



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

643 823

⑳ Gesuchsnummer: 4097/83

㉔ Teilgesuch von: 2447/77

㉔ Anmeldungsdatum: 25.02.1977

③① Priorität(en): 12.04.1976 GB 14916/76
07.06.1976 GB 23490/76
19.10.1976 JP 51-125826

㉔ Patent erteilt: 29.06.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.06.1984

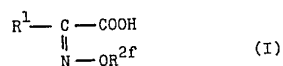
⑦③ Inhaber:
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,
Higashi-ku/Osaka (JP)

⑦② Erfinder:
Takao Takaya, Sakai (JP)
Takashi Masugi, Toyonaka (JP)
Hisashi Takasugi, Suminoe-ku/Osaka (JP)
Hiromu Kochi, Sakai (JP)

⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

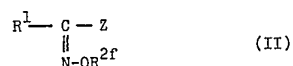
⑤④ Verfahren zur Herstellung der syn-Isomeren von 2-Oxyiminoessigsäuren.

⑤⑦ Hergestellt werden neue Verbindungen der Formel:

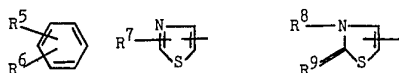


worin R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und R^{2f} Wasserstoff oder eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe. Die Verbindungen I können als Ausgangsprodukte chemischer Synthese, insbesondere zur Herstellung von Antibiotica der Cephalosporinreihe, verwendet werden.

und ihre Salze durch Abspaltung der Carboxyschutzgruppe aus entsprechenden Verbindungen der Formel:

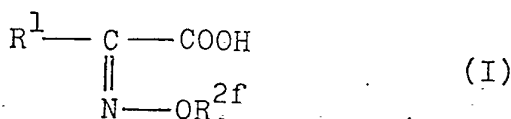


in welcher Z eine geschützte Carboxygruppe darstellt. Es bedeuten R¹ eine der Gruppen



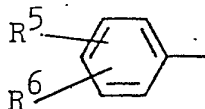
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

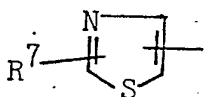


worin bedeuten

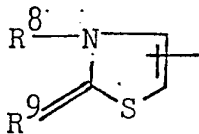
R^1 eine Gruppe der Formel:



worin R^5 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, Niedrigalkoxy oder Acyloxy und R^6 Hydroxy, Niedrigalkoxy, Acyloxy, Acylamino oder Di(niedrig)alkylamino bedeuten; eine Gruppe der Formel:

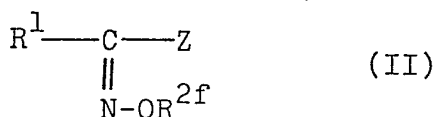


worin R^7 Amino, geschütztes Amino, Hydroxy oder Niedrigalkyl bedeutet; oder eine Gruppe der Formel:



worin R^8 Niedrigalkyl und R^9 Imino, geschütztes Imino oder Oxo bedeuten;

R^{2f} Wasserstoff oder eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann; sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin R^1 und R^{2f} die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z geschütztes Carboxy bedeutet, einer Eliminierungsreaktion zur Entfernung der Carboxyschutzgruppe unterwirft.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bzw. II 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 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 Trihalogen(niedrig)alkylester, ein Niedrigalkanoyloxy(niedrig)alkylester, ein Niedrigalkansulfonyl(niedrig)alkylester, ein Aryl(niedrig)alkylester oder ein Arylester der Carboxylgruppe ist.

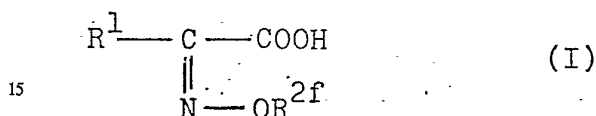
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I bzw. II geschütztes Amino für R^7 und geschütztes Imino für R^9 Acylamino oder Benzylamino bzw. Acylimino oder Benzylimino bedeuten.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion zur Entfernung der Carboxyschutzgruppe in einer

Hydrolyse, vorzugsweise in Gegenwart einer Base oder einer Säure, besteht.

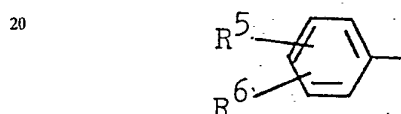
5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer syn-Isomeren von substituierten 2-Oxyiminoessigsäuren und ihrer Salze. Diese Verbindungen stellen wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung von 3,7-disubstituierten 3-Cephem-4-carbonsäuren dar, welche antibakterielle Aktivität, insbesondere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

Die neuen Verbindungen entsprechen der folgenden Formel:

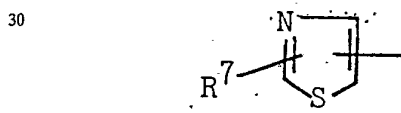


worin bedeuten

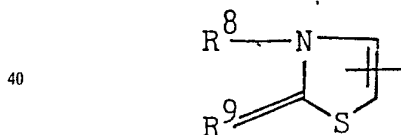
R^1 eine Gruppe der Formel:



25 worin R^5 Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, Niedrigalkoxy oder Acyloxy und R^6 Hydroxy, Niedrigalkoxy, Acyloxy, Acylamino oder Di(niedrig)alkylamino bedeuten; eine Gruppe der Formel:



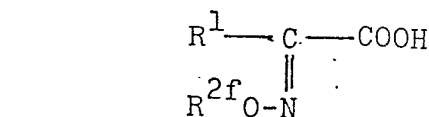
35 worin R^7 Amino, geschütztes Amino, Hydroxy oder Niedrigalkyl bedeutet; oder eine Gruppe der Formel:



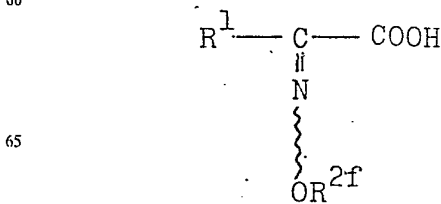
worin R^8 Niedrigalkyl und R^9 Imino, geschütztes Imino oder Oxo bedeuten;

45 R^{2f} Wasserstoff oder eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die einen oder mehrere Substituenten aufweisen kann.

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:

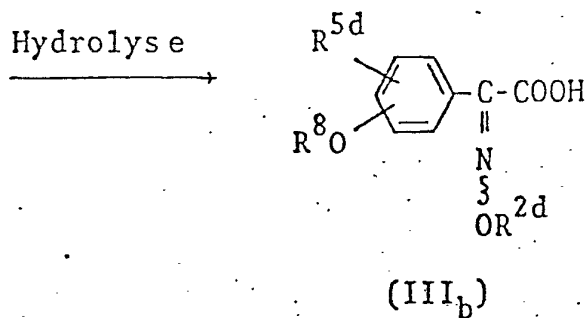
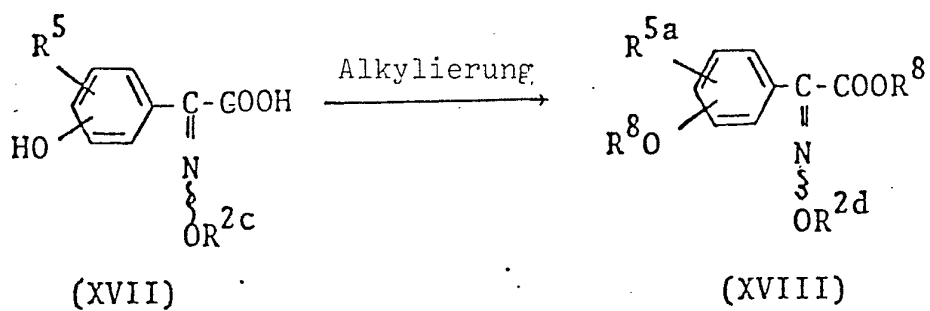


dargestellt werden kann. Wenn es für die Erläuterung der Erfindung zweckmässig ist, sowohl das syn-Isomere als auch das anti-Isomere durch eine allgemeine Formel auszudrücken, werden sie durch die Formel:

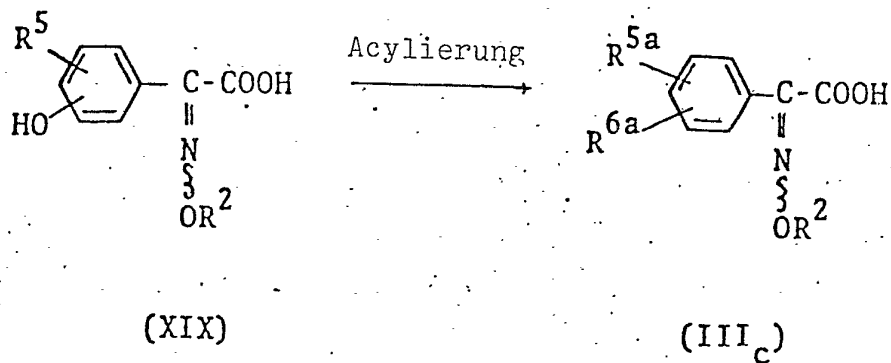


wiedergegeben.

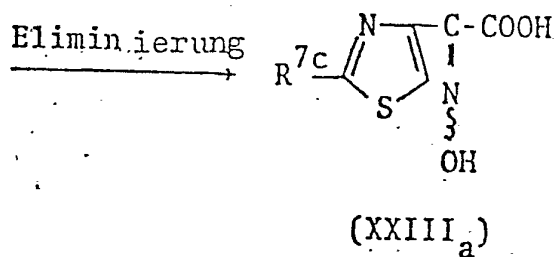
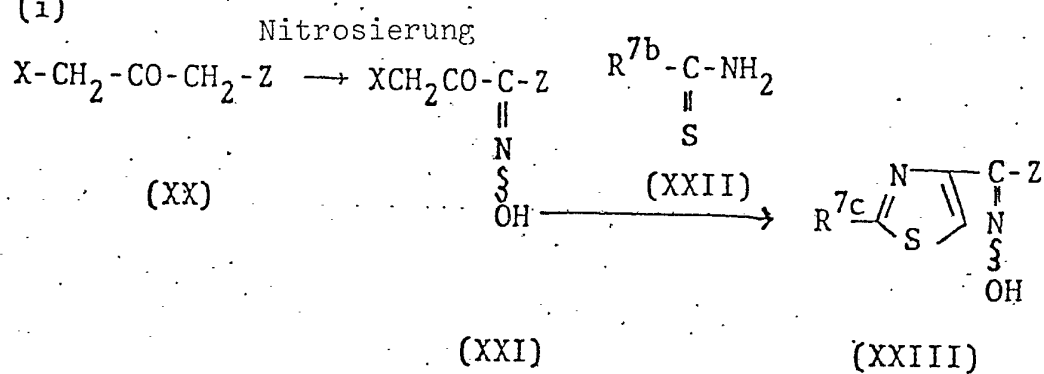
(ii)



(3)



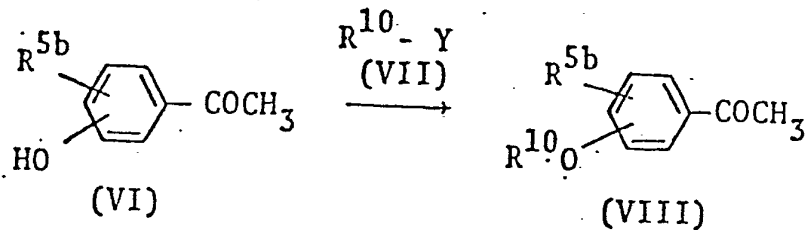
(4) (i)



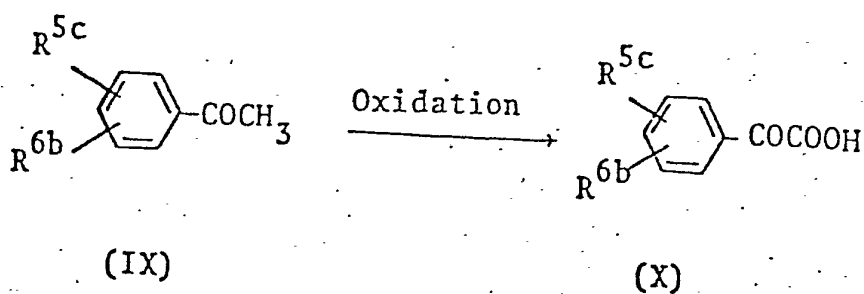
Das erfindungsgemäße Verfahren ist im Anspruch 1 definiert. Das Verfahren und die Herstellung der Ausgangsprodukte können durch folgende Reaktionsschemata veranschaulicht werden:

5

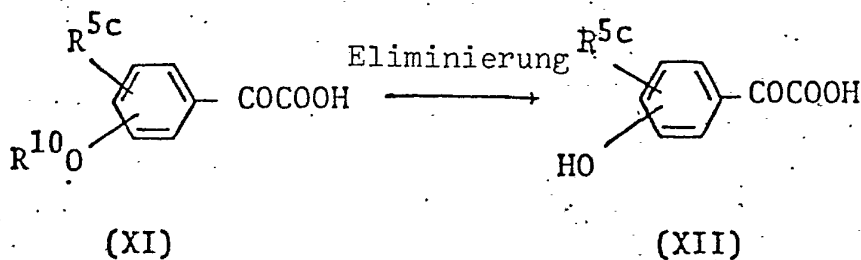
(1) (i)



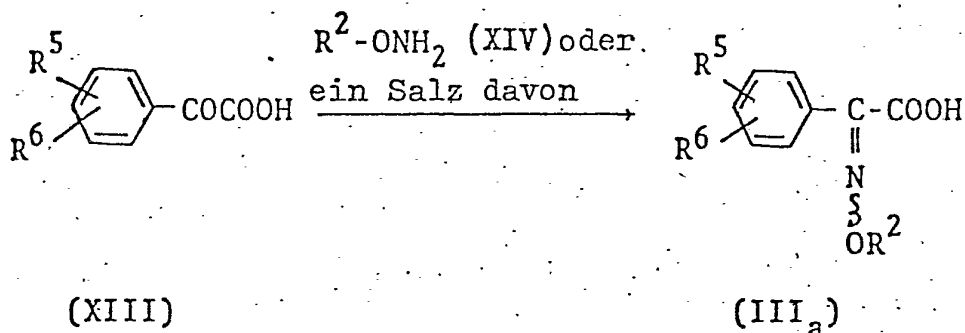
(ii)



(iii)

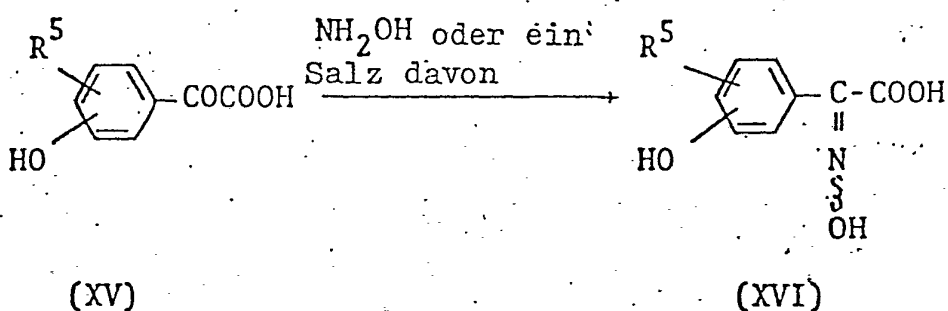


(iv)

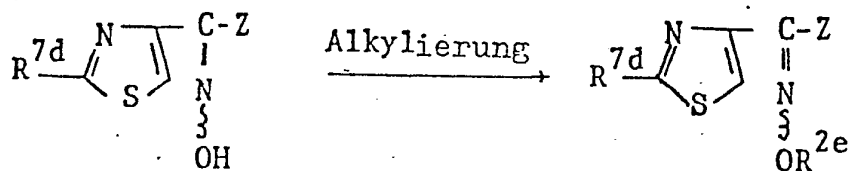


(2)

(i)

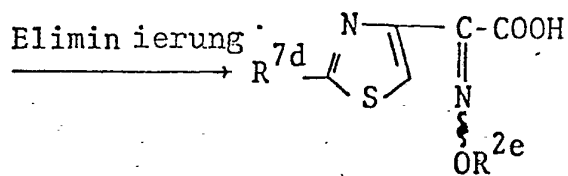


(ii)

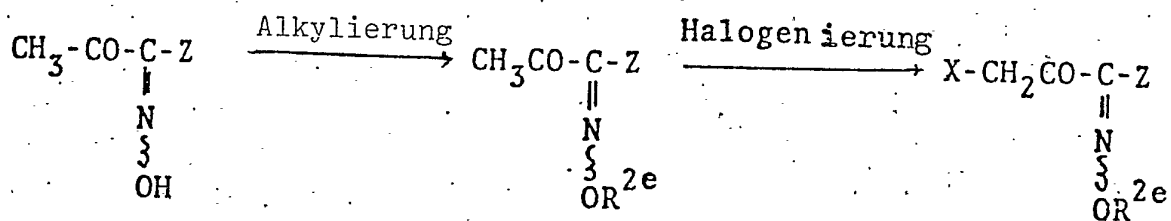


(XXIV)

(XXV)

(III_d)

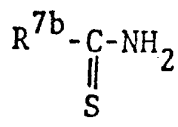
(5)



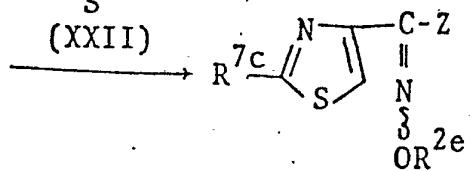
(XXVI)

(XXVII)

(XXVIII)

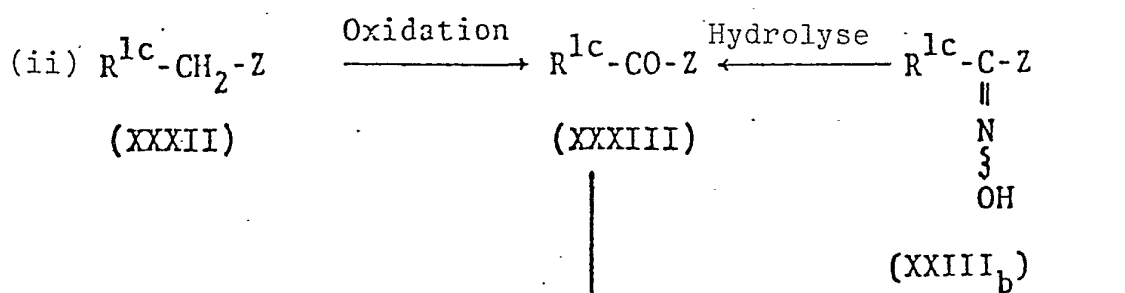


(XXII)



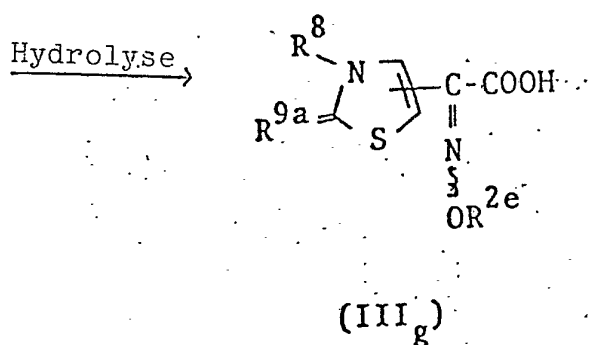
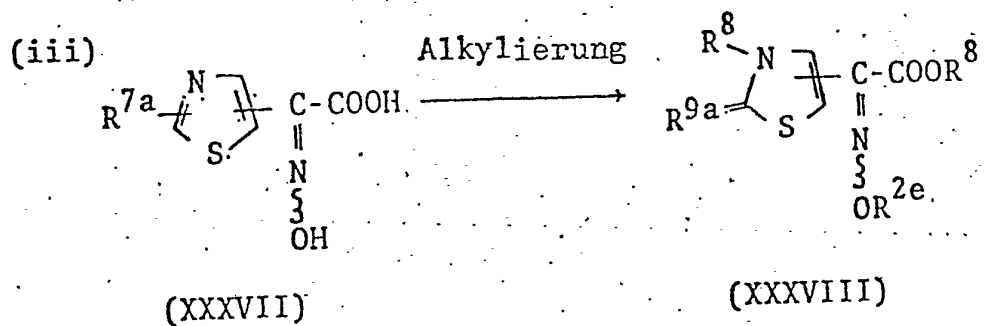
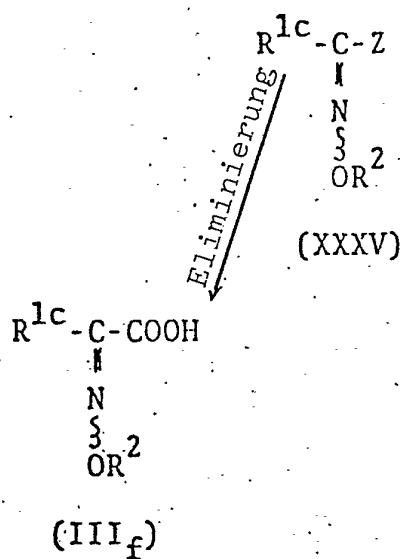
(XXIX)

(III_e)

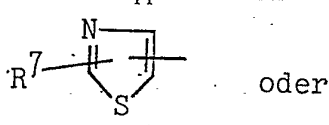


$\text{R}^2\text{O-NH}_2$ oder ein Salz davon

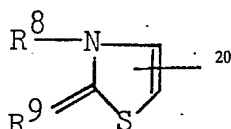
(XIV)



worin R^2 , R^5 , R^6 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X Halogen, Y einen Säurerest und Z geschütztes Carboxy,
 R^{2b} Halogen,
 R^{10} Aryl(niedrig)alkyl,
 R^{5c} Wasserstoff, Halogen oder Nitro,
 R^{6b} Niedrigalkoxy, Aryl(niedrig)alkoxy oder Acylamino,
 R^{5a} Wasserstoff, Halogen, Nitro, Niedrigalkoxy oder Acyloxy,
 R^{6a} Acyloxy,
 R^{2c} Wasserstoff, Niedrigalkyl oder Niedrigalkenyl,
 R^{2d} Niedrigalkyl oder Niedrigalkenyl,
 R^{5d} Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy oder Niedrigalkoxy,
 R^{7b} Niedrigalkyl, Amino oder Niedrigalkoxy,
 R^{7c} Niedrigalkyl, Amino oder Hydroxy,
 R^{7d} Niedrigalkyl,
 R^{2e} Niedrigalkyl,
 R^{7a} geschütztes Amino,
 R^{1c} eine Gruppe der Formel

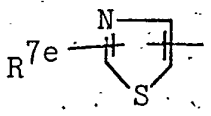


oder



worin R^7 , R^8 und R^9 die oben angegebenen Bedeutungen haben, R^{9a} geschütztes Imino bedeuten.

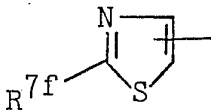
Es sei bemerkt, dass die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen (I) und die Ausgangsverbindungen auch die tautomeren Isomeren in bezug auf ihre Thiazolgruppen umfassen. Das heisst, wenn die Gruppe der Formel:



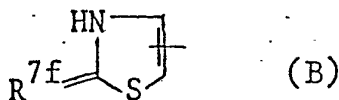
worin R^{7e} Amino, geschütztes Amino oder Hydroxy darstellt, in der Formel der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen und der Ausgangsverbindungen der Formel annimmt:



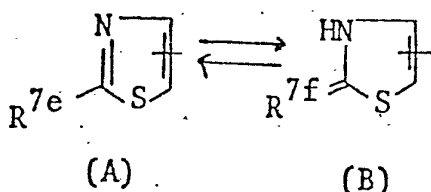
worin R^{7e} die oben angegebenen Bedeutungen hat, dann kann diese Gruppe der Formel:



auch durch ihre tautomere Formel dargestellt werden

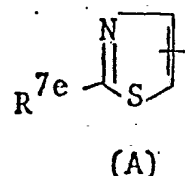


worin R^{7f} Imino, geschütztes Imino oder Oxo darstellt. Das heisst, beide Gruppen (A) und (B) liegen im Gleichgewichtszustand als sogenannte tautomere Formen vor, die durch das folgende Gleichgewicht dargestellt werden können:



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 umwandelbar sind und demzufolge umfassen die erfindungsgemässen Verbindungen auch diese Isomeren. Dementsprechend fallen beide tautomeren Formen der Endprodukte (I) und der Ausgangsverbindungen (II) 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 Aminsatz (wie ein Trimethylamin-, Triäthylamin-, Äthanolamin-, Diäthanolamin-, Pyridin-, Picolin-, Dicyclohexylamin-, N,N'-Dibenzyläthylendiaminsatz 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-, heterocyclische Gruppen oder dgl. aufweisen.

Ein geeignetes Halogen ist z. B. Chlor, Brom, Fluor und Jod.

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, Pentylester, t-Pentylester, Hexylester, 1-Cyclopropyläthylester und dgl.), wobei der Niedrigalkylrest vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann; ein Niedrigalkenylester (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, 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 Arylester, der einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann (wie z. B. ein Phenylester, Tolyester, tert.-Butylphenylester, Xylylester, Mesitylester, Cumenylester und dgl.) und dgl.

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

Ein geeignetes Aryl und ein geeigneter Arylrest in den Ausdrücken «Ar(niedrig)alkyl», «Ar(niedrig)alkoxy», «Arylthio» und «Aryloxy» kann z. B. sein Phenyl, Toly, Xylyl, Mesityl, Cumenyl, Naphthyl 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 Me-

thoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, 1-Cyclopropyläthoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl, t-Pentyloxycarbonyl, Hexyloxycarbonyl 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, insbesondere ein solches mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen; Arensulfonyl (wie Benzolsulfonyl, Tosyl und dgl.); Aroyl (wie Benzoyl, Toluoyl, Naphthoyl, Phthaloyl, Indancarbonyl und dgl.); Ar-(niedrig)alkanoyl (wie Phenylacetyl, Phenylpropionyl und dgl.); Ar(niedrig)alkoxycarbonyl (wie Benzyloxycarbonyl, Phenäthyl-oxycarbonyl 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 und dgl.

Zu geeigneten Säureestern 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 vorstehend erklärt 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 Phenylthio(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) $\rightarrow$ (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, 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. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen bis unter Erwärmen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

B) Verfahren IX $\rightarrow$ (X) [Reaktionsschema (1) (ii)] und XXXII $\rightarrow$ XXXIII [Reaktionsschema (6) (ii)]

Die Verbindungen (X) und XXXIII können durch Oxidation der Verbindungen (IX) bzw. (XXXII) hergestellt werden.

Die Oxidationsreaktion 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 Oxidation unter Anwendung eines konventionellen Oxidationsmittels, wie Selendioxyd, Kaliumpermanganat oder dgl., durchgeführt. Die Oxidation 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) $\rightarrow$ (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.

5 D) Verfahren (XIII) + (XIV) $\rightarrow$ (III_a) [Reaktionsschema (1) (iv)], (XXXIII) + (XIV) $\rightarrow$ (XXXV) [Reaktionsschema (6) (ii)] und (XIV) $\rightarrow$ (III_f) [Reaktionsschema (6) (ii)]

Die Verbindungen (III_a), (XXXV) und (III_f) können hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindungen (XIII) und (XXXIII) 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.

15 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.

20 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 Kühlen bis unter Erhitzen durchgeführt.

Bei der Reaktion kann eine Mischung aus den syn- und anti-Isomeren der Verbindung (III_a), (XXXV) oder (III_f) 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.

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

E) Verfahren (XV) $\rightarrow$ (XVI) [Reaktionsschema (2) (i)]

Die Verbindungen (XVI) können hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindungen (XV) 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) $\rightarrow$ (III_a), (XXX) + (XIV) $\rightarrow$ (XXXV) und (XXXIV) + (XIV) $\rightarrow$ (III_f) in dem obigen Abschnitt (d) beispielhaft angegeben worden sind.

F) Verfahren (XVII) $\rightarrow$ (XVIII) [Reaktionsschema (2) (ii)], (XXIV) $\rightarrow$ (XXV) [Reaktionsschema (4) (ii)], (XXVI) $\rightarrow$ (XXVII) [Reaktionsschema (5)] und (XXXVII) $\rightarrow$ (XXXVIII) [Reaktionsschema (6) (iii)]

65 Die Verbindungen (XVIII), (XXV), (XXVII) und (XXXVIII) können hergestellt werden durch Alkylierung der Verbindungen (XVII), (XXIV), (XXVI) bzw. (XXXVII).

Beispiele für Alkylierungsmittel, die in der Alkylierungsreaktion verwendet werden können, sind Di(niedrig)alkylsulfat (wie Dimethylsulfat, Diäthylsulfat und dgl.), Diazo(niedrig)alkan (wie Diazomethan, Diazoäthan und dgl.), ein Niedrigalkylhalogenid (wie Methyljodid, Äthyljodid und dgl.), ein Niedrigalkylsulfonat (wie Methyl-p-toluolsulfonat und dgl.) und dgl.

Die Umsetzung, die unter Verwendung eines Di(niedrig)alkylsulfats, eines Niedrigalkylhalogenids oder eines Niedrigalkylsulfonats durchgeführt wird, wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Aceton, Äthanol, Äther, Dimethylformamid oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt.

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie z. B. einer anorganischen Base oder einer organischen Base, wie oben erwähnt, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Köhlen bis unter Erhitzen bis etwa zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

Die Umsetzung, die unter Verwendung von Diazoalkan durchgeführt wird, wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Äther, Tetrahydrofuran oder dgl., durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Köhlen oder bei Umsetzungstemperatur durchgeführt.

G) Verfahren (XVIII) α (III_b) [Reaktionsschema (2) (ii)] und (XXXVIII) $\rightarrow$ (III_g) [Reaktionsschema (6) (iii)]

Die Verbindungen (III_b) und (III_g) können hergestellt werden, indem man die Verbindungen (XVIII) bzw. (XXXVIII) einer Hydrolyse unterwirft.

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 z. B. ein Alkalimetall (wie Natrium, Kalium und dgl.), 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 Köhlen bis unter Erwärmen durchgeführt.

H) Verfahren (XIX) $\rightarrow$ (III_c) [Reaktionsschema (3)]

Die Verbindung (III_c) kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (XIX) einer Acylierung unterwirft. Beispiele für Acylierungsmittel, die für die Reaktion verwendet werden können, und für die Reaktionsbedingungen, die in der Reaktion angewendet werden können, sind z. B. diejenigen, wie sie oben für das Verfahren 3 beispielhaft angegeben worden sind.

I) Verfahren (XX) $\rightarrow$ (XXI) [Reaktionsschema (4) (i)]

Die Verbindung (XXI) kann hergestellt werden, indem man die Verbindung (XX) einer Nitrosierung unterwirft.

Beispiele für Nitrosierungsmittel, die in der Reaktion verwendet werden können, sind konventionelle Mittel, die C-Nitrosoverbindungen ergeben bei der Umsetzung mit einer aktivierten Methylengruppe, wie z. B. Salpetrige Säure, ein Alkalimetallnitrit (wie Natriumnitrit und dgl.), ein Niedrigalkylnitrit (wie Isopentylnitrit, t-Butylnitrit und dgl.) oder dgl.

Wenn als Nitrosierungsmittel ein Salz der Salpetrigen Säure verwendet wird, wird die Reaktion in der Regel in Gegenwart einer Säure, wie z. B. einer anorganischen Säure oder einer organischen Säure (wie Chlorwasserstoffsäure, Essigsäure und dgl.) durchgeführt. Wenn ein Ester der Salpetrigen Säure verwendet wird, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer starken Base, wie z. B. eines Alkalimetallalkylats oder dgl., durchgeführt.

Die Umsetzung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Essigsäure, Benzol, einem Alkohol (wie Äthanol, Methanol und dgl.) oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Köhlen oder bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

J) Verfahren (XXI) + (XXII) $\rightarrow$ (XXIII) [Reaktionsschema (4) (i)] und (XXVIII) + (XXII) $\rightarrow$ (XXIX) [Reaktionsschema (5)]

Die Verbindungen (XXIII) und (XXIX) können hergestellt werden durch Umsetzung der Verbindungen (XXI) und (XXVIII) jeweils mit der Verbindung (XXII).

Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie Wasser, in einem Alkohol (wie Methanol, Äthanol und dgl.), in Benzol, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, einer Mischung davon 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 bis unter Erwärmen etwa bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

Zur selektiven Herstellung des syn-Isomeren der Verbindung (XXIII) oder (XXIX) in hoher Ausbeute muss das syn-Isomere der Ausgangsverbindung (XXI) oder (XXVIII) verwendet werden und die Reaktion wird vorzugsweise etwa unter neutralen Bedingungen in Gegenwart einer Base, wie oben erwähnt, durchgeführt. Bevorzugte Beispiele für verwendbare Basen sind eine schwache Base, wie ein Alkalimetallacetat (z. B. Natriumacetat, Kaliumacetat und dgl.), ein Alkalimetallbicarbonat (wie Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat und dgl.), ein alkalimetallcarbonat (wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dgl.) oder dgl.

K) Verfahren (XXIII) $\rightarrow$ (XXIII_a) [Reaktionsschema (4) (i)], (XXV) $\rightarrow$ (III_d) [Reaktionsschema (4) (ii)], (XXIX) $\rightarrow$ (III_e) [Reaktionsschema (5)], (XXXIII) $\rightarrow$ (XXXIV) [Reaktionsschema (6) (ii)] und (XXXV) $\rightarrow$ (III_f) [Reaktionsschema (6) (ii)]

Die Verbindungen (XXIII_a), (III_d), (III_e), (XXXIV) und (III_f) können hergestellt werden, indem man die Verbindungen (XXIII), (XXV), (XXIX), (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 auf ähnliche Weise durchgeführt wie die Verfahren (XVIII) $\rightarrow$ (III_b) und (XXXVIII) $\rightarrow$ (III_g), wie sie oben in dem Abschnitt (G) beschrieben worden sind.

L) Verfahren (XXVII) $\rightarrow$ (XXVIII) [Reaktionsschema (5)]

Die Verbindung (XXVIII) kann hergestellt werden durch Halogenierung der Verbindung (XXVII).

Beispiele für in der Reaktion verwendbare Halogenierungsmittel sind ein konventionelles Halogenierungsmittel, wie es bei

der Halogenierung der sogenannten aktivierten Methylengruppe verwendet wird, wie z. B. Halogen (wie Brom, Chlor und dgl.), Sulfurylhalogenid (wie Sulfurylchlorid und dgl.), ein Hypohalogenid (wie Unterchlorige Säure, Unterbromige Säure, Natriumhypochlorid und dgl.), ein N-halogeniertes Imid (wie N-Bromsuccinimid, N-Bromphthalimid, N-Chlorsuccinimid und dgl.) und dgl.

Die Reaktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel, wie z. B. in einem organischen Lösungsmittel (wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure und dgl.), in Tetrachlorkohlenstoff oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel, welches die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Umsetzung wird in der Regel unter Kühlen, bei Umgebungstemperatur, unter Erwärmen oder unter Erhitzen 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 Alkalimetallbisulfits (wie Natriumbisulfid und dgl.), von Titantrichlorid, einer anorganischen oder organischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure (z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und dgl.), Ameisensäure, Salpetrige Säure oder dgl., durchgeführt. Eine Halogenwasserstoffsäure wird vorzugsweise in Kombination mit einem Aldehyd (wie Formaldehyd und dgl.) angewendet.

Die erfindungsgemäße 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.

Herstellungsbeispiel

a) 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 1n Methanollösung 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 h 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 h 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.

b) Dieses Material wurde in einem Gemisch aus 15 ml Tetrahydrofuran und 100 ml Äther gelöst und bei Umgebungstemperatur wurde langsam eine Lösung von Diazomethan in Äther zugegeben, bis die Farbe der Mischung gelb wurde. Unmittelbar danach wurde Essigsäure zugegeben und die Mischung wurde unter vermindertem Druck bei 35°C zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in einem Äthylacetat/Benzol- (1/9) Lösungsmittelgemisch gelöst und unter Verwendung des gleichen Lösungsmittelgemisches als Entwicklungslösungsmittel einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen. Das das Syn-Isomere enthaltende Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, wobei man 3,7 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)acetat (Syn-Isomeres), F. 93 bis 95°C, erhielt.

lenchromatographie an Silicagel unterworfen. Das das Syn-Isomere enthaltende Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, wobei man 3,7 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)acetat (Syn-Isomeres), F. 93 bis 95°C, erhielt.

5 IR-Spektrum (Nujol)
3300, 1745, 1630, 1535, 1350 cm⁻¹
NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 10,87 (1H, s)
8,22 (1H, d, J = 2 Hz)
10 7,86 (1H, dd, J = 2,8 Hz)
7,20 (1H, d, J = 8 Hz)
4,03 (3H, s)
3,95 (3H, s)

15 c) 14 ml einer 2n wässrigen Natriumhydroxidlösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur zu einer Lösung von 3,5 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)acetat (Syn-Isomeres) in 70 ml Methanol zugegeben und die Mischung wurde 60 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck bei 40°C zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf pH 1 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung rückextrahiert. Der wässrige Extrakt wurde mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf pH 1 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Eiswasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter 30 vermindertem Druck bei 40°C zur Trockne eingedampft, wobei man 3,2 g gelbe Kristalle von 2-Methoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Syn-Isomeres), F. 142 bis 143°C (Zers.), erhielt.
IR-Spektrum (Nujol)
35 3300, 2500–2600, 1710, 1630, 1600, 1535, 1375 cm⁻¹
NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 10,67 (2H, s)
8,33 (1H, d, J = 2 Hz)
7,95 (1H, dd, J = 2,8 Hz)
40 7,22 (1H, d, J = 8 Hz)
4,13 (3H, s)

Beispiel 1

a) 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 1n Methanollösung 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 30 min 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 min 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.

65 b) Dieses Material wurde in 60 ml Äther gelöst und unter Eiskühlung wurde langsam eine Lösung von Diazomethan in Äther zugegeben, bis die Farbe der Mischung gelb wurde. Unmittelbar danach wurde Essigsäure zugegeben und die Mi-

schung wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, wobei man 10,8 g eines öligen Rückstandes erhielt. Der ölige Rückstand wurde unter Verwendung eines Benzol/Äthylacetat- (9/1)-Gemisches als Entwicklungslösungsmittel einer Säulenchromatographie an Silikagel (165 g) unterworfen. Zuerst wurde das das syn-Isomere enthaltende Eluat eluiert und das Eluat wurde gesammelt und eingeengt, wobei man 7,9 g öligen Methyl-2-methoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) erhielt. Das Öl wurde stehen gelassen, wobei man Kristalle erhielt, F. 39,5 bis 40,5°C.

IR-Spektrum (Nujol)

3450, 1730 cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)

ppm 6,7 – 7,42 (4H, m)

3,98 (3H, s)

3,92 (3H, s)

Nachdem das das syn-Isomere enthaltende Eluat eluiert worden war, wurde das das Anti-Isomere enthaltende Eluat eluiert. Das Eluat wurde gesammelt und eingeengt, wobei man 1,5 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetat (anti-Isomeres) erhielt. Dieses Material wurde aus einem Benzol/Petroläther-Gemisch umkristallisiert, wobei man Kristalle erhielt, F. 96 bis 98°C.

IR-Spektrum (Nujol)

3350, 1715 cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)

ppm 7,12 – 7,40 (1H, m)

6,96 – 7,02 (3H, m)

3,99 (3H, s)

3,84 (3H, s)

c) 40 ml einer 2n wässrigen Natriumhydroxidlösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur zu einer Suspension von 7,55 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) in 70 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 6,5 eingestellt, ausgesalzen und mit 60 ml Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt und einmal mit 100 ml und zweimal mit 60 ml Äther extrahiert. Der Extrakt wurde zweimal mit 60 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, wobei man ein Öl erhielt. Es wurde Benzol zugegeben und wieder entfernt (zweimal), wobei man 6,44 g Kristalle von 2-Methoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 98 bis 101°C (Zers.) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

3370, 1720 cm⁻¹

8 ml einer wässrigen 2n Natriumhydroxidlösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur zu einer Lösung von 1,56 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)acetat (anti-Isomeres) in 30 ml Methanol zugegeben. Nach 3-stündigem Rühren bei der gleichen Temperatur wurde das Methanol abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde Wasser zugegeben und die Mischung wurde mit Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt, ausgesalzen und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, wobei man 1,07 g Kristalle von 2-Methoxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (anti-Isomeres) erhielt. Die Kristalle wurden aus einem Petroläther/Äther-Gemisch umkristallisiert, wobei man 0,7 g Kristalle erhielt, F. 99 bis 101°C (Zers.).

IR-Spektrum (Nujol)

3350, 1690 cm⁻¹

Beispiel 2

a) 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 1n 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 min lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausfallenden Natriumchlorids wurden 6,56 g 2-(4-Hydroxyphenyl)glyoxylsäure zu dem Filtrat zugegeben und die Mischung wurde 1 h 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.

b) Dieses Material wurde in 50 ml Äther gelöst und langsam wurde unter Eiskühlung eine Lösung von Diazomethan in Äther zugegeben, bis die Farbe der Mischung gelb wurde. Unmittelbar danach wurde Essigsäure zugegeben und die Mischung wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung unter einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, wobei man 8 g eines öligen Rückstandes erhielt. Der ölige Rückstand wurde unter Verwendung eines Benzol/Äthylacetat- (9/1) Gemisches als Entwicklungslösungsmittel einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen, wobei man 6,39 g Methyl-2-methoxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

3350, 1720 cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)

ppm 7,40 (2H, d, J = 8 Hz)

6,80 (2H, d, J = 8 Hz)

3,96 (3H, s)

3,92 (3H, s)

c) 11 ml einer 2n wässrigen Natriumhydroxidlösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur zu einer Lösung von 2,1 g Methyl-2-methoxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) in 30 ml Methanol zugegeben und die Mischung wurde 18 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 7 eingestellt und das Methanol wurde entfernt. Zu dem Rückstand wurde Wasser zugegeben und die Mischung wurde mit Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 eingestellt, ausgesalzen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Äthylacetat wurde abdestilliert, wobei man 1,5 g Kristalle von 2-Methoxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

3150, 1770 cm⁻¹

Beispiel 3

a) 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 1n Methanollösung 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 h 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 h 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.

b) Dieses Material wurde in einem Gemisch aus 15 ml Tetrahydrofuran und 100 ml Äther gelöst und bei Umgebungstemperatur wurde langsam eine Lösung von Diazomethan in Äther zugegeben, bis die Farbe der Mischung gelb wurde. Unmittelbar danach wurde Essigsäure zugegeben und die Mischung wurde unter vermindertem Druck bei 35°C zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in einem Äthylacetat/Benzol- (1/9) Lösungsmittelgemisch gelöst und unter Verwendung des gleichen Lösungsmittelgemisches als Entwicklungslösungsmittel einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen. Das das Syn-Isomere enthaltende Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, wobei man 3,7 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)acetat (syn-Isomeres), F. 93 bis 95°C, erhielt.
IR-Spektrum (Nujol)
3300, 1745, 1630, 1535, 1350 cm⁻¹
NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 10,87 (1H, s)
8,22 (1H, d, J = 2 Hz)
7,86 (1H, dd, J = 2,8 Hz)
7,20 (1H, d, J = 8 Hz)
4,03 (3H, s)
3,95 (3H, s)

c) 14 ml einer 2n wässrigen Natriumhydroxidlösung wurden unter Rühren bei Umgebungstemperatur zu einer Lösung von 3,5 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) in 70 ml Methanol zugegeben und die Mischung wurde 60 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck bei 40°C zur Trockne eingeeengt und der Rückstand wurde in Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf pH 1 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung rückextrahiert. Der wässrige Extrakt wurde mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf pH 1 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Eiswasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck bei 40°C zur Trockne eingedampft, wobei man 3,2 g gelbe Kristalle von 2-Methoxyimino-2-(3-nitro-4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 142 bis 143°C (Zers.), erhielt.
IR-Spektrum (Nujol)
3300, 2500–2600, 1710, 1630, 1600, 1535, 1375 cm⁻¹
NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 10,67 (2H, s)
8,33 (1H, d, J = 2 Hz)
7,95 (1H, dd, J = 2,8 Hz)
7,22 (1H, d, J = 8 Hz)
4,13 (3H, s)

Beispiel 4

a) 6,45 g 2-(3-Chlor-4-hydroxyphenyl)glyoxylsäure und 2,74 g O-Methylhydroxylaminhydrochlorid wurden auf ähnliche Weise wie in dem Herstellungsbeispiel, Teil (a), 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.

b) 7 g 2-Methoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)essigsäure (Gemisch der syn- und anti-Isomeren) und 1,5 g Diazomethan wurden miteinander umgesetzt und das Produkt wurde auf ähnliche Weise wie in dem Herstellungsbeispiel, Teil (b), durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei man 3,0 g Kristalle von Methyl-2-methoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) erhielt.
IR-Spektrum (Film)
3450, 1735, 1605, 1600 cm⁻¹
NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 7,55 (1H, d, J = 2 Hz)
7,37 (1H, dd, J = 2,8 Hz)
6,95 (1H, d, J = 8 Hz)
6,12 (1H, s)
3,97 (3H, s)
3,91 (3H, s)

c) 2,6 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) und 10,6 ml einer 2n wässrigen Natriumhydroxidlösung wurden auf ähnliche Weise wie in dem Herstellungsbeispiel, Teil (c) behandelt, wobei man 2,4 g 2-Methoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 147 bis 150°C (Zers.), erhielt.
IR-Spektrum (Nujol)
3500, 2500–2600, 1745, 1610, 1600 cm⁻¹
NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 8,40 (2H, breit s)
7,65 (1H, d, J = 2 Hz)
7,40 (1H, dd, J = 2,8 Hz)
7,00 (1H, d, J = 8 Hz)
4,07 (3H, s)

Beispiel 5

a) 49,7 g Kaliumcarbonat und 45,4 g Dimethylsulfat wurden zu einer Lösung von 18,1 g 2-Hydroxyimino-2-(3-hydroxyphenyl)essigsäure (einem Gemisch der syn- und anti-Isomeren) in 250 ml trockenem Aceton zugegeben und die Mischung wurde unter Rühren 8,5 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Aceton abdestilliert worden war, wurde der Rückstand in Wasser gelöst und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei man 24 g Öl erhielt. Das Öl wurde unter Verwendung von Benzol als Entwicklungslösungsmittel einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen. Zuerst wurde das das Syn-Isomere enthaltende Eluat eluiert und das Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, wobei man 9,2 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-methoxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) in Form eines Öls erhielt.

IR-Spektrum (Film)
1738 cm⁻¹
NMR-Spektrum (CDCl₃, δ)
ppm 7,47–6,77 (4H, m)
4,00 (3H, s)
3,92 (3H, s)
3,82 (3H, s)

Nachdem das das syn-Isomere enthaltende Eluat eluiert worden war, wurde das das Anti-Isomere enthaltende Eluat eluiert. Das Eluat wurde gesammelt und eingeeengt, wobei man 3,9 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-methoxyphenyl)acetat (anti-Isomeres), F. 66 bis 68°C, erhielt. Diese Substanz wurde aus Petroläther umkristallisiert, wobei man Prismen erhielt, F. 65 bis 65,5°C.

IR-Spektrum (Nujol)
1720 cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl_3 , δ)
ppm 7,14–7,44 (1H, m)
6,80–7,04 (3H, m)
4,02 (3H, s)
3,84 (3H, s)
3,76 (3H, s)

b) 1,6 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-methoxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) und 4 ml einer wässrigen 2n Natriumhydroxidlösung wurden auf ähnliche Weise wie in dem Herstellungsbeispiel, Teil (c) behandelt, wobei man 1,23 g 2-Methoxyimino-2-(3-methoxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres) in Form eines Öls erhielt.

IR-Spektrum (Film)
1735 cm^{-1}

1,6 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-methoxyphenyl)acetat (anti-Isomeres) und 4 ml einer wässrigen 2n Natriumhydroxidlösung wurden auf ähnliche Weise wie in dem Herstellungsbeispiel, Teil (c) behandelt, wobei man 1,3 g 2-Methoxyimino-2-(3-methoxyphenyl)essigsäure (anti-Isomeres), F. 97 bis 98°C, in Form von farblosen Prismen erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)
1695 cm^{-1}

Beispiel 6

a) Eine Lösung von Diazomethan in Äther wurde bei Umgebungstemperatur zu einer Lösung von 7 g 2-Methoxyimino-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres) in 50 ml trockenem Äther zugegeben, bis die Farbe der Mischung gelb wurde. Unmittelbar danach wurde Essigsäure zugegeben und die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck bei 35°C zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung eines Benzol/Äthylacetat- (9/1)-Gemisches als Entwicklungsmittel einer Säulenchromatographie an Silicagel (120 g) unterworfen. Das erste Eluat wurde gesammelt und unter vermindertem Druck bei 40°C eingengt, wobei man 3,1 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) in Form eines Öls erhielt.

IR-Spektrum (Film)
2850, 1735, 1610, 1600, 1250 cm^{-1}
NMR-Spektrum (CDCl_3 , δ)
ppm 7,57 (1H, d, J = 2 Hz)
7,37 (1H, dd, J = 2,8 Hz)
6,87 (1H, d, J = 8 Hz)
3,97 (3H, s)
3,91 (3H, s)
3,88 (3H, s)

b) 2,7 g Methyl-2-methoxyimino-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)acetat (syn-Isomeres) und 10,6 ml einer wässrigen 2n Natriumhydroxidlösung wurden auf ähnliche Weise wie in dem Herstellungsbeispiel, Teil (c), behandelt, wobei man 2,6 g Kristalle von 2-Methoxyimino-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)essigsäure (syn-Isomeres), F. 133 bis 135°C (Zers.), erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)
2500–2600, 1745, 1610, 1600 cm^{-1}
NMR-Spektrum (CDCl_3 , δ)
ppm 9,95 (1H, breit s)
7,72 (1H, d, J = 2 Hz)
7,50 (1H, dd, J = 2,8 Hz)
6,92 (1H, d, J = 8 Hz)
4,08 (3H, s)
3,95 (3H, s)

Beispiel 7

Eine Mischung aus 2,4 g Äthyl-2-hydroxyimino-4-bromacetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) und 0,76 g Thioharnstoff in 15 ml Äthanol wurde 1 h lang bei 60°C gerührt. Unter vermindertem Druck wurde Äthanol abdestilliert und zu dem Rückstand wurde Wasser zugegeben. Die erhaltene Mi-

schung wurde auf pH 1,0 eingestellt und mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Triäthylamin auf pH 4,5 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wurde unter Verwendung eines Äthylacetat/Benzol- (1/3) Gemisches als Entwicklungsmittel einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen. Die das Syn-Isomere enthaltenden Eluate wurden gesammelt und eingengt, wobei man 0,3 g Äthyl-2-hydroxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)
3450, 3300, 3200, 1725, 1620 cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3 , δ)
ppm 7,65 (1H, s)
5,33 (2H, breit s)
4,40 (2H, q, J = 7,5 Hz)
1,38 (3H, t, J = 7,5 Hz)

Nachdem die das syn-Isomere enthaltenden Eluate gesammelt worden waren, wurden die ein Gemisch der Syn- und Anti-Isomeren enthaltenden Eluate gesammelt und eingengt, wobei man 0,3 g Äthyl-2-hydroxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)
3400, 3300, 3200, 1715, 1620 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)
ppm 12,42 (1H, breit, s)

11,55 (1H, s)
7,52 (1H, s)
7,12 (4H, breit s)
6,83 (4H, s)
4,23 (4H, m)
1,26 (6H, m)

Eine Lösung von 1,1 g Äthyl-2-hydroxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetat (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren) in 15 ml einer wässrigen 1n Natriumhydroxidlösung wurde 2 h lang bei Umgebungstemperatur stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 3,5 eingestellt und die ausfallenden Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet, wobei man 0,52 g 2-Hydroxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (ein Gemisch der syn- und anti-Isomeren), F. 184 bis 186°C (Zers.), erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)
3200, 1670, 1530 cm^{-1}

Beispiel 8

10 ml Äthanol wurden zu einer Suspension von 2,2 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres) in 12 ml einer wässrigen 1n Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung wurde 15 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 7,0 eingestellt und das Äthanol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,8 eingestellt und unter Eiskühlung gerührt, wobei Kristalle ausfielen. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, mit Aceton gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 1,1 g 2-Methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) in Form von farblosen Nadeln erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)
3150, 1670, 1610, 1585 cm^{-1}
NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)
ppm 7,20 (2H, breit s)
6,85 (1H, s)
3,83 (3H, s)

Beispiel 9

1,5 ml einer wässrigen 1n Natriumhydroxidlösung wurden zu einer Lösung von 0,3 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres) in 5 ml Äthanol zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde 2 h lang bei 40°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 7,0 eingestellt, unter vermindertem Druck eingeeengt, mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1,5 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wobei man 0,14 g einer kristallinen Substanz aus 2-Methoxyimino-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

1730 cm⁻¹

NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)

ppm 7,80 (1H, s)

3,85 (3H, s)

2,62 (3H, s)

Beispiel 10

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

1. 2-Methoxyimino-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol)

3250, 1710, 1650 cm⁻¹

NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)

ppm 10,61 (1H, breit s)

6,73 (1H, s)

3,95 (3H, s)

2. 2-Methoxyimino-2-(2-mesyilamino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol)

3150, 1720 cm⁻¹

NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)

7,17 (1H, s)

3,93 (3H, s)

3,02 (3H, s)

3. 2-Methoxyimino-2-(2-mesyylimino-3-methyl-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol)

1730 cm⁻¹

4. 2-Methoxyimino-2-(2-formamido-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer), F. 152°C (Zers.)

IR-Spektrum (Nujol)

3200, 2800–2100, 1950, 1600 cm⁻¹

NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)

ppm 8,60 (1H, s)

7,62 (1H, s)

3,98 (1H, s)

5. 2-Methoxyimino-2-(2-äthoxycarbonylamino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol)

3200, 1730, 1710, 1690, 1570 cm⁻¹

NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)

ppm 12,16 (1H, breit s)

7,50 (1H, s)

7,20 (1H, breit s)

4,25 (2H, q, J = 7 Hz)

3,93 (3H, s)

1,25 (3H, t, J = 7 Hz)

Beispiel 11

15,5 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetat (anti-Isomeres) wurden in einer Lösung von 4,4 g Natriumhydroxid in 150 ml Wasser gelöst und die dabei erhaltene Lösung wurde 1 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Ein unlösliches Material wurde abfiltriert und das Filtrat wurde auf pH 5,0 eingestellt, wobei Kristalle ausfielen. Die Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, wobei man 8,0 g 2-Methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (anti-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

3150, 1655, 1595, 1550 cm⁻¹

NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)

ppm 7,53 (1H, s)

7,23 (2H, breit s)

3,99 (3H, s)

Beispiel 12

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf ähnliche Weise wie im Beispiel 11 erhalten:

1. 2-Methoxyimino-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (anti-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol)

1730, 1590 cm⁻¹

NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)

ppm 8,10 (1H, s)

4,00 (3H, s)

2,65 (3H, s)

2. 2-Methoxyimino-2-(2-mesyylimino-3-methyl-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (anti-Isomeres)

IR-Spektrum (Nujol)

1730 cm⁻¹

3. 2-Methoxyimino-2-(2-formamido-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (anti-Isomeres), F. 156–158°C (Zers.)

IR-Spektrum (Nujol)

3200, 2700–2100, 1690, 1590, 1560 cm⁻¹

NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)

ppm 8,05 (1H, s)

4,02 (3H, s)

Beispiel 13

1. 35,2 g Sulfurylchlorid wurden auf einmal zu einer gerührten Lösung von 48,9 g Äthyl-2-äthoxyimino-3-oxobutyrat (syn-Isomeres) in 49 ml Essigsäure bei Raumtemperatur zugegeben und das Rühren wurde bei der gleichen Temperatur 1 h lang fortgesetzt. Nach der Zugabe der dabei erhaltenen Lösung zu 200 ml Wasser wurde die Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und mit Wasser gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 53,8 g Äthyl-2-äthoxyimino-3-oxo-4-chlorbutyrat (syn-Isomeres) in Form eines blassgelben Öls erhielt.

2. Eine Mischung von 38,7 g Äthyl-2-äthoxyimino-3-oxo-4-chlorbutyrat, 13,2 g Thioharnstoff, 14,3 g Natriumacetat, 95 ml Methanol und 95 ml Wasser wurde 40 min lang bei 48°C gerührt.

Nachdem die dabei erhaltene Lösung mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 6,5 eingestellt worden war, wurden die auftretenden Niederschläge durch Filtrieren gesammelt und mit Diisopropyläther gewaschen, wobei man 14,7 g Äthyl-2-äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres), F. 130 bis 131°C, erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

3450, 3275, 3125, 1715, 1620 cm⁻¹

3. 5 g Äthyl-2-äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetat (syn-Isomeres) wurden zu einer Mischung von 45,9 ml 1n Natriumhydroxid und 30 ml Äthanol zugegeben und es wurde 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Äthanols aus der dabei erhaltenen Lösung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 60 ml Wasser gelöst und mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,0 eingestellt. Die Lösung wurde einer Aussalzung unterworfen und die Niederschläge wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, wobei man 2,9 g 2-Äthoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

3625, 3225 (Schulter), 3100, 1650, 1615 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

1,20 (3H, t, $J = 7$ Hz)

1,09 (2H, q, $J = 7$ Hz)

6,82 (1H, s)

7,24 (2H, breit s)

Beispiel 14

Auf ähnliche Weise wie im Beispiel 13 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

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

IR-Spektrum (Nujol)

3200, 3130, 1710, 1600, 1560 cm^{-1}

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

IR-Spektrum (Nujol)

3350, 3160, 3050, 1700, 1680, 1570 cm^{-1}

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

IR-Spektrum (Nujol)

3170, 3070, 1720, 1700, 1660 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

0,6–2,1 (11H, m)

4,15 (2H, t, $J = 6$ Hz)

7,53 (1H, s)

8,56 (1H, s)

12,69 (1H, s)

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

IR-Spektrum (Nujol)

3160, 1655, 1620, 1460 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

7,20 (2H, s)

6,82 (1H, s)

4,07 (2H, t, $J = 6$ Hz)

0,6–2,2 (9H, m)

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

IR-Spektrum (Nujol)

3200, 3120, 3050, 1700, 1550 cm^{-1}

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

IR-Spektrum (Nujol)

3200, 3140, 1700, 1565 cm^{-1}

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

IR-Spektrum (Nujol)

3350, 1630, 1580, 1460 cm^{-1}

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

IR-Spektrum (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 15

1. 126,4 g 2-Hydroxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure-äthylester (syn-Isomer), 81,3 g Ameisensäure und 180 g Essigsäureanhydrid wurden in ähnlicher Weise, wie in der nachfolgenden Herstellung 2 beschrieben wird, behandelt, wobei man 109,6 g 2-Hydroxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure-äthylester (syn-Isomer) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

3320, 3140, 3050, 1710, 1555 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz)

4,33 (2H, q, $J = 7$ Hz)

7,54 (1H, s)

8,54 (1H, s)

11,98 (1H, s)

12,58 (1H, s)

2. Ein Gemisch von 7,97 g Chlormethylthiomethan, 15,1 g gepulvertem Kaliumjodid und 79 ml Aceton wurde während 1 h bei Zimmertemperatur gerührt und das so erhaltene Gemisch hierauf filtriert und mit wenig Aceton gewaschen. Dann wurden die Waschwasser und das Filtrat vereinigt und in eine Suspension von 17,5 g 2-Hydroxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäureäthylester (syn-Isomer) und 15,5 g gepulvertem Kaliumcarbonat in 300 ml Aceton eingerührt. Hierauf wurde das Gemisch während 3 h bei Zimmertemperatur gerührt, filtriert und mit Aceton gewaschen. Dann wurden die Waschwasser und das Filtrat vereinigt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung zweimal gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der so erhaltene, ölige Rückstand wurde über Kieselgel der Säulenchromatographie unterworfen, wobei man mit Chloroform eluierte. Auf diese Weise erhielt man 2,4 g 2-Methylthiomethoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäureäthylester (syn-Isomer), Schmelzpunkt 130 bis 131°C.

IR-Spektrum (Nujol)

3160, 3125, 3050, 1740, 1695 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

1,32 (3H, t, $J = 7$ Hz)

2,22 (3H, s)

4,38 (2H, q, $J = 7$ Hz)

5,33 (2H, s)

7,67 (1H, s)

8,56 (1H, s)

3. Ein Gemisch von 2,4 g 2-Methylthiomethoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäureäthylester (syn-Isomer), 23,8 ml wässriger 1n Natriumhydroxidlösung und 19,8 ml Methanol wurde während 2½ h bei 30°C gerührt. Dann wurde die so erhaltene Lösung durch Zugabe von 10%iger Salzsäure auf einen

pH-Wert von 7 eingestellt und das Methanol anschliessend unter Vakuum abdestilliert. Der pH-Wert der wässrigen Lösung wurde durch Zugabe von 10%iger Salzsäure unter Eiskühlung auf 1 eingestellt und diese Lösung hierauf dreimal mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt, wobei man 1,13 g 2-Methylthiomethoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer), Schmelzpunkt 157°C (Zers.), erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)
3210, 3160, 3075, 1700, 1555 cm⁻¹
NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)
2,24 (3H, s)
5,31 (2H, s)
7,61 (1H, s)
8,57 (1H, s)
12,73 (1H, s)

Herstellung 2

5 ml Pyridin wurden zu einer Suspension von 2,0 g 2-Methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomeres) in 20 ml Äthylacetat zugegeben. Unter Rühren wurde bei 5 bis 7°C eine Lösung von 2,5 g Bis-(2,2,2-trifluoressigsäure)anhydrid in 3 ml Äthylacetat zugetropft und die Mischung wurde 30 min lang bei 3 bis 5°C gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 30 ml Wasser zugegeben und die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat weiter extrahiert und zwei Äthylacetatschichten wurden miteinander vereinigt, mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei man 0,72 g 2-Methoxyimino-2-[2-(2,2,2-trifluoracetamido)-1,3-thiazol-4-yl]essigsäure (syn-Isomeres) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)
1725, 1590 cm⁻¹
NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)
ppm 7,68 (1H, s)
3,91 (3H, s)

Beispiel 16

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 (Zers.) (syn-Isomer)
IR-Spektrum (Nujol)
3200, 3130, 1710, 1600, 1560 cm⁻¹

2. 2-Butoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer)
IR-Spektrum (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 (Zers.)
IR-Spektrum (Nujol)
3170, 3070, 1720, 1700, 1660 cm⁻¹
NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)
0,6–2,1 (11H, m)
4,15 (2H, t, J = 6 Hz)
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)
IR-Spektrum (Nujol)
3200, 1710, 1690 cm⁻¹

5. 2-Benzyloxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer)
IR-Spektrum (Nujol)
3330, 3200, 3100, 1660, 1590 cm⁻¹

6. 2-Äthoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer), Smp. 112°C (Zers.)
IR-Spektrum (Nujol)
3150, 1740, 1670, 1550 cm⁻¹

7. 2-tert.-Butoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-formamido-4-yl)essigsäure (syn-Isomer, Smp. 117°C (Zers.)
IR-Spektrum (Nujol)
3180, 3140, 1750, 1690, 1630 cm⁻¹

8. 2-(3-Isoxazolyl)methoxyimino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer), Smp. 110°C (Zers.)
IR-Spektrum (Nujol)
3270, 3130, 1680, 1540 cm⁻¹

9. 2-Äthoxycarbonylmethoxyimino-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer)
IR-Spektrum (Nujol)
3170, 1720, 1660, 1620 cm⁻¹
NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)
1,27 (3H, t, J = 7 Hz)
4,25 (2H, q, J = 7 Hz)
4,77 (2H, s)
6,96 (1H, s)

10. 2-(2-Äthoxyäthoxy)-imino-2-(2-formamidothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer)
IR-Spektrum (Nujol)
3350, 3140, 1740, 1700 cm⁻¹

Beispiel 17

1. 40,0 g 2-Hydroxyimino-3-oxobuttersäureäthylester (syn-Isomer), 43,6 g 4-Fluorbenzylchlorid, 60,0 g N,N-Dimethylformamid, 52,0 g Kaliumcarbonat und 60,0 ml Äthylacetat wurden in üblicher Weise behandelt, wobei man 64,4 g 2-(4-Fluorbenzyloxyimino)-3-oxobuttersäureäthylester (syn-Isomer) erhielt.

IR-Spektrum (Film)
3000, 2940, 1730, 1690, 1600 cm⁻¹
NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)
1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz)
2,34 (3H, s)
4,26 (2H, q, J = 7,0 Hz)
5,32 (2H, s)
6,97–7,73 (4H, m)

2. 64,0 g Äthyl-2-(4-fluorbenzyloxyimino)-3-oxobutyrat (syn-Isomer), 35,6 g Sulfurylchlorid und 70,0 ml Essigsäure wurden in ähnlicher Weise wie beim Beispiel 13 (1) behandelt, wobei man 29,55 g 2-(4-Fluorbenzyloxyimino)-3-oxo-4-chlorbuttersäureäthylester (syn-Isomer) erhielt.

IR-Spektrum (Film)
1720, 1600 cm⁻¹
NMR-Spektrum (d₆-DMSO, δ)
1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz)
4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz)
4,87 (2H, s)
5,36 (2H, s)
7,00–7,75 (4H, m)

3. 29,0 g 2-(4-Fluorbenzyloxyimino)-3-oxo-4-chlorbuttersäureäthylester (syn-Isomer), 8,8 g Thioharnstoff, 7,9 g Natriumacetat, 72,5 ml Wasser, 60 ml Tetrahydrofuran und 72,5 ml Äthanol wurden in ähnlicher Weise wie beim Beispiel 13 (2) behandelt,

wobei man 28,0 g 2-(4-Fluorbenzyloxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäureäthylester (syn-Isomer) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

3450, 3150, 3100, 1710, 1620 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

1,23 (3H, t, $J = 7,0$ Hz)

4,30 (2H, q, $J = 7$ Hz)

5,15 (2H, s)

6,90 (1H, s)

6,95–7,60 (4H, m)

4. 25,5 g Äthyl-2-(4-fluorbenzyloxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetat (syn-Isomer), 1,3 g 1-Methylimidazol, 118,3 ml einer 1n Natriumhydroxydlösung, 52 ml Methanol und 200 ml Tetrahydrofuran wurden in ähnlicher Weise wie beim Beispiel 13 (3) behandelt, wobei man 22,11 g 2-(4-Fluorbenzyloxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer) erhielt.

IR-Spektrum (Nujol)

3650, 3450, 3300, 3150, 1630 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

5,16 (2H, s)

6,88 (1H, s)

7,04–7,66 (4H, m)

Beispiel 18

1. Durch Umsetzung von 2-Hydroxyimino-3-oxobuttersäure-äthylester (syn-Isomer) mit 3,4-Dichlorbenzylchlorid in an sich üblicher Weise erhielt man das Äthyl-2-(3,4-dichlorbenzyloxyimino)-3-oxobutyrate (syn-Isomer), Öl.

IR-Spektrum (Film)

1730, 1690, 1600, 1470, 1400, 1370, 1310, 1240, 1130, 1080, 1010 cm^{-1}

NMR-Spektrum (CCl_4 , δ)

1,30 (3H, t, $J = 6$ Hz)

2,30 (3H, s)

4,30 (2H, q, $J = 6$ Hz)

4,47 (2H, s)

7,00–7,53 (3H, m)

2. Beim Arbeiten gemäss Beispiel 13 (1) gelangte man zum Äthyl-2-(3,4-dichlorbenzyloxyimino)-3-oxo-4-chlorbutyrat (syn-Isomer), Öl.

IR-Spektrum (Film)

1740, 1710, 1590, 1470, 1400, 1370, 1320, 1260, 1200, 1130, 1010 cm^{-1}

NMR-Spektrum (CCl_4 , δ)

⁵ 1,37 (3H, t, $J = 6$ Hz)

4,23 (2H, q, $J = 6$ Hz)

4,43 (2H, s)

5,27 (2H, s)

7,10–7,60 (3H, m)

¹⁰

3. Beim Arbeiten in ähnlicher Weise wie beim Beispiel 13 (2) erhielt man das Äthyl-2-(3,4-dichlorbenzyloxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)acetat (syn-Isomer)

IR-Spektrum (Nujol)

¹⁵ 3460, 1720, 1600, 1540, 1460, 1390, 1260, 1180, 1020, 1010, 880 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

1,25 (3H, t, $J = 7$ Hz)

4,30 (2H, q, $J = 7$ Hz)

²⁰ 5,17 (2H, s)

6,93 (1H, s)

7,27–7,73 (3H, m)

²⁵

4. Beim Arbeiten in ähnlicher Weise wie beim Beispiel 13 (3) erhielt man die 2-(3,4-Dichlorbenzyloxyimino)-2-(2-aminothiazol-4-yl)essigsäure (syn-Isomer)

IR-Spektrum (Nujol)

3430, 1660, 1590, 1400, 1010 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

³⁰ 5,23 (2H, s)

6,93 (1H, s)

7,30–7,77 (3H, m)

³⁵

5. Beim Arbeiten in ähnlicher Weise wie in der Herstellung 2 erhielt man die 2-(3,4-Dichlorbenzyloxyimino)-2-[2-(2,2,2-trifluoracetamido)-thiazol-4-yl]essigsäure (syn-Isomer)

IR-Spektrum (Nujol)

1720, 1580, 1300, 1260, 1200, 1160, 1150 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO, δ)

⁴⁰ 5,40 (2H, s)

7,47–7,93 (4H, m)