



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl. 3: C 07 C 131/00
C 07 D 277/32

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

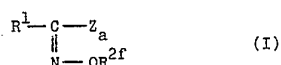
⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪ 643 822

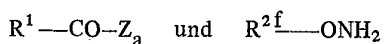
<p>⑳ Gesuchsnummer: 4096/83</p> <p>㉑ Teilgesuch von: 2447/77</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 25.02.1977</p> <p>⑳ Priorität(en): 12.04.1976 GB 14916/76 07.06.1976 GB 23490/76 19.10.1976 JP 51-125826</p> <p>㉔ Patent erteilt: 29.06.1984</p> <p>④ Patentschrift veröffentlicht: 29.06.1984</p>	<p>㉓ Inhaber: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Higashi-ku/Osaka (JP)</p> <p>㉔ Erfinder: Takao Takaya, Sakai (JP) Takashi Masugi, Toyonaka (JP) Hisashi Takasugi, Suminoe-ku/Osaka (JP) Hiromu Kochi, Sakai (JP)</p> <p>㉕ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
---	--

⑤ Verfahren zur Herstellung der syn-Isomeren von 2-Oxyiminoessigsäuren.

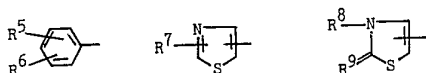
⑤ Hergestellt werden neue Verbindungen der Formel:



und ihre Salze durch Umsetzung von Verbindungen der Formeln:



Es bedeuten R¹ eine der Gruppen



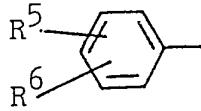
worin R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, R^{2f} Wasserstoff oder eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe und Z_a Carboxy oder geschütztes Carboxy. Die Verbindungen I können als Ausgangsprodukte chemischer Synthesen, insbesondere zur Herstellung von Antibiotica der Cephalosporinreihe, verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

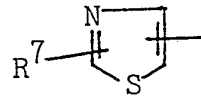
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:



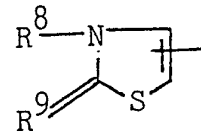
worin bedeuten
R¹ eine Gruppe der Formel:



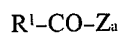
worin R⁵ Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, Niedrigalkoxy oder Acyloxy und R⁶ Hydroxy, Niedrigalkoxy, Acyloxy, Acylamino oder Di(niedrig)alkylamino bedeuten; eine Gruppe der Formel:



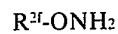
worin R⁷ Amino, geschütztes Amino, Hydroxy oder Niedrigalkyl bedeutet; oder eine Gruppe der Formel:



worin R⁸ Niedrigalkyl und R⁹ Imino, geschütztes Imino oder Oxo bedeuten;
R^{2f} Wasserstoff oder eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann; und
Z_a Carboxy oder geschütztes Carboxy, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel:



mit einer Verbindung der Formel:



worin R^{2f} die obige Bedeutung hat, oder einem Salz derselben umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bzw. III R^{2f} Niedrigalkyl oder Niedrigalkenyl bedeutet, welche einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe Carboxy, geschütztes Carboxy, Arylthio, Niedrigalkylthio, Aryl, Acyloxy, Niedrigalkoxy, Aryloxy und Heterocyclen tragen können.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bzw. II Z_a eine veresterte Carboxygruppe darstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die veresterte Carboxygruppe ein niedriger Alkylester, ein Niedrigalkenylester, ein Niedrigalkinylester, ein Mono-, Di- oder Tri-halogen(niedrig)alkylester, ein Niedrigalkanoyloxy(niedrig)alkylester, ein Niedrigalkansulfonyl(niedrig)alkylester, ein Aryl(niedrig)alkylester oder ein Arylester der Carboxylgruppe ist.

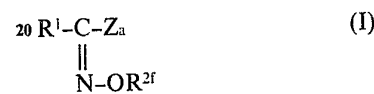
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bzw. II geschütztes Amino für R⁷ und

geschütztes Imino für R⁹ Acylamino oder Benzylamino bzw. Acylimino oder Benzylimino bedeuten.

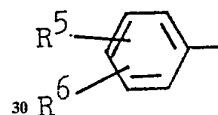
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es zur selektiven Herstellung des syn-Isomeren in hoher Ausbeute unter etwa neutralen Bedingungen durchgeführt wird.

10 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer syn-Isomeren von substituierten 2-Oximinoessigsäuren und ihrer Salze. Diese Verbindungen stellen wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung von 3,7-disubstituierten 3-Cephem-
15 4-carbonsäuren dar, welche antibakterielle Aktivität, insbesondere gegen pathogene Bakterien, aufweisen.

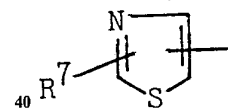
Die neuen Verbindungen entsprechen der folgenden Formel:



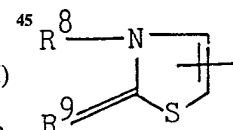
worin bedeuten
25 R¹ eine Gruppe der Formel:



worin R⁵ Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, Niedrigalkoxy oder Acyloxy und R⁶ Hydroxy, Niedrigalkoxy, Acyloxy, Acylamino oder Di(niedrig)alkylamino bedeuten; eine
35 Gruppe der Formel:

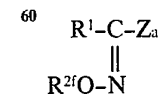


worin R⁷ Amino, geschütztes Amino, Hydroxy oder Niedrigalkyl bedeutet; oder eine Gruppe der Formel:



worin R⁸ Niedrigalkyl und R⁹ Imino, geschütztes Imino oder Oxo bedeuten; R^{2f} Wasserstoff oder eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann; und Z_a Carboxy oder geschütztes Carboxy.

55 Das erfindungsgemässe Verfahren ist also auf die Herstellung des syn-Isomeren von Oximen der obigen Formel I gerichtet, während das entsprechende anti-Isomere durch die Formel:

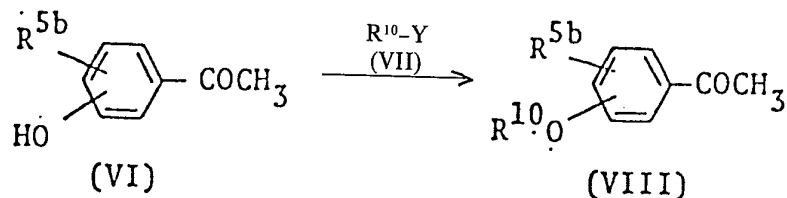


65 dargestellt werden kann. Wenn es für die Erläuterung der Erfindung zweckmässig ist, sowohl das syn-Isomere als auch das anti-Isomere durch eine allgemeine Formel auszudrücken, werden sie durch die Formel:

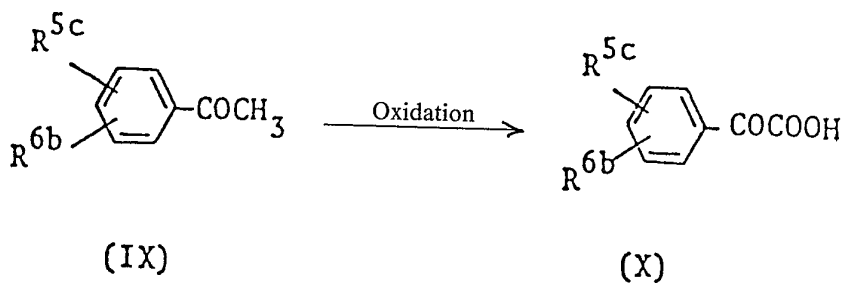


wiedergegeben. Das erfindungsgemäße Verfahren ist im Anspruch 1 definiert. Das Verfahren und die Herstellung der Ausgangsprodukte können durch folgende Reaktionsschemata veranschaulicht werden:

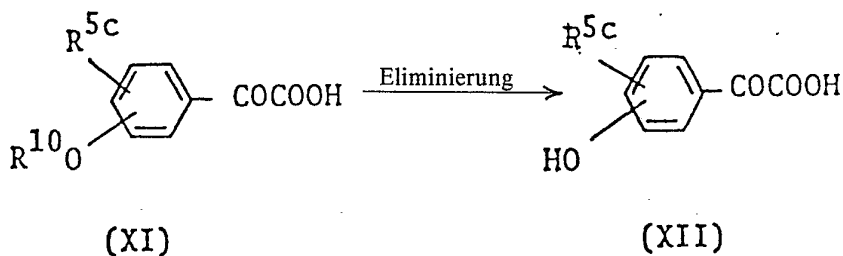
(1) (i)



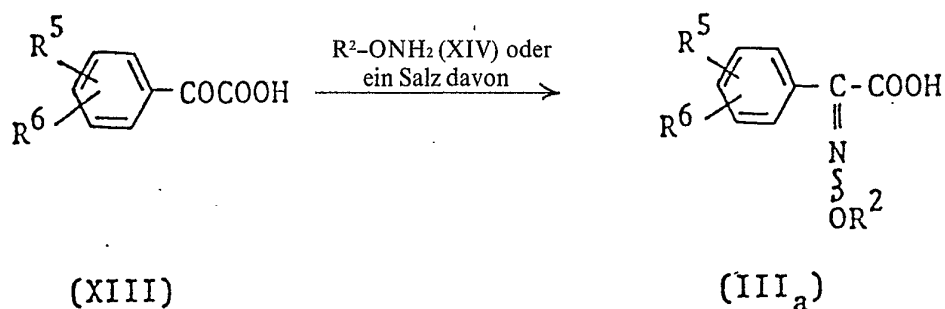
(ii)



(iii)

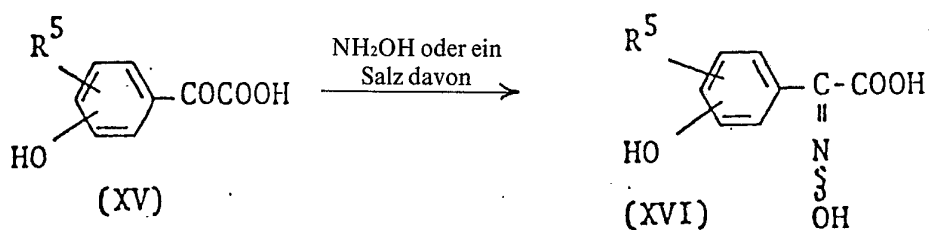


(iv)

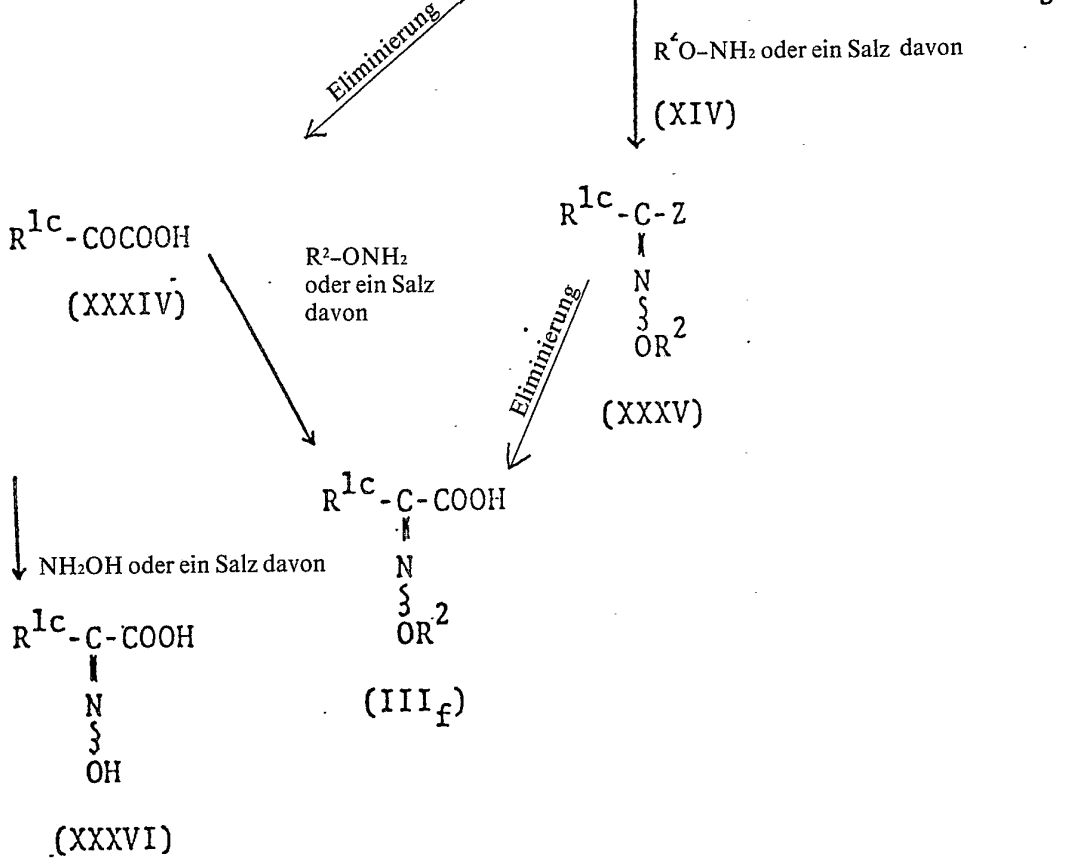
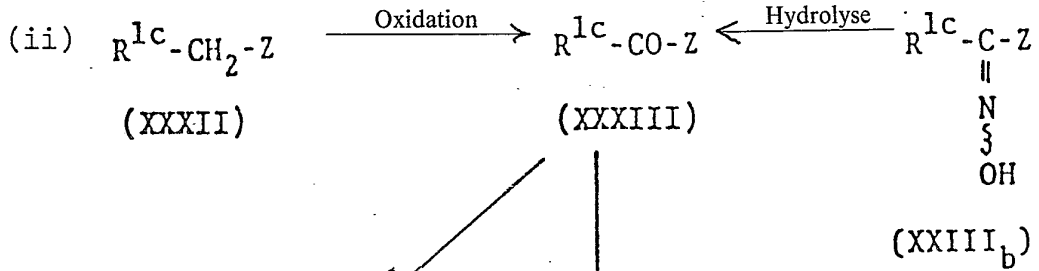
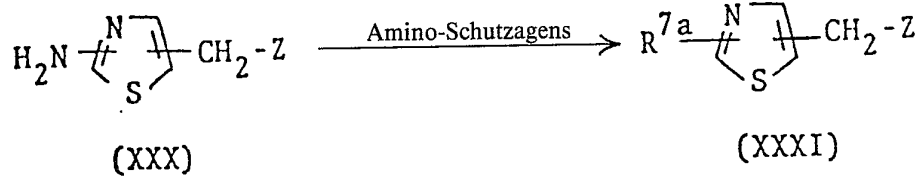


(2)

(i)

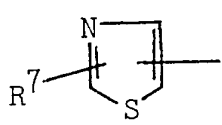


(6) (i)

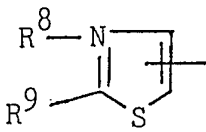


worin R², R⁵ und R⁶ die oben angegebenen Bedeutungen haben;
 R^{5b} Halogen;
 Y einen Säurerest;
 R¹⁰ Ar(niedrig)alkyl;

R^{5c} Wasserstoff, Halogen oder Nitro;
 R^{6b} Niedrigalkoxy, Ar(niedrig)alkoxy oder Acylamino;
 Z geschütztes Carboxy;
 R^{7a} geschütztes Amino, und
 R^{1c} eine Gruppe der Formel:

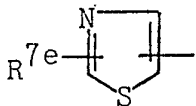


worin R^7 die oben angegebene Bedeutung hat, oder eine Gruppe der Formel:



worin R^8 und R^9 die oben angegebenen Bedeutungen haben, bedeuten.

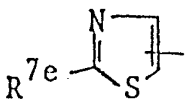
Es sei bemerkt, dass die Verbindungen der Formel I und die Ausgangsverbindungen auch die tautomeren Isomeren in bezug auf ihre Thiazolgruppen umfassen. D.h., wenn die Gruppe der Formel:



worin R^{7e} Amino, geschütztes Amino oder Hydroxy darstellt, in der Formel der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen und der Ausgangsverbindungen die Formel annimmt:



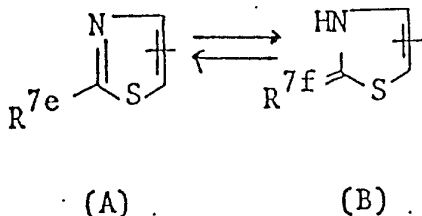
worin R^{7e} die oben angegebenen Bedeutungen hat, dann kann diese Gruppe der Formel



auch durch ihre tautomere Formel dargestellt werden



worin R^{7f} Imino, geschütztes Imino oder Oxo darstellt. Das heisst, beide Gruppen (A) und (B) liegen im Gleichgewichtszustand als sogenannte tautomere Formen vor, die durch das folgende Gleichgewicht dargestellt werden können:



worin R^{7e} und R^{7f} jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Diese Tautomerie-Typen zwischen 2-Amino- und 2-Hydroxythiazol-Verbindungen und 2-Imino- oder 2-Oxothiazolinverbindungen, wie oben angegeben, sind in der Literatur bekannt und es ist für den Fachmann ohne weiteres ersichtlich, dass beide tautomeren Isomeren im Gleichgewicht miteinander vorliegen und leicht ineinander umwan-

delbar sind und demzufolge umfassen die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen auch diese Isomeren. Dementsprechend fallen beide tautomeren Formen der Endprodukte und der Ausgangsverbindungen in den Rahmen der vorliegenden Erfindung. Nachfolgend werden sowohl in der Beschreibung als auch in den Beispielen und in den Ansprüchen die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen und die Ausgangsverbindungen, welche die Gruppe dieser tautomeren Isomeren umfassen (enthalten), der Einfachheit halber durch Verwendung eines der Ausdrücke dafür, d.h. durch die Formel



dargestellt.

Beispiele für Salze der Verbindungen der Formel I sind ein anorganisches Salz, wie z.B. ein Metallsalz, wie ein Alkalimetallsalz (z.B. ein Natrium-, Kaliumsalz und dgl.) und ein Erdalkalimetallsalz (z.B. ein Calcium-, Magnesiumsalz und dgl.), ein Ammoniumsalz und dgl., ein organisches Salz (z.B. ein organisches Aminsalz wie ein Trimethylamin-, Triäthylamin-, Äthanolamin-, Diäthanolamin-, Pyridin-, Picolin-, Dicyclohexylamin-, N,N'-Dibenzyläthylendiaminsalz und dgl.) und dgl., ein organisches Säuresalz (z.B. ein Acetat, Maleat, Tartrat, Methansulfonat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat und dgl.), ein anorganisches Säuresalz (z.B. ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und dgl.) oder ein Salz mit einer Aminosäure (wie z.B. Arginin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und dgl.) und dgl.

Nachfolgend werden einige geeignete Beispiele und Erläuterungen der verschiedenen Definitionen, die in der Beschreibung angewendet werden und in den Rahmen der Erfindung fallen, näher erläutert.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck «niedrig» ist, wenn nichts anderes angegeben ist, zu verstehen, dass eine damit bezeichnete Gruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck «aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe» ist eine unverzweigte (gerade) oder verzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen und dieser Ausdruck kann umfassen Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl und dgl. Diese aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe kann 1 bis 2 geeignete Substituenten, wie z.B. Carboxy-, geschützte Carboxy-, Arylthio-, Niedrigalkylthio-, Aryl-, Acyloxy-, Niedrigalkoxy-, Aryloxy-, heterocyclischen Gruppen oder dgl. aufweisen.

Bei einem geeigneten Niedrigalkoxy und einem geeigneten Niedrigalkoxyrest in dem Ausdruck «Ar(niedrig)alkoxy» kann es sich um ein solches handeln, das verzweigt sein kann, wie z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy und dgl., und vorzugsweise handelt es sich dabei um ein solches mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Ein geeignetes geschütztes Amino kann umfassen ein Acylamino und eine Aminogruppe, die durch eine andere konventionelle Schutzgruppe als die Acylgruppe, wie z.B. Benzyl oder dgl., substituiert ist.

Ein geeignetes Niedrigalkyl und ein geeigneter Niedrigalkylrest in den Ausdrücken «Niedrigalkylthio», «Carboxy(niedrig)alkyl», «geschütztes Carboxy(niedrig)alkyl», «Ar(niedrig)alkyl» und «Di(niedrig)alkylamino» kann ein solches umfassen, das verzweigt sein kann, wie z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dgl., vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein solches mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Ein geeignetes geschütztes Imino kann umfassen ein Acylimino und eine Iminogruppe, die durch eine andere konventionelle Schutzgruppe als die Acylgruppe, wie z.B. Benzyl und dgl., substituiert ist.

Ein geeignetes geschütztes Carboxy und ein geeigneter geschützter Carboxyrest in dem Ausdruck «geschütztes Carboxy(niedrig)alkyl» kann umfassen verestertes Carboxy, worin der Ester einer der folgenden sein kann: z.B. ein niedriger Alkylester (wie Methylester, Äthylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, t-Butylester, Pentyl- 10 ester, t-Pentylester, Hexylester, 1-Cyclopropyläthylester und dgl.), wobei der Niedrigalkylrest vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann; ein Niedrigalkanylester (z.B. ein Vinylester, Allylester und dgl.); ein Niedrigalkinylester (z.B. ein Äthinylester, Propinylester und dgl.); ein Mono(oder Di- oder Tri-)halogen(niedrig)alkylester (z.B. ein 2-Jodäthylester, 2,2,2-Trichloräthylester und dgl.); ein Niedrigalkanoyloxy(niedrig)alkylester (z.B. ein Acetoxymethylester, Propionyloxymethylester, Butyryloxymethylester, Valeryloxymethylester, Pivaloyloxymethylester, Hexanoyloxymethylester, 20 2-Acetoxyäthylester, 2-Propionyloxyäthylester und dgl.); ein Niedrigalkansulfonyl(niedrig)alkylester (z.B. ein Mesylmethylester, 2-Mesyläthylester und dgl.); ein Ar(niedrig)alkylester, z.B. ein Phenyl(niedrig)alkylester, der einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann (wie z.B. ein Benzylester, 4-Methoxybenzylester, 4-Nitrobenzylester, Phenäthylester, Tritylester, Diphenylmethylester, Bis-(methoxyphenyl)methylester, 3,4-Dimethoxybenzylester, 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylbenzylester und dgl.); ein Aryl- 30 ester, der einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann (wie z.B. ein Phenylester, Tolyester, tert.-Butylphenylester, Xylylester, Mesylester, Cumenylester und dgl.) und dgl.

Ein bevorzugtes Beispiel für geschütztes Carboxy kann sein Niedrigalkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, t-Pentylloxycarbonyl, Hexylloxycarbonyl und dgl.) mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen.

Ein geeigneter Arylrest in den Ausdrücken Ar(niedrig)alkyl und Ar(niedrig)alkoxy kann z.B. sein Phenyl, Toly, Xylyl, Mesityl, Cumenyl, Naphtyl und dgl., wobei die Arylgruppe 1 bis 3 geeignete Substituenten aufweisen kann, wie z.B. Halogen (wie Chlor, Brom, Jod oder Fluor), Hydroxy und dgl.

Zu einem geeigneten Niedrigalkenyl gehört ein solches mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und dabei kann es sich beispielsweise handeln um Vinyl, Allyl, Isopropenyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Pentenyl und dgl., vorzugsweise um ein solches mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Zu geeigneten Acylresten in den Ausdrücken «Acylamino», «Acylimino», «Acyloxy» und «Acyloxymethyl», wie sie oben erwähnt worden sind, gehören z.B. Carbamoyl, eine aliphatische Acylgruppe und eine Acylgruppe, die einen aromatischen oder heterocyclischen Ring enthält. Geeignete Beispiele für das Acyl sind Niedrigalkanoyl (wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Oxalyl, Succinyl, Pivaloyl und dgl.), vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere ein solches mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen; Niedrigalkoxycarbonyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen (wie Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Pentylloxycarbonyl, t-Pentylloxycarbonyl, Hexylloxycarbonyl und dgl.), vorzugsweise ein solches mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen; Niedrigalkansulfonyl (wie Mesyl, Äthansulfonyl, Propansulfonyl, Isopropansulfonyl, Butansulfonyl und dgl.), vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ins-

besondere ein solches mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen; Arensulfonyl (wie Benzolsulfonyl, Tosyl und dgl.); Aroyl (wie Benzoyl, Toluoyl, Naphthoyl, Phthaloyl, Indancarboxyl und dgl.); Ar(niedrig)alkanoyl (wie Phenylacetyl, Phenylpropionyl und dgl.); Ar(niedrig)alkoxycarbonyl (wie Benzylloxycarbonyl, Phenäthylloxycarbonyl und dgl.) und dgl.

Der oben angegebene Acylrest kann 1 bis 3 geeignete Substituenten aufweisen, wie z.B. Halogen (wie Chlor, Brom, Jod oder Fluor), Hydroxy, Cyano, Nitro, Niedrigalkoxy (wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy und dgl.), Niedrigalkyl (wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl und dgl.), Niedrigalkenyl (wie Vinyl, Allyl und dgl.), Acyl, wie z.B. Halogen-(niedrig)alkanoyl (wie Chloracetyl, Dichloracetyl, Trichloracetyl, Trifluoracetyl und dgl.), Aryl (wie Phenyl, Toly und dgl.) und dgl. Geeignete Beispiele für das Acyl mit dem (den) Substituenten können sein Mono(oder Di- oder Tri)halogen(niedrig)alkanoyl (z.B. Trifluoracetyl, Trichloracetyl und dgl.), vorzugsweise ein solches mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen; Mono(oder Di- oder Tri)halogen(niedrig)alkanoylcarbamoyl (wie z.B. Trichloracetylcarbamoyl und dgl.), vorzugsweise ein solches mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder dgl.

Zu geeigneten Säureresten gehören z.B. ein Rest einer Säure, wie z.B. einer anorganischen Säure (wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dgl.) oder einer organischen Säure (wie Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dgl.).

Unter den geeigneten Beispielen für jede der Gruppen der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen, wie sie nachstehend erläutert und erläutert worden sind, werden nachfolgend einige bevorzugte Beispiele angegeben:

Bevorzugte Beispiele für R^5 können sein Wasserstoff, Halogen (vorzugsweise Chlor) oder Nitro; bevorzugte Beispiele für R^6 können sein Hydroxy, Niedrigalkoxy (vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen), Acyloxy [vorzugsweise Niedrigalkanoyloxy (vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen) oder Carbamoyloxy], Acylamino [vorzugsweise Niedrigalkansulfonylamino (vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen)] oder Di(niedrig)alkylamino (worin der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatome enthält); bevorzugte Beispiele für R^7 können sein Amino, geschütztes Amino, wie Acylamino [vorzugsweise Niedrigalkansulfonylamino (vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen), Trihalogen(niedrig)alkanoylamino (vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen), Niedrigalkoxycarbonylamino (vorzugsweise ein solches mit 2 bis 7, insbesondere 3 bis 6 Kohlenstoffatomen) oder Niedrigalkanoylamino (vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen)], Hydroxy oder Niedrigalkyl (vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen); bevorzugte Beispiele für R^8 sind C_1 - C_4 -Niedrigalkyl, insbesondere C_1 - C_2 -Niedrigalkyl; bevorzugte Beispiele für R^9 können sein geschütztes Imino, wie Acylimino [vorzugsweise Niedrigalkansulfonylimino (vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen)]; bevorzugte Beispiele für R^2 können sein Niedrigalkyl (vorzugsweise ein solches mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2, besonders bevorzugt mit 1 Kohlenstoffatom), Niedrigalkenyl, Ar(niedrig)alkenyl [besonders bevorzugt Phenyl(niedrig)alkenyl], Carboxy(niedrig)alkyl, geschütztes Carboxy(niedrig)alkyl [besonders bevorzugt Niedrigalkoxycarbonyl (vorzugsweise ein solches mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen)-(niedrig)-alkyl], Arylthio(niedrig)alkyl [besonders bevorzugt Phenyl-

thio(niedrig)alkyl], Ar(niedrig)alkyl [besonders bevorzugt Phenyl(niedrig)alkyl], das Halogen (vorzugsweise Brom) und Hydroxy enthalten kann, Thienyl(niedrig)alkyl oder Aryloxy(niedrig)-alkyl [besonders bevorzugt Phenoxy(niedrig)alkyl], das Hydroxy aufweisen kann, worin Alkenyl und der Alkenylrest 2 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome, und der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatome, enthält.

Nachfolgend werden die Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindung (III), d.h. des Syn-Isomeren und des Anti-Isomeren davon, die als Bezugsbeispiele verwendet werden, näher erläutert.

A) Verfahren (VI) + (VII) → (VIII)

[Reaktionsschema (1) (i)]

Die Verbindung (VIII) kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (VI) mit der Verbindung (VII).

Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Äthanol, Aceton, Äther, Dimethylformamid oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die erfindungsgemäße Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie z.B. einer anorganischen Base oder einer organischen Base, z.B. eines Alkalimetallhydroxids, eines Alkalimetallbicarbonats, eines Alkalimetallcarbonats, eines Alkalimetallacetats, von Tri(niedrig)alkylamin, Pyridin, N-(Niedrig)alkylmorpholin, N,N-Di(niedrig)alkylbenzylamin, N,N-Di(niedrig)alkylanilin, wie weiter unten beispielhaft angegeben, oder dgl. durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Köhlen bis unter Erwärmen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

B) Verfahren (IX) → (X) [Reaktionsschema (1) (ii)] und (XXXII) → (XXXIII) [Reaktionsschema (6) (ii)]

Die Verbindungen (X) und (XXXIII) können durch Oxydation der Verbindungen (IX) bzw. (XXXII) hergestellt werden. Die Oxydationsreaktion wird unter Anwendung eines konventionellen Verfahrens durchgeführt, das für die Umwandlung der sogenannten aktivierten Methylengruppe in eine Carbonylgruppe angewendet wird. Das heißt, die Reaktion wird unter Anwendung eines konventionellen Verfahrens, beispielsweise durch Oxydation unter Anwendung eines konventionellen Oxydationsmittels, wie Selenoxid, Kaliumpermanganat oder dgl., durchgeführt. Die Oxydation wird in der Regel in einem Lösungsmittel durchgeführt, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, z.B. in Wasser, Dioxan, Pyridin, Tetrahydrofuran und dgl. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Erwärmen bis unter Erhitzen durchgeführt.

C) Verfahren (XI) → (XII) [Reaktionsschema (1) (iii)]

Die Verbindung (XII) kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (XI) einer Eliminierungsreaktion zur Entfernung der Ar(niedrig)alkylgruppe unterwirft.

Das Eliminierungsverfahren umfasst alle konventionellen Verfahren, die für die Eliminierung der Ar(niedrig)alkylgruppe angewendet werden, z.B. die Hydrolyse, die Reduktion und dgl.

Die Hydrolyse unter Verwendung einer Säure ist eines der am meisten bevorzugten Verfahren und zu Säuren, die verwendet werden können, gehören eine anorganische Säure (wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und dgl.), eine organische Säure (wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure und dgl.) und eine Mischung davon. Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel, wie Wasser, in einem organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung

davon oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird vorzugsweise unter Erwärmen bis unter Erhitzen durchgeführt.

D) Verfahren (XIII) + (XIV) → (III_a) [Reaktionsschema (1) (iv)], (XXXIII) + (XIV) → (XXXV) [Reaktionsschema (6) (ii)] und (XXXIV) + (XIV) → (III_r) [Reaktionsschema (6) (ii)]

Die Verbindung (III_a), (XXXV) und (III_r) können hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindungen (XIII), (XXXIII) und (XXXIV) jeweils mit der Verbindung (XIV) oder einem Salz davon. Zu geeigneten Salzen für die Verbindung (XIV) gehören ein anorganisches Säuresalz (wie z.B. ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, und dgl.) oder ein organisches Säuresalz (wie z.B. ein Acetat, p-Toluolsulfonat und dgl.) und dgl.

Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem Alkohol (wie Methanol, Äthanol und dgl.) oder in einer Mischung davon oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt.

Die Reaktion wird für den Fall, dass die Verbindung (XIV) in Form ihres Salzes verwendet wird, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z.B. einer anorganischen Base, wie z.B. eines Alkalimetalls (wie Natrium, Kalium und dgl.), eines Erdalkalimetalls (wie Magnesium, Calcium und dgl.), eines Hydroxids oder Carbonats oder Bicarbonats davon oder dgl. und in Gegenwart einer organischen Base, wie z.B. eines Alkalimetallalkylats (wie Natriummethylat, Natriumäthylat und dgl.), eines Trialkylamins (wie Trimethylamin, Triäthylamin und dgl.), von N,N-Dialkylamin (wie N,N-Dimethylanilin und dgl.), N,N-Dialkylbenzylamin (wie N,N-Dimethylbenzylamin und dgl.), Pyridin oder dgl. durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Köhlen bis unter Erhitzen durchgeführt.

Bei der Reaktion kann eine Mischung aus den syn- und anti-Isomeren der Verbindung (III_a), (XXXV) oder (III_r) erhalten werden, je nach den angewendeten Reaktionsbedingungen und dgl., und in einem solchen Falle können beide Isomeren auf konventionelle Weise aus dem Gemisch abgetrennt werden. Dabei wird die Mischung beispielsweise zuerst verestert und die dabei erhaltenen Ester werden aufgespalten, beispielsweise durch Chromatographie in jedes Isomere. Jedes dabei erhaltene Isomere der Ester wird nach einem konventionellen Verfahren hydrolysiert, wobei man die entsprechende syn- oder anti-Carbonsäure erhält.

Zur selektiven Herstellung des syn-Isomeren der Verbindung (III_a), (XXXV) oder (III_r) in hoher Ausbeute wird die Reaktion vorzugsweise unter etwa neutralen Bedingungen durchgeführt.

E) Verfahren (XV) → (XVI) [Reaktionsschema (2) (i)] und (XXXIV) → (XXXVI) [Reaktionsschema (6) (ii)]

Die Verbindungen (XVI) und (XXXVI) können hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindungen (XV) und (XXXIV) jeweils mit Hydroxylamin oder einem Salz davon.

Geeignete Salze für Hydroxylamin sind beispielsweise diejenigen, wie sie oben für die Verbindung (XIV) beispielhaft angegeben worden sind.

Die Reaktionsbedingungen der Umsetzung können ebenfalls die gleichen sein wie sie oben für die Verfahren (XIII) + (XIV) → (III_a), (XXX) + (XIV) → (XXXV) und (XXXIV) + (XIV) → (III_r) in dem obigen Abschnitt (d) beispielhaft angegeben worden sind.

K) Verfahren (XXXIII) → (XXXIV) [Reaktionsschema (3) (ii)] und (XXXV) → (III_r) [Reaktionsschema (6) (ii)]

Die Verbindungen (XXXIV) und (III_r) können hergestellt

werden, indem man die Verbindungen (XXXIII) und (XXXV) jeweils einer Eliminierungsreaktion zur Entfernung der Carboxyschutzgruppe unterwirft.

Bei der Eliminierungsreaktion können konventionelle Verfahren, wie sie für die Eliminierung der Schutzgruppe angewendet werden, beispielsweise die Hydrolyse und dgl., angewendet werden. Wenn die Schutzgruppe ein Ester ist, so kann sie durch Hydrolyse eliminiert werden. Die Hydrolyse wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base oder einer Säure durchgeführt. Zu geeigneten Basen können gehören eine anorganische Base und eine organische Base, wie zum Beispiel ein Alkalimetall (wie Natrium, Kalium und dergleichen), ein Erdalkalimetall (wie Magnesium, Calcium und dgl.), das Hydroxid oder Carbonat oder Bicarbonat davon, ein Trialkylamin (wie Trimethylamin, Triäthylamin und dgl.), Picolin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan, 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-5 oder dgl.

Zu geeigneten Säuren können gehören eine organische Säure (z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Trifluoressigsäure und dgl.) und eine anorganische Säure (wie z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dgl.).

Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem Alkohol (wie Methanol, Äthanol und dgl.), einer Mischung davon oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Als Lösungsmittel kann auch eine flüssige Base oder eine flüssige Säure verwendet werden.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen bis unter Erwärmen durchgeführt.

Ein geeignetes reaktionsfähiges Derivat an der Aminogruppe der Verbindung (XXX) kann z.B. sein ein konventionelles reaktionsfähiges Derivat, wie es bei der Amidierung verwendet wird, z.B. ein Silylderivat, das bei der Umsetzung der Verbindung (XXX) mit einer Silylverbindung gebildet wird, wie z.B. Bis-(trimethylsilyl)acetamid, Trimethylsilylacetamid oder dgl.

Ein geeignetes Salz für die Verbindung (XXX) kann z.B. sein ein Säureadditionssalz, z.B. ein organisches Säuresalz (wie ein Acetat, Maleat, Tartrat, Benzolsulfonat, Toluolsulfonat und dgl.) oder ein anorganisches Säuresalz (wie ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und dgl.); ein Salz mit einer anorganischen Base, wie z.B. ein Alkalimetallsalz (wie ein Natriumsalz, Kaliumsalz und dgl.) ein Erdalkalimetallsalz (wie ein Calciumsalz, Magnesiumsalz und dgl.) oder ein Ammoniumsalz; ein Salz mit einer organischen Base (z.B. ein Triäthylaminsalz, Pyridinsalz und dgl.) und dgl.

Zu geeigneten Aminoschutzagentien gehören ein Acylierungsmittel, wie z.B. eine aliphatische, aromatische und heterocyclische Carbonsäure und die entsprechende Sulfonsäure, ein Halogenameisensäureester, ein Isocyansäureester und die Carbamidsäure sowie die entsprechende Thiosäure davon und die reaktionsfähigen Derivate der oben angegebenen Säuren.

Zu geeigneten reaktionsfähigen Derivaten der oben angegebenen Säuren gehören ein Säurehalogenid, ein Säureanhydrid, ein aktiviertes Amid, ein aktivierter Ester und dgl. Geeignete Beispiele sind ein Säurechlorid, ein Säureazid, ein gemischtes Säureanhydrid mit einer Säure, wie substituiertes Phosphorsäure (z.B. Dialkylphosphorsäure, Phenylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, halogenerter Phosphorsäure und dgl.), Dialkylphosphoriger Säure, Schwefliger Säure, Thioschwefelsäure, Schwefelsäure, Alkylkohlenstoff, einer aliphatischen Carbonsäure (wie Pivalinsäure, Pentansäure, Isopentansäure, 2-Äthylbuttersäure oder Trichloressigsäure und dgl.) oder einer aromatischen Carbonsäure (wie Benzoesäure und dgl.);

ein symmetrisches Säureanhydrid; ein aktiviertes Amid mit Imidazol, 4-substituiertem Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder Tetrazol; oder ein aktivierter Ester (wie Cyanomethylester, Methoxymethylester, Dimethyliminomethyl (CH₃)₂N⁺=CH-)ester, Vinylester, Propargylester, p-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Mesylphenylester, Phenylazophenylester, Phenylthioester, p-Nitrophenylthioester, p-Kresylthioester, Carboxymethylthioester, Pyranylester, Pyridylester, Piperidylester, 8-Chinolythioester] oder ein Ester mit N,N-Dimethylhydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridon, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxy-phthalimid oder 1-Hydroxy-6-chlor-1H-benzotriazol und dgl. Diese reaktionsfähigen Derivate können gewünschtenfalls je nach Art des zu verwendenden Acylierungsmittels ausgewählt werden.

Zu geeigneten Acylierungsmitteln können ferner gehören ein aliphatisches, aromatisches oder heterocyclisches Isocyanat oder Isothiocyanat (z.B. Methylisocyanat, Phenylisocyanat, Trichloracetylisocyanat, Methylisothiocyanat und dgl.) und ein Halogenformiat (wie Äthylchlorformiat, Benzylchlorformiat und dgl.). In diesem Falle wird beispielsweise dann, wenn das Trichloracetylisocyanat als Acylierungsmittel verwendet wird, die Trichloracetylcarbamoylgruppe als Acylgruppe eingeführt und diese Gruppe kann durch Behandlung mit einer Base in die Carbamoylgruppe umgewandelt werden, und wenn Äthylchlorformiat als Acylierungsmittel verwendet wird, kann als Acylgruppe die Äthoxycarbonylgruppe eingeführt werden.

Ein Beispiel für die Schutzgruppe (z.B. die Acylgruppe), die in die Aminogruppe in der Verbindung (XXX) durch das oben angegebene Aminoschutzagens (z.B. das Acylierungsmittel) eingeführt werden soll, kann die gleiche Schutzgruppe (z.B. Acylgruppe) sein, wie sie bei der Erläuterung der Schutzgruppenreste (z.B. des Acylrestes) in dem Ausdruck «Acylamino» angegeben worden ist.

Die Reaktion zur Einführung einer Schutzgruppe der Aminogruppe wird in der Regel durch Umsetzung in einem konventionellen Lösungsmittel, wie Wasser, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Äthylchlorid, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, N,N-Dimethylformamid, Pyridin oder irgendeinem anderen organischen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Unter diesen Lösungsmitteln können die hydrophilen Lösungsmittel in Form einer Mischung mit Wasser verwendet werden.

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie z.B. eines sogenannten Vilsmeier-Reagens, wie z.B. (Chlormethylen)dimethylammoniumchlorid, das bei der Umsetzung von Dimethylformamid mit Thionylchlorid oder Phosgen gebildet wird, einer Verbindung, die durch Umsetzung von Dimethylformamid mit Phosphoroxchlorid gebildet wird, und dgl., oder dgl. durchgeführt.

Die Reaktion kann auch in Anwesenheit der anorganischen oder einer organischen Base, wie z.B. eines Alkalimetallhydroxids, eines Alkalimetallbicarbonats, eines Alkalimetallcarbonats, eines Alkalimetallacetats, von Tri(niedrig)alkylamin, Pyridin, N-(Niedrig)alkylmorpholin, N,N-Di(niedrig)alkylbenzylamin, N,N-Di(niedrig)alkylanilin, wie weiter unten beispielhaft angegeben, oder dgl. durchgeführt werden. Wenn die Base oder das Kondensationsmittel flüssig ist, kann sie (es) auch als Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Reaktion wird in der Regel unter Kühlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

N) Verfahren (XXIII_b) → (XXXIII)
[Reaktionsschema (6) (ii)]

Die Verbindung (XXXIII) kann hergestellt werden durch

Hydrolyse der Verbindung (XXIII_b).

Die Hydrolyse wird in Gegenwart eines Alkalimetallbisulfit (wie Natriumbisulfit und dgl.), von Titantrichlorid, einer anorganischen oder organischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure (z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und dgl.), Ameisensäure, Salpetriger Säure oder dgl. durchgeführt. Eine Halogenwasserstoffsäure wird vorzugsweise in Kombination mit einem Aldehyd (wie Formaldehyd und dgl.) angewendet.

Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem wässrigen Alkohol (z.B. in wässrigem Methanol, wässrigem Äthanol und dgl.), in Wasser/-Essigsäure oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel bei Umgebungstemperatur, unter Erwärmen oder unter Erhitzen durchgeführt.

In den nachfolgenden Herstellungsbeispielen wird die Herstellung der in den oben genannten Beispielen und Bezugsbeispielen verwendeten Ausgangsverbindungen näher erläutert.

Herstellungsbeispiel 1

Eine Mischung aus 11,9 g 3-Chlor-4-hydroxyacetophenon, 9,35 g Benzylchlorid, 14,5 g Kaliumcarbonat und 60 ml Dimethylformamid wurde 1 Stunde lang bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 150 ml Wasser gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand (18 g) aus 160 ml Äthanol umkristallisiert, wobei man 13,2 g 3-Chlor-4-benzyl-oxacetophenon, F. 110 bis 112°C, erhielt.

Herstellungsbeispiel 2

1. 12,6 g Selendioxidpulver wurden über einen Zeitraum von 10 Minuten zu einer Lösung von 19,7 g 3-Chlor-4-benzyl-oxacetophenon in 100 ml trockenem Pyridin unter Rühren bei 100°C zugegeben und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Das ausfallende Selen wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in 150 ml Wasser gelöst und die Lösung wurde mit Äther gewaschen. Die wässrige Lösung wurde unter Kühlung mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei man 15,9 g 2-(3-Chlor-4-benzyl-oxphenyl)glyoxylsäure, F. 134 bis 135°C, erhielt.

2. Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie in dem Herstellungsbeispiel 2 (1) erhalten:

L M) Verfahren (XXX) — (XXXI)

[Reaktionsschema (6) (i)]

Die Verbindung (XXXI) kann hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindung (XXX) oder eines reaktionsfähigen Derivats davon an der Aminogruppe oder eines Salzes davon mit einem Aminoschutzagens.

(1) 2-(3-Nitro-4-benzyl-oxphenyl)glyoxylsäure, F. 161–164°C.

(2) 2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)glyoxylsäure, F. 81–82°C.

I.R.-Spektrum (Nujol) 2500–2600, 1715, 1670, 1600 cm⁻¹

(3) 2-(3-Mesylaminophenyl)glyoxylsäure, F. 66–68°C. I.R.-Spektrum (Nujol) 3560, 3250, 1720, 1670 cm⁻¹.

Herstellungsbeispiel 3

1. Eine Mischung aus 30 g 2-(3-Nitro-4-benzyl-oxphenyl)glyoxylsäure, 90 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und 120 ml Essigsäure wurde 3 Stunden lang bei 100°C gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden unter Kühlung 600 ml Eiswasser zugegeben und die Mischung wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Eiswasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde aus einem Benzol/Äther/Petroläther (2/1/4)-Gemisch umkristallisiert. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Benzol gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei man 19,0 g 2-(3-Nitro-4-hydroxyphenyl)glyoxylsäure, F. 139 bis 140,5°C erhielt.

2. Die nachfolgend angegebene Verbindung wurde auf ähnliche Weise wie in dem Herstellungsbeispiel 3 (1) erhalten:

2-(3-Chlor-4-hydroxyphenyl)glyoxylsäure, F. 114 bis 116°C.

Beispiel 1

3,32 g 2-(3-Hydroxyphenyl)glyoxylsäure und 45 ml einer 1 n Methanollösung von Hydroxylamin wurden unter Rühren 25 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in 70 ml einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Äther gewaschen, mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und dann mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde gewaschen, getrocknet und mit Aktivkohle behandelt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei man 2,9 g 2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt. IR-Spektrum (Nujol) 3200, 1700 cm⁻¹.

35

Beispiel 2

3 Tropfen Phenolphthalein-Indikator wurden zu einer Lösung von 5,5 g O-Methylhydroxylaminhydrochlorid in 60 ml trockenem Methanol zugegeben. Zu der Lösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur 65 ml einer 1 n Methanollösung von Natriummethylat so lange zuge tropft, bis die Farbe der Lösung purpurrot wurde. In kleinen Portionen wurde O-Methylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben, bis die Lösung farblos wurde. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausfallenden Natriumchlorids wurden 9,85 g 2-(3-Hydroxyphenyl)glyoxylsäure zu dem Filtrat zugegeben und die Mischung wurde 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Methanol bei tiefer Temperatur abdestilliert worden war, wurde eine gesättigte wässrige Natriumchloridlösung zu dem Rückstand zugegeben. Die Mischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und mit 300 ml Äther extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde bei tiefer Temperatur abdestilliert, wobei man 2-Methoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (in Form eines Gemisches der syn- und anti-Isomeren) erhielt.

Beispiel 3

3 Tropfen Phenolphthalein-Indikator wurden zu einer Lösung von 3,7 g O-Methylhydroxylaminhydrochlorid in 45 ml trockenem Methanol zugegeben. Zu der Lösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur 39 ml einer 1 n Methanollösung von Natriummethylat zugetropft, bis die Farbe der Lösung purpurrot wurde. In kleinen Portionen wurde O-Methylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben, bis die Lösung farblos wurde. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abfil-

trieren des ausfallenden Natriumchlorids wurden 6,56 g 2-(4-Hydroxyphenyl)glyoxylsäure zu dem Filtrat zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach der Abdestillation des Methanols bei tiefer Temperatur wurde eine gesättigte wässrige Natriumchloridlösung zu dem Rückstand zugegeben. Die Mischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt, ausgesalzen und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde bei tiefer Temperatur abdestilliert, wobei man die 2-Methoxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt.

Beispiel 4

2 Tropfen Phenolphthalein-Indikator wurden zu einer Lösung von 2,74 g O-Methylhydroxylaminhydrochlorid in 30 ml trockenem Methanol zugegeben. Zu der Lösung wurde unter Rühren bei Umgebungstemperatur eine 1 n Methanolösung von Natriummethylat so lange zugetropft, bis die Farbe der Lösung purpurrot wurde. In kleinen Portionen wurde O-Methylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben, bis die Lösung farblos wurde.

Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausfallenden Natriumchlorids wurden 6,75 g 2-(3-Nitro-4-hydroxyphenyl)glyoxylsäure zu dem Filtrat zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Methanols bei 35°C wurde eine gesättigte wässrige Natriumchloridlösung zu dem Rückstand zugegeben. Die Mischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde unter vermindertem Druck bei 35°C abdestilliert, wobei man 7 g gelbe Kristalle von 2-Methoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)essigsäure (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt.

Beispiel 5

6,45 g 2-(3-Chlor-4-hydroxyphenyl)glyoxylsäure und 2,74 g O-Methylhydroxylaminhydrochlorid wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 4 beschrieben miteinander umgesetzt unter Bildung von 7 g 2-Methoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Gemisch der syn- und anti-Isomeren) in Form eines Öls.

Beispiel 6

2,0 g 2-(3-Hydroxyphenyl)glyoxylsäure und 1,7 g O-Allylhydroxylaminhydrochlorid wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 3 beschrieben miteinander umgesetzt unter Bildung von 2,7 g 2-Allyloxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres) in Form eines Öls. IR-Spektrum (Film) 3350, 2550–2600, 1720, 1645, 1600 cm⁻¹.

Beispiel 7

2 g 2-(3-Chlor-4-hydroxyphenyl)glyoxylsäure und 1,1 g O-Allylhydroxylaminhydrochlorid wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 3 beschrieben miteinander umgesetzt unter Bildung von 2,5 g 2-Allyloxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres) in Form eines Öls. IR-Spektrum (Film) 3450, 2600, 1730, 1700, 1650, 1610, 1600 cm⁻¹.

N.M.R.-Spektrum (d₆-DMSO, δ) ppm
9,5–10,5 (2H, breit s), 7,52 (1H, d, J=2Hz), 7,42 (1H, dd, J=2,8Hz), 7,12 (1H, d, J=8Hz), 6,0 (1H, m), 5,40 (2H, t, J=8Hz), 4,70 (2H, d, J=5Hz).

Beispiel 8

Eine Mischung aus 2,0 g 2-(3-Chlor-4-hydroxyphenyl)-

glyoxylsäure, 1,62 g O-t-Butoxycarbonylmethylhydroxylamin und 20 ml Methanol wurde unter Zugabe einer 1 n Methanolösung von Natriummethylat auf pH 5 bis 6 eingestellt und 3 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt und der Rückstand wurde in einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung gelöst zur Einstellung auf pH 7,0. Die wässrige Lösung wurde mit Äther gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf pH 2,0 eingestellt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt, wobei man 2,6 g Kristalle von 2-t-Butoxycarbonylmethoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 116 bis 118°C (Zers.) erhielt. IR-Spektrum (Nujol) 3250, 2600, 1735, 1690, 1670, 1610, 1590 cm⁻¹.

N.M.R.-Spektrum (d₆-DMSO, δ) ppm
11,00 (2H, breit s), 7,50 (1H, d, J=2Hz), 7,40 (1H, dd, J=2,8Hz), 7,08 (1H, d, J=8Hz), 4,68 (2H, s), 1,45 (9H, s).

Beispiel 9

(a) Eine Lösung von 25 g 2-Brompropionylbromid in 50 ml trockenem Chloroform wurde unter Rühren und unter Eiskühlung zu einer Lösung von 24 g N,N-Dimethylanilin in 11 g t-Butanol zugetropft und die Mischung wurde 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in 150 ml 6 n Schwefelsäure gegossen und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde nacheinander mit 6 n Schwefelsäure, Wasser, einer 10%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei man 21 g t-Butyl-2-brompropionat in Form eines Öls erhielt.

b) 21 g dieses Öls wurde unter Rühren bei Umgebungstemperatur zu einer Mischung aus 16,3 g N-Hydroxyphthalimid, 24 g Triäthylamin, 20 ml Dimethylformamid und 20 ml Dimethylsulfoxid zugegeben und die erhaltene Mischung wurde 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 800 ml Wasser gegossen und die ausfallenden Materialien wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man 22,7 g t-Butyl-2-phthalimidopropionat erhielt.

c) 22,7 g dieser Verbindung wurden in 200 ml Methylenchlorid gelöst. Es wurde eine Lösung von 9 ml 10%igem Hydrazinhydrat in 20 ml Methanol zugegeben und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die ausfallenden Materialien wurden durch Zugabe einer wässrigen 5 n Ammoniaklösung gelöst und die wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Zwei Methylenchloridschichten wurden miteinander vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 13,5 g O-(1-t-Butoxycarbonyläthyl)-hydroxylamin in Form eines Öls erhielt. IR-Spektrum (Film) 3350, 3250, 1745 cm⁻¹.

d) 2,0 g 2-(3-Chlor-4-hydroxyphenyl)glyoxylsäure und 3,2 g O-(1-t-Butoxycarbonyläthyl)hydroxylamin wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 8 beschrieben miteinander umgesetzt, wobei man 3,3 g 2-(1-t-Butoxycarbonyläthoxyimino)-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 148 bis 151°C, erhielt. IR-Spektrum (Nujol) 3450, 2500–2600, 1725, 1690, 1620, 1600 cm⁻¹.

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ) ppm
7,46 (1H, d, $J=2$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J=2,8$ Hz), 7,07 (1H, d, $J=8$ Hz), 4,67 (1H, q, $J=6$ Hz), 1,50 (12H, s).

Beispiel 10

3 Tropfen Phenolphthalein-Indikator wurden zu einer Lösung von 8,8 g O-Methylhydroxylaminhydrochlorid in 60 ml trockenem Methanol zugegeben. Zu der Lösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur 105 ml einer 1 n Methanollösung von Natriummethylat zugetropft, bis die Farbe der Lösung blass-rosa wurde. In kleinen Portionen wurde O-Methylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben, bis die Lösung farblos wurde. Der pH-Wert der Lösung betrug 8,0 bis 8,5. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausfallenden Natriumchlorids wurden 16,6 g 2-(3-Hydroxyphenyl)glyoxylsäure zu dem Filtrat zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Methanols bei tiefer Temperatur wurde Wasser zu dem Rückstand zugegeben. Die Mischung wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 7 eingestellt, mit Äther gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt, ausgesalzen und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert und der Vorgang, bei dem Benzol zu dem Rückstand zugegeben und abdestilliert wurde, wurde zweimal wiederholt, wobei man 14,8 g Kristalle von 2-Methoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomeres) erhielt; F. 98 bis 101°C (Zers.).
IR-Spektrum (Nujol) 3370, 1720 cm^{-1} .

Beispiel 11

Eine Lösung von 1,8 g 2-(3-Methoxyphenyl)glyoxylsäure in einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde auf pH 7,0 eingestellt. Andererseits wurde eine Lösung von 1,4 g O-Äthylhydroxylaminhydrochlorid in 20 ml Wasser mit Natriumbicarbonat auf pH 7,0 eingestellt. Beide Lösungen wurden miteinander vereinigt, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 5,5 eingestellt und über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Natriumbicarbonat auf pH 7,5 eingestellt und mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf pH 1,0 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Eiswasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 2,2 g 2-Äthoxyimino-2-(3-methoxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres) in Form eines Öls erhielt.
IR-Spektrum (Film) 2600, 1735, 1700, 1610, 1600 cm^{-1} .

Beispiel 12

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 6 bis 8 und 9 bis 11 beschrieben erhalten:

(1) 2-Äthoxyimino-2-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), Öl
IR-Spektrum (Film) 3450, 2250–2600, 1700–1720, 1610, 1600 cm^{-1}

(2) 2-Äthoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), Öl
IR-Spektrum (Film) 3400, 2600, 1700, 1730, 1605, 1600 cm^{-1}

(3) 2-(3-Hydroxy-4-bromobenzoyloxyimino)-2-(4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), farbloses Pulver.
IR-Spektrum (Nujol) 3500, 3200, 1700 cm^{-1} .

N.M.R.-Spektrum (d_6 -Aceton, δ) ppm

6,68–8,05 (7H, m), 5,15 (2H, s)

(4) 2-(2-Thienylmethoxyimino)-2-(4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), Pulver.

5 IR-Spektrum (Nujol) 1705 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum D_6 -DMSO, δ) ppm

6,7–7,7 (7H, m), 5,28 (2H, s)

(5) 2-Allyloxyimino-2-(3-methoxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), Öl

10 IR-Spektrum (Film) 3050–3100, 2600, 1730, 1645, 1610, 1600 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ) ppm

7,00–7,50 (4H, m), 5,80–6,30 (1H, m), 5,33 (2H, t, $J=9$ Hz),

4,70 (2H, d, $J=5$ Hz), 3,82 (3H, s)

15 (6) 2-Allyloxyimino-2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), blassgelbes Öl

IR-Spektrum (Film) 3100, 2600, 1710–1730, 1645, 1610, 1600 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ) ppm

20 7,63 (1H, d, $J=2$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J=2,8$ Hz), 7,23 (1H, d,

$J=8$ Hz), 5,9–6,3 (1H, m), 5,33 (2H, t, $J=9$ Hz), 4,73 (2H, d,

$J=5$ Hz), 3,91 (3H, s)

(7) 2-Phenylthiomethoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), Öl

25 IR-Spektrum (Film) 3300, 1730 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ) ppm

6,8–7,7 (9H, m), 5,54 (2H, s)

(8) 2-Methoxyimino-2-(3-mesyaminophenyl)essigsäure (syn-Isomeres, F. 128°C (Zers.).

30 IR-Spektrum (Nujol) 3300, 1740 cm^{-1}

(9) 2-(3-Phenylallyloxyimino)-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 115–116°C.

IR-Spektrum (Nujol) 3400, 1725 cm^{-1}

(10) 2-Methoxyimino-2-(4-dimethylamino-phenyl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 88–89°C (Zers.).

35 IR-Spektrum (Nujol) 2700–2100, 1720, 1660, 1612, 1590 cm^{-1}

Beispiel 13

3 Tropfen Phenolphthalein-Indikator wurden zu einer Lösung von 4,2 g Hydroxylaminhydrochlorid in 60 ml trockenem Methanol zugegeben. Zu der Lösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur 60 ml einer 1 n Methanollösung von Natriummethylat zugetropft, bis die Farbe der Lösung purpurrot wurde. In kleinen Portionen wurde Hydroxylaminhydrochlorid zugegeben, bis die Lösung farblos wurde. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausfallenden Natriumchlorids wurden 12,5 g 2-(2-Mesyamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylsäure zu dem Filtrat zugegeben und die Mischung wurde 1,5 Stunden lang unter Rühren unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, wobei Kristalle ausfielen. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, wobei man 5,5 g rohes 2-Hydroxyimino-2-(2-mesyamino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt. Das Filtrat wurde auf ein Viertel seines Volumens eingengt und es wurde Äther zugegeben. Die ausfallenden Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet, wobei man 8,78 g der gleichen Verbindung erhielt. Die Gesamtausbeute betrug 14,3 g.

Beispiel 14

3 Tropfen Phenolphthalein-Indikator wurden zu einer Lösung von 1,25 g O-Methylhydroxylaminhydrochlorid in 15 ml trockenem Methanol zugegeben. Zu der Lösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur 13 ml einer 1 n Methanollösung von Natriummethylat zugetropft, bis die Farbe der Lösung purpurrot wurde. In kleinen Portionen

wurde O-Methylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben, bis die Lösung farblos wurde. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausfallenden Natriumchlorids wurden 3,8 g Äthyl-2-(2-mesyloxyimino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylyl zu dem Filtrat zugegeben und die Mischung wurde unter Rühren 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand in Äthylacetat gelöst. Ein unlösliches Material wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung eines Benzol/Äthylacetat (9/1)-Gemisches als Entwicklungslösungsmittel einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen. Das das Syn-Isomere enthaltende Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, wobei man 2,8 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(2-mesyloxyimino-1,3-thiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol) 1725 cm^{-1} .

N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ) ppm

6,76 (1H, s), 4,44 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,04 (3H, s), 3,04 (3H, s), 1,37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

Beispiel 15

Die nachfolgend angegebene Verbindung wurde auf ähnliche Weise wie in Beispiel 14 beschrieben erhalten:

Äthyl-2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol) 3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (CDCl_3 , δ) ppm

6,72 (1H, s), 5,91 (2H, breit s), 4,38 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,03 (3H, s), 1,38 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

Beispiel 16

3 Tropfen Phenolphthalein-Indikator wurden zu einer Lösung von 0,84 g O-Allylhydroxylaminhydrochlorid in 10 ml trockenem Methanol zugegeben. Zu der Lösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur 6 ml einer 1 n Methanollösung von Natriummethylat zugetropft, bis die Farbe der Lösung blass-rosa wurde. In kleinen Portionen wurde O-Allylhydroxylaminhydrochlorid zugegeben, bis die Lösung farblos wurde. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nachdem das ausfallende Natriumchlorid abfiltriert worden war, wurden 2,0 g 2-(2-c-Pentylloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)glyoxylylsäure zu dem Filtrat zugegeben und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nachdem das Methanol bei tiefer Temperatur abdestilliert worden war, wurde der Rückstand in einer wässrigen 1 n Natriumhydroxidlösung gelöst. Die Lösung wurde mit Äther gewaschen und es wurde Äthylacetat zugegeben. Die Mischung wurde mit Phosphorsäure auf pH 1,5 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Äthylacetat wurde abdestilliert und der Rückstand wurde mit Diisopropyläther gewaschen, durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, wobei man 1,62 g 2-Allyloxyimino-2-(2-t-pentylloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol) 3200, 1712 cm^{-1} .

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ) ppm

7,40 (1H, s), 6,24–5,76 (1H, m), 5,26 (2H, dd, $J=9, 10\text{Hz}$), 4,65 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 1,78 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 1,44 (6H, s), 0,88 (3H, t, $J=8\text{Hz}$).

Beispiel 17

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie in Beispiel 16 beschrieben erhalten:

(1) 2-Methoxyimino-2-(2-t-pentylloxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol) 3200, 1712 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ) ppm

5 7,40 (1H, s), 3,88 (3H, s), 1,77 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 1,44 (6H, s), 0,88 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)

(2) 2-Allyloxyimino-2-(2-mesyloxyimino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol) 3150, 1710, 1605 cm^{-1}

10 (3) 2-Methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol) 3150, 1670, 1610, 1585 cm^{-1}

N.M.R.-Spektrum (d_6 -DMSO, δ) ppm

7,20 (2H, breit s), 6,85 (1H, s), 3,83 (3H, s)

15

Beispiel 18

Zu einer Lösung von 30 g 2-(2-Formamidothiazol-4-yl)glyoxylylsäure und 12,6 g Natriumcarbonat in 1300 ml Wasser wurden 19,8 g Allyloxyaminhydrochlorid zugegeben und die Mischung wurde 7 Stunden lang bei Umgebungstemperatur bei pH 6 gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 500 ml Äthylacetat zugegeben. Nachdem die Mischung mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1,9 eingestellt worden war, wurde die Äthylacetatschicht abgetrennt. Die Äthylacetatschicht wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Diisopropyläther pulverisiert, durch Filtrieren gesammelt und dann getrocknet, wobei man 25,3 g 2-Allyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt.

I.R.(Nujol): 3110, 1730, 1660, 1540 cm^{-1} .

N.M.R.(d_6 -DMSO, δ): 4,70 (2H, m), 5,13–5,60 (2H, m), 5,73–6,27 (1H, m), 7,57 (1H, s), 8,35 (1H, s).

35

Beispiel 19

Auf ähnliche Weise wie im Beispiel 18 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(1) 2-Isopropoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 168–169°C (Zers.).

I.R. (Nujol): 3200, 3130, 1710, 1600, 1560 cm^{-1} .

(2) 2-Butoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres)

I.R. (Nujol): 3350, 3160, 3050, 1700, 1680, 1570 cm^{-1} .

45

(3) 2-Hexyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 115–116°C (Zers.).

I.R. (Nujol): 3170, 3070, 1720, 1700, 1660 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ): 0,6–2,1 (11H, m), 4,15 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7,53 (1H, s), 8,56 (1H, s), 12,69 (1H, s).

50

(4) 2-Pentylloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 176°C (Zers.).

I.R. (Nujol): 3160, 1655, 1620, 1460 cm^{-1}

N.M.R. (d_6 -DMSO, δ): 7,20 (2H, s), 6,82 (1H, s), 4,07 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 0,6–2,2 (9H, m).

55

(5) 2-Propoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 164°C (Zers.).

I.R. (Nujol): 3200, 3120, 3050, 1700, 1550 cm^{-1}

60

(6) 2-Pentylloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 125°C (Zers.).

I.R. (Nujol): 3200, 3140, 1700, 1565 cm^{-1}

(7) 2-Allyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 187°C (Zers.).

I.R. (Nujol): 3350, 1630, 1580, 1460 cm^{-1}

65

(8) 2-Hexyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 174°C (Zers.).

I.R. (Nujol): 1660, 1625, 1425 cm^{-1}

(9) 2-Isopropoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 151°C (Zers.).

(10) 2-Isobutoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 122–124°C.

(11) 2-Propoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 161°C (Zers.).

(12) 2-Isobutoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 163°C (Zers.).

Beispiel 20

Die folgenden Verbindungen liessen sich herstellen, wenn man in ähnlicher Weise arbeitete, wie dies in den vorangehenden Beispielen beschrieben worden ist.

(1) 2-Isopropoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-essigsäure, Smp. 168 bis 169°C (Zersetzung) (syn-Isomer). I.R. (Nujol): 3200, 3130, 1710, 1600, 1560 cm⁻¹.

(2) 2-Butoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer). I.R. (Nujol): 3350, 3160, 3050, 1700, 1680, 1570 cm⁻¹.

(3) 2-Hexyloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer), Smp. 115 bis 116°C (Zersetzung). I.R. (Nujol): 3170, 3070, 1720, 1700, 1660 cm⁻¹.

N.M.R. (d₆-DMSO, δ): 0,6–2,1 (11H, m), 4,15 (2H, t, J=6Hz), 7,53 (1H, s), 8,56 (1H, s), 12,69 (1H, s).

(4) 2-(2-Formyloxyäthoxy)-imino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer).

I.R. (Nujol): 3200, 1710, 1690 cm⁻¹.

(5) 2-Benzylloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer).

I.R. (Nujol): 3330, 3200, 3100, 1660, 1590 cm⁻¹.

(6) 2-Äthoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer), Smp. 112°C (Zersetzung).

I.R. (Nujol): 3150, 1740, 1670, 1550 cm⁻¹.

(7) 2-tert.-Butoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-formamido-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer), Smp. 117°C (Zersetzung).

I.R. (Nujol): 3180, 3140, 1750, 1690, 1630 cm⁻¹.

(8) 2-(3-Isoxazolyl)-methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer), Smp. 110°C (Zersetzung).

I.R. (Nujol): 3270, 3130, 1680, 1540 cm⁻¹.

(9) 2-Äthoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer).

I.R. (Nujol): 3170, 1720, 1660, 1620 cm⁻¹.

N.M.R. (d₆-DMSO, δ): 1,27 (3H, t, J=7Hz), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 4,77 (2H, s), 6,96 (1H, s).

(10) 2-(2-Äthoxyäthoxy)-imino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer).

I.R. (Nujol): 3350, 3140, 1740, 1700 cm⁻¹.

Beispiel 21

Eine Lösung von 17,4 g 4-Brom-3-hydroxybenzyloxyaminophosphat in 200 ml Wasser und 200 ml Äthanol wurde bei Zimmertemperatur gerührt und deren pH-Wert mittels Natriumbicarbonat auf 7,0 eingestellt. Dann wurden der Lösung 10,0 g 2-(2-Formamidothiazol-4-yl)-glyoxylsäure hinzugegeben, worauf die entstandene Suspension auf einen pH-Wert von 4,0 bis 4,5 eingestellt wurde. Nach dem Rühren der Lösung während 2 Stunden bei Zimmertemperatur wurde das Äthanol aus der erhaltenen Lösung im Vakuum entfernt. Hierauf wurde der wässrige Rückstand mit Äthylacetat versetzt und der pH-Wert mittels 10%iger Salzsäure auf 2,5 eingestellt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde schliesslich im Vakuum eingengt, wobei man 14,8 g 2-(2-Formamidothiazol-4-yl)-2-(4-brom-3-hydroxybenzyloxyimino)-essigsäure (syn-Isomer) erhielt. I.R. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$: 3350, 3150, 1720, 1680, 1570 cm⁻¹.

N.M.R. δ (DMSO-d₆, ppm): 5,13 (2H, m), 6,8 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7,02 (1H, d, J=2Hz), 7,5 (1H, d, J=8Hz), 7,58 (1H, s), 8,58 (1H, s), 10,35 (1H, breites s), 12,7 (1H, breites s).

Beispiel 22

Zu einer Suspension von 21,0 g N-(Cinnamylloxy)-phthalimid in 200 ml Äthanol wurden 8,3 g Hydrazinhydrat bei 60°C hinzugegeben und das Gemisch während 1 1/2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch mit 22 ml konzentrierter Salzsäure und mit 220 ml Wasser versetzt und hierauf filtriert. Das Filtrat wurde eingengt, wobei man einen Niederschlag erhielt, welcher abfiltriert wurde. Dann wurde das Filtrat auf einen pH-Wert von 7,0 eingestellt und die O-Cinnamylhydroxylamin enthaltende Lösung mit 300 ml Äthanol und 10,0 g 2-Formamidothiazol-4-yl-glyoxylsäure versetzt. Das so erhaltene Gemisch wurde beim pH-Wert von 4,0 bis 4,5 während 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann eingengt und dessen pH-Wert nach der Zugabe von Äthylacetat auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 8,6 g 2-Cinnamylloxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomer) erhielt.

I.R. (Nujol): 3400–3100, 1700, 1550 cm⁻¹.

N.M.R. (DMSO-d₆, δ): 4,85 (2H, d, J=5Hz), 6,2–6,93 (2H, m), 7,2–7,72 (5H, m), 7,6 (1H, s), 8,57 (1H, s), 12,7 (1H, breites s).