



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 513/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

11

627 475

21 Gesuchsnummer: 3793/80

62 Teilgesuch von: 5572/76

22 Anmeldungsdatum: 04.05.1976

30 Priorität(en): 05.05.1975 US 574225
29.10.1975 US 626686

24 Patent erteilt: 15.01.1982

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.01.1982

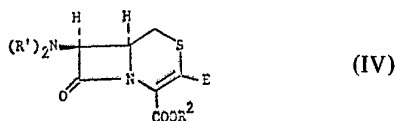
73 Inhaber:
SmithKline Corporation, Philadelphia/PA (US)

72 Erfinder:
John Gerald Gleason, Delran/NJ (US)
Kenneth George Holden, Haddonfield/NJ (US)
William Francis Huffman, Malvern/PA (US)

74 Vertreter:
Kirker & Cie, Genève

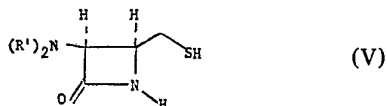
54 Verfahren zum Herstellen von Cephemverbindungen als Zwischenprodukte für die Synthese von Cephalosporinen.

57 Verbindungen der Formel

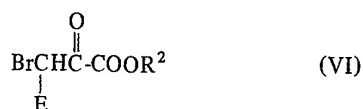


worin E, R' und R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind als Zwischenprodukte zur Synthese von Cephalosporinen verwendbar.

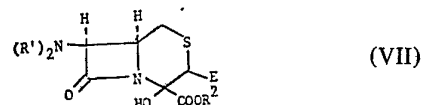
Sie werden hergestellt, indem man Verbindungen der Formel



mit Verbindungen der Formel



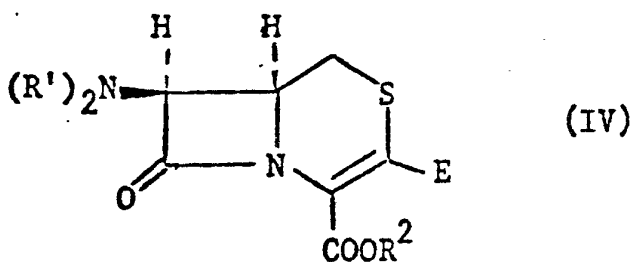
zu Verbindungen der Formel



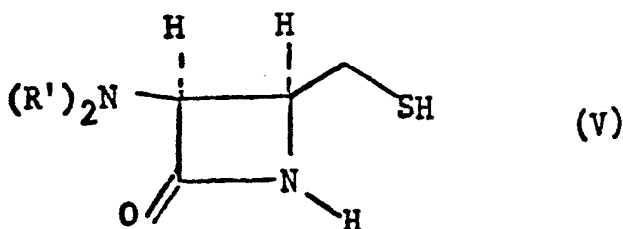
umsetzt und die erhaltenen Verbindungen mit Dehydratisierungsmitteln behandelt. Gegebenenfalls können Amino- und Carboxylschutzgruppen aus den Verbindungen der Formel IV abgespalten werden.

PATENTANSPRÜCHE

1) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV



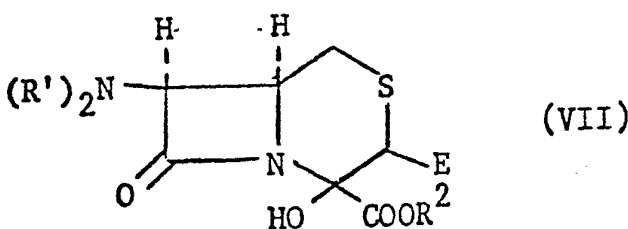
in der E ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R² eine abspaltbare Estergruppe und ein Rest R' ein Wasserstoffatom und der andere eine einwertige abspaltbare Acyl- oder Tritylgruppe oder das Acetessigsäuremethylesteraddukt darstellen oder die Reste R' zusammen eine zweiwertige abspaltbare Acyl- oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, die 4,5-Diphenyl-4-oxazolin-2-on-3-ylgruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man (1) eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R' die vorstehende Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



in der E und R² die vorstehende Bedeutung haben, zur Verbindung der allgemeinen Formel VII



umsetzt, und

(2) die erhaltene Verbindung mit einem Dehydratisierungsmittel behandelt.

2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass E ein Wasserstoffatom ist und als Dehydratisierungsmittel Trifluoressigsäureanhydrid, Thionylchlorid oder Methansulfonylanhydrid verwendet wird.

3) Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe (R')₂N die tert.-Butoxycarbonylamino-Gruppe und R² die Trichloräthyl-, Benzhydryl- oder tert.-Butylgruppe ist.

4) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass E eine Methylgruppe ist und als Dehydratisierungsmittel Trifluoressigsäureanhydrid, Thionylchlorid oder Methansulfonylanhydrid verwendet wird.

5) Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe (R')₂N die tert.-Butoxycarbonylamino-Gruppe und R² eine Benzhydryl- oder tert.-Butylgruppe ist.

6) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der E und R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und beide R' Wasserstoffatome bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV, in der E und R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und ein Rest R' ein Wasserstoffatom und der andere eine einwertige abspaltbare Acylgruppe bedeuten, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 1 herstellt und anschliessend die Acylgruppe R' hydrolysiert.

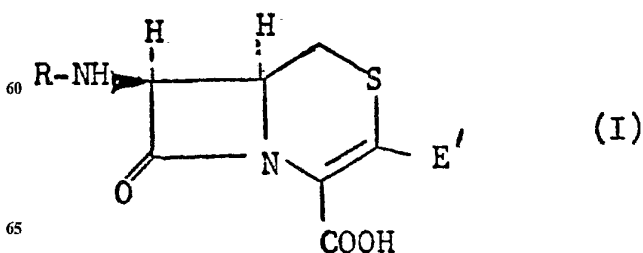
7) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der E und R' die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R² ein Wasserstoffatom ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV, in der E, R² und R' die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 1 herstellt und anschliessend die Gruppe R² hydrolysiert.

8) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der E und R' die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R² ein Wasserstoffatom ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV, in der E, R² und R' die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 1 herstellt und anschliessend die Gruppe R² hydrogenolysiert.

9) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der E die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und R² und R' ausschliesslich Wasserstoffatome sind, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV, in der E und R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und ein Rest R' ein Wasserstoffatom und der andere eine einwertige abspaltbare Acylgruppe bedeuten, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 1 herstellt und anschliessend die Acylgruppe R' und die Estergruppe R² hydrolysiert.

10) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in der E die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und R² und R' ausschliesslich Wasserstoffatome sind, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV, in der E und R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und ein Rest R' ein Wasserstoffatom und der andere eine einwertige abspaltbare Acylgruppe bedeuten, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 1 herstellt und anschliessend die Acylgruppe R' hydrolysiert und die Estergruppe R² hydrogenolysiert.

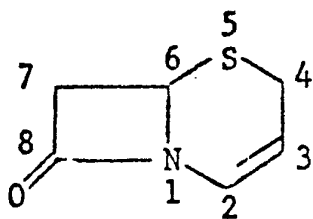
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Zwischenprodukten der im Anspruch 1 definierten Formel IV, welche in der Synthese von Cephalosporinen nützlich sind. Diese Cephalosporine besitzen die Formel I



in der R einen Acylrest, ausgenommen die Phenylacetylgruppe und E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Brom-

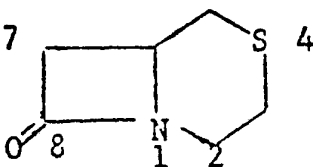
methyl- oder niedere Alkanoyloxymethylgruppe bedeutet.

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:



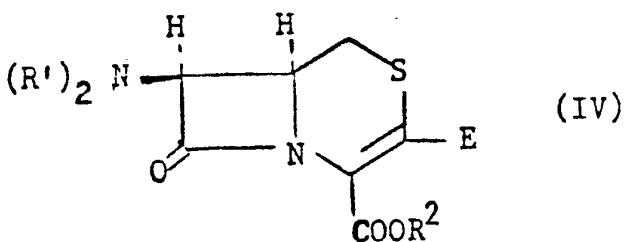
Verbindungen mit diesem Ringsystem sind Gegenstand intensiver Forschung und zahlreicher wissenschaftlicher Veröffentlichungen und Patente. Etwa acht Cephalosporine sind zur Zeit in die Therapie als Antibiotika eingeführt.

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 Erfolg versucht 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 Bakterienstämme keine antibiotische Aktivität zeigten. In der vorgenannten Veröffentlichung ist auch ein Derivat mit trans-Konfiguration beschrieben, nämlich 7 α -Phenyl-acetamido-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.

Die Erfindung bezweckt die Herstellung von Zwischenprodukten der Formel IV

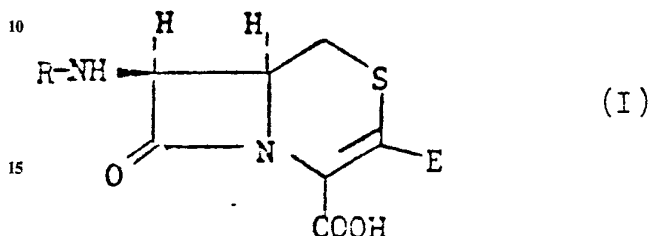


in der E, R² und R' die in den Ansprüchen 1 bzw. 6 bis 10 angegebenen Bedeutungen haben.

Die erfindungsgemässen Verfahren sind in den gleichen Ansprüchen definiert.

Die Ausgangsstoffe der Formeln V und VI können in der im Patent Nr. 62331 beschriebenen Weise erhalten werden.

- 5 Die Zwischenprodukte der Formel IV dienen vorzugsweise zum Herstellen von 7 β -Acylamino-6 α H-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I



in der R einen Acylrest und E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Brommethyl- oder niedere Alkanoyloxymethylgruppe bedeutet, nach dem in Patent Nr. 62331 angegebenen Verfahren.

Nach dem Verfahren nach Anspruch 1 wird das neue Ringsystem durch eine Cyclisation der Mercaptomethylverbindung mit einem Brombrenztraubensäurederivat gebildet. Das entstandene Produkt enthält eine Hydroxylgruppe in der α -Stellung zur Carboxylgruppe. Durch Dehydratisierung dieser Hydroxylgruppe wird eine Doppelbindung in die 2,3-Stellung analog der Cephalosporin-Reihe eingeführt.

Vorzugsweise wird die Dehydratisierung mit Thionylchlorid und Pyridin oder Trifluoressigsäureanhydrid durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV existieren in der cis-Konfiguration in der 6- und 7-Stellung. Die Verbindungen können auch als optische Isomeren vorliegen.

35 Der Ausdruck «abspaltbare Aminogruppe» 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, z. B. die tert.-But-oxycarbonyl-, Trichloräthoxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl-, p-Methoxybenzylcarbonyl-, Isobornyloxycarbonyl- und Tritylgruppe, oder das Acetessigsäuremethylesteraddukt.

Zweiwertige Schutzgruppen sind auch Acylgruppen wie die Phthaloylgruppe oder die 4,5-Diphenyl-4-oxazolin-2-ongruppe. 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.

Die Beispiele erläutern die Erfindung

Vorschrift A

60 Brombrenztraubensäureester

Eine Lösung von 3,3 g (37,5 mMol) Brenztraubensäure und 7,9 g (37,5 mMol) Chlorameisensäuretrichloräthylester in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 0°C tropfenweise mit 0,6 ml Pyridin versetzt. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit 5prozentiger Salzsäure gewaschen, über Magnesium-

sulfat getrocknet, eingedampft und unter vermindertem Druck destilliert. Ausbeute 4,0 g (50% d. Th.) Brenztraubensäuretrichloräthylester vom Kp. 75 bis 82 °C/17 Torr.

3,7 g (17 mMol) Brenztraubensäuretrichloräthylester werden auf 65 °C erwärmt und innerhalb 1 Stunde tropfenweise mit 1,1 ml (17 mMol) Brom versetzt. Während der Bromzugabe wird Kohlendioxid durch das Reaktionsgemisch geleitet, um den entstandenen Bromwasserstoff abzutrennen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und unter vermindertem Druck destilliert. Ausbeute 1,8 g Brombrenztraubensäuretrichloräthylester vom Kp. 74 bis 77 °C/0,01 Torr.

Brombrenztraubensäure wird mit Diphenyldiazomethan umgesetzt. Es wird der Brombrenztraubensäurebenzhydriylester erhalten.

Der tert.-Butylester wird nach üblichen Methoden durch Umsetzung von O-tert.-Butyl-N,N'-diisopropylpseudoharnstoff (Ann. Chem, Bd. 597 (1955), S. 235) mit Brombrenztraubensäure hergestellt.

Vorschrift B

3-Brom-2-ketobuttersäureester

Eine Lösung von 1,30 g (7,35 mMol) 3-Brom-2-ketobuttersäure in 15 ml wasserfreiem Benzol wird unter Argon als Schutzgas und unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 1,85 g (9,6 mMol) Diphenyldiazomethan in 15 ml wasserfreiem Benzol versetzt. Die Zugabe der Diazoverbindung wird fortgesetzt, bis eine schwach rote Farbe bestehen bleibt. Dies dauert etwa 30 Minuten. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der gelbe ölige Rückstand in Diäthyläther gelöst. Die Ätherlösung wird filtriert und eingedampft. Es werden 3,12 g roher Benzhydriylester erhalten. Durch Chromatographie an Kieselgel und Eluieren mit Benzol werden nach dem Eindampfen des Eluats 2,43 g (95% d. Th.) reiner 3-Brom-2-ketobuttersäurebenzhydriylester als gelbes Öl erhalten.

Eine Lösung von 1,6 g (8,85 mMol) 3-Brom-2-ketobuttersäure und 7 g (4 Äquivalente) O-tert.-Butyl-N,N'-diisopropylpseudoharnstoff in 14 ml Methylenchlorid wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch filtriert, das Filtrat mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel und mit Benzol als Laufmittel chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft. Ausbeute 1 g (45% d. Th.) 3-Brom-2-ketobuttersäure-tert.-butylester.

Beispiel 1

7β-tert.-Butoxycarbonylamino-6αH-2-hydroxy-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-carbonsäuretrichloräthylester

Eine Suspension von 122 mg (0,52 mMol) cis-3-tert.-Butoxy-carbonylamino-4-oxo-2-mercaptomethylazetidin in 20 ml Methylenchlorid wird mit 156 mg (0,52 mMol) Brombrenztraubensäuretrichloräthylester und anschliessend bei 0 °C mit 50 µLiter Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 5 ml Methanol wird die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst, mit verdünnter Salzsäure, 5prozentiger wässriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch von Äthylacetat und Benzol (1 : 2) chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft. Ausbeute 80 mg (35% d. Th.) der Titelverbindung als Diastereomergemisch.

Beispiel 2

7β-Amino-6αH-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretrichloräthylester

Methode A:

Eine Lösung von 70 mg (0,156 mMol) des Produkts von Beispiel 1 in 3 ml wasserfreiem Äthylacetat wird mit 0,2 ml Pyridin und 150 mg Methansulfonylanhydrid versetzt. Das Gemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann mit Wasser verdünnt. Die wässrige Lösung wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit verdünnter Salzsäure und 5prozentiger wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und sodann getrocknet. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch von Benzol und Äthylacetat (80 : 20) als Laufmittel chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft. Ausbeute 50 mg eines Gemisches von cis-7-tert.-Butoxycarbonylamino-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretrichloräthylester und des 7-Methylsulfonylamino-Derivats. Eine Trennung der Produkte vor der nachfolgenden Abspaltung der Schutzgruppe ist nicht erforderlich.

Das Gemisch wird in 2 ml Methylenchlorid gelöst, auf 0 °C abgekühlt und 30 Minuten bei 0 °C mit 0,5 ml Trifluoressigsäure behandelt. Die Lösung wird sodann mit 5prozentiger wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Der salzsaure Extrakt wird neutralisiert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird getrocknet und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diäthyläther angesäuert. Es wird das Hydrochlorid der Titelverbindung abfiltriert.

Methode B:

Eine Lösung von 150 mg des Produktes von Beispiel 1 in 4 ml Äthylacetat wird mit 150 µLiter Pyridin versetzt, auf -10 °C abgekühlt, mit 50 µLiter Thionylchlorid versetzt und 1 Stunde gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit 5prozentiger wässriger Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Produkt wird gereinigt und gemäss Methode A die Schutzgruppe abgespalten.

Beispiel 3

Bei der Umsetzung von cis-3-tert.-Butoxycarbonylamino-4-oxo-2-mercaptomethylazetidin mit Brombrenztraubensäurebenzhydriylester gemäss Beispiel 1 wird der 7β-tert.-Butoxycarbonylamino-6αH-2-hydroxy-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-carbonsäurebenzhydriylester erhalten. Die Dehydratisierung nach einer der in Beispiel 2 beschriebenen Methoden liefert den 7β-tert.-Butoxycarbonylamino-6αH-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäurebenzhydriylester.

In ähnlicher Weise werden bei Verwendung von Brombrenztraubensäure-tert.-butylester die vorstehend genannten Verbindungen in Form ihrer tert.-Butylester erhalten.

Beispiel 4

7β-Amino-6αH-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure

Methode A:

Eine Lösung von 43 mg (0,1 mMol) cis-7-tert.-Butoxycarbonylamino-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-trichloräthylester in 6 ml Dimethylformamid und 6 ml Essigsäure wird innerhalb 90 Minuten mit 250 mg (3,8 mMol) Zinkstaub versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden kräftig gerührt und sodann mit 50 ml Wasser verdünnt. Hierauf wird das Gemisch mit verdünnter Salzsäure angesäuert, filtriert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit 5prozentiger wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Produkt wird gereinigt und gemäss Methode A die Schutzgruppe abgespalten.



natlösung extrahiert. Die Natriumbicarbonatlösung wird angesäuert und erneut mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit wässriger Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält die cis-7-tert.-Butoxycarbonylamino-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-carbonsäure.

Das Produkt wird in Methylenchlorid gelöst und gemäss Beispiel 29 mit Trifluoressigsäure behandelt. Danach wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit Diäthyläther digeriert. Es wird die Titelverbindung in Form des Salzes mit der Trifluoressigsäure erhalten. Das Salz wird in Wasser gelöst und mit einem basischen Ionenaustauscherharz behandelt, bis ein konstanter pH-Wert erhalten wird. Nach dem Abfiltrieren des Ionenaustauschers wird die wässrige Lösung gefriergetrocknet. Es hinterbleibt die Titelverbindung.

Methode B:

Die Äthylacetatlösung des in Beispiel 2 erhaltenen cis-7β-Amino-6αH-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäuretrichloräthylesters wird mit Essigsäure und Zinkstaub nach der vorstehend beschriebenen Methode A behandelt. Nach 3stündigem Rühren wird die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 angesäuert, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rück-

stand wird gemäss Methode A mit einem basischen Ionenaustauscher behandelt. Es wird die Titelverbindung erhalten.

Methode C:

- 5 Eine Lösung von 1 mMol des 7β-tert.-Butoxycarbonylamino-6αH-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäurebenzhydrylester in Methylenchlorid wird gemäss Beispiel 2 mit Trifluoressigsäure bei 0 °C behandelt. Es werden die beiden Schutzgruppen abgespalten und es wird die
10 Titelverbindung erhalten.

Beispiel 5

Bei Verwendung von cis-3-tert.-Butoxycarbonylamino-4-oxo-2-mercaptomethylazetidin werden die Benzhydryl- und
15 tert.-Butylester der 7β-tert.-Butoxycarbonylamino-6αH-2-hydroxy-3-methyl-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-carbonsäure erhalten.

Diese Ester werden mit Trifluoressigsäureanhydrid oder mit den anderen, in Beispiel 2 genannten Dehydratisierungsmitteln behandelt. Es wird der entsprechende Benzhydryl- und tert.-Butylester der 7β-tert.-Butoxycarbonyl-amino-6αH-3-methyl-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure erhalten.

Die Behandlung der vorgenannten Ester mit Trifluoressigsäure liefert die 7β-Amino-6αH-3-methyl-8-oxo-4-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure.