



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 D 205/08

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



(12) **FASCICULE DU BREVET** A5

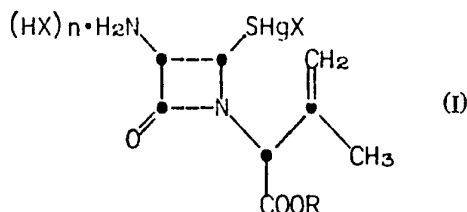
(11)

634 556

(21) Numéro de la demande: 11845/78	(73) Titulaire(s): Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)
(22) Date de dépôt: 17.11.1978	
(30) Priorité(s): 21.11.1977 US 853064	(72) Inventeur(s): Lowell Deloss Hatfield, Bargersville/IN (US)
(24) Brevet délivré le: 15.02.1983	
(45) Fascicule du brevet publié le: 15.02.1983	(74) Mandataire: E. Blum & Co., Zürich

(54) **Sulfures de mercure et d'azétidinone et leur préparation.**

(57) On décrit un procédé de préparation de sulfures de mercure et d'azétidinone de formule

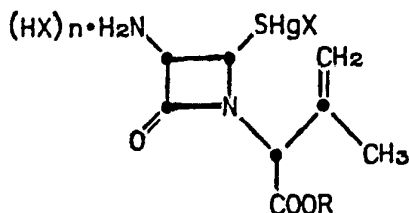


dans laquelle n vaut 0 ou 1, X est un atome de chlore ou de brome et R est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur ester du groupement acide carboxylique, ainsi que leurs préparations à partir de thiazoline-azétidinones.

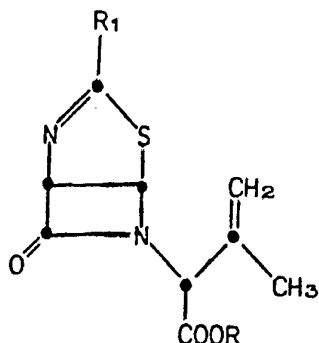
Ces composés sont des intermédiaires de préparation de céphalosporines antibiotiques.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule

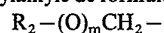


dans laquelle n vaut 0 ou 1, X est le chlore ou le brome, et R est un atome d'hydrogène ou le radical alcoolique d'un groupement protecteur ester du groupement acide carboxylique, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule



dans laquelle R₁ est

- un groupement alkyle en C₁-C₄ ou haloalkyle en C₁-C₄;
- un groupement benzyloxy, 4-nitrobenzyloxy, 2,2,2-trichloroéthoxy, t-butoxy, benzhydryloxy, 4-méthoxybenzyloxy;
- le groupement R₂ où R₂ est un groupement 1,4-cyclohexadiényle, phényle ou phényle substitué par un ou deux substituants choisis parmi le chlore, le brome, l'iode et les groupements hydroxy, nitro, cyano, trifluorométhyle, alkyle en C₁-C₄ et alcoxy en C₁-C₄;
- un groupement arylalkyle de formule



dans laquelle R₂ est tel que défini précédemment et m vaut 0 ou 1, ou

- un groupement hétéroatrilméthyle de formule



dans laquelle R₃ est un groupement 2-thiényl, 3-thiényl, 2-furyl, 2-thiazolyle, 5-tétrazolyle, 1-tétrazolyle ou 4-isoxazolyle, avec 1,0 à 1,2 équivalent d'un halogénure mercurique de formule HgX₂ dans un solvant organique inerte en présence d'au moins un équivalent d'un alcool primaire ou secondaire en C₁-C₈ ou d'un diol en C₁-C₈.

- Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'halogénure mercurique est le chlorure mercurique.
- Procédé selon la revendication 1, dans lequel le solvant organique inerte est un hydrocarbure aliphatique halogéné.
- Procédé selon la revendication 3, dans lequel le solvant organique inerte est le chlorure de méthylène.
- Procédé selon la revendication 1, dans lequel on utilise 2 à 10 équivalents d'un diol en C₁-C₈.
- Procédé selon la revendication 5, dans lequel le diol est le 1,3-propanediol, le 1,3-butanediol, le 2,2-diméthyl-1,3-propanediol ou le 1,2-propanediol.
- Procédé selon la revendication 1, dans lequel R₁ est un groupement benzyle ou phénoxy-méthyle.
- Procédé selon la revendication 1, dans lequel R est un groupement t-butyle, 4-méthoxybenzyle, 4-nitrobenzyle, benzhydryle ou 2,2,2-trichloroéthyle.
- Procédé selon la revendication 1 pour la préparation du chlorhydrate de chlorure de [1-[1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidinyl]thio]mercure, caractérisé

par la réaction de 2-phénoxy-méthyl-7-[1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-1,3,6-diazabicyclo-[3.2.0]-hept-2-èn-5-one avec le chlorure mercurique.

- Procédé selon la revendication 1 pour la préparation du chlorhydrate du chlorure de [1-[1-(2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidinyl]thio]mercure, caractérisé par la réaction de 2-phénoxy-méthyl-7-[1-(2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-1,3,6-diazabicyclo-[3.2.0]-hept-2-èn-3-one avec le chlorure mercurique.

10

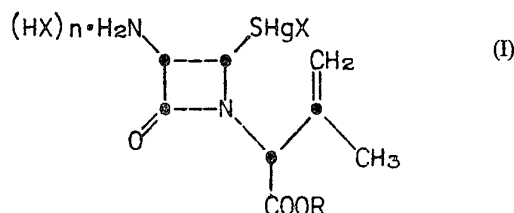
- Le groupement β-lactame ou azétidinone est commun aux structures bicycliques des pénicillines et des céphalosporines. En raison de la signification que les microbiologistes ont attribuée à la présence de l'entité β-lactame dans la structure de ces composés antibiotiques actifs, de nombreux chimistes à la recherche de nouveaux composés antibiotiques ont utilisé le système cyclique β-lactame comme noyau à partir duquel effectuer leurs recherches. Evidemment, il a été obtenu un grand nombre de nouveaux intermédiaires de β-lactame, tant monocycliques que bicycliques, par suite de ces efforts de recherche et par suite d'efforts de recherche similaires concernant la transformation pénicilline/céphalosporine. Un grand nombre de ces intermédiaires a été obtenu à partir des pénicillines et des céphalosporines; d'autres ont été préparés par des moyens totalement synthétiques.

Un exemple de la technique antérieure décrite précédemment est le brevet néerlandais N° 7600950 (3 août 1976). Ce brevet décrit la réaction de dérivés d'azétidinone avec certains sels d'argent, de mercure, de cuivre, de cadmium et de zinc. Le procédé de cette référence, quand on utilise comme substance de départ des thiazolinazétidinones, donne des 3-acylaminoazétidinones (exemple 6).

Cette invention concerne certains sulfures de mercure et d'azétidinone monocyclique intermédiaires, utiles dans la synthèse de dérivés de céphalosporines, et un procédé de préparation de ces intermédiaires à partir de thiazolinazétidinones bicycliques dérivées d'un sulfoxyde de pénicilline.

Les nouveaux dérivés d'azétidinones de l'invention ont la formule générale

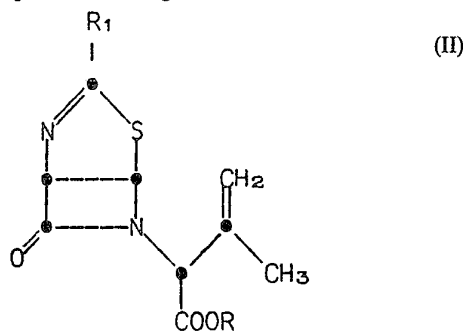
40



dans laquelle n vaut 0 ou 1, X est un atome de chlore ou de brome, R est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur ester du groupement acide carboxylique.

Dans le procédé de cette invention, on prépare ce composé en faisant réagir un composé de formule générale

55



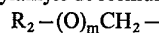
60

avec environ 1,0 à environ 1,2 équivalent d'un halogénure mercurique de formule HgX₂ dans un solvant organique inerte en présence d'au moins environ une quantité équivalente d'un alcool primaire ou

secondaire en C₁-C₈ ou d'un diol en C₁-C₈ ou, dans la formule précédente, X est un atome de chlore ou de brome, R est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur ester d'un acide carboxylique, et R₁ est

- a) un groupement alkyle en C₁-C₄ ou haloalkyle en C₁-C₄;
- b) un groupement benzyloxy, 4-nitrobenzyloxy, 2,2,2-trichloroéthoxy, t-butoxy, benzhydryloxy, 4-méthoxybenzyloxy;
- c) un groupement R₂ où R₂ est un groupement 1,4-cyclohexadiényle, phényle ou phényle substitué par un ou deux groupements choisis dans le groupe comprenant les radicaux chlore, brome, iode, hydroxy, alcoxy en C₁-C₄, alkyle en C₁-C₄, nitro, cyano et trifluorométhyle;

- d) un groupement arylalkyle de formule



dans laquelle R₂ est tel que défini précédemment et m vaut 1 ou 0, ou

- e) un groupement hétéroarylméthyle de formule



dans laquelle R₃ est un groupement 2-thiényl, 3-thiényl, 2-furyl, 2-thiazolyle, 5-tétrazolyle, 1-tétrazolyle ou 4-isoxazolyle.

Dans la définition précédente du procédé et des composés de formule I, l'expression alkyle en C₁-C₄ désigne des groupements comme le groupement méthyle, éthyle, isopropyle, n-propyle, isobutyle et n-butyle. Des exemples des groupements alcoxy en C₁-C₄ sont les groupements méthoxy, éthoxy, isopropoxy, t-butoxy et n-propoxy. L'expression haloalkyle en C₁-C₄ désigne des groupements comme les groupements chlorométhyle, bromométhyle, iodoéthyle, 2-chloropropyle, 3-bromopropyle, 2-iodobutyle, 3-chlorobutyle et 1-chlorobutyle.

L'expression groupement protecteur ester du groupement acide carboxylique se réfère aux groupements ester couramment utilisés pour bloquer ou protéger la fonction acide carboxylique pendant que l'on effectue des réactions sur d'autres sites fonctionnels du composé. De tels groupements protecteurs sont remarqués pour leur facilité de coupure à partir du groupement hydroxy par des procédés hydrolytiques ou hydrogénéolytiques pour donner l'acide carboxylique correspondant. Un grand nombre de tels groupements et leurs propriétés sont bien connus dans la technique. Des exemples des groupements protecteurs ester du groupement acide carboxylique sont les groupements t-butyle, 1-méthylcyclohexyle, benzyle, 4-méthoxybenzyle, alcanoyloxyméthyle en C₂-C₆, 2-iodoéthyle, 2-bromoéthyle, 4-nitrobenzyle, diphenylméthyle (benzhydryle), phénacyle, 4-halophénacyle, diméthylallyle, 2,2,2-trichloroéthyle, succinimidométhyle et alcoxyméthyle en C₁-C₃. D'autres groupements protecteurs du groupement acide carboxylique connu sont décrits par E. Haslam dans «Protective Groups in Organic Chemistry», J.F.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York (1973), chapitre 5. La nature de ces groupements protecteurs n'est pas déterminante pour autant que le groupement particulier utilisé soit stable dans les conditions relativement modérées du présent procédé. Les groupements protecteurs préférés sont les groupements t-butyle, 4-méthoxybenzyle, 4-nitrobenzyle, benzhydryle et 2,2,2-trichloroéthyle.

Des exemples du groupement R₁ quand R₂ est un groupement phényle substitué sont les groupements 4-chlorophényle, 2-chlorophényle, 3-méthyl-4-bromophényle, 4-alcoxy-2-chlorophényle, 4-hydroxyphényle, 3-nitrophényle, 4-cyanophényle, 4-isopropoxyphényle, 4-trifluorométhylphényle, 3-méthyl-4-n-butoxyphényle, 4-nitro-3-chlorophényle et 2-hydroxy-4-méthoxyphényle.

Des exemples de R₁ quand R₁ est un groupement de formule R₂ - (O)_m CH₂ -, sont les groupements benzyle, phénoxyméthyle, 1,4-cyclohexadiénylméthyle, 4-chlorophénoxyméthyle, 2-méthyl-4-hydroxybenzyle, 3-nitrobenzyle, 2-bromophénoxyméthyle, 4-trifluorométhylbenzyle, 3,4-diméthoxybenzyle, 2,4-dichlorophénoxyméthyle et 3-cyano-4-éthoxybenzyle.

Les thiazolinazétidinones de départ pour la préparation des composés de formule I par le présent procédé sont des composés connus dérivés des esters de sulfoxyde de pénicilline par réaction à températures élevées avec le phosphite de triméthyle. La préparation de ces substances de départ est détaillée dans le brevet des EUA

N° 3705892. Les substances de départ préférées sont celles provenant des esters de sulfoxyde de 6-phénylacétamido- et 6-phénoxyacétamidopénicilline.

Typiquement, on effectue le procédé de cette invention simplement en agitant un mélange du substrat thiazolinazétidinone, de l'halogénure mercurique et de l'alcool ou du glycol dans un solvant organique inerte à la température ambiante. La température à laquelle on effectue le présent procédé n'est pas déterminante. On peut utiliser des températures supérieures ou inférieures, mais sans avantage par rapport à la température ambiante préférée (environ 20 à environ 30°C).

On peut utiliser l'un quelconque d'une grande variété de solvants organiques inertes comme milieu de réaction pour le présent procédé. Par solvant organique inerte, on désigne un solvant organique qui, dans les conditions du procédé, n'entre pas en réaction appréciable avec les réactifs ou les produits. Les solvants appropriés comprennent, par exemple, les hydrocarbures aromatiques, comme le benzène, le toluène, le xylène, le chlorobenzène et le nitrobenzène; les hydrocarbures aliphatiques halogénés, comme le chloroforme, le chlorure de méthylène, le tétrachlorure de carbone, le 1,2-dichloroéthane (chlorure d'éthylène), le 1,1,2-trichloroéthane et le 1,1-dibromo-2-chloroéthane; les esters, comme l'acétate d'éthyle et l'acétate de méthyle; les éthers, comme le dioxanne, le tétrahydrofuranne, l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique et le 1,2-diméthoxyéthane; les nitriles, comme l'acétonitrile ou le propionitrile; et d'autres solvants, comprenant entre autres le nitrométhane, le diméthylformamide, le diméthylacétamide et l'acétone. Les solvants préférés sont les hydrocarbures aliphatiques halogénés. On préfère encore davantage le chlorure de méthylène.

Les réactifs d'halogénure mercurique appropriés pour le présent procédé sont le chlorure mercurique et le bromure mercurique. On préfère le chlorure mercurique.

Quand on utilise le chlorure mercurique, les produits du présent procédé sont des chlorhydrates de chlorure d'azétidinonethiomercure de formule I. De même, quand on utilise dans le présent procédé le bromure mercurique, les produits sont les bromhydrates de bromure d'azétidinonethiomercure de formule I.

Pour que la réaction soit complète, on utilise au moins une quantité stœchiométrique de l'halogénure mercurique. L'utilisation de moins d'un équivalent de ce réactif donnera des rendements inférieurs en produit et laissera une partie de la substance de départ n'ayant pas réagi. On utilise typiquement environ 1,0 à environ 1,2 équivalent d'halogénure mercurique par mol de thiazolinazétidinone de départ.

Comme mentionné ci-avant, il est nécessaire d'effectuer la réaction en présence d'un alcool ou d'un diol (glycol). On utilise typiquement un alcool primaire ou secondaire en C₁-C₈ ou un diol en C₁-C₈. Les alcools primaires en C₁-C₈ appropriés sont, par exemple, le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, le n-butanol, l'isobutanol, le n-pentanol, l'alcool benzylique et l'alcool isoctylique. Les alcools secondaires appropriés sont, par exemple, l'isopropanol, le s-butanol, le 2-hydroxypentane, le cyclohexanol et le 2-hydroxyoctane. Des exemples des diols que l'on peut utiliser dans le présent procédé sont l'éthylèneglycol, le propylèneglycol, le 2,2-diméthyl-1,3-propanediol, le 1,2-butanediol, le 1,3-butanediol, le 1,4-butanediol, le 2-butène-1,4-di-ol, le 1,2-cyclohexanediol et le 1,3-cyclohexanediol. Comme les rendements en produit sont typiquement supérieurs quand on utilise des diols au lieu des alcools dans le présent procédé, on préfère les diols.

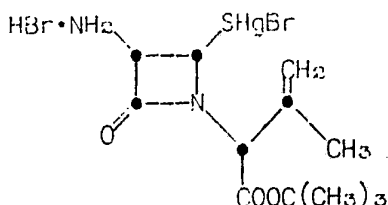
L'alcool ou le diol utilisé doit être présent au moins en quantité stœchiométrique. On utilise de préférence environ 2 à environ 10 mol d'alcool ou de diol par mol de thiazolinazétidinone de départ. On peut utiliser un plus grand excès d'alcool ou de diol, mais sans avantage.

Bien que cela soit évident d'après la description suivante, on notera que la structure des produits du présent procédé est indépendante de la nature de l'alcool ou du diol utilisé.

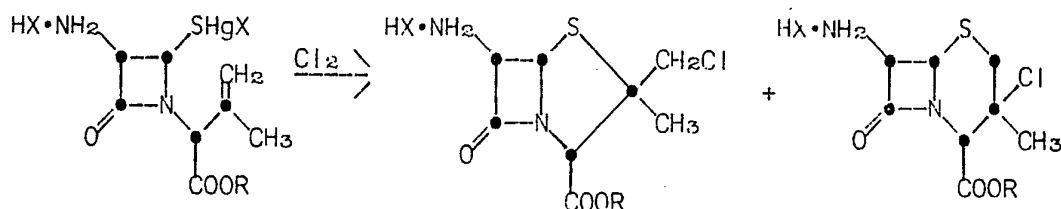
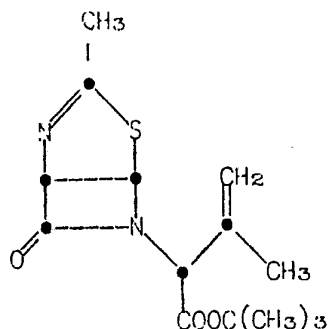
Les durées de réaction pour le présent procédé ne sont pas déter-

minantes. La réaction commence quand on combine les réactifs et se fait ensuite à des vitesses diverses dépendant des divers paramètres de la réaction comme la nature du substrat, la température de réaction et le solvant particulier utilisé. On peut suivre le cours de la réaction par chromatographie comparative sur couche mince. Les durées de réaction sont généralement comprises entre environ 30 min et environ 12 h. Typiquement, on laisse la réaction se faire pendant environ 3 à environ 6 h.

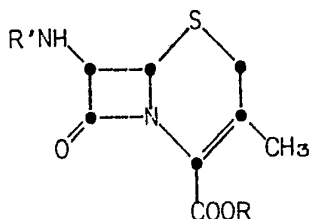
Dans un exemple particulier du présent procédé, on prépare un composé de la présente invention de formule



en ajoutant 2,2 équivalents de bromure mercurique à une solution de 2 équivalents d'une thiazolinazétidinone de formule



Le mélange peut être acylé par des modes opératoires classiques d'acylation et séparé, en utilisant par exemple la chromatographie sur colonne, pour obtenir le 6-acylamino-3-chloro-3-méthylcépham-4-carboxylate correspondant. On effectue l'élimination de l'acide chlorhydrique des dérivés de 3-chloro-3-méthylcépham par traitement par une base organique comme la pyridine ou la triéthylamine dans le chlorure de méthylène et l'on obtient les désacétoxycéphalosporines correspondantes de formule



dans laquelle R' est un groupement acyle dérivé d'un acide carboxylique et R est un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur ester du groupement acide carboxylique. La coupure du groupement protecteur ester R peut être effectuée en utilisant des procédés bien

et 10 équivalents de s-butanol dans le 1,2-dichloroéthane à la température ambiante. On obtient le chlorhydrate du chlorure mercurique correspondant quand on utilise le chlorure mercurique.

Des exemples des composés de formule I préparés par le procédé de la présente invention sont:

le chlorhydrate du chlorure de [1-[1-(benzhydryloxy-carbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure

le chlorhydrate de chlorure de [1-[1-(méthylcyclohexyloxy-carbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure,

le chlorhydrate du chlorure de [1-[1-(phénacyloxy-carbonyl)-2-méthyl-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure,

le bromhydrate du bromure de [1-[1-(2,2,2-trichloroéthoxy-carbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure,

le bromhydrate de bromure de [1-[1-(4-nitrobenzyloxy-carbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure,

le chlorhydrate du chlorure de [1-[1-benzyloxy-carbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure,

le chlorhydrate du chlorure de [1-[1-(4-méthoxybenzyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure, et

le chlorhydrate du chlorure de [1-[1-(2-iodoéthoxy-carbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure.

Les produits obtenus selon le procédé de cette invention peuvent être isolés et purifiés par des techniques de laboratoire classiques. Elles comprennent la filtration, la cristallisation, la recristallisation, la trituration et la chromatographie. Généralement, le produit cristallise dans le mélange réactionnel et on l'isole simplement par filtration.

Les composés de formule I sont utiles comme intermédiaires dans la préparation de céphalosporines antibiotiques connues. Ils réagissent avec un excès de chlore dans un solvant organique inerte comme le chloroforme, le chlorure de méthylène, l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide, en donnant un mélange du 6-amino-2-chloro-méthyl-2-méthylpénam-3-carboxylate et du 7-amino-3-chloro-3-méthylcépham-4-carboxylate correspondants:

connus. Ainsi, quand le groupement protecteur du groupement acide carboxylique est un groupement benzhydryle, t-butyle, 4-méthoxybenzyle ou 1-méthylcyclohexyle, on effectue la désestérification par traitement de l'ester par un acide comme l'acide trifluoroacétique en présence d'anisole. Les groupements protecteurs 2-iodoéthyle, 2-bromoéthyle, 4-nitrobenzyle et 2,2,2-trichloroéthyle sont éliminés par le zinc et un acide comme l'acide acétique ou chlorhydrique. Le groupement protecteur 4-nitrobenzyle peut également être éliminé par hydrogénation en présence de palladium, de platine, de rhodium ou de l'un de leurs composés, en suspension ou sur un support comme le sulfate de baryum, le charbon, l'alumine, etc. D'autres groupements protecteurs du groupement carboxy sont éliminés par hydrolyse dans des conditions basiques.

L'activité antibiotique des acides de céphem résultants est bien connue. Un tel acide est la céphalexine (R' dans la formule précé-

dente est $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}-$, R est H), qui est un composé de grande importance clinique et commerciale.

On donne les exemples suivants pour mieux illustrer l'invention, mais ils ne limitent pas le domaine de la formule I.

Exemple 1:

Chlorhydrate du chlorure de [1-[1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure:

A une solution de 35 g (130 mmol) de chlorure mercurique dans 603 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 56,22 g (120 mmol) de 2-phénoxyéthyl-7-[1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-1,3,6-diazabicyclo-[3.2.0]-hept-2-én-5-one. Puis on ajoute 67 ml (53,6 g, 720 mmol) d'isobutanol. On laisse le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant 5 1/2 h. On filtre le produit qui cristallise dans le mélange réactionnel, on le lave avec du chlorure de méthylène et on le sèche. On obtient 40,45 g (54%): RMN (DMSO-d₆) δ 1,86 (s large, 3, CH₃), 4,83 (1, d, J = 4 Hz, H en C₂), 4,96 (s, 1, -CHCOO-), 5,1 (s large, 2, = CH₂), 5,40 (s, 2, CH₂ de l'ester), 5,76 (1, d, J = 4 Hz, H en C₃), 7,4-8,3 (q, 4, H aromatiques) et 8,76 (s large, 2, NH₂-HCl).

Exemple 2:

Chlorhydrate du chlorure de [1-[1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure:

A) On agite 5 h à la température ambiante un mélange de 9,2 g (20 mmol) de 2-phénoxyéthyl-7-[1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-1,3,6-diazabicyclo-[3.2.0]-hept-2-én-5-one, de 5,8 g (21,5 mmol) de chlorure mercurique, de 100 ml de chlorure de méthylène et de 18,75 ml (120 mmol) de 2-éthylhexanol. On filtre le produit cité en titre qui cristallise dans le mélange réactionnel, on le lave avec du chlorure de méthylène et on le sèche. On obtient 8,14 g (rendement de 65%).

On effectue plusieurs expériences selon le mode opératoire décrit précédemment, mais on remplace le 2-éthylhexanol par d'autres alcools et diols. Les paragraphes suivants indiquent la nature et la quantité de l'alcool ou du diol utilisé et le rendement en produit cristallin obtenu:

- B) 1,3-Propanediol (4,35 ml, 60 mmol); 11,41 g (91,3%)
- C) 1,3-Butanediol (5,36 ml, 60 mmol); 9,69 g (77,5%)
- D) 2,2-Diméthyl-1,3-propanediol (60 mmol); 12,27 g (98%)
- E) Propylène glycol (1,2-propanediol) (60 mmol); 11,30 g (90,4%)
- F) Méthanol (60 mmol); 8,10 g (64,8%)
- G) n-Butanol (60 mmol); 7,22 g (57,8%)

Exemple 3:

Chlorhydrate du chlorure de [1-[1-(2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-3-amino-4-oxo-2-azétidiny]thio]mercure:

On ajoute 2,9 g (10,7 mmol) de chlorure mercurique à une solution de 4,6 g (10 mmol) de 2-phénoxyéthyl-7-[1-(2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl)-2-méthylprop-2-ényl]-1,3,6-diazabicyclo-[3.2.0]-hept-2-én-3-one dans un mélange de 50 ml de chlorure de méthylène, 10 ml de méthanol et 5 ml d'eau. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une nuit. On filtre le produit cristallin du mélange réactionnel, on le lave avec du méthanol et on le sèche sous vide à 50°C. On obtient 3,7 g (63%); RMN (DMSO-d₆) δ 1,9 (s large, 3, CH₃), 4,73 (d, 1, J = 4 Hz, H en C₂), 4,95 (s large, 2), 5,0 (s, 1), 5,76 (d, 1, J = 4 Hz, H en C₃), 8,73 (s large, 2, -NH₂-HCl).