



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 205/08
C 07 D 403/04
C 07 D 413/04



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

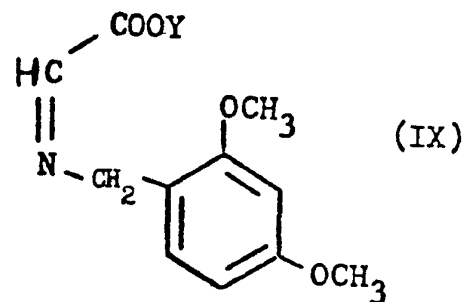
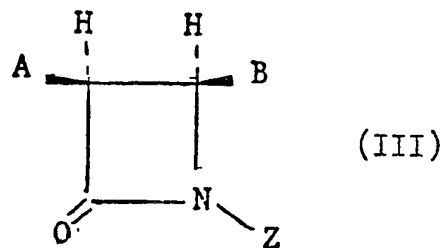
11

624 670

<p>21 Gesuchsnummer: 3792/80</p> <p>62 Teilgesuch von: 5572/76</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 04.05.1976</p> <p>30 Priorität(en): 05.05.1975 US 574225 29.10.1975 US 626686</p> <p>24 Patent erteilt: 14.08.1981</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 14.08.1981</p>	<p>73 Inhaber: SmithKline Corporation, Philadelphia/PA (US)</p> <p>72 Erfinder: John Gerald Gleason, Delran/NJ (US) Kenneth George Holden, Haddonfield/NJ (US) William Francis Huffman, Malvern/PA (US)</p> <p>74 Vertreter: Kirker & Cie, Genève</p>
---	---

54 Verfahren zum Herstellen eines Oxoazetidinderivates als stereospezifisches Zwischenprodukt für die Synthese von Cephalosporinen.

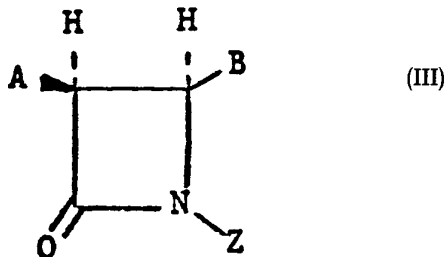
57 Verbindungen der Formel III



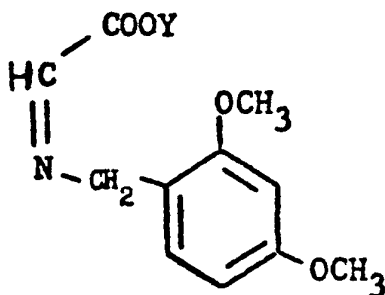
worin A, B und Z die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Zwischenprodukte zum Herstellen von Cephalosporinen. Zum Herstellen der cis-Form dieser Verbindungen der Formel III wird ein gemischtes Anhydrid oder das Säurehalogenid der Formel A-CH₂COOH mit einer Verbindung der Formel IX umgesetzt, in welcher Y einen niederen Alkylrest bedeutet. Der Rest Z der Verbindung der Formel III kann nachträglich oxidativ durch Wasserstoff ersetzt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III



in der A eine Azidogruppe oder die Gruppe der allgemeinen Formel $(R')_2N$ bedeutet, wobei R' ein Wasserstoffatom oder eine einwertige abspaltbare Acyl- oder Tritylgruppe oder das Acetessigsäuremethylesteraddukt darstellt oder die Reste R' zusammen eine zweiwertige abspaltbare Acyl- oder, zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, die 4,5-Diphenyl-4-oxazolin-2-on-3-ylgruppe bedeuten, B die Gruppe $COOY$ darstellt, wobei Y einen niederen Alkylrest bedeutet und Z die 2,4-Dimethoxybenzylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein gemischtes Anhydrid oder das Säurehalogenid einer Verbindung der allgemeinen Formel ACH_2COOH , in der A die vorstehende Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



in der Y die vorstehende Bedeutung hat, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass A die Azido-, Phthalimido- oder 4,5-Diphenyl-2-oxo-4-oxazolin-3-yl-Gruppe ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, zur Herstellung von cis-3-Azido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäuremethylester, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-iminoessigsäuremethylester mit einem gemischten Anhydrid der Azidoessigsäure umsetzt.

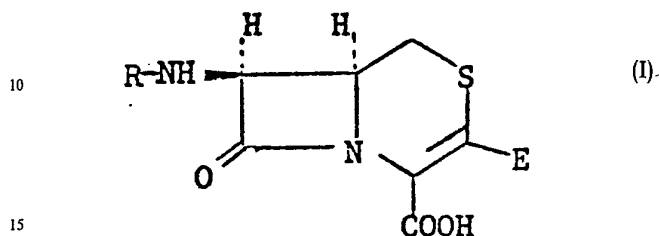
4. Verfahren nach Anspruch 2, zur Herstellung von cis-3-Phthalimido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäuremethylester, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-iminoessigsäuremethylester mit Phthalimidoacetylchlorid umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 2, zur Herstellung von cis-3-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-oxazolin-3-yl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester, dadurch gekennzeichnet, dass man N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-iminoessigsäuremethylester mit 4,5-Diphenyl-2-oxo-4-oxazolin-3-ylacetylchlorid umsetzt.

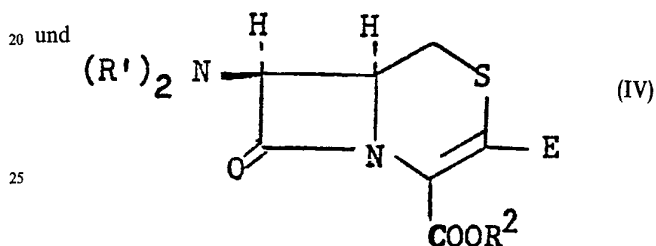
6. Verwendung einer nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 hergestellten Verbindung der Formel III zur Herstellung einer entsprechenden Verbindung, in der Z durch Wasserstoff ersetzt ist, dadurch gekennzeichnet, dass man in der Verbindung der Formel III die 2,4-Dimethoxybenzylgruppe durch Oxydation abspaltet.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Abspaltung mit Persulfationen durchführt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen eines stereospezifischen Zwischenproduktes der im Anspruch 1 definierten Formel III, welches für die Synthese von Cephalosporinen wertvoll ist. Das erfindungsgemässe Verfahren ist im Patentanspruch 1 definiert. Aus diesem Zwischenprodukt lassen sich Verbindungen der Formel I und IV herstellen

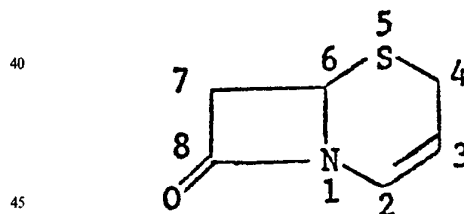


in der R einen Acylrest und E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Brommethyl- oder niedere Alkanoyloxymethylgruppe bedeutet.



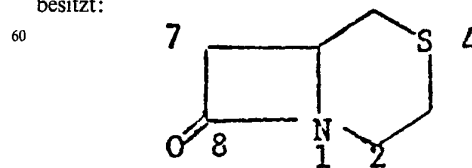
in der E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Brommethyl- oder niedere Alkanoyloxymethylgruppe, R^2 ein Wasserstoffatom oder eine abspaltbare Carboxylschutzgruppe und R' ein Wasserstoffatom oder eine einwertige abspaltbare Aminoschutzgruppe bedeutet, oder die beiden Reste R' zusammen eine zweiwertige Aminoschutzgruppe darstellen.

Die auf fermentativem Wege oder durch Ringerweiterung von Penicillinen erhältlichen Cephalosporine weisen alle das 8-Oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]-oct-2-en-Gerüst auf:



Verbindungen mit diesem Ringsystem sind Gegenstand intensiver Forschung und zahlreicher wissenschaftlicher Veröffentlichungen und Patente. Etwa acht Cephalosporine sind zur Zeit in die Therapie als Antibiotika eingeführt.

Analoge Ringsysteme, in denen das Ringschwefelatom in eine andere Stellung des sechsgliedrigen Ringes versetzt wurde, können nicht nach den gleichen Methoden erhalten werden, wie sie für die Cephalosporine bekannt sind. Zur Herstellung dieses Ringsystems sind ausschliesslich chemische Verfahren geeignet. Ein Ringsystem, dessen Herstellung mit unterschiedlichem Erfolgversucht wurde, ist das 8-Oxo-4-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]-octan, das die Trivialbezeichnung Isocephalosporin erhalten hat und folgende Formel besitzt:



Die Herstellung von 7 β -Phenylacetamido-7 α -methyl-6 α -H-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]-oct-2-en-2-carbonsäure und der entsprechenden 2,3-Dihydroverbindung sind in J. Chem. Soc. 1973,

S. 1321 beschrieben. Diese Verbindungen weisen nicht die 2,3-Doppelbindung auf, die vermutlich für die biologische Aktivität dieser Verbindungen erforderlich ist, und/oder sie besitzen eine 7 α -Methylgruppe, die in natürlichen Cephalosporinen fehlt. Von diesen beiden Verbindungen wurde berichtet, dass sie bei ihrer Prüfung in hoher Konzentration gegenüber drei Bakterienstämmen keine antibiotische Aktivität zeigten. In der vor-
 genannten Veröffentlichung ist auch ein Derivat mit trans-Konfiguration beschrieben, nämlich 7 α -Phenylacetamido-6 α -H-8-oxo-4-thia-1-aza-[4.2.0]-octan-2-carbonsäure. Auch diese Verbindung zeigte keine antibiotische Wirkung. Versuche zur Herstellung des Ringsystems ohne die Methylgruppe und mit der 2,3-Doppelbindung waren offenbar erfolglos. Weitere, erfolglose Versuche zur Herstellung derartiger Verbindungen sind in J. Chem. Soc. Perkin I, 1974, S. 2092, beschrieben.

Im Schweizer-Patent Nr. 623331 wird nun ein Verfahren angegeben, welches in einfacher Weise das Herstellen der obigen Verbindungen der Formel I ermöglicht. Als Vorstufe dazu dient das im Anspruch 1 definierte erfindungsgemässe Verfahren zum Herstellen von Produkten der Formel III. Dieses erfindungsgemässe Verfahren ist stereospezifisch, indem die Verbindungen der Formel III in der gewünschten cis-Form erhalten werden.

Der Ausdruck abspaltbare Aminschutzgruppe oder geschützte Aminogruppe ist ein in der Peptidchemie bekannter Ausdruck. Er bezieht sich auf Aminogruppen, die durch eine andere Gruppe geschützt oder maskiert sind und die nach darauffolgenden chemischen Umsetzungen unter Freisetzung der Aminogruppe wieder abgespalten werden können. In der Penicillin-, Cephalosporin- und Peptidchemie sind zahlreiche Gruppen für diesen Zweck bekannt. Beim erfindungsgemässen Verfahren handelt es sich um ein- oder zweiwertige Schutzgruppen. Die einwertige Gruppen sind Acylgruppen, wie zum Beispiel die Tert.-Butoxycarbonyl-, Trichloräthoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, p-Methoxybenzylcarbonyl-, Isobornyloxycarbonyl- und Tritylgruppe, oder das Acetessigsäuremethylesteraddukt. Zweiwertige Schutzgruppen sind auch Acylgruppen, wie die Phthaloylgruppe, oder die 4,5-Diphenyl-4-oxazolin-2-on-Gruppe. Die Abspaltung der Phthalimidogruppe erfolgt bekanntlich mit Hydrazin. Die Herstellung und Abspaltung der 4-Oxazolin-2-on-Gruppe ist in J. Org. Chem., Bd. 38, (1973), S. 3034 beschrieben. Die Art der verwendeten Schutzgruppe hängt von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise den anschliessenden chemischen Umsetzungen und den Bedingungen, unter denen die Schutzgruppe abgespalten werden soll.

Das wesentliche Produkt, das dem neuen Gerüst die 6,7-cis-Konfiguration verleiht, ist der cis-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-azido-4-oxazetidin-2-carbonsäuremethylester. Diese Verbindung wird durch Cycloaddition des bei der Kondensation von 2,4-Dimethoxybenzylamin und Glyoxylsäuremethylester erhaltenen Imins an ein gemischtes Anhydrid oder Säurehalogenid der Azidoessigsäure erhalten. Die Azidogruppe dieses Zwischenprodukts kann durch katalytische oder chemische Hydrierung, beispielsweise mit Zink und Essigsäure, zum 3-Aminoazetidin-derivat reduziert werden. Die Aminogruppe kann durch eine abspaltbare Aminschutzgruppe, wie die tert.-Butoxycarbonylgruppe, geschützt werden. Ein geschütztes 3-Aminoazetidin-derivat kann auch unmittelbar durch Substitution eines Glycinderivats mit geschützter Aminogruppe hergestellt werden. Beispielsweise kann 4,5-Diphenyl-2-oxo-4-oxazolin-3-ylessigsäure oder N-Phthalimidoessigsäure bei der Cyclisationsreaktion in gleicher Weise wie Azidoessigsäure unter Bildung des entsprechenden geschützten 3-Aminoazetidin-derivats verwendet werden.

Bei der Umsetzung von 2,4-Dimethoxybenzylamin (Chem. Ber., Bd. 101 (1968), S. 3623) mit Glyoxylsäuremethylester (Synthesis, (1972), S. 544), kann das Imin IX erhalten werden. Die Umsetzung dieses Imins mit dem gemischten Anhydrid von Trifluoressigsäure und Azidoessigsäure (Tetrahedron Lett. (1973), S. 2319) liefert den cis-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-azido-4-oxo-2-azetidin-carbonsäuremethylester der Formel III. Diese Umsetzung kann

zweistufig durchgeführt werden. In der ersten Stufe wird das gemischte Anhydrid hergestellt, das hierauf zu einer Lösung des Imins gegeben wird. Bei einem einstufigen Verfahren wird die Azidoessigsäure zu einer Lösung des Imins gegeben, und sodann wird Trifluoressigsäureanhydrid zugesetzt. Auf die gleiche Weise können andere Glyoxylsäureester, wie der Äthyl- oder Propylester, verwendet werden.

Man kann die 2,4-Dimethoxybenzylgruppe durch Oxidation abspalten. Beispielsweise wird bei der Behandlung von N-(2,4-Dimethoxybenzyl)- β -lactam mit Kaliumpersulfat das freie β -Lactam erhalten. Diese Umsetzung wird in Gegenwart von Dinatriumhydrogenphosphat durchgeführt. Bei einigen Derivaten wird der pH-Wert vorzugsweise auf 5 bis 6 eingestellt, um die Ausbeute zu verbessern. Es wurde festgestellt, dass unter diesen Bedingungen die Benzylgruppe nicht wie die Dimethoxybenzylgruppe abgespalten wird.

Die Ausgangsverbindungen für das erfindungsgemässe Verfahren sind entweder Handelsprodukte oder werden nach bekannten Verfahren hergestellt.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Vorschrift A:

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)iminoessigsäuremethylester

Ein Gemisch von 16,82 g (0,101 Mol) 2,4-Dimethoxybenzylamin und wasserfreiem Magnesiumsulfat in 150 ml Methylenchlorid wird bei 25°C mit einer Lösung von 10,05 g (0,114 Mol) Glyoxylsäuremethylester in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Das Gemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, sodann filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt das Imin als dunkelorange gefärbte Schmiere.

Vorschrift B:

4,5-Diphenyl-2-oxo-4-oxazolin-3-ylacetylchlorid

Ein Gemisch von 2,1 g (7,1 mMol) 4,5-Diphenyl-2-oxo-4-oxazolin-3-ylessigsäure (J. Org. Chem., Bd. 38 (1973), S. 3034), 5 ml Thionylchlorid und 20 ml Methylenchlorid wird 2½ Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Stehen. Das Produkt wird mit einem Gemisch von Diäthyläther und Hexan digeriert. Ausbeute 2,0 g der Titelverbindung vom F. 104 bis 112°C.

Beispiel 1:

cis-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-azido-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester

Method A

Eine Lösung von 15,1 g (0,149 Mol) Azidoessigsäure in 130 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird bei 0°C im Eisbad tropfenweise mit 21,0 ml (0,15 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Das Gemisch wird 15 Minuten bei 0°C gerührt und sodann tropfenweise mit 20,8 ml (0,15 Mol) Triäthylamin versetzt. Danach wird das Gemisch weitere 45 Minuten gerührt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch unter Argon als Schutzgas in einen Zugabetrichter überführt, der von aussen mit Trockeneis gekühlt wird. Der Zugabetrichter wird auf einen Kolben aufgesetzt, der das in Vorschrift A hergestellte Produkt, 200 ml wasserfreies Methylenchlorid und 20,8 ml (0,15 Mol) Triäthylamin enthält. Die Lösung des gemischten Anhydrids wird tropfenweise aus dem Zugabetrichter zur Lösung des Imins bei 0°C eingetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Danach wird das dunkle Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter überführt, mit Wasser, wässriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Hierauf werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wird an 300 g Kieselgel (Korngrösse 63 bis 210 μ) chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft. Es hinterbleibt ein weisslicher Feststoff,

der durch Digerieren mit Diäthyläther weiter gereinigt wird. Ausbeute 14,45 g (45% d. Th.) der Titelverbindung als weisser Feststoff. Die Dünnschichtchromatographie an einer Kieselgel GF-Platte mit dem System Benzol: Äthylacetat (1:1) liefert einen R_f -Wert von 0,64. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan schmilzt die analysenreine Verbindung bei 82 bis 84°C.

Methode B

Eine Lösung von 1,6 g (9,55 mMol) Dimethoxybenzylamin in 5 ml Methylenchlorid wird bei 0°C rasch zu einer Lösung von 1,06 g (10 mMol) frisch destilliertem Glyoxylsäuremethylester in 15 ml Methylenchlorid gegeben. Es erfolgt eine schwach exotherme Reaktion, und es treten Wassertröpfchen auf. Nach Zugabe von 5 g Magnesiumsulfat wird das Gemisch 2 Stunden bei 0°C gerührt. Sodann werden nochmals 1,0 g frisches Magnesiumsulfat zugegeben, hierauf wird das Magnesiumsulfat unter Argon als Schutzgas abfiltriert und mit möglichst wenig Methylenchlorid ausgewaschen.

Eine Lösung von 3,8 g (36 mMol) Azidoessigsäure (im Hochvakuum 3 Stunden behandelt) in 125 ml Methylenchlorid wird unter Kühlung mit 10,6 ml (76 mMol) Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 3 g Magnesiumsulfat wird das Gemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, unter Argon als Schutzgas filtriert und mit 25 ml Methylenchlorid gewaschen.

Die Azidoessigsäurelösung wird bei 0°C zum Imin gegeben. Mit Methylenchlorid wird das Gemisch auf 200 ml aufgefüllt. Die Lösung wird unter Argon als Schutzgas auf 0°C abgekühlt und langsam innerhalb 30 Minuten unter kräftigem Rühren und Kühlen mit 5,3 ml (38 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Danach wird das Gemisch eine weitere Stunde bei 0°C gerührt, sodann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und in einen Scheidetrichter überführt, dort mit Wasser, 5prozentiger Natriumbicarbonatlösung, 2prozentiger Phosphorsäure und 5prozentiger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über einem Gemisch von Magnesiumsulfat und Aktivkohle getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Filtrat zweimal mit Aktivkohle behandelt und sodann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in möglichst wenig Diäthyläther gelöst und bei -20°C zur Kristallisation stehengelassen. Die Kristalle werden isoliert und mit kaltem Diäthyläther gewaschen. Ausbeute 1,9 g (64% d. Th.) der Titelverbindung vom F. 79 bis 80,5°C.

Beispiel 2:

cis-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-phthalimido-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester

5,01 g (0,03 Mol) 2,4-Dimethoxybenzylamin und 3,17 g (0,036 Mol) Glyoxylsäuremethylester werden gemäss Vorschrift A kondensiert. Die Umsetzung wird jedoch 2 Stunden bei 0 bis 5°C durchgeführt. Das erhaltene Imin wird in 800 ml Methylenchlorid gelöst und in einem Eisbad abgekühlt. Nach Zugabe von 5,4 ml Triäthylamin wird tropfenweise eine Lösung von 7,54 g (0,0338 Mol) N-Phthalimidoacetylchlorid (J. Am. Chem. Soc., Bd. 71 (1949), S. 1856) in 80 ml Methylenchlorid zugegeben. Danach wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden gerührt. Hierauf wird die Lösung eingedampft und der Rückstand mit Wasser, verdünnter

Salzsäure und verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Lösung wird getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt die Titelverbindung, die mit Diäthyläther digeriert wird. Ausbeute 6,4 g (50% d. Th.).

Beispiel 3:

cis-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-(4,5-diphenyl-2-oxo-4-oxazolin-3-yl)-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester

1,43 g des nach Vorschrift A hergestellten Imins werden in 13 ml wasserfreiem Methylenchlorid und 1 ml Triäthylamin gelöst und in einem Eisbad abgekühlt. Innerhalb 10 Minuten werden 2,0 g (6,4 mMol) des gemäss Vorschrift B hergestellten Säurechlorids in 10 ml Methylenchlorid zugegeben. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und 5prozentiger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der rote ölige Rückstand wird an 60 g Kieselgel mit 5% Äthylacetat enthaltendem Chloroform als Laufmittel chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft. Es hinterbleiben 2,37 g der Titelverbindung.

Beispiel 4:

cis-3-tert.-Butoxycarbonylamino-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester

Eine Lösung von 10,5 g (26,7 mMol) 3-tert.-Butoxycarbonylamino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester in 500 ml Acetonitril wird mit Argon entgast und auf 80°C erwärmt. Sodann wird innerhalb 1 Stunde eine entgaste Lösung von 15 g (55,5 mMol) Kaliumpersulfat und 7,5 g (28 mMol) Dinatriumhydrogenphosphat in 150 ml Wasser in 5 Anteilen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 3 Stunden unter Argon als Schutzgas auf 80 bis 85°C erwärmt und gerührt, bis sämtliche Ausgangsverbindungen umgesetzt und dünnstschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar sind. Hierauf wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, unter vermindertem Druck eingedampft und mit einem Gemisch von Äthylacetat und Wasser durchgeschüttelt. Der Äthylacetatextrakt wird mit verdünnter Salzsäure, wässriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch von Benzol und Äthylacetat (1:1) chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert. Ausbeute 2,0 g (31% d. Th.) der Titelverbindung. Eine weniger reine Fraktion aus der Chromatographiesäule wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert. Es werden weitere 0,5 g der Titelverbindung erhalten. Die Gesamtausbeute beträgt 38% d. Th.

Beispiel 9

Bei der Umsetzung der Produkte der Beispiele 1, 2 und 3 mit Kaliumpersulfat und Dinatriumhydrogenphosphat gemäss Beispiel 4 werden folgende Produkte erhalten:

cis-3-Azido-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester, F. 77 bis 78°C (72% d. Th.);

cis-3-Phthalimido-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester, (40% d. Th.);

cis-3-(4,5-Diphenyl-2-oxo-4-oxazolin-3-yl)-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester, (32% d. Th.).