



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0522/91

(51) Int.Cl.⁵

C 07 D 333/32

(22) Indleveringsdag: 22 mar 1991

(24) Løbedag: 15 sep 1987

(41) Alm. tilgængelig: 22 mar 1991

(44) Fremlagt: 16 sep 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansegning nr.: 4828/87

(30) Prioritet: 24 sep 1986 CH 3827/86

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

(72) Opfinder: Thomas *Meul; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

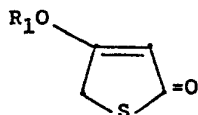
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 4-alkoxy-2(5H)-thiophenoner

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

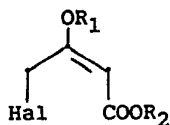
0522-91

4-Alkoxy-2(5H)-thiophenoner med formlen



I

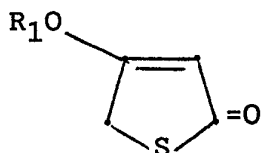
hvor R_1 er alkyl, fremstilles ved at omsætte en 3-alkoxy-4-halogen-2E-butensyrealkylester med formlen



hvor R_1 og R_2 er alkyl, og Hal er chlor eller brom, med et alkalimetahydrogensulfid.

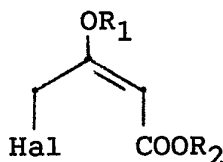
Forbindelserne I opnås i stort udbytte og høj renhed.

Opfindelsen angår en ny fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4-alkoxy-2(5H)-thiophenoner med den almene formel



- 5 hvori R^1 betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at en 3-alkoxy-4-halogen-2E-butensyrealkylester med formlen



- 10 hvori R_1 og R_2 betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, og Hal betyder chlor eller brom, omsættes med et alkalimetahydrogensulfid.

- 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenonerne er værdifulde mellemprodukter til fremstilling af thiotetronsyre og dens derivater, især
15 højren thiotetronsyre.

Thiotetronsyre har betydelige potentielle anvendelsesmuligheder som mellemprodukt til fremstilling af ($\pm$)-thiolactomycin, som er et bredspektret antibiotikum, jf. Tetrahedron Letters, bind 25, nr. 46 pp, s. 5243-5246, 1984.

- 20 Der er mangel på fordelagtige fremgangsmåder til fremstilling af thiotetronsyre i godt udbytte, især thiotetronsyre i højren form. Det er kendt at fremstille thiotetronsyre ud fra acetylthioglycoylchlorid ved omsætning med natriummalonester og efterfølgende ringslutning og behandling med
25 vand, jf. E. Benary, Chem. Berichte 46, 2103 (1913). Denne reaktion er blevet videreudviklet således, at thiotetron-

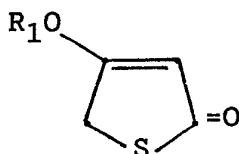
syre kan fremstilles i et udbytte på 30,3%, beregnet på det anvendte acetylthioglycoylchlorid, jf. D.B. Macierewicz, Roczn.Chem. 47, 1735 (1973). Det er endvidere kendt at fremstille thiotetronsyre i et udbytte på 46,2% ud fra 2,4-
5 dibromthiophen ved omsætning over tre trin med butyllithium og t-butylperbenzoat, jf. J.Z. Mortensen et al, Tetrahedron 27, 3839 (1971). Fra beskrivelsen til europæisk patentansøgning nr. 0 189 097 er det endvidere kendt at fremstille thiotetronsyre ved omsætning af chloraceteddikesyrechlorid
10 med H_2S i nærværelse af trimethylamin. Det er imidlertid en ulempe ved denne fremgangsmåde, at thiotetronsyren kun kan fremstilles med utilstrækkelig kvalitet (renhed 88%) via en besværlig ekstraktion. Desuden er anvendelsen af gasformig H_2S med henblik på en teknisk fremgangsmåde ikke uproble-
15 matisk.

Til fremstilling af en bedre thiotetronsyre kvalitet kendes fra beskrivelsen til europæisk patentansøgning nr. 0 189 096 en fremgangsmåde, ved hvilken 4-chlor-4-chlormethyloxethan-2-on omsættes med dihydrogensulfid i nærværelse af en
20 amin direkte til thiotetronsyre eller ved en anden udførelsesform ved omsætning af den ikke-isolerede thiotetronsyre med keten til 2,4-diacetoxythiophen, som igen omsættes med en mineralsyre til thiotetronsyre. Ved denne kendte fremgangsmåde er det en ulempe, at det er nødvendigt at anvende
25 et udgangsmateriale, som ikke er til rådighed i teknisk målestok, men derimod skal fremstilles i et særskilt syntesettrin. Tilmed er det kun muligt at opnå ren thiotetronsyre ved den første fremgangsmåde efter en chromatografisk rensning og efter den anden fremgangsmåde kun via fremstilling
30 af 2,4-diacetoxythiophen, som er let at rense. Også ved denne fremgangsmåde må anvendelsen af H_2S betragtes som problematisk i forbindelse med gennemførelsen i teknisk målestok.

Det er formålet med opfindelsen at tilvejebringe en fremgangsmåde, som ikke er behæftet med ulemperne ved de kendte fremgangsmåder.

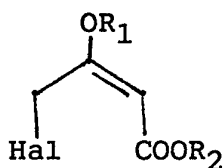
35

Det har nu vist sig, at det uden anvendelse af det problematiske dihydrogensulfid er muligt ud fra en halogenaceteddikesyre-C(1-4)-alkylester, som er til rådighed i teknisk målestok, ved omsætning med orthomyresyrettri-C(1-4)-alkyl-
 5 ester og videreomsætning af den dannede 3-alkoxy-4-halogen-2E-butensyrealkylester at fremstille 4-alkoxy-2(5H)-thiophener med formlen



hvor R_1 betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4
 10 carbonatomer, i teknisk målestok. 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenonerne er interessante udgangsforbindelser for andre thiotetransyrederivater eller er særdeles velegnede som udgangsmaterialer for fremstillingen af højren thiotetransyre.

15 Hensigtsmæssigt fremstilles på kendt måde, f.eks. som beskrevet i beskrivelsen til CH-patentansøgning nr. 4119/85, ud fra en tilsvarende 4-halogen-aceteddikesyre-C(1-4)-alkylester ved omsætning med en orthomyresyrettri-C(1-4)-alkylester i nærværelse af en syre 3-alkoxy-4-halogen-2E-
 20 butensyrealkylesteren med formlen



hvor R_1 og R_2 betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, og Hal betyder chlor eller brom. 3-Alkoxy-4-halogen-2E-butensyrealkylesteren omsættes derpå
 25 med et alkalimetaldihydrogensulfid til den tilsvarende 4-alkoxy-2(5H)-thiophenon.

Frengangsmden gennemfres hensigtsmæssigt på den måde, at alkalimetahydrogensulfidet opløses i overskud i en lavere aliphatisk alkohol, hvorpå der omsættes med 4-alkoxy-3-halogen-2E-butensyrealkylesteren.

- 5 Som alkalimetahydrogensulfid anvendes fortrinsvis natriumhydrogensulfid, specielt natriumhydrogensulfidmonohydrat.

Foretrukne udgangsmaterialer er 3-alkoxy-4-chlor-2E-buten-syremethylestrene. Der anvendes hensigtsmæssigt et overskud af alkalimetahydrogensulfid på 10-100% pr. mol 3-alkoxy-4-
10 halogen-2E-butensyrealkylester.

Som lavere aliphatisk alkohol anvendes hensigtsmæssigt den alkohol, som svarer til esterresten i udgangsmaterialet. Fortrinsvis anvendes methanol.

- Reaktionstemperaturen ligger hensigtsmæssigt mellem 20 og
15 70 C. Efter en reaktionstid på i regelen 4-8 timer kan reaktionsblandingen oparbejdes på sædvanlig m de, og den tilsvarende 4-alkoxy-2-(5H)-thiophen isoleres.

- 4-Alkoxy-2(5H)-thiophenonerne kan som anført ovenfor anvendes som interessante mellemprodukter for andre thiotetron-syrederivater, og de er især, først og fremmest 4-methoxy-
20 2(5H)-thiophenon, særligt velegnede til fremstilling af en højren thiotetronsyre. Til dette formål opløses den tilsvarende 4-alkoxy-2(5H)-thiophenon hensigtsmæssigt i vandfri eddikesyre. Derpå kan opløsningen mættes med gasformig
25 hydrogenchlorid ved temperaturer på hensigtsmæssigt 20-60 C. Reaktionsblandingen omrøres fordelagtigt i 15-20 timer hensigtsmæssigt ved den temperatur, som er valgt til m tningen. Efter oparbejdning på sædvanlig måde, hensigtsmæssigt ved fjernelse af opløsningsmidlet og vaskning
30 af det udfældede produkt, kan man uden yderligere rensning opnå en højren thiotetronsyre med en renhed på mere end 99% i et udbytte på mere end 93%.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen samt fremstillingen af udgangsmateriale og af thiotetronsyre forklares nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

5 Fremstilling af 4-chlor-3-methoxy-2-E-butensyremethylester (udgangsmateriale)

- 31,0 g (0,2 mol) 4-chloraceteddikesyremethylester blandes med 106,0 g (1,0 mol) orthomyresyrettrimethylester. Derpå tilsættes 30,0 g "Amberlyst"[®] -15-ionbytterharpiks under
10 argon og under omrøring. Under heftig gasudvikling stiger reaktionstemperaturen til 40°C. Efter 5 timers omrøring kan der ved tyndtlagschromatografi ikke længere påvises udgangsmateriale. Ionbytterharpiksen frafiltreres, og remanensen destilleres i vandstrålevakuum. Til destillatet
15 sættes 1,0 g p-toluensulfonsyre-monohydrat, hvorpå der langsomt opvarmes til 150°C, hvorved methanol afdestillerer. Derefter destilleres reaktionsmassen i vandstrålevakuum.

- Man får 24,7 g af en farveløs med et kogepunkt $Kp_{12} = 93^{\circ}\text{C}$.
20 NMR (CDCl_3) $\delta = 5,16$ (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,73 (s, 6H)
Udbytte: 75%.

Eksempel 2

Fremstilling af 4-methoxy-2(5H)-thiophenon ud fra 4-chlor-3-methoxy-2E-butensyremethylester og natriumhydrogensulfid

- 25 11,6 g (0,14 mol) natriumhydrogensulfidmonohydrat (90%'s) opløsning i 90 ml methanol. Til denne opløsning sættes dråbevis ved 50°C i løbet af 4 timer en opløsning af 17,0 g (0,1 mol) 4-chlor-3-methoxy-2E-butensyremethylester (96,7%'s) i 10 ml methanol. Blandingen efterrøres i 2
30 timer, hvorpå methanolen afdestilleres under vakuum på en rotationsfordamper. Til remanensen sættes 100 ml vand, og der ekstraheres med 2 x 80 ml methylenchlorid. Den organi-

ske fase tørres over natriumsulfat og inddampes. Remanensen omkrystalliseres varmt fra 15 ml ethanol. Man får 5,12 g gulfarvet produkt med smp. 90°C, renhed (GC): 96%. Udbytte: 37,8%.

5

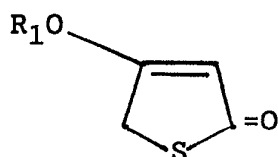
Eksempel 3Fremstilling af thiotetronsyre

2,60 g (0,0194 mol) 4-methoxy-2(5H)-thiophenon (97,3%) opløses i 30 ml eddikesyre, og opløsningen mættes ved 40°C med gasformig HCl. Reaktionsblandingen omrøres ved denne
10 temperatur i 16 timer. Derefter afdampes eddikesyren på en rotationsfordamper under vakuum. Råproduktet vaskes med 10 ml toluen, frasuges og tørres i højvakuum.

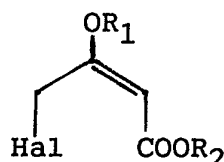
Man får 2,13 g næsten hvid, krystallinsk thiotetronsyre med smp. 120°C og en renhed (NaOH-titrering) på 99,5%. Dette
15 svarer til 2,12 g 100%'s produkt og et udbytte på 93,9%.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 4-alkoxy-2(5H)-thio-phenoner med den almene formel



5 hvori R_1 betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at en 3-alkoxy-4-halogen-2E-butensyrealkylester med formlen



10 hvori R_1 og R_2 betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, og Hal betyder chlor eller brom, omsættes med et alkalimetahydrogensulfid.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at 3-alkoxy-4-halogen-2E-butensyrealkylesteren er fremstillet på kendt måde ud fra en tilsvarende 4-halogenaceteddikesyre-C(1-4)-alkylester ved omsætning med orthomyresyrettri-C(1-4)-alkylester.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at man som alkalimetahydrogensulfid anvender natriumhydrogensulfid.

20 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 2 eller 3, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen med alkalimetahydrogensulfidet gennemføres i nærværelse af en lavere alifatisk alkohol som opløsningsmiddel.

25 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 2, 3 eller 4, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen med alkalimetahydrogensulfidet gennemføres ved temperaturer mellem 20 og 70°C.