



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: A 946/2000
(22) Anmeldetag: 31.05.2000
(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.2002
(45) Ausgabetag: 25.07.2003

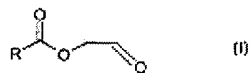
(51) Int. Cl.⁷: **C07C 67/29**
C07C 69/14, 69/24

(56) Entgegenhaltungen:
EP 273314A1 EP 357348A1

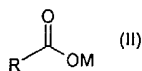
(73) Patentinhaber:
DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH &
CO KG
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ACYLOXYACETALDEHYDEN

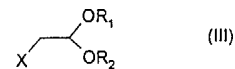
(57) Verfahren zur Herstellung von Acyloxyacetaldehyden der Formel



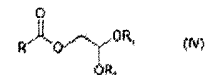
in der R einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Alkaryl-, Alkylheteroaryl- oder Aralkylrest oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Heterocyclus oder Alkylheterocyclus bedeuten kann, durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



in der R wie oben definiert ist und M ein Alkali- oder ein Erdalkalium sein kann, in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel



in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander einen C₁-C₆-Alkylrest oder gemeinsam einen C₂-C₆-Alkylrest und X ein Halogenatom bedeutet, worauf das entsprechende gebildete Dialkylacetal der Formel



in der R, R₁ und R₂ wie oben definiert sind, einer Acetalspaltung zum gewünschten Acyloxyacetaldehyde der Formel (I) unterzogen wird.

AT 410 791 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Acyloxyacetaldehyden aus den entsprechenden Carboxylaten über die Diacetale mit anschließender Acetalspaltung.

5 Acyloxyacetaldehyde sind wertvolle Ausgangsprodukte in organischen Synthese. So finden sie beispielsweise als Edukt zur Herstellung von synthetischen Nucleosiden mit nicht natürlichen, heteroatomhaltigen Kohlenhydrat-Einheiten, wie etwa 1,3-Oxathiolanen mit antiviralen Eigenschaften Verwendung.

Zur Herstellung der Acyloxyacetaldehyde sind bereits verschiedene Varianten in der Literatur beschrieben. Eine Möglichkeit stellt beispielsweise die Ozonisierung des korrespondierenden Alken-diol-dialkylates, wie etwa Buten-1,4-diol-dibutyrat, dar. Gemäß WO 00/09494 werden die Alken-diol-dialkylate dabei zuerst durch Reaktion eines Alkendioles mit einem Säurechlorid ge-
10 wonnen.

Als Alternative dazu wird in WO 00/09494 die Reduktion eines Glyoxalmonodialkylacetals mit NaBH₄ und anschließender Umsetzung des so erhaltenen Dialkylacetalalkohols mit einem Acylchlorid vorgeschlagen.

15 Die gewünschten Acyloxyacetaldehyde können gemäß WO 00/09494 aber auch ausgehend von Solketal (Glyceroldimethylketal) durch Umsetzung mit einem Acylchlorid und anschließender Ketalsspaltung, sowie Reduktion mit NaIO₄ oder durch Reaktion von Ethan-1,2-diol mit einem Acylchlorid und anschließender Oxidation hergestellt werden.

Die Nachteile der bisher bekannten Herstellungsverfahren sind u.a. durch die Verwendung von kritischen Oxidationsmitteln, wie Periodat u.s.w., komplizierte bzw. aufwendige Reaktionsführung und/oder durch die schwer zugänglichen bzw. teuren Edukte bedingt.

Aufgabe der Erfindung war es, ein neues Verfahren zur Herstellung von Acyloxyacetaldehyden zu finden, das von leicht zugänglichen Edukten ausgeht und in wenigen, einfachen Schritten zu dem gewünschten Endprodukt führt.

25 Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe durch Verwendung von Halogenacetaldehyddialkylacetalen und Carboxylaten als Ausgangsverbindungen gelöst werden.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von Acyloxyacetaldehyden der Formel



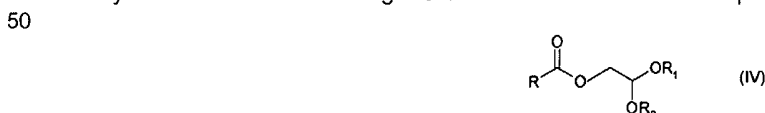
in der R einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Alkaryl-, Alkylheteroaryl- oder Aralkylrest oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Heterocyclus oder Alkylheterocyclus bedeuten kann, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel



in der R wie oben definiert ist und M ein Alkali- oder ein Erdalkaliatom sein kann, in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel



in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander einen C₁-C₆-Alkylrest oder gemeinsam einen C₂-C₆-Alkylrest und X ein Halogenatom bedeutet zu dem entsprechenden Dialkylacetal der Formel



55 in der R, R₁ und R₂ wie oben definiert sind, umgesetzt wird, worauf eine Acetalspaltung zum

gewünschten Acyloxyacetaldehyd der Formel (I) durchgeführt wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Acyloxyacetaldehyde der Formel (I) hergestellt.

In der Formel (I) bedeutet R einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Alkaryl-, Alkylheteroaryl- oder Aralkylrest oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Heterocyclus oder Alkylheterocyclus.

Unter Alkyl sind dabei gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte, lineare, verzweigte oder cyclische, primäre, sekundäre oder tertiäre Hydrocarbonreste zu verstehen. Bevorzugt sind dies C₁-C₂₀-Alkylreste, wie etwa Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, Hexyl, iso-Hexyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, Octyl, Cyclooctyl, Decyl, Cyclododecyl, Dodecyl, Cyclododecyl u.s.w. Bevorzugt sind dabei C₁-C₁₂-Alkylreste und besonders bevorzugt C₂-C₈-Alkylreste. Die Alkylgruppe kann gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein. Geeignete Substituenten sind OH, Carbonsäurederivate, wie Carbonsäureester oder Carbonsäureamide, Amino, Alkylamino, bevorzugt C₁-C₆-Alkylamino, Arylamino, bevorzugt C₆-C₂₀-Arylamino, Alkoxy, bevorzugt C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, bevorzugt C₆-C₂₀-Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäureester, Sulfonamide, Sulfate, Phosphate oder Phosphonate, entweder ungeschützt oder geschützt, wie beispielsweise in Protective Groups in Organic Synthesis, (1991) beschrieben.

Unter Aryl sind bevorzugt C₆-C₂₀-Arylgruppen zu verstehen, wie etwa Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Indenyl, Fluorenyl u.s.w.

Die Arylgruppe kann dabei gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein. Geeignete Substituenten sind dabei wiederum OH, Carbonsäurederivate, wie Carbonsäureester oder Carbonsäureamide, Amino, Alkylamino, bevorzugt C₁-C₆-Alkylamino, Arylamino, bevorzugt C₆-C₂₀-Arylamino, Alkoxy, bevorzugt C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, bevorzugt C₆-C₂₀-Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäureester, Sulfonamide, Sulfate, Phosphate oder Phosphonate, entweder ungeschützt oder geschützt, wie beispielsweise in Protective Groups in Organic Synthesis, (1991) beschrieben.

Unter Alkaryl oder Alkylaryl sind Alkylgruppen zu verstehen, die einen Arylsubstituenten aufweisen.

Aralkyl oder Arylalkyl bezieht sich auf eine Arylgruppe mit einem Alkylsubstituenten.

Unter Heteroaryl oder Heterocyclus sind cyclische Reste zu verstehen die zumindestens ein S-, O- oder N-Atom im Ring enthalten. Dies sind beispielsweise Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothienyl, Isobenzofuryl, Pyrazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzoimidazolyl, Purinyl, Carbazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Pyridazinyl, Phthalazinyl u.s.w. Funktionelle O- oder N-Gruppen können dabei wiederum nötigenfalls geschützt werden.

Die Heteroarylgruppe bzw. der Heterocyclus kann dabei gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch die bereits oben angeführten Substituenten substituiert sein.

Unter Alkylheteroaryl bzw. Alkylheterocyclus sind dabei Alkylgruppen zu verstehen, die durch eine Heteroarylgruppe bzw. durch einen Heterocyclus substituiert sind.

Besonders bevorzugt bedeutet R einen gesättigten, linearen oder verzweigten C₂-C₈-Alkylrest, einen Benzyl- oder einen Phenylrest, wobei die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Carbonsäurederivate, wie Carbonsäureester oder Carbonsäureamide, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₂₀-Arylamino, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₂₀-Aryloxy, Nitro oder Cyano, substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet R einen gesättigten, linearen C₂-C₈-Alkylrest.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) werden erfindungsgemäß eine Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (II) umgesetzt. In der Formel (II) ist R wie in der Formel (I) definiert und M bedeutet ein Alkali- oder ein Erdalkaliumatom. Bevorzugte Alkali- oder ein Erdalkaliumatom sind dabei Na, K, Ca, Mg, Cs. Besonders bevorzugt sind Na oder K.

In der Formel (III) bedeuten R₁ und R₂ unabhängig voneinander einen C₁-C₆-Alkylrest, bevorzugt einen C₁-C₄-Alkylrest.

Der Alkylrest kann dabei gesättigt, linear, verzweigt oder cyclisch sein. Bevorzugt sind lineare oder verzweigte Alkylreste, wie Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl, Hexyl. Besonders bevorzugt sind Methyl, Ethyl und Propyl.

R₁ und R₂ können aber auch gemeinsam einen C₂-C₆-Alkylrest bedeuten, sodass ein cycli-

sches Acetal gebildet wird. C₂-C₆-Alkylreste sind dabei Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen und Hexylen. Bevorzugt sind C₂-C₄-Alkylreste.

X bedeutet in der Formel (III) Halogen.

Bevorzugt bedeutet X F, Cl oder Br; besonders bevorzugt Cl oder Br.

5 Die Verbindungen der Formel (II) und der Formel (III) werden erfindungsgemäß in äquimolarer Menge eingesetzt oder eine der beiden Verbindungen im molaren Überschuss. Bevorzugt wird die Verbindung der Formel (II) im molaren Überschuss eingesetzt. Dabei werden vorzugsweise 1,1 bis 2 mol der Verbindung der Formel (II) pro mol Verbindung der Formel (III) verwendet. Gewünschtenfalls können auch größere Überschüsse eingesetzt werden.

10 Die Umsetzung erfolgt in einem organischen Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind dabei insbesondere dipolare, aprotische Lösungsmittel. Bevorzugt enthalten die Lösungsmittel eine Amidfunktion. Beispiele dafür sind Pyrrolidone, wie etwa 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, Amide, wie Formamid, Methyl- oder Ethylformamid, Dimethyl- oder diethylformamid.

15 Die Reaktionstemperatur hängt vom verwendeten Lösungsmittel, sowie von den Edukten ab und liegt zwischen 10 und 300°C, bevorzugt zwischen 50 und 250°C und besonders bevorzugt zwischen 80 und 220°C

Nach erfolgter Umsetzung und Abkühlenlassen des Reaktionsgemisch wird die so erhaltene Verbindung der Formel (IV) aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Dies kann in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Verbindung der Formel (IV) beispielsweise durch Extraktion oder Destillation erfolgen.

20 Gegebenenfalls wird dem Reaktionsgemisch vor der Isolierung noch soviel Wasser zugesetzt, bis eventuell ausgefallenes Salz MX wieder gelöst vorliegt.

Das Dialkylacetal der Formel (IV) kann sodann ohne jede weitere Aufreinigung dem zweiten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens, der Acetalspaltung zugeführt werden.

25 Die Acetalspaltung wird mittels saurer Katalyse mit anorganischen oder organischen Säure, bzw. mit Lewissäuren, mit sauren Kationenaustauschern oder in Anwesenheit von Lanthanidenkatalysatoren durchgeführt.

Als Katalysator für die saure Katalyse eignen sich bevorzugt Säuren wie etwa Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure u.s.w.

30 Als Lanthaniden kommen diverse Verbindungen von Cer, Lanthan, Ytterbium, Samarium u.s.w. in Frage. Dies sind insbesondere Chloride, Sulfate und Carboxylate.

Bevorzugt wird die Acetalspaltung unter saurer Katalyse durchgeführt. Besonders bevorzugt werden dazu Ameisensäure oder Essigsäure verwendet.

35 Durch die Zugabe von Wasser und des entsprechenden Katalysators, bevorzugt von katalytischen Mengen an Säure wird das Dialkylacetal gespalten und in die gewünschte Verbindung der Formel (I) überführt.

40 Wasser wird dabei in mindestens äquimolarer Menge bzw. im leichten molaren Überschuss bezogen auf das Acetal eingesetzt. Größere molare Überschüsse an Wasser sind gewünschtenfalls auch möglich, es steigt dabei jedoch die Gefahr von Nebenreaktionen. Bevorzugt wird eine äquimolare Menge an Wasser eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches, bevorzugt zwischen 10 und 70°C, besonders bevorzugt zwischen 15 und 50°C.

45 Wird die Acetalspaltung mittels saurer Katalyse durchgeführt, so wird eventuell überschüssige Säure und das abgespaltene bzw. gebildete Alkylcarboxylat im Anschluss an die Reaktion abgetrennt, beispielsweise durch Destillation oder mittels Rotationsverdampfer.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden die gewünschten Acyloxyacetaldehyde der Formel (I) in einfacher Weise ausgehend von leicht zugänglichen Edukten in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit erhalten.

50 Es ist dabei auch möglich, das nach der Acetalspaltung erhaltene Rohprodukt, nach Isolierung aus dem Reaktionsgemisch, direkt ohne weitere Reinigung in eine nachfolgende Reaktionsstufe, beispielsweise zur Herstellung von 1,3-Oxathiolanen, ohne Ausbeute- und Reinheitsverlust, einzusetzen.

Beispiel:

55

a) Synthese von Butyryloxyacetaldehyddimethylacetal

24.2 g Buttersäure-Natriumsalz (BuSA-Na, 220 mmol, 1.1 Äq) und 24.9 g Chloracetaldehyddimethylacetal (CAA-DMA, 200 mmol, 1.0 Äq.) in 150 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP, 0.75 ml/mmol CAA-DMA) wurden für 20 h bei einer Innentemperatur von 166°C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde der Ansatz mit 150 ml Wasser versetzt und einmal mit 150 ml MTBE sowie ein weiteres Mal mit 50 ml MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 100 ml Wasser gewaschen und dann bei 50°C (bis 50 mbar Vakuum) vom Lösungsmittel befreit.

Roh-Ausbeute: 32.7 g; 92.8 % d. T.; Butyryloxyacetaldehyddimethylacetal (BuAcA-DMA), (bräunliche, klare Flüssigkeit)

Analytik: GC: 0.8 FI% CAA-DMA, 93.8 FI% BuAcA-DMA, 2.3 FI% NMP

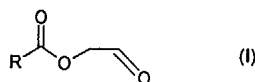
b) Darstellung von Butyryloxyacetaldehyd

31.4 g Butyryloxyacetaldehyddimethylacetal (178 mmol Rohprodukt aus Stufe a) wurden in 178 ml Ameisensäure, versetzt mit 3.21 g Wasser (178 mmol), bei 20°C bis zum Verbrauch von BuAcA-DMA gerührt (150 min). Im Anschluß wurde der Überschuß an Ameisensäure sowie gebildetes Methylformiat bei 45°C, 200-30 mbar am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand, 22.7 g Butyryloxyacetaldehyd (Rohprodukt) mit einem Gehalt von 87.8 Gew%, konnte ohne weitere Reinigung in die Folgestufe eingesetzt werden.

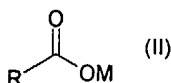
Chemische Gesamtausbeute an Butyryloxyacetaldehyd ausgehend von CAA-DMA: 76.5 % d.T.

PATENTANSPRÜCHE:

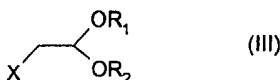
1. Verfahren zur Herstellung von Acyloxyacetaldehyden der Formel



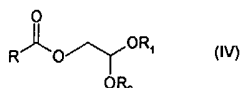
in der R einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Alkaryl-, Alkylheteroaryl- oder Aralkylrest oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Heterocyclus oder Alkylheterocyclus bedeuten kann, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



in der R wie oben definiert ist und M ein Alkali- oder ein Erdalkaliumatom sein kann, in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel



in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander einen C₁-C₆-Alkylrest oder gemeinsam einen C₂-C₆-Alkylrest und X ein Halogenatom bedeutet zu dem entsprechenden Dialkylacetal der Formel



in der R, R₁ und R₂ wie oben definiert sind, umgesetzt wird, worauf eine Acetal-spaltung zum gewünschten Acyloxyacetaldehyde der Formel (I) durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel (I) R einen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten, linearen, verzweigten oder cyclischen C₁-C₂₀-Alkylrest, einen C₁-C₂₀-Arylrest oder einen Alkarylrest bedeutet, wobei die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Carbonsäureester oder Carbonsäureamide, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₂₀-Arylamino, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₂₀-Aryloxy, Nitro, Cyano, Sulfonsäureester, Sulfonamide, Sulfate, Phosphate oder Phosphonate substituiert sein können.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel (I) R einen gesättigten, linearen oder verzweigten C₂-C₈-Alkylrest, einen Benzyl- oder einen Phenylrest bedeutet, wobei die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, Carbonsäureester, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₂₀-Arylamino, C₁-C₆-Alkoxy, C₆-C₂₀-Aryloxy, Nitro oder Cyano, substituiert sein können.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (II) M Na, K, Ca, Mg oder Cs bedeutet.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel (III) R₁ und R₂ unabhängig voneinander einen linearen oder verzweigten C₁-C₄-Alkylrest oder gemeinsam einen C₂-C₄-Alkylrest bedeuten und X F, Cl oder Br ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (II) und (III) in äquimolarer Menge oder die Verbindung der Formel (II) im molaren Überschuss von 1,1 bis 2 mol der Verbindung der Formel (II) pro mol Verbindung der Formel (III) eingesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel dipolare, aprotische Lösungsmittel mit einer Amidfunktion eingesetzt werden.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (IV), gegebenenfalls nach Zugabe von Wasser zum Lösen von eventuell ausgefallenem Salz MX, wobei M und X wie in den Formeln (II) und (III) definiert sind, durch Extraktion oder Destillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert und der Acetalspaltung zugeführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Acetalspaltung mittels saurer Katalyse mit einer organischen oder einer anorganischen Säure durchgeführt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Acetalspaltung Wasser in mindestens äquimolarer Menge bzw. im leichten molaren Überschuss bezogen auf das Acetal eingesetzt wird.

KEINE ZEICHNUNG