

## SYNTHESE TOTALE DE DEUX ETHOXYCARBONYL-4 CEPHEMES FONCTIONNALISES OU NON EN POSITION 7 PAR UN GROUPEMENT PHTALIMIDO

A. RELIQUET, J.-C. MESLIN, P. RELIQUET et H. QUINIOU\*  
Laboratoire de Chimie Organique, Unité Associée au CNRS n° 475  
2, rue de la Houssinière - 44072 NANTES CEDEX 03 - France

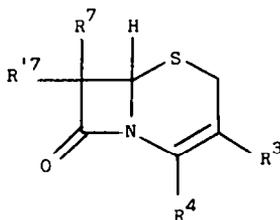
(Received in Belgium 3 December 1987)

**RESUME** - La synthèse totale de deux éthoxycarbonyl-4 céphèmes est décrite. Pour l'un d'entre eux, l'introduction d'un groupement aminé en position 7, masqué par un phtalimido, rapproche encore la structure obtenue de celle des céphalosporines biologiquement actives.

**ABSTRACT** - The total synthesis of two 4-ethoxycarbonyl cepheems is described. For one of these, an amino group at the 7 position, protected as a phtalimido, is introduced. This modification provides a structure which closely resembles that of biologically active cephalosporins.

### INTRODUCTION

Depuis une vingtaine d'années, la littérature témoigne du grand intérêt que les chimistes portent aux céphèmes et céphalosporines.



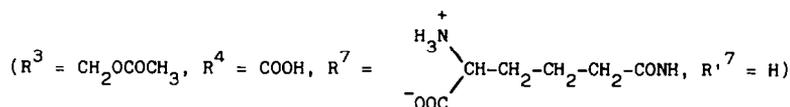
Céphèmes

Céphalosporines si : R<sup>4</sup> = carboxylate

R<sup>7</sup> = groupement azoté.

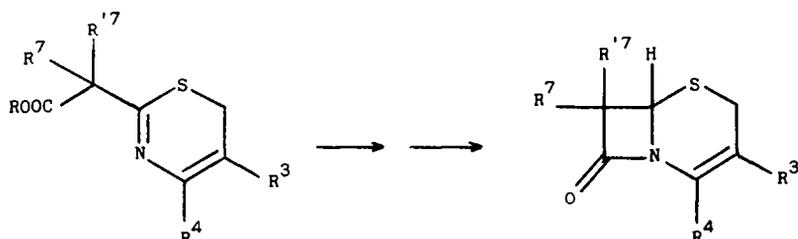
L'énorme enjeu économique que représentent ces structures a suscité de nombreuses démarches visant à en obtenir le plus grand nombre tout en surveillant étroitement les coûts.

Après la première synthèse totale de la céphalosporine C



proposée par WOODWARD<sup>1</sup> en 1965, les chercheurs se sont plutôt orientés vers des préparations hémisynthétiques à partir des pénicillines. Ces réactions qui aspirent à diversifier les composés obtenus sont devenues de plus en plus complexes, longues et coûteuses<sup>2</sup>, ce qui a provoqué un regain d'intérêt pour la synthèse totale. Les travaux publiés sur ce sujet peuvent être classés en première approche en deux groupes suivant la stratégie adoptée pour la construction du système bicyclique. Ou le cycle lactamique est construit le premier comme le rapportent les publications du groupe HOECHST<sup>3,4</sup>, ou le lactame est greffé sur un système thiazinique préexistant comme le décrivent les chercheurs des laboratoires MERCK<sup>5</sup> ou ROUSSEL-UCLAF<sup>6</sup> par exemple.

Des travaux antérieurs effectués au laboratoire nous ont permis de disposer d'une synthèse originale de thiazines-1,3<sup>7</sup>, à partir de laquelle nous avons récemment développé une nouvelle approche des céphèmes.



Ces études nous ont donné l'occasion de développer largement la chimie des thiazines-1,3 ainsi que de mettre au point de nouvelles méthodes de lactamisation<sup>9-10</sup>.

Les recherches entreprises actuellement visent à diversifier les substituants portés par le squelette céphème afin de rapprocher les structures obtenues de celle des céphalosporines.

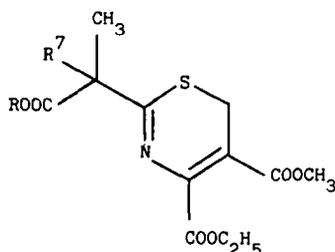
Dans les travaux récemment publiés, les chercheurs du laboratoire décrivent la synthèse de céphèmes pourvus de substituants variés dans les positions 3 et 7. Le radical  $R^3$  est le plus souvent un groupement électroattracteur (CHO, COR, COOR), le motif formyle pouvant être transformé en hydroxyméthyle puis acétoxyméthyle<sup>11</sup>. Le carbone en position 7 est substitué soit par des alkyles, soit par des alkylthio, soit par un alkyle et le groupement phthalimido<sup>12</sup>, soit enfin par un alkyle et un carboxylate, ce dernier pouvant être converti en fonction aminée par réarrangement de CURTIUS<sup>5</sup>.

Le choix du groupement  $R^4$  est, par contre, très limité et nous n'avons décrit jusqu'à maintenant que des céphèmes comportant un hydrogène ou un méthyle dans cette position.

Nous décrivons ici, parallèlement, deux séries de réactions qui nous ont permis d'obtenir d'une part un éthoxycarbonyl-4 céphème, et d'autre part une céphalosporine correctement pourvue d'un carboxylate en position 4 et d'un groupement azoté en position 7.

## RESULTATS ET DISCUSSION

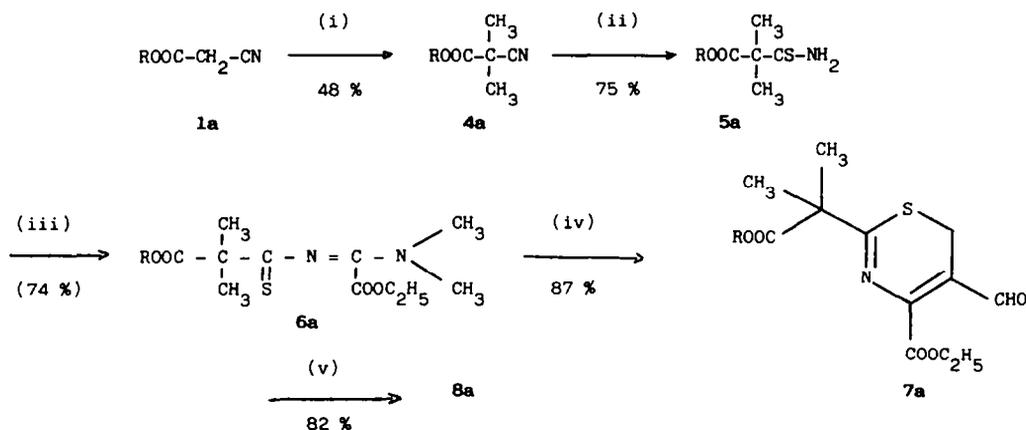
Les thiazines intermédiaires nécessaires à la réalisation de ces synthèses, possèdent la structure **8** suivante :



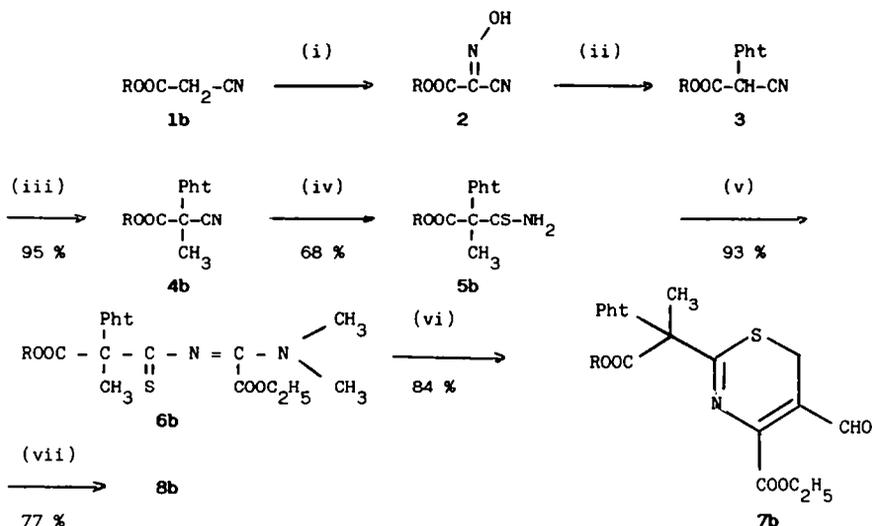
**8a**  $R = pCH_3OC_6H_4CH_2$ ,  $R^7 = CH_3$

**8b**  $R = tert-Bu$ ,  $R^7 = phthalimido$

Elles sont obtenues à partir des cyanoacétates **1a** et **1b** comme le montrent les schémas I et II.



**SCHEMA I** :  $R = pCH_3OC_6H_4CH_2$  ; (i) : 2 NaH, 2  $CH_3I$  ; (ii) :  $H_2S$ , Py/ $Et_3N$  ; (iii) :  $(C_2H_5O)_2C(COOC_2H_5)N(CH_3)_2$ <sup>13</sup> ; (iv) :  $CH_2=CH-CHO$ , amberlyst<sup>15</sup><sup>14</sup> ; (v) : 4  $CH_3COOH$ , 5 NaCN, 20  $MnO_2$ ,  $CH_3OH$ .



**SCHEMA II** - R = tert-Bu ; (i) :  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$  ; (ii) : Al/Hg, anhydride phtalique ; (iii) :  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$  ; (iv) :  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{Py}/\text{Et}_3\text{N}$  ; (v) :  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ; (vi) :  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$ , amberlyst 15 ; (vii) : 4  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 5 NaCN, 20  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ .

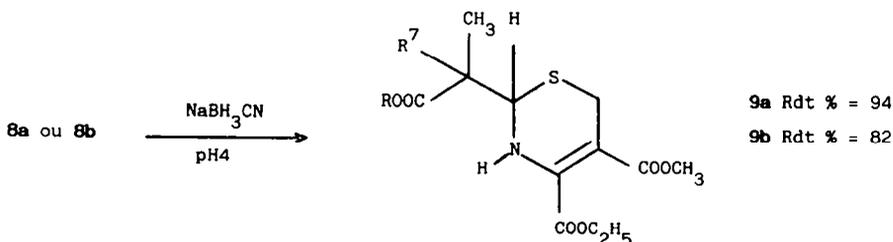
La cyclisation de type Diels Alder permettant le passage des N'-thioacylformamidines 6 aux thiazines 7 ne peut être réalisée que si les conditions suivantes sont respectées :

- Le diéophile acrylique peut être soit l'acroléine soit la méthylvinylcétone. Nous choisissons évidemment l'acroléine qui permet ensuite la transformation de 7 en 8 en adaptant la méthode décrite par COREY<sup>15</sup>.
- Le carbone situé en  $\alpha$  du thiocarbonyle dans les N'-thioacylformamidines 6 doit être totalement substitué, à défaut de quoi l'action de l'acroléine sur 6 procède par des réactions de condensation parasites. Cela justifie la double alkylation du cyanoacétate la ainsi que l'introduction d'un méthyle dans la structure du nitrile 3.

Une étape clef pour la poursuite de la synthèse, est l'hydrogénation sélective de la double liaison C=N. Les essais tentés sur les thiazines 7 ont échoué. Le site le plus sensible à l'hydrogénation semble être le groupement formyle en position 5 qui est facilement converti en alcool. La proximité de l'ester en 4 provoque alors spontanément la formation d'une lactone. Ce motif déjà exploré par MOMINE<sup>16</sup> est connu pour être très stable et inexploitable.

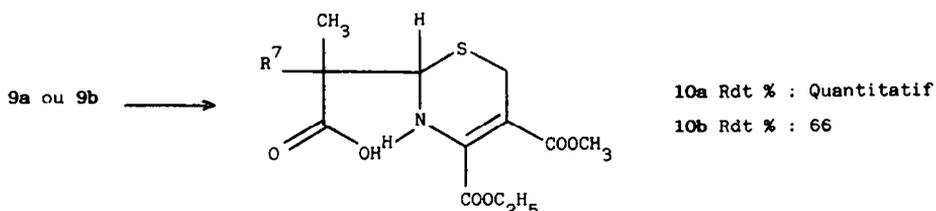
L'hydrogénation n'est donc pas réalisée sur les thiazines 7, mais sur les composés 8 obtenus après conversion du formyle en méthoxycarbonyle en employant la méthode décrite par COREY<sup>15</sup>.

Dans les deux cas<sup>17</sup> l'hydrogénation s'effectue dans de bonnes conditions par l'emploi du cyanoborohydrure de sodium<sup>17</sup>, en maintenant le milieu légèrement acide (pH 4) par addition d'acide chlorhydrique dilué.



L'étape suivante concerne le clivage de l'ester porté par la chaîne latérale en position 2, ce qui justifie le choix des cyanoacétates de p-méthoxybenzyle la et de tertibutyle lb de départ. En effet, les composés 9 comportent trois fonctions ester, l'une d'entre elles doit être clivée sélectivement, il est donc impératif qu'elle soit d'une nature différente des deux autres.

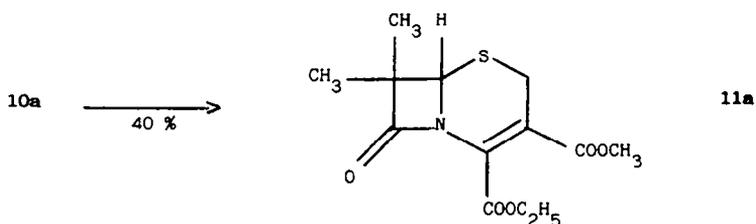
Les fonctions ester concernées se clivent facilement en milieu acide. Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant : l'acide trifluoroacétique en présence d'anisole dans le cas de l'ester benzyle (9a  $\rightarrow$  10a) et le gaz chlorhydrique sec dans le cas de l'ester tertibutylique (9b  $\rightarrow$  10b).



La réaction de lactamisation des acides **10** a présenté quelques difficultés. En effet, les agents de cyclisation classiques : DCC, DCC et diméthylamino-4 pyridine, ou même le BOP ne donnent pas de résultat satisfaisant <sup>18-21</sup>. Aussi avons-nous eu recours à une méthode adaptée des travaux de **WATANABE**, que nous avons mis au point sur d'autres modèles, en utilisant le chlorure de méthane sulfonyle <sup>22, 9</sup> en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium. Dans ces conditions, les rendements de la réaction de lactamisation sont satisfaisants.

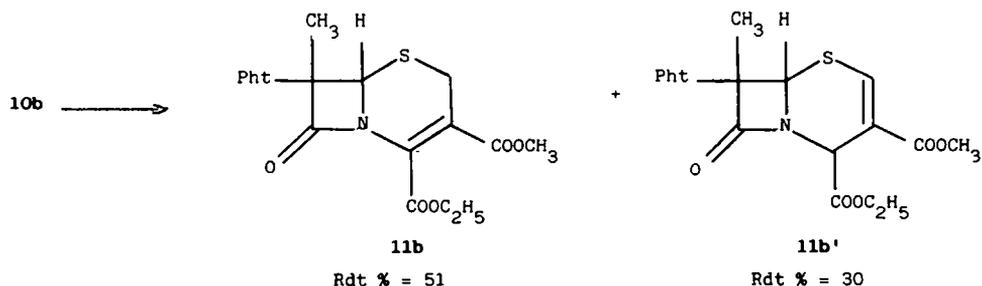
Il a été souvent rapporté, que pour des composés comparables aux nôtres, pour lesquels le carboxyle en position 4 est estérifié, les lactames peuvent exister en équilibre entre les deux formes  $\Delta^3$ -céphème  $\rightleftharpoons$   $\Delta^2$ -céphème <sup>23</sup>.

Si le lactame **11a** est obtenu sous la forme  $\Delta^3$  sans mélange :



La réaction de lactamisation du composé **10b** fournit par contre le mélange  $\Delta^3$ -céphème **11b** -  $\Delta^2$ -céphème **11b'** dans une proportion voisine de 2/1. D'après la littérature, le milieu basique serait favorable à la prototropie  $\Delta^3 \rightleftharpoons \Delta^2$ . L'excès de triéthylamine utilisé peut vraisemblablement expliquer ce phénomène.

Nous n'avons pas encore exploré la possibilité d'obtenir préférentiellement l'un ou l'autre des deux isomères.



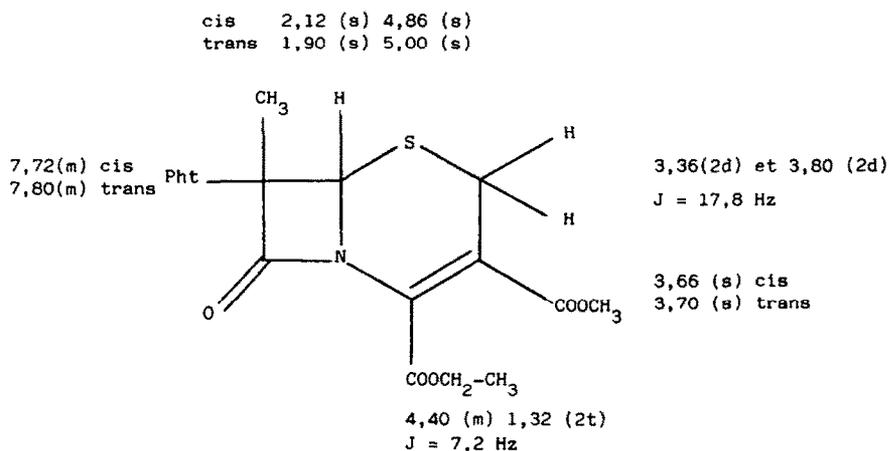
## ETUDE RMN DES LACTAMES 11b ET 11b'

## Composé 11b

Les deux diastéréoisomères sont identifiés par l'observation des signaux du méthyle en 7 et du proton en 6.

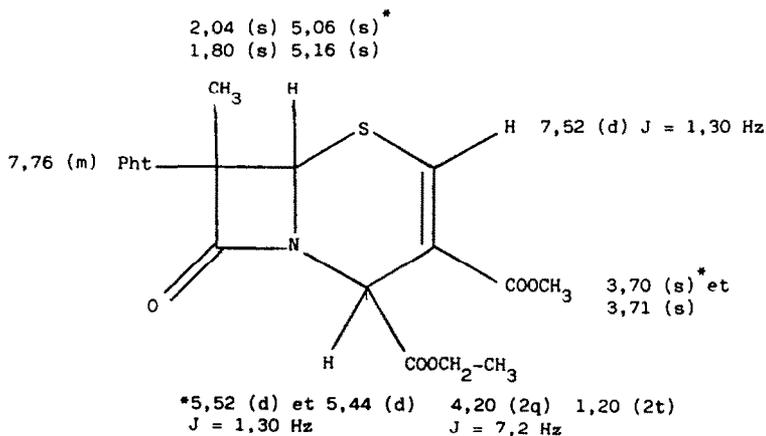
Les signaux correspondant au méthyle en position 7 apparaissent à 1,90 et 2,12 ppm et ceux du proton en 6 à 4,86 et 5,00 ppm. L'irradiation du méthyle à champ faible produit un effet OVERHAUSER nucléaire de 25 % sur le proton à champ fort. Ces deux signaux ont donc été attribués à l'isomère 6RS - 7RS (isomère "cis"). Ce résultat est en accord avec ceux observés pour d'autres céphèmes que nous avons obtenus précédemment<sup>10</sup>.

Les deux diastéréoisomères sont présents dans des proportions assez voisines (H/CH<sub>3</sub> : cis/trans ≈ 5/4). Les signaux correspondant aux deux isomères ont donc des intensités légèrement différentes permettant leur attribution.



## Composé 11b'

L'analyse RMN est ici plus complexe. Seuls deux diastéréoisomères sur les quatre possibles apparaissent nettement. Bien que les écarts de déplacements chimiques restent faibles, les signaux correspondant aux deux isomères ne sont nettement différents que pour les hydrogènes en 4 et 6 et pour le méthyle en 7. La proportion relative des deux isomères mesurée sur ces trois pics est voisine de 4/1. Nous ne pouvons pas nous risquer à leur attribuer une géométrie.



\* Le premier déplacement chimique indiqué correspond à l'isomère le plus abondant.

## CONCLUSION

Après avoir résolu les différents problèmes posés par : le choix des réactifs permettant la construction du cycle thiazinique, la modification des groupements fonctionnels permettant d'obtenir des synthons lactamisables et la réaction de lactamisation elle-même, nous proposons la synthèse de deux éthoxycarbonyl-4 céphèmes dont l'un est pourvu en position 7 d'un groupement phtalimido. La présence de ces deux fonctions, carboxylate en 4, groupement azoté en 7 semble indispensable à l'activité biologique des céphalosporines.

Tous les problèmes soulevés par ces synthèses ne sont pas résolus. Il sera nécessaire d'envisager, en particulier, de les doter d'une orientation stéréospécifique.

Nous pouvons enfin remarquer que les rendements des différentes étapes sont généralement excellents pour ce type de synthèse (26 % sur les 6 dernières étapes à partir du thioamide 5b jusqu'aux céphèmes 11b et 11b') et nous permettront aisément de poursuivre l'étude des produits obtenus.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés sur des spectromètres PERKIN-ELMER R24-B (60 MHz) et BRUCKER WM250 (250 MHz). Les produits sont dissous dans le chloroforme et le TMS utilisé comme référence interne.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre VARIAN MAT 112.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UNICAM SP 1100.

Les chromatographies sont effectuées sur colonne de gel de silice MERCK (KIESELGEL 60 70-230 Mesh).

Les produits nouveaux indiqués par leur formule moléculaire présentent une analyse centésimale correcte (C, H, N à  $\pm 0,3$  % au plus).

## Cyano-2 méthyl propanoate de p-méthoxybenzyle 4a

Le cyanoacétate de p-méthoxybenzyle 1a (69 mmol) est ajouté goutte à goutte, sous atmosphère inerte, à une suspension d'hydrure de sodium (138 mmol) dans le THF (60 ml). Pendant l'addition, la température est maintenue entre 5 et 10°C. Le mélange est ensuite agité 24 h à la température ordinaire. Le sel de sodium qui a précipité est dilué par du THF (80 ml), la solution est refroidie à 5°C et on ajoute goutte à goutte l'iodure de méthyle (207 mmol). Après 24 h d'agitation à la température ordinaire, le solvant est évaporé, le résidu est repris par de la saumure et extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée et le résidu est chromatographié. Après élution par du dichlorométhane, le composé 4a est isolé sous forme d'huile.  
Rdt % = 48 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,53 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 5,13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,87 et 7,32 (2d, 4H, EJ = 9 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ; SDM : C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>, 233 (M<sup>+</sup>).

## Cyano-2 phtalimidé-2 propanoate de tert-butyle 4b

Le nitrile 3 (30 mmol) en solution dans l'acétone (30 ml) est ajouté à une suspension de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mmol) dans l'acétone (30 ml). Après 20 mn d'agitation à la température ordinaire, on ajoute un excès d'iodure de méthyle (8 ml). Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux 2 h, refroidi et filtré. Le filtrat est évaporé, repris par du dichlorométhane et chromatographié. Après élution par du dichlorométhane, le composé 4b est cristallisé dans un mélange éther/acétate d'éthyle.  
F°C = 113 ; Rdt % = 95 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,57 (s, 9H, tBu), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,97 (s, 4H, phtalimido) ; SDM : C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 300 (M<sup>+</sup>).

## Méthyl-2 thiocarbamoyl-2 propanoate de p-méthoxybenzyle 5a et phtalimido-2 thiocarbamoyl-2 propanoate de tert-butyle 5b

Un courant d'hydrogène sulfuré barbote pendant 5 h dans une solution de nitrile 4 (50 mmol) dans un mélange pyridine/triéthylamine (1/1) (80 ml). Après 24 h de repos, la solution est évaporée et le résidu chromatographié. Après élution par du dichlorométhane, les thioamides 5 sont cristallisés dans l'éther.

## Composé 5a

F°C = 75 ; Rdt % = 88 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,57 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 5,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,87 et 7,33 (2d, 4H, EJ = 9 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,73 et 8,33 (2 s.e., 2H, NH<sub>2</sub>) ; SDM : C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S, 267 (M<sup>+</sup>).

## Composé 5b

F°C = 146 ; Rdt % = 68 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,40 (s, 9H, tBu), 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,83 (m, 4H, phtalimido), 8,43 et 9,67 (2s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; SDM : C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 334 (M<sup>+</sup>).

## Diméthyl-5,5 diméthylamino-2 thioxo-4 aza-3 hexène-2 dioate de (1)-éthyle et de (6)-p-méthoxybenzyle 6a et méthyl-5 diméthylamino-2 phtalimido-5 thioxo-4 aza-3 hexène-2 dioate de (1)-éthyle et de (6)-tert-butyle 6b

Une solution de thioamide 5 (5 mmol) et d'orthoamide du N,N-diméthylloxamate (5,1 mmol) dans le chloroforme (50 ml) est chauffée sous reflux 24 h. Le solvant est évaporé, le résidu repris par du dichlorométhane et chromatographié.

Une première élution par du dichlorométhane permet de récupérer la fraction de thioamide 5 n'ayant pas réagi. Après une seconde élution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (33/1) les composés 6 sont isolés sous la forme d'une huile jaune.

**Composé 6a**

Rdt % = 74 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,27 (t, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1,53 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2,83 et 3,10 (2s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,23 (q, 2H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 5,02 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6,77 et 7,27 (2d, 4H,  $\Sigma J = 9$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ; SDM :  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ , 394 ( $\text{M}^+$ ).

**Composé 6b**

Rdt % = 93 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,37 (t, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1,50 (s, 9H, tBu), 2,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,05 et 3,17 (2s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 4,27 (q, 2H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 7,77 (2d, 4H, phthalimido) ; SDM :  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ , 461 ( $\text{M}^+$ ).

**(Éthoxycarbonyl-4 formyl-5 6H-thiazine-1,3 yl-2)-2 méthyl-2 propanoate de p-méthoxybenzyle 7a et (éthoxycarbonyl-4 formyl-5 6H-thiazine-1,3 yl-2)-2 phthalimido-2 propanoate de tert-butyle 7b**

Une solution de formamidine 6 (3 mmol) dans du dichlorométhane (50 ml) contenant de l'acroléine (6 mmol) et de l'amberlyst 15 (3 mmol) est agitée 4 h à la température ordinaire. On rajoute alors de l'acroléine (6 mmol). Après 12 h d'agitation, on rajoute à nouveau de l'amberlyst 15 (3 mmol) et de l'acroléine (6 mmol). Après 4 h d'agitation supplémentaires, la solution est filtrée et chromatographiée. Après élution par du dichlorométhane, les composés 7 sont isolés sous la forme d'une huile jaune.

**Composé 7a**

Rdt % = 87 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,38 (t, 3H, J = 7,5 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1,60 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3,53 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,90 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4,45 (q, 2H, J = 7,5 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 5,23 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7,06 et 7,50 (2d, 4H,  $\Sigma J = 9$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 10,78 (s, 1H, CHO) ; SDM :  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$ , 405 ( $\text{M}^+$ ).

**Composé 7b**

Rdt % = 84 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,08 (t, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1,52 (s, 9H, tBu), 2,17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,63 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 4,07 (q, 2H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 7,77 (s, 4H, phthalimido), 10,28 (s, 1H, CHO) ; SDM :  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ , 472 ( $\text{M}^+$ ).

**(Éthoxycarbonyl-4 méthoxycarbonyl-5 6H-thiazine-1,3 yl-2)-2 méthyl-2 propanoate de p-méthoxybenzyle 8a et (éthoxycarbonyl-4 méthoxycarbonyl-5 6H-thiazine-1,3 yl-2)-2 phthalimido-2 propanoate de tert-butyle 8b**

On ajoute l'acide acétique (8 mmol), le cyanure de sodium (10 mmol) et le dioxyde de manganèse (40 mmol) à une solution d'aldéhyde 7 (2 mmol) dans le méthanol (50 ml). Après 1 h 15 d'agitation à la température ordinaire, le mélange est dilué par de l'acétate d'éthyle. La solution est filtrée et évaporée. Le résidu est repris par du benzène et chromatographié. Après élution par du dichlorométhane, les thiazines 8 sont isolées sous forme d'une huile jaune.

**Composé 8a**

Rdt % = 82 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,37 (t, 3H, J = 7,5 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1,57 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3,57 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,90 (s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{O}$ ), 4,43 (q, 2H, J = 7,5 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 5,27 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7,07 et 7,53 (2d, 4H,  $\Sigma J = 9$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ; SDM :  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{S}$ , 435 ( $\text{M}^+$ ).

**Composé 8b**

Rdt % = 77 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,17 (t, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1,50 (s, 9H, tBu), 2,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,63 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4,18 (q, 2H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 7,80 (s, 4H, phthalimido) ; SDM :  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ , 502 ( $\text{M}^+$ ).

**(Éthoxycarbonyl-4 méthoxycarbonyl-5 dihydro-3,6 2H-thiazine-1,3 yl-2)-2 méthyl-2 propanoate de p-méthoxybenzyle 9a**

Le cyanoborohydrure de sodium (1,3 mmol) est ajouté à une solution de thiazine 8a (1,3 mmol) dans le méthanol (40 ml) contenant quelques cristaux de vert de bromocrésol. Le pH est maintenu vers 4 par additions successives de quelques gouttes d'une solution de HCl 2N dans le méthanol. Après 1 h d'agitation à température ordinaire, la solution est reprise par de la saumure et extraite par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation de la phase organique, le résidu est repris par du dichlorométhane et chromatographié. Après élution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (19/1), le composé 9a est isolé sous la forme d'une huile incolore.

Rdt % = 94 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,35 (t, 3H, J = 7,5 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1,55 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3,50 et 3,88 (2s, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,81 et 3,93 (2s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{O}$ ), 4,42 (q, 2H, J = 7,5 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 4,57 (d, 1H, J = 3,6 Hz, CH), 5,27 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5,60 (d, 1H, J = 3,6 Hz, NH), 7,12 et 7,53 (2d, 4H,  $\Sigma J = 9$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ; SDM :  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$ , 437 ( $\text{M}^+$ ).

**(Éthoxycarbonyl-4 méthoxycarbonyl-5 dihydro-3,6 2H-thiazine-1,3 yl-2)-2 phthalimido-2 propanoate de tert-butyle 9b**

On ajoute successivement toutes les 30 mn le cyanoborohydrure de sodium (2 mmol) à une solution de thiazine 8b (2 mmol) dans le méthanol (30 ml) contenant quelques cristaux de vert de bromocrésol. Le pH est maintenu vers 4 par additions successives de quelques gouttes d'une solution de HCl 1N dans le méthanol. Après l'addition de 30 mmol de cyanoborohydrure de sodium, le mélange est repris par de la saumure et extrait par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation de la phase organique, le résidu est repris par du dichlorométhane et chromatographié. Après élution par un mélange dichlorométhane (acétate d'éthyle 20/1), le composé 9b est isolé sous la forme d'une huile jaune clair.

Rdt % = 82 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,32 (t, 3H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1,50 (s, 9H, tBu), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,64 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{S}$  et  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,31 (q, 2H, J = 7 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 5,03 (d, 1H, J = 3,1 Hz, CH), 6,20 (d, 1H, J = 3,1 Hz, NH), 7,77 (quasi s, 4H, phthalimido) ; SDM :  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ , 504 ( $\text{M}^+$ ).

**Acide (éthoxycarbonyl-4 méthoxycarbonyl-5 dihydro-3,6 2H-thiazine-1,3 yl-2)-2 méthyl-2 propanoïque 10a**

On ajoute de l'acide trifluoroacétique (6 ml) à un mélange de composé 9a (1,9 mmol) et d'anisole (1,5 ml). Après 15 mn d'agitation le mélange est évaporé sous pression réduite à la température ordinaire. Le résidu est dissout dans 20 ml d'éther et traité par de l'hydrogénéocarbonate de potassium (20 ml d'une solution molaire). La phase organique est éliminée. La phase aqueuse est acidifiée à 0°C par de l'acide chlorhydrique 6N, puis extraite par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, l'acide 10a obtenu sous la forme d'une huile incolore est utilisé directement dans la suite.

Rdt % : quantitatif

**Acide (éthoxycarbonyl-4 méthoxycarbonyl-5 dihydro-3,6 2H-thiazine-1,3 yl-2)-2 phthalimido-2 propanoïque 10b**

Le gaz chlorhydrique barbote pendant 20 mn dans une solution de dihydrothiazine 9b (2 mmol) dans le nitrométhane (50 ml) refroidie à 0°C. Le mélange est maintenu 3 h à 0°C, le solvant est ensuite évaporé. Le résidu est repris par une solution aqueuse M/2 de  $\text{KHCO}_3$  (15 ml). Après extraction par de l'éther, la couche aqueuse est acidifiée par HCl 1N et extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée, l'acide 10b obtenu est utilisé directement dans la suite.

Rdt % = 66.

**Ethoxycarbonyl-4 méthoxycarbonyl-3 diméthyl-7,7 céphème 11a et éthoxycarbonyl-4 méthoxycarbonyl-3 méthyl-7 phthalimido-7  $\Delta^3$ - et  $\Delta^2$ -céphèmes 11b et 11b'**

On ajoute l'hydrogénéosulfate de tétrabutylammonium (0,1 mmol), le chlorure de méthane sulfonyle (3 mmol) et la triéthylamine (6,3 mmol) à une solution d'acide 10 (2 mmol) dans le chloroforme (20 ml). Après 1 h d'agitation à la température ordinaire, la solution est concentrée, le résidu est repris par du dichlorométhane et chromatographié.

**Composé 11a** : élution par du dichlorométhane, huile incolore

Rdt % = 40 ; RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  1,40 (t, 3H, J = 7,5 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,40 et 1,53 (2s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3,45 et 3,95 (2d, 2H, J = 16 Hz,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3,83 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4,45 (t, 3H, J = 7,5 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 4,70 (s, 1H, CH) ; IR ( $\text{CCl}_4$ ),  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1800  $\text{cm}^{-1}$  ; SDM :  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ , 299 ( $\text{M}^+$ ).

**Composés 11b et 11b'** : élution par du dichlorométhane, on isole deux fractions

La première contient le  $\Delta^3$ -céphème 11b, la seconde le  $\Delta^2$ -céphème. Les céphèmes 11b et 11b' sont isolés sous la forme d'huiles incolores.

$\Delta^3$ -céphème 11b : Rdt % = 51 ; SDM :  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 430 ( $\text{M}^+$ ).

$\Delta^2$ -céphème 11b : Rdt % = 30 ; SDM :  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 430 ( $\text{M}^+$ ).

## REFERENCES

- 1 - R.B. WOODWARD, K. HEUSER, J. GOSTELI, P. NÄGELI, W. OPPOLZER, R. RAMAGE, S. RANGANATHAN et H. VORBRUGGEN  
*J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 852, (1966).
- 2 - M. YOSHIOKA, T. TSUJI, S. UYEO, S. YAMAMOTO, T. AOKI, Y. NISHITANI, S. MURI, H. SATO, H. ISHITOBI et W. NAGATA  
*Tetrahedron Lett.*, 351, (1980).
- 3 - D. BORMAN  
*Liebigs Ann. Chem.*, 1391, (1974).
- 4 - K. KUHLEIN et H. JENSEN  
*Liebigs Ann. Chem.*, 369, (1974).
- 5 - R.W. RATCLIFFE et B.G. CHRISTENSEN  
*Tetrahedron Lett.*, 4645, (1973).
- 6 - Brevet Français, R. HEYMES (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).
- 7 - J.C. MESLIN et H. QUINIOU  
*Bull. Soc. Chim. Fr.*, 347, (1979).
- 8 - F. RELIQUET, A. RELIQUET, F. SHARRARD, J.C. MESLIN et H. QUINIOU  
*Phosphorus and Sulfur*, **24**(3), 279, (1985).
- 9 - A. RELIQUET, F. RELIQUET, J.C. MESLIN, F. SHARRARD et H. QUINIOU  
*Phosphorus and Sulfur*, **32**, 153, (1987).
- 10 - J.C. ROZE, J.P. PRADERE, G. DUGUAY, A. GUEVEL, H. QUINIOU et S. POIGNANT  
*Can. J. Chem.*, **61**, 1169, (1983).
- 11 - A. RELIQUET, J.C. MESLIN, F. RELIQUET et H. QUINIOU  
*Sulfur Letters*, **1**(4), 111, (1983).

- 12 - J.C. ROZE, J.P. PRADERE, H. QUINIOU et L. TOUPET  
Sulfur Letters, 4(2), 61, (1986).
- 13 - H. BREDERECK, W. KANTLEHNER, D. SCHEIWER  
Chem. Ber., 10a, 3475, (1971).
- 14 - G. TEA, J.P. PRADERE, B. BUJOLI, H. QUINIOU et L. TOUPET  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1, 149, (1987).
- 15 - E.J. COREY, N.W. GILMANN et B.E. GANEM  
J. Am. Chem. Soc., 90, 5616, (1968).
- 16 - R. HEYMES, G. AMIARD, G. NOMINE  
Bull. Soc. Chim. Fr., 3-4, 563, (1974).
- 17 - R.F. BORCH, M.D. BERNSTEIN et H.D. DURST  
J. Am. Chem. Soc., 93, 2897, (1971).
- 18 - A.K. MUKERJEE et A.K. SINGH  
Tetrahedron, 34, 1731, (1978).
- 19 - E. HASLAM  
Tetrahedron, 36, 2409, (1980).
- 20 - M. MIKOŁOJEZYK et P. KEILBASINSKI  
Tetrahedron, 37, 233, (1981).
- 21 - J.C. ROZE, J.P. PRADERE, G. GUEVEL et H. QUINIOU  
Tetrahedron Lett., 23, 2315, (1982).
- 22 - Y. WATANABE et T. MUKAYAMA  
Chem. Letters, 443, (1981).
- 23 - Cephalosporins and Penicillins  
E.H. FLYNN, Academic Press, New York and London, (1972).