

CEPHALOSPORINES A CHAINES AMINO-2 THIAZOLYL-4 ACETYLES

INFLUENCE DE LA PRESENCE ET DE LA CONFIGURATION D'UN GROUPE OXYIMINO^a SUR L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

R. BUCOURT, R. HEYMES, A. LUTZ, L. PÉNASSE et J. PERRONNET
 Centre de Recherches Roussel UCLAF, 102 route de Noisy, 93230 Romainville, France

(Received in France 30 December 1977; Received in the UK for publication 24 January 1978)

Abstract—The syntheses of 2-(2-amino-4-thiazolyl) 2-(hydroxy or alkoxy)-imino acetic acid derivatives, with the *anti* (*E*) and *syn* (*Z*) configurations, are described. By means of these compounds, the acylation of the amino-group of 7 β -amino cephalosporanic acid (7-ACA) has been achieved. The two resulting series of cephalosporin derivatives—*anti* and *syn*—are markedly different with respect to their antibiotic activity. Some of the *syn* compounds possess an antibacterial activity which is the highest ever observed.

Résumé—La préparation de dérivés des acides 2-(2-amino-4-thiazolyl) 2-(hydroxy ou alkoxy)-imino acétiques, de configurations *anti* (*E*) et *syn* (*Z*), est décrite, ainsi que l'acylation par ces derniers de la fonction amine de l'acide 7 β -amino céphalosporanique (7-ACA). Les deux séries de céphalosporines obtenues—*anti* et *syn*—se différencient considérablement par leurs niveaux d'activité antibiotique. Certains composés de la série *syn* manifestent une efficacité antibactérienne *in vitro* d'une intensité jamais observée jusqu'à présent.

Dans la plupart des céphalosporines d'hémisynthèse douées de propriétés antibiotiques, la fonction amine en 7 β du noyau céphalosporanique est liée à un reste acyle du type arylacétique. Nous avons observé qu'avec l'acide (amino-2 thiazolyl-4)-acétique le composé obtenu, **2**, possède une activité antibactérienne *in vitro*, exprimée en concentrations minimales inhibitrices (CMI) (Tableau 3), qui rivalise—sur souches à gram négatif—avec celles de meilleures céphalosporines d'usage thérapeutique.

Il était par ailleurs connu, avec la céfalexine, que l'introduction d'une fonction amine en α sur la chaîne phénylacétyle contribue au passage *per os* de l'antibio-

tique. Ceci nous a naturellement conduits à rechercher une préparation du dérivé aminé en α sur la chaîne (amino-2 thiazolyl-4) acétyle. La réduction de l'oxime correspondante fut considérée comme l'accès le plus simple. Une méthylation préalable de celle-ci devait éviter toute interférence au moment de l'acylation de l'acide amino-7 β céphalosporanique (7-ACA). Ainsi furent préparés les dérivés à groupe méthoxyimino, précurseurs des chaînes arylacétyles, qui furent isolés dans leurs deux configurations: *anti* ou **3b** et *syn* ou **4b**. Les céphalosporines méthoxyiminées correspondantes, **7b** et **10b**, furent évaluées pour leurs éventuelles propriétés antibactériennes.

Le produit de configuration *syn* **10b** (Y = OAc), s'est montré d'un niveau d'activité antibiotique comparable,

^aSous le terme "groupe oxyimino" nous comprenons les groupes hydroxyimino et alkoxyimino.

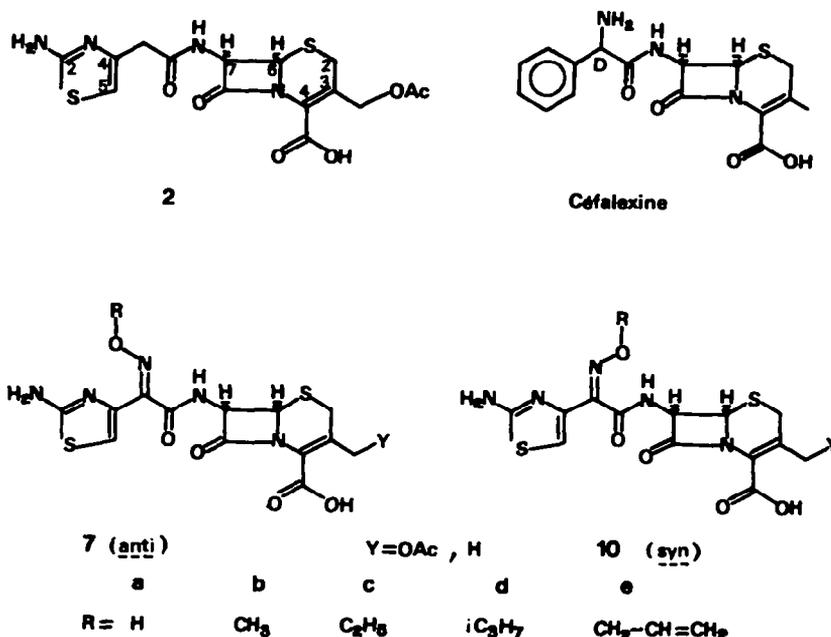


Fig. 1.

pour les bactéries à gram positif, à celui des meilleures céphalosporines actuellement utilisées. Contre toute attente, sur bactéries à gram négatif, son efficacité *in vitro*, estimée d'après les CMI, s'est révélée 10 à 100 fois supérieure à celle des produits de comparaison.¹

Très récemment, il a été indiqué² par une équipe dont l'objectif était analogue, qu'un groupe oxyimino^o en position α d'une chaîne phénylacétyle, thiénylacétyle, ou furylacétyle—à condition que sa configuration soit *syn* (*Z*)—confère aux céphalosporines une grande stabilité vis-à-vis des β -lactamases sécrétées par les bactéries résistantes aux antibiotiques de ce type. Le produit 10b présente bien ce même caractère, qui se traduit par l'élargissement du spectre antibactérien vers les souches réputées résistantes. Mais le phénomène nouveau constaté ici, qui découle de la conjonction du noyau aminothiazole et du groupe méthoxyimino *syn*, est l'abaissement considérable des CMI vis-à-vis des souches à gram négatif. Cela reflète une affinité de l'antibiotique pour les protéines cibles d'un niveau jamais

atteint jusqu'ici. Cette découverte nous a incités à explorer rapidement ce nouveau domaine, et nous présentons ici nos premiers résultats (Tableau 3).^b

Céphalosporine 2 à chaîne (amino-2 thiazolyl-4) acétyle (Schéma 1)

La fonction amine de l'(amino-2 thiazolyl-4)-acétate d'éthyle³ est protégée par tritylation. Une saponification libère la fonction acide 1 qui est alors activée par formation d'un anhydride mixte encombré (au moyen du chloroformiate d'isobutyle) ou de l'anhydride symétrique (par action du dicyclohexylcarbodiimide, DCCD). Après acylation de la fonction amine en 7β du 7-ACA il suffit d'éliminer le groupe trityle par un traitement acide pour obtenir la céphalosporine cherchée 2.

Esters (amino-2 thiazolyl-4)-2 oxyimino-2-E et *Z* acétiques 3 et 4 (Schéma 2)

L'hydroxyimino-2 oxo-3 butyrate d'éthyle⁴ est halogéné sur son extrémité libre,⁵ puis une cyclisation de Hantzsch est effectuée avec la thiourée. L'acylation de la fonction hydroxyimino peut être réalisée soit sur la molécule de départ, soit sur l'intermédiaire halogéné, soit après la cyclisation et postérieurement à la tritylation du groupe aminé.

^bLa présente publication concerne principalement la partie chimique du travail. Pour les études complémentaires de microbiologie voir: R. Heymès, A. Lutz et E. Schinnerer, *Infection* 5, 259 (1977); Chabbert et Lutz, à paraître.

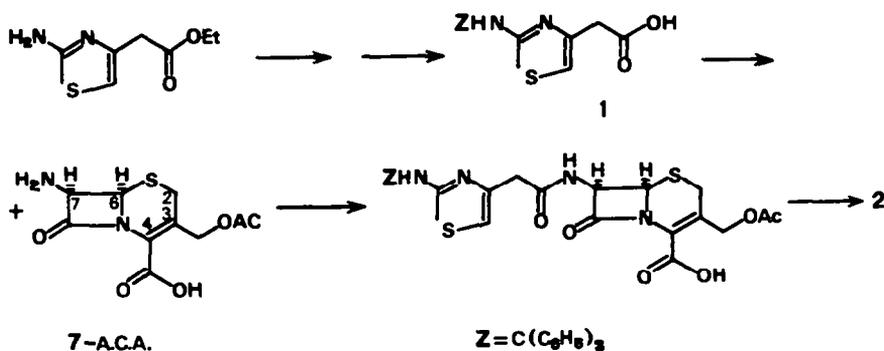


Schéma 1.

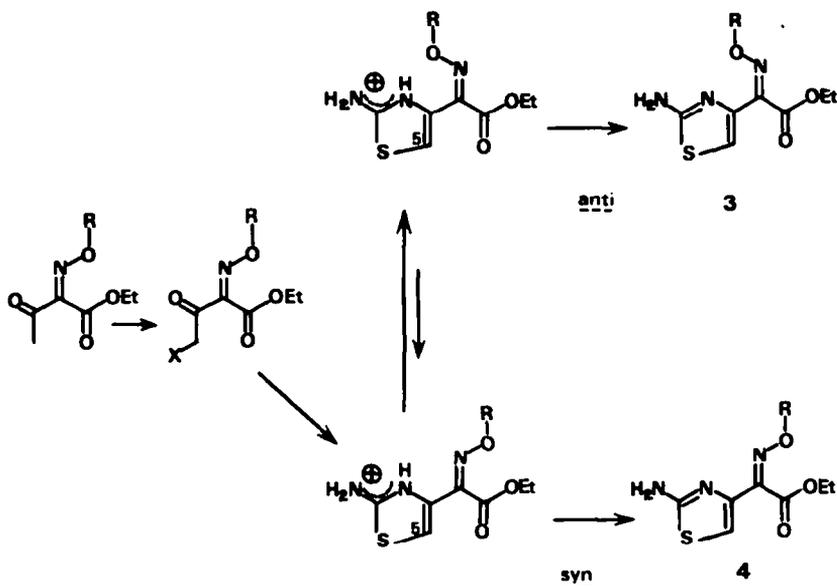


Schéma 2.

Les conditions suivant lesquelles la réaction de Hantzsch est effectuée permettent d'obtenir le composé 3, avec la configuration *anti* (*E*), ou le composé 4 avec la configuration *syn* (*Z*), pour le groupe oxyimino. En effet, si la cyclisation est réalisée dans l'éthanol anhydre à chaud, comme cela est assez souvent préconisé,⁶ alors le dérivé *anti* 3 est largement prépondérant. Si, par contre, la réaction est conduite à température ambiante, en milieu hydro-alcoolique et sans excès notable de thiourée, c'est l'isomère *syn* 4 qui se forme en grande majorité.

Nous avons observé que l'équilibre des deux formes est en faveur de l'isomère de configuration *anti*. En particulier, si la molécule 4b, à l'état de bromhydrate, est chauffée dans l'éthanol en présence d'une base faible comme la pyridine, elle s'isomérisé en dérivé *anti* 3b dont le sel est peu soluble. La thiourée est aussi une base faible qui catalyse ce processus mieux encore que la pyridine. C'est la raison pour laquelle il faut éviter un trop grand excès de ce réactif lors de la condensation si l'on veut préserver le dérivé *syn* de l'isomérisation en *anti*.

Ceci indique que le groupe oxyimino possède la configuration *syn* dans le produit de départ, l'oxyimino-2 oxo-3 halogéno-4 butyrate d'éthyle. Lors de la formation du cycle thiazole, les conditions opératoires déterminent la vitesse d'isomérisation du composé *syn* en *anti*; dans le cas des solvants aqueux cette vitesse est suffisamment faible pour que la configuration *syn* subsiste. Dans l'alcool absolu, par contre, la rapidité de la transformation, aidée parfois par l'insolubilité de l'isomère *anti*, explique la formation largement majoritaire de ce dernier.

Le signal de RMN de l'hydrogène en position 5 sur le cycle thiazole s'est révélé le meilleur moyen de distinguer les séries *anti* et *syn*. En effet, le déplacement chimique de ce proton prend des valeurs notablement différentes selon la géométrie du groupe oxyimino: il est déplacé vers les bas champs (δ plus élevés) pour les composés à configuration *anti* (Tableau 1).

Des différences très sensibles entre isomères *anti* et *syn* se manifestent également au travers d'autres propriétés physiques et physico-chimiques. Comme nous l'avons signalé, les bromhydrates ou chlorhydrates des composés *anti* 3a et 3b sont très peu solubles dans

l'éthanol alors que ceux de 4a et 4b sont solubles. Ces rapports de solubilité s'inversent lorsque les produits ne sont pas salifiés. Les points de fusion des dérivés *syn* sont plus élevés que ceux des dérivés *anti*. Et la chromatographie sur couche mince révèle une mobilité plus faible des produits de configuration *syn* (Tableau 1).

Les propriétés chimiques des dérivés *N*-tritylés 5, 6 et 8, 9, correspondant aux composés 3 et 4, en particulier leur sensibilité à la saponification et à l'acylation, sont cohérentes avec l'attribution des configurations comme il sera vu dans ce qui suit.

Céphalosporines 7 à chaîne de configuration *anti*

Comme pour la préparation de la céphalosporine 2 (Schéma 1), la fonction amine de la chaîne à greffer—ici un dérivé de 3 (*anti*)—est protégée par tritylation 5. Dans le cas du composé à groupe hydroxyimino libre, 3a, il est nécessaire de préserver aussi cette fonction; la double tritylation permet alors la protection simultanée des deux fonctions amino et hydroxyimino, 5a. La fonction acide carboxylique, libérée par saponification, 6, est activée par formation soit d'un anhydride mixte encombré (au moyen du chloroformate d'isobutyle) soit de l'anhydride symétrique (par action du DCCD). L'acylation, par l'un ou l'autre de ces agents, du 7-ACA, ou de son analogue désacétoxylé le 7-ADCA (acide amino-7 β désacétoxy céphalosporanique), conduit alors à l'intermédiaire protégé et, après traitement acide, à la céphalosporine 7 (Schéma 3).

Pour ces molécules à chaîne de configuration *anti* la valeur du déplacement chimique de l'hydrogène du cycle thiazole est d'environ 7.5 ppm (dans (CD₃)₂SO) (Tableau 2), comme c'était le cas également pour les (amino-2 thiazolyl-4)-2 oxyimino-2-*E* acétates, 3 (dans (CD₃)₂SO) (Tableau 1) dont elles découlent.

Céphalosporines 10 à chaîne de configuration *syn*

Les composés 4 (*syn*) sont d'abord tritylés, 8. L'obtention des acides libres 9 par saponification requiert des conditions plus rudes (soude aqueuse dans le dioxane au reflux) que celles qui sont utilisées pour les dérivés *anti* correspondants, 5 (soude aqueuse dans le dioxane à température ambiante). Ceci est vraisemblablement dû à l'accessibilité réduite du carbonyle dans l'isomère *syn*. La même raison explique que l'emploi d'anhydride mixte ne convient plus pour l'acylation. En effet, le réactif nucléophile—ici l'amine du 7-ACA ou du 7-ADCA—n'a pas plus de difficulté à atteindre le carbonyle de type carbonate que celui propre à la molécule 9, ce qui conduit à un mélange de produits acylés. Par contre, l'utilisation d'anhydride symétrique permet la condensation des chaînes 9, de configuration *syn*, car, bien que la réaction d'acylation reste difficile, le risque précédent est écarté. La déprotection finale se déroule comme dans le cas des céphalosporines 2 et 7 et fournit les céphalosporines 10 à chaîne de configuration *syn* (Schéma 3).

Avec le composé 4a, à groupe hydroxyimino libre, la tritylation ménagée à basse température fournit le dérivé 8a, dont seule la fonction amine est tritylée. Le composé qui en découle par saponification, 9a, se décarboxyle spontanément lorsqu'on tente d'activer sa fonction carboxylique (Schéma 4). L'accès à la céphalosporine 10a nécessite une double protection. L'acide 9f peut être atteint soit par saponification, dans des conditions dures, du produit ditritylé 8f, soit par ditritylation du composé déjà saponifié 11 (Schéma 4). Mais, comme l'acylation du reste 7-ACA par l'anhydride symétrique de l'acide 9f

Tableau 1. Points de fusion, R_f (CCM sur silice, élution par l'éther) et déplacements chimiques de l'hydrogène du thiazole (δ en ppm, TMS pris comme étalon interne) pour quelques dérivés des types 3, 4, 5 et 8

		3, 5		4, 8	
Z	R	<i>Anti</i>	<i>Syn</i>	<i>Anti</i>	<i>Syn</i>
H-	H	F	154°	232°	
		R_f	0.35	0.15	
		δ [(CD ₃) ₂ SO]	7.52	6.83	
		δ [C ₅ D ₅ N]	8.03	7.16	
H-	CH ₃	F	115°	162°	
		R_f	0.40	0.30	
		δ [C ₅ D ₅ N]			7.15
		δ [CDCl ₃]	7.50		
(C ₆ H ₅) ₃ C-	CH ₃	δ [(CD ₃) ₂ SO]	7.53	7.00	
		δ [CDCl ₃]	7.32	6.47	

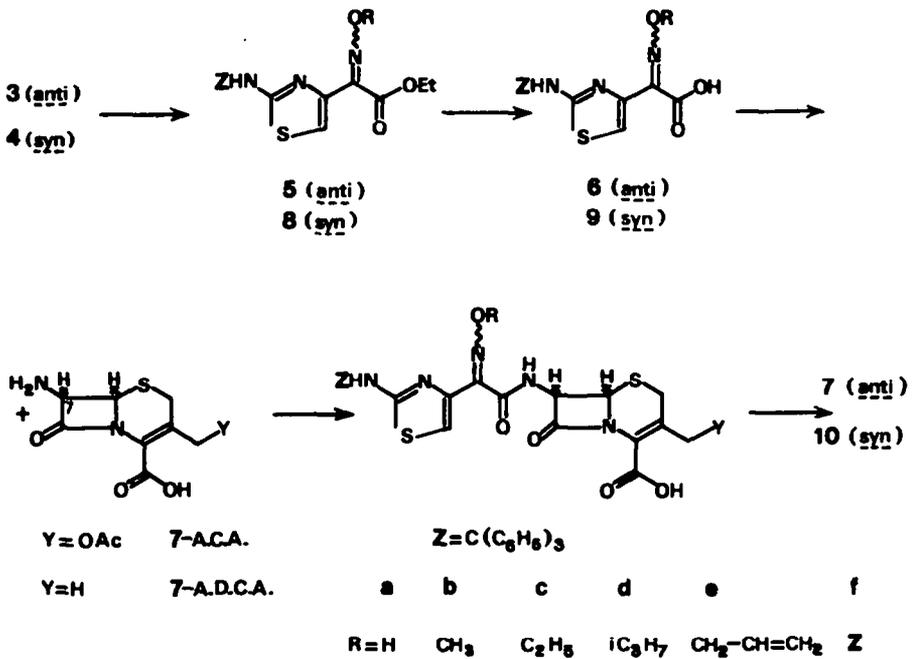


Schéma 3.

devient une réaction très difficile, il est préférable que la fonction carboxylique de 7-A.C.A. soit bloquée sous forme d'un ester clivable. Pour la déprotection finale, des conditions trop douces n'aboutissent qu'au départ du seul reste trityle fixé sur la fonction amine, un traitement acide plus sévère est nécessaire.

Nous n'avons jamais décelé d'isomérisation des groupes alcoxyimino de configuration *syn* pendant les transformations qui conduisent aux composés 10. Ceci est établi par la détermination des valeurs du déplace-

ment chimique de l'hydrogène du thiazole qui se situent entre 6.6 ppm et 7.0 ppm (dans (CD₃)₂SO) aussi bien pour les céphalosporines 10 à chaîne de configuration *syn* (Tableau 2) que pour les (amino-2 thiazolyl-4)-2 oxyimino-2-Z acétates, 4, correspondants (dans (CD₃)₂SO) (Tableau 1). Un repère supplémentaire est fourni par le signal de l'hydrogène du groupe NH impliqué dans la liaison amide: il se présente sous la forme d'un doublet (constante de couplage J = 8 Hz) situé à des champs légèrement plus bas (δ 9.47 ppm à 9.57 ppm) avec les

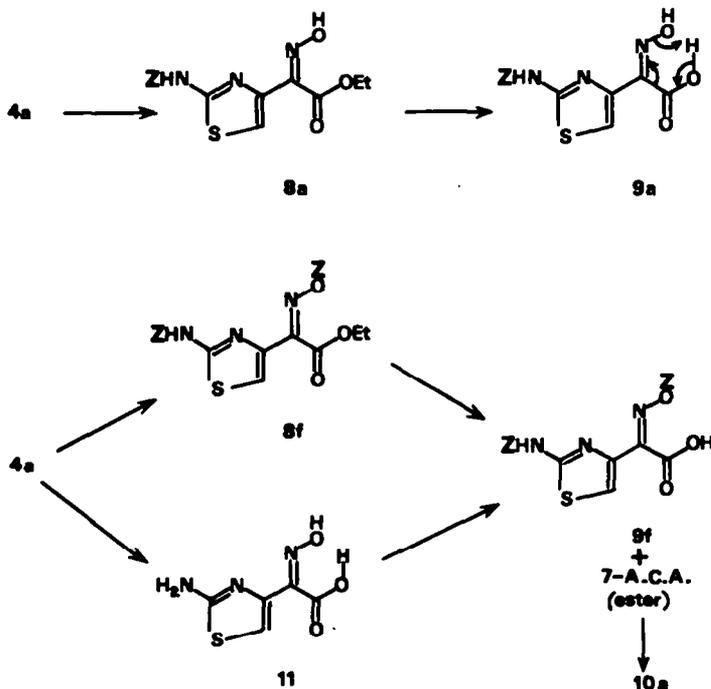
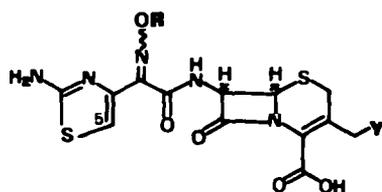


Schéma 4.

Tableau 2. Déplacements chimiques de l'hydrogène du thiazole (singulet) et de l'hydrogène du NH de la liaison amide (doublet de constante de couplage $J = 8$ Hz). (Solutions en $(CD_3)_2SO$; TMS pris comme étalon interne)



Y	R	7 (Anti)		10 (Syn)	
		H ₃	NH	H ₃	NH
OAc	H	7.50		6.67	
OAc	CH ₃	7.52	9.48	6.77	9.57
		7.55*		7.00*	
H	CH ₃	7.48	9.40	6.78	9.47
OAc	C ₂ H ₅	7.50		6.75	
OAc	iC ₃ H ₇	7.47	9.40	6.70	9.47
OAc	CH ₂ -CH=CH ₂	7.48	9.43	6.69	9.55

*Sel de sodium en solution dans D₂O.

produits à chaîne de configuration *syn*, 10, qu'avec leurs isomères de configuration *anti*, 7 (δ 9.40 ppm à 9.48 ppm) (Tableau 2).

Propriétés antibactériennes des céphalosporines 7 et 10

La géométrie du groupe oximino a une répercussion considérable sur le comportement biologique des céphalosporines 7 et 10, comme le mettent en évidence les résultats préliminaires *in vitro* établis sur un assortiment réduit d'espèces microbiennes (Tableau 3). Glo-

Tableau 3. Propriétés antibiotiques *in vitro* données en concentrations minimales inhibitrices (CMI) en $\mu g/ml$ (lecture après 24 h)

Céphalosporines	Strept. ^a pyog.	Esch. ^b coli	Klebs. ^c pn.	Prot. ^d mir.	Serr. ^e mar.
2	0.1	1	1	1	> 40

7(anti)

Y	R	Strept. ^a pyog.	Esch. ^b coli	Klebs. ^c pn.	Prot. ^d mir.	Serr. ^e mar.
OAc	H	0.5	1	40	2	> 40
OAc	CH ₃	0.4	2	> 40	2	> 40
H	CH ₃	2	> 40	> 40	40	> 40
OAc	C ₂ H ₅	0.4	10	> 40	5	> 40
OAc	iC ₃ H ₇	1	20	> 40	20	> 40
OAc	CH ₂ -CH=CH ₂	0.2	1	> 40	1	> 40

10(syn)

Y	R	Strept. ^a pyog.	Esch. ^b coli	Klebs. ^c pn.	Prot. ^d mir.	Serr. ^e mar.
OAc	H	0.02	0.1	0.1	0.1	5
OAc	CH ₃	0.05	0.02	0.5	0.02	1
H	CH ₃	0.05	0.2	2	0.2	5
OAc	C ₂ H ₅	0.02	0.2	2	0.05	2
OAc	iC ₃ H ₇	0.02	0.5	10	0.5	2
OAc	CH ₂ -CH=CH ₂	0.02	0.1	5	0.2	1

^aStrept. pyog. = Streptococcus pyogenes A 561. ^bEsch. coli = Escherichia coli ATCC 11303. ^cKlebs. pn. = Klebsiella pneumoniae 2536R. ^dProt. mir. = Proteus mirabilis (indol-) A 235. ^eSerr. mar. = Serratia marcescens 2532.

balement il apparaît que toutes les céphalosporines 7, à chaîne de configuration *anti*, présentent des CMI plus élevées que celles de la céphalosporine 2 dénuée de groupe oximino. Cela est surtout visible dans l'action contre Klebsiella pneumoniae. Les céphalosporines 10, à chaîne de configuration *syn*, montrent au contraire, et principalement vis-à-vis des souches à gram négatif, une très grande efficacité antibactérienne, considérablement supérieure à celle de la céphalosporine 2, avec des CMI souvent inférieures à 1.

L'analyse des résultats à l'intérieur d'une série précise que l'augmentation de la taille du reste alkyle lié à l'oxime influence défavorablement l'efficacité de la céphalosporine. En outre, les deux molécules qui dérivent du 7-ADCA (Y = H) ne possèdent pas le niveau d'activité de leurs analogues issus du 7-ACA, 7b et 10b.

CONCLUSION

Dans les exemples étudiés jusqu'ici il est décrit² que l'introduction d'un groupe oximino de configuration *anti* en position α conduit à une baisse notable de l'activité des produits. Avec la configuration *syn*, ce groupe s'accompagne d'une activité spécifique de l'ordre de grandeur de celle des molécules analogues dépourvues de ce substituant, mais le point particulièrement remarquable est alors l'élargissement du spectre antibactérien à des souches connues pour sécréter des β -lactamases.⁷ C'est un effet semblable que l'on attendait avec les composés 10 étudiés ici et il a pu être vérifié.

Mais le fait que les CMI des céphalosporines 10 soient inférieures d'un ordre de grandeur, de deux dans certains cas, à celles du composé parent 2 est un phénomène tout à fait inattendu qui reste à élucider. Résulte-t-il d'un passage spécialement favorisé ou, plus probablement, d'une affinité exceptionnelle pour les protéines cibles de la bactérie? La seconde hypothèse permettrait mieux d'expliquer pourquoi l'isomère *anti* a un effet absolument contraire. Il paraît effectivement plus logique *a priori* qu'un changement de nature géométrique puisse influencer largement l'affinité pour le site récepteur, plutôt que la facilité de passage à travers une membrane. En bref, l'hétérocycle amino thiazolique et le groupe oximino de configuration *syn* apportent, par leur conjonction, des propriétés antibactériennes exceptionnelles qui représentent une nouvelle étape dans la lutte anti-infectieuse à l'aide des céphalosporines.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion instantanée ont été déterminées sur banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur spectromètre Spectromaster Grubb-Parsons ou Perkin Elmer 257, les spectres UV sur spectromètre Cary 14 ou 15, les spectres de résonance magnétique nucléaire sur spectromètre Varian A 60 A, Bruker WP 60 ou WH 90.

Sauf indications contraires, les mesures sont faites à température ambiante; les solvants utilisés sont le chloroforme pour l'IR, l'éthanol 95% pour l'UV, le chloroforme deutéré pour la RMN. Le milieu EtOH-ClH 0.1 N correspond à 1 volume de HCl N aqueux complété à 10 par de l'éthanol à 95%.

Les positions des maxima d'absorption sont données en cm^{-1} pour l'IR et en nm pour l'UV; pour ce dernier, elles sont suivies entre parenthèses par la valeur de ϵ . Les inflexions sont indiquées par "infl." précédant la fréquence ou la longueur d'onde.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme étalon interne et les constantes de couplage J en Hertz. Les abréviations s, d, t, q, m, correspondent à singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet.

La mention de la formule brute après le nom ou le numéro du produit signifie que les analyses centésimales ont fourni des résultats concordant avec celle-ci.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec de la silice Kieselgel 60 (0.06 à 0.20 mm) (Merck), et les chromatographies sur couche mince avec des plaques préparées Kieselgel 60 F 254 (épaisseur 0.25 mm) (Merck).

Les CMI ont été déterminés selon la méthode des dilutions en milieux liquides; les lectures ont été faites par transillumination des tubes après 24 h en étuve à 37°. Les milieux de culture utilisés étaient Antibiotic medium No. 3 (Oxoid) à pH 7 pour les diverses souches bactériennes à gram négatif, et le bouillon glucosé temponné (I.P.) à pH 7.6 pour *Streptococcus pyogenes* du groupe A (561).

Acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique 1

Du chlorure de trityle (359 g) est ajouté lentement à une solution à +5° de (amino-2 thiazolyl-4)-2 acétate d'éthyle³ (200 g) dans du chloroforme (1 l.) avec de la triéthylamine (180 ml). L'agitation est maintenue 2 h à 20°.

La saponification est effectuée par traitement du mélange précédent avec une solution méthanolique à 10% de soude (1 l.) 30 min au reflux. Après concentration à 25°, le résidu est repris par de l'eau (2 l.) et la suspension acidifiée par de l'acide acétique (100 ml); le composé 1 précipite. Il est essoré, lavé à l'eau et redissous dans l'eau (2 l.) par neutralisation à la triéthylamine (150 ml). Après lavage à l'acétate d'éthyle, l'addition d'acide acétique (100 ml) précipite 1, qui est essoré, lavé à l'eau et séché (96%; 415 g). F = 220° (décomposition). Analyse C₂₄H₂₀N₂O₂S. IR (Nujol): 3406, 3235 (NH, OH); 1713 (C=O); 1538, 1515 (système hétérocyclique conjugué). UV (EtOH, CIH 0.1 N): 272 (9500). RMN (CDCl₃): 3.49 (s) (CH₂); 6.06 (s) (H5); 7.29 (phényles); ~8.7 (NH, OH).

Acide[[amino-2 thiazolyl-4)-2 acétyl] amino]-7β acétoxyéthyl-3 céphème-3 carboxylique-4 2

Une solution d'acide 1 (44 g) salifié par de la *N*-méthylmorpholine (12 ml) dans du chlorure de méthylène (0.4 l.) est traitée à -15°, 5 min, par du chloroformate d'isobutyle (14 ml). Une solution de 7-ACA (27.2 g) et de triéthylamine (28 ml) dans du chlorure de méthylène (0.5 l.) est alors ajoutée. Le mélange est agité 1 h, sans refroidissement, lavé à l'eau acidulée (CIH, 2N, 120 ml) puis à l'eau, séché et concentré. L'addition d'alcool concrétise la céphalosporine tritylée qui est lavée à 40° avec de l'acétate de méthyle à 5% d'eau (66%; 43.2 g).

Le produit précédent (32 g) est traité 15 min à 50° par une solution aqueuse à 50% d'acide formique (200 ml). Après concentration, le résidu est concrétisé dans: éther éthylique 50%-acétone 50% (200 ml). Il est essoré, lavé à l'éther éthylique et séché (93%; 18.8 g). Analyse C₁₅H₁₆N₄O₈S₂. IR (Nujol): 3478, 3278 (NH, OH); 1778 (β-lactame); 1732 (acétate); 1668 (amide). RMN [(CD₃)₂SO]: 2.03 (s) (OAc); 3.37 (s), 3.52 (s) (CH₂CO et SCH₂); 4.72, 5.00 (J gem 13) (CH₂OAc); 5.09 (d, J 6) (H6); 5.70 (dd, J5, J9) (H7); 6.27 (s) (H5'); ~6.9 (NH₂); 8.7 (d, J 9) (NHCO).

Composés de configuration anti

Amino-2 thiazolyl-4 hydroxyimino-2-E acétate d'éthyle 3a

Une solution de chloro-4 oxo-3 hydroxyimino-2 butyrate d'éthyle⁵ (2 g) dans de l'éthanol anhydre (5 ml) est agitée 16 h à 20° avec de la thiourée (0.76 g); le chlorhydrate de 3a est essoré, lavé à l'éthanol et séché (62%, 1.55 g). Dissous à 50° dans de l'eau (8 ml), additionné d'acétate de sodium jusqu'à pH 5-6 et refroidi à +5° il livre 3a (57%; 1.22 g) F 154°. (Dans le cas du groupe hydroxyimino, l'isomérisation *syn* → *anti* (4a → 3a) est beaucoup plus aisée (EtOH à 20°) que dans le cas du dérivé méthoxyimino (4b → 3b)). Analyse C₇H₉N₃O₅S. IR: 3499, 3401 (NH₂); ~2800 (OH associé); 1724 (C=O); 1608, 1523-1509 (NH₂ def. et système hétérocyclique conjugué). UV: 227 (12,800); inf. 260 (4900), 304 (2900). RMN [(CD₃)₂SO]: 1.25 (t, J7) et 4.26 (q, J7) (CO₂Et); ~7.1 (NH₂); 7.52 (s) (H5); ~12.5 (OH). Une faible quantité de l'isomère *syn* 4a peut être isolée des solutions mères par chromatographie.

Méthoxyimino-2 oxo-3 butyrate d'éthyle

Du 2-hydroxyimino 3-oxo butyrate d'éthyle⁴ (180 g) dans de l'acétone (0.9 l.) avec du carbonate de potassium (234 g) est agité 3 h à +10° avec du sulfate diméthylrique (103 ml), puis versé dans de l'eau glacée (4 l.). Après extraction au chlorure de méthylène et traitement le produit méthylé est obtenu sous forme d'huile (95%; 185 g). CCM (élution CH₂Cl₂ à 2% AcOEt) R_f: 0.48.

Méthoxyimino-2 oxo-3 bromo-4 butyrate d'éthyle

Une solution de brome (191 g) dans du chlorure de méthylène (200 ml) est ajoutée en 75 min à +20° à une solution du composé précédent (197 g) dans du chlorure de méthylène (1 l.) avec de l'acide *p*-toluène sulfonique (0.2 g). Le mélange est agité 2 h à +25° puis lavé à l'eau glacée (2 × 1 l.). Le dérivé bromé est obtenu, après traitement, sous forme d'une huile à utiliser rapidement (93%; 268 g); CCM (élution CH₂Cl₂ à 2% AcOEt) R_f: 0.58.

(Amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2-E acétate d'éthyle 3b

Méthode A. Une solution du composé précédent (4 g) dans de l'éthanol anhydre (25 ml) est chauffée 3 h au reflux avec de la thiourée (2.4 g). Après refroidissement, le bromhydrate de 3b est essoré, lavé à l'éthanol et séché (52%; 2.54 g). Il est traité par une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium (16 ml) en présence de chlorure de méthylène (8 ml); après traitement il fournit 3b (42%; 1.52 g) F 115°. Analyse C₆H₁₁N₃O₃S. IR: 3488, 3400 (NH₂); 1730 (C=O); 1608, 1527 (NH₂ def. et système hétérocyclique conjugué). UV: 232 (17,200), 300 (3100). RMN (CDCl₃): 1.35 (t, J7) et 4.36 (q, J7) (CO₂Et); 4.08 (s) (NOME); 5.3 (NH₂); 7.50 (s) (H5).

Méthode B. Une solution du bromhydrate de l'isomère *syn* 4b (310 mg) dans de l'éthanol anhydre (2 ml) est chauffée 10 min au reflux avec de la thiourée (76 mg) puis abandonnée 18 h à +20°. Les cristaux essorés sont du bromhydrate de 3b (86%; 266 mg); l'identification avec le produit de la méthode A est réalisée après passage à la base libre, 3b, F 115°.

(Tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 hydroxyimino-2-E acétate d'éthyle 5a

Du chlorure de trityle (47.6 g) est ajouté en 30 min à une solution à -30° de 3a (32.2 g) dans du diméthylformamide (90 ml) avec de la triéthylamine (24 ml). Après 2 h de réchauffement spontané, on dilue à l'eau acidulée (CIH 0.4 N 750 ml). Le précipité essoré est lavé à l'eau et à l'éther éthylique, puis repris par méthanol (150 ml)-triéthylamine (18 ml)-eau (15 ml), essoré, lavé par du méthanol aqueux à 50% et séché (88%, 60.2 g) F 260°.

(Tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2-E acétate d'éthyle 5b

Du chlorure de trityle (15.1 g) est ajouté lentement à une solution à +5° de 3b (11.45 g) dans du diméthylformamide (23 ml) et du chlorure de méthylène (45 ml) avec de la triéthylamine (7 ml). Après 3 h à +20°, lavage à l'eau acidulée (CIH N 50 ml) et traitement, le produit 5b est isolé (30 g); il peut être cristallisé dans l'éther éthylique F 130°.

(Tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 éthoxyimino-2-E acétate d'éthyle 5c

Une solution à +5° de 5a (11.5 g) dans du diméthylformamide (25 ml) avec du carbonate de potassium (5.85 g) est agitée 4 h avec du sulfate diéthylique (10.7 ml). Après dilution à l'eau (420 ml), extraction à l'acétate d'éthyle, et traitement, 5c est cristallisé de l'éthanol (80 ml) (54%; 6.6 g), F 165°. Suivant un mode opératoire similaire ont été préparés: 5d à l'aide d'iodeure d'isopropyle et 5e à l'aide d'iodeure d'allyle.

(Tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2-E acétate d'éthyle 5f

Une solution de chlorure de trityle (15 g) dans du chloroforme (30 ml) est ajoutée en 15 min à +10° à une solution de 3a (5.4 g) dans du chloroforme (54 ml) avec de la triéthylamine (7.5 ml). Après 1 h à +20° et traitement, le résidu repris par de l'éther éthylique (10 ml) donne par addition de méthanol, 5f (70%; 12.3 g), F 190°.

Tableau 4.

No.	Composés	Formule brute	F	-NH	C=O	IR		UV	
						Système cyclique conjugué	C=N-OR	Infl. ^a	Max.
5a	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	260°	3401	1718	1518		235 (16,200)	308 (3000)	
5b	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	130°	3410	1731	1520	1030-1025	230 (21,900)	304 (3000)	
5c	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	165°	3395	1730	1516	1030	231 (21,800)	305 (2850)	
5d	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₃ S	182°	3405	1732	1519	993	231 (23,200)	302 (2950)	
5e	C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	160°	3403	1733	1517	1007	233 (23,000)	305 (3000)	
5f	C ₄₃ H ₃₇ N ₃ O ₃ S	190°	3402	1732	1522	967	238 (26,500)	307 (3000)	

^aOn observe entre 250 et 270 nm des inflexions plus ou moins marquées dues au trityle.

Tableau 5.

No.	Composés	RMN			(CDCl ₃) =N-OR	-NH- (s)	-C ₆ H ₅	-H(5) (s)
		-CO ₂ C ₂ H ₅ (t) (J, 7)	(q)	(q)				
5a	-H	1.33	4.32		~14.4	6.60	7.30	7.38
5b	-CH ₃	1.35	4.36		4.18 (s)			7.32
5c	-C ₂ H ₅	1.31 (t, J7)	1.37 et 4.28 (q, J7)	4.34		6.63	7.30	7.37
5d	-iC ₃ H ₇	1.35	4.32		1.30 (d, J 6.5)	~4.4 (m, J 6.5)	6.58	7.28 7.43
5e	-CH ₂ -CH=CH ₂	1.33	4.34		4.73 (d, J6)(OCH ₂)	5.0-5.4 (m)(=CH ₂)	5.7-6.3 (m)(=CH)	6.60 7.33
5f	-C(C ₆ H ₅) ₃	1.22	4.21		~7.3 (m)	6.67	~7.30 (m)	7.58

Acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 méthyloxyimino-2-E acétique 6b

Le dérivé 5b brut (30 g) dans du dioxanne (150 ml) est traité 1 h à +30° par de la soude 2N (30 ml). Le sel de sodium essoré, lavé avec un mélange dioxanne 50%-éther éthylique 50% et séché (79%; 18.4 g) est repris par eau (100 ml)-chlorure de méthylène (250 ml) et acide chlorhydrique N (50 ml). Après traitement, l'acide 5b est cristallisé dans l'éther éthylique (100 ml) (78%; 13.85 g), F 220° (décomposition). Le même mode opératoire de saponification, appliqué aux esters 5a, 5c à 5e fournit les acides 6a, 6c à 6e.

Acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2-E acétique 6f

Le dérivé 5f (10.5 g) dans du dioxanne (55 ml) est traité 20 min au reflux par de la soude 2N (17 ml). Ensuite le traitement du sel de sodium est similaire à celui de 6b et livre 6f (85%; 8.5 g), F 230° (décomposition).

Acide [[amino-2 thiazolyl-4)-2 méthyloxyimino-2-E acétyl]-amino]-7β acétoxyéthyl-3 céphème-3 carboxylique-4 7b

Du chloroformiate d'isobutyle (1.3 ml) est ajouté goutte à goutte à -20° à une solution d'acide 6b (4.4 g) avec de la N-méthylmorpholine (1.1 ml) dans du tétrahydrofuranne (40 ml) et du chlorure de méthylène (30 ml). La solution est ensuite refroidie à -35°, et une solution de 7-ACA (2.72 g) dans du chlorure de méthylène (50 ml) avec de la triéthylamine (2.8 ml) est ajoutée. Après 2 h de réchauffement spontané, les solvants sont évaporés; le résidu est repris par du chlorure de méthylène (50 ml), lavé à l'eau acidulée (ClH N 15 ml), à l'eau (20 ml), puis amené à sec. Le nouveau résidu est repris par de l'acétate d'éthyle (40 ml) et salifié par de la diéthylamine (1 ml); par addition d'éther éthylique (80 ml) le sel précipite et est essoré (5.05 g). Il est traité par de l'acide chlorhydrique N (10 ml) en présence de chlorure de méthylène (30 ml). La solution organique lavée à l'eau, séchée et concentrée fournit la céphalosporine tritylée (61%; 4.27 g).

Tableau 6.

No.	Composés	Formule brute	F	-NH	C=O ^a	IR		UV ^c	
						Autres ^b	C=N-OR	Infl.	Max.
6a	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	170° déc.	3405	1764	1545-1510		Infl. 229 (14,600)	316 (2200)	
6b	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	220° déc.	3410	1724	1556-1534	1032, 1023	Infl. 245 (17,900)	321 (2500)	
6c	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	200° déc.	3400	1722	1553-1530	1030, 1020	250 (18,700)	323 (2550)	
6d	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	240° déc.	3400	1725	1555-1525	1010	249 ^d (13,500)	300 ^d (5500)	
6e	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	198° déc.	3400	1725	1555-1520	1014	249 (16,800)	323 (2800)	
6f	C ₄₃ H ₃₃ N ₃ O ₃ S	230° déc.		Insoluble en CHCl ₃			251 ^a (11,800)	300 ^a (1900)	

^aEn outre, inflexion à 1720 cm⁻¹ pour 6a, et vers 1750 cm⁻¹ pour 6b-6e. ^bBande large: système hétérocyclique conjugué. ^cOn observe entre 250 et 270 nm des maxima ou inflexions plus ou moins dues au trityle. ^dDans EtOH ClH 0.1 N. ^eSel de sodium dans EtOH.

Tableau 7.

Composés			RMN				
No.	R	Solvant	=N-OR	-NH- et -OH	-C ₆ H ₅	-H(5) (s)	
6a	-H	C ₂ D ₂ N					
6b	-CH ₃	CDCl ₃	4.20 (s)	6.9	8.6	~7.4 7.27 8.05 7.60	
6c	-C ₂ H ₅	CDCl ₃	1.37 (t, J7)	~6.9	~10.0	7.37 7.67	
6d	-iC ₃ H ₇	CDCl ₃	1.35 (d, J6)	4.49 (q, J7)		7.32 7.67	
6e	-CH ₂ -CH=CH ₂	CDCl ₃	4.91 (d, J6)(OCH ₂)	5.2-5.4 (m)(=CH ₂)	5.8-6.2 (m)(=CH)	7.28 7.64	
6f	-C(C ₆ H ₅) ₃	(CD ₃) ₂ SO	7.27	~8.8		7.27 7.67	

Ce produit (4.27 g) est traité 15 min à 60° par de l'acide formique aqueux à 50% (30 ml). Après addition d'eau (30 ml) et refroidissement le triphénylcarbinol est essoré. Le filtrat est concentré sous vide; le résidu concrétisé dans l'eau (5 ml), essoré, lavé à l'eau, à l'éthanol (2 x 10 ml), à l'éther éthylique et séché fournit 7b (40%; 1.12 g). $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ \pm 1^\circ$ (à 0.8% dans acétone aqueuse à 50%).

Acide [[[amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2-E acétyl]-amino]-7β méthyl-3 céphème-3 carboxylique-4 (analogue de 7b en série 7-ADCA)

Selon un mode opératoire similaire, l'anhydride mixte de 6b (2.44 g) est préparé dans du THF (25 ml) et mis en réaction avec une solution aqueuse de sel de sodium obtenu à partir de 7-ADCA (1.07 g). La céphalosporine tritylée est isolée sous forme de sel de diéthyl-ammonium (54%; 1.94 g). Sa détritylation par la méthode habituelle fournit la céphalosporine cherchée (20%; 0.40 g). Suivant le mode opératoire utilisé pour 7b ont été préparées les céphalosporines 7c à 7e.

Acide [[[amino-2 thiazolyl-4)-2 hydroxyimino-2-E acétyl]amino]-7β acétoxyéthyl-3 céphème-3 carboxylique-4 7a

De la N-méthyl morpholine (5 ml) est ajoutée à de l'acide 6f (8.5 g) dans du méthanol (50 ml). Après 10 min du chlorure de méthylène (30 ml) est ajouté et la solution est concentrée; par addition d'éther éthylique (100 ml), le sel de 6f se sépare (84%; 8.2 g). Du chloroformiate d'isobutyle en solution M dans du chlorure de méthylène (6 ml) est ajouté en 1 min à -5° à une suspension du sel précédent (4.24 g) dans du chlorure de méthylène (60 ml). La solution est ensuite refroidie à -20° et une solution de 7-ACA (1.36 g) dans du chlorure de méthylène (25 ml) avec de la triéthylamine (1.4 ml) est ajoutée. Après 1 h de réchauffement spontané, la solution est lavée à l'eau acidulée (ClH 0.2N 50 ml), puis à l'eau (25 ml), séchée et amenée à sec. Le résidu concrétisé dans de l'éther éthylique (50 ml), essoré et séché, est repris par du chlorure de méthylène (10 ml). Par essorage, de l'acide 6f est éliminé; l'addition d'éther éthylique

(50 ml) au filtrat précipite la céphalosporine tritylée (68%; 3.146 g).

Ce produit (2.29 g) est traité 15 min à 55° par de l'acide formique aqueux à 50% (18.4 ml). Après refroidissement et addition d'eau (10 ml) le triphénylcarbinol est essoré. Au filtrat concentré est ajoutée de l'acétone et les impuretés précipitées sont éliminées par filtration. L'addition d'éther éthylique (30 ml) précipite 7a (0.79 g). Celui-ci est redissous dans éthanol 50%-acétone 50% (15 ml) et traité au noir; l'évaporation de l'acétone fait cristalliser 7a (25%; 0.55 g).

Composés de configuration syn

(Amino-2 thiazolyl-4)-2 hydroxyimino-2-Z acétate d'éthyle 4a

Une solution de hydroxyimino-2 oxo-3 chloro-4 butyrate d'éthyle⁵ (2 g) dans de l'eau (2.4 ml) est ajoutée à une solution de thiourée (0.8 g) dans éthanol (2.4 ml) et eau (4.8 ml). Après 1 h d'agitation à 20° la solution est concentrée sous vide et neutralisée (pH 6) par du bicarbonate de sodium. Le composé 4a cristallisé est essoré et séché (59%; 1.32 g) F 232°. La CCM révèle la présence d'isomère 3a dans les solutions mères.

(Amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2-Z acétate d'éthyle 4b

Une solution de méthoxyimino-2 oxo-3 bromo-4 butyrate d'éthyle (268 g) dans de l'éthanol (270 ml) est ajoutée en 30 min à 20° à une solution de thiourée (80 g) dans éthanol (270 ml) et eau (540 ml). Après 1 h d'agitation et refroidissement vers 15°, du bicarbonate de potassium est introduit par fractions jusqu'à pH 5 4b, cristallisé est essoré, lavé à l'eau et séché (55%; 133.8 g) F 161°. (Les solutions mères contiennent un mélange des deux isomères 3b et 4b).

(Amino-2 thiazolyl-4)-2 éthoxyimino-2-Z acétate d'éthyle 4c

De la soude 2N (55 ml) est ajoutée en 30 min à une solution à +5° de hydroxyimino-2 oxo-3 chloro-4 butyrate d'éthyle⁵ (19.4 g) dans de l'acétone (60 ml) avec du sulfate de diéthyle (14.3 ml). Après 40 min d'agitation à +20°, de la thiourée (7.6 g) est ajoutée;

Tableau 8.

Composés		IR (Nujol) ^{a,b}			UV	
No.	Formule brute	β-Lactame	Acétate	Amide	Max.	Infl.
7a	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₇ S	1774	1740	1676	230 (18,100)	250 (13,900)
7b	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₂	1773	1736	1673	237 (21,000)	305 (3000)
id 7-ADCA	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₅ S ₂	1757		1666	237 (17,200)	305 (2900)
7c	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₇ S ₂	1786	1732, 1721	1657	244 ^c (18,400)	300 ^c (5900)
7d	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₇ S ₂	1786	1732	1663	240 (21,600)	305 (2700)
7e	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₇ S ₂	1770	1736	1672	237 (22,000)	305 (3000)

^aTous ces produits présentent entre 3600 et 3100 cm⁻¹ une bande large avec structure fine plus ou moins marquée.

^bL'indexation des bandes C=N-OR ne peut être faite de façon certaine en présence du système cyclique de l'acide céphalosporanique.

^cDans EtOH ClH 0.1 N.

Tableau 9.

Composés		RMN [(CD ₃) ₂ SO]								
No.	R	OAc ou 3CH ₃ (s)	-CH ₂ OAc	-H(6) (d)	=N-OR	-H(7) (dd)	-NH ₂ (s)	-H(5') (s)	-NH-CO (d)	
7a	-H	2.03	4.6 à U.2			5.75 ^a (d, J4.5)	7.2	7.50		
7b	-CH ₃	2.03	4.70, 5.00 (J gem 13)	5.14 (J4.5)	3.97 (s)	5.79 (J4.5, J8)	7.1	7.52	9.5 (J ~ 8)	
id 7-ADCA	id	2.03		5.08 (J5)	3.97 (s)	5.70 (J5, J8)	7.2	7.48	9.4 (J8)	
7c	-C ₂ H ₅	2.04	4.73, 5.02 (J gem 13)	5.16 (J5)	1.30 (t, J7)	4.24 (q, J7)	5.83 (J5, J8)	7.0	7.50	9.4 (J8)
7d	-iC ₃ H ₇	2.03	4.70, 4.98 (J gem 13)	5.13 (J5)	1.29 (d, J7)	4.43 (m, J7)	5.81 (J5, J8)	7.1	7.47	9.4 (J8)
7e	-C(C ₆ H ₅) ₃	2.03	4.5 à 5.5 (OCH ₂ - et =CH ₂)		5.5 à 6.3 (H7 et -CH=)		7.1	7.48	9.4 (J ~ 8)	

^a Après échange avec D₂O.

et après 20 min à 50°, l'acétone est évaporée et remplacée par de l'acétate d'éthyle (50 ml). Du carbonate de potassium (6.9 g) est ajouté. Après traitement, la solution organique fournit un résidu qui est purifié par chromatographie sur silice, puis cristallisé dans l'éther isopropylique (12%; 2.8 g) F 129°. Suivant un mode opératoire similaire, mais à l'aide d'iodeure d'isopropyle ou d'iodeure d'allyle, les dérivés 4d et 4e ont été préparés.

(Tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 hydroxyimino-2-Z acétate d'éthyle 8a

Du chlorure de trityle (60 g) est ajouté en 30 min à une solution à -35° de 4a (43.2 g) dans du diméthylformamide (120 ml) avec de la triéthylamine (32 ml). Après 1 h de réchauffement spontané la solution est versée sur de l'eau à 0° (1.2 l.) acidifiée par de l'acide chlorhydrique (22°B, 40 ml). Le précipité essoré, lavé à l'acide chlorhydrique N (200 ml), à l'éther éthylique (3 × 200 ml), est le chlorhydrate de 8a (70%; 69.3 g). Redissous dans du méthanol (350 ml) et traité par de la triéthylamine (24 ml) il fournit par précipitation à l'eau (350 ml) 8a (65%) F 190°. Analyse

C₂₈H₂₃N₃O₃S. IR: 3571 (OH); 3403 (NH); 1738 (C=O); 1527 (système hétérocyclique conjugué). UV: infl. 226 (25,300); 264 (8600); 300 (4300). RMN (CDCl₃): 1.32 (t, J7) et 4.37 (q, J7) (CO₂Et); 6.37 (s) (H5); 7.28 (phényles).

(Tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2-Z acétate d'éthyle 8b

Du chlorure de trityle (37.5 g) est ajouté par fractions à une solution à -30° de 4b (25.7 g) dans du diméthylformamide (52 ml) et du chlorure de méthylène (104 ml) avec de la triéthylamine (16.3 ml). Après 3 h de réchauffement spontané, la solution est lavée à l'acide chlorhydrique N (2 × 100 ml), à l'eau (2 × 100 ml) et est concentrée. Le résidu, redissous dans méthanol (50 ml)-eau (10 ml)-éther éthylique (10 ml) à 40°, laisse cristalliser 8b sous forme d'hydrate (55.7 g) F 120°. Analyse C₂₇H₂₃N₃O₃S. IR: 3405 (NH); 1733 (C=O); 1527 (système hétérocyclique conjugué). UV: infl. 236 (20,000); 300 (5300). RMN (CDCl₃): 1.30 (t, J7) et 4.34 (q, J7) (CO₂Et); 4.02 (s) (NOMe); 6.50 (s) (H5); 7.1 (NH); 7.30 (phényles).

Tableau 10.

No.	Composés Formule brute	F	-NH ₂	C=O	IR		UV	
					Autres ^a	C=N-OR	Max.	
4a	C ₇ H ₉ N ₃ O ₃ S	232°	3420, 3280, 3190, 3120 ^b	1727 ^b	1623, 1536, 1524 ^b		225 (15,900)	Infl. 285 (5100)
4b	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	161°	3491, 3394	1737	1610, 1534	1029	234 (14,100)	296 (5800)
4c	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	129°	3496, 3398	1736	1606, 1532	1032	234 (14,500)	294 (16,150)
4d	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	165°	3484, 3387	1734	1606, 1527	986	243 (14,800)	292 (6400)
4e	C ₁₀ H ₁₃ H ₃ O ₃ S	100°	3484, 3390	1734	1606, 1531	1020	234 (15,400)	295 (6500)

^aNH₂ (déformation) et système hétérocyclique conjugué. ^bEn Nujol.

Tableau 11.

Composés		RMN						
No.	R	Solvant	-CO ₂ C ₂ H ₅ (t) (J, 7)	(q)	=N-OR	-NH ₂ (s)	-H(5) (s)	
4a	-H	(CD ₃) ₂ SO	1.26	4.28		~ 11.5	7.1	6.83
		C ₃ D ₃ N	1.30	4.54		~ 14.2	~ 8.1	7.17
4b	-CH ₃	C ₃ D ₃ N	1.27	4.46		3.94 (s)	~ 8.2	7.18
4c	-C ₂ H ₅	CDCl ₃	1.32-1.40 (t, J7)		4.32-4.44 (q, J7)		~ 5.6	6.80
4d	-iC ₃ H ₇	CDCl ₃	1.37	4.41	1.28 (d, J7)	~ 4.4 (m, J ~ 7)	~ 5.5	6.73
4e	-CH ₂ -CH=CH ₂	CDCl ₃	1.37	4.41	4.73 (d, J5)(OCH ₂)	5.1 à 6.3 (m)(CH=CH ₂)		6.72

(Tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2-Z acétate d'éthyle 8f

Du chlorure de trityle (3 g) dans du chloroforme (6 ml) est ajouté en 25 min à +5° à une suspension de 4a (1.08 g) dans du chloroforme (10.8 ml) avec de la triéthylamine (1.5 ml). Après 2 h à 20° et traitement, le résidu est cristallisé dans l'isopropanol (40 ml) au reflux et fournit 8f (84%; 2.4 g) qui peut être recristallisé dans la méthyléthylcétone (20 ml) (66%; 1.82 g) F vers 140° (peu net). Analyse C₄₃H₃₇N₃O₃S. IR: 3410 (NH); 1737 (C=O); 1527 (système hétérocyclique conjugué). UV: Infl. 241 (23,000), 298 (5800). RMN (CDCl₃): 1.33 (t, J7) et 4.42 (q, J7) (CO₂Et); 6.19 (s) (H5); ~6.7 (NH); 7.22 (phényles).

Acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 hydroxyimino-2-Z acétique 9a

Une solution de 8a (11.5 g) dans du dioxanne (30 ml) est traitée 1 h à 50° par de la soude 2N (25 ml). Après refroidissement, le sel de sodium de 9a est essoré, lavé au dioxanne aqueux à 50%, avec dioxanne 50%-éther éthylique 50%, à l'éther éthylique, et séché (96%; 11.05 g). Traité par de l'acide chlorhydrique en méthanol aqueux il fournit l'acide 9a, F ~ 200° (déc.).

Acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2-Z acétique 9b

Une solution de 8b (7.01 g) dans du dioxanne (35 ml) est traitée 30 min au reflux par de la soude 2N (9 ml). Après concentration et refroidissement, le sel de sodium de 9b est essoré (97%; 6.78 g) F ~ 230°. Le sel, repris par de l'acide chlorhydrique 2N (14 ml) en présence de chlorure de méthylène (55 ml), fournit, après traitement, l'acide 9b qui est cristallisé dans l'éther isopropylique. F vers 140° (décomposition). Suivant des modes opératoires similaires, les composés 9c à 9e ont été préparés à partir des dérivés 4 correspondant, sans isolement des esters 8 intermédiaires.

Acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2-Z acétique 9f

Le dérivé 8f (1.4 g) dans du dioxanne (7 ml) est traité 2 h au reflux par de la soude 2N (2 ml). Après traitement habituel, le

résidu est cristallisé dans de l'acétate d'éthyle (12 ml) (50%; 0.67 g) F ~ 190° (décomposition).

Autre voie possible. Une solution de 4a (21.5 g) dans de l'éthanol (200 ml) est traitée 30 min à 45° par de la soude 2N (55 ml). Après refroidissement, le pH est amené à 6 avec de l'acide acétique. L'acide 11 est essoré, lavé à l'éthanol aqueux et séché (90%; 26.9 g).

Du chlorure de trityle (54 g) dans du chloroforme (100 ml) est ajouté en 15 min à -20° à une solution de 11 (16.9 g) dans du diméthylformamide (50 ml) avec de la triéthylamine (42 ml). Après 1 h de réchauffement spontané et traitement, le résidu est redissous dans de l'acétate d'éthyle, le sel de sodium de 9f est précipité par addition d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (100 ml) (44%; 27 g). Un traitement acide fournit 9f identique au produit obtenu par la première méthode.

Acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2-Z acétyl]-amino-7β acétoxyéthyl-3 céphème-3 carboxylique-4 10b

Du D.C.C.D. (36 g) est ajouté à une solution à +5° d'acide 9b (147 g) dans du chlorure de méthylène (450 ml). Après 40 min à +5° et 30 min à +20°, la dicyclohexylurée est essorée. Une solution à 0° de 7-ACA (40.8 g) dans du chlorure de méthylène (0.6 l) avec de la triéthylamine (41 ml) est ajoutée au filtrat à -20°. Après 1 h 50 min d'agitation à +20° la solution est lavée à l'acide chlorhydrique N (2 × 100 ml) et à l'eau (3 × 0.5 l), séchée et concentrée. Le résidu, dissous dans dioxanne (350 ml)-éther éthylique (350 ml), est salifié par de la diéthylamine (33 ml). Le sel de 9b cristallise, il est essoré après 20 min. Le filtrat concentré au 1/2 et dilué à l'éther éthylique (2.5 l) fournit le sel de la céphalosporine tritylée (95%; 110 g). Ce produit (32.5 g) est traité 20 min à 55° par de l'acide formique aqueux à 50% (180 ml). Le triphénylcarbinol est essoré, rincé à l'acide formique aqueux à 50% à 50° (2 × 19 ml) et à l'eau (3 × 60 ml). Le résidu, obtenu par concentration à 35° du filtrat, est cristallisé dans de l'eau (100 ml) à 15°, essoré, lavé à l'éther éthylique et séché. Il s'agit d'un solvat formique (15.6 g) qui, empâté dans l'éthanol et séché sous vide.

Tableau 12.

No.	Composés Formule brute	F	IR			Autres ^b	UV Infl. ^c				
			-NH	C=O ^a							
9a	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	~ 200° déc.	^d	infil. 1623 ^d	1592 ^d	1572 ^d	1526 ^d	1490 ^d	274 ^d (13,600)		
9b	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	~ 140° déc.	3405	1757-1732	infil. 1632	1593	1577	1528	1493	234 (21,000)	295 (6400)
9c	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ S		3400	1756-1716	infil. 1634	1595	1577	1528	1493	234 (19,000)	293 (6500)
9d	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	~ 170° déc.	^d	infil. 1732, ^d 1695 ^d		1592 ^d		1538 ^d	1490 ^d	277 ^d (12,900)	300 ^d (7900)
9e	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	~ 170° déc.	^d	1727 ^d infil. 1707 ^d		1589 ^d	1572 ^d	1515	1491 ^d	234 (19,900)	295 (6300)
9f	C ₄₃ H ₃₃ N ₃ O ₃ S	~ 190° déc.	3400	1732	1630	1593	1577		1492	240 (23,000)	300 (6700)

^aBandes relativement faibles. ^bCOO⁻ système hétérocyclique conjugué, aromatiques. ^cOn observe entre 250 et 270 nm des inflexions plus ou moins marquées dues au trityle. ^dEn Nujol, absorption large dans la région 3600-3000 cm⁻¹. ^eDans EtOH ClH, 0.1N.

Tableau 13.

No.	Composés R	Solvant	RMN				
			=N-OR	-H(5) (s)	-C ₆ H ₅ -NH-et-OH		
9a	-H	C ₂ D ₂ N		~7.2 à 7.7			
9b	-CH ₃	(CD ₃) ₂ SO	3.82 (s)	6.83	7.30	~8.8	
9c	-C ₂ H ₅	CDCl ₃	1.18 (t, J7)	4.18 (q, J7)	6.52	7.28	~9.9
9d	-iC ₃ H ₇	CDCl ₃	1.15 (d, J6)	4.5 (m, J ~ 6)	6.63	7.33	~8.3
9e	-CH ₂ -CH=CH ₂	CDCl ₃	~4.63 (d, J6)	5.0 à 6.3 (m)(-CH=CH ₂)	6.56	7.30	
9f	-C(C ₆ H ₅) ₃	CDCl ₃	~7.25 (m)		6.15	~7.25 (m)	

Tableau 14.

No.	Composés Formule brute	F	IR (Nujol) ^{a,b} C=O				UV		
			β -Lactame	Acétate	Amide	Max.	Infl.		
10a	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₇ S ₂		1773 ^c			227 ^c (12,600)	260 ^c (16,300)		
10b	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₂	~180°	1776	1709	1656	238 (16,000)	252 (14,500)	295 (6000)	
id 7-ADCA	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₇ S ₂		1767		1647	237 (17,000)	253 (14,700)	295 (6300)	
10c	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₇ S ₂	~180°	1769	1737	1655	237 (16,800)	255 (14,700)	295 (6200)	
10d	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₇ S ₂	~200°	1769	1736	1652	238 (17,500)	256 (14,600)	295 (6700)	
10e	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₇ S ₂	~160°	1771	1727	1653	236 (18,000)	254 (14,900)	295 (6600)	

^aTous ces produits présentent entre 3600 et 3100 cm⁻¹ une bande large avec structure fine plus ou moins marquée.

^bL'indexation des bandes C=N-OR ne peut être faite de façon certaine en présence du système cyclique de l'acide céphalosporanique.

^cSous forme de trifluoro acétate.

Tableau 15.

No.	Composés R	RMN (CD ₃) ₂ SO							
		OAc ou 3CH ₃ (s)	-CH ₂ OAc	-H(6) (d)	=N-OR	-H(7) (dd)	-NH ₂ (s)	-H(5') (s)	-NH-CO (d)
10a	-H	2.02	4.52, 5.13 (J gem ~ 14)	5.14 (J5)	11.3	5.78 (J5, J7)	~7.1	6.67	~9.4 (J7)
10b	-CH ₃	2.03	4.69, 4.98 (J gem ~ 14)	5.13 (J4,5)	3.85 (s)	5.73 (J4,5, J8)	~7.2	6.72	~9.6 (J8)
		2.12 ^a	~4.83 ^a	5.24 ^a (J5)	4.02 ^a (s)	5.84 ^a (d, J5)		7.00 ^a	
id 7-ADCA	id	2.03		5.11 (J4,5)	3.86 (s)	5.71 (J4,5, J8)	~7.2	6.78	~9.5 (J8)
10c	-C ₂ H ₅	2.05	4.68, 4.97 (J gem 13)	5.15 (J4,5)	1.23 (t, J7)	4.09 (q, J7)	~7.2	6.70	~9.5 (J8)
10d	-i-C ₃ H ₇	2.02	4.68, 4.97 (J gem 13)	5.14 (J5)	1.22 (d, J6)	4.2 (m)	~7.2	6.70	~9.5 (J8)
10e	-CH ₂ -CH=CH ₂	2.02	4.6 à 5.4	5.14 (J4,5)	4.6 à 5.4 (NOCH ₂ - et -CH ₂ OAc et =CH ₂)		~7.2	6.69	~9.6 (J8)

^aSel de sodium dans D₂O.

fournit 10b (65%; 14.2 g). F vers 180° (décomposition). [σ]_D = +65°5 ± 2°5 (sol. à 0.5% dans H₂O à 0.5% de CO₂HNa).

Acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2-Z acétyl]-amino-7 β méthyl-3 céphème-3 carboxylique-4 (analogue de 10b en série 7-ADCA)

Selon un mode opératoire similaire l'anhydride symétrique de 9b (2.22 g) est préparé dans du chlorure de méthylène (30 ml) et mis à réagir 2 h à 20° avec de l'ester tertiobutylrique de 7-ADCA⁸ (1.35 g). Après traitement la céphalosporine tritylée et estérifiée est obtenue brute (89%; 2.8 g). Ce composé (2.3 g) est traité par de l'acide trifluoro acétique (8 ml) 15 min à 20°; l'addition d'éther isopropylique (80 ml) précipite le trifluoroacétate du composé attendu (1.12 g), qui est traité par de la pyridine (0.2 ml) dans de l'éthanol (10 ml). Après refroidissement à +10° la céphalosporine est essorée, lavée à l'alcool et à l'éther éthylique (38%; 0.53 g). Suivant le mode opératoire utilisé pour 10b ont été préparées les céphalosporines 10c à 10e.

Acide [(amino-2 thiazolyl-4)-2 hydroxyimino-2-Z acétyl]-amino-7 β acétoxyéthyl-3 céphème-3 carboxylique-4 10m

Une solution de 9a (16.6 g) dans du chlorure de méthylène (170 ml) est traitée 1 h à +20° par du D.C.C.D. (2.8 g). La dicyclohexylurée est essorée, et de l'ester tertio-butylrique de 7-ACA⁸ (3.66 g) est ajouté au filtrat. Après 2 h à +20°, la solution est lavée à l'acide chlorhydrique N (100 ml), puis avec une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium, et est amenée à sec. Le résidu, dissous dans du chlorure de méthylène (40 ml) et chromatographié sur silice (élution: chlorure de méthylène 95%-éther éthylique 5%), fournit l'ester tritylé (53%; 5.8 g) F 130°. IR: 3406 (NH); 1792 (β -lactame); 1743, 1724 (esters); 1689 (amide). UV: Infl. 243 (26,700), 262 (20,100), 300 (7500). RMN (COCl₂):

1.55 (s) (t-Bu); 2.06 (s) (OAc); 3.20 et 3.45 (J gem ~ 18) (SCH₂); 4.80 et 5.07 (J gem ~ 13) (CH₂OAc); 5.04 (d, J5) (H6); 6.07 (dd, J5, J ~ 9) (H7); 6.45 (s) (H5'); ~6.8 (NH); 7.32 (phényles).

Ce dérivé (1 g) est traité par de l'acide trifluoroacétique (3 ml) 30 min à 20°. L'addition d'éther isopropylique (30 ml) précipite le trifluoroacétate de 10m impur (0.625 g) qui est essoré, redissous dans du tétrahydrofurane (6 ml) et traité 15 min à 50° par de l'acide formique aqueux à 50% (3 ml). Après concentration sous vide, le résidu repris par de l'éther éthylique fournit le formiate de 10m (0.44 g) qui, traité par de la pyridine (0.2 ml) dans de l'eau (2 ml), livre 10m (39%; 0.176 g).

BIBLIOGRAPHIE

- R. Bucourt, R. Heymès, A. Lutz, L. Pénasse et J. Perronnet, *C.R. Acad. Sci.* **284**, D, 1847 (1977).
- F. C. Chery, M. C. Cook, M. W. Foxton, M. Gregson, G. I. Gegory et G. B. Webb, Dans *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics* (Édité par J. Elks), p. 145. The Chemical Society, London (1977).
- M. Steude, *Liebigs Ann. Chem.* **261**, 30 (1891).
- H. Adkins et E. W. Reeve, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1328 (1938).
- Minoru Hatanaka et Toshiyasu Ishimaru, *J. Med. Chem.* **16**, 978 (1973).
- H. Erlenmeyer et Ch. J. Morel, *Helv. Chim. Acta* **25**, 1076 (1942); D. G. Markees et A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3329 (1948).
- C. O'Callaghan, R. B. Sykes, D. M. Ryan, R. D. Foord et P. W. Muggleton, *J. Antibiotics* **29**, 29 (1976); C. O'Callaghan, R. B. Sykes, A. Griffiths et J. E. Thornton, *Antimicrob. Agents Chemoter.* **9**, 511 (1976).
- R. J. Stedman, *J. Med. Chem.* **9**, 444 (1966).