



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 125/06
C 07 C 131/00
C 07 D 249/18



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

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

624 664

(21) Gesuchsnummer:	11111/75	(73) Inhaber:	Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (JP)
(22) Anmeldungsdatum:	27.08.1975		
(30) Priorität(en):	27.08.1974 JP 49-98702 21.09.1974 JP 49-109362 07.10.1974 JP 49-115856 22.04.1975 GB 16707/75	(72) Erfinder:	Takashi Kamiya, Suita (JP) Masumi Itoh, Takatsuki (JP) Daijiro Hagiwara, Ikeda (JP)
(24) Patent erteilt:	14.08.1981		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	14.08.1981	(74) Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Kohlensäureestern.

(57) Die neuen Kohlensäureester entsprechen der Formel:



In der Formel haben R_1 und R_2 die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen. Sie werden hergestellt durch Umsetzung

(a) einer Verbindung der Formel:



mit einer Verbindung der Formel:



oder
(b) einer Verbindung der Formel:



mit einer Verbindung der Formel:



oder einem Salz davon.
In den obigen Formeln steht X für Halogen.

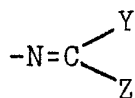
Die neuen Kohlensäureester der Formel I werden zum Schützen von Amino- und/oder Iminogruppen verwendet.

PATENTANSPRÜCHE

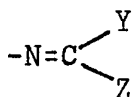
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Kohlensäureestern der Formel:



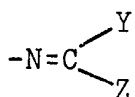
worin R_1 niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl, das einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe Halogen, niederes Alkoxy und Aryloxy aufweisen kann, oder Arylniederalkyl, das einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe niederes Alkoxy, Halogen, Nitro und Cyano aufweisen kann, bedeutet und R_2 Benzotriazolyl, das Halogen aufweisen kann, oder eine Gruppe der Formel:



bedeutet, wobei Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, Aryl, das einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe Halogen, niederes Alkoxy, Nitro, Cyano und Halogenniederalkyl aufweisen kann, Cyano, Nitro, Carbamoyl, verestertes Carboxyl, niederes Alkanoyl, Aroyl oder disubstituiertes Carbamoyl darstellen, wobei R_1 Arylniederalkyl mit einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe niederes Alkoxy, Halogen, Nitro und Cyano bedeutet, wenn R_2 eine Gruppe der Formel:



darstellt, worin Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, Cyano, Nitro, Carbamoyl oder verestertes Carboxyl bedeuten und wobei ferner die Anzahl der Kohlenstoffatome des niederen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrestes R_1 4 oder 5 beträgt, wenn R_1 niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl bedeutet und R_2 eine Gruppe der Formel:



bedeutet, worin Y Cyano oder Aryl darstellt und Z Aryl darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man (a) einen Halogenameisensäureester der Formel:



worin X Halogen bedeutet, mit einer Hydroxyverbindung der Formel:



umsetzt oder (b) einen Ameisensäureester der Formel:

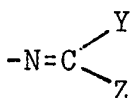


worin X Halogen bedeutet, mit einer Verbindung der Formel:



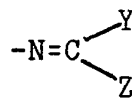
oder einem Salz davon umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 Benzotriazolyl, das Halogen aufweisen kann, oder eine Gruppe der Formel:



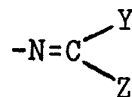
bedeutet, wobei Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, Aryl, das einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe niederes Alkoxy, Nitro, Cyano und Halogenniederalkyl aufweisen kann, Cyano, Nitro, Carbamoyl, verestertes Carboxyl, niederes Alkanoyl, Aroyl oder disubstituiertes Carbamoyl darstellen.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 eine Gruppe der Formel:

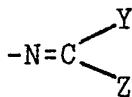


bedeutet, worin Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, Aryl, das einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe niederes Alkoxy, Nitro, Cyano und Halogenniederalkyl aufweisen kann, Cyano, Nitro, Carbamoyl, verestertes Carboxyl, niederes Alkanoyl, Aroyl oder disubstituiertes Carbamoyl darstellen.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl, das Halogen aufweisen kann, oder Arylniederalkyl, das niederes Alkoxy aufweisen kann, bedeutet und R_2 eine Gruppe der Formel:



bedeutet, worin Y Aryl, Cyano, verestertes Carboxyl oder Aroyl darstellt und Z Aryl oder niederes Alkanoyl darstellt, wobei die Anzahl der Kohlenstoffatome des niederen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrestes R_1 4 oder 5 beträgt, wenn R_1 niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl darstellt und R_2 eine Gruppe der Formel:

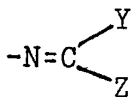


darstellt, worin Y Cyano bedeutet und Z Aryl bedeutet.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl bedeutet, das Halogen aufweisen kann.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl bedeutet.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_2 eine Gruppe der Formel:



bedeutet, worin Y Cyano darstellt und Z Aryl darstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 tert.-Butyl oder 1-Cyclopropyläthyl bedeutet und Z Phenyl oder Naphthyl bedeutet.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 tert.-Butyl bedeutet.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass Z Phenyl bedeutet.

11. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 1-Cyclopropyläthyl bedeutet und Z Phenyl bedeutet.

12. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 niederes Alkyl, das Halogen aufweist, bedeutet, Y Cyano bedeutet und Z Aryl bedeutet.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Äthyl, das Chlor aufweist, bedeutet und Z Phenyl bedeutet.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ 2,2,2-Trichloräthyl bedeutet.

15. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Arylniederalkyl, das niederes Alkoxy aufweisen kann, bedeutet, Y Cyano bedeutet und Z Aryl bedeutet.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Benzyl, das Methoxy aufweisen kann, bedeutet und Z Phenyl bedeutet.

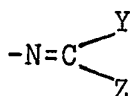
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Benzyl oder 4-Methoxybenzyl bedeutet.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Benzyl bedeutet.

19. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ 4-Methoxybenzyl bedeutet.

20. Verwendung von neuen Kohlensäureestern der Formel R₁OCOOR₂, worin R₁ und R₂ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zum Schützen von Amino- und/oder Iminogruppe(n) in einer eine oder mehrere Amino- und/oder Iminogruppen enthaltenden Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung mit dem Kohlensäureester umsetzt.

21. Verwendung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ eine Gruppe der Formel:



bedeutet, wobei Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben.

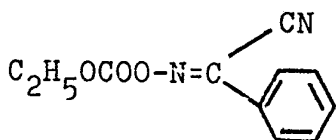
22. Verwendung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ niederes Alkyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, Y Cyano bedeutet und Z Aryl bedeutet.

23. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ tert.-Butyl bedeutet und Z Phenyl bedeutet.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen Kohlensäureestern und deren Verwendung zum Schützen von Amino- und/oder Iminogruppe(n) in einer eine oder mehrere Amino- und/oder Iminogruppen enthaltenden Verbindung. Die erfindungsgemäss hergestellten neuen Kohlensäureester eignen sich als Mittel zur Einführung einer oder mehrerer veresterter Carboxyschutzgruppen in eine oder mehrere Amino- und/oder Iminogruppen enthaltende Verbindungen zum vorübergehenden Schützen der Amino- und/oder Iminogruppe(n).

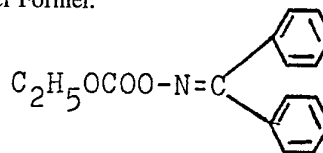
Bekanntlich ist das vorübergehende Schützen einer oder mehrerer Amino- und/oder Iminogruppen von grosser Bedeutung auf dem Gebiet der präparativen Chemie sowie bei Abbaureaktionen, beispielsweise in der Peptidchemie, der Penicillinchemie, der Cephalosporinchemie, der Alkaloidchemie, der Bestimmung der Konstitution von unbekannten Verbindungen, wie Naturprodukten, und dergleichen.

Aus Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Band 10, Seite 661, ist ein Kohlensäureester der Formel:



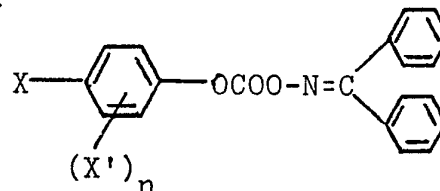
bekannt.

Aus Chemical Abstracts 78, 30300a (1973) ist ein Kohlensäureester der Formel:



bekannt.

Aus der US-PS Nr. 3 624 091 sind Kohlensäureester der Formel:



worin X und X' Chlor, Brom oder Jod bedeuten und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, bekannt.

Die vorliegende Erfindung beruht nun darauf, dass gefunden wurde, dass Kohlensäureester der im Patentanspruch 1 angegebenen Formel (I) viel günstigere Mittel für das vorübergehende Schützen einer oder mehrerer Amino- und/oder Iminogruppen sind als die bisher üblicherweise angewendeten Mittel, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Die Kohlensäureester der Formel (I) liegen in Form von beständigen Ölen oder in Form von Kristallen vor und sind weder explosiv noch korrosiv und haben keine Reizwirkung, was bei den konventionellen Mitteln oft der Fall ist, und sind daher viel günstiger und sicherer für die experimentelle Handhabung sowie für die grosstechnische praktische Verwendung.

2. Die Kohlensäureester der Formel (I) können leicht hergestellt werden.

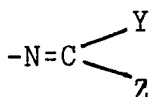
3. Die Kohlensäureester reagieren unter milderen Reaktionsbedingungen ziemlich schnell mit eine oder mehrere Amino- und/oder Iminogruppen enthaltenden Verbindungen unter Bildung einer eine oder mehrere geschützte Amino- und/oder Iminogruppen enthaltenden Verbindung, so dass unerwünschte störende Nebenreaktionen und die Bildung von Nebenprodukten, die bei Verwendung der üblichen Mittel häufig auftreten, minimal gehalten und in einigen Fällen praktisch vermieden werden können.

Auch kann bei einer solchen Umsetzung eines Kohlensäureesters der Formel (I) mit einer eine oder mehrere Amino- und/oder Iminogruppen enthaltenden Verbindung eine Verbindung der Formel R₂-OH, worin R₂ die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, als praktisch einziges Nebenprodukt gebildet werden, das auf übliche Weise, beispielsweise durch Extraktion, leicht in praktikabler Reinheit aus der Reaktionsmischung abgetrennt werden kann und wiederholt ohne jede weitere Reinigung als Ausgangsmaterial für die Herstellung einer Verbindung der Formel (I) verwendet werden kann.

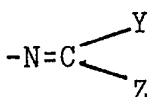
Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von neuen Kohlensäureestern der Formel:



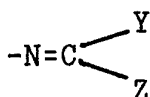
worin R₁ niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl, das einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe Halogen, niederes Alkoxy und Aryloxy aufweisen kann, oder Arylniederalkyl, das einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe niederes Alkoxy, Halogen, Nitro und Cyano aufweisen kann, bedeutet und R₂ Benzotriazolyl, das Halogen aufweisen kann, oder eine Gruppe der Formel:



bedeutet, wobei Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, Aryl, das einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe Halogen, niederes Alkoxy, Nitro, Cyano und Halogen-niederalkyl aufweisen kann, Cyano, Nitro, Carbamoyl, verestertes Carboxyl, niederes Alkanoyl, Aroyl oder disubstituiertes Carbamoyl darstellen, wobei R₁ Arylniederalkyl mit einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe niederes Alkoxy, Halogen, Nitro und Cyano bedeutet, wenn R₂ eine Gruppe der Formel:



darstellt, worin Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, Cyano, Nitro, Carbamoyl oder verestertes Carboxyl bedeuten, und wobei ferner die Anzahl der Kohlenstoffatome des niederen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrestes R₁ 4 oder 5 beträgt, wenn R₁ niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl bedeutet und R₂ eine Gruppe der Formel:



bedeutet, worin Y Cyano oder Aryl darstellt und Z Aryl darstellt, ist dadurch gekennzeichnet, dass man (a) einen Halogenameisensäureester der Formel:



worin X Halogen bedeutet, mit einer Hydroxyverbindung der Formel:



umsetzt oder (b) einen Ameisensäureester der Formel:



worin X Halogen bedeutet, mit einer Verbindung der Formel:



oder einem Salz davon umsetzt.

Geeignete Beispiele für niederes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl, für das R₁ stehen kann, sind verzweigtes Alkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Neopentyl, tert.-Pentyl, Hexyl, 1-Cyclopropyläthyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen; diese Gruppen können gegebenenfalls mindestens einen Substituenten aus der Gruppe Halogen (z. B. Chlor, Brom, Fluor oder Jod), niederes Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z. B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, tert.-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy und dergleichen) und Aryloxy mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenoxy, Tolyloxy, Xylyloxy, Naphthoxy und dergleichen) aufweisen.

Geeignete Beispiele für Arylniederalkyl, für das R₁ stehen kann, sind Arylniederalkylreste mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 7 oder 8 Kohlenstoffatomen, wie Benzyl, Phenyläthyl, Tolylmethyl, Xylylmethyl, Mesitylmethyl oder dergleichen; diese Arylniederalkylgruppen können gegebenenfalls mindestens einen Substituenten aus der Gruppe der oben-

genannten niederen Alkoxyreste, Halogen, Nitro und Cyano aufweisen.

Geeignete Beispiele für Aryl, für das Y und Z stehen können, sind Arylreste mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Phenyl, Toly, Xylol, Mesityl, Cumenyl, Naphthyl und dergleichen; diese Arylgruppen können gegebenenfalls mindestens einen Substituenten aus der Gruppe der obengenannten Halogenatome und niederen Alkoxygruppen, Nitro, Cyano und Halogen-niederalkyl (z. B. Trichlormethyl, Trifluormethyl und dergleichen) aufweisen.

Weitere Beispiele für durch Y und Z dargestellte Gruppen sind Cyano, Nitro, niederes Alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl und dergleichen), Aroyl mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen (z. B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl und dergleichen), verestertes Carboxyl, z. B. niederes Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen (z. B. Methoxy-carbonyl, Äthoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl, Isobutoxy-carbonyl, tert.-Butoxy-carbonyl und dergleichen), 1-Cyclopropyläthoxy-carbonyl, Cyclohexyloxy-carbonyl, Arylniederalkoxy-carbonyl mit 8 oder 9 Kohlenstoffatomen (z. B. Benzyloxy-carbonyl, Phenyläthyl-oxy-carbonyl und dergleichen) oder Aryloxy-carbonyl mit 7 oder 8 Kohlenstoffatomen (z. B. Phenoxy-carbonyl, Tolyloxy-carbonyl und dergleichen), Carbamoyl, disubstituiertes Carbamoyl, z. B. Diniederalkylcarbamoyl (z. B. Dimethylcarbamoyl, Diäthylcarbamoyl, Methyläthylcarbamoyl, Dipropylcarbamoyl, Diisopropylcarbamoyl, Dibutylcarbamoyl und dergleichen), niederes Alkylarylcarbamoyl (z. B. Methylphenylcarbamoyl, Äthylphenylcarbamoyl und dergleichen) oder Diarylcarbamoyl (z. B. Diphenylcarbamoyl, Ditolylcarbamoyl und dergleichen) oder dergleichen.

Geeignete Beispiele für Benzotriazolyl, für das R₂ stehen kann, sind 1H-Benzotriazolyl oder 2H-Benzotriazolyl; und diese Gruppen können mindestens eines der oben genannten Halogene enthalten.

X kann beispielsweise Chlor, Brom, Fluor oder Jod bedeuten.

Nachfolgend sind einige repräsentative Beispiele von neuen Kohlensäureestern der Formel (I) angegeben:

2-Niederalkoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetamide (z. B. 2-Äthoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetamid, 2-Isobutoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetamid oder 2-Methoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetamid),

Diniederalkyl-2-niederalkoxycarbonyloxyiminomalonate (z. B. Diäthyl-2-äthoxycarbonyloxyiminomalonat oder Diäthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminomalonat),

Niederalkyl-2-niederalkoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetate (z. B. Äthyl-2-äthoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetat, Äthyl-2-isobutoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetat, Äthyl-2-methoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetat oder Äthyl-2-tert.-pentyloxy-carbonyloxyimino-2-cyanoacetat),

Niederalkyl-2-halogenniederalkoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetate [z. B. Äthyl-2-(2,2,2-trichloräthoxycarbonyloxyimino)-2-cyanoacetat],

Niederalkyl-2-arylniederalkoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetate (z. B. Äthyl-2-benzyloxy-carbonyloxyimino-2-cyanoacetat),

Niederalkyl-2-niederalkoxycarbonyloxyiminoacetate (z. B. Äthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminoacetat),

Diniederalkyl-2-(niederalkoxyarylniederalkoxycarbonyloxyimino)-malonate [z. B. Diäthyl-2-(4-methoxybenzyloxy-carbonyloxyimino)-malonat],

2-Niederalkoxycarbonyloxyimino-1-arylniederalkan-1,3-dione (z. B. 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-1-phenylbutan-1,3-dione),

1-Niederalkoxycarbonyloxy-6-halogenbenzotriazole (z. B. 1-tert.-Butoxycarbonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol oder 1-Äthoxycarbonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol),

1-Arylniederalkoxycarbonyloxybenzotriazole (z. B. 1-Benzylloxycarbonyloxy-1H-benzotriazol),

2-Niederalkoxy- oder 2-Niedercycloalkylalkoxycarbonyloxyimino-2-arylacetonitrile [z. B. 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril, 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-(1-naphthyl)-acetonitril oder 2-(1-Cyclopropyläthoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril],

Benzophenon-O-niederalkoxycarbonyloxime (z. B. Benzophenon-O-tert.-butoxycarbonyloxim),

2-Halogenniederalkoxycarbonyloxyimino-2-arylacetonitrile [z. B. 2-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril],

2-Niederalkoxyarylniederalkoxy- oder 2-Arylniederalkoxycarbonyloxyimino-2-arylacetonitrile [z. B. 2-(4-Methoxybenzyloxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril oder 2-Benzylloxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril],

2-Niederalkoxycarbonyloxyimino-2-(halogenaryl)-acetonitrile [z. B. 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-(4-chlorphenyl)-acetonitril] oder dergleichen.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit der Verbindung der Formel (III) wird in der Regel in einem üblichen Lösungsmittel, wie Chloroform, Tetrahydrofuran, Äther, Acetonitril, Äthylacetat, Aceton, Benzol, n-Hexan, Petroläther, Dioxan oder einem beliebigen anderen organischen Lösungsmittel, das die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst, oder in einer Mischung solcher Lösungsmittel durchgeführt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, beispielsweise einer anorganischen Base, wie z. B. eines Alkalimetallhydroxids (wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und dergleichen), eines Erdalkalimetallhydroxids (wie Calciumhydroxid, Magnesiumhydroxid und dergleichen), eines Alkalimetallcarbonats (wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergleichen), eines Erdalkalimetallcarbonats (wie Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat und dergleichen) oder eines Alkalimetallbicarbonats (wie Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat und dergleichen), oder einer organischen Base (wie Trimethylamin, Triäthylamin, Triäthanolamin, Dimethylanilin, Pyridin, Chinolin und dergleichen), durchgeführt. Diese Basen können entweder einzeln oder in Mischung miteinander verwendet werden. Die Reaktionstemperatur ist in keiner Weise beschränkt; die Umsetzung wird vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur oder bei vergleichsweise niedrigen Temperaturen durchgeführt.

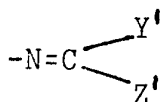
Geeignete Salze von Verbindungen der Formel (V) sind z. B. die Alkalimetallsalze (z. B. die Natrium- oder Kaliumsalze und dergleichen), die Erdalkalimetallsalze (z. B. die Calcium- oder Magnesiumsalze und dergleichen) oder dergleichen.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V) können nahezu die gleichen Lösungsmittel, die gleichen Basen und die gleichen Reaktionstemperaturen wie bei der oben erwähnten Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit der Verbindung der Formel (III) angewendet werden. Ausserdem können gewünschtenfalls auch je nach den Eigenschaften der Verbindung der Formel (IV) Wasser oder eine Mischung von Wasser mit den oben erwähnten Lösungsmitteln verwendet werden.

Die in dem oben angegebenen Verfahren verwendeten Ausgangsverbindungen der Formel (II) sind zum Teil neue Verbindungen, die der Formel:



entsprechen, worin X wie oben definiert ist und R_2' Benzotriazolyl, das ein Halogen aufweisen kann, oder eine Gruppe der Formel:



bedeutet, wobei Y' Aryl bedeutet, das einen oder mehrere Substituenten aus der Gruppe Halogen, niederes Alkoxy, Nitro, Cyano und Halogenniederalkyl aufweisen kann, Cyano, Nitro, Carbamoyl, verestertes Carboxyl, niederes Alkanoyl, Aroyl oder disubstituiertes Carbamoyl bedeutet und Z' Naphthyl, Aryl mit einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe Halogen, niederes Alkoxy, Nitro, Cyano und Halogenniederalkyl, niederes Alkanoyl, Aroyl oder disubstituiertes Carbamoyl bedeutet.

Die neuen Ausgangsverbindungen der Formel (II') können hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



15 worin R_2' die oben angegebenen Bedeutungen hat, oder eines Salzes davon mit einem Carbonylhalogenid der Formel:



20 worin X die oben angegebenen Bedeutungen hat, oder einem reaktionsfähigen Äquivalent davon.

Geeignete Salze von Verbindungen der Formel (VI) sind z. B. die oben im Zusammenhang mit den Verbindungen der Formel (V) erwähnten Alkali- und Erdalkalimetallsalze. Geeignete reaktionsfähige Äquivalente der Verbindungen der Formel (VII) sind z. B. Polymerisate der Verbindungen der Formel (VII), wie das Dimere (Trichlormethylchlorformiat) oder Trimere [Di-(trichlormethyl)-carbonat] der Verbindungen der Formel (VII), worin X zweckmässigerweise Chlor ist.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) mit der Verbindung der Formel (VII) wird in der Regel in einem üblichen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder einem beliebigen anderen organischen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Diese Lösungsmittel können einzeln oder im Gemisch miteinander verwendet werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z. B. einer anorganischen Base, wie eines Alkalimetallhydroxids (wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und dergleichen), eines Erdalkalimetallhydroxids (wie Calciumhydroxid, Magnesiumhydroxid und dergleichen), eines Alkalimetallcarbonats (wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergleichen), eines Erdalkalimetallcarbonats (wie Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat und dergleichen) oder eines Alkalimetallbicarbonats (wie Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat und dergleichen), oder einer organischen Base (z. B. Triäthylamin, Pyridin, Dimethylanilin und dergleichen), durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist in keiner Weise beschränkt; die Umsetzung wird vorzugsweise unter 30 Kühlen oder etwa bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei diesem Verfahren kann die Verbindung der Formel (II') aus der Reaktionsmischung isoliert werden, aber vorzugsweise wird die Reaktionsmischung als solche für die nachfolgende Umsetzung mit der Verbindung der Formel (III) verwendet, ohne dass die Verbindung der Formel (II') isoliert wird.

Die neuen Kohlensäureester der Formel (I) können mit einer oder mehrere Amino- und/oder Iminogruppen enthaltenden Verbindungen umgesetzt werden, um die veresterte Carboxylgruppe (R_1OCO-) des Kohlensäureesters in die Amino- und/oder Iminogruppe(n) einzuführen unter Bildung einer Verbindung mit einer oder mehreren geschützten Amino- und/oder Iminogruppen. Für diesen Zweck können als Ausgangsmaterial beliebige, eine oder mehrere Amino- und/oder Iminogruppen enthaltende Verbindungen, insbesondere organische Verbindungen einschliesslich aller aliphatischer, aromatischer oder heterozyklischer Verbindungen der dergleichen, die jeweils mindestens eine Amino- oder Iminogruppe im Molekül enthalten, verwendet werden.

Die Umsetzung kann auf übliche Weise, d.h. unter solchen Bedingungen, wie sie bei der bekannten Reaktion zum Schützen einer oder mehrerer Amino- und/oder Iminogruppen in Verbindungen mit einer veresterten Carboxylgruppe angewendet worden sind, durchgeführt werden. Die Umsetzung kann insbesondere in einem üblichen Lösungsmittel, wie Wasser, einem Alkohol (z.B. Methanol, Äthanol, Propylalkohol, Butylalkohol, tert.-Butylalkohol und dergleichen), Äthylacetat, Chloroform, Dimethylformamid, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Aceton oder dergleichen, oder einer Mischung davon oder in anderen Lösungsmitteln, welche die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen, durchgeführt werden. Die Umsetzung kann gewünschtenfalls in Gegenwart einer Base, beispielsweise einer anorganischen Base, z.B. eines Alkalimetallhydroxids (z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und dergleichen), eines Erdalkalimetallhydroxids, (wie Calciumhydroxid, Magnesiumhydroxid und dergleichen), eines Alkalimetallcarbonats (wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergleichen), eines Erdalkalimetallcarbonats (wie Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat und dergleichen) oder eines Alkalimetallbicarbonats (wie Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat und dergleichen), einer organischen Base, z.B. eines Alkalimetallacetats (wie Natriumacetat, Kaliumacetat und dergleichen), eines Trialkylamins (wie Trimethylamin, Triäthylamin und dergleichen) oder Triäthanolamin, N,N-Dimethylanilin, N,N-Dimethylbenzylamin, N,N'-Dimethylpiperazin, N-Methylmorpholin, Pyridin oder Chinolin, oder in Gegenwart eines basischen Ionenaustauscherharzes oder einer Mischung davon durchgeführt werden.

Die Reaktionstemperatur unterliegt keinen speziellen Beschränkungen; die Umsetzung wird jedoch vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur durchgeführt. Das auf diese Weise hergestellte Produkt mit der (den) geschützten Amino- und/oder Iminogruppe(n) kann nach einem konventionellen Verfahren isoliert werden.

Die auf diese Weise hergestellten Verbindungen mit einer oder mehreren geschützten Amino- und/oder Iminogruppe(n) können für die weitere Synthese bekannter oder neuer Verbindungen verwendet werden, bei der die Amino- und/oder Iminogruppe(n) in der Verbindung geschützt werden müssen, um eine Nebenreaktion, die Bildung eines Nebenproduktes und dergleichen zu vermeiden. Aus dem auf diese Weise hergestellten Produkt mit einer oder mehreren geschützten Amino- und/oder Iminogruppen kann die Schutzgruppe, d.h. die veresterte Carboxylgruppe, anschliessend abgespalten werden, um das Produkt mit einer oder mehreren freien Amino- und/oder Iminogruppen zu regenerieren. Diese nachfolgende Abspaltung der veresterten Carboxy-Schutzgruppe(n) kann nach einem üblichen Verfahren durchgeführt werden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert. Beispiel 2 beschreibt das Verfahren (a) und Beispiel 3 das Verfahren (b) von Patentanspruch 1. Beispiel 1 beschreibt die Verwendung der neuen Kohlensäureester der Formel (I) nach Patentanspruch 20.

Beispiel 1

(Verfahren zum Schützen einer oder mehrerer Amino- und/oder Iminogruppen)

A. 0,42 ml Triäthylamin wurden zu einer Suspension von 488 mg D-2-(3-Mesylaminophenyl)-glycin und 770 mg Diäthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminomalonat in einer Mischung von 10 ml tert.-Butylalkohol und 10 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden Wasser und eine wässrige Natriumbicarbonatlösung und dann Äthylacetat zugegeben, danach wurde die Mischung mit einer wässrigen Zitronensäurelösung auf pH 7 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit Äthylacetat gewaschen, mit

einer wässrigen Zitronensäurelösung auf pH 3,5 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, und man erhielt 634 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-D-2-(3-mesylaminophenyl)-glycin, $[\alpha]_D = -96^\circ$ (Methanol, C = 1); kernmagnetisches Resonanzspektrum (NMR-Spektrum) $[(CD_3)_2SO, \delta]$: ppm 7,00–7,60 (5H, m), 5,11 (1H, d, J = 8Hz), 3,00 (3H, s), 1,40 (9H, s).

B. 2,44 g D-2-(3-Mesylaminophenyl)-glycin wurden in 25 ml einer Methanol/Wasser (Volumenverhältnis 1/1-Mischung) suspendiert und durch Zugabe von 2,1 ml Triäthylamin gelöst. Zu der Lösung wurde eine Lösung von 3,47 g Diäthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminomalonat in 15 ml Methanol über einen Zeitraum von 10 Minuten bei 10 bis 15 °C zuge tropft, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck auf etwa $\frac{1}{3}$ des Gesamtvolumens von der Reaktionsmischung abdestilliert, und zu dem Rückstand wurden 30 ml Wasser und 10 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Zu der Mischung wurden 40 ml Äthylacetat und 26 ml 0,5n Chlorwasserstoffsäure zugegeben, und dann wurde die Mischung geschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, und es wurden 100 ml Äthylacetat zugegeben, danach wurde die Mischung mit 12 ml 0,5n Chlorwasserstoffsäure auf pH 7,20 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde erneut abgetrennt, mit 27 ml 0,5n Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,6 eingestellt, dann wurde eine wässrige gesättigte Natriumchloridlösung zugegeben und zweimal mit 150 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und mit Aktivkohle behandelt, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 3,50 g N-tert.-Butoxycarbonyl-D-2-(3-mesylaminophenyl)-glycin erhielt.

C. Eine Lösung von 700 mg Diäthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminomalonat in 5 ml Aceton wurde zu einer Lösung von 488 mg D-2-(3-Mesylaminophenyl)-glycin und 0,42 ml Triäthylamin in einer Mischung von 5 ml Aceton und 5 ml Wasser über einen Zeitraum von 5 Minuten bei Raumtemperatur zugetropft, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, und zu dem Rückstand wurden eine wässrige Natriumbicarbonatlösung und Wasser zugegeben, wodurch der pH-Wert der Lösung auf 9 bis 10 gebracht wurde. Die Lösung wurde mit einer wässrigen 0,5m Zitronensäurelösung auf pH 7 eingestellt und mit Äthylacetat gewaschen. Diese wässrige Lösung wurde mit einer wässrigen 0,5m Zitronensäurelösung auf pH 3,5 eingestellt und zweimal mit 30 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 672 mg harzartiges N-tert.-Butoxycarbonyl-D-2-(3-mesylaminophenyl)-glycin erhielt.

D. Eine Lösung von 1,9 g Diäthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminomalonat in 5 ml tert.-Butylalkohol wurde zu einer Lösung von 656 mg L-Isoleucin in 5,0 ml einer 1n Natriumhydroxidlösung zugegeben, und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der tert.-Butylalkohol wurde unter vermindertem Druck aus der Reaktionsmischung entfernt, und zu dem Rückstand wurde Wasser zugegeben. Die Mischung wurde mit Äther gewaschen, mit einer 5%igen wässrigen Zitronensäurelösung auf pH 3 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man 1,2 g N-tert.-Butoxycarbonyl-L-isoleucin in Form eines Öls erhielt.

E. 1,93 g Diäthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminomalonat wurden zu einer Lösung von 1,1 g N^G-Nitro-L-arginin und

0,63 g Natriumbicarbonat in einer Mischung von 50 ml Wasser und 20 ml tert.-Butylalkohol zugegeben, und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer wässrigen Citronensäure auf pH 7,0 eingestellt, mit Äthylacetat gewaschen, mit einer wässrigen Citronensäurelösung auf pH 3 eingestellt und mit 100 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in einer Mischung von Äthylacetat und Petroläther kristallisiert, und die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 1,1 g N^α-tert.-Butoxycarbonyl-N^G-nitro-L-arginin, F. 114 bis 116 °C (Zers.), erhielt.

F. 330 mg L-Phenylalanin und 202 mg Natriumbicarbonat wurden in 10 ml Wasser unter Erhitzen gelöst und stehen gelassen. Zu der Lösung wurde eine Lösung von 1,0 g Diäthyl-2-(4-methoxybenzyloxycarbonyloxyimino)-malonat in 10 ml tert.-Butylalkohol unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben, und es wurden 10 ml Wasser zugegeben, danach wurde die Mischung 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von 20 ml Wasser auf pH 9 gebracht, und es wurden 10 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und 10 ml Wasser zugegeben, danach wurde die Mischung zweimal mit 20 ml Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit einer 10%igen wässrigen Citronensäurelösung auf pH 7 eingestellt, zweimal mit 30 ml Äthylacetat gewaschen, mit einer 10%igen wässrigen Citronensäurelösung auf pH 3 eingestellt und dreimal mit 30 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 410 mg N-(4-Methoxybenzyloxycarbonyl)-L-phenylalanin in Form eines Öls erhielt.

G. Eine Lösung von 646 mg Äthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminoacetoacetat in einer Mischung von 5 ml tert.-Butylalkohol und 5 ml Wasser wurde auf einmal zu einer Lösung von 330 mg L-Phenylalanin und 0,28 ml Triäthylamin in einer Mischung von 8 ml tert.-Butylalkohol und 8 ml Wasser bei Raumtemperatur zugegeben, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 100 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde mit einer 0,5m wässrigen Citronensäurelösung auf pH 7 eingestellt und zweimal mit 40 ml Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit einer 0,5m wässrigen Citronensäurelösung auf pH 3 eingestellt, dann wurde eine wässrige Natriumchloridlösung zugegeben und zweimal mit 40 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 286 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalanin erhielt.

H. 1,68 ml Triäthylamin wurden zu einer Suspension von 0,89 g L-Alanin in einer Mischung von 5 ml Wasser und 5 ml tert.-Butylalkohol zugegeben unter Bildung einer homogenen Lösung. Zu der Lösung wurden 4,0 g Diäthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminomalonat zugegeben, und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Der tert.-Butylalkohol wurde unter vermindertem Druck von der Reaktionsmischung abdestilliert, und zu dem Rückstand wurden Äther und eine wässrige 5%ige Natriumbicarbonatlösung zugegeben, danach wurde die Mischung mit einer wässrigen Citronensäurelösung auf pH 7 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, und es wurde Äthylacetat zugegeben, und die Mischung wurde mit einer wässrigen Citronensäurelösung auf pH 3 eingestellt. Die Mischung wurde genügend geschüttelt, und die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wurde aus einer

Mischung von Äther und Petroläther umkristallisiert, wobei man 1,59 g N-tert.-Butoxycarbonyl-L-alanin, F. 82 bis 84 °C, erhielt.

I. Eine Suspension von 2,7 g 1-tert.-Butoxycarbonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol, 1,3 g L-Isoleucin und 3,5 ml Triäthylamin in einer Mischung von 8 ml Wasser und 12 ml tert.-Butylalkohol wurde 2 Stunden lang bei 60 bis 62 °C gerührt. Der tert.-Butylalkohol wurde von der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck abdestilliert, und zu dem Rückstand wurden 15 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wurde mit einer wässrigen Citronensäurelösung unter Eiskühlung auf pH 3 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde seinerseits mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, und dann wurden die Niederschläge abfiltriert, danach wurde das Filtrat über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde eingeeengt, und zu dem Rückstand wurde eine Mischung von Äther und Petroläther (1:1) zugegeben. Ein unlösliches Material wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 2,4 g N-tert.-Butoxycarbonyl-L-isoleucin in Form eines Öls erhielt, IR-Absorptionsspektrum (Film): 2.980, 1.725 (Schulter), 1.710, 1.165 cm⁻¹.

J. Eine Lösung von 4,5 g Diäthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminomalonat in 40 ml tert.-Butylalkohol wurde auf einmal zu einer Lösung von 3,22 g D-2-(3-Dimesylaminophenyl)-glycin und 1,26 g Natriumbicarbonat in einer Mischung von 80 ml tert.-Butylalkohol und 120 ml Wasser unter Eiskühlung und unter Rühren zugegeben. Nach 1,5stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde ein unlösliches Material abfiltriert. Das Filtrat wurde mit einer wässrigen 0,2m Citronensäurelösung auf pH 7,5 eingestellt, und der tert.-Butylalkohol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Äther gewaschen und mit einer 0,2m wässrigen Citronensäurelösung auf pH 3 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 2,1 g N-tert.-Butoxycarbonyl-D-2-(3-dimesylaminophenyl)-glycin in Form eines schaumigen Feststoffes erhielt; NMR-Spektrum [(CD₃)₂SO, δ]: ppm 7,50 (4H, m), 5,20 (1H, d), 3,33 (6H, s), 1,40 (9H, s).

K. N-tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalanin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (G) angegeben hergestellt unter Verwendung von L-Phenylalanin und 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-1-phenylbutan-1,3-dion.

L. N-Benzyloxycarbonyl-L-phenylalanin wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (G) angegeben hergestellt unter Verwendung von L-Phenylalanin und Äthyl-2-benzyloxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetat.

M. 6-Benzyloxycarbonylaminopenicillansäure wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (G) angegeben hergestellt unter Verwendung von 6-Aminopenicillansäure und Äthyl-2-benzyloxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetat.

N. 1,55 g 2-(4-Methoxybenzyl)-oxycarbonyloxyimino-2-phenylacetnitril wurden zu einer Lösung von 826 mg L-Phenylalanin und 0,75 ml Triäthylamin in einer Mischung von 10 ml Methanol, 1,5 ml Dioxan und 7,5 ml Wasser bei Raumtemperatur zugegeben, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, und zu dem Rückstand wurden Benzol und eine wässrige Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Nach dem Schütteln der dabei erhaltenen Mischung wurde die wässrige Schicht von der Mischung abgetrennt, mit Äther gewaschen, mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Zu dem Rückstand wurde n-Hexan zugegeben, und die ausgefallenen

Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, und man erhielt 1,064 g N-(4-Methoxybenzyl)-oxycarbonyl-L-phenylalanin, F. 87 bis 88 °C.

O. 1,25 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril wurden zu einer Lösung von 575 mg L-Prolin und 0,7 ml Triäthylamin in einer Mischung von 7,5 ml Methanol, 2,5 ml Dioxan und 5,0 ml Wasser bei Raumtemperatur zugegeben, und die Mischung wurde 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter verminderem Druck eingeeengt, und zu dem Rückstand wurden Benzol und Wasser zugegeben. Nach dem Schütteln der dabei erhaltenen Mischung wurde die wässrige Schicht von der Mischung abgetrennt, mit Benzol gewaschen, mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zu dem Rückstand wurde eine Mischung von Äther und n-Hexan zugegeben, und die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, und man erhielt 845 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-L-prolin, F. 133 bis 134 °C.

P. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (O) angegeben wurden 899 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-L-leucinhemihydrat, F. 78 bis 84 °C, hergestellt unter Verwendung von 656 mg L-Leucin und 1,35 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril als Ausgangsmaterialien.

Q. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (O) angegeben wurden 1,768 g N-tert.-Butoxycarbonyl-L-methionin-dicyclohexylaminsalz, F. 137 bis 139 °C, hergestellt unter Verwendung von 746 mg L-Methionin und 1,35 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril als Ausgangsmaterialien.

R. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (O) wurden 1,463 g N-tert.-Butoxycarbonyl-L-phenylalanin-dicyclohexylaminsalz, F. 222 bis 223 °C (Zers.), hergestellt unter Verwendung von 826 mg L-Phenylalanin und 1,25 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril als Ausgangsmaterialien.

S. Auf ähnliche Weise, wie in Beispiel 1 (O) angegeben, wurden 918 mg N-tert.-Butoxycarbonyl-L-asparagin, F. 166 bis 167 °C (Zers.), hergestellt unter Verwendung von 0,75 g L-Asparaginhidrat und 1,85 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril als Ausgangsmaterialien.

T. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (O) wurden 2,56 g N^ε-tert.-Butoxycarbonyl-N^G-nitro-L-arginin, F. 123 bis 125 °C, hergestellt unter Verwendung von 2,20 g N^G-Nitro-L-arginin und 2,71 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril als Ausgangsmaterialien.

U. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (O) wurden 5,50 g N-tert.-Butoxycarbonyl-L-threonin-dicyclohexylaminsalz, F. 152 bis 153 °C, hergestellt unter Verwendung von 2,4 g L-Threonin und 5,4 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril als Ausgangsmaterialien.

V. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 (O) wurden 1,523 g N-tert.-Butoxycarbonylglycin, F. 86,5 bis 87,5 °C, hergestellt unter Verwendung von 0,75 g Glycin und 2,71 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril als Ausgangsmaterialien.

W. Auf ähnliche Weise wie in den obigen Beispielen 1 (A) bis 1 (V) wurde das Verfahren zum Schützen einer oder mehrerer Amino- und/oder Iminogruppen durchgeführt unter Verwendung der folgenden verschiedenen Kohlensäureester, wobei ähnliche Ergebnisse erhalten wurden:

1. 2-Äthoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetamid, F. 194 bis 196 °C.
2. Diäthyl-2-äthoxycarbonyloxyiminomalonat, Öl
3. Äthyl-2-äthoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetat, Öl
4. 2-Isobutoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetamid, F. 156 bis 158 °C

5. Äthyl-2-isobutoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetat, F. 60 bis 62 °C
6. 2-Methoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetamid, F. 174 bis 175 °C (Zers.)
7. Äthyl-2-methoxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetat, F. 69 bis 71 °C
8. Äthyl-2-(2,2,2-trichloräthoxycarbonyloxyimino)-2-cyanoacetat, F. 51 bis 53 °C
9. Äthyl-2-tert.-pentyloxycarbonyloxyimino-2-cyanoacetat, Öl, IR-Absorptionsspektrum: 1.810, 1740 cm⁻¹
10. 1-Äthoxycarbonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol, F. 160 bis 162 °C
11. 1-Benzylloxycarbonyloxy-1H-benzotriazol, F. 130 bis 131 °C
12. Benzophenon-O-tert.-butoxycarbonyloxim, F. 131 bis 133 °C
13. 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-(4-chlorphenyl)-acetonitril, F. 91 bis 92 °C
14. 2-Benzylloxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril, F. 73 bis 75 °C
15. 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-(1-naphthyl)-acetonitril, F. 90 bis 92 °C
16. 2-(1-Cyclopropyläthoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril, F. 65 bis 67 °C
17. 2-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril, F. 82 bis 84 °C.

Beispiel 2

(Herstellung von Kohlensäureestern)

- A. 20 ml Benzol wurden zu einer Lösung von 2,5 g Phosgen in 11,4 ml Benzol zugegeben. Zu der Lösung wurde eine Lösung von 4,73 g Diäthyl-2-hydroxyiminomalonat und 3,03 g N,N-Dimethylanilin in 30 ml Benzol über einen Zeitraum von 40 Minuten bei 5 °C in einem Stickstoffstrom zugetropft. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zu der dabei erhaltenen Diäthyl-2-chlorcarbonyloxyiminomalonat enthaltenden Mischung wurde eine Lösung von 3,11 g 4-Methoxybenzylalkohol und 4,04 ml Pyridin in 30 ml Benzol über einen Zeitraum von 40 Minuten bei 5 °C zugetropft. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur, 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Es wurden 100 ml kaltes Wasser zu der Reaktionsmischung zugegeben, um ein unlösliches Material aufzulösen, und es wurden 20 ml gekühlte 1n Chlorwasserstoffsäure zugegeben, danach wurde die Mischung geschüttelt. Die organische Schicht wurde ihrerseits dreimal mit 20 ml 1n Chlorwasserstoffsäure, dreimal mit 20 ml einer 5%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung und einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel abdestilliert, und man erhielt 6,89 g Diäthyl-2-(4-methoxybenzyloxycarbonyloxyimino)-malonat in Form eines blassbraunen Öls, das beim Stehenlassen bei Umgebungstemperatur fest wurde; NMR-Spektrum (CCl₄, δ): ppm 6,88, 738 (4H, ABq, J = 9,0 Hz), 5,23 (2H, s), 4,39 (4H, q, J = 7,1 Hz), 3,80 (3H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz).

- B. Eine Lösung von 3,98 g Äthyl-2-hydroxyiminoacetoacetat und 1,98 g Pyridin in 25 ml Benzol wurde zu einer Lösung von 2,48 g Phosgen in 30 ml Benzol über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 4 bis 5 °C zugetropft. Nach 1stündigem Rühren bei der gleichen Temperatur wurde die Mischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehen gelassen. Zu der dabei erhaltenen Äthyl-2-chlorcarbonyloxyiminoacetoacetat enthaltenden Lösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 5 bis 7 °C eine Lösung von 3,7 g tert.-Butylalkohol und 3,96 g Pyridin in 25 ml Benzol zugetropft. Nach 1stündigem Rühren bei der gleichen Tem-

peratur wurde die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt, danach wurde die Mischung 6 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Ein Niederschlag wurde durch Zugabe von etwa dem gleichen Volumen Wasser wie dasjenige der organischen Schicht zu der Reaktionsmischung aufgelöst, danach wurde die wässrige Schicht abgetrennt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit einer wässrigen 0,5m Citronensäurelösung, einer wässrigen 5%igen Natriumcarbonatlösung und einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel abdestilliert, und man erhielt 3,7 g Äthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminoacetat in Form eines Öls, IR-Spektrum (Film): 1.780, 1.730, 1.690 cm^{-1} ; NMR-Spektrum (CCl_4 , δ): ppm 4,34 (3H, q), 2,48 (3H, s), 1,57 (9H, s), 1,37 (3H, t).

C. Eine Lösung von 3,82 g 2-Hydroxyimino-1-phenylbutan-1,3-dion und 1,62 ml Pyridin in 30 ml Benzol wurde zu einer Lösung von 1,98 g Phosgen in 25 ml Benzol über einen Zeitraum von 40 Minuten bei 5 bis 9°C zugetropft. Nach 1stündigem Rühren bei der gleichen Temperatur wurde die Mischung über Nacht stehengelassen. Zu der dabei erhaltenen, 2-Chlorcarbonyloxyimino-1-phenylbutan-1,3-dion enthaltenden Lösung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 5°C eine Lösung von 2,96 g tert.-Butylalkohol und 3,16 g Pyridin in 30 ml Benzol zugetropft. Nach 1stündigem Rühren bei der gleichen Temperatur wurde die Mischung 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, danach wurde die Mischung über Nacht stehengelassen. Es wurden 100 ml kaltes Wasser zu der Reaktionsmischung zugegeben, und die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser, einer wässrigen 0,5m Citronensäurelösung (4 $\times$ 20 ml) und einer wässrigen 5%igen Natriumcarbonatlösung (4 $\times$ 20 ml) gewaschen, bis die wässrige Schicht fast farblos wurde, dann wurde sie mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen wurde die Lösung mit Aktivkohle behandelt, und das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei man 3,48 g Öl erhielt. Das Öl wurde teilweise kristallisiert, indem man es stehenliess, und zu der Mischung wurde Äther zugegeben, um Kristalle auszufällen. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren abgetrennt und aus einer Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther-Lösungsmittelmischung umkristallisiert, wobei man 350 mg 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-1-phenylbutan-1,3-dion, F. 90 bis 103°C (Zers.), erhielt, IR-Absorptionsspektrum (Nujol): 1.785, 1.700, 1.680 cm^{-1} .

Analyse für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5$:

ber.: C 61,85 H 5,88 N 4,81%

gef.: C 62,00 H 5,92 N 4,98%

D. Eine Lösung von 5 g Phosgen in 23,5 ml Benzol wurde unter Eiskühlung zu einer Suspension von 8,5 g 1-Hydroxy-6-chlor-1H-benzotriazol und 3,9 g Pyridin in 50 ml Benzol zugetropft, und die Mischung wurde 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Zu der dabei erhaltenen Lösung, die 1-Chlorcarbonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol enthielt, wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten unter Eiskühlung eine Lösung von 3,7 g tert.-Butylalkohol und 4,0 g Pyridin in 50 ml Benzol zugetropft. Die dabei erhaltene Mischung wurde 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde eingeengt. Es wurden Äther und Petroläther zu dem Rückstand zugegeben, um den Rückstand zu pulverisieren, und die erhaltenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 5,3 g 1-tert.-Butoxycarbonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol erhielt. Die Mutterlauge wurde eingeengt, und man erhielt 0,6 g der gleichen Verbindung. Beide Kristalle wurden miteinander vereinigt und in Benzol gelöst, danach wurde die Lösung

mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und dann getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation entfernt, und man erhielt 3,2 g der gewünschten Verbindung in Form eines Pulvers, F. 98 bis 100°C (Zers.).

Analyse für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$:

ber.: C 48,98 H 4,48 N 15,58 Cl 13,14%

gef.: C 49,25 H 4,32 N 15,88 Cl 13,36%

E. Eine Lösung von 7,3 g 2-Hydroxyimino-2-phenylacetonitril und 6,0 g Dimethylanilin in einer Mischung von 50 ml Benzol und 5 ml Dioxan wurde zu einer Lösung von 5,5 g Phosgen in 50 ml Benzol über einen Zeitraum von 1 Stunde bei 3 bis 5°C zugetropft, und die Mischung wurde 3,5 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Zu der dabei erhaltenen, 2-Chlorcarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril enthaltenden Lösung wurde über einen Zeitraum von 1 Stunde unter Eiskühlung eine Lösung von 7,4 g tert.-Butylalkohol und 5,0 ml Pyridin in 20 ml Benzol zugetropft. Die erhaltene Mischung wurde 4 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt, und es wurden 3,0 ml Pyridin zugetropft, danach wurde die Mischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Es wurde Wasser zugegeben, und die organische Schicht wurde abgetrennt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit 1n Chlorwasserstoffsäure (dreimal), einer wässrigen Natriumchloridlösung, einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung (zweimal) und einer wässrigen Natriumchloridlösung (zweimal) gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wurde stehengelassen, wobei Kristalle gebildet wurden. Die Kristalle wurden in wässrigem Methanol verrieben, durch Filtrieren gesammelt, mit n-Hexan gewaschen und getrocknet, und man erhielt 7,0 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril, F. 84 bis 86°C, IR-Spektrum (Nujol): 1.785 cm^{-1} ; NMR-Spektrum (CDCl_3 , δ): ppm 7,3–8,1 (5H, m), 1,60 (9H, s).

Analyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$:

ber.: C 63,40 H 5,73 N 11,38%

gef.: C 63,69 H 5,71 N 11,20%

F. Eine Lösung von 7,3 g 2-Hydroxyimino-2-phenylacetonitril, 6,0 g Dimethylanilin und 3,7 g tert.-Butylalkohol in 50 ml Benzol wurde zu einer Lösung von 5,0 g Phosgen in 50 ml Benzol über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Eiskühlung zugetropft. Zu der Mischung wurde eine Lösung von 4,0 ml Pyridin in 20 ml Benzol zugetropft, und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Zu der Reaktionsmischung wurden Wasser und Benzol zugegeben, und ein unlösliches Material wurde abfiltriert. Die organische Schicht wurde nacheinander mit 1n Chlorwasserstoffsäure, Wasser, einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und zu dem Rückstand wurden n-Hexan und eine geringe Menge Methanol zugegeben. Ein unlösliches Material wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingeengt. Zu dem Rückstand wurde Methanol zugegeben, und die Mischung wurde stehengelassen. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt, und man erhielt 3,5 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril, F. 83 bis 85°C. Zu der Mutterlauge wurde Wasser zugegeben, und die Mischung wurde stehengelassen. Die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und man erhielt 1,5 g der gewünschten Verbindung, Gesamterbeute 5,0 g.

G. Eine Lösung von 14,6 g 2-Hydroxyimino-2-phenylacetonitril und 13,2 g Dimethylanilin in einer Mischung von 5 ml Aceton und 80 ml Benzol wurde zu einer Lösung von 6,7 ml Trichlormethylchlorformiat (Phosgendimeres) in 30 ml Benzol unter Eiskühlung zugetropft. Die Mischung wurde 6 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Zu der dabei erhaltenen Mischung, die

2-Chlorcarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril enthielt, wurde eine Mischung von 11,1 g tert.-Butylalkohol, 16,0 ml Pyridin und 20 ml Benzol unter Eiskühlung zugetropft, und die Mischung wurde 7 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde wie in den obigen Beispielen 2 (A) bis 2 (F) beschrieben behandelt, wobei man 17,0 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril, F. 84 bis 86 °C, erhielt.

H. Eine Lösung von 6,0 ml Dimethylanilin in 15 ml Benzol wurde zu einer Suspension von 7,3 g 2-Hydroxyimino-2-phenylacetonitril und 5,0 g Phosgen in 50 ml Benzol über einen Zeitraum von 40 Minuten unter Eiskühlung zugetropft. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Zu der 2-Chlorcarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril enthaltenden Mischung wurde eine Lösung von 6,9 g 4-Methoxybenzylalkohol und 4,0 ml Pyridin in 20 ml Benzol über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Eiskühlung zugetropft, und die Mischung wurde 7 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nacheinander mit Wasser, 1n Chlorwasserstoffsäure, Wasser, einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde eingengt, und die zurückbleibenden Kristalle wurden in n-Hexan verrieben und durch Filtrieren gesammelt. Die Kristalle wurden aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert, und man erhielt 3,1 g 2-(4-Methoxybenzyl)-oxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril, F. 112 bis 113 °C. Die Mutterlauge wurde eingengt, und man erhielt 2,4 g der gewünschten Verbindung, Gesamtausbeute 5,5 g, IR-Absorptionsspektrum (Nujol): 1.785 cm⁻¹; NMR-Spektrum (CDCl₃, δ): ppm 6,8–8,0 (9H, m), 5,30 (2H, s), 3,80 (3H, s).

Analyse für C₁₇H₁₄O₄N₂:

ber.: C 65,79 H 4,54 N 9,03%

gef.: C 65,99 H 4,38 N 9,03%

I. Eine Lösung von 14,6 g 2-Hydroxyimino-2-phenylacetonitril und 13,2 g Dimethylanilin in einer Mischung von 80 ml Benzol und 8 ml Dioxan wurde zu einer Lösung von 11 g Trichlormethylchlorformiat (Phosgendimeres) in 50 ml Benzol unter Eiskühlung zugetropft, und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Zu der 2-Chlorcarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril enthaltenden Mischung wurde eine Lösung von 14,8 g tert.-Butylalkohol und 16,0 ml Pyridin in 20 ml Benzol unter Eiskühlung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 6 Stunden lang gerührt bei allmählicher Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur und über Nacht stehengelassen. Zu der Reaktionsmischung wurde Wasser zugegeben, und die organische Schicht wurde abgetrennt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit 1n Chlorwasserstoffsäure, einer wässrigen Natriumchloridlösung, einer wässrigen Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und dann getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und zu dem Rückstand wurde Methanol zugegeben. Die Mischung wurde durch Eiswasser gekühlt, und die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und mit einer geringen Menge kaltem Methanol gewaschen, wobei man 9,5 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril erhielt. Aus der Mutterlauge wurden noch 9,4 g der gewünschten Verbindung erhalten. Beide erhaltenen Verbindungen wurden miteinander vereinigt und aus Methanol umkristallisiert, wobei man 14,6 g der reinen Verbindung, F. 84 bis 86 °C, erhielt.

J. Eine Lösung von 9,85 g Benzophenonoxim und 6,6 g Trimethylanilin in einer Mischung von 50 ml Benzol und 10 ml Dioxan wurde zu einer Lösung von 5,5 g Trichlormethylchlorformiat (Phosgendimeres) in 15 ml Benzol unter Eiskühlung zugetropft, und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur, 2 Stunden lang bei Raumtemperatur

gerührt und dann über Nacht stehengelassen. Zu der dabei erhaltenen, Benzophenon-O-chlorcarbonyloxim enthaltenden Mischung wurde eine Lösung von 5,6 g tert.-Butylalkohol und 6,0 ml Pyridin in 20 ml Benzol unter Eiskühlung zugetropft, und die Mischung wurde 6 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde nacheinander mit Wasser, 1n Chlorwasserstoffsäure, Wasser, einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und zu den dabei erhaltenen Kristallen wurde Petroläther zugegeben. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, und man erhielt 10,5 g Benzophenon-O-tert.-butoxycarbonyloxim, F. 126 bis 133 °C. Eine geringe Menge der Kristalle wurde aus einer Mischung von Toluol und Petroläther umkristallisiert, und man erhielt die reine Verbindung, F. 131 bis 133 °C, IR-Absorptionsspektrum (Nujol): 1.770 cm⁻¹; NMR-Spektrum (CDCl₃, δ): ppm 7,17–7,65 (10H, m), 1,48 (9H, s).

K. Eine Suspension von 6,75 g 2-Hydroxyimino-2-(4-chlorphenyl)-acetonitril und 4,5 g Dimethylanilin in einer Mischung von 70 ml Dichlormethan, 10 ml Dioxan und 10 ml Tetrahydrofuran wurde zu einer Lösung von 16 g Trichlormethylchlorformiat (Phosgendimeres) in 22 ml Benzol unter Eiskühlung zugetropft, und die Mischung wurde 5 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Zu der dabei erhaltenen, 2-Chlorcarbonyloxyimino-2-(4-chlorphenyl)-acetonitril enthaltenden Mischung wurde eine Lösung von 8,9 g tert.-Butylalkohol und 9,6 ml Pyridin in 20 ml Dichlormethan unter Eiskühlung zugetropft, und die Mischung wurde 5 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und 48 Stunden lang stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde dann nacheinander mit Wasser, 1n Chlorwasserstoffsäure, Wasser, einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und es wurde n-Hexan zu dem Rückstand zugegeben. Ein unlösliches Material wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde eingengt. Zu dem Rückstand wurde Petroläther zugegeben, und die Mischung wurde stehengelassen, wobei Kristalle ausfielen. Die Kristalle wurden in heissem Petroläther gelöst, und die Lösung wurde filtriert. Das Filtrat wurde abgekühlt, um die Kristalle auszufällen, und die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 1,6 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-(4-chlorphenyl)-acetonitril erhielt. Diese Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert, wobei man die reine Verbindung (0,7 g) erhielt, F. 91 bis 92 °C, IR-Absorptionsspektrum (Nujol): 1.790 cm⁻¹; NMR-Spektrum (CDCl₃, δ): ppm 7,90 (2H, ABq, J = 4, 5Hz), 7,50 (2H, ABq, J = 4, 5Hz), 1,63 (9H, s).

L. 1. Herstellung der Ausgangsverbindung

16,7 g 2-(1-Naphthyl)-acetonitril wurden zu einer Lösung von 4,2 g Natriumhydroxid in 80 ml Methanol zugegeben. In die Mischung wurde unter Eiskühlung gasförmiges Methylnitrit eingeführt, das durch Zugabe einer Lösung von 5 ml konzentrierter Schwefelsäure in 10 ml Wasser zu einer Lösung von 8,3 g Natriumnitrit in einer Mischung von 5,5 ml Methanol und 5 ml Wasser hergestellt worden war. Die Mischung wurde 4 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt, und die Reaktionsmischung wurde nach einem üblichen Verfahren behandelt, wobei man 7,1 g 2-Hydroxyimino-2-(1-naphthyl)-acetonitril in Form eines Öls erhielt, IR-Absorptionsspektrum (Film): 1.700 cm⁻¹.

2. Herstellung der gewünschten Verbindung

Eine Lösung von 7,0 g 2-Hydroxyimino-2-(1-naphthyl)-acetonitril und 12,0 g Dimethylanilin in 100 ml Toluol wurde unter Eiskühlung zu einer Lösung von 3,56 g Trichlormethyl-

chlorformiat (Phosgendimeres) in 30 ml Benzol zugetropft. Die Mischung wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Zu der dabei erhaltenen, 2-Chlorcarbonyloxyimino-2-(1-naphthyl)-acetonitril enthaltenden Mischung wurde eine Lösung von 11,1 g tert.-Butylalkohol und 12 ml Pyridin in 20 ml Toluol unter Eiskühlung zugetropft, und die Mischung wurde 6 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde nacheinander mit Wasser, 1n Chlorwasserstoffsäure, Wasser, einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingengt, und zu dem Rückstand wurden n-Hexan und Methanol zugegeben. Die Mischung wurde in einem Kühlschrank stehengelassen, und die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und zweimal aus Methanol umkristallisiert, wobei man 3,3 g 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-(1-naphthyl)-acetonitril, F. 90 bis 92 °C, erhielt, IR-Absorptionsspektrum (Nujol): 1.790 cm⁻¹.

Analyse für C₁₇H₁₆O₃N₂:

ber.: C 68,90 H 5,44 N 9,46 %

gef.: C 68,85 H 5,38 N 9,40 %

M. Eine Lösung von 2,2 g 2-Hydroxyimino-2-phenylacetonitril und 1,80 g Dimethylanilin in einer Mischung von 25 ml Benzol und 3 ml Dioxan wurde zu einer Lösung von 1,5 g Trichlormethylchlorformiat (Phosgendimeres) in 20 ml Benzol unter Eiskühlung zugetropft. Die Mischung wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt und danach stehengelassen. Zu der dabei erhaltenen, 2-Chlorcarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril enthaltenden Mischung wurde eine Lösung von 1,4 g 1-Cyclopropyläthanol und 1,2 ml Pyridin in 10 ml Benzol unter Eiskühlung zugetropft. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur, 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde nacheinander mit 1n Chlorwasserstoffsäure, Wasser, einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und zu dem öligen Rückstand wurde eine geringe Menge Methanol zugegeben. Die Mischung wurde in einem Kühlschrank stehengelassen, und die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und aus Methanol umkristallisiert, wobei man 0,7 g 2-(1-Cyclopropyläthoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril, F. 65 bis 67 °C, erhielt, IR-Absorptionsspektrum (Nujol): 1.785 cm⁻¹.

Analyse für C₁₄H₁₄O₃N₂:

ber.: C 65,10 H 5,46 N 10,85 %

gef.: C 65,07 H 5,15 N 10,84 %

N. Auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 2 (A) bis 2 (M) wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1. 1-Äthoxycarbonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol, F. 160 bis 162 °C.

2. 1-Benzoyloxycarbonyloxy-1H-benzotriazol, F. 130 bis 131 °C.

3. 2-Benzoyloxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril, F. 73 bis 75 °C.

4. 2-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril, F. 82 bis 84 °C.

Beispiel 3

(Herstellung von Kohlensäureestern)

A. 10 ml Äther wurden zu einer Lösung von 2 g Phosgen in 12,4 ml Benzol zugegeben. Zu der Lösung wurde eine Lösung von 2,76 g 4-Methoxybenzylalkohol in 10 ml Äther über einen Zeitraum von 25 Minuten bei -10 °C unter Rühren zugetropft, und es wurde auf die Exothermie geachtet. Die Mischung wurde 20 Minuten lang bei -10 bis -7 °C gerührt, und durch Einleiten eines Stickstoffstroms für einen Zeitraum von

15 Minuten bei der gleichen Temperatur wurde das Phosgen entfernt. Zu der dabei erhaltenen, 4-Methoxybenzylchlorformiat enthaltenden Lösung wurde eine Lösung von 3,78 g Diäthyl-2-hydroxyiminomalonat in 20 ml Benzol über einen Zeitraum von 10 Minuten zugegeben, und dann wurde eine Lösung von 5,6 ml Triäthylamin in 20 ml Benzol über einen Zeitraum von 30 Minuten bei -7 bis -2 °C zugegeben. Es wurden 20 ml Benzol zugegeben, und die Mischung wurde 30 Minuten lang bei 5 °C, 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und dann 64 Stunden lang stehengelassen. Zu der Reaktionsmischung wurde Wasser zugegeben, um ein unlösliches Material aufzulösen, und die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser, dreimal mit einer wässrigen 0,5m Citronensäurelösung (20 ml), dreimal mit einer wässrigen 5%igen Natriumbicarbonatlösung (20 ml) und einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel abdestilliert, und man erhielt 5,62 g Diäthyl-2-(4-methoxybenzoyloxycarbonyloxyimino)-malonat in Form eines Öls.

B. Eine Lösung von 2,17 g Äthylchlorformiat in 10 ml Benzol wurde zu einer Lösung von 3,38 g 1-Hydroxy-6-chlor-1H-benzotriazol und 2,80 ml Triäthylamin in 30 ml Benzol unter Eiskühlung und unter Rühren zugetropft. Es wurden 30 ml Benzol zu der Mischung zugegeben, und die Reaktionstemperatur wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt, und die Mischung wurde über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, und das Filtrat wurde eingengt. Es wurde Benzol zu dem Rückstand zugegeben, und ein unlösliches Material wurde abfiltriert, danach wurde das Filtrat eingengt, und man erhielt 2,2 g 1-Äthoxycarbonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol in Form von Kristallen. Diese Kristalle, die ausgefallenen und abfiltrierten Kristalle und das unlösliche Material im Benzol wurden miteinander vereinigt, nacheinander mit Wasser, einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung, 1n Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen und aus 75 ml Methanol umkristallisiert, wobei man 3,5 g der gewünschten Verbindung in Form von weissen Nadeln erhielt, F. 160 bis 162 °C.

Analyse für C₉H₈N₃O₃Cl:

ber.: C 44,73 H 3,36 N 17,39 Cl 14,67 %

gef.: C 44,71 H 3,25 N 17,34 Cl 14,72 %

C. 8,5 g Benzylchlorformiat wurden unter Eiskühlung zu einer Lösung von 6,8 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und 7,0 ml Triäthylamin in einer Mischung von 100 ml Benzol und 50 ml Wasser zugetropft, und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und die ausgefallenen Kristalle wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Benzolschicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand und die oben erhaltenen Kristalle wurden miteinander vereinigert und aus einer Benzol/Petroläther-Lösungsmittel-mischung umkristallisiert, wobei man 12,1 g 1-Benzoyloxycarbonyloxy-1H-benzotriazol erhielt, F. 130 bis 131 °C.

Analyse für C₁₄H₁₁N₃O₃:

ber.: C 62,44 H 4,12 N 15,61 %

gef.: C 62,62 H 4,16 N 15,49 %

D. Eine Lösung von 5,1 g Benzylchlorformiat in 40 ml Äther wurde zu einer Lösung von 4,4 g 2-Hydroxyimino-2-phenylacetonitril in einer Mischung von 30 ml einer wässrigen 1n Kaliumhydroxidlösung und 10 ml Dioxan unter Eiskühlung zugegeben, und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur und 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Ätherschicht wurde von der Reaktionsmischung abgetrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Äther weiter extrahiert. Beide Ätherschichten wurden miteinander vereinigt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und zu dem Rückstand wurde n-Hexan zugegeben. Die ausgefalle-

nen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, und man erhielt 5,2 g 2-Benzoyloxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril, F. 73 bis 75 °C, IR-Absorptionsspektrum (Nujol): 1.795 cm⁻¹.

E. Eine Lösung von 2,2 g 1,1,1-Trichloräthylchlorformiat in 10 ml Benzol wurde zu einer Lösung von 1,5 g 2-Hydroxyimino-2-phenylacetonitril und 1,40 ml Triäthylamin in 20 ml Benzol bei Raumtemperatur zugetropft, und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden Benzol und Wasser zugegeben, und die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und der Rückstand wurde durch Zugabe einer geringen Menge Äther und n-Hexan kristallisiert. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und aus Methanol umkristallisiert, wobei man 2,7 g 2-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril, F. 82 bis 84 °C, erhielt. IR-Absorptionsspektrum (Nujol): 1.800, 1.790 cm⁻¹. Analyse für C₁₁H₇O₃N₂Cl₃:

ber.:	C 41,08	H 2,19	N 8,71	Cl 33,08%
gef.:	C 41,29	H 2,05	N 8,81	Cl 32,31%

F. Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 3 (A) bis 3 (E) hergestellt:

1. Äthyl-2-tert.-butoxycarbonyloxyiminoacetoacetat, Öl, IR-Absorptionsspektrum (Film): 1.780, 1.730, 1.690 cm⁻¹.
2. 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-1-phenylbutan-1,3-dion, F. 90 bis 103 °C (Zers.).
3. 1-tert.-Butoxycarbonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol, F. 9,8 bis 100 °C (Zers.).
4. 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-phenylacetonitril, F. 84 bis 86 °C.
5. 2-(4-Methoxybenzyloxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril, F. 112 bis 113 °C.
6. Benzophenon-O-tert.-butoxycarbonyloxim, F. 131 bis 133 °C.
7. 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-(4-chlorphenyl)-acetonitril, F. 91 bis 92 °C.
8. 2-tert.-Butoxycarbonyloxyimino-2-(1-naphthyl)-acetonitril, F. 90 bis 92 °C.
9. 2-(1-Cyclopropyläthoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril, F. 65 bis 67 °C.