



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 501/08
C 07 D 501/14

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

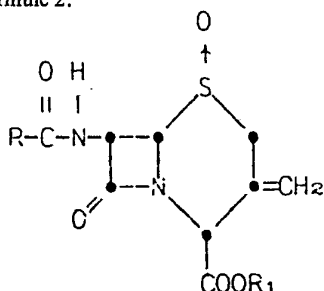
640 537**⑳** Numéro de la demande: 9239/79**㉔** Date de dépôt: 12.10.1979**㉓** Priorité(s): 13.11.1978 US 960346**㉒** Brevet délivré le: 13.01.1984**㉑** Fascicule du brevet
publié le: 13.01.1984**㉑** Titulaire(s):
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)**㉒** Inventeur(s):
Ta-Sen Chou, Indianapolis/IN (US)**㉓** Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich**⑤④ Procédé de préparation de 3-exométhylènegépham-sulfoxydes.**

⑤⑦ Le procédé consiste à faire réagir un ester de 2-chlorosulfinylazétidin-4-one avec le chlorure stannique en présence de certains composés oxygénés, par exemple des éthers alkyliques inférieurs et des alkyl-cétones inférieurs, pour former un complexe du chlorure stannique et de la 2-chlorosulfinylazétidinone, stabilisé par les composés oxygénés qui, par traitement par un composé hydroxylé, comme l'alcool méthylique, se décompose en donnant le sulfoxyde de 3-exométhylènegépham recherché.

Les composés ainsi obtenus sont des intermédiaires de préparation de céphalosporines antibiotiques.

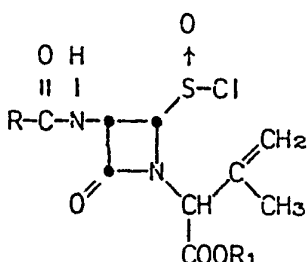
REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un ester de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde de formule 2:

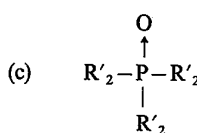
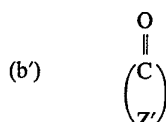
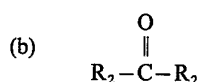
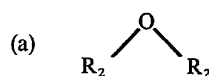


dans laquelle R est le reste d'un acide carboxylique et R₁ est un groupement protecteur du groupement acide carboxylique, procédé qui consiste:

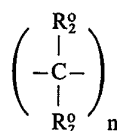
a) à mélanger dans des conditions anhydres, dans un solvant organique inerte, une 2-chlorosulfinylazétidin-4-one de formule 1:



avec du chlorure stannique, en présence d'un composé oxygéné choisi dans le groupe comprenant:



où, dans les formules précédentes, chaque groupement R₂ est indépendamment un groupe alkyle en C₁-C₄; chaque groupement R'₂ est indépendamment un groupement alkyle en C₁-C₄, cycloalkyle en C₅ ou C₆, phényle ou phényle substitué par des radicaux alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄ ou halogène; Z est $-(CH_2)_m-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, ou $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, m vaut 4 ou 5; et Z' est

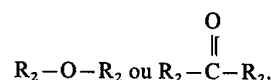


où chacun des groupements R₂ est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₄ et n est un entier de 3 ou 6, de façon à former un complexe; et

2

b) à séparer le complexe et à le décomposer pour obtenir un composé de formule 2.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé oxygéné est un composé de formule



3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le composé oxygéné est l'éther diéthylique.

4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le composé oxygéné est la cétone ou la diéthylcétone.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant organique inerte est le toluène.

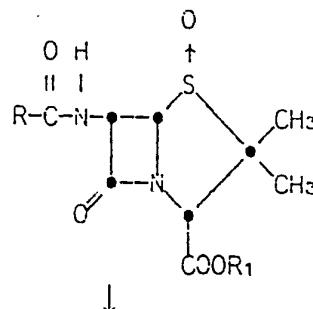
6. Ester de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde de formule 2, caractérisé en ce qu'il est préparé par un procédé selon l'une des revendications 1 à 5.

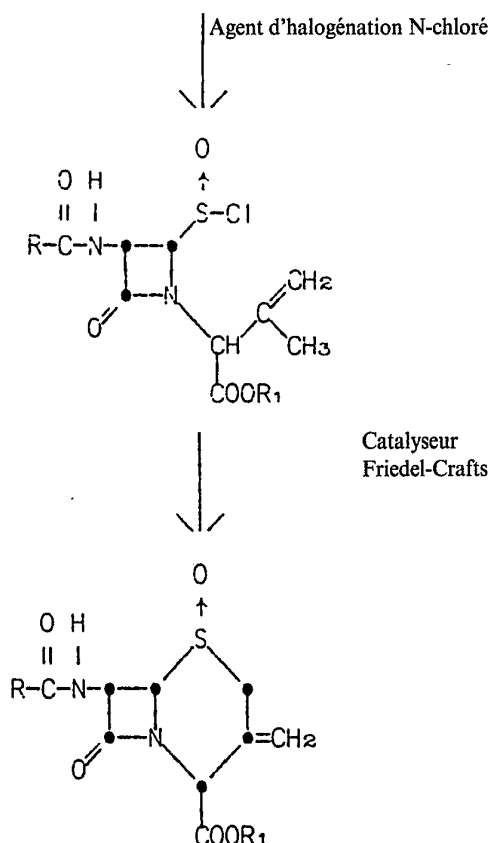
L'invention concerne un procédé pour la préparation d'esters de 3-exométhylènecepham-sulfoxydes. En particulier, elle concerne un procédé amélioré de préparation d'un ester de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde à partir d'une 2-chlorosulfinylazétidin-4-one.

Selon le procédé de cette invention, on fait réagir une 2-chlorosulfinylazétidinone dans un solvant organique inerte avec du chlorure stannique en présence d'un coordinat (ligand) oxygéné pour obtenir un complexe insoluble formé avec la chlorosulfinylazétidinone, le chlorure stannique et le coordinat oxygéné. La cyclisation de la 2-chlorosulfinylazétidinone se produit dans des conditions hétérogènes et il semble qu'elle puisse se produire à l'état solide aux températures normales. Par décomposition du complexe à l'aide d'un composé hydroxylé, l'ester de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde se sépare du complexe avec un rendement excellent. L'amélioration du procédé de l'invention comprend l'utilisation de certains composés oxygénés constituant des coordinats, comme les éthers et les cétones, dans la cyclisation d'une 2-chlorosulfinylazétidinone avec le catalyseur Friedel-Crafts, le chlorure stannique. Les coordinats oxygénés donnent un complexe plus stable avec le chlorure stannique et la 2-chlorosulfinylazétidinone.

Le procédé de cette invention est avantageusement effectué en conjonction avec la préparation d'une 2-chlorosulfinylazétidinone avec un ester de sulfoxyde de pénicilline et, sans séparer la 2-chlorosulfinylazétidinone, en effectuant directement la formation du complexe de chlorure stannique dans la cyclisation en ester de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde.

La cyclisation des 2-chlorosulfinylazétidinones avec un catalyseur Friedel-Crafts de type acide de Lewis, un catalyseur Friedel-Crafts de type acide protonique de Bronsted ou un agent de formation de cations par métathèse est décrite dans le brevet des EUA N° 4052387. La cyclisation entraîne la formation d'un ester de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde. Le procédé est utilisable dans un procédé en deux étapes global permettant de transformer les esters de pénicilline-sulfoxydes en esters de 3-exométhylènecepham-sulfoxydes en passant par des 2-chlorosulfinylazétidinones intermédiaires. Le procédé en deux étapes est illustré dans le schéma réactionnel suivant.



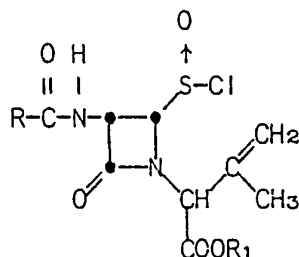


La préparation des 2-chlorosulfinylazétidinones et leur utilisation dans le procédé en deux étapes sont décrites dans le brevet des EUA N° 4075203. Dans la demande de brevet des EUA N° 960347 déposée le 13 novembre 1978, il est décrit un procédé amélioré de préparation de 2-chlorosulfinylazétidinones intermédiaires qui comprend l'utilisation d'un copolymère réticulé de polyvinylpyridine insoluble comme agent de fixation d'acide chlorhydrique, à la place des combinaisons époxyde ou époxyde/oxyde de calcium décrites dans le brevet des EUA N° 4075203.

La 2-chlorosulfinylazétidinone est utilisée comme intermédiaire dans la cyclisation en sulfoxyde de 3-exométhylencépham, utilisant un catalyseur Friedel-Crafts, comme indiqué précédemment.

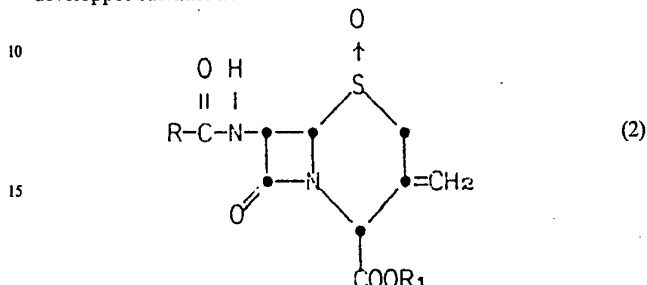
En conséquence, le procédé en deux étapes décrit précédemment représente un procédé de préparation d'un composé de type céphalosporine à partir d'un composé de type pénicilline, qui diffère du procédé décrit par Marin et Jackson dans le brevet des EUA N° 3275626, dans lequel est décrite la transposition à la chaleur catalysée par un acide d'un ester de pénicilline-sulfoxyde en ester de désacétoxycéphalosporine.

Selon le procédé de cette invention, on fait réagir une 2-chlorosulfinylazétidin-4-one représentée par la formule développée suivante 1:

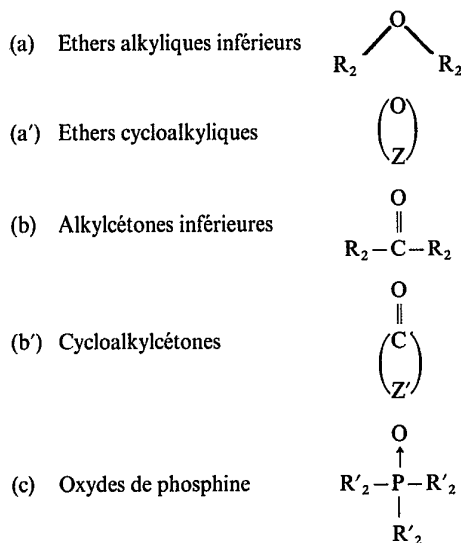


dans laquelle R représente le reste d'un acide carboxylique et R¹ est un groupement protecteur d'un groupement acide carboxylique, dans un solvant organique inerte dans des conditions essentiellement anhydres, avec le chlorure stannique en présence d'un coordinat oxygéné, pour obtenir un complexe insoluble formé de la 2-chlorosulfinylazétidinone, de chlorure stannique et du coordinat. Le complexe peut ensuite être agité pendant environ 3 à 24 h, période

pendant laquelle la cyclisation de la 2-chlorosulfinylazétidinone en ester de 3-exométhylencéphamsulfoxyde se produit à l'état solide. On sépare ensuite le complexe du solvant organique, par exemple par filtration, centrifugation, décantation ou tout autre moyen classique, puis on le traite par un composé hydroxylé, comme un alcool inférieur, pour effectuer la décomposition du complexe et obtenir l'ester de 3-exométhylencéphamsulfoxyde représenté par la formule développée suivante 2:

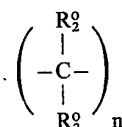


Le procédé de cette invention comprend l'utilisation d'un coordinat oxygéné pendant la préparation du complexe chlorure stannique/2-chlorosulfinylazétidinone. Le coordinat sert de donneur d'une paire d'électrons pour former une liaison covalente de coordination avec un atome d'étain et fait ainsi partie du complexe. Les composés oxygénés que l'on peut utiliser dans le procédé de cette invention sont les éthers alkyliques inférieurs, les éthers cycloalkyliques, les alkylcétones inférieures, les cycloalkylcétones, les oxydes de tri(alkyl inférieur)phosphine, les oxydes de tricycloalkylphosphine et les oxydes de triarylphosphine. Les composés oxygénés que l'on peut utiliser dans le procédé de cette invention sont représentés par les formules développées suivantes.



où, dans les formules précédentes, chaque groupement R₂ représente indépendamment un groupement alkyle en C₁-C₄ à chaîne droite ou ramifiée; R'₂ est indépendamment un groupement alkyle en C₁-C₄ à chaîne droite ou ramifiée, un groupement cycloalkyle en C₅-C₆, un groupement phényle ou phényle substitué par des radicaux alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄ ou halogène;

Z est $-(CH_2)_m-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, m vaut 4 ou 5; et Z' est



où chaque R₂⁰ est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₄ et n est un entier de 3 à 6.

Des exemples des éthers alkyls inférieurs représentés par la formule (a) sont l'éther diméthylque, l'éther diéthylque, l'éther di-n-propylque, l'éther diisopropylque, l'éther di-n-butylque, l'oxyde de méthyle et d'éthyle, l'oxyde de méthyle et de n-propyle, l'oxyde de méthyle et de s-butyle, etc. Des exemples des éthers cycloalkyliques de formule (a') sont le tétrahydrofuranne, le tétrahydropyranne, le 1,4-dioxanne et le 1,3-dioxanne. Des exemples des alkylcétone inférieures représentées par la formule (b) sont l'acétone, la méthyléthylcétone, la diéthylcétone, la di-n-propylcétone, la diisopropylcétone, la méthylisopropylcétone, la di-n-butylcétone, la di-s-butylcétone, la méthylisobutylcétone et les alkylcétone inférieures similaires. Des exemples des cycloalkylcétone représentées par la formule (b') sont la cyclobutanone, la cyclohexanone, la cycloheptanone, la 3-méthylcyclohexanone, la 3,4-diéthylcyclopentanone, la 3,5-diméthylcyclohexanone, la 4-t-butylcyclohexanone et les cycloalkyl- et (cycloalkyl substitué)cétone similaires. Des exemples des oxydes de (alkyl inférieur)-, cycloalkyl-, phényl- et (phényl substitué)phosphine représentés par la formule (c) sont l'oxyde de triméthylphosphine, l'oxyde de triéthylphosphine, l'oxyde de tri-n-butylphosphine, l'oxyde de tri-n-propylphosphine, l'oxyde de tricyclohexylphosphine, l'oxyde de triphénylphosphine et des oxydes de triphénylphosphine substitué comme l'oxyde de tri(p-tolyl)phosphine, l'oxyde de tri(p-chlorophényl)phosphine, l'oxyde de tri(o-bromophényl)phosphine et les oxydes de (alkyl inférieur)-, cycloalkyl-, phényl- et (phényl substitué)phosphine similaires.

Les composés oxygénés décrits précédemment ont deux rôles dans le procédé de cette invention. Premièrement, ils forment, par l'intermédiaire de la paire d'électrons de l'atome d'oxygène, une liaison de coordination avec l'atome d'étain du chlorure stannique en abaissant la réactivité de l'halogénure d'étain vis-à-vis de la 2-chlorosulfinylazétidinone et, deuxièmement, ils forment un coordinaat avec le complexe chlorure stannique/2-chlorosulfinylazétidinone, en rendant le complexe plus stable. Apparemment, le coordinaat oxygéné forme une liaison covalente de coordination avec l'atome d'étain central du complexe et empêche ainsi les effets nuisibles de traces d'humidité dans le milieu réactionnel qui peuvent conduire à la destruction du complexe avant la cyclisation. Les composés oxygénés permettent ainsi la formation d'un complexe plus stable dans lequel se produit la cyclisation de la 2-chlorosulfinylazétidinone en sulfoxyde de 3-exométhylène-cépham.

Dans la mise en œuvre du procédé de cette invention, on peut ajouter le composé oxygéné à la solution de la 2-chloroazétidinone avant l'addition du chlorure stannique, ou bien on peut mélanger le chlorure stannique et le composé oxygéné dans le solvant organique inerte et les ajouter ensemble à la solution de la 2-chloroazétidinone. Il est préférable, dans la mise en œuvre de cette invention, d'ajouter le composé oxygéné à la solution de 2-chlorosulfinylazétidinone avant l'addition du chlorure stannique.

Les composés oxygénés d'utilisation préférée dans cette invention sont l'éther diéthylque, l'acétone et la diéthylcétone.

La structure du complexe chlorure stannique/2-chlorosulfinylazétidinone/coordinaat oxygéné n'a pas encore été déterminée. Il semble cependant que le chlorure stannique et l'atome d'oxygène du groupement chlorure de sulfinyle de l'azétidinone sont liés par une liaison covalente de coordination et que le composé oxygéné forme une seule liaison covalente de coordination avec l'atome d'étain central. Il existe, cependant, d'autres possibilités de liaison, par exemple, l'atome d'oxygène du groupe acylamino en position 3 de l'azétidinone peut également former une liaison covalente de coordination avec l'atome d'étain. De même, l'atome d'oxygène du groupement ester peut éventuellement former une liaison covalente de coordination avec un atome d'étain.

Les solvants organiques inertes que l'on peut utiliser dans la réaction de cyclisation de cette invention sont les solvants dans lesquels la 2-chlorosulfinylazétidinone et le composé oxygéné sont solubles et dans lesquels le chlorure stannique est au moins partiellement soluble. Les solvants organiques inertes sont essentiellement non polaires et sont, de préférence, des solvants aromatiques comme le

benzène, le chlorobenzène, l'anisole, le toluène, le chlorotoluène, les xylènes et la tétraline; les solvants hydrocarbonés cycloalkyliques comme le cyclopentane, le cyclohexane, et les solvants hydrocarbonés similaires. Avant l'utilisation dans le procédé de cette invention, on sèche le solvant par l'un quelconque des moyens classiques, par exemple, par distillation azéotrope (distillation binaire) ou par séchage avec un tamis moléculaire, ou avec l'un des agents de séchage classiques comme le chlorure de calcium, le sulfate de calcium, le sulfate de sodium, etc. On utilise, de préférence, des solvants de qualité réactifs.

La formation du complexe décrit ici peut être effectuée à une température comprise entre environ -15°C et environ $+45^{\circ}\text{C}$. De préférence, et ce qui est le plus commode, le complexe est formé à une température comprise entre environ 0°C et environ 20°C .

Dans un mode de réalisation du procédé de cette invention, on ajoute en agitant entre environ 1 et 1,5 mol de composé oxygéné par mole de chlorure de sulfinyle à une solution de 2-chlorosulfinylazétidinone dans un solvant organique inerte comme le benzène ou le toluène. Puis, on ajoute au mélange entre environ 2 et environ 3 mol de chlorure stannique par mole de chlorure de sulfinyle. La formation du complexe se fait en général rapidement. En général, les complexes formés dans le procédé de cette invention sont colorés, d'un orange clair à un rouge orange brun. Puis, on agite le complexe qui a précipité dans le récipient de réaction pendant environ 3 à 24 h, période pendant laquelle se termine la réaction de cyclisation. Bien que la cyclisation soit largement terminée au bout d'environ 3 h, on laisse le complexe sous agitation pendant des périodes plus longues, de façon à pouvoir obtenir un rendement accru. Pendant que la réaction de cyclisation se produit, il n'y a pas de changement notable dans le complexe. Après agitation, on peut séparer le complexe du solvant, par exemple par filtration ou centrifugation, ou décanter le solvant du complexe, puis on lave de préférence le complexe avec un solvant approprié comme l'éther de pétrole, le cyclohexane, le toluène, l'éther diéthylque ou avec l'acétone. On peut conserver le complexe lavé dans un récipient approprié ou, de préférence, on le décompose pour obtenir le sulfoxyde d'ester de 3-exométhylène-cépham recherché.

La décomposition du complexe formé dans le procédé de cette invention est effectuée en ajoutant le complexe à un composé hydroxylé, par exemple, un alcool inférieur comme l'alcool méthylque ou l'alcool éthylique. Le complexe peut, de même, être décomposé par de l'eau ou par un acide comme l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique dilué; cependant, avec ces agents, la décomposition entraîne la formation d'acide chlorhydrique qui peut réagir de façon malencontreuse avec le produit. Le complexe est, de préférence, ajouté à un alcool inférieur comme l'alcool méthylque. Le complexe se décompose rapidement, en donnant une suspension, généralement de couleur blanche à blanc sale, de l'ester de sulfoxyde de 3-exométhylène-cépham.

Les 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones représentées par la formule développée précédente ont déjà été décrites et peuvent être préparées par les modes opératoires décrits dans les brevets des EUA Nos 4081440 et 4075203.

Comme il a été mentionné précédemment, R dans la formule précédente 1 est le reste d'un acide carboxylique. Les substances de départ préférées dans le procédé de cette invention sont représentées par la formule précédente 1 dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_3$, cyanométhyle, benzyloxy-4-nitrobenzyloxy, t-butyloxy, 2,2,2-trichloroéthoxy, 4-méthoxybenzyloxy; ou bien R est un groupement R' où R' est un groupement phényle ou phényle substitué par un ou deux radicaux halogène, hydroxy protégé, nitro, cyano, trifluorométhyle, alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou alcoxy en $\text{C}_1\text{-C}_4$; ou bien R est un groupement de formule $\text{R}''\text{-(O)}_m\text{-CH}_2\text{-}$ où R'' a la même signification que R' tel que défini précédemment, ou est un groupement 1-4-cyclohexadiényle, 2-thiényl ou 3-thiényl; m vaut 0 ou 1; pourvu que, quand m vaut 1, R'' ait la même signification que R' ; ou bien R est un groupement

de formule $R'' - CH(W) -$ où R'' est tel que défini précédemment et W est un groupement hydroxy ou amino protégé.

Les composés de formule 1 ci-dessus sont appelés ici des 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones pour des raisons de commodité. Cependant, ils sont appelés de façon formelle esters d'acide 1-azétidinylbuténoïque. Par exemple, le composé représenté par la formule 1, dans laquelle R est un groupement benzyle et R_1 un groupement *t*-butyle, est appelé 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de *t*-butyle.

Des exemples des substances de départ représentées par la formule 1 que l'on peut utiliser dans le procédé de cette invention sont :

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de *t*-butyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de *t*-butyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-acétamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de benzyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-formamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de *p*-nitrobenzyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-cyanoacétamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de *p*-méthoxybenzyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-butyramido-1-azétidinyl)-3-buténoate de benzhydryle,

3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(4-chlorophénoxyacétamido)-1-azétidinyl]-3-buténoate de *p*-nitrobenzyle,

3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(2'-thiénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-buténoate de 2,2,2-trichloroéthyle,

3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(2'-thiénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-buténoate de *p*-nitrobenzyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-benzamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de benzyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de *p*-nitrophényle,

3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(*p*-chlorobenzamido)-1-azétidinyl]-3-buténoate de phénacyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de phthalimidométhyle,

3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(*p*-nitrophénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-buténoate de *p*-nitrobenzyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidinyl)-3-buténoate de 2,2,2-trichloroéthyle,

3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(α -benzhydryloxyphénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-buténoate de *p*-nitrobenzyle, et

3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(α -*t*-butyloxycarbonylamidophénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-buténoate de *p*-nitrobenzyle.

Un groupe préféré de 2-chlorosulfinylazétidinones utilisables dans la pratique de cette invention comprend les composés représentés par la formule 1 dans laquelle R est un groupement 2-thiénylméthyle, benzyle ou phénoxy-méthyle. Les substances de départ préférées sont les esters de l'acide 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidinyl)-3-buténoïque, d'acide 3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(2'-thiénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-buténoïque et d'acide 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidinyl)-3-buténoïque. Ce sont les substances de départ préférées dans le procédé de cette invention, car elles donnent des esters de 3-exométhylènecephamsulfoxyde qui sont des intermédiaires particulièrement intéressants dans la préparation d'antibiotiques.

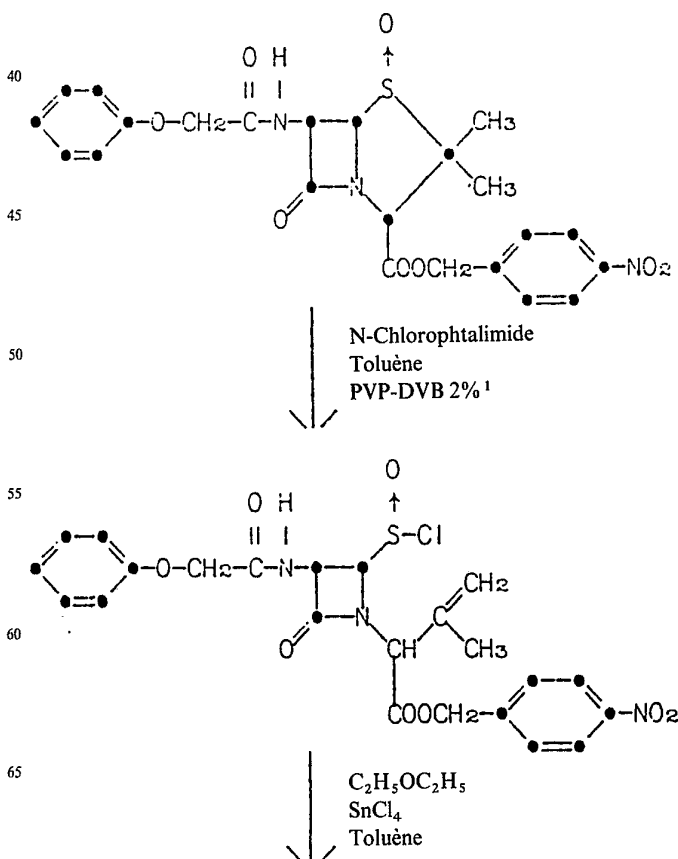
Les esters de 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones utilisés comme substances de départ dans le procédé de cette invention peuvent être préparés par le procédé décrit dans le brevet US No 4075203 ou de préférence par le procédé amélioré de la demande de brevet. Avantagusement, le procédé amélioré de cette invention est effectué comme seconde étape du procédé en deux étapes, dans lequel on transforme d'abord un ester de pénicilline-sulfoxyde en une 2-chlorosulfinylazétidinone qui est, sans séparation, utilisée dans le procédé de l'invention comme décrit ici, pour former un ester de 3-exométhylènecephamsulfoxyde. En conséquence, un mode de réali-

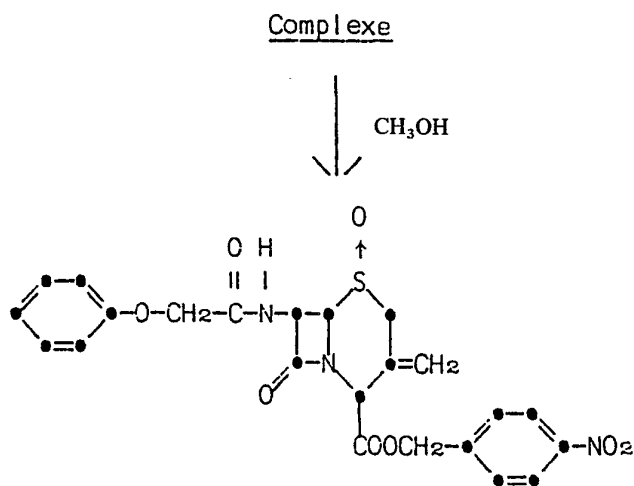
sation préféré du procédé de cette invention consiste à effectuer la cyclisation sur la 2-chlorosulfinylazétidinone non séparée, préparée à l'aide d'un ester de pénicilline-sulfoxyde et d'un agent d'halogénéation *N*-chloré en présence d'une polyvinylpyridine réticulée, comme décrit dans la demande susmentionnée.

Dans un mode de réalisation préféré, on fait réagir le 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de *p*-nitrobenzyle dans le toluène anhydre avec approximativement 1,1 équivalent molaire de *N*-chlorophthalimide en présence d'environ 1 à 3 g/g de pénicilline-sulfoxyde, de poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène réticulé à raison d'environ 2 à 5%. On effectue la réaction à la température de reflux pendant environ 100 min et on filtre la suspension de réaction pour enlever le copolymère insoluble et le phthalimide et on refroidit le filtrat contenant le 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamidoazétidinyl)-3-buténoate de *p*-nitrobenzyle à une température comprise entre environ 0 et 10°C. On ajoute au filtrat froid environ 1 équivalent molaire d'éther diéthylique, puis on ajoute entre environ 2 et 2,5 équivalents molaires de chlorure stannique. Par addition du chlorure stannique, le complexe chlorure de sulfinyle/chlorure stannique/coordonat oxygéné précipite dans le filtrat froid et on l'agite dans le solvant pendant environ 3 à 24 h pour s'assurer de la formation complète du complexe. Puis, on filtre le complexe, on le lave sur le filtre avec un solvant approprié, comme un solvant hydrocarboné, le pentane ou l'hexane, par exemple, puis on l'ajoute lentement à de l'alcool méthylique pour effectuer la décomposition du complexe avec formation du 7-phénoxyacétamido-3-exométhylènecepham-4-carboxylate-1-oxyde de *p*-nitrobenzyle. On agite la suspension du produit pendant 2 à environ 4 h, puis on la filtre. On lave commodément le produit filtré sur le filtre et on le sèche.

Le produit obtenu dans le procédé de cette invention est généralement obtenu en quantité telle, qu'il ne nécessite pas d'autre purification avant son utilisation dans la préparation de composés antibiotiques. Cependant, le produit, s'il en a besoin, peut être recristallisé dans un solvant approprié pour améliorer sa pureté.

Le mode de réalisation préféré précédent du procédé de cette invention est illustré dans le schéma de réaction suivant.





¹ Poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène avec une réticulation d'environ 2%.

Le tableau I donne les rendements en 3-exométhylencépham-sulfoxydes obtenus avec des composés oxygénés types présents dans la cyclisation d'une 2-chlorosulfinylazétidinone préférée catalysée par le chlorure stannique. Dans chaque cas, on transforme 50 g du 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle en ester p-nitrobenzylique de 2-chlorophthalimide dans le toluène à la température de reflux en présence de poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène ayant une réticulation d'environ 2%. Le produit de cette réaction est le 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidiny)-3-butanoate de p-nitrobenzyle. On filtre le polymère insoluble et le phtalimide du milieu réactionnel, et on cyclise l'ester de 2-chlorosulfinylazétidinone (45,4 g) avec le chlorure stannique en présence d'environ 1 mol de composé oxygéné par mole de composé 2-chlorosulfinylique. Dans chaque cas, on sépare le complexe formé, on le lave et on le décompose avec de l'alcool méthylique. La colonne 3 du tableau I donne la qualité du complexe obtenu dans chaque cas. Le point de fusion du produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylencépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, observé dans chaque cas est indiqué dans la colonne 4 du tableau.

Tableau I

Composé oxygéné	Rendement (%) ¹	Rendement (%) CLPE ²	Etat du complexe	Point de fusion (°C)
<i>Ethers</i>				
Ether diéthylique	71,1	97,3	Poudre fluide	196,5
Ether d-n-butylique	65,8	—	Solide collant	196,5-197
Tétrahydrofuranne	61,9	96,2	Poudre fluide	193,5-194
Tétrahydrofuranne	60,9	—	Solide légèrement gommeux	196-197
<i>Cétones</i>				
Acétone	68,9	96,3	Poudre fluide	102-193
Méthyléthylcétone	66,0	96,6	Poudre fluide	196-197
Diéthylcétone	68,0	96,1	Poudre fluide	195-196
Méthyl-n-propylcétone	63,7	96,8	Solide légèrement collant	196,5-197
Méthylisopropylcétone	64,6	96,2	Poudre fluide	194,5-196
Méthylisobutylcétone	63,0	95,1	Poudre fluide	195-196
Cyclohexanone	61,9	—	Poudre fluide	196-197
<i>Oxydes de phosphine</i>				
Oxyde de triphénylphosphine	99,0	58,8	Poudre fluide	192-197

¹ Le rendement est exprimé en pour-cent en poids (7-phénoxyacétamido-3-exométhylencépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle par rapport au sulfoxyde de pénam).

² Analyse du produit cyclisé par chromatographie liquide sous pression élevée.

Colonne: Merck RP18 de 25 cm × 4 mm de diamètre intérieur.

Solvant dans la colonne: 530 ml d'H₂O, 300 ml de THF, 150 ml de méthanol et 20 ml d'acide acétique, contenant 1,1 g d'octanesulfonate de sodium par litre.

Débit: 2 ml/min.

Dimensions de l'échantillon: 8 mg pour 25 ml d'acide acétique anhydre ou d'acide formique.

Les esters de 3-exométhylencéphamsulfoxydes fournis par le procédé sont des intermédiaires utiles dans la préparation de céphalosporines antibiotiques. Par exemple, on peut faire réagir le produit avec de l'ozone pour obtenir un ester de 3-hydroxy-3-céphamsulfoxyde, ce dernier pouvant être réduit en forme sulfure par les procédés connus dans le domaine, et on peut faire réagir l'ester de 3-hydroxy-3-céphem obtenu soit avec le diazométhane, soit avec le trichlorure de phosphore en présence de diméthylformamide pour obtenir respectivement un ester de 3-méthoxy-3-céphem ou un ester de 3-chloro-3-céphem. La désestérification des esters fournit respectivement les 3-méthoxy-3-céphems antibiotiques décrits dans les brevets des EUA Nos 3917587 et 3917588 ou les 3-chloro-3-céphems

antibiotiques décrits dans les brevets des EUA Nos 3925372 et 3962227.

Les exemples suivants illustrent encore le procédé de cette invention.

L'exemple suivant est un exemple de préparation d'un ester de 2-chlorosulfinylazétidine-4-one en présence de poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène réticulé et sa cyclisation par le chlorure stannique sans addition d'un composé oxygéné de l'invention.

Exemple 1:

On chauffe à reflux pendant 2 h 2 l de toluène de qualité réactif en utilisant un piège à eau Dean-Stark jusqu'à ce qu'on recueille

dans le piège 200 ml de liquide que l'on rejette. On arrête de chauffer et on ajoute 25,0 g de poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène (réticulé à environ 2%), 50,2 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 20 g de N-chlorophthalimide. On chauffe à nouveau la suspension rapidement jusqu'à la température de reflux et on poursuit le reflux en agitant pendant environ 100 min. On refroidit le mélange réactionnel à environ 10°C et on agite pendant 10 min. Puis on filtre la suspension pour enlever le copolymère et le phthalimide et on ajoute le filtrat froid contenant le 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidiny)-3-buténoate (39 g) à une solution froide de 25 ml de chlorure stannique dans 25 ml de toluène. On agite le complexe rouge-orange clair qui se forme à la température du bain de glace pendant 1 h, puis à la température ambiante pendant environ 16 h. La couleur du complexe devient brun clair. On filtre le complexe et on le lave avec 200 ml de pentane puis on le sèche. On ajoute ensuite lentement le complexe à 300 ml d'alcool méthylique avec formation d'une suspension du produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle. On agite la suspension à la température du bain de glace pendant 7 h et on la filtre. On lave le produit avec 50 ml d'alcool méthylique, 50 ml d'éther diéthylique et on le sèche sous vide, ce qui donne 29,7 g (rendement de 59,5%) de produit fondant à environ 187-188,5°C.

On répète l'exemple précédent mais en utilisant le sulfoxyde de pénicilline à deux fois la concentration utilisée précédemment.

Exemple 2:

On chauffe au reflux 2 l de toluène de qualité réactif en utilisant un piège à eau Dean-Stark jusqu'à ce qu'on recueille dans le piège 200 ml de liquide que l'on rejette. On arrête de chauffer et on ajoute au toluène chaud 50 g de poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène (réticulé à environ 2%), 38,4 g de N-chlorophthalimide et 100,3 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle. On chauffe la suspension à la température de reflux pendant 100 min, puis on la refroidit à 10°C. Après 10 min d'agitation, on filtre la suspension [contenant 69 g de 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidiny)-3-buténoate] dans une solution froide de 50 ml de chlorure stannique dans 50 ml de toluène. On agite le complexe orange clair qui se forme, pendant 1 h à la température du bain de glace, et pendant 16 h à la température ambiante. Puis on filtre le complexe, on le lave avec du pentane et on le sèche partiellement sur le filtre. On ajoute lentement le complexe à 600 ml d'alcool méthylique avec formation d'une suspension de produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle. On agite la suspension à la température du bain de glace pendant 7 h puis on la filtre pour recueillir 54,0 g (rendement de 54,1%) de produit fondant à environ 193,5-194°C.

Exemple 3:

Cet exemple est un exemple du procédé de l'invention effectué à la même concentration de substance de départ que dans l'exemple 2 (1 g/18 ml de toluène) et dans lequel on utilise de l'éther diéthylique comme composé oxygéné pendant l'étape de cyclisation.

On sèche 1800 ml de toluène de qualité réactif comme décrit dans l'exemple précédent et, pendant qu'il est encore chaud, on ajoute 100,3 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, 50 g de copolymère poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène (réticulé à environ 2%) et 38,4 g de N-chlorophthalimide. On chauffe la suspension de réaction à la température de reflux pendant 5 min, puis on la refroidit à 10°C et on l'agite pendant 10 min. On suit le cours de la réaction par RMN qui indique la production du chlorure de sulfinyle avec un rendement d'environ 90%. On filtre la suspension réactionnelle et on refroidit dans un bain de glace le filtrat contenant le chlorure de sulfinyle.

L'existence du chlorure de sulfinyle, le 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidiny)-3-buténoate de p-nitrobenzyle, est confirmée par le spectre RMN.

RMN (CDCl₃) δ: 1,93 (s, 3H, méthyle vinylique)
4,33 (s, 2H, —CH₂ de la chaîne latérale)
5,03-5,13 (m, CH₂=C—CH—)
5,30 (s, 2H, méthylène de l'ester)
5,47 (d, 1H, J=4,5 Hz, H en C₂ du noyau β-lactame)
6,30 (q, 1H, J=4,5 Hz et 9,0 Hz, H en C₃ du noyau β-lactame)
6,8-7,0 (m, 5H, aromatiques de la chaîne latérale)
7,20-8,23 (2d, 4H, J=9,0 Hz, aromatiques de l'ester)
7,82 (s large, 1H, NH)

On filtre la suspension froide pour enlever le copolymère et le phthalimide et on refroidit dans un bain de glace le filtrat contenant l'ester de 2-chlorosulfinylazétidin-4-one. On ajoute d'abord 18,28 ml d'éther diéthylique au filtrat froid, puis on ajoute 50 ml de chlorure stannique. On agite le complexe orange-rouge clair qui se forme pendant 30 min à la température du bain de glace, puis pendant 16 h à la température ambiante. Il se produit dans le complexe un faible changement de couleur.

On filtre le complexe, on le lave sur le filtrat avec 400 ml d'hexane et on le sèche à l'air. On ajoute lentement le complexe, en agitant, à 600 ml d'alcool méthylique, avec formation d'une suspension de 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle.

On agite la suspension pendant 4 h à 0°C, puis on la filtre pour recueillir le produit. On lave le produit avec 100 ml d'alcool méthylique et on le sèche sous vide, ce qui en donne 76,15 g (rendement de 76,2%) fondant à environ 194,5-195°C.

Exemple 4:

En utilisant le même ester de pénicilline-sulfoxyde, le même agent de chloration et le même copolymère selon les mêmes quantités et en utilisant le même volume de toluène que ceux utilisés dans les exemples précédents, on remplace l'éther diéthylique de l'exemple précédent par 12,9 ml d'acétone et l'on obtient 72,63 g (rendement de 72,7%) de 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle fondant à environ 195°C.

Exemple 5:

7-Phénylacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle

On distille 300 ml de toluène de qualité réactif en utilisant un piège à eau Dean-Stark et, après élimination de 30 ml de liquide dans le piège, on arrête de chauffer et l'on ajoute 2,5 g de poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène (avec une réticulation d'environ 2%).

On chauffe la suspension à reflux quelques minutes pour chasser toute l'eau qui peut avoir été ajoutée avec le polymère. On arrête à nouveau de chauffer et l'on ajoute, pendant que la suspension est chaude, 7,28 g de 6-phénylacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 2,88 g de N-chlorophthalimide. Puis, on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 10 min. On refroidit la suspension foncée à 10°C et on la filtre pour enlever le polymère insoluble et le phthalimide. Le produit de cette réaction est le 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidiny)-3-buténoate de p-nitrobenzyle avec un rendement d'environ 78%. L'identité du chlorure de sulfinyle est déterminée par le spectre RMN.

RMN (CDCl₃) δ: 1,80 (s, 3H, méthyle vinylique)
3,57 (s, 2H, —CH₂ de la chaîne latérale)
5,0-5,13 (m, 3H, CH₂=C—CH—)
5,20 (s, 2H, CH₂ de l'ester)
5,43 (d, 1H, J=4,5 Hz, H en C₂ du δ-lactame)
6,42 (q, 1H, J=4,5 Hz et 9,0 Hz, H en C₃ du β-lactame)

7,13 (s, 5H, aromatiques de la chaîne latérale)
7,4 et 8,18 (1d, 4H, J=8Hz, aromatiques de l'ester)

On ajoute au mélange réactionnel 1,37 ml (0,013 mol) d'éther diéthylique et 3,75 ml (0,032 mol) de chlorure stannique, pour obtenir un complexe brun insoluble. On agite le complexe à la température du bain de glace pendant 30 min puis à la température ambiante pendant environ 16 h. On filtre le complexe brun chocolat, on le lave avec 60 ml d'hexane, puis on l'ajoute lentement à 45 ml d'alcool éthylique pour former une suspension du produit, le 7-phényl-acétamido-3-exométhylencépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle. On agite la suspension de produit à la température du bain de glace pendant 4 h, on la filtre, on lave avec 15 ml d'alcool méthylique et on sèche sous vide, ce qui donne 4,3 g (rendement de 59,3%) du produit séché, fondant à environ 208-208,5°C après recristallisation dans l'acétone.

Exemple 6:

7-Phénoxyacétamido-3-exométhylencépham-4-carboxylate-1-oxyde de 2,2,2-trichloroéthyle

On distille de façon azeotrope 800 ml de toluène avec un piège à eau Dean-Stark en éliminant 80 ml de liquide dans le piège. On arrête de chauffer et on ajoute au toluène chaud 6,68 g de poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène comportant une réticulation d'environ 2%, 20 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de 2,2,2-trichloroéthyle et 7,74 g de N-chlorophthalimide. On chauffe la suspension à la température de reflux pendant 100 min, puis on la refroidit dans un bain de glace pendant environ 20 min. On filtre la suspension froide pour enlever le copolymère et le phthalimide et on refroidit le filtrat dans un bain de glace. La production du chlorure de sulfonyle, le 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidiny)-3-buténoate de 2,2,2-trichloroéthyle, avec un rendement d'environ 83%, est démontrée par le spectre RMN.

RMN (CDCl₃) δ: 1,95 (s, 3H, méthyle vinylique)
4,52 (s, 2H, OCH_2 —)
4,66 (d, 2H, J=2Hz, —CH₂CCl₃)

5,07-5,33 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}-$)

5,53 (d, 1H, J=4,5Hz, H en C₂ du β-lactame)

6,28 (d, 1H, J=4,5 et 10Hz, H en C₃ du β-lactame)

6,83-7,47 (m, 5H, C₆H₅—O—)

8,06 (1H, d, J=10 Hz, NH)

On ajoute 3,66 ml d'éther diéthylique au filtrat froid et, en agitant, on ajoute 10 ml de chlorure stannique. Après environ 1 h d'agitation, le complexe commence à précipiter. On agite pendant une nuit à la température ambiante la suspension de complexe foncé puis on la filtre et on lave avec 80 ml d'hexane. On ajoute le complexe jaune brun ressemblant à du sable résultant à 120 ml d'alcool méthylique et on refroidit le mélange dans un bain de glace. Quand, après agitation pendant environ 4 h, il ne précipite plus de produit, on réduit le volume d'alcool méthylique à un tiers du volume initial par évaporation. On dissout le concentré dans de l'acétate d'éthyle et on lave la solution deux fois avec une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium et avec de l'eau, puis on la sèche sur sulfate de magnésium. On évapore la solution séchée à siccité, ce qui donne 15,62 g du produit brut, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylencépham-4-carboxylate-1-oxyde de 2,2,2-trichloroéthyle, sous forme d'une mousse brune.

On met le produit en suspension dans 60 ml d'alcool méthylique et on chauffe la suspension à environ 50°C pour obtenir une solution. Par refroidissement à la température ambiante, le produit cristallise. On filtre le précipité cristallin et on le sèche, ce qui donne 1,9 g de produit fondant à environ 143,5-144°C.

RMN (CDCl₃) δ: 3,75 (q, 2H, J=4 et 18Hz, H en C₂)
4,58 (s, 2H, —CH₂ de la chaîne latérale)
4,83 (d, 2H, J=1,5 Hz, CH₂ de l'ester trichloro-éthylique)
4,95 (d, 1H, J=4,5 Hz, H en C₆)
6,06 (q, 1H, J=4,5 et 11 Hz, H en C₇)
5,53 (s, 1H, H en C₄)
5,42 et 5,87 (2s, =CH₂)
8,16 (d, 1H, J=11 Hz, NH) et
6,83-7,50 (m, 5H, H aromatiques)