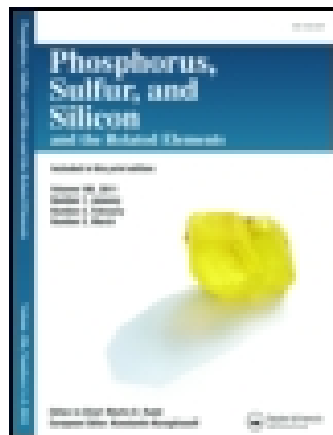




Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/gpss20>

SYNTHESE DE CEPHEMES PAR REACTION DE NOUVELLES 6H-1,3-THIAZINES AVEC LES CETENES

C. Friot ^a, A. Reliquet ^a & J. C. Meslin ^a

^a Laboratoire de Synthèse Organique, UMR C.N.R.S. 6513, 2, rue de la Houssinière, 44072, Nantes, Cedex, France

Published online: 24 Sep 2006.

To cite this article: C. Friot, A. Reliquet & J. C. Meslin (1997) SYNTHESE DE CEPHEMES PAR REACTION DE NOUVELLES 6H-1,3-THIAZINES AVEC LES CETENES, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 131:1, 147-160, DOI: [10.1080/10426509708031603](https://doi.org/10.1080/10426509708031603)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509708031603>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

SYNTHESE DE CEPHEMES PAR REACTION DE NOUVELLES 6H-1,3-THIAZINES AVEC LES CETENES

C. FRIOT, A. RELIQUET and J. C. MESLIN*

*Laboratoire de Synthèse Organique, UMR C.N.R.S. 6513, 2, rue de la Houssinière,
44072 Nantes Cedex (France)*

(Received 5 June 1997; In final form 10 July 1997)

La préparation de nouvelles 6H-1,3-thiazines comportant en position 2 un groupement benzoyle ou éthoxycarbonyle est décrite. Ces composés réagissent avec les acides précurseurs de cétones en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine, ou avec les cétones eux mêmes pour conduire aux céphèmes correspondants dans des conditions douces avec de bons rendements.

The synthesis of new 6H-1,3-thiazines bearing a benzoyl or ethoxycarbonyl group at the 2 position is described. These compounds react with acids precursor of ketenes in the presence of mesyl chloride and triethylamine or with ketenes themselves giving rise to cepheems in good yields under mild conditions.

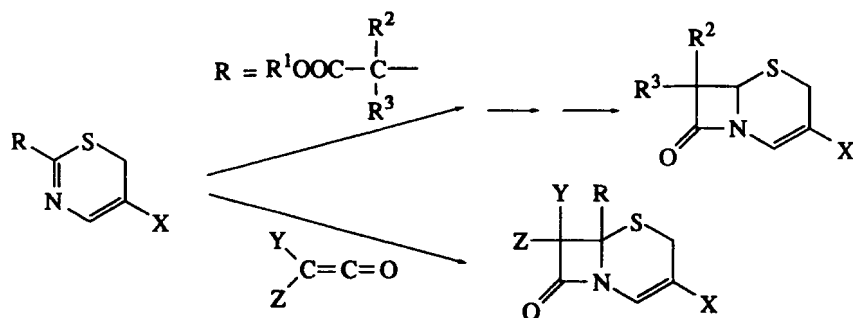
Keywords: 2-Benzoyl-6H-1,3-thiazines; 2-ethoxycarbonyl-6H-1,3-thiazines; ketenes; cepheems

INTRODUCTION

Le système bicyclique céphème est accessible par plusieurs voies différentes. On peut d'abord choisir l'ordre de construction des cycles. Soit la thiazine est créée à partir d'un β -lactame (azétidinone) préexistant, comme dans le procédé du groupe Hoechst^[1,2] soit le β -lactame vient se greffer sur la 1,3-thiazine, selon le procédé Roussel-Uclaf.^[3,4]

Au laboratoire, nous avons proposé de nouvelles synthèses totales de céphèmes et céphalosporines en s'appuyant sur une méthode originale de préparation des 6H-1,3-thiazines^[5] que nous avons mise au point. Le cycle à six chaînons est donc constitué le premier.

*Corresponding author.



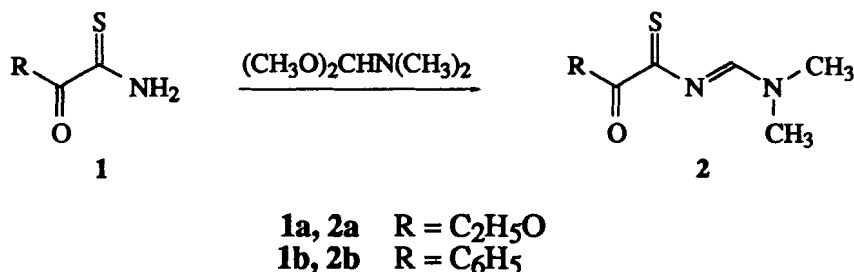
Il faut ensuite choisir la façon de greffer le cycle β -lactame sur la thiazine. A ce stade, il existe deux types de méthodes. Dans la première, la 6H-1,3-thiazine porte en position 2 une chaîne latérale permettant, après quelques modifications, une annélation en β -lactame.^[3,4,6,7] Cette voie est celle qui, jusqu'à présent, a connu les meilleurs développements. Dans la seconde, on effectue une réaction de cycloaddition [2 + 2] entre la liaison imine de la thiazine et un cétène.^[8,9]

C'est dans cette dernière direction que nous avons voulu travailler ici. Jusqu'à présent, ces réactions de cycloaddition [2 + 2] ne s'appliquent que dans un domaine assez limité. Les seuls résultats significatifs ont été obtenus à partir de 6H-1,3-thiazines non substituées en position 2 ou sur des composés où la double liaison imine n'est pas conjuguée^[10,11] (les 5,6-dihydro-4H-1,3-thiazines qui conduisent à des céphames). Nous décrivons ici la préparation de nouvelles 6H-1,3-thiazines substituées en position 2 par des groupements électroattracteurs (benzoyl ou éthoxycarbonyl) sur lesquelles nous ferons réagir une série de cétènes.

RESULTATS

Les 6H-1,3-thiazines que nous avons préparées sont obtenues à partir de l'aminothioxoacétate d'éthyle **1a**^[12] ou du benzoylthioformamide **1b**^[13] qui se condense avec le diméthylacétal du diméthylformamide pour conduire aux 4-diméthylamino-1-thia-3-azabutadiènes **2** correspondants.

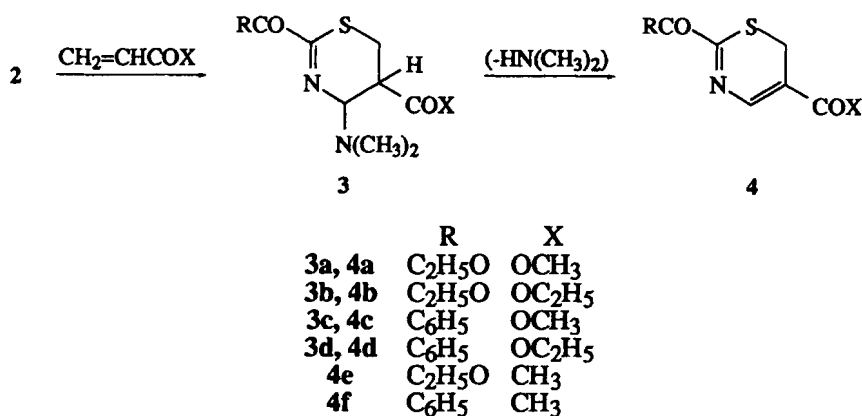
Les hétérodiènes **2** réagissent ensuite avec les diénophiles acryliques par une réaction de cycloaddition [4 + 2] pour donner une 4-amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazine **3** si l'on utilise l'acrylate de méthyle ou l'acrylate d'éthyle. Avec la méthylvinylcétone, l'hydrogène en position 5 de la dihydrothiazine est plus acide ce qui entraîne l'élimination spontanée de diméthylamine et fournit les

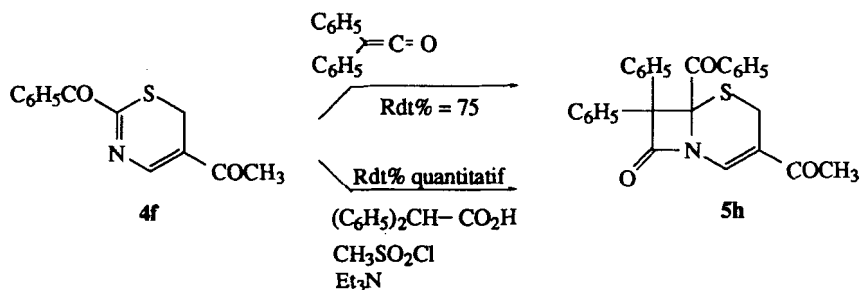


6H-1,3-thiazines **4** correspondantes. Quand elles sont isolées, les dihydrothiazines **3** conduisent facilement aux thiazines **4** après quaternisation de l'amine par l'iodure de méthyle et traitement par la triéthylamine.

Ces nouvelles 1,3-thiazines étant obtenues, nous avons voulu comparer leur réactivité avec celle des composés de la même famille préparés antérieurement, en les faisant réagir avec le diphenylcétène. Le résultat obtenu à partir de **4f** est très satisfaisant, la condensation est réalisée en quelques heures à la température ordinaire, alors que les exemples décrits jusqu'à présent nécessitaient des conditions nettement plus énergiques.^[9] Dans cette réaction, la thiazine réagit soit avec le diphenylcétène lui même, soit avec le mélange acide diphenylacétique, chlorure de mésyle, triéthylamine qui suppose un passage par l'anhydride mixte. Dans ces conditions, le cétène n'est pas isolé.

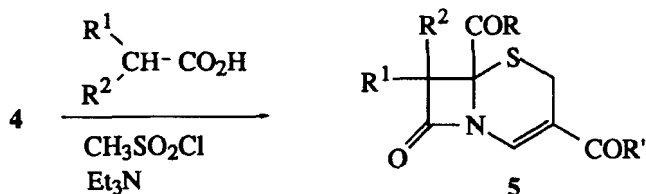
Les deux méthodes donnant de bons résultats, nous avons choisi d'utiliser la seconde pour faire réagir les 1,3-thiazines **4** avec l'équivalent des cétènes sans avoir à les isoler. Nous décrivons ainsi la préparation des céphèmes **5** obtenus par réaction des 1,3-thiazines avec: le diphenylcétène, le phthalimidocétène, le phthalimidométhylcétène, le méthoxycétène ou le phénoxycétène.



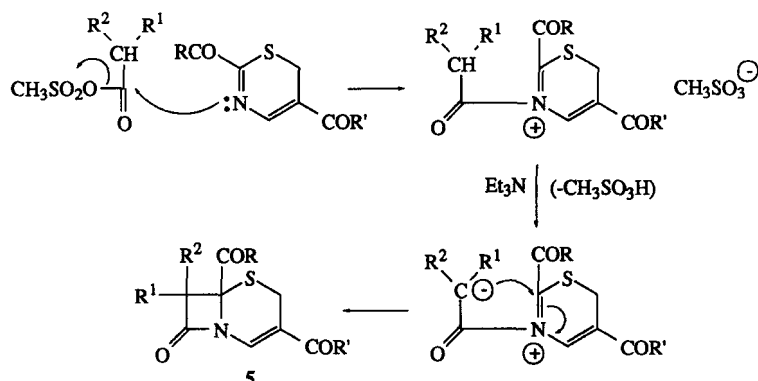
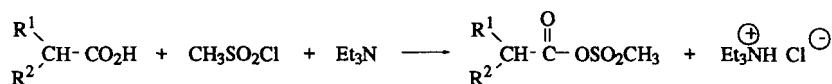


Toutes ces réactions sont effectuées à la température ordinaire, les rendements sont généralement bons.

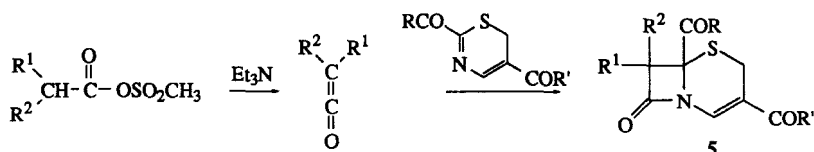
La formation des céphèmes 5 par action du mélange acide carboxylique, chlorure de mésyle, triéthylamine sur les 1,3-thiazines débute vraisemblablement par la formation de l'anhydride mixte. A ce stade, deux mécanismes peuvent être envisagés. Ou l'anhydride mixte subit l'attaque nucléophile du doublet de l'azote de la thiazine, avec départ de l'anion méthylsulfonate. Le β -lactame est alors finalement formé après élimination d'une mole d'acide méthanesulfonique par



	R	R'	R ¹	R ²
5a	C ₂ H ₅ O	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
5b	C ₂ H ₅ O	CH ₃	Pht	H
5c	C ₂ H ₅ O	CH ₃	Pht	CH ₃
5d	C ₂ H ₅ O	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
5e	C ₂ H ₅ O	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
5f	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃ O	H
5g	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅ O	H
5h	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
5i	C ₆ H ₅	CH ₃	Pht	CH ₃
5j	C ₆ H ₅	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
5k	C ₆ H ₅	OCH ₃	Pht	H
5l	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅



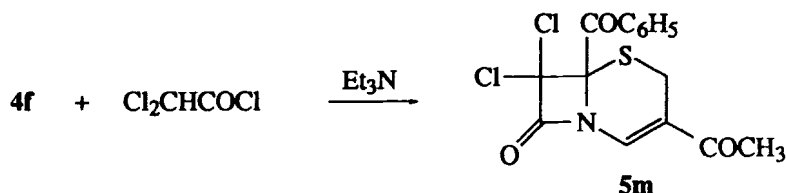
ou



un deuxième équivalent de triéthylamine. Ou le deuxième équivalent de triéthylamine provoque l'élimination d'une mole d'acide méthane sulfonique avec formation du cétène qui réagit alors avec la thiazine par un mécanisme de cycloaddition [2 + 2].

Contrairement à ce que l'on observe, ces réactions devraient être défavorisées par la présence du groupement électroattracteur en position 2 de la thiazine. On peut peut-être invoquer que, par répulsion des doublets de l'oxygène du carbonyle et du soufre de la thiazine, la liaison imine du cycle et la liaison carbonyle ne peuvent pas se positionner dans le même plan et ne sont donc pas conjuguées. De ce fait, le groupement en position 2 n'étant plus attracteur, la réactivité de la thiazine vis à vis des cétènes est renforcée. Pour appuyer ce raisonnement, on peut également signaler qu'à partir d'une 6H-1,3-thiazine comportant en position 2 le groupement trifluorométhyle fortement électroattracteur, il n'est pas possible de condenser les cétènes.^[14]

Dans la réaction de lactamisation, le passage par l'intermédiaire de l'anhydride mixte ne semble pas obligatoire. En effet, par réaction avec le chlo-



rure de l'acide dichloroacétique en présence de triéthylamine, la thiazine **4f** conduit au dichlorocéphème **5m** correspondant.

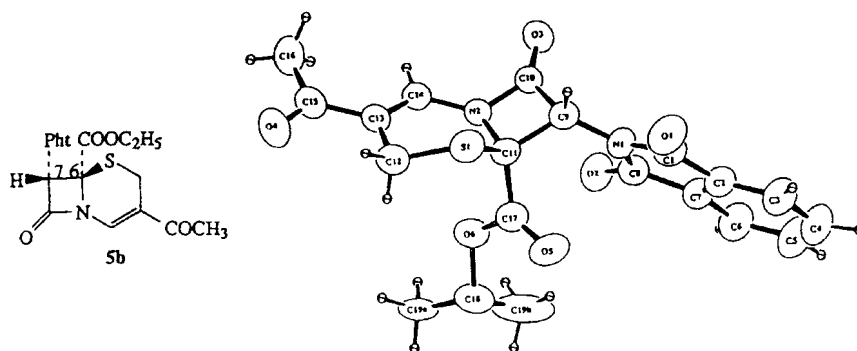
Dans le cas où les substituants en position 7 du céphème sont différents, on observe uniquement un diastéréomère sur les deux possibles. Une étude stéréochimique a été réalisée dans le cas du composé **5b**. L'analyse du spectre de RX indique que sa configuration absolue est 6R,S-7R,S. Ce résultat est conforme aux données de la littérature,^[15] le substituant le plus volumineux lié au carbone 7 se plaçant sur la face exo du céphème.

CONCLUSION

Après avoir présenté la préparation de nouvelles 6H-1,3-thiazines comportant un groupement éthoxycarbonyl ou benzoyl en position 2, nous avons montré qu'elles réagissent facilement avec les cétènes ou les précurseurs de cétènes pour fournir de nouveaux céphèmes. Des composés de cette famille sont décrits pour avoir une activité biologique en tant qu'inhibiteurs d'enzymes comme les β -lactamases ou les élastases.^[16]

PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des différents produits a été confirmée par:



- Leurs spectres de RMN ^1H et ^{13}C enregistrés sur un appareil JEOL FX-90Q (90MHz) ou un appareil BRUKER AC 200 (200MHz), produit en solution dans CDCl_3 (sauf indication contraire) le TMS servant de référence interne.
- Leurs spectres de masse effectués sur un appareil Hewlett Packard 5989 A à impact électronique (70 eV).
- Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un microscope Reichert et ne sont pas corrigés.
- Les chromatographies sont effectuées sur support de gel de silice Merck 60 (70–230 mesh).
- Les chromatographies sur couches minces sont effectuées sur gel de silice Merck 60 F₂₅₄.

4-Diméthylamino-2-méthoxycarbonyl (et 2-benzoyl)-1-thia-3-azabutadiènes 2. Le diméthylacétal du diméthyl-formamide (11 mmol) est ajouté à une solution du thioamide **1** (10 mmol) dans le chloroforme (15 mL). Après 3 heures d'agitation à la température ordinaire, le solvant est évaporé et le résidu, repris par du dichlorométhane est chromatographié. L'élution par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (9/1) fournit les composés **2** sous la forme d'une huile rouge.

Composé 2a: Rf = 0,2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 19/1); Rdt = 73%; RMN ^1H 1,37 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH_3CH_2), 3,24 et 3,32 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 4,32 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 8,61 (s, 1H, CH); RMN ^{13}C 13,9 (q, CH_3CH_2), 36,8, 42,3 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 61,8 (t, CH_2CH_3), 158,6 (d, CH), 165,3 (s, CO), 208,0 (s, CS); Masse $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 188 (M^+); IR 1728 (F) $\nu_{\text{C=O}}$.

Composé 2b: Rf = 0,43 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 19/1); Rdt = 98%; RMN ^1H 3,21 et 3,32 (2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 7,39 à 7,55 et 8,01 à 8,06 (2m, 5H, C_6H_5), 8,77 (s, 1H, CH); RMN ^{13}C 36,8 et 42,4 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 128,2 (s, C_{arom}), 128,2, 130,1, 132,3 (3d, CH_{arom}), 157,9 (d, CH), 191,7 (s, C = O), 218,2 (s, C = S); Masse $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ 220 (M^+); IR 1668 (F) $\nu_{\text{C=O}}$.

4-Diméthylamino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazines 3. Le thiazabutadiène **2** (5 mmol) est mis en solution dans l'acrylate de méthyle ou d'éthyle (5 mL). Après 20 heures d'agitation à la température ordinaire, l'acrylate en excès est évaporé sous pression réduite et les composés **3** sont cristallisés dans un mélange éther diéthylique/hexane.

Composé 3a: F = 76°C; Rdt = 61%; RMN ^1H 1,36 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH_3CH_2), 2,39 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 2,64 (ddd, 1H, J = 3,7 Hz, J = 10,1 Hz et J = 12,2 Hz, CHCO_2CH_3), 3,02 et 3,42 (2dd, 2H, J = 3,7 Hz, J = 12,2 Hz et J = 12,7 Hz, SCH_2), 3,76 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,34 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 4,39 (d, 1H, J = 10,1 Hz, NCH); RMN ^{13}C 13,9 (q, CH_3CH_2), 27,6 (t, SCH_2), 39,2 (d, CHCO_2CH_3), 39,8 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 52,3 (q, CO_2CH_3), 62,6 (t,

CH₂CH₃), 79,2 (d, NCH), 152,8 (s, SCN), 161,2 (s, CO₂CH₃), 173,3 (s, CO₂C₂H₅); Masse C₁₁H₁₈N₂O₄S 274 (M⁺); IR 1727 (F) $\nu_{C=O}$.

Composé 3b: F = 53°C; Rdt = 53%; RMN ¹H 1,28 et 1,37 (2t, 6H, J = 7,1 Hz, 2CH₃CH₂), 2,36 (s, 6H, (CH₃)₂N), 2,61 (ddd, 1H, J = 3,7 Hz, J = 9,9 Hz et J = 12,1 Hz, CHCO₂C₂H₅), 3,02 et 3,42 (2dd, 2H, J = 3,7 Hz, J = 12,1 Hz et J = 12,7 Hz, SCH₂), 4,22 et 4,34 (2q, 4H, J = 7,1 Hz, 2CH₂CH₃), 4,38 (d, 1H, J = 9,9 Hz, NCH); RMN ¹³C 14,0 (2q, 2CH₃CH₂), 27,6 (t, SCH₂), 39,2 (d, CHCO₂C₂H₅), 39,8 (q, (CH₃)₂N), 61,0 et 62,6 (2t, 2CH₂CH₃), 79,4 (d, NCH), 152,8 (s, SCN), 161,2 et 172,8 (2s, 2CO₂CH₂CH₃); Masse C₁₂H₂₀N₂O₄S 288 (M⁺); IR 1721 (F) $\nu_{C=O}$.

Composé 3c: F = 105°C; Rdt = 67%; RMN ¹H 2,35 (s, 6H, (CH₃)₂N), 2,73 (ddd, 1H, J = 3,8 Hz, J = 10 Hz et J = 12,6 Hz, CHCO₂CH₃), 3,10 et 3,51 (2dd, 2H, J = 3,8 Hz, J = 12,6 Hz et J = 12,6 Hz, SCH₂), 3,78 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,45 (d, 1H, J = 10 Hz, NCH), 7,40 à 7,60 et 8,12 à 8,17 (2m, 5H, C₆H₅); RMN ¹³C 27,7 (t, SCH₂), 39,3 (d, CHCO₂CH₃), 40,1 (q, (CH₃)₂N), 128,0, 131,1 et 133,4 (3d, CH_{arom}), 134,2 (s, C_{arom}), 160,0 (s, CO₂CH₃), 173,4 (s, SCN), 187,8 (s, C₆H₅CO); Masse C₁₅H₁₈N₂O₃S 306 (M⁺); IR 1728 (F) et 1657 (m) $2\nu_{C=O}$.

Composé 3d: F = 78°C; Rdt = 65%; RMN ¹H 1,29 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂), 2,36 (s, 6H, (CH₃)₂N), 2,68 (ddd, 1H, J = 3,9 Hz, J = 10,0 Hz et J = 12,4 Hz, CHCO₂CH₃), 3,10 et 3,51 (2dd, 2H, J = 3,9 Hz, J = 12,4 Hz et J = 12,4 Hz, SCH₂), 4,24 (q, 2H, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃), 4,43 (d, 1H, J = 10,0 Hz, NCH), 7,41 à 7,59 et 8,14 à 8,18 (2m, 5H, C₆H₅); RMN ¹³C 14,0 (q, CH₃CH₂), 27,6 (t, SCH₂), 39,3 (d, CHCO₂CH₃), 40,1 (q, (CH₃)₂N), 61,1 (t, CH₂CH₃), 79,7 (d, NCH), 128,0, 131,0 et 133,4 (3d, CH_{arom}), 134,2 (s, C_{arom}), 159,9 (s, CO₂CH₃), 172,8 (s, SCN), 187,8 (s, C₆H₅CO); Masse C₁₆H₂₀N₂O₃S 320 (M⁺); IR 1721 (F) et 1658 (m) $2\nu_{C=O}$.

6H-1,3-Thiazines 4

A partir des dihydrothiazines **3**. La dihydrothiazine **3** (5 mmol) est mise en solution dans l'iodure de méthyle. Après 24 heures d'agitation à la température ordinaire, l'iodure de méthyle en excès est évaporé. Le résidu est mis en solution dans du dichlorométhane (10 mL) contenant de la triéthylamine (1 mL). Après 24 heures d'agitation à la température ordinaire, le solvant est évaporé et le résidu est extrait par de l'acétate d'éthyle. Après lavage par de la saumure, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Le résidu, repris par du dichlorométhane, est chromatographié. L'élution par un mélange CH₂Cl₂/AcOEt (9/1) fournit les composés **4** qui sont isolés sous la forme d'une huile orange (**4a**, **b**, **d**) ou cristallisé dans l'éther diéthylique (**4c**).

A partir des thiazadiènes **2**. La méthylvinylcétone (2 mL) est ajoutée à une solution de thiazadiène **2** (6 mmol) en solution dans le chloroforme (10 mL) contenant quelques cristaux d'hydroquinone. Après 24 heures d'agitation à la température ordinaire, le solvant est évaporé et le résidu, repris par du dichlorométhane, est chromatographié. Après élution par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (9/1), les composés **4e** et **4f** sont cristallisés dans l'éther diéthylique.

Composé 4a: Rf = 0,66 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 19/1); Rdt = 89%; RMN ^1H 1,41 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH_3CH_2), 3,65 (d, 2H, J = 1,2 Hz, SCH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3O), 4,42 (q, 2H, CH_2CH_3), 7,99 (d, 1H, J = 1,2 Hz, NCH); RMN ^{13}C 13,8 (q, CH_3CH_2), 21,2 (t, SCH_2), 52,3 (q, CH_3O), 63,0 (t, CH_2CH_3), 109,0 (s, SCH_2C), 144,9 (d, NCH), 160,4 (s, SCN), 161,1 (s, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 165,3 (s, CO_2CH_3); Masse $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NOS}$ 229 (M^+); IR 1718 (F) $\nu_{\text{C}=\text{O}}$.

Composé 4b: Rf = 0,54 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 19/1); Rdt = 57%; RMN ^1H 1,34 et 1,41 (2t, 6H, J = 7,1 Hz, et J = 7,1 Hz, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 3,65 (d, 2H, J = 1,2 Hz, SCH_2), 4,30 et 4,42 (2q, 4H, J = 7,1 Hz et J = 7,1 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,98 (t, 1H, J = 1,2 Hz, NCH); RMN ^{13}C 13,9 et 14,1 (2q, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 21,3 (t, SCH_2), 61,4 et 63,0 (2t, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 109,3 (s, SCH_2C), 144,8 (d, NCH), 160,2 (s, SCN), 161,2 et 164,9 (2s, 2CO); Masse $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 243 (M^+); IR 1748 (F) $\nu_{\text{C}=\text{O}}$.

Composé 4c: F = 72°C; Rdt = 72%; RMN ^1H 3,70 (s, 2H, SCH_2), 3,86 (s, 3H, CH_3), 7,45 à 7,63 et 8,13 à 8,17 (2m, 5H, C_6H_5), 8,04 (s, 1H, NCH); RMN ^{13}C 21,1 (t, SCH_2), 52,3 (q, CH_3), 109,2 (s, SCH_2C), 128,2, 130,7 et 133,8 (3d, CH_{arom}), 133,5 (s, C_{arom}), 144,8 (d, NCH), 165,5 (s, SCN), 167,0 (s, CO_2CH_3), 187,7 (s, COC_6H_5); Masse $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ 261 (M^+); IR 1718 (F) et 1662 (F) $2\nu_{\text{C}=\text{O}}$.

Composé 4d: Rf = 0,58 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 50/1); Rdt = 74%; RMN ^1H 1,35 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH_3CH_2), 3,70 (s, 2H, SCH_2), 4,32 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 7,44 à 7,62 et 8,05 à 8,17 (2m, 5H, C_6H_5), 8,04 (m, 1H, NCH); RMN ^{13}C 14,1 (q, CH_3CH_2), 21,2 (t, SCH_2), 61,4 (t, CH_2CH_3), 109,6 (s, SCH_2C), 128,3, 130,7 et 133,8 (3d, CH_{arom}), 133,6 (s, C_{arom}), 144,6 (d, NCH), 165,1 (s, SCN), 166,9 (s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 187,7 (s, COC_6H_5); Masse $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ 275 (M^+); IR 1700 (F) et 1663 (F) $2\nu_{\text{C}=\text{O}}$.

Composé 4e: F = 65°C; Rdt = 56%; RMN ^1H 1,42 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH_3CH_2), 2,45 (s, 3H, CH_3CO), 3,64 (s, 2H, SCH_2), 4,43 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 7,94 (s, 1H, NCH); RMN ^{13}C 13,9 (q, CH_3CH_2), 20,1 (t, SCH_2), 25,8 (q, CH_3CO), 63,1 (t, CH_2CH_3), 117,1 (s, SCH_2C), 145,6 (d, NCH), 161,1 (s, SCN), 161,6 (s, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 195,8 (s, COCH_3); Masse $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ 213 (M^+); IR 1719 (F) et 1651 (m) $2\nu_{\text{C}=\text{O}}$.

Composé 4f: F = 105°C; Rdt = 63%; RMN ^1H 2,47 (s, 3H, CH_3), 3,69 (s, 2H, SCH_2), 7,45 à 7,65 et 8,12 à 8,17 (2m, 5H, C_6H_5), 7,98 (s, 1H, NCH);

RMN ^{13}C 19,9 (q, CH_3), 25,8 (t, SCH_2), 117,4 (s, SCH_2C), 128,3, 130,7, 133,9 (3d, CH_{arom}), 133,5 (s, C_{arom}), 145,5 (d, NCH), 168,3 (s, SCN), 187,7 (s, COC_6H_5), 195,9 (s, COCH_3); Masse $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ 245 (M^+); IR 1664 (F) et 1655 (F) $2\nu_{\text{C}=\text{O}}$.

Céphèmes 5.

Méthode A, par réaction de la thiazine **4f** avec le diphenylcétène. Une solution de diphenylcétène (3 mmol) dans du dichlorométhane (5 mL) est ajoutée, sous atmosphère inerte, à une solution de la thiazine **4f** dans du dichlorométhane (10 mL) refroidie à 0°C. Après 15 min d'agitation à 0°C et 15 heures à la température ordinaire, le solvant est évaporé. Le résidu, repris par du dichlorométhane, est chromatographié. Après élution par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (9/1), le céphème **5h** est cristallisé dans l'éthanol.

Méthode B, par réaction des thiazines **4** avec les acides, le chlorure de mésyle et la triéthylamine. L'acide carboxylique précurseur du cétène (3 mmol pour **5a,d,e,h-l**, 6 mmol pour **5b,c,g**, 12 mmol pour **5f**), le chlorure de mésyle (3 mmol pour **5a,d,e,h-l**, 6 mmol pour **5b,c,g**, 12 mmol pour **5f**) et la triéthylamine (6 mmol pour **5a,d,e,h-l**, 12 mmol pour **5b,c,g**, 24 mmol pour **5f**) sont ajoutés, sous atmosphère inerte, à une solution de la thiazine **4** (2 mmol) dans du dichlorométhane (25 mL) refroidie à 0°C. Après 15 min d'agitation à 0°C et 15 heures à la température ordinaire, le mélange réactionnel est dilué par de l'acétate d'éthyle et lavé par de la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Le résidu, repris par du dichlorométhane, est chromatographié. L'élution par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (20/1) fournit les composés **5** qui sont cristallisés dans l'éthanol.

Méthode C, par réaction de la thiazine **4f** avec le chlorure de l'acide dichloroacétique. Le chlorure de l'acide dichloroacétique (3 mmol) est ajouté, sous atmosphère inerte, à une solution de la thiazine **4f** (1 mmol) dans du dichlorométhane (20 mL). La solution est refroidie à 0°C et la triéthylamine (4 mmol) est ajoutée. Après 15 min d'agitation à 0°C et 3 heures à la température ordinaire, le mélange réactionnel est dilué par de l'acétate d'éthyle et lavé par de la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Le céphème **5m** est cristallisé dans l'hexane.

Composé 5a: F = 159°C; Rdt = 85%; RMN ^1H 0,83 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH_3CH_2), 2,34 (s, CH_3CO), 3,15 et 3,92 (dd et d, 2H, J = 17,6 Hz et J = 2,1 Hz, SCH_2), 3,80 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 7,25 à 7,30, 7,44 à 7,49 et 7,65 à 7,70 (3m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,92 (d, 1H, J = 2,1 Hz, NCH); RMN ^{13}C 13,3 (q, CH_3CH_2), 24,4 (t, SCH_2), 24,7 (q, CH_3CO), 62,4 (t, CH_2CH_3), 72,8 (s, SCN), 76,4 (s, CCON), 120,7 (s, SCH_2C), 127,7, 128,3, 128,6, 128,7 et 128,8 (5d,

10CH_{arom}), 130,9 (d, NCH), 132,0 et 136,5 (2s, 2C_{arom}), 166,1 (s, NCO), 166,6 (s, CO₂C₂H₅), 194,7 (s, COCH₃); Masse C₂₃H₂₁NO₄S 407 (M⁺); IR 1783 (F) $\nu_{C=O}$ lactame, 1740 (m) et 1664 (m) $2\nu_{C=O}$; Anal. calc.%; C: 67,79, H: 5,19, N: 3,44, S: 7,87 tr. C: 67,49, H: 5,23, N: 3,48, S: 8,04.

Composé 5b: F = 225°C; Rdt = 44%; RMN ¹H 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃CH₂), 2,33 (s, 3H, CH₃CO), 3,37 et 4,08 (dd et d, 2H, J = 17,5 Hz et J = 2,1 Hz, SCH₂), 4,05 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂CH₃), 5,63 (s, 1H, NCOCH), 7,72 à 7,88 (m, 4H, CH_{arom}), 7,85 (d, 1H, J = 2,1 Hz, NCH); RMN ¹³C 13,6 (q, CH₃CH₂), 24,3 (t, SCH₂), 24,7 (q, CH₃CO), 62,8 (t, CH₂CH₃), 62,9 (d, CHCON), 63,2 (s, SCN), 119,3 (s, SCH₂C), 124,1 et 134,9 (2d, 4CH_{arom}), 130,8 (2s, 2C_{arom}), 131,4 (d, NCH), 160,6 (s, NCO), 165,1, 166,2 et 194,6 (3s, 4CO); Masse C₁₉H₁₆N₂O₆S 400 (M⁺); IR 1808 (m) $\nu_{C=O}$ phtalimido, 1779 (m) $\nu_{C=O}$ lactame, 1729 (F) et 1660 (m) $2\nu_{C=O}$; Anal. calc.%; C: 56,99, H: 4,03, N: 7,00, S: 8,01 tr. C: 57,17, H: 4,02, N: 6,97, S: 7,94.

Composé 5c: F = 200°C; Rdt = 41%; RMN ¹H 1,39 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃CH₂), 2,16 (s, 3H, CH₃CCO), 2,36 (s, 3H, CH₃CO), 3,13 et 3,97 (dd et d, 2H, J = 17,6 Hz et J = 2,0 Hz, SCH₂), 4,37 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH₂CH₃), 7,76 à 7,88 (m, 4H, CH_{arom}), 7,91 (d, 1H, J = 2,0 Hz, NCH); RMN ¹³C 14,0 (q, CH₃CH₂), 16,9 (q, CH₃CCO), 22,7 (t, SCH₂), 24,6 (q, CH₃CO), 63,0 (t, CH₂CH₃), 71,2 (s, SCN), 73,3 (s, CCON), 119,2 (s, SCH₂C), 123,7 et 134,7 (2d, 4CH_{arom}), 130,5 (s, 2C_{arom}), 134,7 (d, NCH), 163,0 (s, NCO), 166,4, 166,7 et 194,6 (3s, 3CO); Masse C₂₀H₁₈N₂O₆S 414 (M⁺); IR 1798 (F) $\nu_{C=O}$ phtalimido, 1780 (F) $\nu_{C=O}$ lactame, 1725 (F) et 1660 (f) $2\nu_{C=O}$; Anal. calc.%; C: 57,96, H: 4,38, N: 6,76, S: 7,74 tr. C: 57,80, H: 4,47, N: 6,70, S: 7,61.

Composé 5d: F = 155°C; Rdt = 90%; RMN ¹H 0,83 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃CH₂), 3,30 et 3,75 (dd et d, 2H, J = 17,6 Hz et J = 2,2 Hz, SCH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃O), 3,79 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH₂CH₃), 7,26 à 7,50 et 7,66 à 7,70 (2m, 10H, 2C₆H₅), 8,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz, NCH); RMN ¹³C 13,4 (q, CH₃CH₂), 25,4 (t, SCH₂), 52,0 (q, CH₃O), 62,3 (t, CH₂CH₃), 72,6 (s, SCN), 76,4 (s, CCON), 111,3 (s, SCH₂C), 127,7, 128,3, 128,5, 128,6 et 128,8 (5d, 10CH_{arom}), 130,2 (d, NCH), 132,1 et 136,6 (2s, 2C_{arom}), 165,6 (s, NCO), 165,6 et 166,6 (2s, 2CO); Masse C₂₃H₂₁NO₅S 423 (M⁺); IR 1786 (F) $\nu_{C=O}$ lactame, 1737(F) et 1705(F) $2\nu_{C=O}$; Anal. calc.%; C: 65,23, H: 5,00, N: 3,31, S: 7,57 tr. C: 65,40, H: 5,04, N: 3,35, S: 7,61.

Composé 5e: F = 175°C; Rdt = 90%; RMN ¹H 0,83 et 1,30 (2t, 6H, J = 7,2 Hz et J = 7,2 Hz, 2CH₃CH₂), 3,30 et 3,76 (dd et d, 2H, J = 17,5 Hz et J = 2,1 Hz, SCH₂), 3,80 et 4,22 (2q, 4H, J = 7,2 Hz et J = 7,2 Hz, 2CH₂CH₃), 7,25 à 7,48 et 7,65 à 7,70 (2m, 10H, 2C₆H₅), 8,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz NCH); RMN ¹³C 13,4 et 14,2 (2q, 2CH₃CH₂), 25,4 (t, SCH₂), 61,0 et 62,3 (2t, 2CH₂CH₃), 72,6 (s, SCN), 76,4 (s, CCON), 111,6 (s, SCH_xC), 127,7, 128,3,

128,5, 128,6, 128,7 et 128,8 (6d, 10CH_{arom}), 130,0 (d, NCH), 132,1 et 136,6 (2s, 2C_{arom}), 165,2 (s, NCO), 165,3 et 166,6 (2s, 2CO); Masse C₂₄H₂₃NO₅S 437 (M⁺); IR 1781 (F) $\nu_{C=O}$ lactame, 1735 (F) et 1700 (F) $2\nu_{C=O}$; Anal. calc.%; C: 65,89, H: 5,30, N: 3,20, S: 7,33 tr. C: 66,18, H: 5,35, N: 3,16, S: 7,24.

Composé 5f: F = 154°C; Rdt = 23%; RMN ¹H 2,35 (s, 3H, CH₃CO), 2,98 et 3,97 (dd et d, 2H, J = 17,8 Hz et J = 2,0 Hz, SCH₂), 3,45 (s, 3H, CH₃O), 5,14 (s, 1H, NCOCH), 7,43 à 7,61 et 7,94 à 7,98 (2m, 5H, C₆H₅), 7,90 (d, 1H, J = 2,0 Hz, NCH); RMN ¹³C 24,0 (t, SCH₂), 24,8 (q, CH₃CO), 58,8 (q, CH₃O), 70,2 (s, SCN), 91,5 (d, CHCON), 119,3 (s, SCH₂C), 128,3, 130,3 et 131,0 (3d, 3C_{arom}), 132,1 (s, C_{arom}), 133,9 (d, NCH), 162,3 (s, NCO), 188,0 et 194,7 (2s, 2CO); Masse C₁₆H₁₅NO₄S 317 (M⁺); IR 1788 (F) $\nu_{C=O}$ lactame, 1675 (F) et 1655 (m) $2\nu_{C=O}$.

Composé 5g: F = 170°C; Rdt = 26%; RMN ¹H 2,40 (s, 3H, CH₃), 3,05 et 4,05 (dd et d, 2H, J = 17,8 Hz et J = 2,0 Hz, SCH₂), 5,70 (s, 1H, NCOCH), 6,75 à 7,26 et 7,44 à 7,62 (2m, 10H, 2C₆H₅), 7,97 (d, 1H, J = 2,0 Hz, NCH); RMN ¹³C 23,9 (q, CH₃), 24,7 (t, SCH₂), 69,7 (s, SCN), 88,1 (d, CHCON), 116,1 123,4, 128,1, 129,7, 130,4 et 130,9 (6d, 10CH_{arom}), 119,3 (s, SCH₂C), 132,1 et 156,7 (2s, 2C_{arom}), 133,7 (NCH), 161,4 (NCO), 187,3 et 194,5 (2s, 2CO); Masse C₂₁H₁₇NO₄S 379 (M⁺); IR 1795 (F) $\nu_{C=O}$ lactame, 1690 (m) et 1679 (m) $2\nu_{C=O}$; Anal. calc.%; C: 66,48, H: 4,52, N: 3,69, S: 8,45 tr. C: 66,50, H: 4,45, N: 3,59, S: 8,44.

Composé 5h: F = 147°C; Rdt = 75%; (méthode A), Rdt quantitatif (méthode B); RMN ¹H 2,35 (s, 3H, CH₃CO), 2,95 et 4,05 (dd et d, 2H, J = 17,6 Hz et J = 1,7 Hz, SCH₂), 6,98 à 7,53 et 7,69 à 7,83 (2m, 10H, 2C₆H₅), 8,04 (d, 1H, J = 1,7 Hz, NCH); RMN ¹³C 24,4 (t, SCH₂), 24,6 (q, CH₃), 76,6 (s, SCN), 77,5 (s, CCON), 119,5 (s, SCH₂C), 127,8, 128,4, 128,5, 128,5, 128,6, 128,7 et 128,9 (7d, 15CH_{arom}), 130,9, 134,6 et 135,5 (3s, 3C_{arom}), 132,5 (d, NCH), 165,8 (s, NCO), 190,4 et 194,7 (2s, 2CO); Masse C₂₇H₂₁NO₃S 439 (M⁺); IR 1777 (F) $\nu_{C=O}$ lactame, 1668 (f) et 1626 (m) $2\nu_{C=O}$; Anal. calc.%; C: 73,78, H: 4,82, N: 3,19, S: 7,29 tr. C: 73,69, H: 4,77, N: 3,02, S: 7,11.

Composé 5i: F = 188°C; Rdt = 67%; RMN ¹H 2,03 (s, 3H, CH₃CCO), 2,37 (s, 3H, CH₃CO), 2,88 et 3,96 (dd et d, 2H, J = 17,6 Hz et J = 1,9 Hz, SCH₂), 7,48 à 7,94 et 8,10 à 8,15 (2m, 5H, C₆H₅), 7,80 à 7,95 (m, 4H, PhI), 8,03 (d, 1H, J = 1,9 Hz, NCH); RMN ¹³C 17,1 (q, CH₃CCO), 22,8 (t, SCH₂), 24,6 (q, CH₃CO), 73,7 (s, SCN), 75,6 (s, CCON), 118,4 (s, SCH₂C), 123,9, 128,4, 130,4, 131,0 et 134,9 (5d, 9CH_{arom}), 130,81 et 131,5 (2s, 3C_{arom}), 134,2 (d, NCH), 163,2 (s, NCO), 167,6, 188,0 et 194,7 (3s, 4CO); Masse C₂₂H₁₈N₂O₅S 446 (M⁺); IR 1800 (F) $\nu_{C=O}$ phthalimido, 1784 (m) $\nu_{C=O}$ lactame, 1674 (m) et 1622 (m) $2\nu_{C=O}$; Anal. calc.%; C: 64,56, H: 4,06, N: 6,27, S: 7,18 tr. C: 64,20, H: 4,27, N: 6,02, S: 6,93.

Composé 5j: F = 197°C ; Rdt = 97%; RMN ^1H 3,10 et 3,78 (dd et d, 2H, J = 17,6 Hz et J = 2,2 Hz, SCH_2), 3,77 (s, 3H, CH_3), 6,95 à 7,54 et 7,68 à 7,83 (2m, 15H, $3\text{C}_6\text{H}_5$), 8,10 (d, 1H, J = 2,2 Hz, NCH); RMN ^{13}C 25,5 (t, SCH_2), 52,0 (q, CH_3), 76,8 (s, SCN), 77,2 (s, CCON), 110,0 (s, SCH_2C), 127,8, 128,4, 128,5, 128,6, 128,8, 128,9 et 130,2 (7d, $15\text{CH}_{\text{arom}}$), 132,4 (d, NCH), 132,5, 134,7 et 135,6 (3s, 3C_{arom}), 165,2, 165,7 et 190,5 (3s, 3CO); Masse $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ 455 (M^+); IR 1773 (F) $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ lactame, 1702 (F) et 1683 (F) $2\nu_{\text{C}=\text{O}}$.

Composé 5k: F = 230°C; Rdt = 38%; RMN ^1H 3,33 et 3,95 (dd et d, 2H, J = 17,7 Hz et J = 2,3 Hz, SCH_2), 3,82 (s, 3H, CH_3), 5,86 (s, 1H, NCOCH), 7,08 à 7,11 et 7,73 à 7,76 (2m, 5H, C_6H_5), 7,50 à 7,70 (m, 4H, Ph), 8,14 (d, 1H, J = 2,3 Hz, NCH); RMN ^{13}C 25,1 (t, SCH_2), 52,1 (q, CH_3), 62,8 (d, CHCON), 67,8 (s, SCN), 109,3 (s, SCH_2C), 123,5, 128,0, 129,2, 130,6 et 134,5 (5d, 9CH_{arom}), 129,2 et 133,1 (2s, 3C_{arom}), 132,4 (d, NCH), 159,7, 165,5 et 186,3 (3s, 5CO); Masse $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 448 (M^+); IR 1798 (F) $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ phthalimido et $\text{n}_{\text{C}=\text{O}}$ lactame, 1726 (F) et 1703 (m) $2\nu_{\text{C}=\text{O}}$; Anal. calc.%; C: 61,60, H: 3,60, N: 6,25, S: 7,15 tr. C: 61,90, H: 3,55, N: 6,13, S: 7,10.

Composé 5l: F = 83°C; Rdt = 92%; RMN ^1H 1,30 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH_3CH_2), 3,10 et 3,80 (dd et d, 2H, J = 17,6 Hz et J = 2,2 Hz, SCH_2), 4,20 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 6,99 à 7,61 et 7,69 à 7,84 (2m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 8,10 (d, 1H, J = 2,2 Hz, NCH); RMN ^{13}C 14,2 (q, CH_3CH_2), 25,4 (t, SCH_2), 60,9 (t, CH_2CH_3), 76,7 (s, SCN), 77,3 (s, CCON), 110,3 (s, SCH_2C), 127,8, 128,4, 128,5, 128,6, 128,8, 128,9, 128,9 et 130,0 (8d, $15\text{CH}_{\text{arom}}$), 131,1, 134,7 et 135,6 (3s, 3C_{arom}), 132,5 (d, NCH), 165,2 (s, NCO), 165,3 et 190,4 (2s, 2CO); Masse $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ 469 (M^+); IR 1780 (F) $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ lactame, 1703 (m) et 1675 (m) $2\nu_{\text{C}=\text{O}}$; Anal. calc.%; C: 71,62, H: 4,94, N: 2,98, S: 6,83 tr. C: 71,42, H: 4,95, N: 2,81, S: 6,58.

Composé 5m: F = 170°C; Rdt = 42%; RMN ^1H 2,38 (s, 3H, CH_3), 2,92 et 4,07 (dd et d, 2H, J = 17,3 Hz et J = 2,1 Hz, SCH_2), 7,49 à 7,66 et 8,03 à 8,08 (2m, 5H, C_6H_5), 7,86 (d, 1H, J = 2,1 Hz, NCH); RMN ^{13}C 24,0 (t, SCH_2), 24,8 (q, CH_3), 78,9 (s, SCN), 84,3 (s, CCON), 121,3 (s, SCH_2C), 128,6, 130,3 et 130,5 (3d, 5CH_{arom}), 130,6 (s, C_{arom}), 134,5 (d, NCH), 156,6 (s, NCO), 185,5 et 194,2 (2s, 2CO); Masse $\text{C}_{15}\text{H}_{11}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ 355 (M^+); IR 1811 (F) $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ lactame, 1683 (m) et 1628 (m) $2\nu_{\text{C}=\text{O}}$.

References

- [1] R. Lattrell, G. Lohaus, *Liebigs Ann. Chem.*, **6**, 921–932, (1974).
- [2] D. Bormann, *Liebigs Ann. Chem.*, **9**, 1391–1398, (1974).
- [3] R. Heymès, G. Amiard, G. Nominé, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 563–566, (1974).
- [4] Brevet Français, R. Heymès, (Roussel-Uclaf), Fr. Demande 2, 281, 120 (Cl. A 61K31/545), 5 mars 1976, Appl. 74/27, 572, 8 août 1974; C.A., **86**, 622 (1977).

- [5] J. C. Meslin, H. Quiniou, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, II, 347–349, (1979).
- [6] A. Reliquet, J. C. Meslin, F. Reliquet, H. Quiniou, *Tetrahedron*, **44**, 1107–1115, (1988).
- [7] M. Bakasse, A. Reliquet, F. Reliquet, G. Duguay, H. Quiniou, *J. Org. Chem.*, **54**, 2889–2893, (1989).
- [8] R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron. Lett.*, **46**, 4645–4648, (1973); **46**, 4649–4652, (1973).
- [9] J. P. Pradère, J. C. Rozé, H. Quiniou, R. Danion-Bougot, D. Danion, L. Toupet, *Can. J. Chem.*, **64**, 597–602, (1986).
- [10] R. Tuloup, R. Danion-Bougot, D. Danion, J. P. Pradère, L. Toupet, *Can. J. Chem.*, **67**, 1125–1131, (1989).
- [11] R. F. Abdulla, K. H. Fuhr, *J. Med. Chem.*, **18**, 625, (1975).
- [12] S. Scheibye, A. A. El-Barbary, S. O. Lawesson, H. Fritz, G. Rihs, *Tetrahedron*, **38**, 3753–3760, (1982).
- [13] F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns, H. D. Hahn, *Liebigs Ann. Chem.*, **691**, 92–108, (1966).
- [14] Travaux non publiés
- [15] R. B. Morin, M. Gorman, *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Vol. 2, Academic Press, New-York, (1982).
- [16] J. B. Doherty, B. M. Ashe, L. W. Argenbright, P. L. Barker, R. J. Bonney, G. O. Chandler, M. E. Dahlgren, C. P. Dorn Jr., P. E. Finke, R. A. Firestone, D. Fletcher, W. K. Hagmann, R. Mumford, L. O'Grady, A. L. Maycock, J. M. Pisano, S. K. Shah, K. R. Thompson, M. Zimmerman, *Nature*, **322**, 192, (1986).