

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 668 071 A5

⑤1 Int. Cl.⁴: C 07 D 333/32**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 **PATENTSCHRIFT** A5

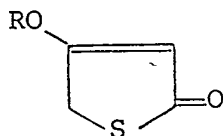
②1 Gesuchsnummer: 2158/85

②2 Anmeldungsdatum: 21.05.1985

②4 Patent erteilt: 30.11.1988

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 30.11.1988⑦3 Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung,
Basel⑦2 Erfinder:
Meul, Thomas, Dr., Visp
Tenud, Leander, Dr., Visp
Mc Garrity, John, Dr., Visp⑤4 **Thiophenonderivate sowie Verfahren zur deren Herstellung.**

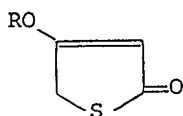
⑤7 Es werden neue Thiophenonderivate der Formel



worin R eine C₁-C₈-Alkoxycarbonylgruppe, eine Benzyloxy-carbonylgruppe, substituiert oder unsubstituiert, oder eine p-Toluolsulfonylgruppe bedeutet, als Thiotetronsäurevorläufer sowie ein Verfahren zu deren Herstellung aufgezeigt.

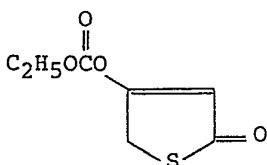
PATENTANSPRÜCHE

1. Thiophenonderivate der allgemeinen Formel



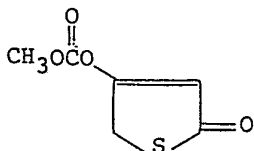
worin R eine C₁-C₈-Alkoxycarbonylgruppe, eine Benzyloxy-carbonylgruppe, substituiert oder unsubstituiert, oder eine p-Toluolsulfonylgruppe bedeutet.

2. 4-(Ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on der Formel



als Verbindung nach Anspruch 1.

3. 4-(Methoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on der Formel



als Verbindung nach Anspruch 1.

4. Verfahren zur Herstellung von Thiophenonderivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass 4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart einer Base über die intermediär entstehende Thiotetronsäure mit einem entsprechenden Chlorameisensäureester oder p-Toluolsulfonsäurechlorid zum Endprodukt umgesetzt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Basen primäre, sekundäre oder tertiäre Amine, Ammoniak oder Guanidin angewendet werden.

6. Verfahren nach Ansprüchen 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Basen tertiäre Amine angewendet werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in inerten Lösungsmitteln durchgeführt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Chlorameisensäure-C₁-C₈-alkylester oder substituierte oder unsubstituierte -benzylester verwendet werden.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Eduktverhältnis Chlorameisensäureester/-p-Toluolsulfonylchlorid zu Amin zu 4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on 0,8:2,8:1,0 bis 1,0:4,0:1,0 beträgt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Eduktverhältnis von Schwefelwasserstoff zu 4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on 1:1 bis 1:3 beträgt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass in einem Temperaturbereich zwischen -40 bis +20 °C gearbeitet wird.

12. Verwendung der Thiophenonderivate gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Thiotetronsäure durch Umsetzung des Thiophenonderivates mit einem aliphatischen Amin oder mit NH₃.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft neue Thiophenonderivate, die einfach in Thiotetronsäure überzuführen sind.

Thiotetronsäure selber könnte als Zwischenprodukt zur Herstellung von (±)-Thiolactomycin, einem Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum, eine bedeutende Anwendungsmöglichkeit finden (Tetrahedron Letters, Vol. 25, No. 46, pp. 5243-5246, 1984). Aus E. Benary, Chem. Berichte 46, 2103 (1913) ist bekannt, die Thiotetronsäure, ausgehend von Acetylthioglycoylchlorid, 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.

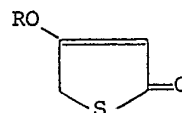
Eine andere Möglichkeit zeigt die Synthese von J.Z. Mortensen et al., Tetrahedron 27, 3839 (1971). Ausgehend von 2,4-Dibromthiophen, erhält er über 3 Stufen durch Umsetzung mit Butyllithium und t-Butylperbenzoat in einer Ausbeute von 46,2% die Thiotetronsäure.

Bei diesen herkömmlichen Synthesen sind nicht nur die Ausbeuten zu bescheiden, sondern auch die eingesetzten Edukte und Reagenzien lassen kaum an ein wirtschaftliches technisches Verfahren denken.

Ein weiteres Problem besteht in der Herstellung eines qualitativ hochwertigen Produktes, da Thiotetronsäure sowohl bei Umkristallisationen als auch in wässrigen Lösungen leicht unter Wasserabspaltung ein dimeres Kondensationsprodukt bildet.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, alternative Thiotetronsäurevorläufer zu finden, die technisch einfach herstellbar und aus dem Reaktionsgemisch isolierbar sind, in hoher Reinheit anfallen und einfach in Thiotetronsäure überführbar sind.

Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe gelöst durch die neuen Thiophenonderivate der allgemeinen Formel



worin R eine C₁-C₈-Alkoxycarbonylgruppe, eine Benzyloxy-carbonylgruppe, substituiert oder unsubstituiert, oder eine p-Toluolsulfonylgruppe bedeutet sowie durch ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen durch Umsetzung von 4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart einer Base über die intermediär entstehende Thiotetronsäure mit einem entsprechenden Chlorameisensäureester oder p-Toluolsulfonsäurechlorid zum Endprodukt.

Das 4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on kann auf einfache Weise gemäss EP-Anmeldung 60 808 hergestellt und nach einer Flash-Destillation zur erfindungsgemässen Umsetzung eingesetzt werden.

Der Schwefelwasserstoff wird zweckmässig gasförmig eingesetzt. Als geeignete Amine finden vorteilhaft primäre, sekundäre oder tertiäre Amine, Ammoniak oder auch Guanidine Anwendung. Als besonders vorteilhaft werden die tertiären Amine, wie z. B. Triethylamin, angesehen.

Zweckmässig gelangen die Chlorameisensäure-C₁-C₈-alkyl- oder -benzylester, substituiert oder unsubstituiert, zur Anwendung. Zum Erhalten bevorzugter Thiophenonderivate kommen die C₁-C₂-Chlorameisensäurealkylester zur Anwendung.

Es ist ausserdem zweckmässig, die Reaktion in Lösungsmitteln durchzuführen. Eingesetzt werden gegenüber dem reaktiven Edukt inerte Lösungsmittel, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether oder Carbonsäureester. Beispielsweise können Methylenchlorid, Chloroform, etherische Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, angewendet werden.

Besonders bevorzugt wird aber Tetrahydrofuran oder Essigsäureethylester verwendet.

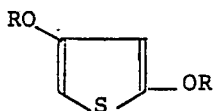
Die Edukte werden zweckmässig in einem Molverhältnis 4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on zu Schwefelwasserstoff zu Amin zu Chlorameisensäureester/p-Toluolsulfonsäurechlorid von 1:1:2,8:0,8 bis 1:3:4:1, vorzugsweise von 1:2:2,8:0,8 bis 1:3:3,0:1 eingesetzt.

Es wird bevorzugt bei Temperaturen von -40 bis +20 °C, besonders bevorzugt zwischen -20 bis -10 °C, gearbeitet.

Zweckmässig wird so vorgegangen, dass das 4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on, gelöst im inerten Lösungsmittel, mit Schwefelwasserstoff gesättigt wird und anschliessend in einem Zeitraum von 30 bis 120 Minuten das Amin zugegeben wird.

Nach der Aminzugabe kann, ohne die intermediär entstandene Thiotetronsäure abtrennen zu müssen, direkt, in Lösung, mit dem Chlorameisensäureester oder dem p-Toluolsulfonsäurechlorid zu den erfindungsgemässen Thiophenonderivaten umgesetzt werden.

Wird mit doppelter Menge, also zweckmässig mit 1,6 bis 2 Molen, an Chlorameisensäureester oder p-Toluolsulfonsäurechlorid pro Mol eingesetztes Oxetanon gearbeitet, können auf einfache Weise die disubstituierten Thiophenderivate der Formel



worin R die obengenannte Bedeutung hat, erhalten werden.

Die Isolation der Thiophenon- sowie der Thiophenderivate kann auf einfache Art durch Extraktion oder durch Umkristallisation erfolgen.

Es können auf diese Weise Ausbeuten von grösser als 70%, mit Gehalten von durchwegs grösser als 90%, in gewissen Fällen von grösser als 99%, erzielt werden.

Die Umsetzung der Thiophenon- sowie der Thiophenderivate in die Thiotetronsäuren wird basisch, zweckmässig in Gegenwart eines aliphatischenamins oder NH₃ durchgeführt.

Nach zweckmässiger Aufarbeitung kann eine qualitativ hochwertige Thiotetronsäure mit einem Gehalt von grösser als 95% erhalten werden.

Als besonders bevorzugte Verbindungen, die die eingangs genannten Vorteile in höchstem Mass erfüllen, gelten das

- 4-(Ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on und das
- 4-(Methoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on.

Beispiel 1

Eine Lösung von 15,9 g (0,1 Mol) 4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on in 300 ml Tetrahydrofuran wurde auf -20 °C abgekühlt und mit gasförmigem Schwefelwasserstoff gesättigt. Anschliessend gab man tropfenweise unter kräftigem Rühren innerhalb einer Stunde 20,4 g (0,2 Mol) Triethylamin zu. Man liess die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen, rührte eine Stunde nach, filtrierte vom ausgefallenen Salz ab und dampfte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer zur Hälfte ab.

Diese Lösung wurde mit 9,8 g (0,09 Mol) Chlorameisensäureethylester versetzt, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 9,1 g (0,09 Mol) Triethylamin versetzt. Man filtrierte das ausgefallene Salz ab und engte die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wurde mit 400 ml Petroläther ausgekocht, die Lösung abdekantiert und auf -20 °C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht.

Man erhielt 15,0 g des 4-(Ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on in Form beige gefärbter Kristalle vom Smp. 52 bis 54 °C, mit einem Gehalt von 99,2% (GC).

Dies entsprach 14,9 g 100%igem Produkt bzw. einer Ausbeute von 79,1%, bezogen auf eingesetztes Oxetanon.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz)

δ = 6,42 (t, J_{3,5} = 1,3 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (d, J_{3,5} = 1,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Beispiel 2

Analog Beispiel 1, nur anstatt mit Chlorameisensäureethylester mit 8,50 g (0,09 Mol) Chlorameisensäuremethylester, wurde in einer Ausbeute von 13,8 g = 79,2%, bezogen auf eingesetztes Oxetanon, das 4-(Methoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on erhalten.

Das beige gefärbte Produkt hatte einen Schmelzbereich von 64 bis 66 °C und einen Gehalt nach GC von 92,1%.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz)

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

Beispiel 3

Eine Lösung von 16,3 g (0,1 Mol) 4-Chlor-4-chlormethyloxetan-2-on in 300 ml Tetrahydrofuran wurde auf -20 °C abgekühlt und mit gasförmigem Schwefelwasserstoff gesättigt. Anschliessend gab man tropfenweise unter kräftigem Rühren innerhalb einer Stunde 20,4 g (0,2 Mol) Triethylamin zu. Man liess die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen, rührte eine Stunde nach, filtrierte vom ausgefallenen Salz ab und dampfte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer zur Hälfte ab. Diese Lösung wurde mit 19,1 g (0,1 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 10,2 g (0,1 Mol) Triethylamin versetzt. Man filtrierte das ausgefallene Salz ab und engte die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wurde mit 50 ml Methanol gewaschen.

Man erhielt 19,8 g des 4-(p-Toluolsulfonyloxy)-thiophen-2(5H)-on als DC-reines Produkt vom Smp. 139 bis 140 °C.

Dies entsprach einer Ausbeute von 73,3%, bezogen auf eingesetztes Oxetanon.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz)

δ = 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)

Beispiel 4

Analog Beispiel 1, jedoch anstatt mit Chlorameisensäureethylester mit 12,3 g (0,09 Mol) Chlorameisensäurebutylester, wurde in einer Ausbeute von 75,7%, bezogen auf eingesetztes Oxetanon, das 4-(n-Butyloxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on in Form schwach bräunlich gefärbter Kristalle von Schmelzpunkt 28 bis 29 °C erhalten.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz)

δ = 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)

Beispiel 5

Analog Beispiel 1, jedoch anstatt nur Chlorameisensäureethylester mit 15,3 g (0,09 Mol) Chlorameisensäurebenzylester, wurde in einer Ausbeute von 74,1%, bezogen auf eingesetztes Oxetanon, das 4-(Benzyloxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on in Form beige gefärbter Kristalle vom Schmelzpunkt 82 bis 83 °C erhalten.

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz)

δ = 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)

Beispiel 6

Analog Beispiel 1, jedoch anstatt mit 0,09 Mol mit 0,18 Mol Chlorameisensäureethylester und 0,18 Mol Triethylamin, wurde in einer Ausbeute von 20,1 g = 72,7%, bezogen

auf eingesetztes Oxetanon, das 2,4-Bis-(Ethoxycarbonyloxy)-thiophen erhalten. Das bräunlich gefärbte Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 5 bis 8 °C und einen Gehalt von 97,6%.

¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ = 6,97 (d, J_{3,5} = 2,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J_{3,5} = 2,5 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,25 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Beispiel 7

3,8 g (0,02 Mol) 4-(Ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on wurden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -10 °C abgekühlt. Dazu gab man eine Lösung von 2,9 g (0,04 Mol) Diethylamin in 35 ml Tetrahydrofuran. Man nutschte den ausgefallenen Feststoff ab (Diethylammonium-

salz der Thiotetronsäure) und nahm diesen in 20 ml Wasser auf. Unter Rühren wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 bis 2 angesäuert.

Die ausgefallene Thiotetronsäure wurde mit 100 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und anschliessend das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Der Rückstand wurde am Hochvakuum getrocknet.

Man erhielt 2,0 g Thiotetronsäure als nahezu weisses, mikrokristallines Produkt vom Smp. 120 bis 122 °C mit einem Gehalt von 96,9% (NaOH-Titration).

Dies entsprach 1,9 g 100%igem Produkt bzw. einer Ausbeute von 83,6%, bezogen auf eingesetztes 4-(Ethoxycarbonyloxy)-thiophen-2(5H)-on.