,33 g, 4,2 mmoles) dans 30 ml de chlorure de méthylène et 30 ml de méthanol. On agite le mélange à la température ambiante pendant 2,15 heures. On le concentre à un faible volume (environ 10 ml), on le refroidit et on le filtre pour obtenir le mercaptide d'argent sous la forme d'une substance solide jaune (2,3 g, 77 %).
- Ce mercaptide et de la pyridine (0,277 g, 3,5 mmoles) dans 20 ml de chlorure de méthylène refroidi à la glace sont traités par addition goutte à goutte de 0,27 g (3,5 mmoles) de CH_3COCl dans 5 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est agité à la température ambiante pendant 3 heures. Il est filtré sur "Celite" et le filtrat est lavé à froid avec de l'acide chlorhydrique 1N, de l'eau, du bicarbonate de sodium 1M et de la saumure. Il est déshydraté sur du sulfate de magnésium et évaporé à sec en donnant 1,0 g (89,8 %) d'une substance solide amorphe. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2 (2H, d), 7,0-8,0 (23H, m), 4,5-5,7 (4H, m), 2,6-3,3 (3H, m) et 2,3 ppm (2H, d, SAc).

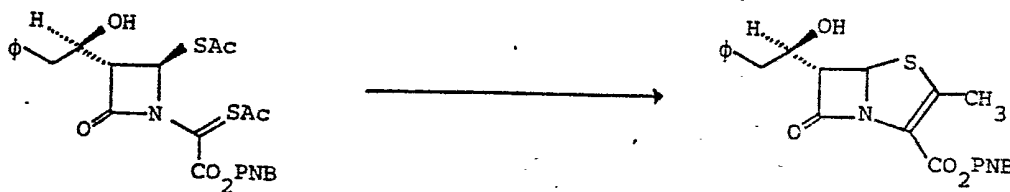
4-acétylthio-3-(1'-hydroxy-2'-phényléthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone (énantiomères 1'R, 3S, 4R et 1'S, 3R, 4S)



- On traite une solution du phosphorane ci-dessus (1,8 g, 2,416 mmoles) dans 10 ml de THF avec de l'acide chlorhydrique 1N dans le méthanol (10 ml) et on agite le mélange à la température ambiante pendant 4 heures. On le concentre pour

chasser le méthanol, on le dilue à l'eau froide, on l'alcalinise avec du bicarbonate de sodium 1M et on l'extrait au chloroforme. La solution chloroformique est déshydratée sur du sulfate de magnésium et évaporée en donnant 1,65 g d'une substance solide amorphe. On chromatographie cette substance sur de la silice et on l'élue avec un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle pour obtenir 1,30 g du composé indiqué dans le titre (75 %). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2 (2H, d), 6,7-8,0 (22H, m), 4,0-6,0 (5H, m), 2,5-3,5 (3H, m) et 2,2 ppm (3H, SAc).

6-(1'-hydroxy-2'-phényléthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de paranitrobenzyle (énantiomères 1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R)



Une solution du phosphorane ci-dessus (1,2 g, 1,67 mmole) dans 80 ml de toluène est chauffée au reflux (10 ml sont chassés par distillation pour éliminer l'humidité en présence d'un solvant de bas point d'ébullition) pendant 6 heures. On évapore la solution à sec et on chromatographie le produit brut sur de la silice. On obtient le composé indiqué dans le titre par élution de la colonne avec de l'éther, ce qui donne 0,65 g d'une substance solide amorphe (89 %). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 8,2 (2H, d), 7,6 (2H, d), 5,4 (H, d), 5,2-5,4 (2H, d), 4,0-4,5 (H, m), 3,7-4,0 (H, dd), 3,0 (2H, d) et 2,3 ppm (3H, s).

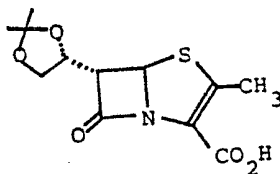
Acide 6-(1'-hydroxy-2'-phényléthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (énantiomères 1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R)



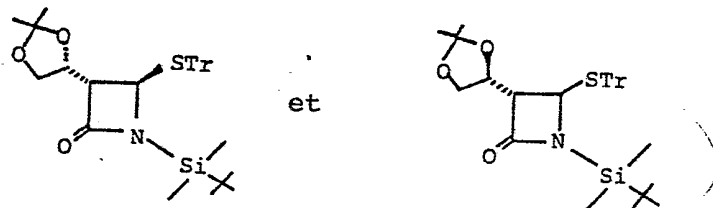
On hydrogène sous pression initiale de 3,5 bars pendant 24 heures un mélange de 0,33 g (0,75 mmole) de l'ester de paranitrobenzyle, 17,4 ml d'une solution tampon 0,05 M (pH 7), 30 ml de THF, 30 ml de Et₂O, 60 ml d'eau distillée et 0,69 g de palladium à 30 % sur "Celite". On filtre le mélange sur "Celite" et on lave la phase organique avec de l'eau. Les phases aqueuses rassemblées sont lavées plusieurs fois à l'acétate d'éthyle et lyophilisées pendant 18 heures, ce qui donne le composé indiqué dans le titre sous la forme d'un sel solide de couleur jaune. Le sel est repris avec une petite quantité d'eau, acidifié avec de l'acide chlorhydrique 1N froid et extrait correctement au chloroforme. La solution chloroformique est déshydratée sur du sulfate de magnésium et évaporée en donnant un résidu solide. Ce dernier est repris à l'éther et la solution est filtrée en donnant 30 mg d'une substance solide blanche (13,2 %) fondant à 165-167°C. Spectre infrarouge ("nujol") $\nu_{\max}$: 3580 (OH, net), 1660 et 1760 cm^{-1} . Spectre ultraviolet (MeOH) $\lambda_{\max}$: 310 (ϵ 5490) et 254 (ϵ 4880).

EXEMPLE 51

Acide (4'R,5R,6S et 4'S,5S,6R) 6-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (Isomère C)

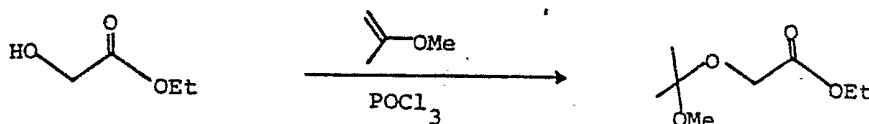


A. Préparation des composés :



(4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) et (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 1-(tert-butyldiméthylsilyl)-3-(2',2'-diméthyl-1', 3'-dioxolanne-4'-yl)-4-tritylthio-2-azétidinone ("Isomère C" et "Isomère B").

O-(2-méthoxy-2-propyl)glycolate d'éthyle (1)



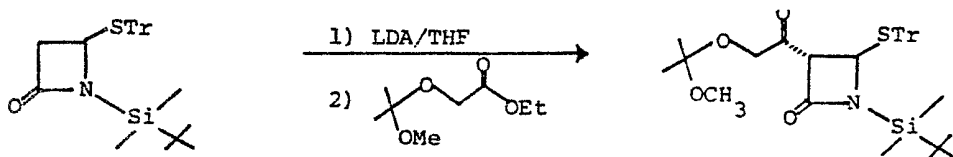
On ajoute à 0-5° 3 gouttes (35 mg, 0,23 mmole) d'oxychlorure de phosphore à une solution de 15,6 g (0,150 mole) de glycolate d'éthyle fraîchement distillé et de 16,4 g (0,216 mole) de 2-méthoxypropène de pureté égale à 95 % (2) dans 150 ml de chlorure de méthylène et on agite le mélange à 0-5° pendant 15 minutes et à la température ambiante pendant 1,5 heure. Ensuite, on le désactive par addition de 30 gouttes de pyridine, on l'agite pendant 45 minutes et on évapore le solvant. Le résidu dilué avec 150 ml de pentane est déshydraté sur du carbonate de potassium. Après filtration, le solvant est évaporé en donnant 27,89 g (0,158 mole, 100 %, pureté 94,9%) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile incolore. Résonance magnétique des protons (CCl₄) δ : 1,25 (3H, t, J=7Hz -CH₂-CH₃), 1,28 (6H, s, Me₂), 3,12 (3H, s,

$\sim\text{OCH}_3$), 3,88 (2H, s, $\sim\text{OCH}_2\text{CO}-$), 4,10 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\sim\text{CH}_2\text{CH}_3$).
Spectre infrarouge (sans dilution) ν_{max} : 1760 et 1735 cm^{-1}
(ester).

5 1) J. Meinwald et collaborateurs, "Tet. Lett.", 4327
(1978).

2) M.S. Newman et M.C. Vander Zwan, "J. Org. Chem."
38, 2910 (1973).

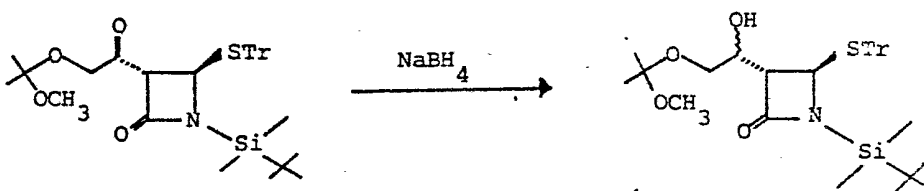
10 (3S,4R et 3R,4S) 1-(tertio-butylldiméthylsilyl)-3-
(1'-cétio-2'-(2"-méthoxy-2"-isopropyloxy)-1'-éthyl)-4-
tritylthio-2-azétidinone



On ajoute du n-butyllithium (1,6 M dans l'hexane,
90 ml, 0,144 mole) sous atmosphère d'azote à une solution
sous agitation de 18,5 ml (0,134 mole) de diisopropylamine
dans 400 ml de THF (fraîchement distillé sur LAH) à -78°C .
15 30 minutes plus tard, on ajoute goutte à goutte en 10
minutes une solution de 50,0 g (0,109 mole) de 1-(tertio-
butylldiméthylsilyl)-4-tritylthio-2-azétidinone dans 100 ml
de THF et on agite le mélange pendant 5 minutes. On ajoute
à cette solution de couleur rose 23,94 g (0,136 mole) de
20 O-(2-méthoxy-2-propyl)-glycolate d'éthyle et on agite le
mélange pendant 1 heure. Après avoir retiré le bain de
neige carbonique, on ajoute 200 ml de solution saturée de
chlorure d'ammonium puis 100 ml de saumure. On extrait la
phase aqueuse avec 3 x 100 ml de Et_2O . Les extraits orga-
25 niques rassemblés sont lavés à la saumure, déshydratés sur
du sulfate de sodium et évaporés en donnant 60,95 g (0,103
mole, rendement brut 94,6 %) du composé indiqué dans le
titre, sous la forme d'une huile brute de couleur
orangée. Cette matière brute est utilisée dans la réaction
30 suivante. Un échantillon pur est obtenu par chromatogra-
phie sur colonne (SiO_2 , éluant : Et_2O à 2 % dans le benzène).

Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 0,30 (6H, s, Si- CH_3), 0,95 (9H, s, t-Bu), 1,12 (3H, s, CH_3), 1,15 (3H, s, CH_3), 3,15 (3H, s, OCH_3), 3,57 (1H, A de AB, $J_{\text{gém}} = 17\text{Hz}$), 3,77 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$, H-3), 3,97 (1H, B de AB, $J_{\text{gém}} = 17\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$, H-4), 7,1-7,6 (15H, m, H aromatiques). Spectre infrarouge (sans dilution) ν_{max} : 1750, 1725, 1710 cm^{-1} (C=O). Chromatographie sur couche mince, Rf 0,53 (benzène : $\text{Et}_2\text{O} = 4:1$), Rf 0,61 (hexane : $\text{EtOAc} = 2:1$).

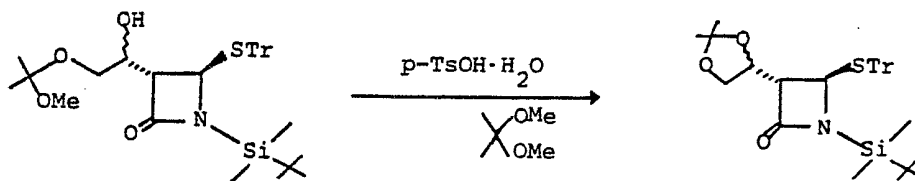
- 10 (3S,4R et 3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-2'-méthoxy-isopropoxyéthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (mélange d'épimères en C-1')



- On dilue avec 350 ml d'éthanol absolu une solution de 60,95 g (0,103 mole) de 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-céto-2'(2"-méthoxy-2"-isopropoxy)-1'-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone brutedans 100 ml de THF et on ajoute à cette solution diluée, à 0°C, 4,88 g (0,156 mole) de NaBH_4 . On agite le mélange à la température ambiante pendant 2 heures et on le désactive par lente addition de 280 ml de saumure. On extrait le mélange avec 3 x 150 ml d'éther éthylique et on lave les extraits avec de la saumure, on les déshydrate sur du sulfate de sodium et on les évapore pour obtenir un résidu jaune qu'on redissout dans 500 ml de chlorure de méthylène. On déshydrate à nouveau la solution obtenue sur du sulfate de sodium et on l'évapore, ce qui donne 57,1 g (0,0966 mole, rendement brut 93,8 %) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse brute de couleur jaune. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 0,17 (s, SiCH_3), 0,80, 0,87 (2s, Si-tBu), 1,22, 1,25 (2s, CH_3), 3,03 (s, OCH_3), 4,32 (d, $J = 2\text{Hz}$, H-4), 7,0-7,7

(m, H aromatiques). Spectre infrarouge (sans dilution) $\nu_{\max}$ 3460 (OH), 1745 (C=O), 1595 (aromatiques). Rf 0,47 et 0,42 (hexanes : EtOAc = 2:1). Ce produit brut est utilisé dans l'étape suivante sans purification.

- 5 (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) et (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S)-1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C et isomère B)



- On traite à la température ambiante avec 200 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté et 20 ml de 2,2-diméthoxypropane puis on agite pendant 1 heure une solution de 57,1 g (0,0966 mole, état brut) de (3S,4R et 3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(1'-hydroxy-2'-méthoxyisopropoxy-éthyl)-4-tritylthio-2-azétidinone (mélange de diastéréoisomères en C-1') dans 500 ml de chlorure de méthylène. On lave ensuite la solution avec du bicarbonate de sodium saturé puis de la saumure, on la déshydrate sur du sulfate de sodium et on l'évapore, ce qui donne 49,64 g (0,0888 mole, rendement brut 91,9 %) d'un mélange des composés indiqués dans le titre (isomère B et isomère C) sous la forme d'une mousse jaunâtre. On purifie cette mousse par chromatographie en phase liquide à haute performance (gel de silice Waters 500 ; éluant, hexane : EtOAc = 9:1) et par cristallisation, ce qui donne 14,28 g (25,5 mmol, 26,4 %) du composé indiqué dans le titre (Isomère C) sous la forme de cristaux blancs fondant à 146-147°C après recristallisation dans le pentane. Résonance magnétique des protons (CCl_4) δ : 0,27 (6H, s, Si-CH₃), 0,95 (9H, s, Si-tBu), 1,15 (6H, s, diMe), 2,5-2,9 (1H, m, H-4'), 2,97 (1H, t, J=1,8Hz, H-3), 3,25-3,9 (2H, m, H-5'), 4,27

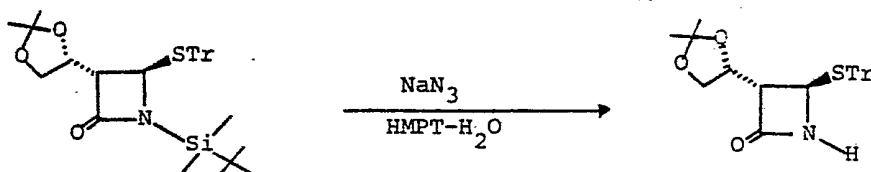
(1H, d, $J=1,8\text{Hz}$, H-4), 7,1-7,6 (15H, m, H aromatiques).
Spectre infrarouge ("nujol") ν_{max} : 1750 (C=O) et 1595 cm^{-1}
(aromatiques). Rf 0,45 (hexanes : EtOAc= 4:1) et 14,50 g
(25,9 mmoles, rendement 25,9 %) du composé indiqué dans

5 le titre (Isomère B) sous la forme de cristaux blancs
fondant à 144-145°C après recristallisation dans un
mélange de Et_2O et de pentane. Résonance magnétique des
protons (CCl_4) δ : 0,02 (6H, s, SiMe), 0,833 (9H, s, Si-tBu),
1,13, 1,18 (6H, 2s, diMe), 2,5-2,8 (1H, m, H-4'), 3,3-4,1
10 (2H, m, H-5'), 3,48 (1H, dd, $J_{3,4} = 1,5\text{ Hz}$, $J_{3-4} = 5,0\text{ Hz}$,
H-3), 3,93 (1H, d, $J_{4-3} = 1,5\text{ Hz}$, H-4), 7,1-7,7 (15H, m,
H aromatiques). Spectre infrarouge ("nujol") ν_{max} : 1650
(C=O) et 1595 cm^{-1} (aromatiques). Rf 0,37 (hexanes : EtOAc =
4:1).

15	Analyse :	C %	H %	N %	S %
	Calculé pour $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{SSi}$:	70,80	7,38	2,50	5,73
	Trouvé pour l'isomère C :	70,23	7,30	2,41	5,53
	Trouvé pour l'isomère B :	70,52	7,31	2,40	5,05

B. Préparation du produit pénem (isomère C) appelé

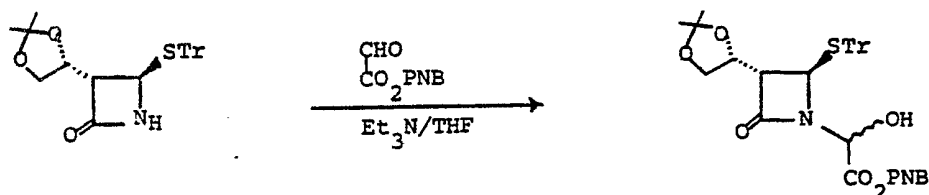
25 (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-
4'-yl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C)



On ajoute lentement (en 20 minutes) à 0-5°C une solution
d'azoture de sodium (2,50 g, 38,4 mmoles, 1,5 équivalent)
dans 25,6 ml d'eau à une solution sous agitation de 14,3 g
30 (25,6 mmoles) de (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 1-(tertio-butyl-
diméthylsilyl-3-(2',2'-diméthyl-1', 3'-dioxolanne-4'-yl)-4-
tritylthio-2-azétidinone (isomère C) dans 230,4 ml d'hexamé-
thylphosphorotriamide. On agite le mélange à la température
ambiante pendant 2 heures et on le verse dans 2,5 litres
35 d'eau froide. Le précipité blanc formé est recueilli, lavé

- à l'eau et déshydraté en donnant 11,26 g (25,3 mmol, rendement brut 98,8 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide blanche. On obtient une matière pure par cristallisation dans un mélange de
- 5 CH_2Cl_2 et de Et_2O ; point de fusion $192\text{--}193^\circ\text{C}$ (décomposition). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 1,33, 1,37 (6H, 2s, di-Me), 3,27 (1H, t, $J=3\text{Hz}$, H-3), 3,8-4,4 (3H, m, H-4' et H-5'), 4,40 (1H, d, $J=3\text{Hz}$, H-4), 4,47 (1H, large, NH, échange D_2O) et 7,1-7,7 ppm (15H, m, H aromatiques).
- 10 Spectre infrarouge ("nujol") ν_{max} : 3220 (NH), 1760 ($\text{C}=\text{O}$) et 1950 cm^{-1} (aromatiques). Rf 0,31 (hexanes : EtOAc= 3:2).

- (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (mélange d'épimères dans C-2") (Isomère C)
- 15



- On chauffe au reflux sous un séparateur de Dean et Stark pendant 2 heures une suspension de 6,57 g (28,95 mmol, 1,15 équivalent) de glyoxylate de p-nitrobenzyle
- 20 hydraté dans 500 ml de benzène. On obtient par évaporation du solvant le glyoxylate de p-nitrobenzyle sous la forme d'une huile. Un mélange de cette huile et de 11,2 g (25,2 mmol) de (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1'-3'-dioxolanne-4'-yl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère C)
- 25 dans 350 ml de THF distillé sur LAH est traité avec 289 mg (2,86 mmol) de triéthylamine à la température ambiante sous atmosphère d'azote pendant environ 18 heures (une nuit). Après évaporation du solvant, le résidu dilué au chlorure de méthylène (200 ml) est lavé successivement
- 30 avec de la saumure contenant 2,9 ml d'acide chlorhydrique

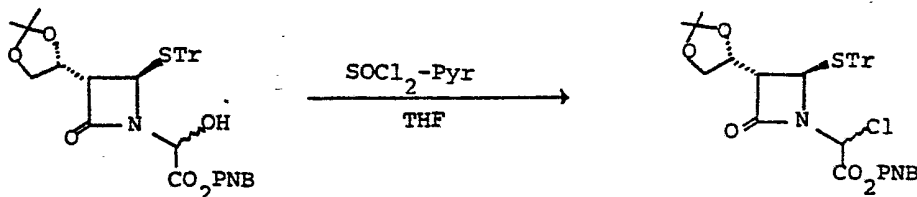
1N, du bicarbonate de sodium saturé et de la saumure puis déshydraté sur du sulfate de sodium et évaporé après addition de 30 ml de Et₂O en donnant 17,2 g (26,3 mmol, rendement brut 100 % ; pureté 95,8 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une mousse blanche, dont les valeurs de R_f sont égales à 0,40 et 0,30 (benzène : Et₂O=3:2). Chaque isomère est séparé par chromatographie en phase liquide à haute performance (SiO₂, éluant = benzène : Et₂O = 3:2) et purifié par cristallisation dans un mélange de CH₂Cl₂ et de Et₂O. Isomère I : R_f 0,40 (benzène : Et₂O = 3:2); point de fusion 153-154°C. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ: 1,20 (6H, s, di-Me), 3,1 (2H, m, H-3 et OH), 3,5-4,2 (3H, m, H-4' et H-5'), 4,55 (1H, d, J=2Hz, H-4), 5,12 (1H, large, H-2"), 5,30 (2H, s, OCH₂Ar) et 7,1-8,3 ppm (19H, m, aromatiques). Spectre infrarouge ("nujol") ν_{max} : 3370 (OH), 1775 (β-lactame) et 1745 cm⁻¹ (ester).

Analyse :	C %	H %	N %
Calculé pour C ₃₆ H ₃₄ N ₂ O ₈ S :	66,04	5,23	4,28
Trouvé :	65,85	5,64	4,11

Isomère II : R_f 0,30 (benzène : Et₂O = 3:2); point de fusion 164-165°C. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 1,17 (6H, s, di-Me), 3,2 (2H, m, H-3 et OH), 3,4-4,0 (3H, m, H-4' et H-5'), 4,57 (1H, d, J=2Hz, H-4), 5,23 (1H, large, H-2"), 5,27 (2H, s, -OCH₂Ar) et 7,1-8,3 ppm (19H, m, H aromatiques). Spectre infrarouge ("nujol") ν_{max} : 3340 (OH), 1765 (β-lactame) et 1740 cm⁻¹ (ester).

Analyse :	C %	H %	N %	S %
Calculé pour C ₃₆ H ₃₄ N ₂ O ₈ S :	66,04	5,23	4,28	4,90
Trouvé :	66,01	5,34	4,28	4,75

(4'R,3S,4R et 3'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (mélange des épimères en C-2") (Isomère C).



On ajoute à -15°C sous atmosphère d'azote 2,84 ml (35,1 mmol) de pyridine et, immédiatement après, 2,20 ml (30,1 mmol) de chlorure de thionyle ("Anachemia") à une solution sous agitation de 17,13 g (25,07 mmol) de

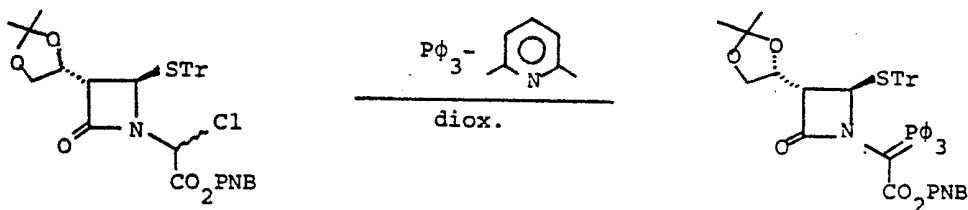
5 (3'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) (mélange d'épimères en C-2") dans 250 ml de THF. On agite le mélange pendant

10 20 minutes à -15°C puis on sépare par filtration le précipité blanc. Après lavage avec du benzène, on réunit les filtrats et les liqueurs de lavage et on les concentre. On dissout le résidu dans 250 ml de benzène et on traite la solution avec du charbon activé, on la filtre et on

15 l'évapore, ce qui donne 17,94 g (26,65 mmol, rendement brut 100 %, pureté 94,1 %) du composé brut indiqué dans le titre, sous la forme d'une mousse blanche de $R_f = 0,76$ (benzène:Et₂O = 3:2). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 1,20 (6H, s, diMe), 3,17 (1H, m, H-3), 3,4-3,9 (3H, m, H-4' et H-5'), 4,67, 4,72 (1H, 2d, $J=2,5$ Hz, H-4),

20 5,30 (2H, s, OCH₂Ar), 5,83 (s, H-2") et 7,1-8,3 ppm (19H, m, H aromatiques). Spectre infrarouge (sans dilution) ν_{max} : 1770 cm⁻¹ (β -lactame et ester). Cette substance a été utilisée dans l'étape suivante sans purification.

25 (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C)

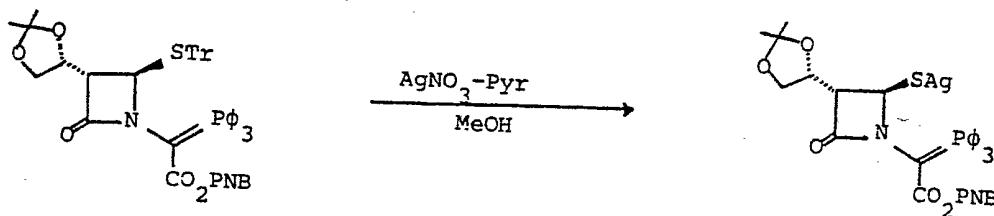


On chauffe au reflux sous atmosphère d'azote pendant 40 heures un mélange de 17,87 g (25,0 mmoles) de (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) (pureté 94,1 %, mélange d'épimères en C-2"), de 7,27 g (27,5 mmoles) de triphénylphosphine et de 3,19 ml (27,5 mmoles) de 2,6-lutidine dans 350 ml de dioxanne (distillé sur LAH). On obtient par évaporation du solvant sous vide 29,5 g d'huile foncée qu'on purifie par chromatographie sur colonne de SiO₂ (330 g, éluant Et₂O à 20-50 % dans le benzène), ce qui donne 10,5 g d'une substance solide jaunâtre. On rince cette substance solide avec de l'éther de diéthyte pour obtenir 7,49 (8,33 mmoles, rendement 33,3 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme de cristaux légèrement jaunes. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ: 1,07 (s, di-Me) et 7,1-8,2 ppm (m, H aromatiques). Spectre infrarouge ("nujol") ν_{max}: 1760 cm⁻¹ (C=O). Un échantillon analytique obtenu par cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther diéthylique fond à 231-232°C.

Analyse :	C %	H %	N %	S %
Calculé pour C ₅₄ H ₄₇ N ₂ O ₇ PS :	72,14	5,27	3,12	3,57
Trouvé :	72,18	5,43	2,98	3,41

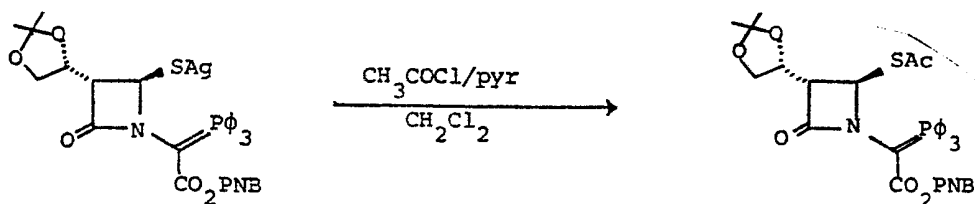
Rf 0,17 (benzène : Et₂O = 1:1).

(4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent (isomère C)



Une solution de 319 mg (0,355 mmole) de (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère C) dans 10 ml de chlorure de méthylène est évaporée en donnant un résidu huileux qui est redissous dans 8 ml de méthanol chaud (60°). On ajoute à cette solution à 60° une solution chaude de nitrate d'argent dans le méthanol (0,15 M, 4,0 ml, 0,60 mmole) puis 29 µl, 0,36 mmole) de pyridine. On agite le mélange à la température ambiante pendant 5 heures et à 0°C pendant une heure. On recueille le précipité et on le lave avec du méthanol refroidi à la glace puis avec de l'éther diéthylique froid, ce qui donne 255 mg (0,334 mmole, rendement 94,1 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide brunâtre. Spectre infrarouge ("nujol") $\nu_{\max}$: 1750 cm^{-1} (s, C=O).

(4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (isomère C)



On ajoute à 0-5°C, 71 µl (1,0 mmole, 3,0 équivalents) de chlorure d'acétyle à une solution de 254 mg (0,333 mmole) de (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent (isomère C) dans 15 ml de chlorure de méthylène contenant 100 µl (1,24 mmole, 3,72 équivalents) de pyridine. On agite le mélange à 0-5°C pendant 40 minutes. Après filtration du précipité sur "Celite", on lave le filtrat successivement

avec de la saumure contenant de l'acide chlorhydrique 1N (1,25 ml), du bicarbonate de sodium saturé puis de la saumure, on le déshydrate sur du sulfate de sodium et on l'évapore, ce qui donne 200 mg d'une huile qu'on fait

- 5 cristalliser dans de l'éther diéthylique pour obtenir 155 mg (0,222 mmole, rendement 66,7 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme de cristaux blancs. Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 1,23 (s, di-Me), 2,20, 2,33 (2s, -SAc) et 7,2-8,3 ppm (m, H aromatiques). Spectre infrarouge ("nujol") ν_{max} : 1750 (β -lactame et ester) et 1690 cm^{-1} (thioester). Un échantillon analytique obtenu par cristallisation dans un mélange de CH_2Cl_2 et de Et_2O fond à 177-178°C.

Analyse : C % H % N % S %

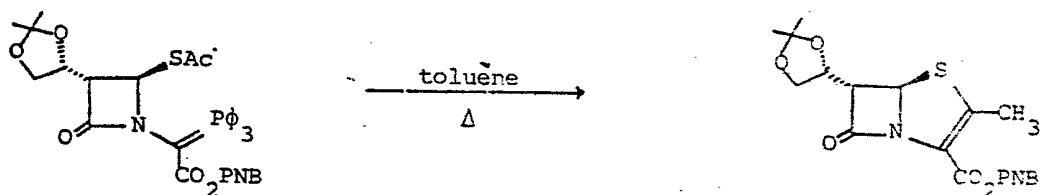
- 15 Calculé pour $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS}$: 63,60 5,05 4,01 4,59

Trouvé : 63,34 5,32 3,83 4,31

Rf = 0,62 (acétate d'éthyle).

(4'R,5R,6S et 4'S,5S,6R) 6-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Isomère C)

20



- Une suspension de 443 mg (0,634 mmole) de (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (isomère C) dans 70 ml de toluène est chauffée au reflux sous atmosphère d'azote pendant 6 heures. Par évaporation du solvant, on obtient une substance solide blanche qu'on purifie par chromatographie sur colonne (10g de SiO_2 ; éluant 10 % de Et_2O dans le benzène), ce qui donne 247 mg (0,587 mmole, rendement 92,7 %) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une substance solide blanche.

25

30

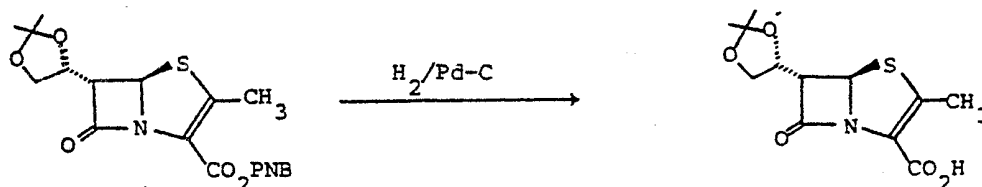
Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 1,42 (6H, s, di-Me), 2,38 (3H, s, 2- CH_3), 3,8-4,5 (4H, m, H-6, H-4' et H-5'), 5,02-5,25-5,33-5,57 (2H, type AB, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 5,57 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$, H-5) et 7,52-7,67-8,12-8,27 ppm (4H, $\text{A}_2'\text{B}_2'$, H aromatiques). Spectre infrarouge ("nujol") ν_{max} : 1760 (β -lactame) et 1700 cm^{-1} (ester). Un échantillon analytique obtenu par cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther diéthylique fond à 167-168°C. Spectre ultraviolet (EtOH) λ_{max} : 265 (ϵ 14 000) et 314 m μ (ϵ 10 000).

10 Analyse :

	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:	54,28	4,79	6,66	7,63
Trouvé :	54,15	4,78	6,54	7,64

Rf = 0,62 (benzène-Et₂O = 1:1).

15 Acide (4'R,5R,6S et 4'S,5S,6R) 6-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (isomère C)



On mélange avec 20 ml d'éther de diéthyle, 20 ml d'eau, 39 mg (0,46 mmole) de bicarbonate de sodium et 200 mg de palladium à 10 % fixé sur du carbone ("Engelhard") une solution de 195 mg (0,464 mmole) de (4'R,5R,6S et 4'S,5S,6R) 6-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (isomère C) dans 20 ml de THF. On hydrogène ce mélange sous pression de 2,45 bars pendant 4 heures à la température ambiante. Après avoir enlevé le catalyseur (par filtration sur "Celite"), on lave la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (2 fois), on la sature de chlorure de sodium, on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1N (0,47 ml) et on l'extrait immédiatement à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les extraits lavés à la saumure sont déshydratés sur du sulfate de sodium et évaporés en donnant 94 mg d'une substance solide de couleur jaunâtre qu'on rince avec du pentane pour obtenir 89 mg (0,31 mmole,

20

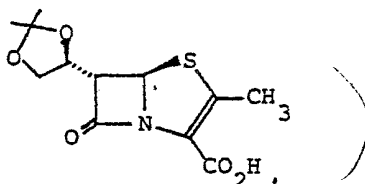
25

30

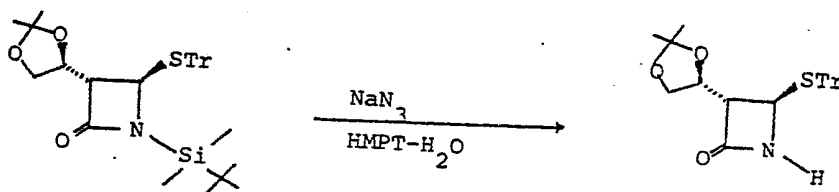
- rendement 67 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide jaunâtre fondant à 132-133°C. Rf 0,60 (acétone : HOAc = 5:0,7) ; résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 1,37, 1,43 (6H, 2s, di-Me), 2,36 (3H, s, 2-CH₃), 3,9-4,6 (4H, m, H-6, H-4' et H-5') et 5,59 ppm (1H, d, J=1,7 Hz, H-5). Spectre infrarouge ("nujol") $\nu_{\max}$: 1760 (β -lactame) et 1660 cm⁻¹ (CO₂H). Spectre ultraviolet (EtOH) $\lambda_{\max}$: 309 (ϵ 6300) et 263 m μ (ϵ 3800).

EXEMPLE 52

- 10 Acide 4'S,5R,6S et 4'R,5S,6R) 6-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (Isomère B)



- (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B)



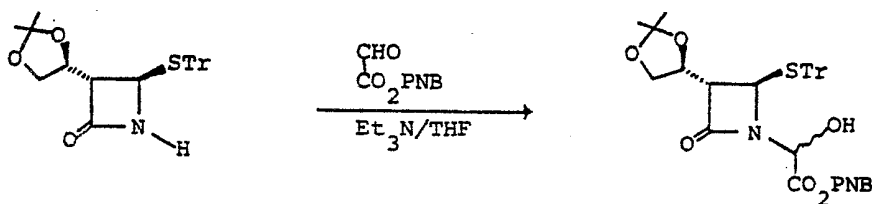
- Le composé indiqué dans le titre est préparé de la manière décrite dans l'exemple 51 pour l'isomère C à partir de la (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 1-(tertio-butyldiméthylsilyl)-3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-3'-yl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B) (14,4 g, 25,8 mmoles) : rendement 10,8 g, 24,3 mmoles, 94,1 % ; point de fusion 155°C (CH₂Cl₂-Et₂O). Rf = 0,24 (hexanes : EtOAc = 2:1). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) : 1,37, 1,40 (6H, 2s, di-Me), 3,23 (1H, dd, J₃₋₄=2,5 Hz, J_{3-4'}= 5Hz, H-3),

3,7-4,5 (4H, m, H-4', H-5', N-H), 4,50 (1H, d, J=2,5Hz, H-4) et 7,1-7,6 ppm (15H, m, H aromatiques). Spectre infrarouge ("nujol") 3170 (NH) et 1745 cm^{-1} (C=O).

Analyse :	C %	H %	N %	S %
5 Calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$:	72,78	6,11	3,14	7,20
Trouvé :	72,16	6,11	3,14	7,17

(4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (mélange d'épimères en C-2")

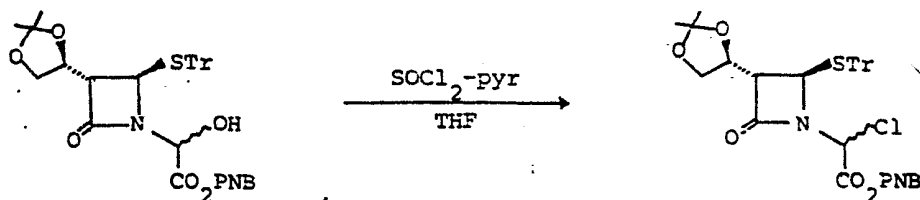
10 (Isomère B)



Le composé indiqué dans le titre est préparé de la manière décrite dans l'exemple 51 pour l'isomère C à partir de 10,8 g (24,3 mmoles) de (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B) : rendement 15,8 g, 24,1 mmoles, 99,3 %; mousse jaune de Rf égaux à 0,29 et 0,22 (benzène : Et_2O =1:1). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 1,28, 1,34 (2s, di-Me), 3,4-4,4 (m, H-3, H-4', H-5', H-2", OH), 4,39, 4,53 (2d, J=2Hz, H-4), 5,15, 5,25 (2s, OCH_2Ar) et 7,1-8,3 ppm (m, H aromatiques). Spectre infrarouge (sans dilution) ν_{max} : 3440 (large, OH), 1760 (C=O), 1520, 1350 cm^{-1} (NO_2).

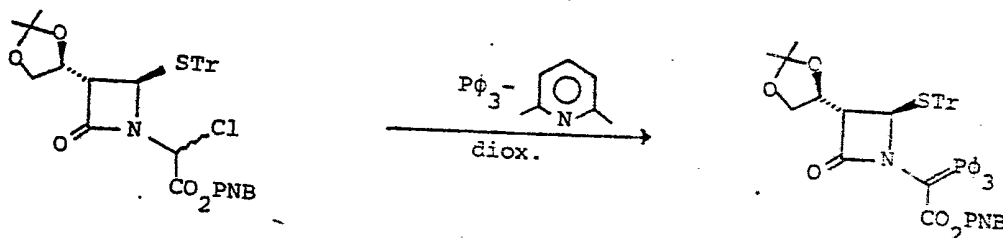
(4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (mélange d'épimères en C-2")

25 (Isomère B)



Le composé indiqué dans le titre est préparé de la manière décrite dans l'exemple 51 pour l'isomère C à partir de 14,9 g (22,8 mmoles) de (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-hydroxy-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B) (mélange des épimères en C-2"); rendement 14,1 g, 20,9 mmoles, 91,9 %, mousse jaunâtre. Rf 0,52 (benzène : Et₂O=3:2). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 1,30, 1,38 (6H, 2s, di-Me), 3,4-4,5 (4H, m, H-3, H-4', H-5'), 4,57 (1H, d, J=3Hz, H-4), 5,13 (s, H-2"), 5,27 (s, OCH₂Ar) et 7,1-8,3 ppm (19H, m, H aromatiques). Spectre infrarouge (sans diluant) ν_{max} : 1780 cm⁻¹ (β-lactame, ester).

(4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B)

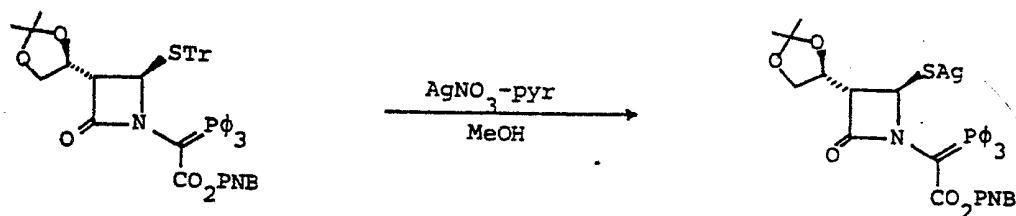


Le composé indiqué dans le titre est préparé de la manière décrite dans l'exemple 51 pour l'isomère C à partir de 14,0 g (20,8 mmoles) de (4'S,3S,4R et 3'R,3R,4S)-3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-chloro-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (isomère B), (mélange des épimères en C-2"); rendement 4,64 g, 5,16 mmoles, 24,8 % ; point de fusion 190-195°C (décomposition, CH₂Cl₂-Et₂O). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 1,12, 1,20, 1,27, 1,35 (4s, di-Me) et 7,0-8,1 ppm (m, H aromatiques). Spectre infrarouge (CH₂Cl₂) ν_{max} : 1750 cm⁻¹ (β-lactame, ester).

Analyse :	C %	H %	N %	S %
Calculé pour C ₅₄ H ₄₇ N ₂ O ₇ PS :	72,14	5,27	3,12	3,57
Trouvé :	71,90	5,57	3,07	3,56

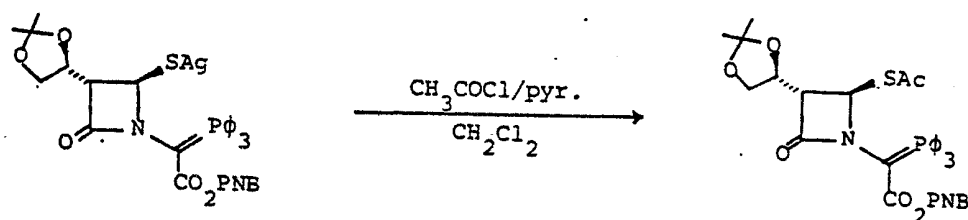
Rf = 0,21 (benzène : Et₂O=1:1).

(4'S,3S,4R et 4'R,4S,4R) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent (Isomère B)



- 5 Le composé indiqué dans le titre est préparé de la manière décrite dans l'exemple 51 à propos de l'isomère C à partir de 1,00 g (1,12 mmole) de (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-tritylthio-2-azétidinone (Isomère B) : rendement 580 mg, 0,760 mmole, 67,8 %. Point de fusion 129~135°C (décomposition). Spectre infrarouge ("nujol") $\nu_{\max}$: 1745 cm^{-1} (β -lactame, ester).

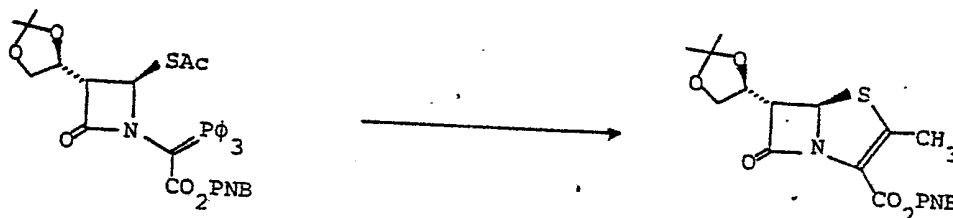
- 15 (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (Isomère B)



- 20 Le composé indiqué dans le titre est préparé comme décrit dans l'exemple 51 pour l'isomère C à partir de 2,46 g (3,22 mmoles) de (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2',-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphora-

nylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-2-azétidinone-4-thiolate d'argent (Isomère B) ; rendement après purification par chromatographie sur colonne (SiO_2 32 g, éluant 10 %-50 % de EtOAc dans CH_2Cl_2 = 1:1) = 85 % ; résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 1,23, 1,27, 1,30 (3s, di-Me), 2,22, 2,33 (2s, SAc) et 7,3-8,3 ppm (m, H aromatiques). Spectre infrarouge (sans diluant) ν_{max} 1755 (β -lactame, ester) et 1695 cm^{-1} (thioester).

(4'S,5R,6S et 4'R,5S,6R) 6-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (isomère B)

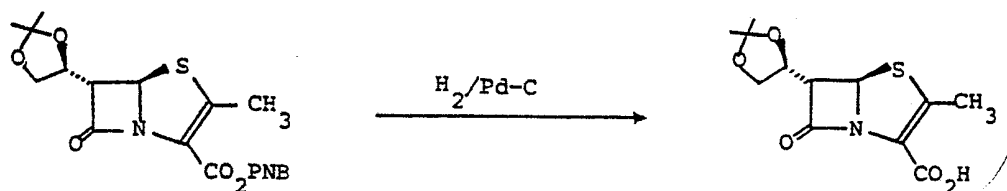


Le composé indiqué dans le titre est préparé de la manière décrite dans l'exemple 51 pour l'isomère C à partir de 200 mg (0,286 mmole) de (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphorylidène-2"-acétate de paranitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (isomère B) ; rendement 64 mg, 0,15 mmole, 53 %. Point de fusion 151-152°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$) ; R_f 0,67 (benzène : Et_2O =1:1). Résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 1,29, 1,38 (6H, 2s, di-Me), 2,30 (3H, s, 2- CH_3), 3,6-4,4 (4H, m, H-6, H-4', H-5'), 5,00-5,18-5,28-5,46 (4H, ABq, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 5,47 (1H, d, $J=1,5$ Hz, H-5) et 7,42-7,55-8,05-8,15 ppm (4H, $A_2'B_2'$, H aromatiques). Spectre infrarouge (sans diluant) ν_{max} : 1785 cm^{-1} (β -lactame) et 1710 cm^{-1} (ester). Spectre ultraviolet (EtOH) λ_{max} : 266 (ϵ 13 300) et 314 m μ (ϵ 9700).

Analyse :

	C %	H %	N %	S %
Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:	54,28	4,79	6,66	7,63
Trouvé :	54,00	4,75	6,68	7,61

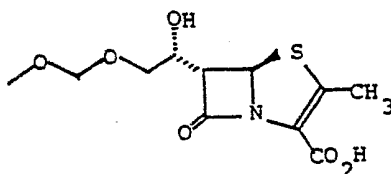
Acide (4'S,5R,6S et 4'R,5S,6R) 6-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (isomère B)



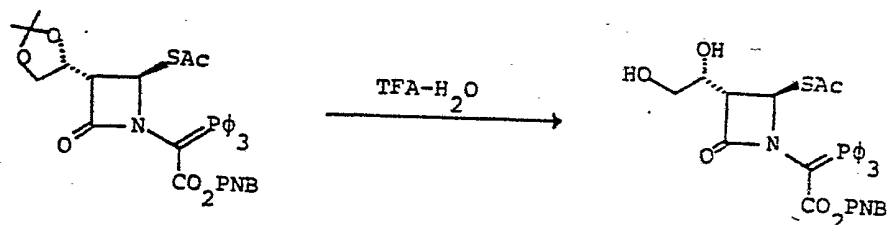
- Le composé indiqué dans le titre est préparé de la manière décrite dans l'exemple 51 pour l'isomère C à partir de 79 mg (0,19 mmole) de (4'S,5R,6S et 4'R,5S,6R) 6-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (isomère B) ; rendement après recristallisation dans un mélange de CH₂Cl₂ et de pentane, 9 mg (0,032 mmole, 17 %). Rf 0,54 (acétone : HOAc=5:0,5). Résonance magnétique des protons (CDCl₃)
- 5 δ : 1,35, 1,44 (6H, 2s, di-Me), 2,37 (3H, s, 2-CH₃), 3,6-4,5 (4H, m, H-6, H-4', H-5') et 5,56 ppm (1H, large s, H-5). Spectre infrarouge (sans diluant) $\nu_{\max}$: 1785 cm⁻¹ (β -lactame). Spectre ultraviolet (EtOH) $\lambda_{\max}$: 307
- 10 (e 4300) et 262 m μ (e 3700).
- 15

EXEMPLE 53

Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-2'-méthoxy-méthoxy-2'-éthyl)-2-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (Isomère C)

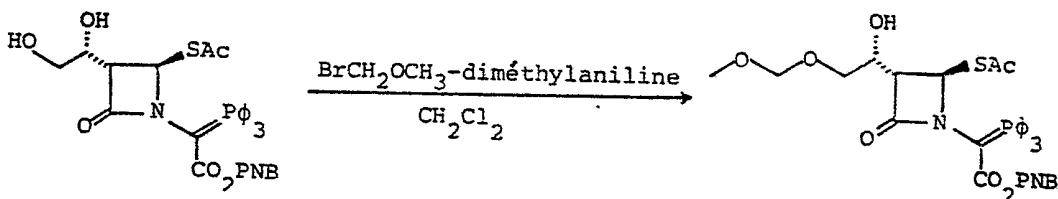


- 20 (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1',2'-dihydroxyéthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (Isomère C)



- On maintient à la température ambiante pendant 30 minutes une solution de 472 mg (0,676 mmole) de (4'R,3S,4R et 4'S,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle) 4-acétylthio-2-azétidinone (isomère C) dans 1,0 ml d'acide trifluoracétique et 0,1 ml d'eau. On ajoute le mélange goutte à goutte à une solution froide de 2,5 g de NaHCO₃ dans 50 ml d'eau et on l'extrait avec 3 x 20 ml de chlorure de méthylène. Les extraits lavés avec du bicarbonate de sodium saturé puis de la saumure sont déshydratés sur du sulfate de sodium et évaporés en donnant 458 mg (0,695 mmole, rendement brut 100 %, pureté 97,3 %) du composé brut indiqué dans le titre sous la forme d'une mousse jaunâtre. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 2,20, 2,32 (2s, SAc) et 7,2-8,3 ppm (m, H aromatiques). Spectre infrarouge (sans diluant) ν_{max} : 3420 (OH), 1745 (β -lactame, ester) et 1690 cm⁻¹ (thioester). R_f = 0,16 (EtOAc).

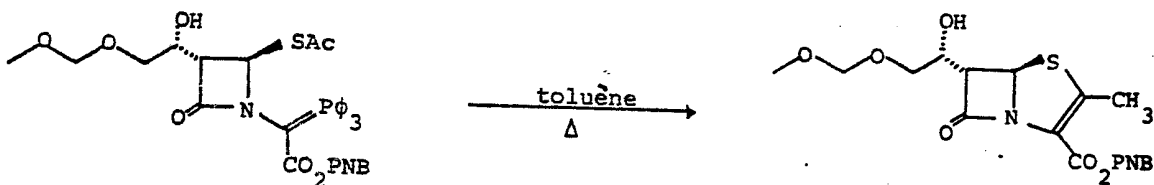
- (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-2'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (Isomère C)



- On ajoute à 0°C, 58,8 mg (0,483 mmole, 5 gouttes) de N,N'-diméthylaniline à une solution de 291 mg (0,430 mmole, pureté 97,3 %) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1',2'-dihydroxyéthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (isomère C) et de

55,2 mg (0,442 mmole, 4 gouttes) d'éther de bromométhyle et de méthyle dans 8 ml de chlorure de méthylène, à 0°C, et on agite le mélange à la température ambiante pendant 20 heures. On ajoute encore 2 gouttes d'éther de bromométhyle et de méthyle et 2 gouttes de N,N'-diméthylaniline et on agite pendant encore 4 heures. Le mélange dilué au chlorure de méthylène est lavé successivement avec de l'acide chlorhydrique 1N, du bicarbonate de sodium saturé et de la saumure puis il est déshydraté sur du sulfate de sodium et évaporé. Le résidu brut est purifié par chromatographie en phase liquide à haute performance (SiO₂, éluant EtOAc) ; on recueille 31 mg (0,186 mmole, rendement 42,2 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile : R_f 0,24 (EtOAc) ; résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ: 2,20, 2,32 (2s, SAc), 3,30 (s, OCH₃), 4,52 (s, -OCH₂O-) et 7,4-8,3 ppm (m, H aromatiques). Spectre infrarouge (sans dilution) $\nu_{\max}^1$: 3420 (OH), 1755 (large, β-lactame et ester) et 1690 cm⁻¹ (thioester).

(1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-2'-méthoxyméthoxy-2'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle



On chauffe au reflux sous atmosphère d'azote pendant 8 heures une solution de 167 mg (0,238 mmole) de (1'R,3S,4R et 1'S,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-2'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (Isomère C) dans 30 ml de toluène. Par évaporation du solvant sous vide, on obtient un résidu huileux qu'on purifie par chromatographie en phase liquide à haute performance (SiO₂, éluant EtOAc) pour obtenir 68 mg (0,16 mmole, rendement 67 %) du composé indiqué dans le titre

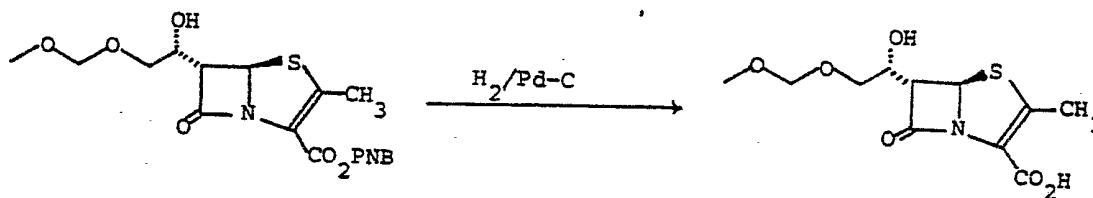
sous la forme d'une huile ; Rf 0,61 (EtOAc), 0,15 (benzène : Et₂O=1:1). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ : 2,38 (3H, s, 2-CH₃), 3,35 (1H, large, OH), 3,40 (3H, s, OCH₃), 3,6-3,8 (2H, m, H-2'), 3,90 (1H, dd, J₆₋₅=2Hz, J_{6-1'}=4Hz, H-6), 4,18 (1H, m, H-1'), 4,67 (2H, s, -OCH₂O-), 5,03-5,27-5,38-5,62 (2H, ABq, OCH₂Ar), 5,65 (1H, d, J=2Hz, H-5) et 7,55-7,70-8,15-8,30 ppm (4H, A₂'B₂', H aromatiques).

Spectre infrarouge (sans diluant) ν_{max} : 3450 (OH), 1785 (β-lactame), 1710 (ester) et 1520 cm⁻¹ (NO₂). Spectre ultra-

violet (EtOH) λ_{max} : 266 (ε 13000) et 313 mμ (ε 9100).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₈ S :	50,94	4,75	6,60
Trouvé :	51,13	4,77	6,36

Acide (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-2'-méthoxyméthoxy-2'-éthyl)-2-méthylpéném-3-carboxylique (isomère C)

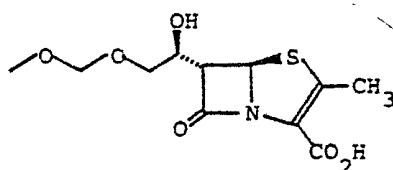


On mélange une solution de 51 mg (0,12 mmole) de (1'R,5R,6S et 1'S,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-2'-méthoxyméthoxy-2'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (isomère C) dans 10 ml de THF avec 10 ml de Et₂O, 10 ml d'eau, 10 mg (0,12 mmole) de NaHCO₃ et 50 mg de palladium à 10 % fixé sur du carbone ("Engelhard"). On hydrogène le mélange à la température ambiante sous pression de 2,24 bars pendant 3 heures. Après filtration du catalyseur sur "Celite", la phase aqueuse séparée est lavée avec Et₂O (3 fois) et saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse acidifiée à 0°C avec 1,2 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N est immédiatement extraite avec 3 x 15 ml de EtOAc. Les extraits sont lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate de sodium et évaporés en donnant 22 mg d'une substance solide jaunâtre qui est rincée avec une petite quantité de

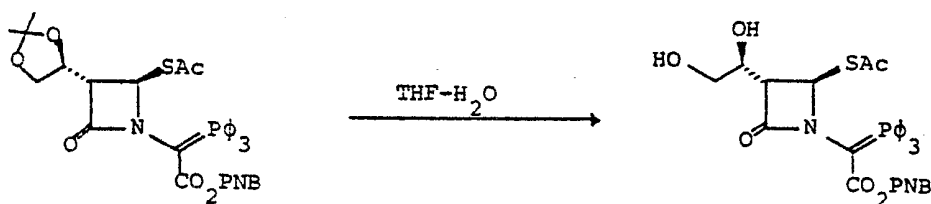
Et₂O, ce qui donne 20 mg (0,069 mmole, rendement 58 %) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide légèrement jaune. Résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) δ: 2,28 (3H, s, 2-CH₃), 3,27 (3H, s, OCH₃), 3,49 (2H, d, J=6,2 Hz, 2'-H), 3,87 (1H, dd, J₆₋₅ = 1,7 Hz, J₆₋₁ = 3,3 Hz, 6-H), 4,58 (2H, s, -OCH₂O-) et 5,55 ppm (1H, d, J=1,7 Hz, 5-H). Spectre infrarouge (KBr) ν_{max} : 3410 (OH), 1755 (β-lactame) et 1655 cm⁻¹ (CO₂H). Spectre ultraviolet (EtOH) λ_{max} : 308 (ε 6800) et 262 mμ (ε 4200), point de fusion 137-138°C (décomposition).

EXEMPLE 54

Acide (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-2'-méthoxy-méthoxy-2'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (Isomère B)



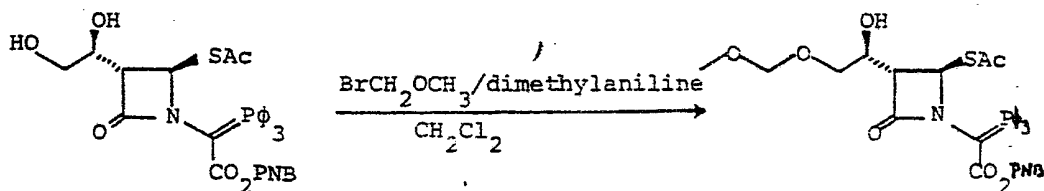
15 (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1',2'-dihydroxyéthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (Isomère B)



20 Le composé indiqué dans le titre est préparé comme décrit dans l'exemple 53 pour l'isomère C à partir de 1,03 g (1,47 mmole) de (4'S,3S,4R et 4'R,3R,4S) 3-(2',2'-diméthyl-1',3'-dioxolanne-4'-yl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (isomère B) ; rendement 970 mg, 1,47 mmole, 100 %,

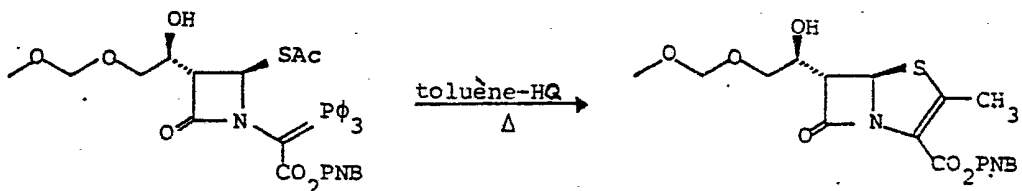
mousse jaunâtre. Résonance magnétique des protons (CDCl_3)
 δ : 2,20, 2,32 (2s, -SAC) et 7,3-8,2 ppm (m, H aromatiques).
 Spectre infrarouge (sans dilution) ν_{max} : 3410 (OH), 1750
 (β -lactame, ester) et 1690 cm^{-1} (thioester). Rf 0,16 (EtOAc).

- 5 (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-2'-méthoxy-
 méthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-
 acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone
 (Isomère B)



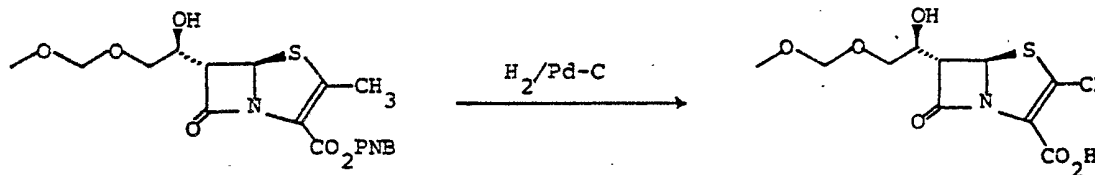
- Le composé indiqué dans le titre est préparé comme
 10 décrit dans l'exemple 53 pour l'isomère C à partir de 485 mg
 (0,736 mmole) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1',2'-dihy-
 droxyéthyl)-1-(2"-triphénylphosphoranylidène-2"-
 acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone
 (Isomère B) : rendement 205 mg, 0,292 mmole, (39,6 %, sous
 15 la forme d'une huile). Résonance magnétique des protons
 (CDCl_3) δ : 2,22, 2,33 (2s, SAC), 3,32 (s, OCH_3), 4,57 (s,
 - OCH_2O -) et 7,2-8,3 ppm (m, H aromatiques). Spectre infra-
 rouge (sans diluant) ν_{max} : 3420 (OH) 1755 (β -lactame,
 ester) et 1690 (thioester). Rf 0,32 (EtOAc).

- 20 (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-1'-méthoxy-
 m thoxy-2'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de p-nitro-
 benzyle).



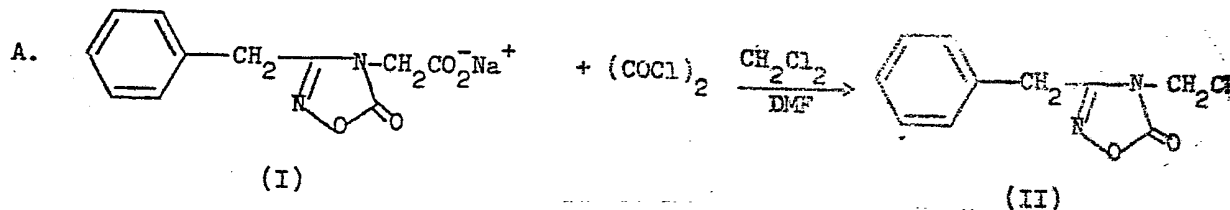
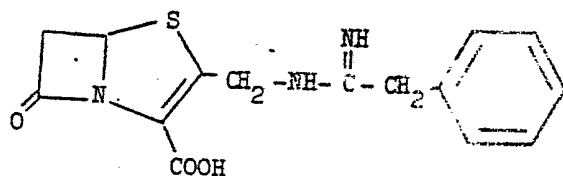
Le composé indiqué dans le titre est préparé comme décrit dans l'exemple 53 pour l'isomère C à partir de 205 mg (0,292 mmole) de (1'S,3S,4R et 1'R,3R,4S) 3-(1'-hydroxy-2'-méthoxyméthoxy-1'-éthyl)-1-(2"-triphénylphospho-
 5 ranylidène-2"-acétate de p-nitrobenzyle)-4-acétylthio-2-azétidinone (Isomère B) et de 10 mg (0,09 mmole) d'hydroquinone. Rendement 38 mg, 0,090 mmole, 31 %, point de fusion 152-154°C ; Rf 0,23 (benzène : Et₂O=1:1). Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ: 2,37 (3H, s, 2-CH₃), 3,40
 10 (3H, s, OCH₃), 3,4-3,9 (3H, m, H-6, H-2"), 4,15 (1H, m, H-1'), 4,67 (2H, s, -OCH₂O-), 5,10-5,27-5,39-5,56 (2H, ABq, -OCH₂Ar), 5,67 (1H, d, J=1,5 Hz, H-5) et 5,55-5,16-8,15-8,27 ppm (4H, A₂'B₂' (H₃ aromatique). Spectre infrarouge (en suspension dans le chlorure de méthylène) ν_{max} : 3370
 15 (OH), 1785 (β-lactame) et 1700 cm⁻¹ (ester). Spectre ultraviolet (THF : EtOH = 1:1) λ_{max} : 265 (ε 10400) et 314 mμ (ε 7800).

Acide (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-2'-méthoxyméthoxy-2'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylique (Isomère B)



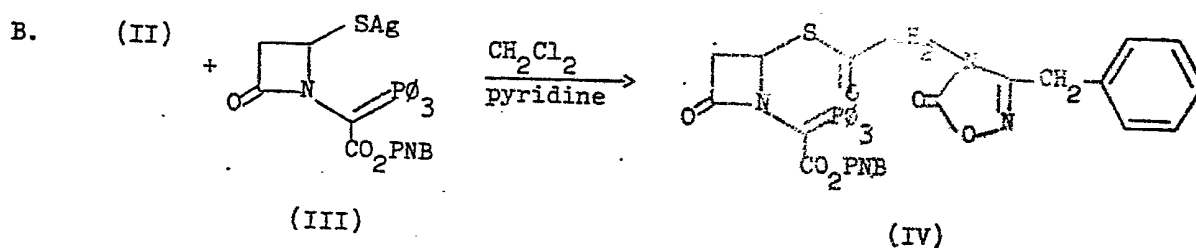
20 Le composé indiqué dans le titre est préparé comme décrit dans l'exemple 53 pour l'isomère C à partir de 36 mg (0,085 mmole) de (1'S,5R,6S et 1'R,5S,6R) 6-(1'-hydroxy-2'-méthoxyméthoxy-2'-éthyl)-2-méthylpénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (isomère B) : rendement 7,5 mg, 0,026 mmole,
 25 30 % ; cristaux jaunâtres. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ: 2,36 (3H, s, 2-CH₃), 3,39 (3H, s, OCH₃), 3,6-3,9 (3H, m, H-6, H-2'), 4,15 (1H, m, H-1'), 4,66 (2H, s, OCH₂O) et 5,67 ppm (1H, d, J=1,4 Hz, H-5). Spectre infrarouge (CH₂Cl₂) ν_{max} : 1785 (β-lactame) et 1675 cm⁻¹ (CO₂H).
 30 Spectre ultraviolet (EtOH) λ_{max} : 308 (ε 2900) et 263 mμ (ε 2900).

EXEMPLE 55

Acide 2-benzimidoylaminométhylpénem-3-carboxylique

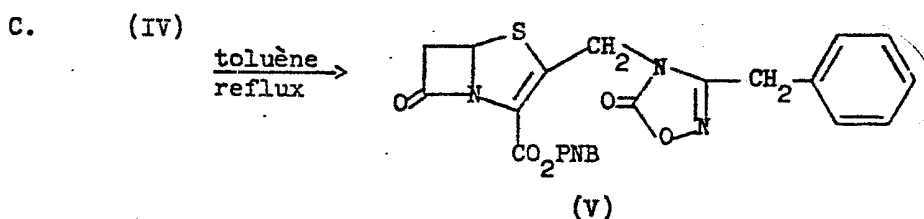
On ajoute à la température ambiante 0,13 ml (0,0015 mole) de chlorure d'oxalyde à une suspension de 0,38 g (0,0015 mole) de 3-benzyl-1,2,4-oxadiazole-5-one-4-acétate de sodium (I)¹ dans 10 ml de chlorure de méthyle, contenant 2 gouttes de DMF, cette addition provoquant l'effervescence du mélange. Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant une heure. Le chlorure de sodium qui s'est formé est enlevé par filtration et le résidu du filtre est lavé avec plusieurs petites portions de chlorure de méthylène. La solution de chlorure d'acide (II) est utilisée directement.

(1) K. Takács et K. Harsányi, "Ber." 103, 2330 (1970).



On refroidit à 4° sous atmosphère d'azote une solution de 1,0 g (0,0015 mole) de composé (III) et de 0,12 ml (0,015 mole) de pyridine dans 10 ml de chlorure de méthylène. La solution de chlorure d'acide II est ajoutée en une seule fois à la solution du composé III et le mélange réactionnel est agité à 4° pendant 5 minutes puis à la température

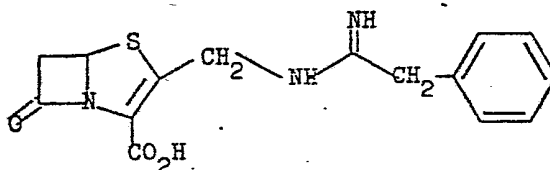
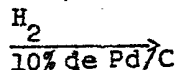
ambiante pendant 1,5 heure. Un précipité dense est formé dans le mélange réactionnel. Le mélange est filtré et le filtrat est dilué avec du chlorure de méthylène à un volume de 70 à 90 ml. La phase organique est ensuite lavée successivement avec 70 ml d'acide chlorhydrique décinormal, 80 ml de bicarbonate de sodium à 1 % et 80 ml d'eau. La phase chlorométhylénique est déshydratée sur du sulfate de magnésium. Le solvant est chassé sous pression réduite et l'huile résiduelle est chromatographiée sur du gel de silice "SilicAr CC-7" de la firme Mallinckrodt, l'éluant étant le chloroforme : on obtient 0,4 g (30,5 %) de composé (IV) sous la forme d'une huile. Le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire concordent avec la structure de (IV).



On chauffe au reflux pendant 4 heures une solution de 0,4 g (0,00045 mole) de composé (IV) dans 50 ml de toluène. On chasse le solvant sous pression réduite et on chromatographie le résidu sur du gel de silice "SilicAR CC-7" de Mallinckrodt, en utilisant de l'acétate d'éthyle à 5 % dans le chlorure de méthylène comme éluant ; on obtient ainsi 0,15 g (66,6 %) de composé (V) sous la forme d'une huile qui se solidifie. Le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire concordent avec la structure de (V).

25	<u>Analyse</u> :	C %	H %	N %
	Calculé pour $C_{23}H_{18}N_4O_7S$:	55,86	3,67	11,33
	Trouvé :	56,17	3,76	11,23

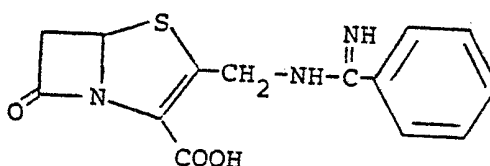
D. (v)



On ajoute une solution de 0,135 g (0,00027 mole) de composé (v) dans 40 ml de tétrahydrofurane et 40 ml d'éther diéthylique anhydre à une suspension de catalyseur à 10 % de palladium fixé sur du carbone dans 40 ml d'eau sous atmosphère d'azote. Le mélange résultant est hydrogéné dans un appareil d'hydrogénation de Parr à la température ambiante sous pression initiale d'hydrogène de 3,64 bars pendant 3,5 heures. L'absorption d'hydrogène est de 0,315 bars. Le catalyseur est enlevé par filtration, le tampon filtrant étant lavé correctement avec de l'eau. On ajoute encore de l'éther diéthylique au filtrat et on sépare les phases. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther de diéthyle. Elle est ensuite concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié par la technique de chromatographie en phase liquide sous haute pression en donnant 0,050 g (58 %) de l'acide pénem indiqué dans le titre ; décomposition à 156-173°. Le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire concordent avec le produit désiré.

20 Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$	52,31	5,27	12,20
Trouvé :	51,64	4,95	12,31

EXEMPLE 56Acide 2-phénylimidoyleaminométhylpénem-3-carboxylique

En suivant le mode opératoire de l'exemple 55, mais en utilisant une quantité équimolaire de 3-phényl-1,2,4-oxadiazole-5-one-4-acétate de sodium comme substance de départ à la place du 3-benzyl-1,2,4-oxadiazole-5-one-4-acétate de sodium utilisé dans cet exemple, on obtient le composé indiqué dans le titre.

Données biologiques

- Des exemples représentatifs de composés de la présente invention ont été soumis à des essais antibiotiques systématiques in vitro contre divers microorganismes. Des échantillons des composés indiqués après dissolution dans l'eau et dilution avec du bouillon nutritif ont présenté les concentrations inhibitrices minimales indiquées ci-après en µg/ml vis-à-vis des microorganismes mentionnés, comme déterminé par incubation pendant environ 18 heures à 37°C par la méthode de dilution en tubes.

<u>Concentration inhibitrice minimale en</u>	
<u>ug/ml</u>	<u>Composé (N° de l'exemple)</u>
Organisme	25
Streptococcus pneumoniae A9585	125
Streptococcus pyogenes A9604	>125
Staphylococcus aureus A9537	1
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	8
Staphylococcus aureus A9606	32
Staphylococcus aureus A15097	4
Streptococcus faecalis A20688	125
Escherichia coli A15119	8
Escherichia coli A20341-1	2
Klebsiella pneumoniae A15130	125
Klebsiella species A20468	4
Proteus mirabilis A9900	8
Proteus mirabilis A9716	63
Proteus morganii A15153	63
Proteus rettgeri A21203	32
Serratia marcescens A20019	63
Enterobacter cloacae A9659	16
Enterobacter cloacae A9656	16
Pseudomonas aeruginosa A9843A	125
Pseudomonas aeruginosa A21213	>125
Hemophilus influenzae A9833	-
Haemophilus influenzae A21522	-
Bacteroides fragilis A20931	-
Bacteroides fragilis A20929	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

Organisme	Composé (n° de l'exemple)	
	2 1	3 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> A9585		
<i>Streptococcus pyogenes</i> A9604	2	4
<i>Staphylococcus aureus</i> A9537	8	2
<i>Staph. aureus</i> +50% de Sérum A9537	>63	>63
<i>Staphylococcus aureus</i> A9606	4	4
<i>Staphylococcus aureus</i> A15097	8	32
<i>Streptococcus faecalis</i> A20688	63	125
<i>Escherichia coli</i> A15119	32	63
<i>Escherichia coli</i> A20341-1	32	63
<i>Klebsiella pneumoniae</i> A15130	63	125
<i>Klebsiella species</i> A20468	>125	>125
<i>Proteus mirabilis</i> A9900	63	63
<i>Proteus vulgaris</i> A9716	63	32
<i>Proteus morganii</i> A15153	63	125
<i>Providencia stuartii</i> A21205	32	63
<i>Serratia marcescens</i> A20019	125	63
<i>Enterobacter cloacae</i> A9659	125	125
<i>Enterobacter cloacae</i> A9656	>125	125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A9843A	>125	>125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A21213	>125	>125
<i>Haemophilus influenzae</i> A9833	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> A21522	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20931	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20929	-	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/mlComposé (n° de l'exemple)

<u>Organisme</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
Streptococcus pneumoniae A9585	1	0,5
Streptococcus pyogenes A9604	4	4
Staphylococcus aureus A9537	8	4
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	>63	>63
Staphylococcus aureus A9606	4	9
Staphylococcus aureus A15097	125	63
Streptococcus faecalis A20688	125	125
Escherichia coli A15119	>125	63
Escherichia coli A20341-1	>125	125
Klebsiella pneumoniae A15130	>125	63
Klebsiella species A20468	>125	>125
Proteus mirabilis A9900	63	63
Proteus vulgaris A9716	63	32
Proteus morganii A15153	125	125
Providencia stuartii A21205	125	32
Serratia marcescens A20019	>125	63
Enterobacter cloacae A9659	>125	125
Enterobacter cloacae A9656	>125	125
Pseudomonas aeruginosa A9843A	-	>125
Pseudomonas aeruginosa A21213	-	>125
Haemophilus influenzae A9833	-	-
Haemophilus influenzae A21522	-	-
Bacteroides fragilis A20931	-	-
Bacteroides fragilis A20929	-	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/mlComposé (N° de l'exemple)

<u>Organisme</u>	<u>11 (5)</u>	<u>11 (6)</u>
Streptococcus pneumoniae A9585	1	2
Streptococcus pyogenes A9604	2	4
Staphylococcus aureus A9537	4	4
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	32	63
Staphylococcus aureus A9606	32	125
Staphylococcus aureus A15097	63	63
Streptococcus faecalis A20688	>63	125
Escherichia coli A15119	16	16
Escherichia coli A20341-1	>63	125
Klebsiella pneumoniae A15130	63	125
Klebsiella species A20468	>63	>125
Proteus mirabilis A9900	8	16
Proteus vulgaris A21559	63	32
Proteus morganii A15153	16	32
Proteus rettgeri A21203	32	32
Serratia marcescens A20019	32	63
Enterobacter cloacae A9659	63	63
Enterobacter cloacae A9656	63	63
Pseudomonas aeruginosa A9843A	16	32
Pseudomonas aeruginosa A21213	32	>125
Hemophilus influenzae A9833	-	-
Haemophilus influenzae A21522	-	-
Bacteroides fragilis A20931	-	-
Bacteroides fragilis A20929	-	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

<u>Organisme</u>	<u>Composé (n° de l'exemple)</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12
A9585	0,015
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
A9604	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i>	
A9537	0,13
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	
A9606	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	
A15097	125
<i>Streptococcus faecalis</i>	
A20688	63
<i>Escherichia coli</i>	
A15119	0,5
<i>Escherichia coli</i>	
A20341-1	63
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
A15130	8
<i>Klebsiella species</i>	
A20468	>125
<i>Proteus mirabilis</i>	
A9900	1
<i>Proteus vulgaris</i>	
A9716	-
<i>Proteus morganii</i>	
A15153	1
<i>Proteus rettgeri</i>	
A21203	2
<i>Serratia marcescens</i>	
A20019	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	
A9659	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	
A9656	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
A9843A	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
A21213	125
<i>Haemophilus influenzae</i>	
A9833	125
<i>Haemophilus influenzae</i>	
A21522	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	
A20931	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	
A20929	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

Organisme	Composé (n° de l'exemple)		
	32	18	24
Streptococcus pneumoniae A9585	0,25	0,25	0,016
Streptococcus pyogenes A9604	8	2	0,25
Staphylococcus aureus A9537	8	4	0,03
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	32	63	63
Staphylococcus aureus A9606	16	4	16
Staphylococcus aureus A15097	63	16	>125
Streptococcus faecalis A20688	>125	125	16
Escherichia coli A15119	63	4	63
Escherichia coli A20341-1	>125	16	>125
Klebsiella pneumoniae A15130	125	32	>125
Klebsiella species A20468	>125	125	>125
Proteus mirabilis A9900	63	16	32
Proteus vulgaris A9555	125	16	-
Proteus morgani A15153	125	32	32
Proteus rettgeri A21203	63	32	-
Serratia marcescens A20019	63	32	16
Enterobacter cloacae A9659	125	32	>125
Enterobacter cloacae A9656	125	63	125
Pseudomonas aeruginosa A9843A	125	125	>125
Pseudomonas aeruginosa A21213	125	125	>125
Hemophilus influenzae A9833	-	-	-
Haemophilus influenzae A21522	-	-	-
Bacteroides fragilis A20931	-	-	-
Bacteroides fragilis A20929	-	-	-

Concentration innibitrice minimale en µg/ml

<u>Organisme</u>	<u>Composé (n° de l'exemple)</u>		
	<u>32</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Pseudomonas aeruginosa A20599	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa A9925	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa A20229	-	-	-
Proteus species A20543	-	-	-
Proteus mirabilis A9716	-	-	16
Providencia stuartii A21205	-	-	63

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

<u>Organisme</u>	<u>Composé (N° de l'exemple)</u>
	<u>25</u>
Streptococcus pneumoniae A9585	2
Streptococcus pyogenes A9604	16
Staphylococcus aureus A9537	32
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	>63
Staphylococcus aureus A9606	>125
Staphylococcus aureus A15097	>125
Streptococcus faecalis A20688	125
Escherichia coli A15119	63
Escherichia coli A20341-1	>125
Klebsiella pneumoniae A15130	>125
Klebsiella species A20468	>125
Proteus mirabilis A9900	63
Proteus vulgaris A9716	-
Proteus morganii A15153	125
Proteus rettgeri A21203	125
Serratia marcescens A20019	>125
Enterobacter cloacae A9659	>125
Enterobacter cloacae A9656	>125
Pseudomonas aeruginosa A9843A	125
Pseudomonas aeruginosa A21213	125
Haemophilus influenzae A9833	-
Haemophilus influenzae A21522	-
Bacteroides fragilis A20931	-
Bacteroides fragilis A20929	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/mlComposé (no de l'exemple)

<u>Organisme</u>	<u>25</u>
Pseudomonas aeruginosa A20599	-
Pseudomonas aeruginosa A9925	-
Pseudomonas aeruginosa A20229	-
Proteus species A20543	-
Proteus mirabilis A9716	63
Proteus mirabilis A9555	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

<u>Organisme</u>	<u>Composé (no de l'exemple)</u>
	<u>31</u>
Streptococcus pneumoniae A9585	63
Streptococcus pyogenes A9604	125
Staphylococcus aureus A9537	32
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	32
Staphylococcus aureus A9606	>125
Staphylococcus aureus A15097	63
Streptococcus faecalis A20688	63
Escherichia coli A15119	63
Escherichia coli A20341-1	32
Klebsiella pneumoniae A15130	>125
Klebsiella species A20468	63
Proteus mirabilis A9900	125
Proteus vulgaris A9555	>125
Proteus morgani A15153	125
Proteus rettgeri A21203	125
Serratia marcescens A20019	125
Enterobacter cloacae A9659	125
Enterobacter cloacae A9656	32
Pseudomonas aeruginosa A9843A	125
Pseudomonas aeruginosa A21213	125
Haemophilus influenzae A9833	-
Haemophilus influenzae A21522	-
Bacteroides fragilis A20931	-
Bacteroides fragilis A20929	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

Organisme	Composé (N° de l'exemple)	
	33	34
<i>Streptococcus pneumoniae</i> A9585	0,06	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i> A9604	0,13	2
<i>Staphylococcus aureus</i> A9537	1	4
<i>Staph. aureus</i> +50% de Sérum A9537	16	63
<i>Staphylococcus aureus</i> A9606	125	4
<i>Staphylococcus aureus</i> A15097	>125	16
<i>Streptococcus faecalis</i> A20688	125	125
<i>Escherichia coli</i> A15119	16	4
<i>Escherichia coli</i> A20341-1	>125	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> A15130	125	32
<i>Klebsiella species</i> A20468	>125	125
<i>Proteus mirabilis</i> A9900	8	16
<i>Proteus vulgaris</i> A9555	63	16
<i>Proteus morganii</i> A15153	32	32
<i>Proteus rettgeri</i> A21203	16	32
<i>Serratia marcescens</i> A20019	63	32
<i>Enterobacter cloacae</i> A9659	125	32
<i>Enterobacter cloacae</i> A9656	63	63
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A9843A	125	125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A21213	125	125
<i>Haemophilus influenzae</i> A9833	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> A21522	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20931	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20929	-	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

Organisme	Composé (N° de l'exemple)		
	35	36	40
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32	0,25	0,004
A9585	32	0,25	0,008
<i>Streptococcus pyogenes</i>	125	1	0,004
A9604	125	1	0,008
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	0,008
A9537	>125	2	0,008
<i>Staph. aureus</i> +50% de	-	-	0,06
Sérum A9537	>63	8	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	0,06
A9606	>125	4	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	0,06
A15097	>125	8	0,25
<i>Streptococcus faecalis</i>	>125	63	0,5
A20688	>125	63	0,5
<i>Escherichia coli</i>	>125	16	0,13
A15119	>125	16	0,25
<i>Escherichia coli</i>	>125	16	0,25
A20341-1	>125	16	0,13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>125	16	0,25
A15130	>125	16	0,5
<i>Klebsiella species</i>	>125	16	0,5
A20468	>125	16	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	>125	32	0,25
A9900	>125	16	0,25
<i>Proteus vulgaris</i>	>125	16	0,25
A21559	>125	16	0,25
<i>Proteus morgani</i>	>125	32	1
A15153	>125	16	1
<i>Proteus rettgeri</i>	>125	16	0,25
A21203	>125	16	0,5
<i>Serratia marcescens</i>	>125	16	0,5
A20019	>125	16	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	>125	32	4
A9659	>125	-	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	>125	16	0,5
A9656	>125	-	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>125	>125	16
A9843A	>125	-	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>125	>125	125
A21213	>125	-	63
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	-
A9833	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	-
A21522	-	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	-	-
A20931	-	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	-	-
A20929	-	-	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

<u>Organisme</u>	<u>Composé (N° de l'exemple)</u>		
	<u>37</u>	<u>38</u>	<u>39</u>
Streptococcus pneumoniae A9585	0,03	0,03	0,016
Streptococcus pyogenes A9604	0,06	0,5	0,03
Staphylococcus aureus A9537	0,5	0,03	0,06
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	4	0,25	0,13
Staphylococcus aureus A9606	1	0,25	0,13
Staphylococcus aureus A15097	2	0,5	0,25
Streptococcus faecalis A20688	2	32	4
Escherichia coli A15119	2	8	2
Escherichia coli A20341-1	8	8	2
Klebsiella pneumoniae A15130	8	16	4
Klebsiella species A20468	63	32	4
Proteus mirabilis A9900	2	2	4
Proteus vulgaris A21559	4	2	2
Proteus morganii A15153	8	2	4
Proteus rettgeri A21203	2	2	4
Serratia marcescens A20019	8	16	4
Enterobacter cloacae A9659	8	32	4
Enterobacter cloacae A9656	32	1	16
Pseudomonas aeruginosa A9843A	63	2	16
Pseudomonas aeruginosa A21213	-	-	-
Haemophilus influenzae A9833	-	-	-
Haemophilus influenzae A21522	-	-	-
Bacteroides fragilis A20931	-	-	-
Bacteroides fragilis A20929	-	-	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/mlComposé (N° de l'exemple)

<u>Organisme</u>	<u>43</u>
Streptococcus pneumoniae A9585	>63
Streptococcus pyogenes A9604	>63
Staphylococcus aureus A9537	>63
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	>32
Staphylococcus aureus A9606	>63
Staphylococcus aureus A15097	>63
Streptococcus faecalis A20688	>63
Escherichia coli A15119	>63
Escherichia coli A20341-1	>63
Klebsiella pneumoniae A15130	>63
Klebsiella species A20468	>63
Proteus mirabilis A9900	>63
Proteus vulgaris A21559	>63
Proteus morganii A15153	>63
Proteus rettgeri A21203	>63
Serratia marcescens A20019	>63
Enterobacter cloacae A9659	>63
Enterobacter cloacae A9656	>63
Pseudomonas aeruginosa A9843A	>63
Pseudomonas aeruginosa A21213	>63
Haemophilus influenzae A9833	-
Haemophilus influenzae A21522	-
Bacteroides fragilis A20931	-
Bacteroides fragilis A20929	-

<u>Concentration inhibitrice minimale en µg/ml</u>	
<u>Organisme</u>	<u>Composé (n° de l'exemple)</u>
	45
<i>Streptococcus pneumoniae</i> A9585	2
<i>Streptococcus pyogenes</i> A9604	16
<i>Staphylococcus aureus</i> A9537	32
<i>Staph. aureus</i> +50% de Sérum A9537	>32
<i>Staphylococcus aureus</i> A9606	2
<i>Staphylococcus aureus</i> A15097	8
<i>Streptococcus faecalis</i> A20688	63
<i>Escherichia coli</i> A15119	2
<i>Escherichia coli</i> A20341-1	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i> A15130	8
<i>Klebsiella species</i> A20468	>63
<i>Proteus mirabilis</i> A9900	4
<i>Proteus vulgaris</i> A21559	16
<i>Proteus morganii</i> A15153	8
<i>Proteus rettgeri</i> A21203	8
<i>Serratia marcescens</i> A20019	8
<i>Enterobacter cloacae</i> A9659	8
<i>Enterobacter cloacae</i> A9656	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A9843A	63
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A21213	>63
<i>Haemophilus influenzae</i> A9833	-
<i>Haemophilus influenzae</i> A21522	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20931	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20929	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

<u>Organisme</u>	<u>Composé (N° de l'exemple)</u>
	<u>47</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> A9585	0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i> A9604	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> A9537	8
<i>Staph. aureus</i> +50% de Sérum A9537	32
<i>Staphylococcus aureus</i> A9606	16
<i>Staphylococcus aureus</i> A15097	32
<i>Streptococcus faecalis</i> A20688	>63
<i>Escherichia coli</i> A15119	32
<i>Escherichia coli</i> A20341-1	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i> A15130	63
<i>Klebsiella species</i> A20468	63
<i>Proteus mirabilis</i> A9900	32
<i>Proteus vulgaris</i> A21559	32
<i>Proteus morganii</i> A15153	63
<i>Proteus rettgeri</i> A21203	32
<i>Serratia marcescens</i> A20019	63
<i>Enterobacter cloacae</i> A9659	63
<i>Enterobacter cloacae</i> A9656	63
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A9843A	>63
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A21213	>63
<i>Haemophilus influenzae</i> A9833	-
<i>Haemophilus influenzae</i> A21522	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20931	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20929	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

Organisme	Composé (N° de l'exemple)		
	48	49	50
Streptococcus pneumoniae A9585	>125	1	32
Streptococcus pyogenes A9604	>125	16	32
Staphylococcus aureus A9537	>125	32	125
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	>63	>63	>63
Staphylococcus aureus A9606	>125	32	>125
Staphylococcus aureus A15097	>125	>125	>125
Streptococcus faecalis A20688	>125	>125	>125
Escherichia coli A15119	>125	>125	>125
Escherichia coli A20341-1	>125	>125	>125
Klebsiella pneumoniae A15130	>125	>125	>125
Klebsiella species A20468	>125	>125	>125
Proteus mirabilis A9900	>125	>125	>125
Proteus vulgaris A21559	>125	>125	>125
Proteus morganii A15153	>125	>125	>125
Proteus rettgeri A21203	>125	>125	>125
Serratia marcescens A20019	>125	>125	>125
Enterobacter cloacae A9659	>125	>125	>125
Enterobacter cloacae A9656	>125	>125	>125
Pseudomonas aeruginosa A9843A	>125	>125	>125
Pseudomonas aeruginosa A21213	>125	>125	>125
Haemophilus influenzae A9833	-	-	-
Haemophilus influenzae A21522	-	-	-
Bacteroides fragilis A20931	-	-	-
Bacteroides fragilis A20929	-	-	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/mlComposé (no de l'exemple)

<u>Organisme</u>	<u>51</u>	<u>52</u>	<u>53</u>	<u>54</u>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> A9585	63	16	4	32
<i>Streptococcus pyogenes</i> A9604	63	32	4	32
<i>Staphylococcus aureus</i> A9537	>63	63	>8	63
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	>32	>32	>32	>32
<i>Staphylococcus aureus</i> A9606	>63	63	63	>63
<i>Staphylococcus aureus</i> A15097	>63	63	>63	>63
<i>Streptococcus faecalis</i> A20688	>63	63	>63	>63
<i>Escherichia coli</i> A15119	>63	>63	63	63
<i>Escherichia coli</i> A20341-1	>63	>63	63	63
<i>Klebsiella pneumoniae</i> A15130	>63	>63	63	>63
<i>Klebsiella species</i> A20468	>63	>63	>63	>63
<i>Proteus mirabilis</i> A9900	63	>63	>63	63
<i>Proteus vulgaris</i> A21559	>63	>63	>63	>63
<i>Proteus morganii</i> A15153	>63	>63	>63	>63
<i>Proteus rettgeri</i> A21203	>63	63	32	63
<i>Serratia marcescens</i> A20019	>63	>63	>63	63
<i>Enterobacter cloacae</i> A9659	>63	>63	63	>63
<i>Enterobacter cloacae</i> A9656	>63	>63	63	63
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A9843A	63	63	63	63
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A21213	63	63	63	63
<i>Hemophilus influenzae</i> A9833	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> A21522	-	-	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20931	-	-	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i> A20929	-	-	-	-

Concentration inhibitrice minimale en µg/ml

Organisme	Composé (N° de l'exemple)	
	55	56
Streptococcus pneumoniae A9585	0,5	0,25
Streptococcus pyogenes A9604	0,5	0,25
Staphylococcus aureus A9537	0,5	0,25
Staph. aureus +50% de Sérum A9537	16	16
Staphylococcus aureus A9606	32	16
Staphylococcus aureus A15097	>63	>125
Streptococcus faecalis A20688	>63	125
Escherichia coli A15119	63	63
Escherichia coli A20341-1	>63	>125
Klebsiella pneumoniae A15130	>63	125
Klebsiella species A20468	>63	>125
Proteus mirabilis A9900	63	63
Proteus vulgaris A21559	63	125
Proteus morganii A15153	63	63
Proteus rettgeri A21203	63	63
Serratia marcescens A20019	63	125
Enterobacter cloacae A9659	>63	125
Enterobacter cloacae A9656	63	125
Pseudomonas aeruginosa A9843A	63	63
Pseudomonas aeruginosa A21213	63	125
Haemophilus influenzae A9833	-	-
Haemophilus influenzae A21522	-	-
Bacteroides fragilis A20931	-	-
Bacteroides fragilis A20929	-	-

Des composés représentatifs de la présente invention ont également été testés in vivo chez la souris et leurs valeurs de DP_{50} (dose de composé en mg/kg nécessaire pour protéger 50 % des souris traitées d'une infection autrement létale par un microorganisme) ont été déterminées vis-à-vis des organismes d'essai indiqués ci-après.

S. aureus A9537

	Composé	Nombre d'organismes pathogènes de S. aureus A 9537	Nbre de traitements	Voie de traitement	DP_{50} (mg/kg/traitement)
10	Composé de l'ex. 40	$7,8 \times 10^5$	2	IM	0,12
15	Composé de l'ex. 36	$6,6 \times 10^5$	2	IM	7,7
	Composé de l'ex. 38	$8,6 \times 10^5$	2	IM	1,0
20	Composé de l'ex. 51	8×10^5	2	IM	>5
	Composé de l'ex. 39	8×10^5	2	IM	0,04

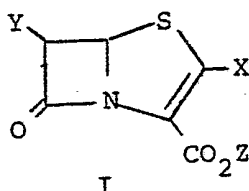
25 Les taux sanguins chez la souris après administration intramusculaire des composés représentatifs de la présente invention sont déterminés et reportés dans le tableau ci-dessous.

30	Taux sanguins chez la souris en $\mu\text{g/ml}$ après administration intramusculaire de 40 mg/kg de poids corporel							
	Composé	Nbre de minutes après l'administration						
	Composé de l'ex.	<u>10</u>	<u>20</u>	<u>30</u>	<u>45</u>	<u>60</u>	<u>90</u>	<u>120</u>
35	40	44,7	34,4	23,7	17,6	9,8	3,6	1

* Moyenne de 6 souris.

REVENDICATIONS

1. Composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



dans laquelle Z est un atome d'hydrogène ou un groupe ester protecteur aisément clivable ; X représente :

(a) un radical de formule :

(i) $-OR_a$, où R_a est un atome d'hydrogène ;

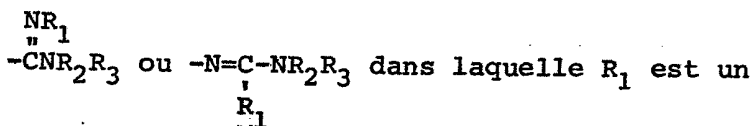
(ii) $-OR_b$, où R_b est un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle inférieur éventuellement substitué ou un groupe phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le noyau, les substituants du groupe alkyle consistant en un ou plusieurs radicaux halogéno, hydroxy, oxo, carboxy, carbalkoxy inférieur, carbamoyle, alkoxy inférieur, amino, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino, (alcanoyle inférieur)-amino, ou phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué et les substituants du noyau phényle ou hétérocyclique consistant en un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyle, oxo, (alkyle inférieur)-thio, amino, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino, (alcanoyle inférieur)-amino, alcanoyloxy inférieur, carboxy, carboxy(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo(alkyle inférieur) ; ou

(iii) $-OCOR_c$, où R_c est un radical amino, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino ou alkyle inférieur éventuellement substitué dont les substituants ont les définitions données en (ii) ; ou

(b) un radical aliphatique inférieur, cycloaliphatique inférieur ou (cycloaliphatique inférieur)-aliphatique

inférieur substitué ou un radical phényle, phényl-
(alkyle inférieur), hétérocyclique, hétérocyclo-
(alkyle inférieur) ou hétérocyclo-thio(alkyle
inférieur) substitué sur le noyau, les substituants
des groupes aliphatiques, cycloaliphatiques,
phényle ou hétérocycliques mentionnés ci-dessus
étant :

(i) un groupe de formule



atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou
phényle et R_2 et R_3 représentent chacun, indépendam-
ment, de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,
phényle ou benzyle ;

(ii) un groupe de formule -OR_d dans laquelle R_d est
un radical amino, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle
inférieur)-amino, alkyle inférieur substitué,
alcényle inférieur ou phényle, phényl-(alkyle infé-
rieur), hétérocyclique ou hétérocyclo-(alkyle infé-
rieur) éventuellement substitué sur le noyau, les
substituants des groupes alkyle, phényle et hétéro-
cycliques ayant les définitions données en (a) (ii) ;

(iii) un groupe de formule $\text{-O(CH}_2)_n\text{OR}_r$ dans laquelle n
est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et R_r
est un groupe alkyle inférieur éventuellement substi-
tué ou un groupe phényle ou hétérocyclique éventuel-
lement substitué sur le noyau, les substituants des
groupes alkyle, phényle ou hétérocycliques ayant la
définition donnée en (a) (ii) ;

(iv) un groupe de formule $\text{-OCOR}_r'$ dans laquelle R_r' est
un radical amino, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle
inférieur)-amino ou R_r à condition que R_r' ne
puisse pas être un groupe alkyle inférieur non
substitué ;

(v) un groupe de formule $\text{-OSO}_3\text{H}$;

- (vi) un groupe de formule $\overset{\text{O}}{\underset{\uparrow}{\text{P}}}(\text{OH})_2$;
 (vii) un groupe de formule $-\text{OSO}_2\text{R}_r$ dans laquelle R_r a la définition donnée en (b) (iii) ;

(viii) un groupe de formule $\overset{\text{O}}{\underset{\uparrow}{\text{P}}}(\text{OR}_e)(\text{OR}_r)$ dans laquelle R_e est un radical alkyle inférieur et R_r a la définition donnée en (b) (iii) ;

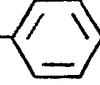
(ix) un groupe de formule $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_d$ dans laquelle n est égal à 0, 1 ou 2 et R_d a la définition donnée dans (b) (ii) ou représente, lorsque n est égal à

0, un groupe de formule $\overset{\text{NR}_4}{\text{C}}-\text{NR}_5\text{R}_6$ dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_5 et R_6 représentent chacun, indépendamment, de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur à condition — que R_d ne puisse pas être un groupe phényle non substitué ;

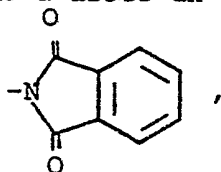
(x) un groupe de formule $-\text{COR}_f$ dans laquelle R_f est un radical amino- (alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur), di-(alkyle inférieur)amino-(alkyle inférieur), $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NR}_{17}\text{NR}_{18}$, $-\text{NHOR}_{19}$, $-\text{S}-\text{R}_{17}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{A}-\text{R}_e$ ou $-\text{NR}_e\text{R}_g$, où R_{17} , R_{18} et R_e sont des radicaux alkyle inférieurs, R_{19} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, A représente O, S, NH ou NCH_3 et n et R_g ont les définitions données en (b) (iii) et en (b) (viii) ;

(xi) un groupe de formule $-\text{PO}(\text{OR}_w)_2$ dans laquelle R_w est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ;

(xii) un groupe de formule $-\text{NHR}_h$ dans laquelle R_h est un radical phényle éventuellement substitué, hétérocyclique éventuellement substitué, $-\text{CH}=\text{NH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, alkoxy inférieur, amino (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino

- $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CS}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2$ -,
 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\overset{\text{S}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{NH}_2$, $-\overset{\text{S}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{NHCH}_3$, $-\overset{\text{S}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{NH}$ -,
 $-\overset{\text{NH}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{NR}_7\text{R}_8$ où R_7 et R_8 représentent chacun,
 5 indépendamment, un radical alkyle inférieur, phényle ou phényl-(alkyle inférieur),
 $-\overset{\text{NH}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{R}_9$ où R_9 est un radical alkyle inférieur, phényle ou phényl-(alkyle inférieur), ou
 10 $-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{R}_i$, où R_i est un radical amino-(alkyle inférieur), $-\text{NH}_2$, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino,
 15 $-\text{NH}$ -, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{R}_{10}$ où R_{10} est un radical alkyle inférieur ou un radical phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué, les substituants du radical phényle et du radical hétérocyclique étant définis en (a) (ii), un
 20 groupe $-\overset{\text{NH}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{NH}_2$, alkoxy inférieur,
 $-\text{OCH}_2$ -, $-\text{OCH}_2$ -- NO_2 ou
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;
 (xiii) un groupe de formule $-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{S}}}\text{C}-\text{R}_{11}$ dans laquelle R_{11}
 25 est un groupe alkyle inférieur substitué par un radical amino, (alkyle inférieur)-amino ou di-(alkyle inférieur)-amino ;
 (xiv) un groupe de formule $-\text{NR}_j\text{R}_k$ dans laquelle R_j est un radical alkyle inférieur et R_k est un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, hétérocyclique,
 30 que, amino ou $-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{R}_i$ dans lequel R_i a la définition donnée en (b) (xii), ou bien R_j et R_k forment

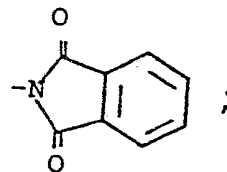
avec l'atome d'azote un groupe de formule :



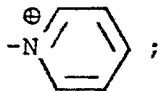
à condition que lorsque R_k est un groupe amino ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, R_j soit un groupe méthyle et à condition également que R_j et R_k ne puissent pas être tous deux un groupe alkyle inférieur,

- (xv) un groupe de formule $-\text{NH}_j\text{'R}_k\text{'}$ dans laquelle $R_j\text{'}$ est un radical alkoxy inférieur et $R_k\text{'}$ est un radical alkyle inférieur, hétérocyclique, amino(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur), di-(alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur) ou un radical de formule

$-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_i$ dans laquelle R_i a la définition donnée en (b) (xii), ou bien $R_j\text{'}$ et $R_k\text{'}$ forment avec l'atome d'azote un noyau :

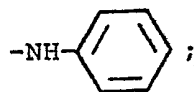


- (xvi) un groupe de formule $-\text{N}^+\text{R}_1\text{R}_m\text{R}_n$ dans laquelle R_1 , R_m et R_n représentent chacun, indépendamment, un groupe alkyle inférieur ou forment avec l'atome d'azote un noyau de formule :



- (xvii) un groupe de formule $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}_x$ dans laquelle R_x est un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le noyau, les substituants du noyau phényle ou du noyau hétérocyclique ayant les définitions données en (a) (ii) ;

- (xviii) un groupe de formule $-N=CR_xR_y$ dans laquelle R_y est un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le noyau, les substituants du noyau phényle et du noyau hétérocyclique ayant les définitions données en (a) (ii) et R_x ayant la définition donnée en (b) (xvii) ;
- (xix) un groupe de formule $=N-R_p$ dans laquelle R_p est un groupe hydroxy, alkoxy inférieur, amino, di-(alkyle inférieur)-amino ou :



- ou bien
- (xx) un groupe de formule $-C^{\text{NOH}}-(CH_2)_nNR_{15}R_{16}$ dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et R_{15} et R_{16} représentent chacun, indépendamment, de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; et

Y est un atome d'hydrogène ou un radical choisi dans le groupe comprenant :

- (a) un radical aliphatique inférieur, cycloaliphatique inférieur ou (cycloaliphatique inférieur)-aliphatique inférieur éventuellement substitué, les substituants consistant en un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy inférieur, phényloxy éventuellement substitué, hétérocycloxy éventuellement substitué, (alkyle inférieur)-thio éventuellement substitué, phénylthio éventuellement substitué, hétérocyclothio éventuellement substitué, mercapto, amino, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino, alcanoyloxy inférieur, (alcanoyloxy inférieur)-amino, phényle éventuellement substitué, hétérocyclique éventuellement substitué, carboxy, carbalkoxy inférieur, carbamoyle, N-(alkyle inférieur)-carbamoyle, N,N-di-(alkyle infé-

rieur)-carbamoyle, halogéno, cyano, oxo, thioxo,
 $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2$ -(alkyle inférieur), (alkyle
 inférieur)sulfinyle, nitro, phosphono, ou



où R_e et R_r ont les définitions données
 ci-dessus, les substituants du groupe alkylthio infé-
 rieur consistant en un ou plusieurs radicaux halogéno,
 hydroxy, alkoxy inférieur, amino, (alcanoyle inférieur)-
 amino ou phényle ou hétérocyclique éventuellement
 substitué, et les substituants du groupe phényle ou
 hétérocyclique consistant en un ou plusieurs radicaux
 hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur,
 halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyle (alkyle
 inférieur)-thio, amino, (alcanoyle inférieur)-amino,
 alcanoyloxy inférieur, carboxy, carboxy(alkyle
 inférieur), sulfo ou sulfo(alkyle inférieur) ;

(b) un radical de formule $-\text{OR}_s$ dans laquelle R_s représente
 un groupe alkyle inférieur ou alcanoyle inférieur
 éventuellement substitué ou un groupe phényle ou
 hétérocyclique éventuellement substitué, les substi-
 tuants des groupes alkyle et alcanoyle consistant en
 un ou plusieurs radicaux halogéno, hydroxy, alkoxy
 inférieur, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-
 amino, amino, oxo, (alcanoyle inférieur)-amino ou
 phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué
 et les substituants du groupe phényle ou hétérocyc-
 clique consistant en un ou plusieurs radicaux
 hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur,
 halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyle, alkylthio
 inférieur, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-
 amino, amino, (alcanoyle inférieur)-amino, alcanoyloxy
 inférieur, carboxy, carboxy(alkyle inférieur), sulfo
 ou sulfo-(alkyle inférieur) ;

(c) un radical de formule $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_s$ dans laquelle n est égal
 à 0, 1 ou 2 et R_s a la définition donnée ci-dessus

(d) un radical halogéno ; et

(e) un radical phényle ou hétérocyclique éventuellement

substitué dont les substituants consistent en un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, méthane-sulfonyle, (alkyle inférieur)-thio, amino, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino, (alcanoyloxy inférieur)-amino, alcanoyloxy inférieur, carboxy, carboxy(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo-(alkyle inférieur) ;

ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique de ces composés, à condition que lorsque Y est un atome d'hydrogène, X ne puisse pas être un groupe $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

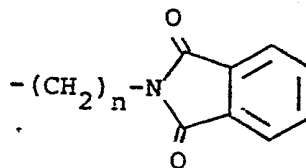
2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Y est un atome d'hydrogène.

3. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Y est un groupe alkyle en C_1 à C_6 éventuellement substitué par un groupe hydroxy.

4. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Y est un groupe α -hydroxyéthyle.

5. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que X représente :

(a) un groupe de formule :



dans laquelle $\underline{n}$ est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;

(b) un groupe de formule $-(\text{CH}_2)_{\underline{n}}\text{NHOH}$ dans laquelle $\underline{n}$ est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;

(c) un groupe de formule $-(\text{CH}_2)_{\underline{n}}\text{PO}(\text{O-alkyle en } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$ dans laquelle $\underline{n}$ est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;

(d) un groupe de formule $-(\text{CH}_2)_{\underline{n}}\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\underset{|}{\text{C}}}-(\text{alkyle en } \text{C}_1\text{-C}_6)$ dans laquelle $\underline{n}$ est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;

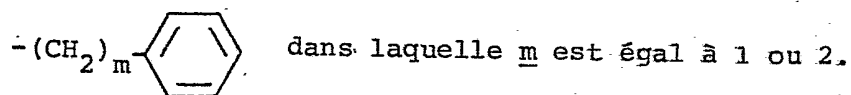
(e) un groupe de formule $-(\text{CH}_2)_{\underline{n}}\overset{\text{NH}_2}{\underset{|}{\text{N}}}=\text{CH}$, dans laquelle $\underline{n}$

est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;

(f) un groupe de formule $-(CH_2)_n \overset{\overset{O}{\parallel}}{OC} (CH_2)_m \overset{\overset{A}{\parallel}}{NR}^B$ dans laquelle n et m sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, égaux à 1 ou 2, et R^A et R^B représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ;

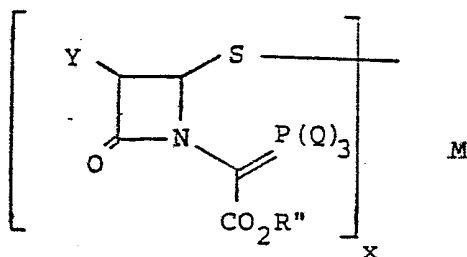
ou
(g) un groupe de formule $-(CH_2)_n \overset{\overset{NH}{\parallel}}{NHC}-R^C$, dans laquelle

n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et R^C est un groupe alkyle en C_1 à C_6 , un groupe phényle ou un groupe de formule :



6. Un composé intermédiaire choisi entre un composé

de formule :



dans laquelle Y est un atome d'hydrogène ou un radical choisi dans le groupe comprenant :

(a) un radical aliphatique inférieur, cycloaliphatique inférieur ou (cycloaliphatique inférieur)-aliphatique inférieur éventuellement substitué, ayant pour substituants au moins un radical hydroxy, alkoxy inférieur, phényloxy éventuellement substitué, hétérocycloxy éventuellement substitué, (alkyle inférieur)-thio éventuellement substitué, phényl-thio éventuellement substitué, hétérocyclo-thio éventuellement substitué, mercapto, amino, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino, alcanoyloxy inférieur, (alcanoyloxy inférieur)-amino,

- phényle éventuellement substitué, hétérocyclique éventuellement substitué, carboxy, carbalkoxy inférieur, carbamoyle ; un radical N-(alkyle inférieur)-carbamoyl, N,N-di(alkyle inférieur)-carbamoyl, halogéno, cyano, oxo, thioxo, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂-(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-sulfinyle, nitro, phosphono ou -OP(OR_e)(OR_r) où R_e et R_r ont les définitions données ci-dessus, les substituants du groupe (alkyle inférieur)-thio étant un ou plusieurs radicaux tels que halogéno, hydroxy, alkoxy inférieur, amino, (alcanoyl inférieur)-amino ou un radical phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué et les substituants des radicaux phényle ou hétérocycliques ci-dessus comprenant un ou plusieurs radicaux tels que hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyl, (alkyle inférieur)-thio, amino, (alcanoyl inférieur)-amino, (alcanoyl inférieur)-oxy, carboxy, carboxy-(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo-(alkyle inférieur) ;
- (b) un radical de formule -OR_s dans laquelle R_s est un radical alkyle inférieur ou alcanoyl inférieur éventuellement substitué ou un radical phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué, les substituants portés par les radicaux alkyle et alcanoyl consistant en un ou plusieurs radicaux halogéno, hydroxy, alkoxy inférieur, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino, amino, oxo, (alcanoyl inférieur)-amino, phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué et les substituants du groupe phényle ou du groupe hétérocyclique consistant en un ou plusieurs radicaux tels que hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyl, (alkyle inférieur)-thio, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino,

amino, (alcanoyle inférieur)-amino, (alcanoyle inférieur)-oxy, carboxy, carboxy-(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo-(alkyle inférieur) ;

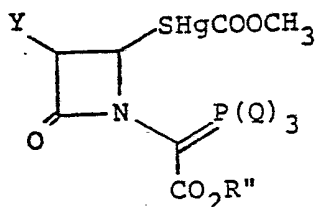
(c) un radical de formule $-S(O)_n R_s$ dans laquelle n est égal à 0, 1 ou 2 et R_s a la définition donnée ci-dessus ;

(d) un radical halogéno ; et

(e) un radical phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué dont les substituants consistent en un ou plusieurs radicaux tels qu'hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyle, (alkyle inférieur)-thio, amino, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino, (alcanoyle inférieur)-amino, (alcanoyle inférieur)-oxy, carboxy, carboxy-(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo-(alkyle inférieur) ; .

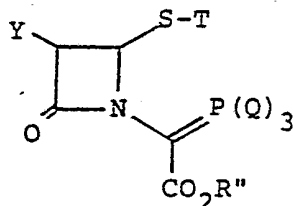
Q est un radical phényle ou alkyle inférieur, R" est un groupe ester aisément clivable $\underline{x}$ est égal à 1 ou 2 et M représente

Cu(II), Pb(II) ou Hg(II) lorsque $\underline{x}$ est égal à 2 ou Ag(I) lorsque $\underline{x}$ est égal à 1 ; et un composé de formule :



dans laquelle Y, Q et R" ont les définitions données ci-dessus.

7. Un composé intermédiaire de formule :



dans laquelle Y est un atome d'hydrogène ou un radical choisi

dans le groupe comprenant :

- (a) un radical aliphatique inférieur, cyclo-aliphatique inférieur ou (cycloaliphatique inférieur)-aliphatique inférieur éventuellement substitué, dont les substituants consistent en un ou plusieurs radicaux tels qu'hydroxy, alkoxy inférieur, phényloxy éventuellement substitué, hétérocyclo-oxy éventuellement substitué, (alkyle inférieur)-thio éventuellement substitué, phénylthio éventuellement substitué, hétérocyclo-thio éventuellement substitué, mercapto, amino, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino, (alcanoyle inférieur)-oxy, (alcanoyle inférieur)-amino, phényle éventuellement substitué, hétérocyclique éventuellement substitué, carboxy, carbalkoxy inférieur, carbamoyle ; un radical N-(alkyle inférieur)-carbamoyle, N,N-di(alkyle inférieur)-carbamoyle, halogéno, cyano, oxo, thioxo, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2$ -(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-sulfinyle, nitro, phosphono, ou
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ -\text{OP}(\text{OR}_e)(\text{OR}_r) \end{array}$$
 où R_e et R_r ont les définitions données ci-dessus, les substituants du groupe (alkyle inférieur)thio consistant en un ou plusieurs radicaux tels qu'halogéno, hydroxy, alkoxy inférieur, amino, (alcanoyle inférieur)-amino ou phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué et les substituants portés par les groupes phényle et hétérocycliques ci-dessus consistant en un ou plusieurs radicaux tels qu'hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyle, (alkyle inférieur)thio, amino, (alcanoyle inférieur)-amino, alcanoyloxy inférieur, carboxy, carboxy-(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo-(alkyle inférieur) ;
- (b) un radical de formule $-\text{OR}_s$ dans laquelle R_s est un radical alkyle inférieur ou alcanoyle inférieur éventuellement substitué ou un radical phényle ou

- hétérocyclique éventuellement substitué, les substituants des radicaux alkyle et alcanoyloxy consistant en un ou plusieurs radicaux tels qu'halogéno, hydroxy, alkoxy inférieur, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino, amino, oxo, (alcanoyloxy inférieur)-amino ou un radical phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué et les substituants des radicaux phényle ou hétérocycliques consistant en un ou plusieurs radicaux tels qu'hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyl, (alkyle inférieur)-thio, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino, amino, (alcanoyloxy inférieur)-amino, alcanoyloxy inférieur, carboxy, carboxy-(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo-(alkyle inférieur) ;
- (c) un radical de formule $-S(O)_n R_s$ dans laquelle n est égal à 0, 1 ou 2 et R_s a la définition donnée ci-dessus ;
- (d) est un radical halogéno ; et
- (e) un radical phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué dont les substituants consistent en un ou plusieurs radicaux tels qu'hydroxy, alkoxy inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, méthanesulfonyl, (alkyle inférieur)-thio, amino, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino, (alcanoyloxy inférieur)-amino, alcanoyloxy inférieur, carboxy, carboxy(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo-(alkyle inférieur) ;
- Q est un groupe phényle ou alkyle inférieur, R'' est un groupe ester aisément clivable et T est un groupe de
- formule $\begin{array}{c} C_6H_5 \\ | \\ -C-C_6H_5 \\ | \\ C_6H_5 \end{array}$ ou de formule $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-X \end{array}$ dans laquelle X
- représente :

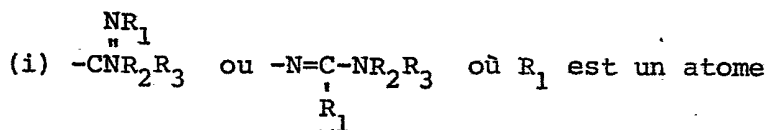
(a) un radical de formule :

(i) $-OR_a$ dans laquelle R_a est un atome d'hydrogène ;

(ii) $-OR_b$ dans laquelle R_b est un atome d'hydrogène,
ou un radical hydroxy, alkyle inférieur éventuel-
lement substitué ou phényle ou hétérocyclique
éventuellement substitué sur le noyau, les
substituants du groupe alkyle consistant en un
ou plusieurs radicaux tels qu'halogéno, hydroxy,
oxo, carboxy, carbalkoxy inférieur, carbamoyle,
alkoxy inférieur, amino, (alkyle inférieur)-amino,
di(alkyle inférieur)-amino, (alcanoyle inférieur)-
amino ou phényle ou hétérocyclique éventuelle-
ment substitué et les substituants des noyaux
phényle ou hétérocycliques consistant en un ou
plusieurs radicaux tels qu'hydroxy, alkoxy
inférieur, halogéno, alkyle inférieur, halogén-
alkyle inférieur, méthanesulfonyle, oxo, (alkyle
inférieur)-thio, amino, (alkyle inférieur)-amino,
di-(alkyle inférieur)-amino, (alcanoyle inférieur)-
amino, alcanoyloxy inférieur, carboxy, carboxy-
(alkyle inférieur), sulfo ou sulfo-(alkyle infé-
rieur) ; ou

(iii) $-OCOR_c$ dans laquelle R_c est un radical amino,
(alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-
amino ou alkyle inférieur éventuellement subs-
titué dont les substituants ont les définitions
données en (ii) ; ou

(b) un radical aliphatique inférieur, cycloaliphatique
inférieur ou (cycloaliphatique inférieur)-aliphatique
inférieur substitué ou un radical phényle, phényl-
(alkyle inférieur), hétérocyclique, hétérocyclo-
(alkyle inférieur) ou hétérocyclothio-(alkyle inférieur)
substitué sur le noyau, les substituants des groupes alipha-
tiques, cycloaliphatiques, phényle ou hétérocycliques men-
tionnés ci-dessus, comprenant des radicaux de formule :

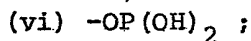
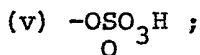


d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou phényle et R_2 et R_3 représentent chacun, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical inférieur, phényle ou benzyle ;

(ii) $-\text{OR}_d$, où R_d est un radical amino, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino, alkyle inférieur ou alcényle inférieur éventuellement substitué ou phényle, phényl-(alkyle inférieur), hétérocyclique ou hétérocyclo-(alkyle inférieur) éventuellement substitué sur le noyau, les substituants des groupes alkyle, phényle et hétérocycliques ayant les définitions données en (a) (ii) ;

(iii) $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_r$ où n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et R_r est un groupe alkyle inférieur éventuellement substitué ou un groupe phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le noyau, les substituants des groupes alkyle, phényle ou hétérocycliques ayant les définitions données en (a) (ii) ;

(iv) $-\text{OCOR}_r'$ où R_r' est un radical amino, (alkyle inférieur)-amino, di-(alkyle inférieur)-amino ou R_r' , à condition que R_r' ne puisse pas être un radical alkyle inférieur non substitué ;



(vii) $-\text{OSO}_2\text{R}_r$ où R_r a la définition donnée en (b) (iii) ;

(viii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{OP}(\text{OR}_e)(\text{OR}_r) \end{array}$ où R_e est un radical alkyle inférieur et R_r a la définition donnée en (b) (iii) ;

- (ix) $-S(O)_n R_d$ où n est égal à 0, 1 ou 2 et R_d a la définition donnée en (b) (ii) ou représentée, lorsque n est égal à 0, un groupe
- $$\begin{array}{c} \text{NR}_4 \\ | \\ \text{C} \end{array}$$
- de formule $-\text{C}-\text{NR}_5\text{R}_6$ où R_4 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur et R_5 et R_6 représentent chacun, indépendamment, de l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, à condition que R_d ne puisse pas être un groupe phényle non substitué ;
- (x) $-\text{COR}_f$, où R_f est un radical amino(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-amino-(alkyle inférieur), di-(alkyle inférieur)-amino(alkyle inférieur), $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NR}_{17}\text{NR}_{18}$, $-\text{NHOR}_{19}$, $-\text{S}-\text{R}_{17}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{A}-\text{R}_e$ ou $-\text{NR}_e\text{R}_g$ où R_{17} , R_{18} et R_e sont des radicaux alkyle inférieurs, R_{19} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, A est un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe NH ou NCH_3 et n et R_g ont les définitions données en (b) (iii) et (b) (viii) ;
- (xi) $-\text{PO}(\text{OR}_w)_2$ où R_w est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;
- (xii) $-\text{NHR}_h$ où R_h est un radical phényle éventuellement substitué, hétérocyclique éventuellement substitué, $-\text{CH}=\text{NH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, alkoxy inférieur, amino, (alkyle inférieur)-amino, di(alkyle inférieur)-amino, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CS}_2\text{CH}_3$,
- $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CNH}_2$,
 S
 $||$
 $-\text{CNHCH}_3$, $-\text{C}-\text{NH}$ -, $-\text{C}-\text{NR}_7\text{R}_8$ où R_7 et R_8 représentent chacun, indépendamment, un radical alkyle inférieur, phényle ou
- $$\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{C} \end{array}$$
- phényl-(alkyle inférieur), $-\text{C}-\text{R}_9$ où R_9 est un radical alkyle inférieur, phényle ou

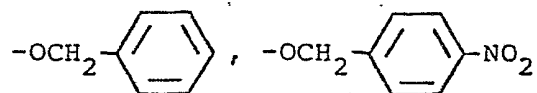
phényl-(alkyle inférieur) ou un radical

$\overset{\text{O}}{\parallel}$
 $-\text{C}-\text{R}_1$ où R_1 est un radical amino-(alkyle inférieur), $-\text{NH}_2$, (alkyle inférieur)-amino,

di-(alkyle inférieur)-amino, $-\text{NH}-$ ,

$\overset{\text{O}}{\parallel}$
 $-\text{NH}-\text{C}-\text{R}_{10}$ où R_{10} est un radical alkyle inférieur ou phényle ou hétérocyclique éventuellement substitué, les substituants phényle et hétérocycliques ayant les définitions données en (a) (ii), un radical

NH
 $-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2$, alkoxy inférieur,

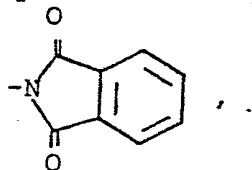


ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;

(xiii) $\overset{\text{O}}{\parallel}$
 $-\text{S}-\text{C}-\text{R}_{11}$ où R_{11} est un radical alkyle inférieur substitué par un radical amino, (alkyle inférieur)-amino ou di(alkyle inférieur)-amino,

(xiv) $-\text{NR}_j\text{R}_k$ où R_j est un radical alkyle inférieur et R_k est un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, hétérocyclique, amino ou

$\overset{\text{O}}{\parallel}$
 $-\text{C}-\text{R}_1$ où R_1 a la définition donnée en (b) (xii) ou bien, en association avec l'atome d'azote, R_j et R_k représentent un groupe de formule :

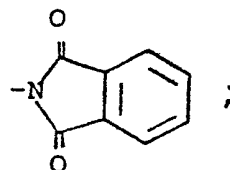


à condition que, lorsque R_k est un radical amino ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, R_j soit un radical méthyle et à condition également que R_j et R_k ne puissent pas être ensemble un radical

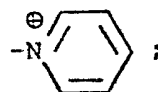
alkyle inférieur,

- (xv) $-NR_j'R_k'$ où R_j' est un radical alkoxy inférieur et R_k' est un radical alkyle inférieur, hétérocyclique, amino-(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-amino(alkyle inférieur), di-(alkyle inférieur)-amino(alkyle inférieur)

ou $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_i$ où R_i a la définition donnée en (b) (xii) ou bien, en association avec l'atome d'azote, R_j' et R_k' représentent un groupe de formule:



- (xvi) $-NR_1R_mR_n$ où R_1 , R_m et R_n représentent chacun, indépendamment, un radical alkyle inférieur ou forment avec l'atome d'azote un groupe de formule :

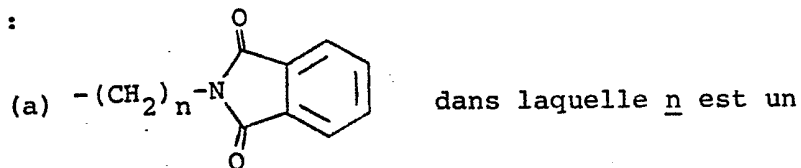


- 15 8. Composé intermédiaire suivant la revendication 7, caractérisé en ce Y est un atome d'hydrogène ou un groupe éthyle ou α -hydroxyéthyle et T est un groupe



- 20 9. Composé intermédiaire suivant la revendication 7, caractérisé en ce que Y est un atome d'hydrogène ou un groupe

α -hydroxyéthyle et T est un groupe $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-X$, où X est un radical de formule :



nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;

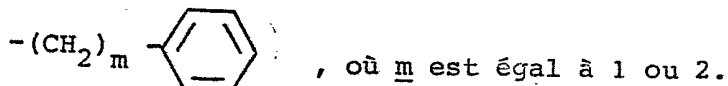
- (b) $-(CH_2)_n NHOH$ dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;
- (c) $-(CH_2)_n PO(O-(alkyle\ en\ C_1-C_6))_2$ dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;

- 5 (d) $-(CH_2)_n \overset{NH}{\underset{|}{N}}H-C-(alkyle\ en\ C_1-C_6)$ où n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;

- (e) $-(CH_2)_n \overset{NH_2}{\underset{|}{N}}=CH$ dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 ;

- 10 (f) $-(CH_2)_n \overset{O}{\underset{|}{C}}(CH_2)_m \overset{A}{N}R^A \overset{B}{R}^B$ dans laquelle n et m sont égaux chacun, indépendamment, à 1 ou 2 et R^A et R^B représentent chacun, indépendamment, de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; ou

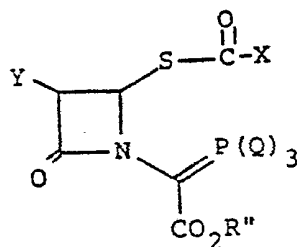
- (g) $-(CH_2)_n \overset{NH}{\underset{|}{N}}HCR^C$ dans laquelle n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6 et R^C est un radical alkyle en C_1 à C_4 , phényle ou



10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, comme ingrédient actif, un composé suivant
- 20 l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou un sel acceptable du point de vue pharmaceutique ou un ester aisément cli-
vable de ce composé en association avec un support ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique.

11. Procédé pour combattre des infections bactérien-
25 nes, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer à un hôte infecté une quantité, suffisante pour combattre l'infection, d'une composition pharmaceutique suivant la revendication 10.

12. Procédé de production d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il consiste à cycliser un composé de formule :



(dans laquelle Q est un groupe phényle ou alkyle inférieur, R¹¹ est un groupe ester aisément éliminable et X et Y ont les définitions données ci-dessus) dans un solvant organique inerte à une température allant d'une valeur juste supérieure
 5 à la température ambiante à la température de reflux du solvant, à éliminer, par des opérations connues, le groupe ester éliminable et, le cas échéant, d'autres groupes protecteurs ; et si Y est un atome d'hydrogène, et lorsque cela est désirable, à convertir le produit en tout autre produit désiré dans
 10 la formule duquel Y n'est pas un atome d'hydrogène, par traitement dudit produit avec un électrophile correspondant dans un solvant inerte en présence d'une base forte.