



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 60 095 A1** 2004.07.01

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 60 095.3**
 (22) Anmeldetag: **19.12.2002**
 (43) Offenlegungstag: **01.07.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 333/50**
C07B 37/10, C07D 409/02, C07D 209/02,
C07D 307/34, C07D 345/00, C07F 7/02

(71) Anmelder:
Basell Polyolefine GmbH, 50389 Wesseling, DE

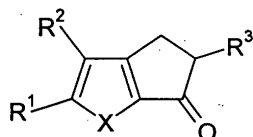
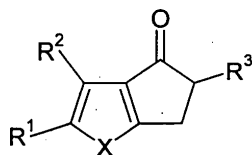
(72) Erfinder:
Elder, Michael, 69124 Heidelberg, DE; Jones,
Robert, 69124 Heidelberg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

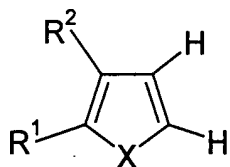
(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Ketonen**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Ketonen der Formeln (I) und (Ia),

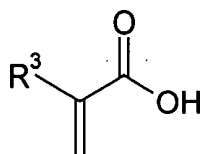
Rest steht, der aus der Gruppe, enthaltend perhalogenierte C₁-C₄₀-kohlenstoffhaltige Reste oder C₁-C₄₀-Organosulfonylgruppen, ausgewählt ist.



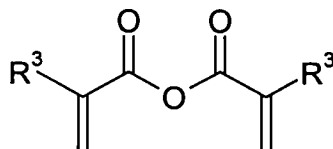
durch Umsetzung einer heterocyclischen Verbindung der Formel (II)



mit einer α,β -ungesättigten Carbonsäure der Formel (III)



oder mit deren Anhydrid der Formel (IV)



worin

R¹ Wasserstoff oder eine C₁-C₄₀-kohlenstoffhaltige Gruppe ist,

R² Wasserstoff oder eine C₁-C₄₀-kohlenstoffhaltige Gruppe ist oder

R¹ und R² zusammen ein cyclisches Ringsystem bilden,

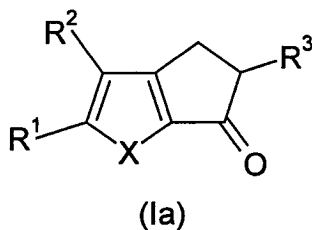
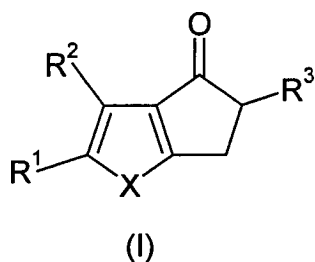
R³ eine C₁-C₄₀-kohlenstoffhaltige Gruppe ist und

X ein Element der 16. Gruppe des Periodensystems der Elemente ist oder für eine zweibindige Stickstoffgruppe

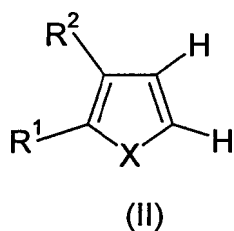
-(N-R⁴)- steht, wobei R⁴ für einen elektronenziehenden

Beschreibung

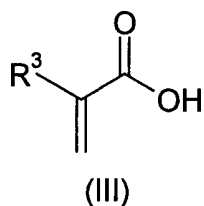
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Ketonen der Formeln (I) und (Ia),



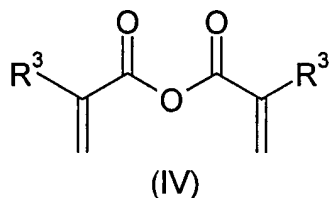
durch Umsetzung einer heterocyclischen Verbindung der Formel (II)



mit einer α,β -ungesättigten Carbonsäure der Formel (III)



oder mit deren Anhydrid der Formel (IV)



worin

R^1 Wasserstoff oder eine C_1 - C_{40} -kohlenstoffhaltige Gruppe ist,

R^2 Wasserstoff oder eine C_1 - C_{40} -kohlenstoffhaltige Gruppe ist, oder

R^1 und R^2 zusammen ein cyclisches Ringsystem bilden,

R^3 eine C_1 - C_{40} -kohlenstoffhaltige Gruppe ist und

X ein Element der 16. Gruppe des Periodensystems der Elemente ist oder für eine zweibindige Stickstoffgruppe $-(N-R^4)-$ steht, wobei R^4 für einen elektronenziehenden Rest steht, der aus der Gruppe enthaltend perhalogenierte C_1 - C_{40} -kohlenstoffhaltigen Reste oder C_1 - C_{40} -Organosulfonylgruppen ausgewählt ist.

[0002] Substituierte heterocyclische Ketone sind wichtige Ausgangsprodukte zur Herstellung von heterocyclischen Metallocen-Katalysatoren für die Polymerisation von α -Olefinen (J. Am. Chem. Soc., Vol. 123, No. 20, 4763–4773). Ausgehend von substituierten heterocyclischen Ketonen sind chirale heterocyclische ansa-Metallocene erhältlich, die eine große Bedeutung als Übergangsmetallkomponente von hochaktiven Katalysatoren bei der stereospezifischen Olefinpolymerisation besitzen (WO 98/22486).

[0003] Durch Variation des Ligandensystems, beispielsweise durch Substitution, können die Katalysatoreigenschaften der Metallocene gezielt beeinflusst werden. Hierdurch ist es möglich, die Polymerausbeute, die Molekulargewichtsverteilung, die Taktizität und den Schmelzpunkt der Polymere im gewünschten Maß zu verändern, so wie dies auch bei den verwandten ansa-Bisindenylmetallocenen beobachtet wird (Chem. Rev. 2000, Heft 4).

[0004] Cyclopenta[b]thiophene und Cyclopenta[b]pyrrole stellen wichtige Ligandvorstufen zur Synthese der chiralen heterocyclischen ansa-Metallocene dar. Sowohl Cyclopenta[b]thiophene als auch Cyclopenta[b]pyr-

role werden in der Regel aus den entsprechenden heterocyclischen Ketonen hergestellt. Eine Möglichkeit zum Aufbau eines schwefelhaltigen cyclischen Ketosystems besteht beispielsweise in der Umsetzung eines substituierten Thiophens mit Methacrylsäure in Gegenwart von Super-Polyphosphorsäure (J. Am. Chem. Soc., Vol. 123, No. 20, 4763–4773).

[0005] Es zeigte sich jedoch, dass die Umsetzungen von Methacrylsäure mit 2-Methylthiophen oder mit verschiedenen 2,3-disubstituierter Thiophenen, die sperrige Reste tragen, unter den bekannten Reaktionsbedingungen in Gegenwart von Super-Polyphosphorsäure nicht zu den entsprechenden heterocyclischen Ketonen führten, oder die gewünschten heterocyclischen Ketone nur in unbefriedigenden Ausbeuten erhalten wurden.

[0006] Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, eine einfaches, effektives und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Ketonen zu finden, welches die Nachteile der bekannten Verfahren vermeidet und sowohl neue heterocyclische Ketone zugänglich macht als auch die wirtschaftliche Herstellung bekannter Vertreter der heterocyclischen Ketone erlaubt.

[0007] Demgemäß wurde das eingangs erwähnte Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Ketonen der Formeln (I) oder (Ia) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem flüssigen Reaktionsmedium ausgeführt wird, das mindestens eine starke organische Säure und mindestens ein wasserabsorbierendes Mittel enthält, wobei die starke organische Säure eine höhere Säurestärke aufweist als die Carbon säure der Formel (III).

[0008] R^1 ist Wasserstoff oder eine C_1 - C_{40} -kohlenstoffhaltige Gruppe, wie beispielsweise ein C_1 - C_{40} -Alkylrest, ein C_1 - C_{10} -Fluoralkylrest, ein C_1 - C_{12} -Alkoxyrest, ein C_6 - C_{40} -Arylrest, ein C_2 - C_{40} -heteroaromatischer Rest, ein C_6 - C_{10} -Fluorarylrest, ein C_6 - C_{10} -Aryloxyrest, ein C_3 - C_{18} -Trialkylsilylrest, ein C_2 - C_{20} -Alkenylrest, ein C_2 - C_{20} -Alkinylrest, ein C_7 - C_{40} -Arylalkylrest oder ein C_8 - C_{40} -Arylalkenylrest. Bevorzugt ist R^1 Wasserstoff, ein cyclischer, verzweigter oder unverzweigter C_1 - C_{20} -, vorzugsweise C_1 - C_8 -Alkylrest, ein C_2 - C_{12} -, vorzugsweise C_4 - C_8 - ω -Alken-1-ylrest, ein C_6 - C_{22} -, vorzugsweise C_6 - C_{14} -Arylrest oder ein Arylalkylrest mit 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen im Alkylrest und 6 bis 22, vorzugsweise 6 bis 10 C-Atomen im Arylrest. Beispiele für besonders bevorzugte Reste R^1 sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, n-Hexyl, Cyclohexyl, 5-Hexen-1-yl, 7-Octen-1-yl, Phenyl, 2-Tolyl, 3-Tolyl, 4-Tolyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3,5-Di-(tert-butyl)-phenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Phenanthryl, p-Isopropylphenyl, p-tert-Butylphenyl, p-s-Butylphenyl, p-Cyclohexylphenyl, p-Trimethylsilylphenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl, insbesondere Methyl, i-Propyl, 5-Hexen-1-yl, Phenyl, Naphthyl, 2-3,5-Di-(tert-butyl)-phenyl, p-tert-Butylphenyl oder Benzyl.

[0009] R^2 steht für Wasserstoff oder eine C_1 - C_{40} -kohlenstoffhaltige Gruppe, wie beispielsweise ein C_1 - C_{40} -Alkylrest, ein C_1 - C_{10} -Fluoralkylrest, ein C_1 - C_{12} -Alkoxyrest, ein C_6 - C_{40} -Arylrest, ein C_2 - C_{40} -heteroaromatischer Rest, ein C_6 - C_{10} -Fluorarylrest, ein C_6 - C_{10} -Aryloxyrest, ein C_3 - C_{18} -Trialkylsilylrest, ein C_2 - C_{20} -Alkenylrest, ein C_2 - C_{20} -Alkinylrest, ein C_7 - C_{40} -Arylalkylrest oder ein C_8 - C_{40} -Arylalkenylrest. Bevorzugt ist R^2 Wasserstoff, ein cyclischer, verzweigter oder unverzweigter C_1 - C_{20} -, vorzugsweise C_1 - C_8 -Alkylrest, ein C_6 - C_{22} -, vorzugsweise C_6 - C_{14} -Arylrest oder ein Arylalkylrest mit 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen im Alkylrest und 6 bis 22, vorzugsweise 6 bis 10 C-Atomen im Arylrest. Beispiele für besonders bevorzugte Reste R^2 sind Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, Cyclopentyl, n-Hexyl, Cyclohexyl, n-Heptyl, n-Octyl, Phenyl, 2-Tolyl, 3-Tolyl, 4-Tolyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3,5-Di-(tert-butyl)-phenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Phenanthryl, p-Isopropylphenyl, p-tert-Butylphenyl, p-Biphenyl, p-s-Butylphenyl, p-Cyclohexylphenyl, p-Trimethylsilylphenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl, i-Propyl, Phenyl, Naphthyl, 2-Methylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,5-Di-(tert-butyl)-phenyl, p-Biphenyl, p-tert-Butylphenyl oder Benzyl.

[0010] R^1 und R^2 können zusammen auch ein cyclisches Ringsystem bilden, das sowohl monocyclisch als auch polycyclisch und sowohl gesättigt als auch ungesättigt sein kann. Bevorzugt stehen die Reste R^1 und R^2 zusammen für eine substituierte oder unsubstituierte 1,3-Butadien-1,4-diyl-gruppe. Besonders bevorzugt stehen die Reste R^1 und R^2 zusammen für eine unsubstituierte 1,3-Butadien-1,4-diyl-gruppe oder für eine einfach oder zweifach terminal substituierte 1,3-Butadien-1,4-diyl-gruppe, wobei terminale Substituenten wie R^2 definiert sein können. Bevorzugt als terminale Reste an der 1,3-Butadien-1,4-diyl-gruppe sind Methyl oder Phenyl.

[0011] R^3 ist eine C_1 - C_{40} -kohlenstoffhaltige Gruppe, wie beispielsweise ein C_1 - C_{40} -Alkylrest, ein C_1 - C_{10} -Fluoralkylrest, ein C_6 - C_{40} -Arylrest, ein C_2 - C_{40} -heteroaromatischer Rest, ein C_6 - C_{10} -Fluorarylrest, ein C_7 - C_{40} -Arylalkylrest oder ein C_3 - C_{18} -Trialkylsilylrest. Bevorzugt ist R^3 ein cyclischer, verzweigter oder unverzweigter C_1 - C_{20} -, vorzugsweise C_1 - C_8 -Alkylrest, ein C_6 - C_{22} -, vorzugsweise C_6 - C_{14} -Arylrest, ein Arylalkylrest mit 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen im Alkylrest und 6 bis 22, vorzugsweise 6 bis 10 C-Atomen im Arylrest, oder ein C_4 - C_{24} -heteroaromatischer Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus substituierten 2- oder 3-Thienylresten, substituierten 2- oder 3-Furylresten oder substituierten Pyrrol-2 oder 3-ylresten, wobei die substituierten fünfgliedrigen heteroaromatischen Reste in den Positionen 2 und 5 kein Wasserstoffatom tragen und in den Positionen 1, 3 und 4 gleich oder verschieden substituiert oder unsubstituiert sind und wobei die Substituenten an

den fünfgliedrigen heteroaromatischen Resten gleich oder verschiedenen C₁-C₂₀-Kohlenwasserstoffreste wie beispielsweise C₁-C₂₀-, bevorzugt C₁-C₄-Alkylreste oder C₆-C₂₀-, bevorzugt C₆-C₁₀-Arylreste, insbesondere Methyl, Ethyl oder Phenyl sind. Beispiele für besonders bevorzugte Reste R³ sind Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, Cyclohexyl oder Phenyl, insbesondere ist R³ gleich Methyl oder Phenyl.

[0012] X ist ein Element der 16. Gruppe des Periodensystems der Elemente, wie Sauerstoff, Schwefel, Selen oder Tellur, bevorzugt Schwefel und Selen, insbesondere Schwefel oder X steht für eine zweibindige Stickstoffgruppe -(N-R⁴)-, wobei R⁴ für einen elektronenziehenden Rest steht, der aus der Gruppe enthaltend perhalogenierte C₁-C₄₀-kohlenstoffhaltigen Reste, wie beispielsweise ein perfluorierter C₁-C₄₀-Alkylrest oder perfluorierter C₆-C₂₂-Arylrest, oder eine C₁-C₄₀-Organosulfonylgruppe, wie beispielsweise eine C₁-C₂₀-Alkylsulfonylgruppe oder eine C₆-C₁₄-Arylsulfonylgruppe ausgewählt ist. Beispiele für bevorzugte Reste R⁴ sind Trifluormethyl, n-Nonafluorbutyl, Pentafluorphenyl, Heptafluornaphthyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfonyl, p-Tolylsulfonyl oder Trifluormethylsulfonyl. Außerordentlich bevorzugt ist X gleich Schwefel.

[0013] Der Begriff "Alkyl", wie vorliegend verwendet, beinhaltet, soweit nicht weiter eingeschränkt, lineare oder ein- bzw. ggf. auch mehrfach verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste, die auch cyclisch sein können. Bevorzugt ist ein C₁-C₁₈-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Isohexyl, sec-Butyl oder tert-Butyl.

[0014] Der Begriff "Alkenyl", wie vorliegend verwendet, beinhaltet lineare oder ein- bzw. ggf. auch mehrfach verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit mindestens einer, ggf. auch mehreren C-C-Doppelbindungen, die kumuliert oder alterniert sein können. Bevorzugt sind C₂-C₁₂-ω-Alken-1-ylreste, wie Vinyl, Allyl, 3-Buten-1-yl, 5-Hexen-1-yl, 7-Octen-1-yl und 9-Decen-1-yl.

[0015] Der Begriff "Aryl", wie vorliegend verwendet, bezeichnet, soweit nicht weiter eingeschränkt, aromatische und gegebenenfalls auch kondensierte polyaromatische Kohlenwasserstoffreste, die gegebenenfalls mit linearem oder verzweigtem C₁-C₁₈-Alkyl, C₁-C₁₈-Alkoxy, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₃-C₁₅-Alkylalkenyl ein- oder mehrfach substituiert sein können. Bevorzugte Beispiele für substituierte und unsubstituierte Arylreste sind insbesondere Phenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethylphenyl, 4-Propylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 1-Naphthyl, 9-Anthnl, 9-Phenanthryl, 3,5-Dimethylphenyl, 3,5-Di-tert butylphenyl oder 4-Trifluormethylphenyl.

[0016] Der Begriff "heteroaromatischer Rest", wie vorliegend verwendet, bezeichnet aromatische Kohlenwasserstoffreste, in denen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Stickstoff-, Phosphor-, Sauerstoff- oder Schwefelatome oder Kombinationen davon ersetzt sind. Diese können gegebenenfalls mit linearem oder verzweigtem C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₆-C₁₀-Aryl ein- oder mehrfach substituiert sein. Bevorzugte Beispiele sind Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und dergleichen, sowie mit Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- und tert-Butylresten substituierte Derivate davon.

[0017] Besonders bevorzugt gilt für das erfindungsgemäße Verfahren, dass R³ gleich Methyl ist und X gleich Schwefel ist und R¹ und R² wie oben definiert sind.

[0018] Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Umsetzung in einem flüssigen Reaktionsmedium ausgeführt wird, das mindestens eine starke organische Säure und mindestens ein wasserabsorbierendes Mittel enthält, wobei die starke organische Säure eine höhere Säurestärke aufweist als die Carbonsäure der Formel (III).

[0019] Die starken organischen Säuren, die in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden können, weisen eine höhere Säurestärke auf als die Carbonsäuren der Formel (III). Bevorzugte starke organische Säuren sind beispielsweise perhalogenierte Carbonsäuren, wie beispielsweise Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder Perfluorpropionsäure, oder C₁-C₁₈-Alkylsulfonsäuren, die auch halogeniert sein können. Bevorzugt werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren C₁-C₈-, insbesondere C₁-C₄-Alkylsulfonsäuren eingesetzt. Bevorzugte Beispiele sind Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure oder Ethansulfonsäure, insbesondere Methansulfonsäure.

[0020] Das wasserabsorbierende Mittel sollte in der Lage sein, in dem sauren Reaktionsmedium Reaktionswasser physikalisch, wie beispielsweise im Fall von Molekularsieb, oder chemisch, wie beispielsweise im Fall von Phosphorpentoxid, zu binden. Bevorzugt wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren Phosphorpentoxid als wasserabsorbierendes Mittel verwendet.

[0021] Das flüssige Reaktionsmedium kann neben der starken organischen Säure und dem wasserabsorbierenden Trocknungsmittel auch inerte Lösungsmittel enthalten wie beispielsweise Alkane oder halogenierte Alkane. Beispiele für geeignete Alkane sind Pentan, Hexan, Heptan oder Dodecan, und Beispiele für geeignete halogenierte Alkane sind Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan.

[0022] Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem flüssigen Reaktionsmedium ausgeführt, das zu mehr als 50 Gewichts% aus einer Mischung von Methansulfonsäure und Phosphorpentoxid besteht. Ganz besonders bevorzugt besteht das flüssigen Reaktionsmedium zu mehr als 90 Gewichts% aus einer Mischung von Methansulfonsäure und Phosphorpentoxid. Die Ausgangsverbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) sind nicht als Bestandteil des oben beschriebenen flüssigen Reaktionsmediums zu betrachten.

[0023] In dem erfindungsgemäßen Verfahren liegt das molare Verhältnis der heterocyclischen Verbindung der

Formel (II) zur α,β -ungesättigten Carbonsäure der Formel (III) üblicherweise im Bereich von 5 : 1 bis 1 : 100. Bevorzugt liegt das Verhältnis im Bereich von 2 : 1 bis 1 : 3, insbesondere im Bereich von 1,1 : 1 bis 1 : 1,5. Wird anstelle der α,β -ungesättigten Carbonsäure der Formel (III) deren Anhydrid der Formel (IV) eingesetzt, so ist zu beachten, dass in dem erfindungsgemäßen Verfahren ein Mol Anhydrid der Formel (IV) zwei Mol Carbonsäure der Formel (III) entspricht.

[0024] Das Massenverhältnis der heterocyclischen Verbindung der Formel (II) zum flüssigen Reaktionsmedium liegt in dem erfindungsgemäßen Verfahren üblicherweise im Bereich von 1 : 2 bis 1 : 1000, bevorzugt im Bereich von 1 : 3 bis 1 : 50, besonders bevorzugt im Bereich von 1 : 5 bis 1 : 35.

[0025] In dem erfindungsgemäßen Verfahren liegt das Massenverhältnis des wasserabsorbierenden Mittels zur starken organischen Säure bevorzugt im Bereich von 1 : 99 bis 25 : 75. Im Falle von Phosphorpentoxid und Methansulfonsäure liegt das Massenverhältnis insbesondere zwischen 5 : 95 und 15 : 85.

[0026] Die Reaktionstemperatur bei dem erfindungsgemäßen Verfahren liegt üblicherweise im Bereich von 20°C bis 200°C, bevorzugt im Bereich von 50°C bis 110°C, insbesondere im Bereich von 60°C bis 90°C. Bei einer Reaktionstemperatur von 20°C beobachtete man einen sehr geringen Umsatz, bei 60°C bereits einen befriedigenden Umsatz und bei 110°C war das Maximum des Umsatzes zum gewünschten Reaktionsprodukt überschritten.

[0027] Das erfindungsgemäße Verfahren wird üblicherweise unter Normaldruck durchgeführt. Prinzipiell kann es aber auch unter erniedrigtem oder erhöhten Druck durchgeführt werden. Wichtig ist lediglich, dass die Reaktionspartner unter den Reaktionsbedingungen im flüssigen Reaktionsmedium nebeneinander vorliegen, um optimal miteinander reagieren zu können.

[0028] Die Ausgangsverbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) sind bekannt und im Handel erhältlich, oder lassen sich nach literaturbekannten Verfahren herstellen. Beispielsweise lassen sich 2,3-disubstituierte Thiophene wie in J. Chem. Soc., Perkin 1, 22, (1976), 2344 beschrieben herstellen.

[0029] Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich durch gute Ausbeuten, hohe Raumzeitausbeuten und durch eine einfache Isolierung und Aufarbeitung der Reaktionsprodukte aus dem Reaktionsgemisch aus.

[0030] Die Erfindung wird durch folgende, die Erfindung jedoch nicht einschränkende Beispiele erläutert:

Beispiele

Allgemeine Angaben:

[0031] Massenspektren wurden mit einem Gerät der Firma Hewlett Packard der Serie 6890 gemessen, das mit einem Massenanalysator der Serie 5973 (EI, 70 eV) ausgerüstet war.

[0032] Super-PPA (Super-Polyphosphorsäure) wurde üblicherweise hergestellt, indem 164,3 g Phosphorpentoxid in 975,7 g kommerziell erhältlicher Polyphosphorsäure (Aldrich) bei 140°C unter Rühren vollständig gelöst wurden.

[0033] Eatons's Reagenz wurde wie kommerziell erhalten eingesetzt (Aldrich; 7,5 Gew.% Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure).

Beispiel 1

Synthese von 2,5-Dimethyl-4,5-dihydro-cyclopenta[b]thiophen-6-on

[0034] Ein Gemisch von 150 g 2-Methylthiophen (1,5 mol) und 157,5 g Methacrylsäure (1,8 mol) wurde innerhalb von 30 Minuten bei etwa 80°C zu 1500 ml Eaton's Reagenz gegeben, wobei die Temperatur zwischen 78°C und 83°C lag. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch noch 5 Minuten nachgerührt und anschließend langsam in ein heftig gerührtes Gemisch aus 3000 ml Wasser und 500 ml Dichlormethan gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und es wurden 263,5 Rohprodukt in einer Reinheit von 88,2 % nach GCMS-Analyse erhalten. Ein Teil des Rohproduktes (79 g) wurde destilliert (92°C, 0,02 torr). Es wurden 56,5 g (76%) Produkt als Gemisch zweier Isomere im Verhältnis von ca. 9:1 (Thiophen-6-on : Thiophen-4-on) erhalten.

[0035] $^1\text{N-NMR}$ des Hauptisomers (CDCl_3): δ 6,8 (s, 1H), 3,2 (dd, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 1,25 (d, 3H); EIMS: m/z (%) 165 ($[\text{M}^+$], 72), 151 (100), 123 (23), 97 (11), 69 (15).

Vergleichsbeispiel A

Synthese von 2,5-Dimethyl-4,5-dihydro-cyclopenta[b]thiophen-6-on

[0036] Eine Lösung von 100 g 2-Methylthiophen (1,02 mol) und 104 ml Methacrylsäure (1,22 mol) in 200 ml

Dichlormethan wurde innerhalb von 30 Minuten bei 80°C zu 1000 g Super-PPA getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 3 Stunden bei 80°C gerührt. Das dunkelrote Gemisch wurde auf 1000 g zerstoßenes Eis gegossen und so lange gerührt, bis sich die Polyphosphorsäure vollständig aufgelöst hatte. Die wässrige Phase wurde zweimal mit jeweils 400 ml eines Lösungsmittelgemisches aus Dichlormethan/Hexan (30 Volumenteile/70 Volumenteile) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurden 136 g Rohprodukt erhalten. Die Destillation des Rohproduktes (90°C, 0,1 torr) ergab 76 g (46%) Produkt.

Beispiel 2

Synthese von 2,5-Dimethyl-3-naphthalen-1-yl-4,5-dihydro-cyclopenta[b]thiophen-6-on (2)

[0037] Ein Gemisch von 5 g 2-Methyl-3-naphthalen-1-yl-thiophen (0,022 mol) und 2,1 ml Methacrylsäure (0,025 mol) wurde innerhalb von 15 Minuten bei 80°C zu 125 ml Eaton's Reagenz gegeben. Nach weiteren 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und das ausgefallene Produkt durch Zugabe von 300 ml Dichlormethan gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 5 g Produkt (2) erhalten, das laut GC-Analyse als einziges Isomer in 99% Reinheit vorlag.

[0038] ¹N-NMR (CDCl₃): δ 7,8–8,0 (t, 2H), 7,3–7,6 (m, 5H), 2,8–3,0 (m, 2H), 2,2–2,4 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,25 (d, 3H); EIMS: m/z (%) 292 ([M⁺], 100), 277 (62), 263 (15), 249 (16), 235 (15), 215 (8), 202 (9), 189 (6), 165 (9).

Vergleichsbeispiel B

Versuch zur Synthese von 2,5-Dimethyl-3-naphthalen-1-yl-4,5-dihydro-cyclopenta[b]thiophen-6-on (2)

[0039] Eine Lösung von 5 g 2-Methyl-3-naphthalen-1-yl-thiophen (0,022 mol) und 2,5 ml Methacrylsäure (0,03 mol) in 60 ml Dichlormethan wurde bei 70°C zu 300 g Super-PPA gegeben und für 20 h gerührt. Eine GCMS-Analyse des Reaktionsgemisches zeigte nur Ausgangsprodukt und keinerlei Produkt (2).

Beispiel 3

Synthese von 5-Methyl-2-phenyl-3-o-tolyl-4,5-dihydro-cyclopenta[b]thiophen-6-on (3)

[0040] Ein Gemisch von 31,8 g 2-Phenyl-3-o-tolyl-thiophen (0,127 mol) und 13,3 ml Methacrylsäure (0,157 mol) wurde innerhalb von 30 Minuten bei etwa 80°C zu 500 ml Eaton's Reagenz gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch noch 5 Minuten nachgerührt und anschließend langsam auf zerstoßenes Eis gegeben. 300 ml Dichlormethan wurden zum Auflösen des Reaktionsproduktes zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 39 g Produkt (3) erhalten, das laut GCMS ein einziges Isomer darstellte und eine Reinheit von 95% zeigte.

[0041] ¹N-NMR (CDCl₃): δ 7,0–7,3 (m, 4H), 2,8–3,1 (m, 2H), 2,2–2,4 (m, 1H), 1,9 (s, 3H), 1,25 (dd, 3H); EIMS: m/z (%) 318 ([M⁺], 100), 303 (39), 275 (16), 261 (11), 247 (6), 228 (8), 215 (13), 202 (6), 189 (6), 165 (6).

Vergleichsbeispiel C

Versuch zur Synthese von 5-Methyl-2-phenyl-3-o-tolyl-4,5-dihydro-cyclopenta[b]thiophen-6-on (3)

[0042] Ein Gemisch von 5 g 2-Phenyl-3-o-tolyl-thiophen (0,02 mol) und 2,5 ml Methacrylsäure (0,03 mol) wurde bei 90°C zu 75 g Super-PPA gegeben und für 5 h gerührt. Eine GCMS-Analyse des Reaktionsgemisches zeigte neben Ausgangsprodukt weniger als 5% Produkt (3).

Beispiel 4

Synthese von 2-Methyl-1,2-dihydro-benzo[b]cyclopenta[d]thiophen-3-on

[0043] Ein Gemisch von 13,4 g Benzo[b]thiophen (0,10 mol) und 9,04 g Methacrylsäure (0,105 mol) wurde bei 65°C zu 134 g Eaton's Reagenz gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei 65°C gerührt und anschließend in 150 ml Wasser geschüttet. Die Wasserphase wurde mit einem Lösungsmittelgemisch aus Di-

chlormethan/Hexan (30 Volumenteile/70 Volumenteile) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurden 14,7 g (72,8%) Produkt erhalten, das laut GC zwei Isomere im Verhältnis von ca. 3 : 1 (Thiophen-3-on : Thiophen-1-on) enthielt.

[0044] EIMS M^+ für $C_{12}H_{10}OS$: 202,0 (beobachtet), 202,27 (berechnet).

Vergleichsbeispiel D

Synthese von 2-Methyl-1,2-dihydro-benzo[b]cyclopenta[d]thiophen-3-on

[0045] Eine Lösung von 66,9 g Benzo[b]thiophen (0,5 mol) und 46,3 g Methacrylsäure (0,537 mol) in 60 ml Dichlormethan wurde beginnend bei 70°C innerhalb von 20 Minuten zu 1000 g Super-PPA getropft. Die Temperatur wurde während der Zugabe bei 65–70°C gehalten. Methylchlorid wurde abdestilliert. Nach 2 h Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch auf zerstoßenes Eis gegossen und so lange gerührt, bis sich die Polyphosphorsäure vollständig aufgelöst hatte. Die wässrige Phase wurde mit einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan/Hexan (30 Volumenteile/70 Volumenteile) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurden 79,8 g eines dunklen orangen Öles (71 %) erhalten.

[0046] 1H -NMR, 2 Isomere (CD_2Cl_2): δ 7,2–8,2 (m, 4H), 2,6–3,4 (m, 3H), 1,3 (m, 3H).

Beispiel 5

Synthese von 2-Methyl-8-phenyl-1,2-dihydro-benzo[b]cyclopenta[d]thiophen-3-on

[0047] Eine Mischung von 10 g 4-Phenyl-benzo[b]thiophen (47,6 mmol) und 4,8 ml Methacrylsäure (56,6 mmol) wurde innerhalb von 30 Minuten zu 100 ml Eaton's Reagenz gegeben, wobei die Reaktionstemperatur während der Zugabe 80°C betrug. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60°C abgekühlt und unter kräftigem Rühren langsam in 400 ml Wasser eingerührt. Durch Zugabe von 250 ml Dichlormethan wurde das ausgefallene Produkt gelöst. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen und anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und es wurden 12 g Produkt erhalten. Das Produkt wies laut GC eine Reinheit von 90% auf und bestand aus zwei Isomeren, die im Verhältnis von etwa 7:3 (Thiophen-3-on : Thiophen-1-on) vorlagen.

[0048] 1H -NMR des Hauptisomers ($CDCl_3$): δ 7,8 (d, 1H), 7,2–7,5 (m, 7H), 2,85 (m, 1H), 2,7 (d, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,1 (d, 3H); EIMS: m/z (%) 278 ($[M^+]$, 100), 263 (65), 249 (13), 234 (21), 221 (47), 202 (16), 189 (9), 176 (6), 163 (8), 151 (3), 139 (3).

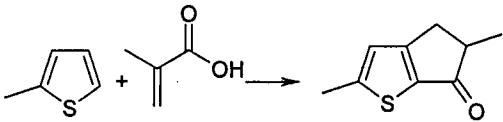
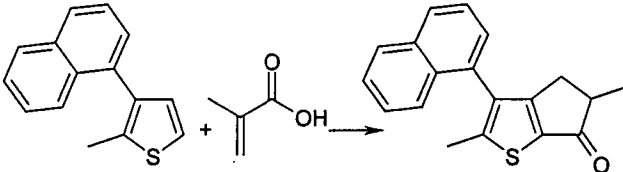
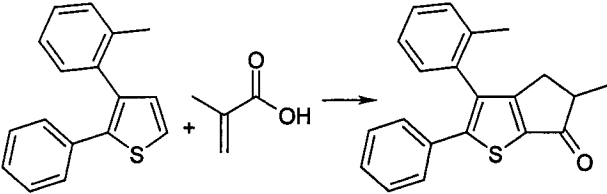
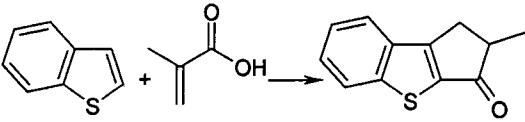
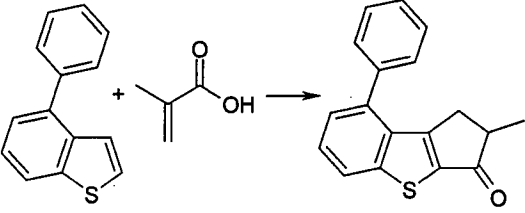
Vergleichsbeispiel E

[0049] Versuch zur Synthese von 2-Methyl-8-phenyl-1,2-dihydro-benzo[b]cyclopenta[d]thiophen-3-on

[0050] Eine Lösung von 76,2 g 4-Phenyl-benzo[b]thiophen (0,36 mol) und 37,5 ml Methacrylsäure (0,44 mol) in 50 ml Dichlormethan wurde tropfenweise zu 1000 g 80°C heißer Super-PPA gegeben und 5 Stunden bei 80°C gerührt. Die dunkelrote Mischung wurde auf 1000 g zerstoßenes Eis gegeben und solange gerührt, bis sich die Polyphosphorsäure vollständig gelöst hatte. Die wässrige Phase wurde zweimal mit jeweils 400 ml eines Lösungsmittelgemisches aus Dichlormethan/Hexan (30/70 Volumenanteile) extrahiert. Das GCMS der organischen Phase zeigte nur Ausgangsprodukt und keine Spur des gewünschten Produktes.

[0051] Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung der Beispiele 1 bis 5 und der Vergleichsbeispiele A bis E

Tabelle 1

	Reaktion ^{a)}	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
Beispiel 1		0,25	76
Vergleichsbeispiel A		3,0	46
Beispiel 2		0,25	81
Vergleichsbeispiel B		20	keine
Beispiel 3		0,25	86
Vergleichsbeispiel C		4,5	< 5
Beispiel 4		1,0	73
Vergleichsbeispiel D		2,0	71
Beispiel 5		0,5	90
Vergleichsbeispiel E		5,0	keine

a) nur das Hauptisomer ist abgebildet

Beispiel 6

Versuche zur Synthese von 2,5-Dimethyl-4,5-dihydro-cyclopenta[b]thiophen-6-on

[0052] In Tabelle 2 sind verschiedene Versuche zusammengestellt, die analog wie in Beispiel 1 durchgeführt wurden, wobei das Massenerhältnis von 2-Methylthiophen zu Eaton's Reagenz und die Reaktionstemperatur variiert wurden.

Tabelle 2

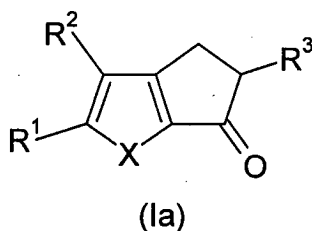
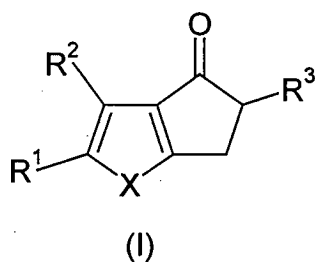
	Massenverhältnis von Eaton's Reagenz / 2- Methylthiophen	Reaktions- temperatur [°C]	Ausbeute [%]
Beispiel 6a	28	20	< 5
Beispiel 6b	28	80	88
Beispiel 6c	28	70	91
Beispiel 6d	28	60	67
Beispiel 6e	14	80	97
Beispiel 6f	6	80 ^{a)}	53

a) während der Zugabe stieg die Temperatur auf Grund der exothermen Reaktion und der hohen Konzentration der Reaktionspartner auf 110°C

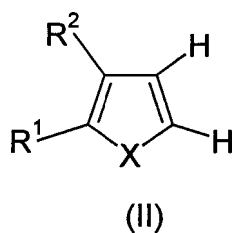
) Ausbeuten wurden nur mittels GC-Analysen bestimmt

Patentansprüche

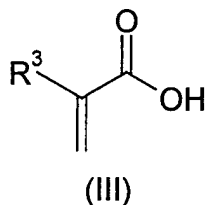
1. Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Ketonen der Formeln (I) oder (Ia)



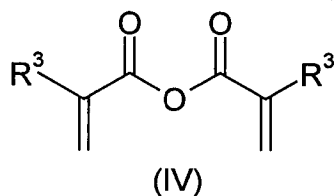
durch Umsetzung einer heterocyclischen Verbindung der Formel (II)



mit einer α,β -ungesättigten Carbonsäure der Formel (III)



oder mit deren Anhydrid der Formel (IV)



dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem flüssigen Reaktionsmedium ausgeführt wird, das mindestens eine starke organische Säure und mindestens ein wasserabsorbierendes Mittel enthält, wobei die starke organische Säure eine höhere Säurestärke aufweist als die Carbonsäure der Formel (III) und worin R¹ Wasserstoff oder eine C₁-C₄₀-kohlenstoffhaltige Gruppe ist, R² Wasserstoff oder eine C₁-C₄₀-kohlenstoffhaltige Gruppe ist, oder R¹ und R² zusammen ein cyclisches Ringsystem bilden, R³ eine C₁-C₄₀-kohlenstoffhaltige Gruppe ist und X ein Element der 16. Gruppe des Periodensystems der Elemente ist oder für eine zweibindige Stickstoffgruppe -(N-R⁴)- steht, wobei R⁴ für einen elektronenziehenden Rest steht, der aus der Gruppe enthaltend perhalogenierte C₁-C₄₀-kohlenstoffhaltigen Reste oder C₁-C₄₀-Organosulfonylgruppen ausgewählt ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass X gleich Schwefel ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der starken organischen Säure um eine C₁-C₈-Alkylsulfonysäure handelt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem wasserabsorbierenden Mittel um Phosphorpentoxid handelt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass das flüssige Reaktionsmedium zu mehr als 50 Gewichts% aus einer Mischung von Methansulfonsäure und Phosphorpentoxid besteht.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis der heterocyclischen Verbindung der Formel (II) zur α,β -ungesättigten Carbonsäure der Formel (III) im Bereich von 5 : 1 bis 1 : 100 liegt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 dadurch gekennzeichnet, dass das Massenverhältnis der heterocyclischen Verbindung der Formel (II) zum flüssigen Reaktionsmedium im Bereich von 1 : 2 bis 1 : 1000 liegt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7 dadurch gekennzeichnet, dass das Massenverhältnis des wasserabsorbierenden Mittels zur starken organischen Säure im Bereich von 1 : 99 bis 25 : 75 liegt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion im Temperaturbereich von 20 bis 200°C durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen