



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **391 469 B**

(12)

## PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1768/85

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07D 277/40**  
**C07D 277/42**

(22) Anmeldetag: 14. 6.1983

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 4.1990

(45) Ausgabetag: 10.10.1990

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 2197/83

(30) Priorität:

17. 6.1982 JP 103108/82 beansprucht.  
17. 6.1982 JP 103109/82 beansprucht.  
6. 5.1983 JP 78201/83 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.  
TOKIO (JP).

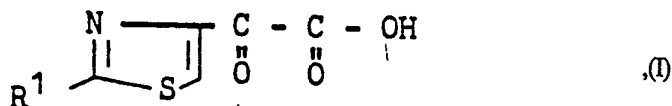
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES NEUEN 2-AMINOTHIAZOL-DERIVATES

(57) Herstellung eines neuen Zwischenprodukts für die Herstellung eines 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-glyoxylsäure-Derivats oder eines Salzes desselben, welche für die Herstellung von Cephalosporin-Antibiotika brauchbar sind.

AT 391 469 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Zwischenprodukten für die Herstellung eines 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-glyoxylsäure-Derivats oder eines Salzes desselben.  
2-(2-Aminothiazol-4-yl)-glyoxylsäure-Derivate der folgenden, allgemeinen Formel oder Salze derselben

5



10

wobei R<sup>1</sup> für eine Aminogruppe steht, welche geschützt sein kann, stellen brauchbare Ausgangsmaterialien für die Herstellung verschiedener Cephalosporin-Antibiotika dar. Als Verfahren zur Herstellung dieser Ausgangsverbindungen sind bekannt:

15

(1) ein Verfahren, bei dem ein Ester von 2-[2(geschützt oder ungeschützt)-Aminothiazol-4-yl]-essigsäure mit Selendioxid oder Kaliumpermanganat oxidiert wird (JA-OS 125 190/77 oder 5 193/78), und

20

(2) ein Verfahren, bei dem ein Ester der Acetylglyoxylsäure halogeniert wird, das resultierende Halogenierungsprodukt mit Thioharnstoff umgesetzt wird und anschließend das Reaktionsprodukt hydrolysiert wird (JA-OS 112 895/78 und 154 785/79).

25

Von den Erfindern wurden umfangreiche Untersuchungen durchgeführt mit dem Ziel, ein neues Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines Salzes derselben zu schaffen. Dabei wurde von den Erfindern ein neues Herstellungsverfahren entwickelt, welches in der Anmeldung AT-380 877 beschrieben wird, und ein Verfahren zur Herstellung eines neuen Zwischenproduktes gefunden.

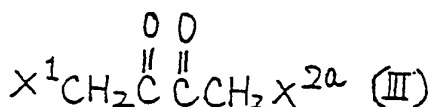
30

Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung dieses Zwischenproduktes für die Verwendung in obigem Herstellungsverfahren.

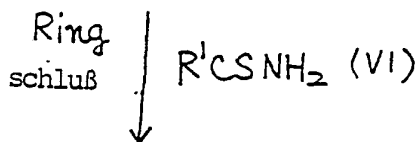
Die Erfindung wird im folgenden im Detail erläutert.

Die vorliegende Erfindung betrifft das folgende Verfahren:

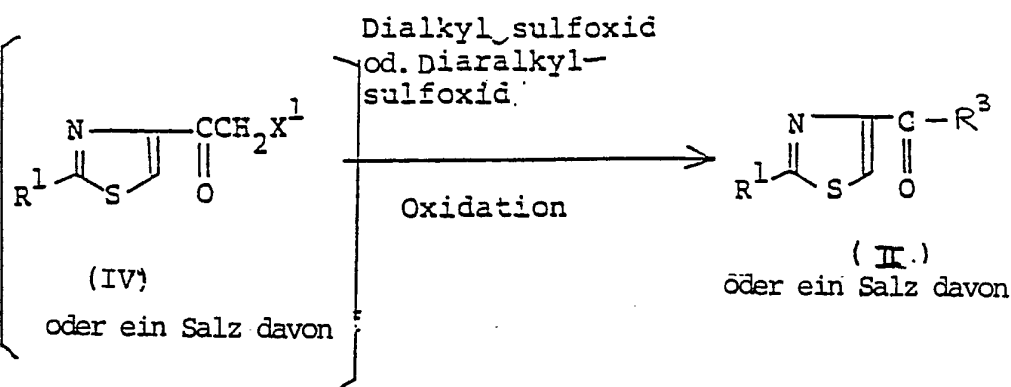
35



40



45



50

55

worin R<sup>1</sup> für eine Aminogruppe steht, die geschützt sein kann; R<sup>2</sup> eine Alkylgruppe oder eine Aralkylgruppe bedeutet; R<sup>3</sup> eine Monohalogenmethyl-, eine Alkylthiocarbonyl- oder eine Aralkylthiocarbonylgruppe bedeutet und X<sup>1</sup> und X<sup>2a</sup>, welche gleich oder verschieden sein können, Halogenatome darstellen.

60

Schutzgruppen für die Aminogruppe R<sup>1</sup> umfassen alle Gruppen, welche herkömmlicherweise als Amino-Schutzgruppen verwendet werden können. Speziell können beispielsweise verwendet werden: leicht entfernbar

Acylgruppen, wie Trichloräthoxycarbonyl, Tribromäthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Toluolsulfony, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, o-Brombenzyloxycarbonyl, (Mono-, Di-, Tri)-chloracetyl, Trifluoracetyl, Formyl, tert.Amyloxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-(Phenylazo)-benzyloxycarbonyl, 4-(4-Methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl, (Pyridin-1-oxid-2-yl)-methoxycarbonyl, 2-Furyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Phthaloyl, Succinyl, 1-Adamantylloxycarbonyl, 8-Chinolyloxycarbonyl und dergl. Ferner können andere leicht entfernbar Gruppen verwendet werden, wie Trityl, o-Nitrophenylsulfenyl, 2,4-Dinitrophenylsulfenyl, 2-Hydroxybenzyliden, 2-Hydroxy-5-chlorbenzyliden, 2-Hydroxy-1-naphthylmethylen, 3-Hydroxy-4-pyridylmethylen, 1-Methoxycarbonyl-2-propyliden, 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, 3-Äthoxycarbonyl-2-butyliden, 1-Acetyl-2-propyliden, 1-Benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-Methoxyphenyl)-carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-Methoxyphenyl)-carbamoyl]-2-propyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclohexyliden, 2-Äthoxycarbonylcyclopentyliden, 2-Acetylcyclohexyliden, 3,3-Dimethyl-5-oxocyclohexyliden, (Di-, Tri)-alkylsilylgruppen und dergl.

Als Monohalogenmethylgruppe für  $R^3$  können beispielsweise eine Chlormethylgruppe, eine Brommethylgruppe, eine Jodmethylgruppe und dergl. verwendet werden. Als Alkylthiocarbonylgruppe kommen beispielsweise eine Methylthiocarbonylgruppe, eine Äthylthiocarbonylgruppe, eine n-Propylthiocarbonylgruppe und dergl. und als Aralkylthiocarbonylgruppe beispielsweise eine Benzylthiocarbonylgruppe und dergl. in Betracht.

Das Salz der Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (I) umfaßt Salze an der Aminogruppe. Als Salze an der Aminogruppe können beispielsweise verwendet werden: Salze mit einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder dergl.; Salze mit einer organischen Carbonsäure, wie Oxalsäure, Ameisensäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder dergl.; oder Salze mit einer Sulfonsäure, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, 1- oder 2-Naphthalinsulfonsäure oder dergl.

Als Halogenatom für  $X^1$  und  $X^{2a}$  können beispielsweise verwendet werden: ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, ein Jodatom und dergl.

Als Alkylgruppe für  $R^2$  kommen beispielsweise in Frage: niedrigere Alkylgruppen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl und dergl., und als die Aralkylgruppe für  $R^2$  können beispielsweise Ar-niederalkylgruppen, wie eine Benzylgruppe und dergl., verwendet werden.

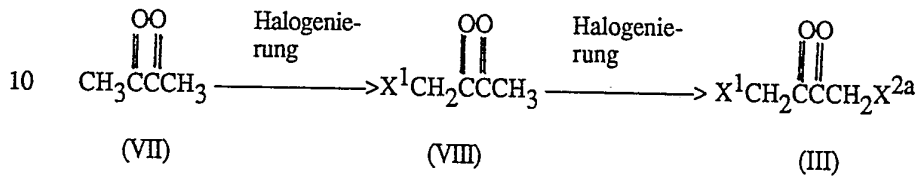
Um eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) oder ein Salz derselben durch Umsetzung eines 1,4-Dihalogenbutan-2,3-dions, z. B. 1-Brom-4-chlorbutan-2,3-dion, mit einem Thiohamstoff der allgemeinen Formel (VI) zu erhalten, wird die Umsetzung in Gegenwart eines Lösungsmittels, das gegenüber der Reaktion inert ist, z. B. ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder dergl., ein Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder dergl., ein Amid, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Hexamethylphosphoramid oder dergl., oder ein Lösungsmittelgemisch derselben oder ein gemischtes Lösungsmittel aus einem oder mehreren derselben und Wasser, durchgeführt. Die eingesetzte Menge des Thiohamstoffs der allgemeinen Formel (VI) kann 0,90 Mol oder mehr/Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (III) betragen und besonders bevorzugt sind 0,95 bis 1,00 Mol/Mol der Verbindung. Diese Ringschlußreaktion verläuft gewöhnlich innerhalb von 5 min bis 20 h bei einer Reaktionstemperatur von -50 bis 10°C vollständig ab.

Die Umsetzung zur Herstellung einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (V) oder eines Salzes derselben aus einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (IV) oder eines Salzes derselben wird durchgeführt, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (IV) oder ein Salz derselben mit einem Dialkylsulfoxid, wie Dimethylsulfoxid, Diäthylsulfoxid, Di-n-propylsulfoxid oder dergl., oder mit einem Diaralkylsulfoxid, wie Dibenzylsulfoxid oder dergl., in einem Lösungsmittel, welches unter den Reaktionsbedingungen inert ist, z. B. ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder dergl., ein Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder dergl., ein Amid, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Hexamethylphosphoramid oder dergl., oder ein Lösungsmittelgemisch derselben, umsetzt. Das Dialkylsulfoxid oder das Diaralkylsulfoxid wird vorzugsweise in einer Menge von 2,0 Mol oder mehr und besonders bevorzugt 3,0 bis 4,0 Mol/Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) oder eines Salzes derselben eingesetzt. Gegebenenfalls kann das Sulfoxid als Lösungsmittel verwendet werden. Falls eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) eingesetzt wird, bei der  $X^1$  ein Chloratom bedeutet, oder falls ein Salz derselben eingesetzt wird, so wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines Bromids, wie Bromwasserstoff, Kaliumbromid, Ammoniumbromid, Triäthylammoniumbromid oder dergl., durchgeführt. Die Menge des bei dieser Umsetzung eingesetzten Bromids beträgt vorzugsweise 0,5 Mol oder mehr und besonders bevorzugt 0,5 bis 1,0 Mol/Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) oder eines Salzes derselben. Die Umsetzung ist gewöhnlich innerhalb von 5 min bis 20 h bei einer Reaktionstemperatur von 10 bis 80°C vollständig abgelaufen. Die Umsetzung wird beschleunigt durch Zusatz eines Dialkylsulfids, wie Dimethylsulfid, Diäthylsulfid oder dergl., eines Dialkyldisulfids, wie Dimethyldisulfid, Diäthylsulfid oder dergl., eines Diaralkyldisulfids, wie Dibenzylsulfid oder dergl., eines Diaralkyldisulfids, wie Dibenzylsulfid oder dergl., eines Alkylmercaptans, wie Methylmercaptan, Äthylmercaptan oder dergl., oder eines Aralkylmercaptans, wie Benzylmercaptan oder dergl., in einer Menge von 1,0 Mol oder mehr/Mol der

Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (IV) oder eines Salzes derselben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (V) oder die Salze derselben bilden Addukte mit verschiedenen Lösungsmitteln. Die Herstellung aller dieser Addukte ist von der vorliegenden Erfindung umfaßt.

5 Eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) oder ein Salz derselben kann auf folgende Weise hergestellt werden:



15

wobei  $X^1$  und  $X^{2a}$  wie oben definiert sind.

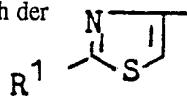
Die Halogenierung zur Herstellung eines 1-Halogenbutan-2,3-dions gemäß der allgemeinen Formel (VIII) aus Butan-2,3-dion gemäß der Formel (VII) und die Halogenierung zur Herstellung eines 1,4-Dihalogenbutan-2,3-dions gemäß der allgemeinen Formel (III) aus einem 1-Halogenbutan-2,3-dion gemäß der allgemeinen Formel (VIII) werden unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Beispielsweise können diese Halogenierungen in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Lösungsmittels erfolgen, welches gegenüber der Reaktion inert ist, z. B. ein aromatischer Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol oder dergl., ein Äther, wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder dergl., ein halogenerter Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichloräthan oder dergl., eine Carbonsäure, wie Essigsäure oder dergl., oder eine Lösungsmittelmischung derselben. Als Halogenierungsmittel kann ein Halogenierungsmittel eingesetzt werden, das üblicherweise für die Halogenierung eines Paraffins verwendet wird. Beispielsweise können als Chlorierungsmittel Chlor, Sulfurylchlorid, N-Chlorsuccinimid, N-Chlorphthalimid und dergl. und als Bromierungsmittel Brom, Sulfurylbromid, N-Bromsuccinimid, N-Bromphthalimid und dergl. verwendet werden. Die Menge des eingesetzten Halogenierungsmittels ist vorzugsweise etwa äquimolar, bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel (VII) oder der allgemeinen Formel (VIII). Wenn auch die Reaktionsbedingungen abhängig von der Art des eingesetzten Halogenierungsmittels oder dergl. variieren können, so wird doch die Umsetzung allgemein durchgeführt bei einer Temperatur von 10°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels während eines Zeitraums von 30 min bis 10 h.

35 Falls eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) hergestellt wird, bei der  $X^1$  und  $X^{2a}$  die gleichen Halogenatome bedeuten, kann die Dihalogenierung in einem Schritt durchgeführt werden, indem man ein Halogenierungsmittel direkt mit einer Verbindung der Formel (VII) umsetzt, und zwar in einer Menge von etwa 2 Mol/Mol der Verbindung. In diesem Fall sind die Reaktionsbedingungen die gleichen wie oben erwähnt.

Bevorzugte Halogenierungen stellen Umsetzungen dar, bei denen die Verbindung der Formel (VII) zunächst mit Sulfurylchlorid chloriert wird, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) zu erhalten, wobei  $X^1$  ein Chloratom bedeutet, und welche anschließend mit Brom bromiert wird, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) zu erhalten, bei der  $X^{2a}$  für ein Bromatom steht.

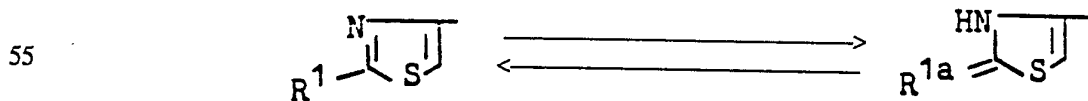
Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind besonders bevorzugte Verbindungen solche, bei denen  $R^1$  für eine Aminogruppe oder eine Formylaminogruppe steht und  $R^3$  eine Chlormethylgruppe oder eine Methylthiocarbonylgruppe bedeutet.

45 Hinsichtlich der



Gruppe in jeder der oben erwähnten

50 allgemeinen Formeln existieren Tautomere gemäß dem folgenden Gleichgewicht. Die Herstellung dieser Tautomeren sind ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfaßt.



wobei  $R^{1a}$  für eine Iminogruppe steht, welche geschützt sein kann, und  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat.

Als Schutzgruppe für die Iminogruppe bei R<sup>1a</sup> können die im Falle von R<sup>1</sup> erwähnten, einwertigen Amino-Schutzgruppen verwendet werden.

Durch Hydrolysieren der so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel (V) oder eines Salzes derselben kann eine 2-(2-Aminothiazol-4-yl)glyoxylsäure oder ein Salz derselben erhalten werden.

5 Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen und Bezugsbeispielen erläutert, ohne daß dadurch eine Beschränkung der Erfindung beabsichtigt ist.

Beispiel 1:

10 Eine Suspension, bestehend aus 20,0 g 1-Brom-4-chlorbutan-2,3-dion und 140 ml Äthanol wird auf -35°C abgekühlt und 7,3 g Thioharnstoff werden unter Rühren zugegeben. Die resultierende Reaktionslösung wird bei der genannten Temperatur 4 h gerührt und die Temperatur der Lösung wird während eines Zeitraums von 30 min auf -20°C gesteigert. Anschließend wird die Lösung bei der genannten Temperatur weitere 2 h gerührt. Daraufhin wird die Temperatur der Reaktionslösung auf 10°C gesteigert, und zwar während eines Zeitraums von 1 h und 30 min, wobei weiße Kristalle ausfallen. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Äthanol gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 24,9 g (81,8% Ausbeute) des 1:1 Solvatkomplexes von Äthanol und Bromwasserstoffsalt von 2-Amino-4-chlor-acetylthiazol, Fp. 191°C (Zers.).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1695

20 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1,09 (3H, t, J=7,5 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3,54 (2H, q, J=7,5 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 5,17 (2H, s, -CCH<sub>2</sub>Cl), 8,40 (4H, br. s,

Beispiel 2:

25 Eine gemischte Lösung von 30,4 g der 1:1 Solvatkomplexes von Äthanol und Bromwasserstoffsalt von 2-Amino-4-chloracetylthiazol, 91 ml Dimethylsulfoxid und 11,9 g Kaliumbromid wird auf 30°C erhitzt und 8,9 ml Dimethyldisulfid werden zugesetzt. Die resultierende Reaktionsmischung wird 2 h bei 30 bis 35°C gerührt und anschließend in 300 ml Eis-Wasser gegossen.

30 Nachfolgend wird das resultierende Gemisch mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 5,5 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird durch Filtration gesammelt und in 80 ml 1N Chlorwasserstoffsäure aufgelöst. Eine geringe Menge unlöslichen Materials wird durch Filtration entfernt, woraufhin das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 5,5 eingestellt wird. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 11,7 g (61,4% Ausbeute) 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-thioglyoxyl-S-säure-methylester, Fp. 130°C (Zers.).

35 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1675, 1650

40 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2,45 (3H, s, -CSCCH<sub>3</sub>), 7,60 (2H, br. s,

45 H<sub>2</sub>N-), 8,24 (1H, s, N-).

Beispiel 3:

50 Eine Mischung von 40,8 g Essigsäureanhydrid und 18,4 g Ameisensäure wird 1 h bei 40 bis 45°C gerührt. Die resultierende Mischung wird unter Kühlen mit Wasser mit 20,2 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-thioglyoxyl S-säuremethylester versetzt, woraufhin die resultierende Mischung 1 h bei 25°C gerührt wird. Anschließend werden 160 ml Wasser tropfenweise und Eiskühlung zu der so erhaltenen Reaktionsmischung zugesetzt. Dann wird die resultierende Mischung 30 min unter Kühlen mit Wasser gerührt und die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Die Kristalle werden nacheinander mit Wasser und Aceton gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 21,9 g (94,4% Ausbeute) 2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-thioglyoxyl S-säure-methylester, Fp. >230°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1690, 1670, 1650.

Beispiel 4:

In 50 ml Wasser werden 7,8 g des 1:1 Solvatkomplexes von Äthanol und Bromwasserstoffsalt von 2-Amino-

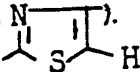
4-chloracetylthiazol suspendiert. Zu der Suspension gibt man allmählich 2,3 g Natriumhydrogencarbonat bei 20°C unter Rühren während eines Zeitraums von 15 min. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit 10 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 4,5 g (98,8% Ausbeute) 2-Amino-4-chloracetylthiazol, Fp. 147°C (Zers.).

5

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1675, 1600

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 5,00 (2H, s,  $-\text{C}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2\text{Cl}$ ),

10

7,47 (2H, br. s,  $\text{H}_2\text{N}-$ ), 7,80 (1H, s, ).

15

Bezugsbeispiel 1:

(1) Zu einer gemischten Lösung von 172 g Butan-2,3-dion und 172 ml Benzol werden tropfenweise 163 ml Sulfurylchlorid unter Rühren bei 60°C während eines Zeitraums von 3 h gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die so erhaltene Reaktionsmischung bei der genannten Temperatur 1 h gerührt und 1 h refluxiert. Daraufhin wird unter verringertem Druck destilliert, und man erhält 124 g (51,5 % Ausbeute) 1-Chlorbutan-2,3-dion, Kp. 53,5° bis 55,0°C/18,6 mbar.

20

IR (Film)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1720

25 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,45 (3H, s,  $-\text{C}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_3$ ), 4,71 (2H, s,  $\text{ClCH}_2\text{C}-$ )

30

(2) Zu einer gemischten Lösung von 120,5 g 1-Chlorbutan-2,3-dion und 120 ml Dichloräthan werden tropfenweise 160 g Brom unter Rühren und Rückfluß während eines Zeitraums von 2 h gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die auf diese Weise erhaltene Reaktionsmischung unter Rückfluß weitere 30 min gerührt und anschließend auf 20°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Dichloräthan gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 109 g (54,6% Ausbeute) 1-Brom-4-chlorbutan-2,3-dion, Fp. 120 bis 121,5°C.

35

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1760, 1735

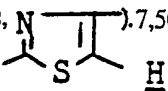
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3,70 (1H, s), 3,83 (1H, s), 4,63 (1H, s), 4,81 (1H, s).

Bezugsbeispiel 2

Zu 10,1 g 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-thioglyoxyl-S-säuremethylester und 80 ml Wasser gibt man unter Kühlen mit Eis 10,6 g Natriumcarbonat und rührt die resultierende Mischung 1 h bei der gleichen Temperatur. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionsmischung mit 6N Chlorwasserstoffsäure bei der gleichen Temperatur auf pH 2,5 eingestellt. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 6,2 g (67,8% Ausbeute) 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-glyoxylsäure, Fp. >200°C.

45

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1660

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 8,11 (1H, s, ) 7,50 - 8,30

50

(2H, br. s, ).

55

Bezugsbeispiel 3

(1) In 200 ml Wasser werden 23 g 2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-thioglyoxyl S-säure-methylester suspendiert. Dazu gibt man tropfenweise unter Kühlen mit Wasser während 30 min 125 ml einer 2N wässrigen Natriumhydroxidlösung und rührt die resultierende Mischung anschließend 1 h bei Zimmertemperatur. Nach



5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^3$  für eine Alkylthiocarbonylgruppe steht.
6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^3$  für eine Methylthiocarbonylgruppe steht.
- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^1$  für eine Aminogruppe steht.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung mit einem Thioharnstoff bei -50 bis 10°C durchführt.

10