



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 205/08**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

642 624

⑳ Numéro de la demande: 9238/79

⑦③ Titulaire(s):
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

㉔ Date de dépôt: 12.10.1979

③① Priorité(s): 13.11.1978 US 960347
18.06.1979 US 049266⑦② Inventeur(s):
Ta-Sen Chou, Indianapolis/IN (US)

㉔ Brevet délivré le: 30.04.1984

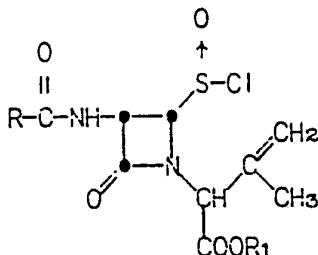
④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 30.04.1984⑦④ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich**⑤④ Procédé de préparation de 2-chlorosulfinylazétidinones.**

⑤⑦ On décrit un procédé de préparation de 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones. Il consiste à faire réagir dans un solvant organique inerte dans des conditions essentiellement anhydres un ester de pénicilline-sulfoxyde avec un agent d'halogénéation N-chloré. On effectue la réaction en présence d'un polymère de polyvinylpyridine réticulé à raison de 1 à 10 %.

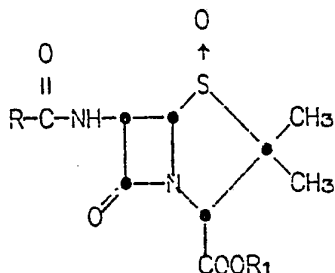
Ces 2-chlorosulfinylazétidinones sont des intermédiaires de synthèse de céphalosporines antibiotiques.

REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation d'une 2-chlorosulfinylazétidine-4-one de formule



dans laquelle R est le reste d'un acide carboxylique et R₁ est un groupement protecteur du groupement acide carboxylique, qui consiste à faire réagir dans un solvant organique inerte dans des conditions essentiellement anhydres un ester de pénicilline-sulfoxyde de formule



dans laquelle R et R₁ sont tels que définis précédemment, avec un agent d'halogénéation N-chloré, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en présence d'un polymère de polyvinylpyridine réticulé, ledit polymère étant réticulé à raison de 1 à 10%.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température comprise entre 75 et 175°C.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le rapport pondéral du polymère aux pénicilline-sulfoxydes est de 1:1 à 1:5.

4. Procédé selon l'une des revendications 1, 2 et 3, caractérisé en ce que la polyvinylpyridine réticulée est la poly(4-vinylpyridine) réticulée.

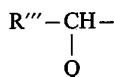
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la poly(4-vinylpyridine) est réticulée par du divinylbenzène, du méthylène-bisacrylamide ou du méthylènebisméthacrylamide.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le polymère est réticulé par 2 à 5%, en poids, de divinylbenzène.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₃, halométhyle ou cyanométhyle;

ou bien R est le groupement R' où R' est un groupement phényle ou phényle substitué par un ou deux radicaux alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, halo, hydroxy protégé, nitro, cyano et trifluorométhyle; ou bien R est un groupement de formule R''-O- où R'' est un groupement t-butyle, 2,2,2-trichloroéthyle, benzyle, 4-nitrobenzyle ou 4-méthoxybenzyle;

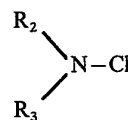
ou bien R est un groupement de formule R'''-(Z)_nCH₂- où R''' est un groupement R' tel que défini précédemment, 2-thiényl, 3-thiényl, 2-furyl, 3-furyl ou 1,4-cyclohexadiényl; n vaut 0 ou 1; et Z est un atome O ou S, pourvu que, quand n est 1, R''' soit R'; ou bien R est un groupement aralkyle substitué de formule



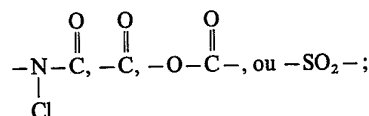
où R''' est tel que défini précédemment et Q est un groupement hydroxy protégé ou amino protégé.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que R est un groupement de formule R'''-(Z)_nCH₂- où R''' est un groupement phényle ou 2-thiényl.

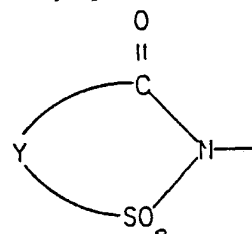
9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'agent d'halogénéation N-chloré est un composé de formule



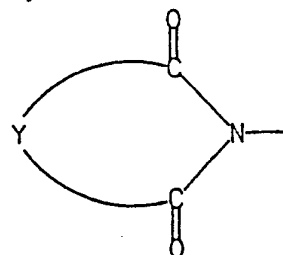
dans laquelle R₂ est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupement alkyle en C₁-C₃, cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro, et R₃ est un groupement R₄-X où R₄ est un groupement alkyle en C₁-C₃, cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro, et X est



ou bien R₂ et R₃ pris avec l'atome d'azote auquel ils sont liés définissent un noyau hétérocyclique de formule



dans laquelle Y est un groupement o-phénylène ou -(CH₂)_n- où n vaut 2 ou 3; ou un noyau de formule

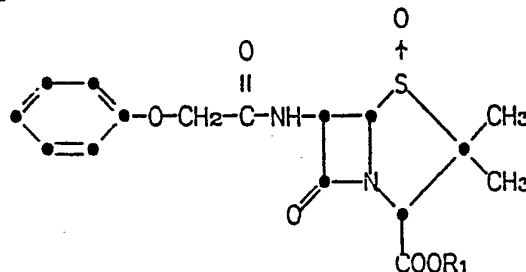


dans laquelle Y est tel que défini précédemment.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'agent d'halogénéation N-chloré est le N-chlorophthalimide.

11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le solvant organique inerte est choisi entre le benzène, le toluène et le xylène.

12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'on fait réagir le pénicilline-sulfoxyde de formule

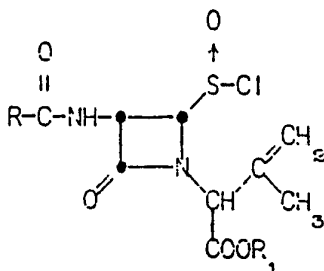


dans le toluène, avec le N-chlorophthalimide, en présence de 1 à 1,5 mol de polyvinylpyridine réticulée par mol d'ester de pénicilline-sulfoxyde et en ce que R₁ est un groupement t-butyle, diphenylméthyle, p-méthoxybenzyle ou p-nitrobenzyle, à une température comprise entre 110 et 150°C.

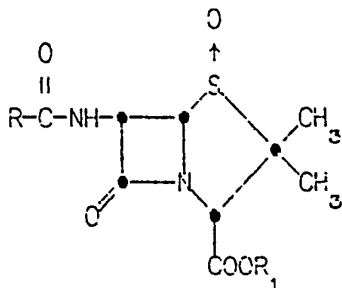
13. 2-Chlorosulfinylazétidine-4-one, caractérisée en ce qu'elle est préparée par un procédé selon l'une des revendications 1 à 12.

Cette invention concerne un procédé amélioré de préparation de 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones à partir d'esters de pénicilline-sulfoxydes.

Selon la présente invention, il est fourni un procédé de préparation d'une 2-chlorosulfinylazétidin-4-one de formule



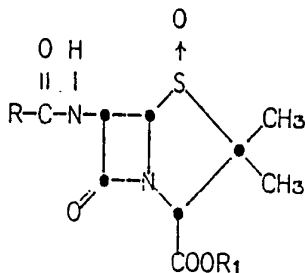
dans laquelle R est le reste d'un acide carboxylique et R₁ est un groupement protecteur du groupement acide carboxylique, qui consiste à faire réagir, dans un solvant organique inerte, dans des conditions essentiellement anhydres, un ester de pénicilline-sulfoxyde de formule



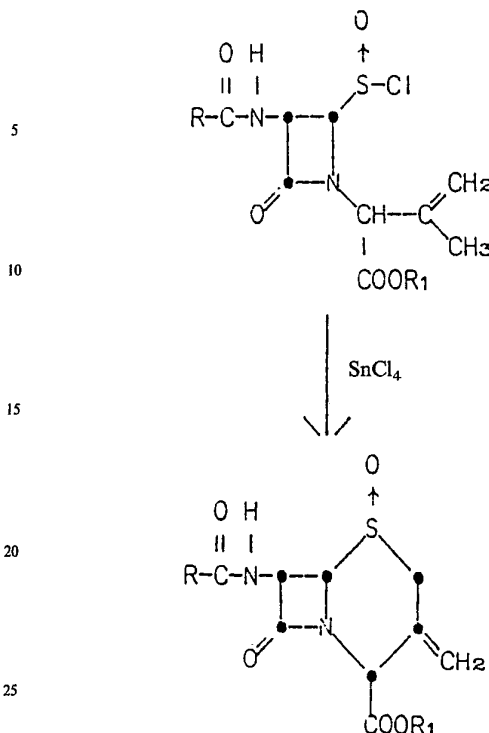
dans laquelle R et R₁ sont tels que définis précédemment, avec un agent d'halogénéation N-chloré, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en présence d'un polymère de polyvinylpyridine réticulé, ledit polymère ayant une réticulation de 1 à 10%.

Le procédé de l'invention comprend l'utilisation d'un polymère de polyvinylpyridine réticulé insoluble dans les solvants organiques et faiblement basique pour obtenir une 2-chlorosulfinylazétidin-4-one. Le copolymère de vinylpyridine effectue l'élimination rapide de l'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel hétérogène et empêche ainsi la formation de produits secondaires. En outre, le polymère réticulé de vinylpyridine auquel est lié un acide est facilement éliminé du milieu réactionnel par filtration ou par d'autres moyens appropriés.

Les 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones sont des intermédiaires utiles dans le procédé décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4052387 pour la préparation de sulfoxydes d'ester d'acide 3-exométhylénecépham-4-carboxylique. Le procédé amélioré de cette invention et la cyclisation des 2-chlorosulfinylazétidinones peuvent être illustrés par le schéma réactionnel suivant:



Agent d'halogénéation N-chloré
Polymère de vinylpyridine réticulé



Dans le schéma réactionnel précédent, R représente un radical organique, benzyle ou phénoxyméthyle par exemple, et R₁ représente un groupement protecteur du groupement acide carboxylique. Le sulfoxyde de l'ester de pénicilline-sulfoxyde utilisé comme substance de départ peut avoir la configuration α ou β (R ou S).

Les dérivés de 2-chlorosulfinylazétidin-4-one obtenus dans le procédé amélioré de cette invention ainsi que les composés similaires ont déjà été décrits. Dans le brevet des E.U.A. N° 3960851, il est décrit des 3-imido-2-chlorosulfinylazétidine-4-ones dans lesquels le groupement amino de l'azétidinone est diacylé par un dérivé d'un acide dicarboxylique, et la transformation des 3-imidoazétidinones en 3-méthyl-3-céphems (désacétocéphalosporines). Le brevet des E.U.A. N° 3843682 décrit également des 3-imido-2-chlorosulfinylazétidin-4-ones. Ensuite, le brevet des E.U.A. N° 4081440 a décrit des dérivés de 3-amido-2-chlorosulfinylazétidin-4-one dans lesquels le groupement 3-amino de l'azétidinone est monoacylé. Il est également décrit un procédé de préparation des 3-amidoazétidinones par traitement d'un ester de pénicilline-sulfoxyde par un agent d'halogénéation N-chloré.

Dans le brevet des E.U.A. N° 4052387, il est décrit un procédé de préparation de sulfoxydes de 3-exométhylénecépham, par cyclisation des 3-amido-2-chlorosulfinylazétidin-4-ones par un catalyseur de Friedel-Crafts ou un agent de formation de cations par méta-

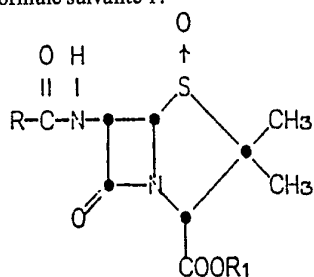
thèse. En outre, il est décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4075203 un procédé amélioré de préparation d'un dérivé de 3-exométhylénecépham, qui comprend l'utilisation d'un oxyde d'alkylène en combinaison avec de l'oxyde de calcium dans l'étape de formation de la 3-amido-2-chlorosulfinylazétidin-4-one, dans le processus global.

La présente invention fournit encore une autre amélioration dans le procédé en deux étapes permettant de préparer des sulfoxydes de 3-exométhylénecépham à partir d'esters de pénicilline-sulfoxyde en passant par les 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones intermédiaires. L'amélioration de cette invention comprend l'utilisation, dans la première étape du procédé, d'un polymère faiblement basique insoluble dans les solvants organiques de polyvinylpyridine réticulé, par exemple par du divinylbenzène, polymère utilisé comme accepteur d'acide chlorhydrique, dans la formation de la 2-chlorosulfinylazétidin-4-one intermédiaire.

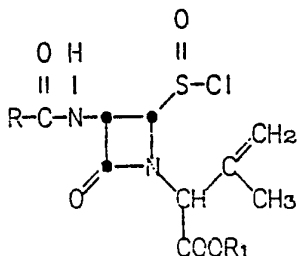
Les sulfoxydes de 3-exométhylénecépham sont des intermédiaires intéressants dans la préparation de céphalosporines antibiotiques.

Par exemple, on peut les transformer par ozonolyse du groupement 3-exométhylène en sulfoxydes d'ester de 3-hydroxy-3-céphem. Ces derniers peuvent être halogénés pour former les esters de 3-halo-3-céphem correspondants, ou bien on peut faire réagir le composé 3-hydroxylé intermédiaire avec un diazoalcane, le diazométhane par exemple, pour former le sulfoxyde d'ester de 3-méthoxy-3-céphem correspondant. La forme sulfoxyde de ces composés peut être réduite par des procédés connus, par exemple le procédé décrit dans le brevet des E.U.A. N° 3641014 et plus particulièrement celui décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4044002. La désésterification des esters 3-halogénés ou 3-méthoxylés intermédiaires fournit les composés antibiotiques. Par exemple, les antibiotiques de 3-méthoxycéphalosporine sont décrits dans les brevets des E.U.A. N°s 3917587 et 3917588 tandis que les antibiotiques de 3-halocéphalosporine sont décrits dans les brevets des E.U.A. N°s 4064343, 3962227 et 3925372.

Selon le procédé de cette invention, on fait réagir un sulfoxyde d'ester d'acide 6-acylamino-2,2-diméthylpénam-4-carboxylique représenté par la formule suivante 1 :



dans laquelle R représente le reste d'un acide carboxylique et R₁ représente un groupement protecteur du groupement acide carboxylique, dans un solvant organique inerte, de préférence à une température comprise entre 75 et 175°C et mieux encore entre 110 et 155°C, dans des conditions essentiellement anhydres, avec un agent d'halogénéation N-chloré en présence d'un polymère de polyvinylpyridine réticulé pour former la 2-chlorosulfinylazétidin-4-one substituée de façon correspondante représentée par la formule suivante 2 :



On filtre le copolymère insoluble du milieu réactionnel et on isole la 2-chlorosulfinylazétidin-4-one, ou bien on traite le filtrat par un catalyseur de Friedel-Crafts pour effectuer la cyclisation de la 2-chlorosulfinylazétidine en 3-exométhylénécépham.

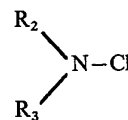
Le pénicilline-sulfoxyde de départ peut avoir la configuration α ou β (R ou S). La préparation des pénicilline-sulfoxydes est bien connue dans le domaine, par exemple on peut préparer les pénicilline- β -sulfoxydes en faisant réagir la pénicilline avec des peracides organiques comme l'acide perbenzoïque, l'acide peracétique ou de préférence l'acide m-chloroperbenzoïque, ou avec un agent oxydant minéral comme le périodate de sodium. On prépare de préférence les pénicilline- α -sulfoxydes en faisant réagir la pénicilline avec l'ozone dans un solvant inerte puis en séparant le mélange d' α et β -sulfoxydes formés. La préparation des pénicilline- α -sulfoxydes avec l'ozone est décrite dans le brevet des E.U.A. N° 3691188.

Comme mentionné précédemment, la réaction d'un ester de pénicilline-sulfoxyde avec un agent d'halogénéation N-chloré est effectuée dans un solvant organique inerte dans des conditions essentiellement anhydres. L'expression «solvant organique inerte» désigne un solvant organique aprotique qui, dans les conditions du procédé décrit ici, ne réagit pas de façon appréciable avec l'agent de chloration ou la 2-chlorosulfinylazétidinone. Les solvants organiques

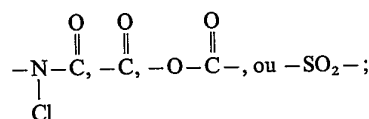
inertes appropriés sont ceux ayant un point d'ébullition au moins aussi élevé que la température de réaction et comprennent les hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, l'éthylbenzène, le cumène, les xylènes, la tétraline, etc.; les hydrocarbures halogénés comme le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le 1,1,2-trichloroéthane, le dibromure d'éthylène et les solvants hydrocarbonés halogénés similaires; et les éthers aromatiques comme l'anisole, le phénétol, l'éther diphenylique, etc. Les solvants organiques préférés de ce procédé sont le benzène, le toluène et les xylènes. On utilise de préférence des solvants de qualité réactif et on les sèche de façon appropriée, par exemple par distillation azeotrope ou bien avec un tamis moléculaire, ou avec l'un des agents de séchage classiques comme le chlorure de calcium, le sulfate de magnésium, le sulfate de sodium, etc.

La température à laquelle on effectue le procédé peut être accrue par rapport à un solvant donné, par exemple le benzène ou le toluène, en effectuant le procédé à une pression élevée, par exemple à 0,7 à 1,75 kg/cm² effectif.

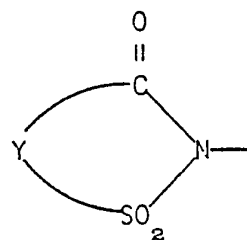
Les agents d'halogénéation N-chlorés utilisés dans le procédé de l'invention sont représentés par la formule développée suivante :



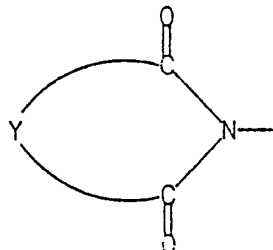
dans laquelle R₂ est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupement alkyle en C₁-C₃, cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro, et R₃ est un groupement R₄-X- où R₄ est un groupement alkyle en C₁-C₃, cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro, et X est



ou bien R₂ et R₃ pris avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés définissent un noyau hétérocyclique de formule :



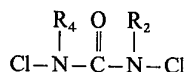
dans laquelle Y est un groupement α -phénylène ou $-(CH_2)_n-$ où n vaut 2 ou 3; ou un noyau de formule :



dans laquelle Y est tel que défini précédemment.

Plusieurs types de composés N-chlorés préférés que l'on peut utiliser pour obtenir les chlorures de sulfinyle sont décrits par les définitions précédentes. Ces composés N-chlorés comprennent a) les urées, b) les amides, c) les uréthanes, d) les sulfonamides, e) les sulfimides et f) les imides.

Les N-chloro-urées préférées que l'on peut utiliser dans cette invention ont en général la formule

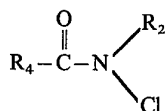


dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupement alkyle en C_1 - C_3 , cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro, et R_4 est un groupement alkyle en C_1 - C_3 , cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro.

Des exemples de ces urées sont:

N,N'-dichloro-N-méthylurée;
N,N'-dichloro-N-éthyl-N'-cyclohexylurée;
N,N'-dichloro-N-phénylurée;
N,N'-dichloro-N,N'-diphénylurée;
N,N'-dichloro-N-(p-tolyl)urée;
N,N'-dichloro-N-(m-chlorophényl)-N'-méthylurée;
N,N-dichloro-N,N'-dicyclohexylurée;
N,N'-dichloro-N-isopropyl-N'-(p-tolyl)urée;
N,N'-dichloro-N-phényl-N'-propylurée;
N,N'-dichloro-N-cyclohexyl-N'-(p-nitrophényl)urée;
N,N,N'-trichloro-N-méthylurée;
N,N,N'-trichloro-N-phénylurée, etc.

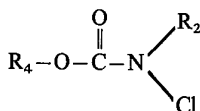
Les N-chloroamides préférés que l'on peut utiliser dans l'invention ont de manière générale la formule



dans laquelle R_2 et R_4 sont tels que définis précédemment.

Des exemples de ces amides sont le N-chloroacétamide, le N-chloropropionamide, le N-chloro-N-méthylacétamide, le N,N-dichloroacétamide, le N-chloro-N-cyclohexylacétamide, le N-chloro-N-éthylbenzamide, le N-chloro-p-chlorobenzamide, le N-chloro-p-toluamide, le N-chloro-N-phénylpropionamide, le N-chloro-N-(m-bromophényl)butyramide, le N-chlorohexahydrobenzamide, le N,2,4-trichloroacétanilide, etc.

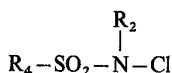
Les N-chloro-uréthanes préférés que l'on peut utiliser pour préparer les chlorures de sulfinyle selon cette invention ont en général la formule



dans laquelle R_2 et R_4 sont tels que définis ci-avant.

Des exemples de ces uréthanes sont le N,N-dichlorocarbamate de méthyle, le N,N-dichlorocarbamate d'éthyle, le N,N-dichlorocarbamate de phényle, le N,N-dichlorocarbamate de cyclohexyle, le N-chlorocarbamate de méthyle, le N-chlorocarbamate d'éthyle, le N-cyclohexyl-N-chlorocarbamate d'éthyle, le N-chlorocarbamate de phényle, le N-phényl-N-chlorocarbamate de phényle, le N-chlorocarbamate de p-tolyle, le N-méthyl-N-chlorocarbamate de m-chlorophényl, le N-cyclohexyl-N-chlorocarbamate de cyclohexyle, le N-p-tolyl-N-chlorocarbamate d'isopropyle, le N-propyl-N-chlorocarbamate de phényle, le N-p-nitrophényl-N-chlorocarbamate de cyclohexyle, etc.

Les N-chlorosulfonamides préférés que l'on peut utiliser pour préparer les chlorures de sulfinyle selon l'invention ont la formule

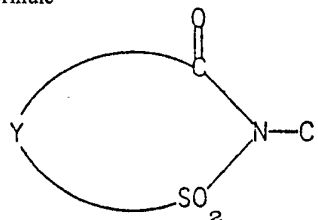


dans laquelle R_2 et R_4 sont tels que définis ci-avant.

Des exemples des sulfonamides que l'on peut utiliser comme agents d'halogénéation sont le N,N-dichlorobenzènesulfonamide, le N,N-dichlorométhanesulfonamide, le N,N-dichlorocyclohexanesulfonamide, le N,N-dichloro-p-toluènesulfonamide, le N-chlorométhanesulfonamide, le N-cyclohexyl-N-chlorobenzènesulfonamide, le N-cyclohexyl-N-chloroéthanesulfonamide, le N-chlorobenzène-

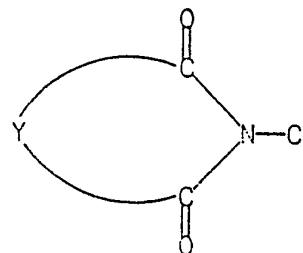
sulfonamide, le N-phényl-N-chlorobenzènesulfonamide, le N-chloro-p-toluènesulfonamide, le N-éthyl-N-chloro-m-nitrobenzènesulfonamide, le N-méthyl-N-chloro-m-chlorobenzènesulfonamide, le N-méthyl-N-chloro-p-toluènesulfonamide, le N-cyclohexyl-N-chlorocyclohexanesulfonamide, le N-p-tolyl-N-chloro-isopropanesulfonamide, le N-propyl-N-chlorobenzènesulfonamide, le N-p-nitrophényl-N-chlorocyclohexanesulfonamide, etc.

Un autre type préféré d'agents d'halogénéation N-chlorés que l'on peut utiliser pour préparer les chlorures de sulfinyle comprend les sulfimides de formule



dans laquelle Y est un groupement o-phénylène, $-CH_2-CH_2-$, ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Ces composés comprennent le N-chloro-imide-o-sulfobenzoïque, le N-chloro-imide-β-sulfopropionique et le N-chloro-imide-γ-sulfobutyrique.

On préfère particulièrement utiliser comme agents d'halogénéation dans la préparation des chlorures de sulfinyle de cette invention, les N-chloro-imides de formule



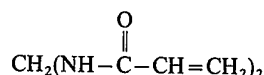
dans laquelle Y est un groupement o-phénylène, $-CH_2-CH_2-$, ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Ces composés comprennent le N-chloro-phthalimide, le N-chlorosuccinimide et le N-chloroglutarimide.

Un grand nombre des agents d'halogénéation N-chlorés utilisés dans le procédé de cette invention sont disponibles dans le commerce, et ils peuvent tous être préparés par des procédés bien connus dans le domaine. Des exemples des sources de littérature qui décrivent en détail la préparation des agents d'halogénéation N-chlorés sont Bachand et al., *J. Org. Chem.*, 39 (1974) pp. 3136-3138; Theilacker et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 703 (1967) pp. 34-36; Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, volume V/3, pp. 796-810.

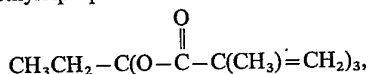
Les agents d'halogénéation que l'on préfère utiliser dans le procédé de cette invention sont les N-chloro-imides, en particulier le N-chlorosuccinimide et le N-chlorophthalimide, et tout particulièrement le N-chlorophthalimide.

Les polymères de polyvinylpyridine réticulés utilisés dans le procédé de cette invention sont des résines faiblement basiques qui sont insolubles dans les solvants organiques inertes et, en particulier, dans le milieu réactionnel utilisé dans le présent procédé. Les polymères ont une réticulation de 1 à 10%.

On prépare le polymère de polyvinylpyridine réticulé en polymérisant de la vinylpyridine monomère en présence d'un agent de réticulation. Le terme vinylpyridine est utilisé ici pour désigner la 4-vinylpyridine, la 3-vinylpyridine, la 2-vinylpyridine et les vinylpyridines méthylées comme la 2-méthyl-4-vinylpyridine et la 3-méthyl-4-vinylpyridine. La 4-vinylpyridine est le monomère préféré. Les polyvinylpyridines peuvent être réticulées par une grande variété d'agents de réticulation connus. Des exemples des agents de réticulation sont les agents difonctionnels comme les aromatiques vinyliques, par exemple le divinylbenzène, les acrylamides comme le N,N'-méthyl-ènebisacrylamide

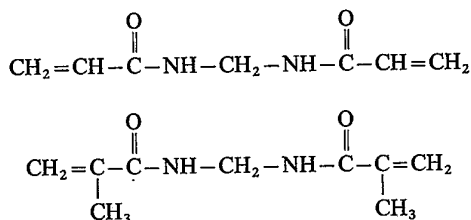


et le N,N'-décaméthylènebisacrylamide, et le N,N-diallylacrylamide; les acrylates et les méthylacrylates comme le diacrylate d'éthylène, le diméthylacrylate d'éthylène et le diméthacrylate de triéthylèneglycol; les esters allyliques d'acides dicarboxyliques aromatiques et aliphatiques comme le phtalate de diallyle, le malonate de diallyle et le succinate de diallyle; et d'autres agents vinyliques et allyliques difonctionnels comme la divinylsulfone et la N,N'-diallylpipérazine; les agents de réticulation trifonctionnels, par exemple le triméthacrylate de 1,1,1-triméthylolpropane



le triacrylate de 1,1,1-triméthylolpropane, le triacrylate de 1,1,1-triméthyloléthane, le triméthacrylate de 1,1,1-triméthyloléthane, la 1,3,5-triacryloylhexahydro-s-triazine, la 1,3,5-triméthacryloylhexahydro-s-triazine, le trivinylcyclohexane et l'isocyanurate de triallyle; et les agents de réticulation tétrafonctionnels, par exemple le tétraméthacrylate de pentaérythritol, le tétraallyloxyéthane et le pyromellilate de tétraallyle.

Un agent de réticulation préféré est le divinylbenzène. D'autres agents préférés sont le méthylènebisacrylamide et le méthylènebis-méthacrylamide représentés respectivement par les formules suivantes:



La vinylpyridine monomère peut également être réticulée par une divinylpyridine ou une divinylpyridine méthylée, la 2-méthyl-4,6-divinylpyridine par exemple. On verra que d'autres agents de réticulation connus ou que l'on peut préparer peuvent être utilisés pour préparer le polymère de polyvinylpyridine réticulé utilisé dans le procédé de cette invention.

Les polymères réticulés préférés de cette invention sont le poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène (comportant une réticulation de 2 à 5%), le poly-(4-vinylpyridine)-N,N'-méthylènebisacrylamide et le poly-(4-vinylpyridine)-N,N'-méthylènebisméthacrylamide.

On prépare les polymères de polyvinylpyridine commodément en chauffant la vinylpyridine en présence d'azobisisobutyronitrile et de l'agent de réticulation dans un système solvant aqueux. Un système solvant aqueux approprié que l'on peut utiliser est la solution saline et la diisobutylcétone. La solution saline favorise la polymérisation dans la phase organique, en fournissant ainsi une polymérisation plus complète.

La polymérisation peut également être effectuée comme décrit par Hallensleben et Wurm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15, 163 (1976) où est décrite la préparation du poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène.

On peut également préparer les polymères réticulés dans l'eau par polymérisation en émulsion avec des surfactifs comme l'alcool polyvinylique ou l'oxyde de polyéthylène. On peut préparer des billes macroréticulées de polymères réticulés par des modes opératoires connus dans le domaine, par exemple comme décrit dans le brevet des E.U.A. N° 3816355.

Les agents de réticulation décrits ici sont des composés disponibles dans le commerce et peuvent être préparés par des procédés connus.

L'homme de l'art verra que, bien que les polymères formés avec les différents agents de réticulation soient des équivalents fonctionnels dans le procédé, certains polymères réticulés peuvent posséder certaines propriétés avantageuses que n'ont pas les autres. Par exemple, certains des polymères peuvent être régénérés et réutilisés de nombreuses fois tandis que d'autres supportent moins la régénération et la réutilisation.

En outre, certains des polymères réticulés sont plus facilement débarrassés des impuretés par lavage que d'autres, après leur préparation. De même, certains polymères sont moins coûteux que d'autres. Il est également possible qu'avec certaines substances de départ, on ait besoin d'une quantité d'un polymère donné inférieure à celle nécessaire pour les autres.

Le degré préféré de réticulation dans le polymère est compris entre 2 et 5%. L'intervalle désiré de réticulation est obtenu en utilisant la quantité appropriée d'agent de réticulation au cours de la polymérisation de la vinylpyridine. La polyvinylpyridine ayant la réticulation désirée absorbe rapidement l'acide chlorhydrique formé pendant la réaction du pénicilline-sulfoxyde avec l'agent d'halogénéation chloré. En outre, comme le polymère est insoluble dans le milieu réactionnel, l'acide est rapidement et totalement enlevé du milieu réactionnel. Cette élimination rapide du produit secondaire

acide empêche sa réaction avec la substance de départ n'ayant pas encore réagi et empêche ainsi la présence de réactions concurrentes entraînant la formation de produits secondaires indésirés. La polyvinylpyridine réticulée peut être utilisée sous diverses formes. Par exemple, elle peut être sous la forme d'une fine poudre ou sous la forme de petites billes, ou sous la forme de billes macroporeuses. De préférence la forme de copolymère utilisé a une surface spécifique élevée qui est une mesure de la disponibilité des sites basiques du polymère vis-à-vis de l'acide. En conséquence, plus faible est la granulométrie moyenne du polymère, plus élevée est la surface spécifique et plus grande la disponibilité des groupements basiques. De même, le copolymère sous la forme de billes macroporeuses a une surface spécifique élevée comprenant la surface spécifique interne, ce qui entraîne une exposition élevée des groupements basiques dans le copolymère. Pour les copolymères ayant une forme relativement uniforme, par exemple des billes comme des billes macroréticulées, la dimension préférée est comprise entre 20 et 120 μ en diamètre. Pour les copolymères de forme irrégulière, comme ceux obtenus en broyant la résine copolymère dans un broyeur à marteau, la dimension préférée est obtenue en recueillant les particules traversant un tamis d'une ouverture de maille d'environ 125 μ .

Un copolymère ayant une réticulation comprise entre 1 et 10% présente des caractéristiques de gonflement dans les solvants organiques utilisés dans le procédé. Un copolymère ayant une réticulation supérieure gonfle moins et le degré de gonflement diminue lorsque le degré de réticulation augmente. Le volume accru du copolymère dû au gonflement permet à l'acide chlorhydrique de bien mieux accéder aux sites basiques dans le polymère. Les copolymères qui sont réticulés à plus de 10% gonflent nettement moins que ceux qui sont réticulés à moins de 10% ou dans l'intervalle préféré et, bien qu'insolubles dans les solvants organiques, ne sont pas des agents efficaces de fixation d'HCl.

L'utilisation du copolymère réticulé et ayant la granulométrie préférée permet d'effectuer le procédé de cette invention à des concentrations supérieures à celles utilisées dans le procédé antérieur où l'on utilisait un oxyde d'alkylène et l'oxyde de calcium comme agent de fixation d'acide (brevet des E.U.A. N° 4075203). Par exemple, à des concentrations 3 à 4 fois supérieures à celles autorisées avec le procédé antérieur, les rendements de produits obtenus sont égaux ou supérieurs à ceux obtenus dans le procédé antérieur.

Dans la mise en œuvre du procédé de cette invention, l'agent d'halogénéation N-chloré peut être utilisé en excès molaire par rapport à l'ester de pénicilline-sulfoxyde. Cependant, on utilise généralement entre 1 et 1,5 mol de l'agent d'halogénéation N-chloré par mole d'ester de pénicilline-sulfoxyde. De préférence, le rapport molaire de l'agent d'halogénéation N-chloré est compris entre 1,0 et 1,1-1,5 mol par mole de pénicilline-sulfoxyde.

Le rapport de la quantité de polymère utilisé à la quantité d'ester de pénicilline-sulfoxyde est de préférence compris entre 1:1 et 1:5, et, mieux encore, entre 1:2 et 1:3, en poids.

Les rendements les plus élevés en 2-chlorosulfinylazétidin-4-one obtenus dans le présent procédé sont atteints lorsque la concentration en ester de pénicilline-sulfoxyde dans le solvant inerte est com-

prise entre environ 20 et 45 mg/ml. Le pénicilline-sulfoxyde a un degré de solubilité faible dans les solvants aprotiques inertes comme le benzène et le toluène mais est un peu plus soluble dans les solvants hydrocarbonés halogénés. La 2-chlorosulfinylazétidinone obtenue est cependant totalement soluble dans les solvants inertes utilisés dans le procédé.

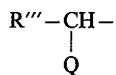
Dans un aspect du procédé amélioré de l'invention, l'utilisation du polymère réticulé ayant l'intervalle de granulométrie moyenne préféré permet d'effectuer le procédé à des concentrations en pénicilline-sulfoxyde supérieures à celles possibles jusqu'à présent. En utilisant le polymère réticulé ayant l'intervalle de granulométrie préféré, des concentrations en ester de pénicilline-sulfoxyde d'environ 50 à 85 mg/ml donnent des rendements égaux à ceux obtenus quand on effectue le procédé à des concentrations inférieures.

Les esters de pénicilline-sulfoxyde que l'on peut utiliser dans le procédé de cette invention sont représentés par la formule développée précédente 1 dans laquelle R est le reste d'un acide carboxylique organique et R₁ est un groupement protecteur d'un groupement acide carboxylique. Le terme



de la formule 1 peut être un quelconque groupement acyle provenant d'un acide carboxylique, qui est stable dans les conditions du procédé de l'invention tel que décrit ici. Par exemple, le groupement N-acyle représenté par le terme précédent dans la formule 1 peut être l'un quelconque des groupements N-acyle bien connus utilisés dans la préparation des céphalosporines antibiotiques telle que décrite dans la littérature et qui n'est pas lui-même chloré par l'agent d'halogénéation N-chloré ou qui n'est pas lui-même susceptible de réaction avec le chlorure stannique utilisé dans la seconde étape du procédé de préparation du sulfoxyde de 3-exométhylénecépham.

Les esters de pénicilline-sulfoxyde que l'on peut utiliser dans le procédé de cette invention sont représentés par la formule 1 précédente dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₃, halométhyle ou cyanométhyle; ou bien R est le groupement R' où R' est un groupement phényle ou phényle substitué par 1 ou 2 substituants choisis dans le groupe comprenant les radicaux alkyle en C₁-C₄, alcoxy en C₁-C₄, halo, hydroxy protégé, nitro, cyano et trifluorométhyle; ou bien R est un groupement de formule R''-O- dans laquelle R'' est un groupement t-butyle, 2,2,2-trichloroéthyle, benzyle, 4-nitrobenzyle ou 4-méthoxybenzyle; ou bien R est un groupement de formule R'''-(Z)_nCH₂- où R''' est R' tel que défini précédemment ou un groupement 2-thiényl, 3-thiényl, 2-furyl, 3-furyl ou 1,4-cyclohexadiényle; n vaut 0 ou 1, et Z est O ou S, pourvu que quand n est 1, R''' soit R'; ou bien R est un groupement aralkyle substitué de formule



dans laquelle R''' a la même signification que ci-dessus et Q est un groupement hydroxy protégé ou amino protégé; et R₁ est un groupement protecteur d'un groupement acide carboxylique.

Dans la définition précédente des pénicilline-sulfoxydes, le terme alkyle en C₁-C₃ désigne les groupements méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle; halométhyle désigne les groupements chlorométhyle et bromométhyle.

Des exemples des groupements phényle substitué représentés par R' dans la formule précédente sont les groupements 4-méthylphényle, 3-éthylphényle, 2,4-diméthylphényle, 4-n-propylphényle, 4-t-butylphényle, 2-méthoxyphényle, 4-éthoxyphényle, 3-isopropoxyphényle, 4-isobutyloxyphényle, 4-chlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 3-chloro-4-fluorophényle, 4-nitrophényle, 2-cyanophényle, 4-trifluorométhylphényle et les groupements phényle mono- et disubstitués similaires, et les groupements phényle substitués par des groupements hydroxy protégés sont représentés par des groupements

comme les suivants: 3-formyloxyphényle, 4-trityloxyphényle, 4-benzyloxyphényle, 3-nitrobenzyloxyphényle, 4-chloroacétoxyphényle, et les groupements phényle substitué par des groupements hydroxy protégés similaires.

Des exemples des groupements représentés dans la définition précédente par l'expression R-(Z)_nCH₂- sont les groupements phénoxy-méthyle, 4-fluorophénoxy-méthyle, 3-benzyloxyphénoxy-méthyle, 4-benzhydryloxyphénoxy-méthyle, 3-trityloxyphénoxy-méthyle, 4-nitrobenzyloxyphénoxy-méthyle, 4-triméthylsilyloxyphénoxy-méthyle, 3-nitrophénoxy-méthyle, 4-cyanophénoxy-méthyle, 4-trifluorométhylphénoxy-méthyle, 4-n-propylphénoxy-méthyle, 3-méthoxyphénoxy-méthyle, 4-éthoxyphénoxy-méthyle, 3,4-diméthylphénoxy-méthyle, 3,4-dichlorophénoxy-méthyle, 2-fluorophénoxy-méthyle, phénylthiométhyle, 4-triméthylsilyloxyphénylthiométhyle, 3-nitrophénylthiométhyle, 4-cyanophénylthiométhyle, 4-trifluorométhylphénylthiométhyle, 2-chlorophénylthiométhyle, 3,4-dichlorophénylthiométhyle, 4-méthylphénylthiométhyle, 3-méthoxyphénylthiométhyle, 2,4-diméthylphénylthiométhyle, 4-benzhydryloxyphénylthiométhyle, 3-trityloxyphénylthiométhyle, 2-thiénylméthyle, 3-thiénylméthyle, 2-furylméthyle et 3-furylméthyle.

Des exemples des groupements définis dans la formule précédente où R est un groupement aralkyle substitué de formule R'''-CH-(Q)- sont les groupements α-(benzhydryloxy)thiénylméthyle, α-(4-nitrobenzyloxy)thiénylméthyle, α-(t-butyloxy-carbamido)thiénylméthyle, α-formyloxybenzyle, α-benzyloxybenzyle, α-t-butyloxy-carbamidobenzyle, α-(2,2,2-trichloroéthoxy-carbamido)benzyle, α-(triméthylsilyloxy)-4-bromobenzyle, α-(benzhydryloxy-carbamido)-3-chlorobenzyle, α-(benzhydryloxy)furan-2-ylméthyle, α-(t-butyloxy-carbamido)furan-2-ylméthyle, α-(4-nitrobenzyloxy)-2-cyanobenzyle, α-formyloxy-4-méthylbenzyle, α-(benzyloxy-carbamido)-4-méthoxybenzyle et α-(triméthylsilylamino)benzyle.

Dans la formule précédente, R₁ représente un groupement protecteur du groupement acide carboxylique. De tels groupements sont les groupements formant des esters couramment utilisés dans le domaine des céphalosporines antibiotiques pour protéger ou bloquer la fonction acide carboxylique en C₄ d'une molécule pendant que l'on effectue une réaction ou une série de réactions sur d'autres sites de la molécule. Ces groupements protecteurs sont facilement enlevés par coupure dans des conditions d'hydrolyse acide ou dans des conditions d'hydrogénolyse. Des exemples de tels groupements esters protecteurs du groupement acide carboxylique sont le groupement t-butyle, les groupements ester haloalkyle comme les groupements trihaloalkyles, par exemple le groupement 2,2,2-trichloroéthyle, et les groupements monoalkyles comme le groupement 2-iodoéthyle; les groupements protecteurs du type ester benzylique, par exemple les groupements benzyle, 4-méthoxybenzyle, 4-nitrobenzyle et 3,5-diméthoxybenzyle; les groupements protecteurs diarylalkyles comme les groupements diphenylméthyle et 4,4'-diméthoxydiphenylméthyle; et d'autres groupements protecteurs connus, par exemple les groupements phénacyle, p-halophénacyle comme le groupement p-chlorophénacyle et le groupement formant un ester succinimidométhyle. Les groupements protecteurs R₁ ont dans le procédé amélioré de la présente invention un simple rôle de groupement protecteur du groupement acide carboxylique et ne sont pas déterminants vis-à-vis du procédé. On peut utiliser d'autres groupements protecteurs connus pour le groupement acide carboxylique, par exemple ceux décrits par E. Haslam dans *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie, ed., Plenum Press, N.Y., 1973, chapitre 5. Les groupements esters préférés représentés par R₁ dans le procédé de cette invention sont les groupements t-butyle, diphenylméthyle, p-méthoxybenzyle et p-nitrobenzyle. L'ester p-nitrobenzylique est un groupement protecteur particulièrement préféré dans l'invention.

Le terme hydroxy protégé dans la formule précédente désigne les groupements protecteurs couramment utilisés pour protéger le groupement hydroxy et qui sont facilement éliminables. De tels groupements comprennent, par exemple, les groupements formyloxy, acét-

oxy, chloroacétoxy, benzyloxy, p-nitrobenzyloxy, trityloxy et triméthylsilyloxy. Comme avec les groupements protecteurs décrits précédemment pour le groupement acide carboxylique, les groupements protecteurs du groupement hydroxy ont simplement un rôle de blocage pour éviter des réactions secondaires indésirées pendant le procédé de l'invention. De tels groupements ne sont donc pas déterminants vis-à-vis du procédé de l'invention et l'homme de l'art verra que des groupements autres que ceux mentionnés précédemment peuvent être utilisés, par exemple ceux décrits par C.D. Reese dans *Protecting Groups in Organic Chemistry*, *supra*, chapitre 3.

L'expression amino protégé utilisée dans la définition précédente des substances de départ préférées dans le présent procédé désigne un groupement amino substitué dont le substituant est l'un des groupements couramment utilisés pour bloquer ou protéger le groupement amine dans le domaine des céphalosporines et des pénicillines. Par exemple, le groupement protecteur du groupement amino est un groupement qui est facilement éliminé après le procédé de l'invention dans des conditions d'hydrolyse acide ou basique ou d'hydrogénolyse. Des exemples de tels groupements comprennent les groupements formant des uréthanes avec le groupement amino, par exemple les groupements t-butyloxy-carbonyl, benzyloxy-carbonyl, benzyloxy-carbonyl substitué comme le groupement p-méthoxybenzyloxy-carbonyl et le groupement p-nitrobenzyloxy-carbonyl, les groupements trihaloalcoy-carbonyl comme le groupement 2,2,2-trichloroéthoxy-carbonyl, les groupements protecteurs formant des énamines comme le groupement énamine formé avec l'acétoacétate de méthyle ou d'éthyle, et les groupements protecteurs connus similaires du groupement amino. D'autres exemples de groupements protecteurs du groupement amino couramment utilisés sont décrits par J.W. Barton dans *Protective Groups in Organic Chemistry*, *supra*, chapitre 2.

Un groupe préféré de pénicillines de départ dans le procédé de cette invention comprend les composés représentés par la formule 1 dans laquelle R représente un groupement benzyle, phénoxyméthyle ou 2-thiénylméthyle et R₁ représente un groupement benzyle ou benzyle substitué, par exemple p-nitrobenzyle ou p-méthoxybenzyle.

Le polymère de polyvinylpyridine réticulé a un rôle unique dans le procédé de cette invention. Le succès de la réaction dépend en partie de l'élimination rapide de l'acide chlorhydrique au fur et à mesure de sa formation. Bien que le polymère soit insoluble dans les solvants organiques utilisés, il fixe rapidement l'acide chlorhydrique et, en raison de son insolubilité et de ses caractéristiques de gonflement, il élimine effectivement l'acide du milieu réactionnel. En outre, le copolymère est faiblement basique et ne provoque donc pas la décomposition de la 2-chlorosulfinylazétidinone obtenue qui se produit avec les accepteurs d'acide chlorhydrique fortement basiques.

L'insolubilité du copolymère réticulé décrit ici est une de ses caractéristiques importantes pour une autre raison. D'autres composés faiblement basiques couramment utilisés pour fixer des acides qui sont au moins partiellement solubles dans le milieu réactionnel sont inefficaces dans le procédé de cette invention. Par exemple, on n'obtient peu sinon pas de produit quand on remplace l'oxyde d'alkylène ou la combinaison oxyde d'alkylène/oxyde de calcium du procédé antérieur par de la pyridine ou de la quinoléine (brevet des E.U.A. N° 4075203). En outre, le polymère de polyvinylpyridine soluble qui n'est par réticulé est inefficace dans la réaction.

Le tableau I suivant donne les rendements en sulfoxyde d'ester d'acide 3-exométhylènecepham-4-carboxylique que l'on obtient quand on prépare la 2-chlorosulfinylazétidinone intermédiaire en présence de poly-(4-vinylpyridine) ayant divers degrés de réticulation, réticulation obtenue avec un agent préféré, le divinylbenzène.

(Tableau en tête de la colonne suivante)

Comme indiqué dans le tableau I, quand le degré de réticulation est élevé, par exemple 30%, on n'obtient peu ou pas de produit. Un pourcentage élevé de réticulation diminue le degré auquel la résine gonfle et rend alors les sites basiques du polymère moins accessibles à l'acide chlorhydrique.

Tableau I

Effet de la réticulation sur le rendement en 3-exométhylènecepham-sulfoxyde¹

% de réticulation ²	Poids de polymère/ poids de pénicilline	Rendement (%)
2	1/2	59,5
2	2/5	43,4
3	1/2	63,5
4,5	1/2	63,3
30	1/2	0

¹ Dans chaque cas, on fait réagir 50 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-β-oxyde de p-nitrobenzyle avec le N-chlorophthalimide en présence du rapport indiqué de copolymère dans 1800 ml de toluène préalablement séché par distillation azeotrope. La 2-chlorosulfinylazétidinone non séparée est transformée par le chlorure stannique en 3-exométhylènecepham-sulfoxyde.

² Poly(4-vinylpyridine) réticulé par du divinylbenzène.

Comme mentionné précédemment, l'utilisation du polymère de polyvinylpyridine réticulé permet la préparation de 2-chlorosulfinylazétidinones à des concentrations supérieures à celles obtenues dans les conditions optimales dans le procédé antérieur. Le polymère réticulé sous forme de billes ayant une granulométrie comprise entre environ 20 et 120 μ en moyenne de diamètre, ou ayant une granulométrie d'environ 105 à 125 μ, est une forme préférée du polymère car il permet d'effectuer le procédé avec des quantités d'ester de pénicilline-sulfoxyde par volume de solvant 3 ou 4 fois supérieures à celles utilisables dans le procédé antérieur. Des concentrations supérieures permettent donc une plus grande capacité de production du procédé en deux étapes permettant d'obtenir l'ester de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde. La capacité élevée obtenue a un intérêt économique significatif dans le procédé de fabrication à grande échelle des esters de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde.

Les polymères de polyvinylpyridine réticulés peuvent être régénérés par une base et réutilisés dans le procédé de l'invention. Comme indiqué précédemment, une fois le procédé terminé, on sépare le polymère insoluble de la 2-chlorosulfinylazétidinone en solution. On fait bouillir le polymère avec de l'acétone pour éliminer tout produit secondaire ayant précipité, en particulier les imides et amides insolubles formés à partir des agents de chloration N-chloro-imide ou N-chloroamide correspondants, puis on le filtre. On met alors le polymère en suspension dans de l'eau et l'on ajuste le pH de la suspension à une valeur comprise entre environ 8 et 9,5, avec une base comme l'hydroxyde de sodium 1N. Une fois que le pH reste stable, on filtre le polymère, on le lave avec de l'eau et de l'acétone puis on le sèche, par exemple sous vide. Avant sa réutilisation, le polymère régénéré peut en outre être séché par distillation azeotrope dans un solvant approprié comme le benzène ou le toluène.

Des exemples des 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones représentés par la formule précédente 2 sont les suivants:

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de benzyle,
3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de p-nitrobenzyle,
3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-acétamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de 2,2,2-trichloroéthyle,
3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-butyramido-1-azétidinyl)-3-butanoate de p-méthoxybenzyle,
3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-benzamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de t-butyle,
3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(2'-thiénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-butanoate de p-nitrobenzyle,
3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de p-nitrobenzyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de p-nitrobenzyle,
 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-formamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de 2,2,2-trichloroéthyle,
 3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(2'-thiénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-butanoate de 2,2,2-trichloroéthyle,
 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de p-méthoxybenzyle,
 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-cyanoacétamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de benzhydrol,
 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3- α -formyloxyphénylacétamido-1-azétidinyl)-3-butanoate de p-nitrobenzyle,
 3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(α -t-butyloxy-carbonylamino-phénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-butanoate de p-nitrobenzyle,
 3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(α -t-butyloxy-carbonylamino-1,4-cyclohexadiénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-butanoate de benzhydrol,
 3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(4-chlorophénylthioacétamido)-1-azétidinyl]-3-butanoate de t-butyle, et
 3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(3'-thiénylacétamido)-1-azétidinyl]-3-butanoate de p-nitrobenzyle.

Les pénicilline-sulfoxydes préférés désignés précédemment fournissent, dans le procédé de cette invention, les 2-chlorosulfinylazétidinones préférées suivantes dans lesquelles, dans la formule 2, R est un groupement benzyle, phénoxy-méthyle ou 2-thiénylméthyle et R₁ est un groupement benzyle ou benzyle substitué, en particulier p-nitrobenzyle et p-méthoxybenzyle.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de cette invention, on fait réagir le 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle dans le toluène sec à la température de reflux avec le N-chlorophthalimide en présence du copolymère poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène réticulé à environ 2 à 5%. On chauffe à la température de reflux le mélange réactionnel hétérogène en agitant pendant environ 1 h et 40 min, puis on le refroidit à une température d'environ 10°C. On filtre le mélange refroidi pour enlever le copolymère insoluble et on traite le filtrat contenant la 2-chlorosulfinylazétidinone par le chlorure stannique pour effectuer la cyclisation en ester de 3-exométhylènecephamsulfoxyde comme décrit ci-après.

Quand on effectue le mode opératoire précédent sous pression élevée, c'est-à-dire d'environ 0,35 à 1,4 kg/cm² effectif, on peut augmenter la température de réaction jusqu'à environ 135°C et la durée de réaction diminue à environ un tiers de la durée nécessaire à la température de reflux à la pression atmosphérique.

Dans un autre mode de réalisation préféré de l'invention, on fait réagir le 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle dans le toluène sec à la température de reflux avec le N-chlorophthalimide en présence de poly-(4-vinylpyridine)méthylènebisacrylamide réticulé à environ 10%. On chauffe le mélange réactionnel hétérogène à la température de reflux en agitant pendant environ 2 h puis on le refroidit à environ 15°C. On filtre le mélange pour enlever le polymère et le phthalimide et on traite par du chlorure stannique le filtrat contenant le chlorure d'azétidinonesulfinyle pour former l'ester de 3-exométhylènecephamsulfoxyde comme décrit ci-dessous. Ce mode de réalisation du procédé peut également être effectué avantageusement à pression élevée.

Comme décrit précédemment, la 2-chlorosulfinylazétidinone produite dans le procédé de cette invention peut être transformée, sans séparation, en un ester de 3-exométhylènecephamsulfoxyde selon le procédé décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4052387. Dans une demande de brevet déposée le même jour que la présente demande, il est décrit un procédé amélioré permettant d'effectuer la cyclisation d'un ester de 3-exométhylènecephamsulfoxyde. Le procédé amélioré est effectué comme suit.

Après la réaction de l'ester de pénicilline-sulfoxyde avec l'agent d'halogénéation N-chloré en présence de la polyvinylpyridine réticulée pour obtenir la 2-chlorosulfinylazétidinone, on sépare le polymère insoluble du milieu réactionnel et, sans séparation de l'intermé-

diaire, on traite le milieu réactionnel d'abord par un composé formant coordinat à un groupement oxo comme défini ci-après, puis par le chlorure stannique. Lorsque l'on ajoute le chlorure stannique en présence du coordinat à groupement oxo, il se forme dans le milieu réactionnel un complexe solide. Selon cette amélioration du procédé, le complexe insoluble formé par le chlorure de sulfinyle et le chlorure stannique tel que décrit dans le brevet des E.U.A.

N° 4052387 est stabilisé par les coordinats à groupement oxo quand il est formé en présence d'un tel composé. Le complexe stabilisé est agité pendant environ 3 à environ 20 h, puis on le sépare du milieu réactionnel et on le lave avec un solvant hydrocarboné. Puis on ajoute lentement le complexe à un composé hydroxylé, par exemple le méthanol ou l'éthanol, pour rompre le complexe et obtenir l'ester de 3-exométhylènecephamsulfoxyde recherché.

Les coordinats à groupement oxo que l'on peut utiliser dans le procédé sont les éthers alkyls et cycloalkyls, par exemple l'éther diméthyls, l'éther diéthyls, l'éther di-n-propyls, l'éther di-n-butyls, etc.; les éthers cycloalkyls comme le tétrahydrofurane et le tétrahydropyranne, etc.; les cétones et les cétones cycliques, comme l'acétone, la diéthylcétone, la méthyléthylcétone, la méthyl-n-propylcétone, la méthylisopropylcétone, la méthylisobutylcétone, etc.; les cétones cycliques comme la cyclobutanone, la cyclopentanone, la cyclohexanone, la cycloheptanone, etc., y compris les alkylcycloalkylcétones, par exemple les méthylcyclohexanones et les méthylcyclopentanones; les oxydes de trialkyl- et triarylsphosphine, comme les oxydes de tri(alkyl inférieur)sphosphine, par exemple l'oxyde de triméthylsphosphine, l'oxyde de triéthylsphosphine, l'oxyde de tri(n-propyl)sphosphine, l'oxyde de tri(n-butyl)sphosphine, etc.; les oxydes de tricycloalkylsphosphine, comme l'oxyde de tricyclohexylsphosphine, etc.; les oxydes de triarylsphosphine, par exemple l'oxyde de triphénylsphosphine, etc.

Les coordinats à groupements oxo préférés sont l'éther diéthyls, l'acétone et la diéthylcétone.

Comme précédemment mentionné, on ajoute de préférence le composé à groupement oxo à la solution du dérivé de 2-chlorosulfinylazétidinone avant l'addition du chlorure stannique. On peut également ajouter le composé oxygéné avec le chlorure stannique.

En général, on refroidit la solution de la 2-chlorosulfinylazétidinone à une température d'environ 0 à 15°C avant l'addition du coordinat et du chlorure stannique. Puis on laisse le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant environ 3 à environ 20 h pour compléter la cyclisation en ester de 3-exométhylènecephamsulfoxyde. Puis on sépare de la solution le complexe 2-chlorosulfinylazétidinone/chlorure stannique/coordinat à groupement oxo, par exemple par filtration, centrifugation ou d'autres moyens classiques, et on le lave avec un solvant hydrocarboné inerte, par exemple le pentane, l'hexane ou le toluène. On peut conserver le complexe stable pour l'utiliser plus tard ou, de préférence, on le décompose de la manière suivante. On ajoute le complexe solide lentement à un excès d'un composé hydroxylé pour obtenir l'ester de 3-exométhylènecephamsulfoxyde. Les alcools inférieurs comme le méthanol et l'éthanol sont des composés hydroxylés convenant à la décomposition.

La structure du complexe 2-chlorosulfinylazétidinone/chlorure stannique/coordinat à groupement oxo n'a pas encore été déterminée. Cependant, il semble qu'une molécule du coordinat à groupement oxo forme une liaison de coordination avec au moins un atome d'étain central du complexe. On notera que le chlorure stannique peut éventuellement former une liaison de coordination avec l'atome d'oxygène du groupement sulfinyle, ainsi qu'avec les atomes d'oxygène de la fonction amide en position 3 de l'azétidinone et éventuellement avec l'atome d'oxygène du groupement carbonyle de la fonction ester.

On ajoute le coordinat en une quantité correspondant à environ 1 à 2 mol par mole de 2-chlorosulfinylazétidinone, et de préférence à environ 0,8 à 1,2 mol par mole, tandis que l'on utilise le chlorure stannique en quantité correspondant à environ 2 à 3 mol par mole de 2-chlorosulfinylazétidinone.

Le complexe 2-chlorosulfinylazétidinone/chlorure stannique/coordinat à groupement oxo est généralement fortement coloré et, selon le chlorure de sulfinyl particulier utilisé dans le procédé, a une couleur qui va du rouge au brun en passant par l'orange-rouge.

Comme mentionné précédemment, le complexe stabilisé par le coordinat est plus stable que le complexe 2-chlorosulfinylazétidinone/chlorure stannique formé par le procédé antérieur décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4052387. Le coordinat oxygéné, du fait qu'il forme une liaison de coordination, rend le complexe plus stable, en empêchant ainsi la détérioration du complexe avant l'achèvement de la réaction de cyclisation qui forme l'ester de 3-exométhylène-céphamsulfoxyde. En conséquence, le complexe comportant un coordinat à groupement oxo de cette invention donne des rendements supérieurs en produit. En outre, en raison de la participation du coordinat au complexe, le complexe est généralement obtenu sous forme solide alors que, sans participation du coordinat oxygéné, on obtient souvent une formation de complexe moins pur, ce qui entraîne la précipitation du complexe sous la forme d'une gomme difficile à manipuler au lieu d'un matériau solide.

Dans la mise en œuvre du procédé amélioré de cette invention, on préfère certains pénicilline-sulfoxydes comme substance de départ en ce que les esters de 3-exométhylène-céphamsulfoxydes résultants sont des intermédiaires préférés pour la préparation des composés antibiotiques.

Des exemples des substances de départ préférées sont le 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, le 6-phénylacétamido-2,2-diméthylpénam-5-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et le 6-(2-thiénylacétamido)-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle.

Des exemples des 2-chlorosulfinylazétidinones substituées de façon correspondante préférées dans le procédé à partir des pénicilline-sulfoxydes préférés sont les suivants:

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

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

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

Des exemples des esters de 3-exométhylène-céphamsulfoxyde préférés obtenus à partir des esters de pénicilline-sulfoxyde préférés sont:

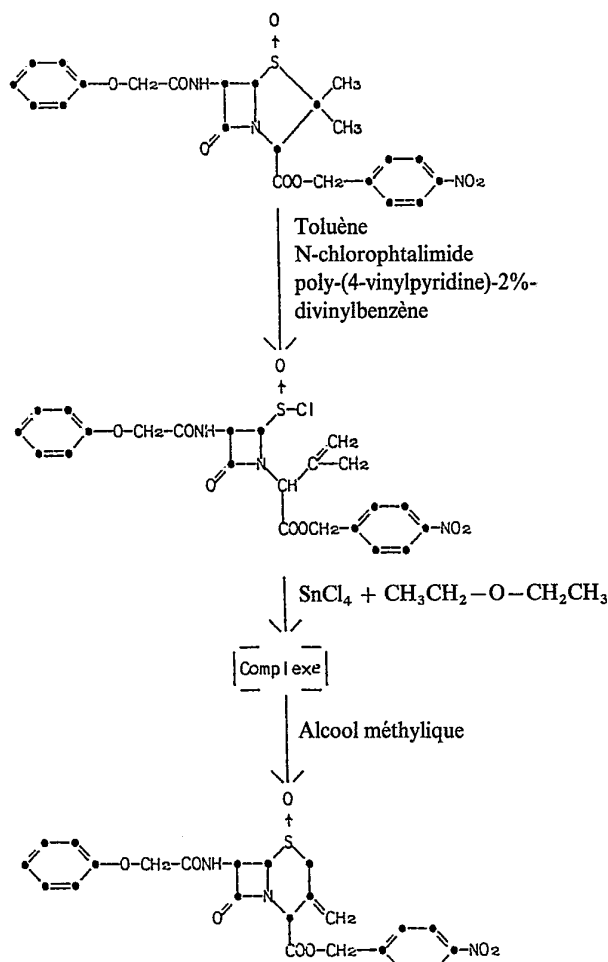
7-phénoxyacétamido-3-exométhylène-cépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle,

7-phénylacétamido-3-exométhylène-cépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, et

7-(2'-thiénylacétamido)-3-exométhylène-cépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle.

Comme mentionné précédemment, dans l'ester de pénicilline-sulfoxyde de départ, la configuration du sulfoxyde peut être α ou β ou un mélange des deux configurations. La configuration du sulfoxyde dans l'ester de 3-exométhylène-cépham obtenu est β .

Un mode de réalisation particulièrement préféré de cette invention est illustré par le schéma de réaction suivant, dans lequel on fait réagir le 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle dans du toluène essentiellement sec, avec le N-chlorophthalimide en présence de poly-(4-vinylpyridine) granulée à raison d'environ 2% avec du divinylbenzène et ayant une granulométrie moyenne d'environ 50 μ , pour former l'ester de 2-chlorosulfinylazétidinone substitué de façon correspondante. On sépare du milieu réactionnel le polymère et le phthalimide insolubles et on refroidit le filtrat. On ajoute environ 1 équivalent molaire d'éther diéthylique au filtrat refroidi puis on ajoute du chlorure stannique, ce qui entraîne la formation d'un complexe orange-rouge contenant le coordinat étheré. Puis on agite le complexe à la température ambiante pendant environ 6 h, on le filtre, on le lave avec de l'hexane et on l'ajoute à un grand excès d'alcool méthylique pour former une suspension de 7-phénoxyacétamido-3-exométhylène-cépham-4-carboxylate-1 β -oxyde de p-nitrobenzyle.



Les exemples non limitatifs suivants illustrent encore le procédé de cette invention. A moins d'indication contraire, les pénicilline-sulfoxydes ont la configuration β .

Exemple 1:

Préparation du copolymère poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène

Dans un ballon à fond rond de 2 l à trois tubulures, on place 1100 ml d'eau et 4,8 g d'alcool polyvinylique et on chauffe la solution sous azote à 80°C. On ajoute rapidement en agitant à la solution chaude une solution de 50 g de 4-vinylpyridine et de 3,0 g de divinylbenzène dans 100 ml de toluène, puis on ajoute 2 g d'azobisisobutyronitrile. Le copolymère commence immédiatement à se former et on agite la suspension vigoureusement à 80°C pendant environ 16 h.

On recueille le copolymère en filtrant le mélange réactionnel sur une toile puis on le lave abondamment avec de l'eau, de l'acétone, de l'éther diéthylique, du chlorure de méthylène et enfin avec de l'alcool méthylique. Il se produit un gonflement pendant le lavage avec l'éther diéthylique et pendant les lavages au chlorure de méthylène et à l'alcool méthylique. Puis on sèche la résine copolymère et on obtient 45,05 g de résine séchée.

On termine la préparation de la résine en la broyant et en recueillant le produit qui traverse un tamis de 250 μ .

La teneur en azote de la résine est de 12 à 35%, valeur déterminée par combustion.

Exemple 2:

On effectue la distillation azéotrope de 2 l de toluène de qualité réactif en enlevant et en rejetant 200 ml de liquide par un piège à eau Dean-Stark. On arrête le chauffage et l'on ajoute 50 g de copolymère de 4-vinylpyridine et de divinylbenzène (réticulé à environ 2%) puis 100,3 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-

1-oxyde de p-nitrobenzyle et 38,4 g de N-chlorophtalimide. On chauffe la suspension à la température de reflux pendant 100 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 montre la production de chlorure de sulfinyle avec un rendement d'environ 90%. On filtre la suspension de réaction et l'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 les données RMN:

RMN (CDCl₃):

δ1,93 (s, 3H, méthyle vinylique)

δ4,33 (s, 2H, méthyle phénoxylique)

δ5,03-5,13 (m, 3H, CH₂ = C — CH —)

δ5,30 (s, 2H, méthylène de l'ester)

δ5,57 (d, 1H, J = 4,5 Hz, H en C-2 sur le noyau β-lactame)

δ6,30 (q, 1H, J = 4,5 Hz et 9,0 Hz, H en C-3 sur le noyau β-lactame)

δ6,8-7,0 (m, 5H, aromatiques de la chaîne latérale)

δ7,20-8,23 (2d, 4H, J = 9,0 Hz, aromatiques de l'ester)

δ7,82 (s large, 1H, NH)

On ajoute 18,28 ml d'éther diéthylique au filtrat froid, puis 50 ml de chlorure stannique. On agite le complexe orange-rouge clair qui se forme 30 min à la température du bain de glace et 16 h à la température ambiante, on le filtre et on le lave sur le filtre avec 400 ml d'hexane. On ajoute lentement le complexe à 600 ml d'alcool méthylique en agitant. On agite la suspension pendant 4 h à une température de 0°C. On filtre le précipité blanc sale de produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, on le filtre, on le lave avec 100 ml d'alcool méthylique et on le sèche sous vide. Le produit cristallin, obtenu avec un rendement de 76,2%, est blanc sale et fond à environ 194,5-195°C.

L'exemple précédent illustre le procédé effectué à une concentration de pénicilline-sulfoxyde par rapport au solvant d'environ 50 g à 1800 ml, ce qui est la concentration maximale à laquelle le procédé de la technique antérieure fournit le meilleur rendement. Le tableau suivant illustre le procédé de l'invention quand on l'effectue à trois fois la concentration utilisée dans l'exemple 2, le copolymère ayant la granulométrie moyenne préférée.

Exemple No	Pénicilline (g)/Toluène (ml)	Granulométrie (μ) ¹	Rendement (%) ²	Rendement (%) ³
3	15/175	40	84	71,1
4	15/175	70	87	73,0
5	15/175	100	88	73,9

¹ Poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène en billes.

² Rendement en 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidiny)-3-buténoate de p-nitrobenzyle.

³ Rendement en 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle.

Exemple 6:

7-(4-Méthylphénoxyacétamido)-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle

On fait la distillation azeotrope de 80 ml de toluène en enlevant 8 ml de liquide dans un piège Dean-Stark. On refroidit le toluène et on ajoute 0,67 g de copolymère de poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène (réticulé à environ 2%), 2 g de 6-(4-méthylphénoxyacétamido)-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 0,77 g de N-chlorophtalimide. On chauffe le mélange à la température de reflux pendant 5 min, on le refroidit dans un bain de glace et on le filtre pour enlever le copolymère et le phtalimide. Au filtrat jaune contenant le 3-méthyl-2,2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-p-méthylphénoxyacétamido-1-azétidiny)-3-buténoate de p-nitrobenzyle

(dont la RMN est identique à celle du chlorure de sulfinyle produit dans les exemples 2 à 5, à l'exception de la présence d'un signal à δ2,28, s, 3H, dû au groupement méthyle en position *para* de la chaîne latérale phénoxyacétamido), on ajoute 0,36 ml d'éther diéthylique puis 1,0 ml de chlorure stannique. On agite le complexe jaune-brun résultant pendant 1 h à 0°C puis pendant une nuit à la température ambiante et on le filtre. On ajoute le complexe brun foncé à de l'alcool méthylique. Le complexe commence à se décomposer lorsqu'on l'ajoute à l'alcool méthylique et il se forme une bouillie de produit insoluble. On agite la bouillie pendant 4 h à 0°C, on la filtre, on la lave avec de l'alcool méthylique et on la sèche sous vide à la température ambiante, ce qui donne 0,61 g de 7-(4-méthylphénoxyacétamido)-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, fondant à environ 172-174°C. Le spectre de résonance magnétique nucléaire du produit dans le DMSO-d₆ présente les signaux suivants (δ): 2,23 (s, 3H, méthyle du groupement 4-méthylbenzyle), 3,83 (q, 2H, J = 4, 9 Hz, H en C-2), 4,53 (s, 2H, méthylène de l'amide), 5,05 (d, 1H, J = 4,5 Hz, H en C-6), 5,28 (s, 2H, méthylène du groupement p-nitrobenzyle), 5,37 (s, 1H, H en C-4), 5,50 et 5,70 (2s, 2H = CH₂), 5,80 (q, 1H, J = 4,5, 10 Hz, H en C-7), 6,73 et 7,03 (2d, 4H, J = 9 Hz, H aromatiques de 4-méthylbenzyle), et 7,40 et 8,17 (2d, 4H, J = 9 Hz, H aromatiques du groupement p-nitrobenzyle).

Exemple 7:

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

On fait la distillation azeotrope de 300 ml de toluène de qualité réactif en enlevant et en rejetant 30 ml de liquide dans un piège à eau Dean-Stark. On arrête de chauffer et l'on ajoute 2,50 g de copolymère vinylpyridinedivinylbenzène (réticulé à environ 2%). On chauffe la suspension de polymère à la température de reflux pendant quelques minutes pour enlever toute l'eau. On arrête de chauffer et l'on ajoute 7,28 g (0,015 mol) de 6-phénylacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 2,88 g de N-chlorophtalimide. Puis on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 100 min et on le refroidit à 10°C et on le filtre dans un ballon à fond rond de trois tubulures refroidi dans un bain de glace. 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 RMN.

RMN (CDCl₃):

δ1,80 (s, 3H, méthyle vinylique)

δ3,57 (s, 2H, CH₂ de la chaîne latérale)

δ5,0-5,13 (m, 3H, CH₂ = C — CH —)

δ5,20 (s, 2H, CH₂ de l'ester)

δ5,43 (d, 1H, J = 4,5 Hz, H en C-2 sur le noyau β-lactame)

δ6,42 (q, 1H, J = 4,5 et 9 Hz, H en C-3 sur le noyau β-lactame)

δ7,13 (s, 5H, aromatiques de la chaîne latérale)

δ7,4 et 8,18 (2d, 4H, J = 8 Hz, aromatiques de l'ester)

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

Exemple 8:

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

On fait la distillation azéotrope de 800 ml de toluène en utilisant un piège à eau Dean-Stark pour éliminer 80 ml de liquide. On arrête le chauffage et on ajoute au toluène chaud 6,68 g de poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène contenant environ 2% de réticulation, 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 10 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 sulfinyle, 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 les données RMN.

RMN (CHCl_3):

81,95 (s, 3H, méthyle vinylique)

84,52 (s, 2H, OCH_2 —)

84,66 (d, 2H, $J = 2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$)

85,07-5,33 (m, 3H, $\text{CH}_2 = \text{C} - \text{CH} -$)

85,53 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, H en C-2 sur le noyau β -lactame)

86,28 (q, 1H, $J = 4,5$ et 10 Hz, H en C-3 sur le noyau β -lactame)

86,83-7,47 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{O} -$)

88,06 (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 une heure d'agitation, le complexe commence à précipiter. On agite la suspension du complexe foncé pendant une nuit à la température ambiante puis on filtre et on lave avec 80 ml d'hexane. On ajoute le complexe résultant jaune-brun et ressemblant à du sable à 120 ml d'alcool méthylique et on refroidit le mélange dans un bain de glace. Quand, après environ 4 h d'agitation, il ne précipite plus de produit, on réduit le volume de l'alcool méthylique à un tiers de son 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 à siccité la solution séchée, ce qui donne 15,62 g du produit brut, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhyl-ènecépham-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 éthylique 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 (CDCl_3):

83,75 (q, 2H, $J = 4$ et 18 Hz, H en C-2)

84,58 (s, 2H, méthylène de phénoxyacétyle)

84,83 (d, 2H, $J = 1,5$ Hz, CH_2 de trichloroéthyle)

84,95 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, H en C-6)

86,06 (q, 1H, $J = 4,5$ et 11 Hz, H en C-7)

85,53 (s, 1H, H en C-4)

85,42 et 5,87 (2s, $=\text{CH}_2$)

88,16 (d, 1H, $J = 11$ Hz, NH) et

86,83-7,50 (m, 5H, H aromatiques)

L'exemple suivant est un exemple de procédé dans lequel on utilise un α -sulfoxyde de pénicilline comme substance de départ.

Exemple 9:

On sèche par distillation azéotrope 1 l de benzène de qualité réactif en éliminant et en rejetant 100 ml de liquide à l'aide d'un piège à eau Dean-Stark, pendant la distillation. On arrête de chauffer le benzène et on ajoute 16,7 g de copolymère poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène (réticulé à environ 2%), 19,2 g de N-chlorophthalimide et 50,12 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1 α -oxyde de p-nitrobenzyle. On chauffe le mélange à la température de reflux pendant 120 min. On refroidit à 10°C et on agite pendant 10 min la suspension jaune clair puis on la filtre pour

enlever le polymère et le phthalimide insolubles. Le chlorure de sulfinyle est obtenu avec un rendement d'environ 93% et on montre qu'il est totalement identique au chlorure de sulfinyle produit dans l'exemple 2, à l'aide de son spectre RMN.

On ajoute 9,14 ml d'éther diéthylique au filtrat jaune pâle puis on ajoute 25 ml de chlorure stannique. On agite le complexe presque incolore 30 min à 0°C puis pendant une nuit à la température ambiante. Le complexe granulé est devenu orange clair et on le filtre, on le lave avec 200 ml d'hexane et on le sèche, ce qui donne une poudre fluide de couleur claire. On ajoute le complexe lentement à 300 ml d'alcool méthylique, avec formation intermédiaire d'une suspension épaisse du produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhyl-ènecépham-4-carboxylate-1 β -oxyde de p-nitrobenzyle. On agite la suspension pendant 4 h à 0°C, on la filtre, on lave avec 50 ml d'alcool méthylique et on sèche sous vide, ce qui donne 39,9 g (rendement de 79,9%) de produit sous la forme de très fins cristaux fondant à environ 197-198°C.

L'exemple suivant est un exemple du procédé où l'on utilise un poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène réticulé à environ 4,5%.

Exemple 10:

On sèche par distillation azéotrope 4 l de toluène de qualité réactif, pendant 3 h, en éliminant 400 ml de toluène et d'eau recueillis dans un piège Dean-Stark. On arrête la distillation et on ajoute 50,0 g de copolymère (réticulé à environ 4,5%), 100,3 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 45,68 g de N-chlorophthalimide. On chauffe le mélange à la température de reflux pendant 100 min puis on le refroidit à 0-5°C et on le filtre dans 35 ml de toluène froid contenant 50 ml de chlorure stannique. On agite le complexe rouge-orange vif qui se forme, pendant une nuit à la température ambiante sans changement de couleur. On filtre le complexe, on le lave avec du pentane puis on l'ajoute à 500 ml d'alcool méthylique. On agite la bouillie de produit qui se forme pendant 6 1/2 h à environ 0-5°C. On filtre la bouillie et on lave le produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhyl-ènecépham-4-carboxylate de p-nitrobenzyle, avec de l'éther diéthylique et on le sèche, ce qui donne 63,2 g (rendement de 63,3%).

Exemple 11:

40 Régénération du copolymère poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène

On met en suspension dans 500 ml d'acétone le mélange copolymère/phthalimide recueilli dans une réaction typique où l'on a utilisé 35,1 g de copolymère. On chauffe la suspension au point d'ébullition au bain de vapeur et on la filtre à chaud. Le phthalimide est soluble dans l'acétone chaude et on le sépare du copolymère par filtration. Puis on délaie le copolymère dans 200 ml d'eau et l'on ajuste le pH à 9,5 avec de l'hydroxyde de sodium 1N (environ 42 ml sont nécessaires). On filtre le copolymère et on le lave avec de l'eau jusqu'à ce que l'eau de lavage ait un pH neutre. On lave ensuite le copolymère avec de l'acétone pour enlever l'eau puis on le sèche sous vide à 50°C. Le copolymère régénéré séché pèse 34,3 g, ce qui représente une récupération de 97,7%.

L'exemple suivant est un exemple du procédé dans lequel on utilise le copolymère régénéré, préalablement utilisé trois fois et régénéré après chaque utilisation par le procédé décrit dans l'exemple précédent.

Exemple 12:

On fait la distillation azéotrope de 460 ml de toluène de qualité réactif en enlevant 30 ml de liquide dans un piège Dean-Stark. On arrête de chauffer le toluène et on ajoute 12,0 g du copolymère régénéré. On chauffe la suspension à reflux en utilisant un piège Dean-Stark pour enlever l'eau et on arrête le chauffage. A la solution chaude, on ajoute 36,0 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 13,8 g de N-chlorophthalimide. On chauffe le mélange réactionnel à la température de reflux en agitant pendant 100 min. On refroidit à 10°C la

suspension brune, on la filtre et on refroidit le filtrat dans un bain de glace. Au filtrat froid, on ajoute consécutivement 6,6 ml d'éther diéthylique et 18 ml de chlorure stannique. On agite le complexe orange foncé qui se forme 30 min à la température du bain de glace puis à la température ambiante pendant environ 16 h, puis on le filtre, on le lave avec 150 ml d'hexane. On ajoute lentement le complexe lavé à 215 ml d'alcool méthylique, avec formation d'une bouillie du produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle. On agite la suspension pendant 4 h à la température du bain de glace, on filtre, on lave avec 50 ml d'alcool méthylique et on sèche sous vide, ce qui donne 25,7 g de produit blanc sale fondant à environ 195°C.

Exemple 13:

Préparation du copolymère 4-vinylpyridine-N,N'-méthylènebisacrylamide

Dans un ballon à fond rond à 3 tubulures de 1 l équipé d'un manchon de chauffage, d'un appareil de barbotage d'azote, d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un réfrigérant à reflux, on place 200 ml d'eau désionisée et 75 g de chlorure de sodium. On agite la solution sous azote pendant 30 min à la température ambiante et on ajoute une solution de 30,0 g de 4-vinylpyridine, de 3,0 g de N,N'-méthylènebisacrylamide et de 0,2 g d'azobisisobutyronitrile dans 90 ml de diisobutylcétone. On augmente la température de la solution de réaction à une valeur comprise entre environ 65 et 70°C avec une agitation rapide (200 tr/min). Après environ 30 min, il se forme un peu de précipité.

On agite le mélange réactionnel en chauffant pendant environ 18 h et l'on recueille le polymère qui a précipité et on le lave comme suit. On distille d'abord la diisobutylcétone par distillation azéotrope en utilisant un piège Dean-Stark et, après refroidissement du mélange à la température ambiante, on ajoute 500 ml d'alcool méthylique. On agite la suspension vigoureusement pendant 15 min pour disperser le polymère et pour briser toutes les grosses particules. On verse la suspension dans 500 ml d'eau et on ajuste le pH à moins de 2 avec de l'acide chlorhydrique. On agite la suspension acidifiée pendant 30 min puis on la filtre sur un entonnoir Buchner avec une toile à beurre. On lave le polymère avec trois portions de 1 l d'eau et on sépare le polymère du premier et du second liquide de lavage par décantation. Après le troisième lavage, on ajuste le pH de la suspension à 8,0-8,5 avec de l'hydroxyde d'ammonium et on filtre le polymère. On lave à nouveau le polymère avec trois portions de 1 l d'eau et en décantant le liquide de lavage. On lave enfin le polymère pendant 15 min avec 500 ml d'alcool méthylique, on le filtre et on le sèche.

En suivant les conditions de polymérisation et en utilisant les mêmes quantités de 4-vinylpyridine et d'azobisisobutyronitrile que dans l'exemple 13, on prépare les polymères de poly-(4-vinylpyridine) réticulés suivants (polymère de vinylpyridine est abrégé en PVP), avec la quantité indiquée d'agent de réticulation indiqué.

13a PVP/triméthacrylate de 1,1,1-triméthylolpropane, préparé avec 3,0 g de triméthacrylate de 1,1,1-triméthylolpropane.

13b PVP/diacrylate d'éthylène, préparé avec 1,5 g de diacrylate d'éthylène.

13c PVP/diméthylacrylate de triéthyléneglycol, préparé avec 1,5 g de diméthylacrylate de triéthyléneglycol.

13d PVP/malonate de diallyle, préparé avec 1,5 g de malonate de diallyle.

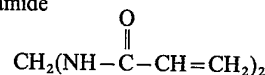
Les polymères réticulés utilisés dans le procédé de cette invention, comme ceux décrits dans les exemples 13a à 13d, sont soigneusement lavés avant leur utilisation en suivant le mode opératoire de lavage décrit dans l'exemple 13.

Exemple 14:

Procédé utilisant le poly-(4-vinylpyridine)méthylènebisacrylamide

Dans un ballon à fond rond de 1 l à trois tubulures équipé d'un agitateur, d'un piège Dean-Stark et d'un réfrigérant à reflux, on

place 250 ml de toluène et 6,3 g de poly-(4-vinylpyridine)-N,N'-méthylènebisacrylamide

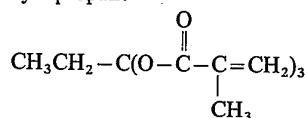


(réticulé à 10%). On chauffe le mélange à la température de reflux jusqu'à ce que toute l'eau ait été recueillie dans le piège. On arrête le chauffage et on ajoute rapidement au mélange chaud 18,79 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 8,48 g de N-chlorophthalimide. On utilise environ 50 ml de toluène sec pour finir d'introduire par rinçage l'ester et le composé chloré. Puis on chauffe le mélange réactionnel à la température de reflux pendant 5 min puis on le refroidit à une température comprise entre environ 5 et 10°C. On filtre le mélange réactionnel froid contenant la chlorosulfinylazétidinone, dans un ballon sec pour séparer le polymère et le phthalimide et on lave le gâteau de filtration avec du toluène sec. On maintient à environ 5-10°C la température du filtrat froid contenant le composé chlorosulfinylique et on ajoute 3,43 ml d'éther diéthylique. Puis on ajoute rapidement 9,38 ml de chlorure stannique et on agite le mélange au froid pendant 30 min et pendant environ 18 h à la température ambiante. On filtre le complexe rougeâtre, on le presse à sec sur le filtre, on le lave avec de l'hexane et on le sèche. On ajoute le complexe solide sec à 113 ml d'alcool méthylique et on agite la suspension pendant 4 h à la température du bain de glace pour faire cristalliser le produit. On filtre la suspension de produit, on lave le produit avec de l'alcool méthylique et on le sèche. On obtient 13,6 g de produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, fondant à environ 193-195°C (rendement de 72,5%). La pureté du produit, déterminée par chromatographie liquide sous pression élevée, est de 92,5%.

Exemple 15:

Procédé utilisant le poly-(4-vinylpyridine)triméthacrylate de triméthylolpropane

On répète les modes opératoires et les conditions décrits dans l'exemple précédent en utilisant les mêmes quantités de solvant, de substance de départ, de réactif de chloration, de chlorure stannique et d'éther diéthylique, mais on remplace le poly-(4-vinylpyridine)-méthylènebisacrylamide par 6,3 g de poly-(4-vinylpyridine)triméthacrylate de triméthylolpropane



(réticulé à 3%). On isole le complexe de chlorure stannique et on recueille le produit en suivant les mêmes modes opératoires. On obtient 12,44 g (rendement de 63,3%) de 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle.

Exemple 16:

Procédé utilisant la poly-(4-vinylpyridine)méthyldivinylpyridine

En suivant les modes opératoires et les conditions de réaction décrits dans l'exemple 14, on sèche par distillation azéotrope 500 ml de toluène et 12,5 g de poly-(4-vinylpyridine)méthyldivinylpyridine (réticulé à environ 2%). On ajoute au mélange sec 37,5 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 16,95 g de N-chlorophthalimide et on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 5 min pour former le chlorure d'azétidinonesulfinyle. On filtre le mélange réactionnel pour enlever le polymère et le phthalimide et on traite le filtrat par 18,75 ml de chlorure stannique et 6,85 ml d'éther diéthylique. On agite le complexe qui se forme pendant une nuit à la température ambiante puis on le filtre et on le sèche. On décompose le complexe dans 225 ml d'alcool méthylique et on obtient 23,0 g (rendement de 61,33%) de 7-phénoxyacétamido-3-exométhylénecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle fondant à environ 191,5-193,5°C.

On lave soigneusement le polymère réticulé de poly-(4-vinylpyridine)méthyldivinylpyridine utilisé dans cet exemple, avant de l'utiliser, en employant le mode opératoire de lavage décrit dans l'exemple 13.

On suit les procédés des exemples 10, 12, 14, 15 et 16 par RMN, ⁵ ce qui confirme dans chaque cas la production *in situ* du chlorure de sulfinyle de l'exemple 2. Les rendements dans chaque cas, obtenus pour le chlorure de sulfinyle, sont indiqués ci-dessous: →

Exemple	Rendement (%)
10	76
12	85
14	86
15	79
16	72