



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **281 382 A5**

5(51) C 07 D 333/32

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 307 19 8
(31) 3827/86

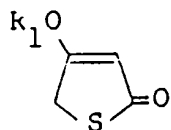
(22) 18.09.87
(32) 24.09.86

(44) 08.08.90
(33) CH

(71) siehe (73)
(72) Meul, Thomas, Dr., CH
(73) LONZA AG, Gampel/Wallis, Basel, CH
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, Frankfurter Allee 286, Berlin, 1130, DD

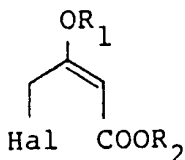
(54) Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenonen

(55) Verfahren; Herstellung; 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenonen; Zwischenprodukte Herstellung; hochreine Thiotetronsäure
(57) Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenonen, die als Zwischenprodukte, u. a. zur Herstellung von hochreiner Thiotetronsäure, geeignet sind, beschrieben.

Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenonen, der Formel**

1

worin R_1 Alkyl geradkettig oder verzweigt, mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß ein 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensäurealkylester der Formel



2

worin R_1 und R_2 Alkyl geradkettig oder verzweigt, mit 1 bis 4 C-Atomen, und Hal Chlor oder Brom bedeuten, entweder mit einem Alkalisalz der Thioessigsäure zu einem 3-Alkoxy-4-thioacetoxy-2E-butensäurealkylester umgesetzt, dieser isoliert und weiter mit einem Alkalihydroxid zum Endprodukt übergeführt wird, oder direkt mit einem Alkalihydrogensulfid zum Endprodukt umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensäurealkylester auf bekannte Weise, ausgehend von einem 4-Halogenacetessigsäurealkylester, durch Umsetzung mit Orthoameisensäuretrialkylester hergestellt wird.
3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalisalz der Thioessigsäure Natriumthioacetat eingesetzt wird.
4. Verfahren nach Patentansprüchen 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkalihydrogensulfid Natriumhydrogensulfid eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Patentansprüchen 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit dem Alkalisalz der Thioessigsäure oder die Umsetzung mit dem Alkalihydrogensulfid in Gegenwart eines niederen aliphatischen Alkohols als Lösungsmittel erfolgt.
6. Verfahren nach Patentansprüchen 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit dem Alkalisalz der Thioessigsäure bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C erfolgt.
7. Verfahren nach Patentansprüchen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit dem Alkalihydroxid in Gegenwart von Wasser erfolgt.
8. Verfahren nach Patentansprüchen 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die direkte Umsetzung mit dem Alkalihydrogensulfid bei Temperaturen zwischen 20 bis 70°C erfolgt.
9. Verwendung der gemäß dem Verfahren nach Patentanspruch 1 hergestellten 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenone zur Herstellung einer hochreinen Thiotetronsäure, gekennzeichnet durch Umsetzung der 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenone mit gasförmiger Salzsäure in wasserfreier Essigsäure.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenonen. Diese Verbindungen bilden wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Thiotetronsäurederivaten, insbesondere von hochreiner Thiotetronsäure.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Thiotetronsäure könnte als Zwischenprodukt zur Herstellung von (\pm)-Thiolactomycin, einem Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum, eine bedeutende Anwendungsmöglichkeit finden (Tetrahedron Letters, Vol. 25, Nr. 46 pp, S. 5243-5246, 1984).

Bisher hat es an vorteilhaften Verfahren gemangelt, Thiotetronsäure, insbesondere Thiotetronsäure in hochreiner Form, in guter Ausbeute herzustellen.

Aus E. Benary, Chem. Berichte 46, 2133 (1913) ist bekannt, die Thiotetronsäure, ausgehend von Acetylthioglycolchlorid, durch Reaktion mit Natriummalonester und anschließendem Ringschluß und Wasserbehandlung herzustellen.

D. B. Macierewicz, Roczn. Chem. 47, 1735 (1973) hat die Reaktion von E. Benary nachvollzogen und dabei Thiotetronsäure in einer Ausbeute von 30,3%, bezogen auf das eingesetzte Acetylthioglycoylchlorid, erhalten.

Eine andere Möglichkeit zeigt die Synthese von J. Z. Mortensen et al, Tetrahedron 27, 3839 (1971). Ausgehend von 2,4-Dibromthiophen erhält er über 3 Stufen durch Umsetzung mit Butyllithium und t-Butylperbenzoat in einer Ausbeute von 46,2% die Thiotetronsäure.

Aus der EP-Anmeldung 0189097 ist außerdem bekannt, Thiotetronsäure durch Umsetzung von Chloracetessigsäurechlorid mit H_2S in Gegenwart von Trimethylamin herzustellen. Nachteilig erweist sich bei diesem Verfahren, daß die Thiotetronsäure nur über eine aufwendige Extraktion mit unzulänglicher Qualität (Gehalt 88%) hergestellt werden kann. Zudem ist das Arbeiten mit gasförmigem H_2S im Hinblick auf ein technisches Verfahren nicht unproblematisch.

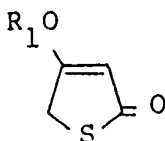
Zur Herstellung einer besseren Thiotetronsäurequalität ist aus der EP-Anmeldung 0189096 ein Verfahren bekannt, das sich auszeichnet durch die Umsetzung von 4-Chlor- α -chloromethylglyoxetan-2-on mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart eines Amins direkt zur Thiotetronsäure, oder in einer zweiten Variante durch die Umsetzung der nicht isolierten Thiotetronsäure mit Keten zum 2,4-Diacetoxythiophen, das seinerseits mit einer Mineralsäure zur Thiotetronsäure umgesetzt wird. Nachteilig erweist sich bei diesem Verfahren, daß von einem Edukt ausgegangen werden muß, das nicht großtechnisch verfügbar ist, sondern in einem separaten Syntheseschritt hergestellt werden muß. Zudem ist eine reine Thiotetronsäure gemäß der ersten Variante nur nach einer chromatographischen Reinigung und gemäß der zweiten Variante nur über den Umweg der Herstellung des leicht zu reinigenden 2,4-Diacetoxythiophens möglich. Auch bei diesem Verfahren muß wegen der Anwendung von H_2S die Durchführung im technischen Rahmen als nicht unproblematisch gewertet werden.

Ziel der Erfindung

Es bestand daher die Aufgabe, einen Weg zu finden, der nicht mit diesen Nachteilen behaftet ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

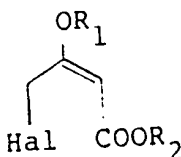
Überraschenderweise wurde ein technisch machbares Verfahren gefunden, das es zuläßt, ohne die Verwendung des problematischen Schwefelwasserstoffes, ausgehend von einem großtechnisch verfügbaren Halogenacetessigsäurealkylester durch Umsetzung mit Orthoameisensäuretrialkylester und Weiterumsetzung des 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensäurealkylester gemäß Anspruch 1 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenone der Formel



3

worin R_1 Alkyl geradkettig oder verzweigt, n ist 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, herzustellen, die interessante Ausgangsprodukte für weitere Thiotetronsäurederivate darstellen oder in hervorragender Weise als Zwischenstufe für hochreine Thiotetronsäure geeignet sind.

Zweckmäßig wird so vorgegangen, daß in einer ersten Stufe auf bekannte Weise, z. B. gemäß CH-Patentgesuch 4119/85, aus 4-Halogen-acetessigsäurealkylester durch Umsetzung mit einem Orthoameisensäuretrialkylester in Gegenwart einer Säure ein 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensäurealkylester der Formel



4

worin R_1 und R_2 Alkyl geradkettig oder verzweigt, mit 1 bis 4 C-Atomen und Hal Chlor oder Brom bedeutet, hergestellt wird. Der 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensäurealkylester wird darauf erfindungsgemäß entweder über 2 Stufen – mit einem 3-Alkoxy-4-thioacetoxy-2E-butensäurealkylester umgesetzt und weiter, nach dessen Isolierung, mit einem Alkalihydroxid zum 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenon – umgesetzt oder direkt – mit einem Alkalihydrogensulfid zum 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenon – umgewandelt. Verfährt man nach dem 2-Stufen-Verfahren, werden die Alkalithioacetate, vorteilhaft unmittelbar vor der Umsetzung, mit dem 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensäurealkylester, zweckmäßig durch Umsetzung eines Alkalialkoholates, das seinerseits auf bekannte Weise aus dem jeweiligen Alkali- und dem entsprechenden Alkohol hergestellt wurde, mit Thioessigsäure generiert.

Bevorzugt wird als Alkalithioacetat das Natriumthioacetat, das entsprechend aus einem Natriumalkoholat, vorzugsweise Natriummethylat und Thioessigsäure, hergestellt wird, verwendet.

Die Alkalithioacetatlösung kann dann, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen 0 und 30°C, mit dem entsprechenden 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensäurealkylester zusammengegeben werden.

Bevorzugte Edukte sind die 3-Alkoxy-4-chlor-2E-butensäuremethylester.

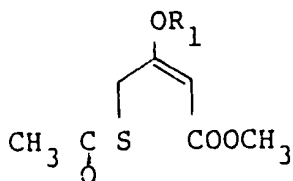
Als Lösungsmittel dient zweckmäßig der bei der Generierung des Alkalithioacetats angewendete aliphatische Alkohol.

Bevorzugter aliphatischer Alkohol ist Methanol.

Nach einer Reaktionsdauer von zweckmäßig 5 bis 10 Stunden bei Temperaturen zwischen zweckmäßig 20 und 50°C kann das abgespaltene Alkalihalogenid abgetrennt werden und der entsprechende 3-Alkoxy-4-thioacetoxy-2-E-butensäurealkylester nach üblicher Methode, z. B. durch Eindampfen des Filtrats, gewonnen werden.

Die Ausbeute in dieser Stufe ist praktisch quantitativ.

Die erfindungsgemäßen 3-Alkoxy-4-thioacetoxy-2-E-butensäuremthylester der Formel



5

worin R_1 die genannte Bedeutung hat, sind bisher nicht bekannte Verbindungen. Diese können auf einfache Weise durch Umsetzung mit einem Alkalihydroxid in 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenone übergeführt werden.

Als Alkalihydroxid kommt vor allem Natrium- oder Kaliumhydroxid in Frage.

Vorteilhaft wird in Wasser als Lösungsmittel bei Temperaturen von 0 bis 40°C gearbeitet. In der Regel kann bereits nach weniger als 1 Stunde das entsprechende 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenon durch Filtration abgetrennt und gegebenenfalls durch Umkristallisation gereinigt werden.

Nach dem Direktverfahren wird zweckmäßig so vorgegangen, daß das Alkalihydrogensulfid im Überschuß im niederen aliphatischen Alkohol umgesetzt vorgelegt und danach mit dem 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensäurealkylester umgesetzt wird. Als Alkalihydrogensulfid wird vorzugsweise das Natriumhydrogensulfid, besonders bevorzugt das Natriumhydrogensulfidmonohydrat, eingesetzt.

Bevorzugte Edukte sind die 3-Alkoxy-4-chlor-2E-butensäuremethylester. Zweckmäßig wird auf 1 Mol 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensäurealkylester ein Überschuß an Alkalihydrogensulfid von 10 bis 100% veranschlagt.

Als niederer aliphatischer Alkohol wird zweckmäßig der dem Esterrest des Eduktes entsprechende Alkohol verwendet. Bevorzugt wird Methanol eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur liegt zweckmäßig zwischen 20 und 70°C.

Nach einer Reaktionszeit von in der Regel 4 bis 8 Stunden kann auf verfahrensübliche Weise aufgearbeitet und das entsprechende 4-Alkoxy-2-(5H)-thiophenon erhalten werden.

Die 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenone können als interessante Zwischenprodukte für weitere Thiotetronsäurederivate eingesetzt werden, insbesondere sind sie, darunter vor allem das 4-Methoxy-2(5H)-thiophenon, besonders geeignet zur Herstellung einer hochreinen Thiotetronsäure.

Dazu wird das entsprechende 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenon zweckmäßig in wasserfreier Essigsäure gelöst. Die Lösung kann dann bei Temperaturen von zweckmäßig 20 bis 60°C mit gasförmiger Salzsäure gesättigt werden. Zweckmäßig bei der für die Sättigung gewählten Temperatur wird das Reaktionsgemisch vorteilhaft über 15 bis 20 Stunden gerührt.

Nach üblicher Aufarbeitung, zweckmäßig durch Entfernen des Lösungsmittels und Waschen des ausgefallenen Produktes, kann ohne zusätzliche Reinigung eine hochreine Thiotetronsäure mit einem Gehalt von größer als 99% und Ausbeuten größer als 93% erhalten werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

a) Herstellung von 4-Chlor-3-methoxy-2E-butensäuremethylester

31,0g (0,2 Mol) 4-Chloracetessigsäuremethylester wurden mit 106,0g (1,0 Mol) Orthoameisensäuretrimethylester vermischt. Unter Argon gab man 30,0g Amberlyst-15-Ionenaustauscherharz unter Rühren hinzu. Unter heftiger Gasentwicklung stieg die Reaktionstemperatur auf 40°C. Nach 5 Stunden Rühren ließ sich im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr nachweisen. Man filtrierte vom Ionenaustauscherharz ab und destillierte den Rückstand im Wasserstrahlvakuum. Das Destillat wurde mit 1,0g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat versetzt und langsam auf 150°C erhitzt, wobei Methanol abdestillierte.

Die Reaktionsmasse wurde anschließend im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Man erhielt 24,7g einer farblosen Flüssigkeit mit einem Siedepunkt $K_{p,2} = 93^\circ\text{C}$

NMR (CDCl_3) $\delta = 5,16$ (s, 1H); 4,67 (s, 2H); 3,73 (s, 6H)

Ausbeute: 75%.

b) Herstellung von 3-Methoxy-4-thioacetoxy-2E-butensäuremethylester

4,07g (0,177 Mol) Natrium wurden in 180ml Methanol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden 13,47g (0,171 Mol) Thioessigsäure gegeben. Anschließend versetzte man diese Lösung bei 0°C mit einer Lösung von 29,15g (0,150 Mol) 3-Methoxy-4-chlor-2E-butensäuremethylester in 40ml Methanol. Über Nacht ließ man bei Raumtemperatur nachrühren. Man filtrierte vom ausgefallenen Salz ab, dampfte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und versetzte zur Fällung des restlichen Salzes mit wenig Methylenchlorid.

Nach Abfiltrieren, Abdampfen des Lösungsmittels und Trocknen des Rückstandes am Hochvakuum erhielt man 36,53g einer gelbgefärbten Flüssigkeit mit einem Gehalt nach GC von 82,8%. Dies entsprach 30,25g 100%iges Produkt $\cong 98,7\%$ Ausbeute.

$K_{p,2} = 95^\circ\text{C}$

NMR (CDCl_3 , 300MHz) $\delta = 2,36$ (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 5,10 (s, 1H)

MS (70eV)

$m/z = 204$ (M^- , 12), 162 (35), 130 (80), 43 (100)

c) Herstellung von 4-Methoxy-2(5H)-thiophenon

35,77 g (0,145 Mol) 3-Methoxy-4-thioacetoxy-2-E-butensäuremethylester (82,8%) wurden vorgelegt und unter Rühren mit einer Lösung von 12,20 g (0,217 Mol) KOH in 45 ml Wasser versetzt. Nach etwa 30 Minuten fiel ein gelblich gefärbter Feststoff aus. Dieses Produkt wurde abgenutscht und nach kurzem Trocknen aus 20 ml Methanol umkristallisiert.

Man erhielt 15,0 g weißes Produkt vom Smp. 90–91 °C, (GC: 97,3%).

Dies entsprach einer Ausbeute von 77,4%.

NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 3,87 (s, 3H) 3,91 (s, 2H), 5,49 (s, 1H).

MS (70 eV)

m/z = 130 (M⁺, 100), 84 (15), 72 (52), 69 (39), 45 (20).

d) Herstellung von Thiotetronsäure

2,60 g (0,0194 Mol) 4-Methoxy-2(5H)-thiophenon (97,3%) wurden in 30 ml Essigsäure gelöst und bei 40 °C mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Man rührte die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 16 Stunden lang. Anschließend wurde die Essigsäure am Rotationsverdampfer unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit 10 ml Toluol gewaschen, abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet.

Man erhielt 2,13 g nahezu weiße, kristalline Thiotetronsäure vom Smp. 120 °C mit einem Gehalt (NaOH-Titr.) von 99,5%. Dies entsprach 2,12 g 100%igem Produkt = 93,9% Ausbeute.

Beispiel 2

Herstellung von 4-Methoxy-2(5H)-thiophenon aus 4-Chlor-3-methoxy-2-E-butensäuremethylester und Natriumhydrogensulfid

11,6 g (0,14 Mol) Natriumhydrogensulfidmonohydrat 90%ig in 90 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung gab man bei 5 °C innerhalb von 4 Stunden tropfenweise eine Lösung von 17,0 g (0,1 Mol) 4-Chlor-3-methoxy-2-E-butensäuremethylester 96,7% in 10 ml Methanol. Man ließ 2 Stunden nachrühren und destillierte anschließend das Methanol am Rotationsverdampfer unter Vakuum ab. Der Rückstand wurde mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 80 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus 15 ml Ethanol heiß umkristallisiert.

Man erhielt 5,12 g gelbgefärbtes Produkt vom Smp. 90 °C.

Gehalt (GC): 96%.

Ausbeute: 37,8%.