



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.²: C 07 C 65/20
C 07 D 307/38
C 07 D 333/06



⑫ PATENTSCHRIFT A5

615 147

⑳ Gesuchsnummer: 8399/75

㉔ Anmeldungsdatum: 27.06.1975

㉓ Priorität(en): 28.06.1974 GB 28867/74

㉒ Patent erteilt: 15.01.1980

㉑ Patentschrift
veröffentlicht: 15.01.1980

㉑ Inhaber:
Glaxo Laboratories Limited, Greenford/Middx
(GB)

㉒ Erfinder:
Martin Godfrey Johnson, Northolt/Middx (GB)
John Peter Turnbull, Ealing/London (GB)
Harold Alfred Crisp, Harrow Weald/Middx (GB)

㉓ Vertreter:
Brühwiler, Meier & Co., Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung von alpha-Ketosäuren.

⑤⑦ α -Ketosäuren der Formel $R.CO.CO.OH$ sowie deren Salze, werden durch Oxydation entsprechender Methylketone oder Aldehyde hergestellt. In der Formel bedeutet R eine monocyclische oder kondensierte Arylgruppe oder einen ungesättigten an Kohlenstoff gebundenen heterocyclischen Rest mit 5 bis 7 Ringgliedern. Die Oxydation erfolgt in wässriger Lösung mit einem anorganischen Nitratsalz und Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure.

Die erhaltenen Verbindungen können zur Herstellung von Penicillinen und Cephalosporinen verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von α -Ketosauren der Formel $R.CO.COOH$, worin R eine monocyclische oder kondensierte Arylgruppe oder einen ungesättigten, an Kohlenstoff gebundenen heterocyclischen Rest mit 5 bis 7 Ringgliedern bedeutet, sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man das entsprechende Methylketon der Formel $R.CO.CH_3$ in wässriger Lösung mit einem anorganischen Nitritsalz und Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oxydiert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R eine Phenyl-, Thienyl- oder Furylgruppe bedeutet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Nitritsalz ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallnitrit verwendet.

4. Verfahren nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Nitrit Natrium- oder Kaliumnitrit verwendet.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur 60 bis 95°C beträgt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in zwei Stufen durchführt, zwischen denen man den pH-Wert erhöht, wobei man in jeder Stufe das Nitritsalz stetig zugibt.

7. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man 2 bis 3 Mol Nitritsalz/Mol Keton in der ersten Stufe zugibt, den pH-Wert dann auf 1,5 bis 2,5 erhöht und 1,5 bis 2,5 Mol Nitritsalz/Mol Keton dann in der zweiten Stufe zufügt.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säure Chlorwasserstoffsäure verwendet.

9. Verfahren zur Herstellung von α -Ketosauren der Formel $R.CO.COOH$, worin R eine monocyclische oder kondensierte Arylgruppe oder einen ungesättigten, an Kohlenstoff gebundenen heterocyclischen Rest mit 5 bis 7 Ringgliedern bedeutet, sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man den entsprechenden Aldehyd der Formel $R.CO.CHO$ in wässriger Lösung mit einem anorganischen Nitritsalz und Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oxydiert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von α -Ketosauren (d. h. substituierten Glyoxylsäuren) durch Oxydation der entsprechenden Methylketone oder Aldehyde.

α -Ketosauren finden vielfach Verwendung, und eine Vielzahl von Verfahren steht zu ihrer Herstellung zur Verfügung. Arylglyoxylsäuren und deren Derivate, insbesondere in den Furan- und Thiophenreihen, sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von Penicillinen und Cephalosporinen. Diese Verbindungen werden natürlich wünschenswerterweise aus den am leichtesten erhältlichen Ausgangsmaterialien hergestellt, und bei einer Reihe von Fällen, insbesondere bei Arylglyoxylsäuren, die gerade erwähnt wurden, ist das Ausgangsmaterial der Wahl das entsprechende Methylketon (d. h. das entsprechende Acetylderivat). In den Furan- und Thiophenreihen beispielsweise können solche Acetylderivate leicht durch Acylierung, beispielsweise mit Essigsäureanhydrid, hergestellt werden.

In der Vergangenheit wurde eine Reihe von Verfahren zur Oxydation dieser Methylketone zu den gewünschten α -Ketosauren vorgeschlagen. Beispielsweise ist die Verwendung von Selenoxid als Oxydationsmittel bei dieser Stufe bekannt, und man kann mit diesem Reagens zufriedenstellende Ergebnisse erhalten. Es ist jedoch toxisch und muss mit gros-

ser Sorgfalt gehandhabt werden. Die Verwendung von Kaliumpermanganat wurde ebenfalls vorgeschlagen, beispielsweise bei der Oxydation von Acetylthiophen, aber das Mangandioxid, das bei der Umsetzung gebildet wird, ergibt

Schwierigkeiten bei der Abfallbeseitigung. Die Oxydation von Acetylfuran mit Kaliumpermanganat ist sehr wenig zufriedenstellend, und man erhält nur schlechte Ausbeuten an der gewünschten Verbindung.

Es wurde nun gefunden, dass die Oxydation mit einer Mischung aus anorganischem Nitritsalz und einer Säure durchgeführt werden kann. Die Verwendung dieser Reagentien ergibt wesentlich weniger Abfallbeseitigungsschwierigkeiten, und Versuche, die durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die Ausbeute an dem gewünschten Produkt wesentlich höher ist. Beispielsweise kann die Oxydation von 2-Acetylfuran zu Fur-2-yl-glyoxylsäure mit Natriumnitrit unter sauren Bedingungen Ausbeuten an der Säure ergeben, die doppelt so hoch sind, als man sie unter Verwendung von Kaliumpermanganat erhält. Die Verwendung anorganischer Nitritsalze als Oxydationsmittel wurde in der Vergangenheit nur in sehr seltenen Fällen vorgeschlagen, und ihre Verwendung bei der Oxydation von Methylketonen zu Glyoxylsäuren wurde in der Literatur noch nie beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von α -Ketosauren der Formel $R.CO.COOH$, worin R eine monocyclische oder kondensierte Arylgruppe oder einen ungesättigten, an Kohlenstoff gebundenen heterocyclischen Rest mit 5 bis 7 Ringgliedern bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man das entsprechende Methylketon der Formel $R.CO.CH_3$ oder den entsprechenden Aldehyd der Formel $R.CO.CHO$ in wässriger Lösung mit einem anorganischen Nitritsalz und Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oxydiert.

Die Umsetzung wird geeigneterweise in wässriger Lösung unter Verwendung des Nitritsalzes eines Alkalimetalls oder unter Verwendung eines Erdalkalimetallsalzes (bevorzugt eines Natriumsalzes) durchgeführt. Als Säure wird bevorzugt Chlorwasserstoffsäure verwendet.

In den Ausgangsmaterialien der Formel $R.CO.CH_3$ sind Beispiele für monocyclische oder kondensierte Ring-Arylgruppen Benzofuran und Phenyl. Die ungesättigten, an Kohlenstoff gebundenen heterocyclischen Gruppen mit 5 bis 7 Ringgliedern können ein oder mehrere Heteroatome (z. B. O, N oder S, insbesondere O oder S) enthalten. Diese Gruppen können entweder unsubstituiert oder substituiert sein, beispielsweise durch eine oder mehrere C_{1-6} -Alkyl- oder Alkoxy-, Aryloxy- oder Nitrogruppen. Das Ausgangsmaterial muss natürlich bei den sauren Bedingungen, die bei der Umsetzung verwendet werden, stabil sein, und die Gruppe R sollte selbst nicht bei den Reaktionsbedingungen oxydiert werden. R ist bevorzugt eine heterocyclische Arylgruppe.

Die Umsetzung kann beispielsweise bei der Herstellung von Phenyl-, Furyl- und Thienylglyoxylsäuren (d. h. Verbindungen der Formel $R.CO.COOH$, worin R eine Fur-2-yl- oder -3-yl, Thien-2- oder -3-yl- oder Phenylgruppe bedeutet) verwendet werden, und sie ist besonders geeignet, wenn R eine Furylgruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird bevorzugt bei erhöhten Temperaturen von beispielsweise 40 bis 100°C, bevorzugt 60 bis 95°C, durchgeführt. Die optimale Temperatur hängt natürlich von verschiedenen Faktoren und insbesondere von der Art des Ausgangsmaterials ab.

Die Umsetzung kann auf eine Reihe von unterschiedlichen Wegen durchgeführt werden; Versuche haben aber gezeigt, dass die Ausbeute an der gewünschten Säure erhöht werden kann, wenn man die Umsetzung in zwei Stufen durchführt, wobei zwischendurch der pH-Wert erhöht wird und bei jeder Stufe das Nitritsalz stetig während der Reaktionszeit zugege-

ben wird. Beispielsweise kann während der ersten Stufe der Umsetzung das Nitritsalz stetig zugegeben werden (z. B. 2 bis 3 Mol Nitrit/Mol Substrat, als wässrige Lösung) zu einer wässrigen Lösung des Ausgangsmaterials und einer Mineralsäure im Verlauf von $\frac{1}{2}$ bis 4 Stunden, bevorzugt 1 bis 2 Stunden, bei der gewünschten Temperatur. Der pH-Wert wird dann auf ungefähr 1,5 bis 2,5 erhöht, z. B. ungefähr 2, beispielsweise mit einem Puffermittel wie Trinatriumphosphat (welches in situ aus Phosphorsäure und Natriumhydroxid gebildet werden kann), Natriumborat oder Dinatriumphthalat oder mit einem Nitritsalz. Weiteres Nitritsalz (z. B. 1,5 bis 2,5 Mol pro Mol Substrat) kann dann zu der Reaktionsmischung in der zweiten Stufe, beispielsweise im Verlauf von $\frac{1}{2}$ bis 4 Stunden, bevorzugt 1 bis 2 Stunden, zugegeben werden. Die Umsetzung ist üblicherweise bei der zweiten Stufe (wie durch Dünnschichtchromatographie gezeigt wird) beendet, aber, sofern erforderlich, kann weiteres Nitritsalz zugegeben werden. Die gebildete Ketosäure kann dann aus der Reaktionsmischung entweder als freie Säure oder als Salz durch bekannte Extraktionsverfahren gewonnen werden, obgleich sie in einigen Fällen bei weiteren Reaktionen ohne Isolierung verwendet werden kann.

Es wird angenommen, dass die erfindungsgemässe Oxydationsreaktion des Methylketons über die Bildung eines Aldehyd-Zwischenproduktes, $R.CO.CHO$, verläuft. Bei dem Zweistufen-Reaktionsverfahren, das gerade beschrieben wird, wird angenommen, dass bei der ersten Stufe das Methylketon zu dem Aldehyd oxydiert wird, welcher dann zu der Säure in der zweiten Stufe oxydiert wird. Wenn Aldehyde der Formel $R.CO.CHO$ aus anderen Quellen zur Verfügung stehen, wird das erfindungsgemässe Oxydationsverfahren direkt mit ihnen durchgeführt, wobei man die gewünschten α -Ketosäuren erhält.

Wie oben angegeben, kann das erfindungsgemässe Verfahren als Ein-Stufen-Verfahren bei der Herstellung von Penicillinen und Cephalosporinen und insbesondere Cephalosporinen verwendet werden, die in der 7-Stellung eine Seitenkette enthalten, die eine Furyl- oder Thienylgruppe enthält. Beispielsweise kann man Thiophen oder Furan zuerst acylieren, wobei man 2-Acetylthiophen oder 2-Acetylfuran erhält, welche dann nach dem erfindungsgemässen Verfahren zu Thien-2-yl- oder Fur-2-yl-glyoxylsäure oxydiert werden können. Die letzteren Säuren können gewünschtenfalls auf geeignete Weise modifiziert werden, beispielsweise können sie in ihre Oxime überführt werden, und in die entsprechenden Säurechloride durch Umsetzung mit 7-Aminocephalosporin überführt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen sind in $^{\circ}C$ angegeben «T.I.c.» bedeutet Dünnschichtchromatographie.

Beispiel 1

Konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (B.P. = British Pharmacopeia, 196 ml) wird zu einer gerührten Mischung aus 2-Acetylfuran (44 g) in Wasser (600 ml) bei $65^{\circ}C$ gegeben und dann wird eine Lösung aus Natriumnitrit (168 g) in Wasser (800 ml) stetig unter die Oberfläche im Verlauf von $1\frac{3}{4}$ Stunden zugegeben. Eine weitere Menge an Natriumnitrit (28 g) in Wasser (150 ml) wird im Verlauf von 20 Minuten zugegeben, um den pH-Wert auf 3,4 zu erhöhen. Nach 1 Stunde bei $65^{\circ}C$ wird weiteres Natriumnitrit (12 g) in Wasser (60 ml) zugegeben, um den pH-Wert auf 4,4 zu erhöhen. Nach 40 Minuten wird die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt, filtriert und Natriumchlorid (320 g) wird zugegeben, und die Lösung wird mit Methylenchlorid (3×200 ml) extrahiert. Verdampfung des Methylenchlorids ergibt einen Rückstand aus 2-Acetylfuran (11,0 g, 25%). Der pH-Wert der wässrigen Schicht wird auf 2,8 (Chlorwasserstoffsäure)

eingestellt und dann wird diese mit Äthylacetat (4×200 ml) extrahiert. Verdampfung der Extrakte ergibt Furancarbonsäure bzw. Brenzschleimsäure (3,8 g, 9%). Der pH-Wert der wässrigen Schicht wird mit Chlorwasserstoffsäure auf 0,2 eingestellt und dann wird diese mit Äthylacetat (5×200 ml) extrahiert und die organischen Extrakte werden nacheinander mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird zu einem Öl eingedampft, welches in Äthylacetat (150 ml) aufgenommen, mit Teerkohle behandelt und eingedampft wird. Man erhält einen orangefarbenen Feststoff. Dieser wird aus Methylenchlorid kristallisiert und zweite und dritte Chargen werden bei der Verdampfung erhalten. Die Gesamtausbeute an Fur-2-yl-glyoxylsäure beträgt 27,4 g (49%), Fp. 95 bis $98^{\circ}C$.

Beispiel 2

Zu einer gerührten Lösung aus 2-Acetylfuran (22,0 g) in Wasser (85 ml) und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (B.P., 105 ml) bei $65^{\circ}C$ fügt man stetig eine Lösung aus Natriumnitrit (35,0 g) in Wasser (100 ml) im Verlauf von 90 Minuten. Warmes 1,3-M-Trinatriumphosphat (180 ml) wird dann im Verlauf von 3 Minuten zugegeben, um den pH-Wert der Lösung auf 1,9 zu erhöhen. Gleichzeitig beginnt man mit der stetigen Zugabe einer zweiten Lösung aus Natriumnitrit (28 g) in Wasser (70 ml), die 90 Minuten bis zu ihrer Beendigung erfordert. Die Lösung wird weitere 45 Minuten bei ihrem End-pH-Wert von 4,1 gerührt, dann mit Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von 2,5 angesäuert und mit 20%igem wässrigem Harnstoff (10 ml) während 10 Minuten behandelt, um überschüssiges Nitrit zu zerstören. Der pH-Wert der Lösung wird dann durch Zugabe von wässrigem Natriumhydroxid auf 3,5 erhöht und die Mischung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt.

Extraktion der Mischung mit Methylenchlorid (2×100 ml) und Verdampfung der Extrakte im Vakuum ergibt nichtumgesetztes 2-Acetylfuran (2,6 g, 12%). UV-Prüfung der wässrigen Lösung bei dieser Stufe zeigt eine 72%ige Ausbeute an Fur-2-yl-glyoxylsäure. Der pH-Wert der Mischung wird durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure auf 3,0 erniedrigt. Natriumchlorid (100 g) wird zugegeben und die Mischung wird mit Äthylacetat (4×100 ml) extrahiert. Der pH-Wert wird zwischen den Extraktionen wieder auf 3,0 eingestellt. Verdampfung der vereinigten Extrakte im Vakuum ergibt einen braunen Feststoff (1,8 g, 8%); die Hauptkomponente davon ist Furancarbonsäure.

Konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (80 ml) wird zu der wässrigen Lösung zugegeben, um den pH-Wert auf 0,2 zu erniedrigen. Die Extraktion mit Äthylacetat (5×100 ml) und anschliessendes Waschen der vereinigten Extrakte mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (2×150 ml) und Verdampfen im Vakuum ergibt ein Öl (24,4 g). Verdünnung des gerührten Öls mit Methylenchlorid (25 ml) und anschliessend 15 Minuten später mit leichtem Petroläther (Kp. 40 bis $60^{\circ}C$, 50 ml) ergibt kristalline Fur-2-yl-glyoxylsäure (16,8 g, 55 60%), Fp. 95 bis $98^{\circ}C$, $\lambda_{\max} = 285$ nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 1015$).

Beispiel 3

Zu einer Lösung aus 2-Acetylfuran (22 g) in Wasser (100 ml) und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (B.P., 100 ml) bei $65^{\circ}C$ fügt man Natriumnitrit (42 g) in Wasser (100 ml) im Verlauf von 90 Minuten. Eine Lösung aus Trinatrium-o-phosphatdodecahydrat (50,5 g) in warmem Wasser (200 ml) wird im Verlauf von 15 Minuten unter heftigem Rühren zugegeben, wobei der pH-Wert auf 1,8 steigt. Anschliessend wird eine Lösung aus Natriumnitrit (28 g) in Wasser (70 ml) im Verlauf von 90 Minuten zugegeben. Nach 1 Stunde wird die Lösung wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Extraktion mit Methylenchlorid (2×100 ml) bei

einem pH-Wert von 4,7 ergibt nichtumgesetztes 2-Acetylfuran (1,35 g, 6,1%). Extraktion mit Äthylacetat (4 × 100 ml) bei pH 3,0 ergibt Furancarbonsäure (2,6 g, 12,1%). Die vereinigten organischen Phasen werden nach der Extraktion mit Äthylacetat (5 × 100 ml) bei pH 0,1 mit Natriumchloridlösung gewaschen und dann mit Wasser (150 ml) gerührt und festes Natriumbicarbonat wird zugegeben, um den pH-Wert auf 4 zu erhöhen. Spektroskopische Ultraviolett-Analyse der Natriumsalzlösung, wobei der $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ der rohen Säure bei $\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ nm}$ als 1020 angenommen wird, zeigt eine Ausbeute von 17,0 g (60,8%).

Beispiel 4

2-Acetylfuran (22 g) wird wie in Beispiel 2 beschrieben behandelt, mit der Ausnahme, dass die 1,3-M-Natriumphosphatlösung durch eine 1,7-M-Lösung von Natriumborat (180 ml) ersetzt wird, um den pH-Wert auf 1,8 zu erhöhen.

Man arbeitet wie in Beispiel 2 beschrieben und extrahiert mit Methylenchlorid bei pH 3,5, um 13% 2-Acetylfuran zu entfernen. Die UV-Prüfung der wässrigen Schicht zeigt eine Ausbeute an Fur-2-yl-glyoxylsäure von 17,7 g (63%) an.

Beispiel 5

Zu einer Lösung aus 2-Acetylfuran (22 g) in Wasser (110 ml) und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (95 ml) bei 65° C gibt man im Verlauf von 90 Minuten eine Lösung aus Natriumnitrit (42 g) in Wasser (90 ml). Anschließend wird eine Trinatriumphosphatlösung (hergestellt aus 11,75 ml Phosphorsäure und 150 ml 4n Natriumhydroxid) zugegeben, um den pH-Wert auf 2 zu bringen, und dann wird Natriumnitrit (28 g) in Wasser (90 ml) im Verlauf von 90 Minuten zugegeben. Gegen Ende der Zugabe wird Chlorwasserstoffsäure zugegeben, um den pH-Wert bei 3,5 zu halten. Nach einer halben Stunde wird die Lösung auf 20° C abgekühlt und mit Methylenchlorid (100, 75 und 50 ml) extrahiert, um 2-Acetylfuran (1,8 g, 8,2%) zu entfernen. Der pH-Wert wird mit Chlorwasserstoffsäure auf 3 eingestellt und die Lösung wird dreimal mit Äthylacetat (100, 75, 50 ml) extrahiert, um die Furancarbonsäure (1,8 g) zu entfernen. Der pH-Wert der wässrigen Schicht wird mit Chlorwasserstoffsäure auf 0,2 eingestellt, Salz (100 g) wird zugegeben und dann wird mit Äthylacetat (100, 90, 80, 70, 60 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und bei vermindertem Druck auf 30 ml eingengt. Methylalkohol (100 ml) wird zugegeben und die Lösung wird filtriert und das Filtrat wird bei Zimmertemperatur gerührt, während eine Lösung aus Natriumäthylhexanoat (25% in Methanol) bis zu einem pH-Wert von 3,85 (121 ml sind erforderlich) zugegeben wird. Das Natriumsalz von Fur-2-yl-glyoxylsäure wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und bei 40° C im Vakuum getrocknet (17,05 g, 52,6%). Eine zweite Charge wird durch Verdampfen der Mutterlauge (1,6 g, 4,9%) erhalten. Der $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ der ersten Charge bei $\lambda_{\text{max}} = 284,5 \text{ nm}$ beträgt 840.

Das Kaliumsalz der Fur-2-yl-glyoxylsäure wird nach dem gleichen Grundverfahren hergestellt, wobei dies folgendermassen nach der Äthylacetat-Extraktion modifiziert wird. Die vereinigten Äthylacetat-Extrakte werden auf ein niedriges Volumen eingengt und mit Methanol (200 ml) verdünnt. Eine Lösung (37 ml) aus 4n Kaliumhydroxid in Methanol wird unter Rühren zugegeben. Das ausgefällte Kaliumsalz von Fur-2-yl-glyoxylsäure wird abfiltriert, mit IMS gewaschen und bei 40° C im Vakuum getrocknet (17,0 g, 47,6%), $\lambda_{\text{max}} = 284 \text{ nm}$, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} 780$. Eine zweite Charge (3,6 g, 10,1%) wird durch Verdampfung des Filtrats erhalten.

Beispiel 6

2-Acetylfuran (22 g) in 6n Chlorwasserstoffsäure (200 ml) bei 65° C wird mit einer Lösung aus Natriumnitrit (35 g) in

Wasser (100 ml) im Verlauf von 95 Minuten behandelt. Eine 1,3-M-Lösung aus Dinatriumphthalat (230 ml) wird im Verlauf von 5 Minuten zugegeben, während eine Lösung aus Natriumnitrit (28 g) in Wasser (70 ml) im Verlauf von 85 Minuten zugegeben wird. 1 Stunde nach Beendigung der Zugabe des Nitrits wird die Lösung abgekühlt und mit Chlorwasserstoffsäure auf einen pH-Wert von 1,4 angesäuert, dann wird die ausgefällte Phthalsäure abfiltriert. Die Lösung wird dann auf einen pH-Wert von 3,5 eingestellt und mit Methylenchlorid (2 × 100 ml) extrahiert, um nichtumgesetztes 2-Acetylfuran (1,8 g, 8%) zu entfernen. Dann wird der pH-Wert auf 2,8 eingestellt und dann wird mit Äthylacetat (4 × 100 ml) extrahiert, um Furancarbonsäure und Phthalsäure (8,6 g) zu entfernen, und schliesslich wird der pH-Wert auf 0,2 eingestellt und dann wird mit Äthylacetat (5 × 100 ml) extrahiert. Verdampfung des Äthylacetats ergibt 18 g (64,3%) Fur-2-yl-glyoxylsäure, Fp. 81 bis 92° C.

Beispiel 7

Eine Mischung aus Wasser (2 l), konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (1,75 l) und 90%igem H_3PO_4 (0,81 l) und Acetylthiophen (0,52 kg) wird gerührt und auf 90 bis 95° C erwärmt. Unter kontinuierlichem Rühren und Erwärmen bei 90 bis 95° C wird eine Lösung aus Natriumnitrit (0,828 kg) in Wasser (2 l) im Verlauf von 1½ Stunden zugegeben. Weiteres Natriumnitrit (0,552 kg) in Wasser (1,4 l) + 48%iges (Gew./Vol.) NaOH (0,5 l) werden bei 90 bis 95° C unter Rühren im Verlauf von 1½ Stunden zugegeben, und der pH-Wert der Reaktionsmischung steigt auf 3,7 und es scheidet sich etwas Teer ab. Nach dem Kühlen auf 25° C wird die klare Lösung von dem Teer abdekantiert und auf einen pH-Wert von 3 mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure eingestellt. Extraktion mit Isopropyläther (2 l, 1,5 l, 2 × 1 l) wird durchgeführt, um Thiencarbonsäure zu entfernen, bevor weitere konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben wird, um den pH-Wert unter 1 einzustellen. Die angesäuerte wässrige Schicht wird mit Äthylacetat (2 l, 3 × 1 l) extrahiert und die Äthylacetatextrakte, die Thienylglyoxylsäure enthalten, werden vereinigt und mit 0,88 SG Ammoniak behandelt, bis ein pH-Wert von 9 erreicht wird. Ammonium-thienylglyoxylat kristallisiert aus der Äthylacetatlösung, es wird abfiltriert, mit Äthylacetat gewaschen und in Luft bei 40° C getrocknet; man erhält das Produkt als bräunlichen Feststoff (0,52 kg, 72,7%). T.l.c. zeigt, dass dieses Produkt im wesentlichen Ammonium-2-thienylglyoxylat ist, welches ungefähr 0,25% Thiensäure enthält.

Beispiel 8

Eine Lösung aus Natriumnitrit (35 g, 0,5 Mol) in Wasser (100 ml) wird stetig im Verlauf von 95 Minuten zu einer gerührten Mischung aus 2-Acetylthiophen (25,1 g, 0,2 Mol) in 6n Chlorwasserstoffsäure (200 ml) bei 65° C gegeben. 1,3-M-Trinatriumphosphat (160 ml) wird dann im Verlauf von ungefähr 3 Minuten zugegeben, um den pH-Wert der Mischung auf 1,8 zu erhöhen. Gleichzeitig beginnt man mit der Zugabe eines zweiten Teils von Natriumnitrit (28 g, 0,4 Mol) in Wasser (70 ml), wozu 75 Minuten bis zur Beendigung erforderlich sind; der pH-Wert wird unter 3,5 durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure während der Nitritzugabe je nach Bedarf gehalten und dann auf 2 erniedrigt. Harnstoff (2 g) in Wasser (10 ml) wird dann zugegeben, um irgendwelchen Überschuss an Nitrit zu zersetzen. Die Mischung wird auf 20° C abgekühlt und zuerst bei einem pH-Wert von 5,7 mit Methylenchlorid (2 × 100 ml) extrahiert, wobei man rohes, nichtumgesetztes 2-Acetylthiophen (3,6 g, 14%) erhält, und dann wird sie bei einem pH-Wert von 2,7 mit Methylenchlorid (3 × 100 ml) extrahiert, wobei man rohe Thiencar-

bonsäure (1,4 g, 6%) erhält, und schliesslich wird sie bei einem pH-Wert von 0,2 mit Methylenchlorid (3 × 100 ml) und anschliessend mit Äthylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die letzteren Extrakte werden mit gesättigtem Natriumchlorid gewaschen und zur Trockene eingedampft. Kristallisation des Rückstands aus Methylenchlorid und leichtem Petroläther (Kp. 40 bis 60° C) ergibt Thien-2-yl-glyoxylsäure in zwei Chargen als hellgelbe Prismen [19,8 g (63,5%), Fp. 92 bis 94° C und 3,0 g (9,6%), Fp. 91 bis 93° C].

Beispiel 9

Eine Lösung aus Natriumnitrit (35 g, 0,5 Mol) in Wasser (100 ml) wird stetig im Verlauf von 95 Minuten zu einer gerührten Mischung aus Acetophenon (24,0 g, 0,2 Mol) in 6n Chlorwasserstoffsäure (200 ml) bei 65° C gegeben. 1,3-M-Trinatriumphosphat (165 ml) wird dann im Verlauf von ca. 3 Minuten zugegeben, um den pH-Wert der Mischung auf 1,8 zu erhöhen. Gleichzeitig beginnt man mit der Zugabe einer zweiten Lösung aus Natriumnitrit (28 g, 0,4 Mol) in Wasser (70 ml), die bis zu ihrer Beendigung 75 Minuten erfordert. Der pH-Wert der Mischung wird unter 3,5 während der Nitritzugabe durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure, je nach Bedarf, gehalten und dann auf 2 erniedrigt. Harnstoff (2 g) in Wasser (10 ml) wird dann zugegeben, um irgendwelchen Überschuss an Nitrit zu zersetzen. Die Mischung wird auf 20° C gekühlt und bei einem pH-Wert von 4,2 mit Chloroform (2 × 100 ml) extrahiert, wobei man eine Mischung aus nichtumgesetztem Acetophenon und Benzoesäure (3,8 g, 16%) erhält. Die wässrige Schicht wird weiter mit 10n Chlorwasserstoffsäure (50 ml) angesäuert und mit Äthylacetat (5 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen Extrakte werden zur Trockene eingedampft und das restliche Öl wird aus Tetrachlorkohlenstoff (25 ml) kristallisiert, wobei man Phenylglyoxylsäure in Form von fast farblosen Prismen erhält (9,2 g, 31%), Fp. 63,5 bis 65,5° C. Verdünnung der Mutterlaugen mit steigenden Mengen an leichtem Petroleum (Kp. 40 bis 60° C) ergibt weitere Chargen von Phenylglyoxylsäure, 8,7 g (29%), Fp. 60 bis 64° C und 1,6 g (5%).

Beispiel 10

Zu einer gerührten Lösung aus 2-Acetylfuran (22,0 g) in 8n wässriger Schwefelsäure (300 ml) bei 65° C fügt man im Verlauf von 90 Minuten eine Lösung aus Natriumnitrit (34,5 g) in Wasser (80 ml). Eine Natriumphosphatlösung (hergestellt aus 31 ml Phosphorsäure und 400 ml 4n Natriumhydroxid), die Natriumnitrit (4,4 g) enthält, wird dann während 23 Minuten zugegeben, wobei man eine schwachgrüne Reaktionslösung mit einem pH-Wert von 1,58 erhält. Weiteres Natriumnitrit (65,5 g) in Wasser (170 ml) und 4n

Natriumhydroxid (50 ml) werden gleichzeitig während 3 Stunden zugegeben. Nach 20 Minuten wird die Lösung auf 25° C gekühlt und mit Methylenchlorid (100, 75 ml) extrahiert, um 2-Acetylfuran (3,8 g, 17%) zu entfernen. Der pH-Wert wird mit Chlorwasserstoffsäure (7 ml) auf 3 eingestellt und dann wird mit Äthylacetat (2 × 100 ml) extrahiert, um die Furancarbonsäure (2,25 g) zu entfernen. Die wässrige Phase wird mit Chlorwasserstoffsäure (200 ml) angesäuert und mit Äthylacetat (5 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen (25 ml) und die organische Schicht wird bei vermindertem Druck eingedampft (auf ein niedriges Volumen von ca. 20 ml). Der Rückstand wird mit Methanol (100 ml) verdünnt, auf 10° C gekühlt und gerührt, während 4n Kaliumhydroxid in Methanol (21,5 ml) langsam zugegeben wird, wobei man eine Suspension mit einem pH-Wert von 5 erhält. Die Mischung wird bei 5° C über Nacht gelagert und dann wird Kalium-fur-2-yl-glyoxylat (11,45 g, 31,1%, was die Wiedergewinnung von 2-Acetylfuran nicht ermöglicht) durch Filtration gesammelt, mit technischem Brennspritus (IMS) (60 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Eine zweite Charge (2,75 g, 7,7%) wird aus den konzentrierten Mutterlaugen erhalten. Der $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ der ersten Charge bei $\lambda_{\text{max}} = 285\text{ nm}$ beträgt 760.

Beispiel 11

2-Acetylfuran (22,0 g) in 4n Chlorwasserstoffsäure (0,3 l) wird bei 66 bis 67° C gerührt, während Kaliumnitrit (42,55 g) in Wasser (90 ml) während 90 Minuten zugegeben wird. Eine Kaliumphosphatlösung (hergestellt aus 14,9 ml Phosphorsäure und 193 ml 4n Kaliumhydroxid), die Kaliumnitrit (2,8 g) enthält, wird während 10 Minuten zugegeben, wobei man eine Reaktionsmischung mit einem pH-Wert von 1,9 erhält. Eine weitere Lösung aus Kaliumnitrit (53,15 g, in 120 ml Wasser) wird während 120 Minuten zugegeben, wobei der pH-Wert der Reaktionsmischung durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure bei 3 bis 3,5 gehalten wird. Nach einer halben Stunde wird die Reaktionsmischung auf 20° C abgekühlt und zweimal mit Methylenchlorid (2 × 70 ml) extrahiert, um nichtumgesetztes 2-Acetylfuran (1,3 g, 6%) zu entfernen. Chlorwasserstoffsäure (5 ml) wird zu der wässrigen Schicht zugegeben, diese wird mit Äthylacetat (2 × 75 ml) extrahiert, um die Furancarbonsäure (1,4 g) zu entfernen. Natriumchlorid (140 g) und Chlorwasserstoffsäure (70 ml) werden zu der wässrigen Phase zugegeben und das Produkt wird in Äthylacetat extrahiert und wie in Beispiel 10 beschrieben isoliert. Zwei Chargen aus Kalium-fur-2-yl-glyoxylat (20,0 g, 56% und 3,45 g, 9,7%) werden erhalten, der E der ersten Charge bei $\lambda_{\text{max}} = 285\text{ nm}$ beträgt 767. Die zweite Charge besitzt $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 710$.