

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162641 B

PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2331/86

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 333/32

(22) Indleveringsdag: 20 maj 1986

(41) Alm. tilgængelig: 22 nov 1986

(44) Fremlagt: 25 nov 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 maj 1985 CH 2158/85

(71) Ansøger: \*LONZA AG; Gampel/Wallis, CH

(72) Opfinder: Thomas Johannes \*Meuel; CH, Leander \*Tenud; CH, John \*McGarrity; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) 4-Substituerede thiophen-2(5H)-on-derivater samt fremgangsmåde til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2331-86

Thiophenonderivater med formelen



I

hvor R er alkoxy-carbonyl, eventuelt substitueret benzyl-oxycarbonyl eller p-toluensulfonyl, fremstilles ved om-sætning af 4-chlor-4-chlormethyloxetan-2-on med H<sub>2</sub>S i nærværelse af en base over den intermediært dannede thio-tetronsyre med chlormyresyreester eller p-toluensulfon-syrechlorid.

DK 162641 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte 4-substituerede thiophen-2(5H)-on-derivater med den nedenfor anførte formel I, som let kan omdannes til thiotetronsyre, samt en fremgangsmåde til fremstilling af de 4-substituerede thiophen-2(5H)-on-derivater.

Thiotetronsyre selv har betydelige potentielle anvendelsesmuligheder som mellemprodukt til fremstillingen af ( $\pm$ )thiolactomycin, som er et bredspektret antibiotikum, jf. Tetrahedron Letters, bind 25, nr. 46, side 5243-5246, 1984. Det er kendt at fremstille thiotetronsyre ud fra acetylthioglycoylchlorid ved omsætning med natriummalonester og efterfølgende ringslutning og behandling med vand, jf. E. Benary, Chem. Berichte 46, 2103 (1913). Denne reaktion er blevet videreudviklet således, at thiotetronsyre kan fremstilles i et udbytte på 30,3%, beregnet på det anvendte acetylthioglycoylchlorid, jf. D.B. Maciere-wicz, Roczn. Chem. 47, 1735 (1973). Det er endvidere kendt at fremstille thiotetronsyre i et udbytte på 46,2% ud fra 2,4-dibromthiophen ved omsætning over 3 trin med butyllithium og t-butylperbenzoat, jf. J.Z. Mortensen et al, Tetrahedron 27, 3839 (1971).

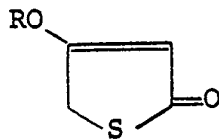
Ved disse kendte fremgangsmåder er ikke alene udbytteerne for små, men også de anvendte udgangsmaterialer og reagenser stiller sig hindrende i vejen for en økonomisk teknisk fremgangsmåde.

Et andet problem består i fremstillingen af et kvalitativt værdifuldt produkt, da thiotetronsyre såvel ved omkrystallisation som i vandige opløsninger danner et dimert kondensationsprodukt under vandfraspaltning.

Det er formålet med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe et alternativt mellemprodukt for thiotetronsyre, hvilket mellemprodukt kan fremstilles teknisk på enkel måde, isoleres fra reaktionsblandingen i

høj renhed og omdannes til thiotetronsyre på enkel måde.

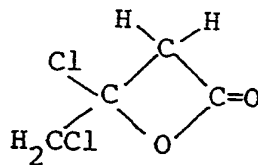
Dette opnås med de hidtil ukendte 4-substituerede thiophen-2(5H)-on-derivater ifølge opfindelsen, som er  
5 ejendommelige ved, at de har den almene formel



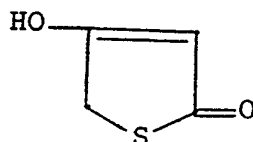
I

hvor R betyder en C(1-8)-alkoxycarbonylgruppe, en benzyloxycarbonylgruppe eller en p-toluensulfonylgruppe.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af de  
10 4-substituerede thiophen-2(5H)-on-derivater med den almene formel I er ejendommelig ved, at 4-chlor-4-chlormethyl-oxetan-2-on med formlen



omsættes med dihydrogensulfid i nærværelse af en base, og  
15 den intermediært dannede thiotetronsyre med formlen



omsættes med en chlormyresyreester med formlen ClCOOR, hvor R har den ovenfor angivne betydning eller med

p-toluensulfonsyrechlorid.

4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on kan fremstilles på enkel måde, jf. beskrivelsen til europæisk patentansøgning nr. 5 60.808, og kan efter en flashdestillation anvendes ved den omhandlede omsætning.

Dihydrogensulfidet anvendes hensigtsmæssigt på gasform.

Som eksempler på egnede baser kan nævnes primære, sekundære eller tertiære aminer, ammoniak eller guanidin. 10 Særligt fordelagtige aminer er de tertiære aminer, f.eks. triethylamin. Hensigtsmæssigt anvendes chlormyresyre-C(1-8)-alkyl- eller -benzylester. Til fremstilling af foretrukne thiophenonderivater anvendes chlormyresyre-C(1-2)-alkylestrene.

15 Det er endvidere hensigtsmæssigt at gennemføre omsætningen i opløsningsmidler. Der kan anvendes opløsningsmidler, som er indifferente over for det anvendte udgangsmateriale, såsom halogenerede carbonhydrider, ethere eller carboxylsyreestere. Som eksempler på anvendelige opløsningsmidler 20 kan nævnes methylenchlorid, chloroform og etheropløsningsmidler, såsom tetrahydrofuran. Det foretrækkes især at anvende tetrahydrofuran eller ethylacetat.

Udgangsmaterialerne anvendes hensigtsmæssigt i molforholdet 4-chlor-4-chlormethyloxetan-2-on til dihydrogensulfid 25 til base til chlormyresyreester/p-toluensulfonsyrechlorid på 1:1:2,8:0,8 til 1:3:4:1, fortrinsvis fra 1:2:2,8:0,8 til 1:3:3,0:1.

Det foretrækkes at arbejde ved temperaturer fra -40°C til 20°C, specielt mellem -20°C og -10°C.

30 Ved en hensigtsmæssig udførelsesform for fremgangsmåden

sættes en opløsning af 4-chlor-4-chlormethyloxetan-2-on i et indifferent opløsningsmiddel med dihydrogensulfid, hvorefter basen tilsættes i løbet af 30-120 minutter.

- 5 Efter amintilsætningen kan den intermediært dannede thiotetronsyre uden isolering omsættes direkte i opløsning med chlormyresyreester eller p-toluensulfonsyrechlorid til thiophenonderivaterne ifølge opfindelsen.

- 10 Isoleringen af thiophenonderivaterne med formlen I kan gennemføres på enkel måde ved ekstraktion eller ved omkrystallisation. Der kan på denne måde opnås udbytter på mere end 70% i en renhed på mindst 90%, i visse tilfælde på mere end 99%.

- 15 Omsætningen af thiophenonderivaterne med formlen I til thiotetronsyre gennemføres i basisk miljø, hensigtsmæssigt i nærværelse af en aliphatisk amin eller  $\text{NH}_3$ . Efter hensigtsmæssig oparbejdning kan der fås en kvalitativ værdifuld thiotetronsyre med en renhed på over 95%.

- 20 Som særligt foretrukne forbindelser, som i særlig høj grad medfører de ovennævnte fordele, kan nævnes 4-(ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on og 4-(methoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on.

- 25 Opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler 1-5. Fremstillingen af thiotetronsyre ud fra et 4-substitueret thiophen-2(5H)-on-derivat illustreres i eksempel 6.

Eksempel 1

En opløsning af 15,9 g (0,1 mol) 4-chlor-4-chlormethyloxetan-2-on i 300 ml tetrahydrofuran afkøles til  $-20^{\circ}\text{C}$ , hvorpå opløsningen mættes med gasformig dihydrogensulfid. Derefter

5 tilsættes dråbevis under kraftig omrøring i løbet af en time 20,4 g (0,2 mol) triethylamin. Reaktionsopløsningen henstår til opvarmning til stuetemperatur, efterrøres i en time, hvorpå det udfældede salt frafiltreres, og opløsningsmidlet afdampes på en rotationsfordamper til det

10 halve rumfang. Til denne opløsning sættes 9,8 g (0,09 mol) chlormyresyreethylester, hvorpå blandingen afkøles til  $0^{\circ}\text{C}$ , og der tilsættes dråbevis 9,1 g (0,09 mol) triethylamin. Det udfældede salt frafiltreres, og reaktionsopløsningen indampes på en rotationsfordamper. Remanensen ud-

15 koges med 400 ml petroleumsether, opløsningen dekanteres og afkøles til  $-20^{\circ}\text{C}$ . De udfældede krystaller isoleres ved sugefiltrering. Man får 15,0 g 4-(ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on i form af beigefarvede krystaller med smp.  $52-54^{\circ}\text{C}$  og en renhed på 99,2% (GC). Dette svarer

20 til 14,9 g 100%'s rent produkt eller et udbytte på 79,1%, beregnet på den anvendte oxetanon.

 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

$\delta$  = 6,42 (t,  $J_{3,5} = 1,3$  Hz, 1H)

4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H)

25 4,02 (d,  $J_{3,5} = 1,3$  Hz, 2H)

1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

Eksempel 2

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde, idet man dog i stedet for chlormyresyreethylester

30 anvender 8,50 g (0,09 mol) chlormyresyremethylester, fremstilles 4-(methoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on i et udbytte på 13,8 g = 79,2%, beregnet på den anvendte oxetanon. Det beigefarvede produkt har et smelteområde på  $64-66^{\circ}\text{C}$  og en renhed bestemt ved gaskromatografi på 92,1%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

$\delta = 6,49$  (t,  $J_{3,5} = 1,3$  Hz, 1H)  
 4,05 (d,  $J_{3,5} = 1,3$  Hz, 2H)  
 3,96 (s, 3H)

5

Eksempel 3

En opløsning af 16,3 g (0,1 mol) 4-chlor-4-chlormethyl-oxetan-2-on i 300 ml tetrahydrofuran afkøles til  $-20^\circ\text{C}$ , og opløsningen mættes med gasformig dihydrogensulfid. Derefter tilsættes dråbevis under kraftig omrøring i

10 løbet af en time 20,4 g (0,2 mol) triethylamin. Reaktionsopløsningen henstår til opvarmning til stuetemperatur, hvorpå den efterrøres i en time, det udskilte salt frafiltreres, og opløsningsmidlet afdampes på en rotationsfordamper til det halve rumfang. Til denne opløsning sæt-

15 tes 19,1 g (0,1 mol) p-toluensulfonsyrechlorid, blandingen afkøles til  $0^\circ\text{C}$ , hvorpå der dråbevis tilsættes 10,2 g (0,1 mol) triethylamin. Det udskilte salt frafiltreres, og reaktionsopløsningen inddampes på en rotationsfordamper. Remanensen vaskes med 50 ml methanol. Man får 19,8 g

20 4-(p-toluensulfonyloxy)-thiophen-2(5H)-on som et tyndtlagskromatografisk rent produkt med smp.  $139-140^\circ\text{C}$ . Dette svarer til et udbytte på 73,3%, beregnet på den anvendte oxetanon.

 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

25  $\delta = 7,86$  (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H)  
 7,43 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H)  
 6,13 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H)  
 3,96 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H)  
 2,50 (s, 3H)

Eksempel 4

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangs-  
 måde, idet man dog i stedet for chlormyresyreethylester  
 anvender 12,3 g (0,09 mol) chlormyresyrebutylester, frem-  
 5 stilles 4-(n-butyloxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on i  
 et udbytte på 75,7%, beregnet på anvendt oxetanon, i form  
 af svagt brunlige krystaller med smp 28-29°C.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

10  $\delta = 6,48$  (t,  $J_{3,5} = 1,2$  Hz, 1H)  
           4,30 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H)  
           4,09 (d,  $J_{3,5} = 1,2$  Hz, 2H)  
           1,73 (m, 2H)  
           1,44 (m, 2H)  
           0,98 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H)

15

Eksempel 5

Analogt med den ovenfor i eksempel 1 beskrevne fremgangs-  
 måde, idet der dog i stedet for chlormyresyreethylester  
 anvendes 15,3 g (0,09 mol) chlormyresyrebenzylester, frem-  
 stilles 4-(benzyloxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on i et  
 20 udbytte på 74,1%, beregnet på anvendt oxetanon, i form af  
 beigefarvede krystaller med smp. 82-83°C.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

25  $\delta = 7,41$  (s, 5H)  
           6,49 (t,  $J_{3,5} = 1,2$  Hz, 1H)  
           5,28 (s, 2H)  
           4,07 (d,  $J_{3,5} = 1,2$  Hz, 2H)

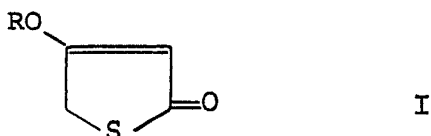
Eksempel 6

3,8 g (0,02 mol) 4-(ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on opløses i 25 ml tetrahydrofuran, og opløsningen afkøles til  $-10^{\circ}\text{C}$ . Til denne opløsning sættes en opløsning af  
5 2,9 g (0,04 mol) diethylamin i 35 ml tetrahydrofuran. Det udskilte faste stof frasuges (diethylammoniums salt af thiotetronsyre) og optages i 20 ml vand. Blandingen syrnes under omrøring med koncentreret saltsyre til pH-værdien 1-2. Den udfældede thiotetronsyre ekstraheres  
10 med 100 ml ethylacetat. Den organiske fase tørres med  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , hvorefter opløsningsmidlet afdampes på en rotationsfordamper. Residualen tørres i højvakuum. Man får 2,0 g thiotetronsyre som et næsten hvidt, mikrokrySTALLINSK produkt med smp.  $120-122^{\circ}\text{C}$  med en renhed på 96,9%  
15 (NaOH-titrering). Dette svarer til 1,9 g 100%'s rent produkt eller et udbytte på 83,6%, beregnet på den anvendte 4-(ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on.

## P A T E N T K R A V

1. 4-Substituerede thiophen-2(5H)-on-derivater, kendetegnet ved, at de har den almene formel

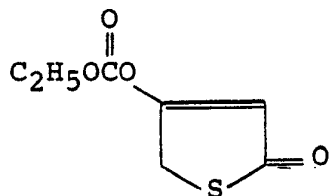
5



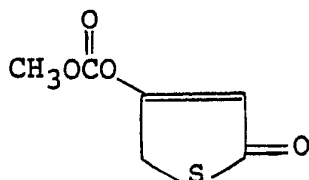
hvor R betyder en C(1-8)-alkoxycarbonylgruppe, en benzyl-oxycarbonylgruppe eller en p-toluensulfonylgruppe.

2. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er 4-(ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on med formlen

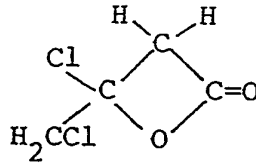
10



3. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er 4-(methoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on med formlen

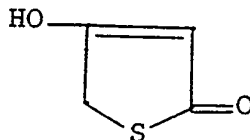


- 15 4. Fremgangsmåde til fremstilling af 4-substituerede thiophen-2(5H)-on-derivater ifølge krav 1, kendetegnet ved, at 4-chlor-4-chlormethyloxetan-2-on med formlen



omsættes med dihydrogensulfid i nærværelse af en base, og den intermediært dannede thiotetronsyre med formlen

5



omsættes med en chlormyresyreester med formlen  $\text{ClCOOR}$ , hvor R har den i krav 1 angivne betydning, eller med p-toluensulfonsyrechlorid.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, kendetegnet ved, at der som baser anvendes primære, sekundære eller tertiære aminer, ammoniak eller guanidin.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 4 og 5, kendetegnet ved, at man som baser anvender tertiære aminer.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 4-6, kendetegnet ved, at reaktionen gennemføres i indifferente opløsningsmidler.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 4-7, kendetegnet ved, at molforholdet mellem udgangsmaterialerne chlormyresyreester/p-toluensulfonylchlorid, base og 4-chlor-4-chlor-methyloxetan-2-on er 0,8:2,8:1,0 til 1,0:4,0:1,0.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 4-8, kendetegnet ved, at molforholdet mellem dihydrogensulfid og 4-chlor-

4-chlormethyloxetan-2-on er 1:1 til 1:3.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 4-7, kendetegnet ved,  
at der arbejdes i et temperaturområde fra -40°C til 20°C.