

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

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

2 562 074

②1 N° d'enregistrement national :

85 04552

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 499/06, 499/44.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 27 mars 1985.

③0 Priorité : JP, 27 mars 1984, n° 60166.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 40 du 4 octobre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : OTSUKA KAGAKU KA-
BUSHIKI KAISHA, société régie par les lois en vigueur au
Japon. — JP.

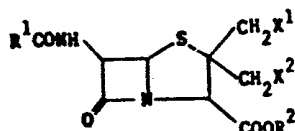
⑦2 Inventeur(s) : Sigeru Torii, Hideo Tanaka, Michio Sa-
saoka, Takashi Shiroy et Seiryu Uto.

⑦3 Titulaire(s) :

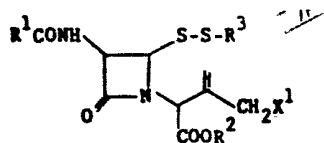
⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Orès.

⑤4 Procédé de préparation de dérivés de 2,2-bishalométhylpénème.

⑤7 La présente invention est relative à un procédé de prépa-
ration de dérivés de 2,2-bishalométhylpénème.
Le dérivé de formule générale I ci-après :



se prépare en soumettant le dérivé de formule II ci-après :



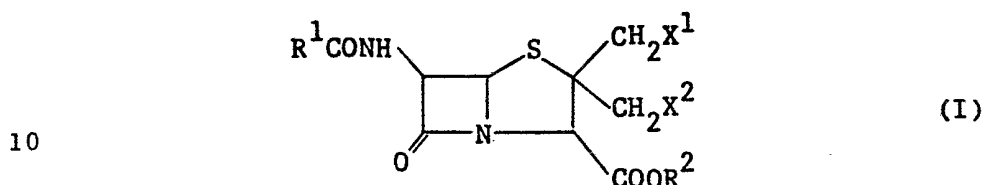
à une réaction électrolytique dans un solvant en présence d'un
acide halogéné ou d'un halogénure.

FR 2 562 074 - A1

D

La présente invention est relative à un procédé de préparation de dérivés de 2,2-bishalométhylpénème.

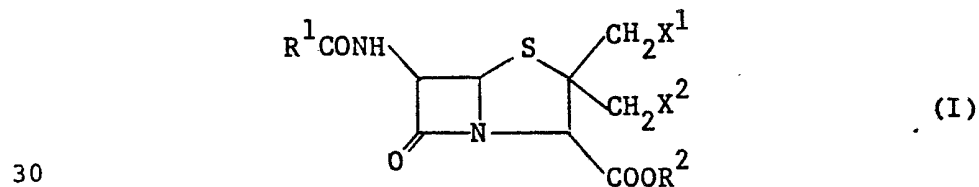
Des dérivés de 2,2-bishalométhylpénème obtenus conformément au procédé de la présente invention sont représentés par la formule ci-après :



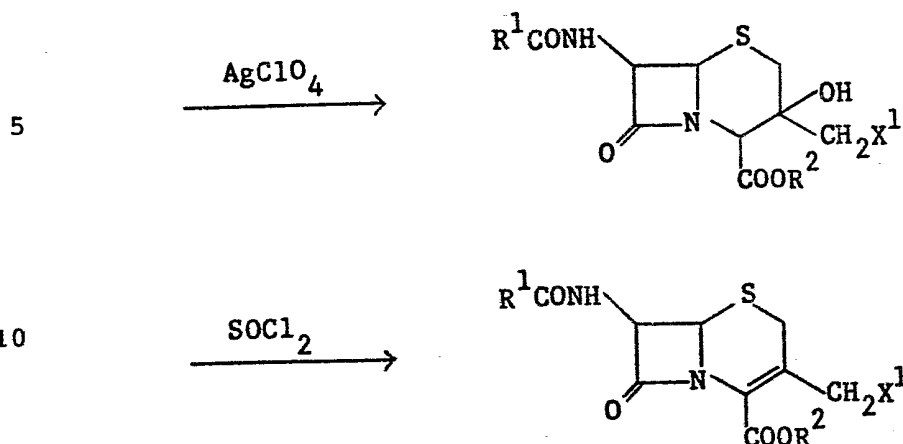
dans laquelle R¹ est un groupe alcoyle inférieur, aryle, aryl-méthyle, arylcarbonyle ou aryloxyméthyle, R² représente un
15 groupe protégeant le radical carboxy et X¹ et X² sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'halogène.

Le dérivé de 2,2-bishalométhylpénème de formule (I) peut être converti en un composé de type céphalosporine,
20 par exemple selon le procédé qui est décrit dans J. Org. Chem. 45 (16), 3205, (1980) illustré ci-après et il est donc un important composé en tant qu'intermédiaire pour la préparation des composés de type céphalosporine :

25

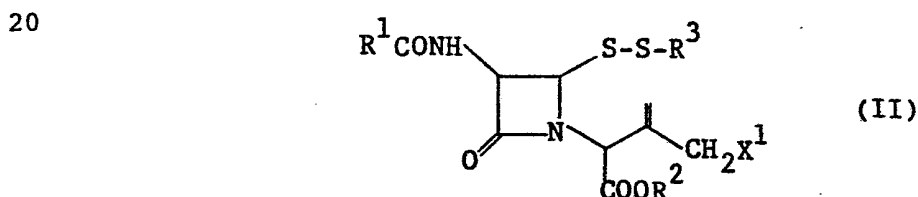


35



15 Dans les formules ci-dessus R^1 , R^2 , X^1 et X^2 sont tels que définis plus haut.

Jusqu'à maintenant, les dérivés de 2,2-bishalométhylpénam de formule (I) étaient produits, par exemple, par la réaction du brome avec un disulfure de formule



25 où R^1 , R^2 et X^1 sont tels que définis plus haut et R^3 représente un groupe aryle ou hétérocyclique [Heterocycles, 10, 99 (1978)]. Lorsqu'on met en oeuvre le procédé classique, cependant, il faut utiliser du brome extrêmement nocif et dont l'odeur est irritante, et l'on recueille les dérivés de

30 2,2-bishalométhylpénam de formule (I) avec des rendements assez élevés, mais pas complètement satisfaisants, si bien que le procédé classique ne convient pas parfaitement pour une utilisation industrielle.

35 La présente invention a pour objet de fournir un

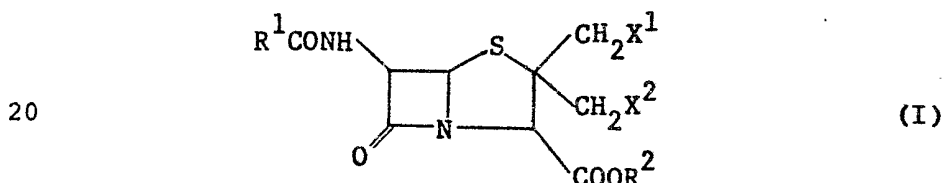
procédé avantageux à l'échelle industrielle pour la préparation des dérivés de 2,2-bishalométhylpénane de formule (I), qui est dépourvu des inconvénients du procédé classique.

La présente invention a pour autre objet de fournir un procédé de préparation des dérivés de 2,2-bishalométhylpénane ci-dessus, ne nécessitant pas l'utilisation d'un réactif comme le brome qui pose des problèmes de manipulation dans le procédé classique.

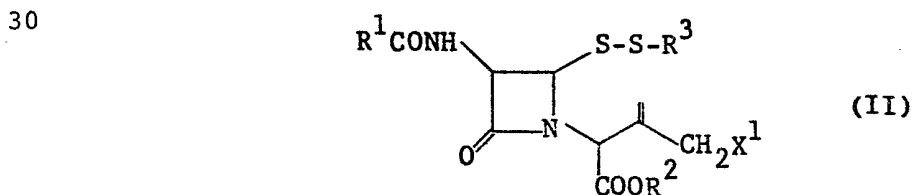
La présente invention fournit aussi un procédé de préparation de dérivés de 2,2-bishalométhylpénane ci-dessus avec des rendements élevés.

Ces objets et d'autres, apparaîtront à la lecture de la présente description.

La présente invention fournit un procédé de préparation d'un dérivé de 2,2-bishalométhylpénane représenté par la formule ci-après :



dans laquelle R¹ est un groupe alcoyle inférieur, aryle, arylméthyle, arylcarbonyle ou aryloxyméthyle, R² représente un groupe protégeant la fonction carboxy et X¹ et X² sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, selon lequel un disulfure représenté par la formule ci-après :



dans laquelle R^1 , R^2 et X^1 sont tels que définis plus haut et R^3 est un groupe aryle ou hétérocyclique, est soumis à une réaction électrolytique dans un solvant, en présence d'un acide halogéné et/ou d'un halogénure, qui peuvent introduire l'atome d'halogène représenté par X^2 dans le composé de formule (I).

Conformément au procédé de la présente invention, on peut préparer le dérivé de 2,2-bishalométhylpénane désiré de formule (I) selon une procédure simple et avec des rendements élevés. Le procédé ne requiert pas l'utilisation du brome et est donc dépourvu des inconvénients associés à l'emploi du brome. Le procédé de la présente invention est donc un procédé extrêmement avantageux pour la préparation industrielle des dérivés de 2,2-bishalométhylpénane (I).

A propos de R^1 , des groupes alcoyles inférieurs sont par exemple, des groupes alcoyles à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 6 atomes de carbone, comme les groupes méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, pentyle, hexyle et similaires. Des groupes aryles sont par exemple, des groupes phényles éventuellement substitués par exemple avec un radical nitro, un atome d'halogène, un groupe alcoxy en C_1 à 4, alcoyl (en C_1 à 4)-carbonyloxy ou hydroxy, comme les groupes phényle, p-nitrophényle, p-chlorophényle, p-méthoxyphényle, p-acétoxyphényle, p-hydroxyphényle, etc.. ; α -naphtyle et β -naphtyle, et similaires. Des groupes arylméthyles sont par exemple, ceux dans lesquels un groupe méthylène ou méthine est lié à une ou deux des groupes aryles mentionnés ci-dessus et le groupe méthylène peut être substitué avec un radical hydroxy, amino, acyl(en C_1 à 10)amino (comme acétylamino, butyrylamino, benzoylamino, etc..), un groupe acide sulfonique ou carboxylique. Des groupes arylméthyles typiques sont par exemple les radicaux benzyle, p-nitrophénylméthyle, p-chlorophénylméthyle, p-méthoxyphénylméthyle, diphénylméthyle, p-acétoxyphénylméthyle, phénylhydroxyméthyle, phénylaminométhyle, p-hydroxyphénylaminométhyle, phényl(acétylamino)méthyle, p-hydroxyphényl-

(benzoylamino)méthyle, phénylsulfométhyle, phénylcarbamoyl-méthyle et similaires. Des groupes arylcarbonyles sont par exemple, des groupes benzoyles éventuellement substitués avec un atome d'halogène, un radical hydroxy ou alcoxy en C_1 à 4 sur le noyau phényle, comme les groupes benzoyle, p-chlorobenzoyle, p-hydroxybenzoyle, p-méthoxybenzoyle et similaires. Des groupes aryloxyméthyles sont par exemple, des groupes phénoxyméthyles éventuellement substitués avec un atome d'halogène, un radical hydroxy ou nitro sur le noyau phényle, comme les groupes phénoxyméthyle, p-nitrophénoxyméthyle, p-chlorophénoxyméthyle, p-bromophénoxyméthyle, p-hydroxyphénoxyméthyle et similaires.

D'utiles groupes protégeant le radical carboxy représentés par R^2 ne sont pas particulièrement limités et l'on peut utiliser l'un quelconque de ceux qui sont mentionnés dans le chapitre 5 de "Protective Groups in Organic Synthesis" par Theodora W. Greene. Des groupes utiles pour la protection du radical carboxy sont typiquement, des groupes méthyle, éthyle, propyle, ter-butyle, trichloroéthyle, méthoxyméthyle, méthoxyéthoxyméthyle, i-propoxyméthyle, 1-méthoxycarbonyl-2-oxopropyle, benzyle, o-nitrobenzyle, p-nitrobenzyle, o,p-dinitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, triméthoxybenzyle, triméthoxydichlorobenzyle, pipéronyle, diphénylméthyle, bis-(p-méthoxyphényl)méthyle, ditolylméthyle, phényl-p-méthoxyphénylméthyle, phénacyle, p-bromophénacyle, benzyloxyméthyle, trityle, α -diphényléthyle, α -p-méthoxyphényléthyle, α -p-méthoxyphényl- β -trichloroéthyle, cumyle, fluorényle, etc..

En ce qui concerne R^3 , des groupes aryles sont par exemple, des groupes phényles éventuellement substitués avec un radical alcoyle en C_1 à 4, alcoxy en C_1 à 4, nitro, un atome d'halogène, etc.. comme les groupes phényle, tolyle, xylyle, p-méthoxyphényle, p-nitrophényle, o-nitrophényle, 2,4-dinitrophényle, p-chlorophényle, p-bromophényle, p-iodophényle, pentachlorophényle et similaires. Des groupes hétérocycliques sont par exemple, des groupes thiazol-2-yles

éventuellement substitués avec un radical alcoyle en C₁ à 4 ou phényle, comme des groupes thiazol-2-yle, 4-méthylthiazol-2-yle, 5-méthylthiazol-2-yle, 4-phénylthiazol-2-yle, 5-phénylthiazol-2-yle et similaires ; des groupes thiadiazol-2-yles

5 éventuellement substitués avec des radicaux alcoyle en C₁ à 4, phényle, alcoxy en C₁ à 4 ou alcoxy (en C₁ à 4)-carbonyle, comme les groupes thiadiazol-2-yle, 5-méthylthiadiazol-2-yle, 5-phénylthiadiazol-2-yle, 5-méthoxycarbonylthiadiazol-2-yle, 5-méthoxythiadiazol-2-yle et similaires ; des groupes

10 benzothiazol-2-yle éventuellement substitués avec des radicaux alcoyle en C₁ à 4, alcoxy en C₁ à 4, nitro ou un atome d'halogène, comme les groupes benzothiazol-2-yle, 4-méthylbenzothiazol-2-yle, 6-méthylbenzothiazol-2-yle, 5-méthoxybenzothiazol-2-yle, 6-nitrobenzothiazol-2-yle, 5-chlorobenzothiazol-2-yle et similaires ; des groupes benzoxazol-2-yle

15 éventuellement substitués avec des groupes alcoyles en C₁ à 4, alcoxy en C₁ à 4, phényle ou un atome d'halogène, comme des groupes benzoxazol-2-yle, 4-méthylbenzoxazol-2-yle, 6-phénylbenzoxazol-2-yle, 5-méthoxybenzoxazol-2-yle, 5-chlorobenzoxazol-2-yle, et similaires ; des groupes benzoimidazol-2-yles éventuellement substitués avec un radical alcoyle en C₁ à 4 ou un atome d'halogène, comme les groupes benzoimidazol-2-yle, 5-méthylbenzoimidazol-2-yle, 6-chlorobenzoimidazol-2-yle et similaires ; des groupes pyrimidin-2-yle éventuellement substitués avec un radical alcoyle en C₁ à 4, comme les groupes

20 pyrimidin-2-yle, 5-méthylpyrimidin-2-yle et similaires ; le groupe pyridyle, etc...

Des atomes d'halogène représenté par X¹ et X² ou indiqués en tant que substituants pour les groupes mentionnés plus

30 haut représentés par R¹ à R³, sont par exemple, des atomes de chlore, de brome, d'iode, etc...

Les disulfures (II) utilisés comme matières de départ dans la présente invention, sont tous des composés connus, et ils peuvent être facilement préparés, par exemple selon le

35 procédé qui est décrit dans la publication du brevet japonais, non examiné, N° 85894/1983.

La réaction électrolytique de la présente invention est généralement conduite dans un solvant convenable. Celui-ci n'est pas particulièrement limité, mais on préfère des solvants organiques. Conformément à la présente invention, 5 il est plus avantageux d'utiliser un mélange d'eau et d'un solvant organique, parce qu'un mélange peut dissoudre non seulement le disulfure (II) de départ, mais également l'acide halogéné et/ou le sel halogéné et que la tension terminale requise pour le passage du courant électrique nécessaire peut 10 être réduite. Des solvants organiques utiles sont par exemple, des nitriles en C_1 à 6 comme l'acétonitrile, le propionitrile, le valéronitrile et similaires; des éthers dialcoyliques en C_2 à 6 comme l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique et similaires ; des éthers cycliques comme le 15 tétrahydrofuranne, le dioxanne et similaires ; des hydrocarbures halogénés en C_1 à 4 comme le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et similaires ; des cétones comprenant des groupes alcoyles en C_1 à 4, comme l'acétone, la méthyléthylcétone, 20 la diéthylcétone et similaires ; des esters d'acide gras en C_1 à 6 avec des alcools aliphatiques en C_1 à 6, comme le formate d'éthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate de méthyle et similaires. Des solvants organiques particulièrement préférés sont l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne et le dichlorométhane. Les solvants organiques sont utilisés seuls ou en 25 mélange dans le procédé de la présente invention. La quantité d'eau devant être mélangée au solvant organique varie avec la nature du solvant organique à utiliser dans la réaction et elle peut être convenablement déterminée dans une large gamme. 30 Lorsqu'on doit utiliser un solvant organique hydrophile, comme l'acétonitrile, l'acétone, le dioxanne, le tétrahydrofuranne et similaires, on emploie de préférence une quantité d'eau représentant environ 1 à 100 % en poids et plus avantageusement environ 2 à 10 % en poids du solvant organique. 35 Lorsqu'on doit employer un solvant organique hydro-

phobe, comme l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme et similaires, on utilise de préférence une quantité d'eau représentant de préférence d'environ 10 à 500 % et plus avantageusement d'environ 30 à 70 % en poids du solvant organique.

Conformément à la présente invention, il est nécessaire que l'acide halogéné et/ou le sel halogéné soient présents dans le système de réaction. L'acide halogéné et/ou le sel halogéné peuvent introduire l'atome d'halogène représenté par X^2 . Des acides halogénés sont par exemple, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique et l'acide iodhydrique. D'utiles halogénures dans le procédé de la présente invention, comprennent des sels de métal alcalin ou des sels de métal alcalino-terreux des acides halogénés ci-dessus. Des sels halogénés préférés sont par exemple, $MgCl_2$, $MgBr_2$, $LiCl$, $LiBr$, KBr , $NaCl$, $NaBr$, LiI , NaI , MgI_2 , KI , etc.. La quantité d'acide halogéné et/ou de sel halogéné à mettre en oeuvre n'est pas particulièrement limitée et elle peut varier dans une large mesure. Elle représente en général au moins environ 1 mole, de préférence environ 1,1 à 1,3 mole par mole de disulfure (II) servant de matière de départ.

La réaction électrolytique de la présente invention peut être conduite dans une cellule électrolytique, qui est divisée ou non en une chambre anodique et en une chambre cathodique. On utilise des électrodes couramment mises en oeuvre pour des réactions électrolytiques. Des anodes sont par exemple en platine, acier inoxydable, carbone, oxyde de fer et similaires. L'anode peut aussi être constituée de titane ayant subi un traitement de surface avec du platine, de l'iridium, du ruthénium et similaires. Des cathodes peuvent être en plomb, cuivre, nickel, acier inoxydable, platine, carbone, etc..

L'électrolyse conforme au procédé de la présente invention peut être réalisée soit à une tension contrôlée, soit à une densité de courant constante. On préfère cependant

effectuer l'électrolyse à une densité de courant constante, du point de vue de la simplicité de l'appareil d'électrolyse et de la facilité de fonctionnement. L'électrolyse est habituellement réalisée à une densité de courant d'environ 5 1 à 500 mA/cm², de préférence d'environ 5 à 50 mA/cm². La quantité d'électricité à envoyer pour la réaction électrolytique de la présente invention n'est pas précise et elle varie en fonction de la configuration de la cellule électrolytique, de la nature des électrodes, de la nature des 10 disulfures (II) servant de matières de départ, de la nature des solvants organiques, de la température de réaction, etc.. En général, la quantité d'électricité est d'au moins 2 F (Farads), de préférence d'environ 2 à environ 20 F, par mole de matière de départ (II).

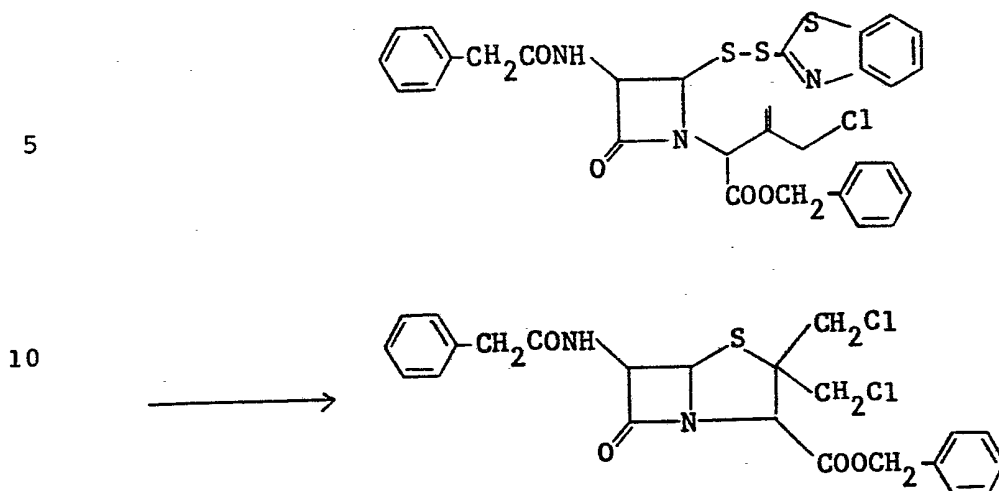
15 La réaction électrolytique de la présente invention peut habituellement être conduite à une température d'environ -20 à +50°C, de préférence entre environ -10 à +30°C.

Le composé désiré obtenu conformément au procédé de la présente invention, peut être séparé et purifié par 20 des méthodes classiques, comme la chromatographie sur colonne ou similaires.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

25 L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces 30 exemples de mise en oeuvre sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

Exemple 1

15 On dissout 65 mg de 2- $\sqrt{3}$ -phénylacétamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azétidinon-1-yl]-3-chlorométhyl-3-buténoate de benzyle dans un mélange solvant de 6 ml d'acé-
tonitrile et de 1,5 ml de tétrahydrofuranne. La solution est
additionnée d'une solution de 4,7 mg de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans
20 0,3 ml de H_2O pour préparer une solution électrolytique. La
solution est soumise à une électrolyse dans une cellule équi-
pée de deux plaques de platine, ayant chacune une aire super-
ficielle de 3 cm^2 comme anode et cathode, dans les conditions
comprenant une densité de courant constante de 10 mA/cm^2 , une
25 tension terminale de 11 à 18 V et une température de réaction
de 24 à 29°C . Après avoir appliqué 8,25 F d'électricité par
mole de 2- $\sqrt{3}$ -phénylacétamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-
-azétidinon-1-yl]-3-chlorométhyl-3-buténoate de benzyle, on
concentre la solution électrolytique sous vide à environ 2 ml
30 et on ajoute 10 ml de chloroforme et 0,5 ml d'eau au concen-
tré pour effectuer une extraction. Ensuite, la couche chloro-
formique est séparée et séchée sur du sulfate de sodium
anhydre, puis concentrée sous vide. Le concentré résultant
est soumis à une chromatographie sur une colonne de gel de
35 silice (éluant : benzène/acétate d'éthyle, V/V = 9/1), qui

fournit 45,7 mg 6-phénylacétamido-2,2-dichlorométhylpénam-3-carboxylate de benzyle. Rendement 89 %.

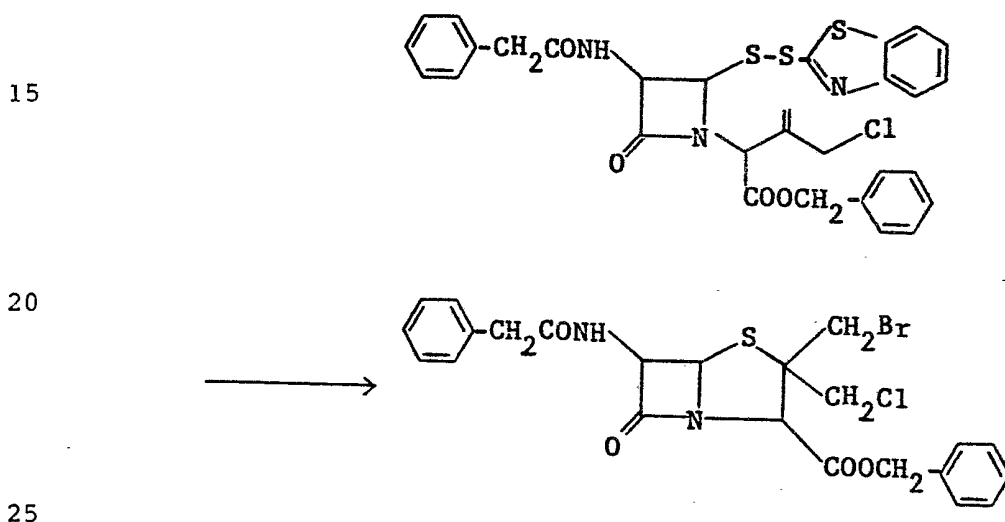
Spectre IR (CHCl_3) :

3380, 1790, 1745, 1675, 1500 cm^{-1}

5 Spectre RMN (CDCl_3), δ , ppm)

3,37 et 3,79 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 3,60 (2H, s),
3,50 et 3,95 (2H, ABq, $J=11\text{Hz}$), 4,91 (1H, s),
5,16 (2H, s) 5,4-5,7 (2H, m),
10 6,29 (1H, large.d, $J=8\text{Hz}$), 7,2-7,4 (10H, m).

Exemple 2



On dissout 220 mg de 2- $\sqrt{3}$ -phénylacétamido-4-
30 -(2-benzothiazolyldithio)-2-azétidinon-1-yl-3-chlorométhyl-
-3-buténoate de benzyle dans un mélange solvant de 13,2 ml
d'acétonitrile et de 3,3 ml de tétrahydrofuranne. La solution
est ensuite additionnée d'une solution de 118 mg de MgBr_2 ,
 $6\text{H}_2\text{O}$ dans 0,66 ml d'eau, pour préparer une solution électro-
lytique. La solution est soumise à une électrolyse selon la

procédure qui est décrite dans l'exemple 1, sauf que la tension terminale est de 10-14 V et la quantité d'électricité est de 7,93 F/mole. L'électrolyse fournit 174,5 mg de 6-phénylacétamido-2-bromométhyl-2-chlorométhylpénam-3-

5 -carboxylate de benzyle avec un rendement de 92 %.

Spectre IR (CHCl_3) :

3385, 1785, 1745, 1675, 1495 cm^{-1}

Spectre RMN (CDCl_3 , δ , ppm)

10

3,39 et 3,73 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$), 3,56 (2H, s),
3,48 et 3,95 (2H, ABq, $J=11\text{Hz}$), 4,91 (1H, s),
5,13 (2H, s), 5,3-5,6 (2H, m),
6,57 (1H, large, d, $J=8\text{Hz}$), 7,2-7,4 (10H, m).

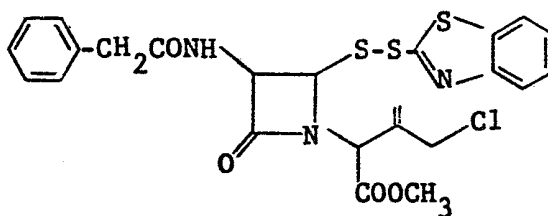
Exemples 3 à 5

15

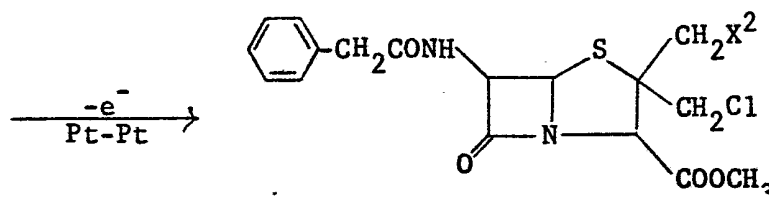
On répète la procédure générale qui est décrite dans l'exemple 1 dans les conditions indiquées dans le Tableau I, en utilisant du 2-[3-phénylacétamido-4-(2-benzothiazolyl-dithio)-2-azéthidinon-1-yl]-3-chlorométhyl-3-buténoate de méthyle comme matière de départ. Les données spectrales des produits résultants sont rassemblées dans le Tableau II. On

20 Obtient les mêmes produits dans l'exemple 3 et dans l'exemple 4.

25



30



35

TABLEAU I

Ex.	Halogénure	Quantité d'électricité* (F/mole)	Solvant (ml)	Produit	
				X ²	Rendement (%)
3	MgBr ₂	4	CH ₃ CN-THF-H ₂ O (2,4/0,6/0,12)	Br	85
4	NaBr	4	CH ₃ CN-THF-H ₂ O (2,4/0,6/0,12)	Br	90
5	NaCl	6	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O (2/1)	Cl	94

* Quantité d'électricité par mole de matière de départ.

TABLEAU II

Ex.	Spectre IR (pur) cm ⁻¹	Spectre RMN (CDCl ₃ , δ, ppm)
3	3290 1779 1743	3,30 et 3,66 (2H, ABq, J=11,2Hz), 3,65 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,70 et 4,14 (2H, ABq, J=11,2Hz),
4	1665	4,98 (1H, s), 5,5-5,7 (2H, m), 6,20 (1H, large d, J=8Hz), 7,35 (5H, m)
5	3420 1785 1748 1673	3,43 et 3,76 (2H, ABq, J=12,5Hz), 3,65 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,70 et 4,10 (2H, ABq, J=13,0Hz), 4,94 (1H, s), 5,4-5,7 (2H, m), 6,30 (1H, large d, J=8Hz), 7,30 (5H, m)

Exemples 6 à 8

On prépare des composés conformément à la présente invention en suivant la procédure générale qui est décrite dans l'exemple 1 et en utilisant l'acide halogéné et/ou l'halogénure indiqués dans le Tableau III. Les exemples

6 et 7 fournissent le même produit que celui de l'exemple 1, tandis que l'exemple 8 donne un dérivé iodé correspondant, c'est-à-dire le 6-phénylacétamido-2-chlorométhyl-2-iodo-méthylpénam-3-carboxylate de benzyle. Le Tableau III rassemble aussi les rendements en produits ainsi obtenus et le Tableau IV indique les données spectrales du produit de l'exemple 8.

TABLEAU III

Exemple	Acide halogène et/ou halogénure	Rendement (%)
6	Acide chlorhydrique à 5 % (0,2 ml)	90
7	MgCl ₂ ·6H ₂ O (2,3 mg) + acide chlorhydrique à 1 % (0,4 ml)	91
8	NaI (2,6 mg)	87

TABLEAU IV

Spectre IR (pur) cm ⁻¹	Spectre RMN (CDCl ₃ , δ, ppm)
3380	3,40 et 3,75 (2H, ABq, J=12Hz),
1785	3,58 (2H, s),
1750	3,46 et 3,95 (2H, ABq, J=11Hz),
1675	4,91 (1H, s), 5,15 (2H, s),
1495	5,2-5.5 (2H, m), 6,60 (1H, large d, J=8Hz),
	7,2-7.4 (10H, m)

Exemples 9 à 13

La procédure de l'exemple 1 est répétée, si ce n'est que les électrodes indiquées dans le Tableau V sont mises en oeuvre. On obtient le même produit que celui de l'exemple 1. Le Tableau V montre aussi les rendements du produit ainsi préparé.

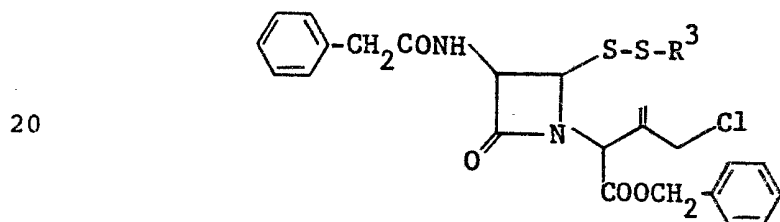
15

TABLEAU V

	Exemple	Anode	Cathode	Rendement (%)
5	9	C	Pt	87
	10	Pt	acier inoxydable	93
	11	Ti revêtu de Pt	Cu	88
	12	Acier inoxydable	Ni	85
	10	13	Oxyde de fer	C

Exemples 14 à 16

La procédure de l'exemple 1 est répétée, si ce n'est
 15 que le disulfure représenté par la formule ci-après :

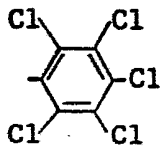
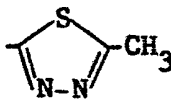
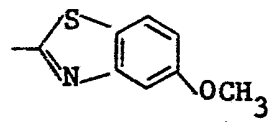


25

est mis en oeuvre, dans laquelle R^3 est tel qu'indiqué dans
 le Tableau VI ci-dessous. La réaction fournit le même produit
 que celui de l'exemple 1. Les rendements sont rassemblés
 dans le Tableau VI.

30

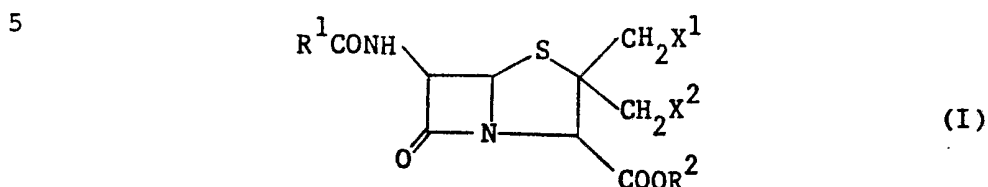
TABLEAU VI

Exemple	R ³	Rendement (%)
5		
10	14	89
		
15	15	87
		
20	16	90
		

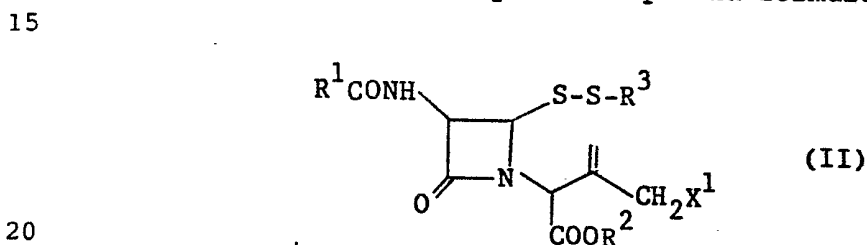
25 Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention
ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre,
de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits
de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes
30 les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en
la matière, sans s'écarter du cadre ni de la portée de la
présente invention.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un dérivé de 2,2-bishalo-méthylpénème représenté par la formule ci-après :



10 dans laquelle R¹ est un groupe alcoyle inférieur, aryle, aryl-méthyle, arylcarbonyle ou aryloxyméthyle, R² est un groupe protecteur du radical carboxy, X¹ et X² sont identiques ou différents et représentent un atome d'halogène, caractérisé en ce qu'un disulfure représenté par la formule ci-après :



où R¹, R² et X¹ sont tels que définis plus haut et R³ est un groupe aryle ou hétérocyclique, est soumis à une réaction électrolytique dans un solvant en présence d'un acide halogéné et/ou d'un halogénure.

25

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R¹ est un groupe alcoyle en C₁ à 6 ; phényle éventuellement substitué avec un atome d'halogène, un radical nitro, alcoxy en C₁ à 4, alcoyl(en C₁ à 4)-carbonyloxy ou hydroxy ; α- ou β-naphtyle ; phénylméthyle éventuellement substitué avec un atome d'halogène, un radical nitro, alcoxy en C₁ à 4, alcoyl(en C₁ à 4)carbonyloxy ou hydroxy sur le cycle phényle et éventuellement substitué avec un radical hydroxy amino, acylamino en C₁ à 10, sulfo ou carbamoyle sur le groupe méthylène ; diphénylméthyle ; α- ou β-naphtylméthyle;

30

35

benzoyle éventuellement substitué avec un atome d'halogène, un radical hydroxy ou alcoxy en C₁ à 4 sur le noyau phényle ; ou phénoxy méthyle éventuellement substitué avec un atome d'halogène, un radical hydroxy ou nitro sur le noyau phényle.

- 5 3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R³ est un groupe phényle éventuellement substitué avec un radical alcoyle en C₁ à 4, alcoxy en C₁ à 4, nitro ou un atome d'halogène ; un groupe thiazol-2-yle éventuellement substitué avec un radical alcoyle en C₁ à 4 ou phényle ; un
10 groupe thiadiazol-2-yle éventuellement substitué avec un radical alcoyle en C₁ à 4, phényle, alcoxy en C₁ à 4 ou alcoxy (en C₁ à 4) carbonyle ; un groupe benzothiazol-2-yle éventuellement substitué avec un radical alcoyle en C₁ à 4, alcoxy en C₁ à 4, nitro ou un atome d'halogène ; un groupe benzoxazol-
15 -2-yle éventuellement substitué avec un radical alcoyle en C₁ à 4, alcoxy en C₁ à 4 phényle ou un atome d'halogène ; un groupe benzoimidazole-2-yle éventuellement substitué avec un radical alcoyle en C₁ à 4 ou un atome d'halogène ; un groupe pyrimidin-2-yle éventuellement substitué avec un radical
20 alcoyle en C₁ à 4 ; ou un groupe pyridyle.

4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X¹ et X² sont identiques ou différents et sont un atome de chlore, un atome de brome ou un atome d'iode.

5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé
25 en ce que l'acide halogéné est l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique ou l'acide iodhydrique.

6. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'halogénure est un sel de métal alcalin ou un sel de métal alcalino-terreux de l'acide halogéné.

- 30 7. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que l'halogénure est du LiCl, LiBr, NaCl, NaBr, KBr, MgCl₂, MgBr₂, LiI, NaI, MgI₂ ou KI.

8. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant est un solvant organique.

- 35 9. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé

en ce que le solvant est un mélange d'eau et d'un solvant organique.

10. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on conduit la réaction électrolytique en faisant
5 passer au moins 2F d'électricité par mole de composé représenté par la formule (II).