

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
03. Oktober 2024 (03.10.2024)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2024/200331 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
C07D 333/38 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2024/057902

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. März 2024 (25.03.2024)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
23165099.5 29. März 2023 (29.03.2023) EP

(71) Anmelder: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**  
[DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen  
(DE).

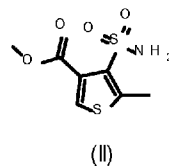
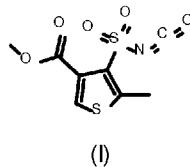
(72) Erfinder: **ARLT, Alexander**; Mulsowstrasse 7, 79541  
Lörrach (DE). **GELLER, Thomas**; Mutzbroicher Str. 22,  
51519 Odenthal (DE). **BROHM, Dirk**; Am Altenbruch 76,  
40822 Mettmann (DE).

(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property  
GmbH Alfred-Nobel-Straße 50, 40789 Monheim am Rhein  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,  
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ,  
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO,  
JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,  
LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING METHYL-4-ISOCYANATOSULFONYL-5-METHYL-THIOPHENE-3-CARBOXYLAT  
E

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON METHYL-4-ISOCYANATOSULFONYL-5-METHYL-  
THIOPHENE-3-CARBOXYLAT



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylate of formula (I) by reacting methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylate of formula (II) with diphosgene or triphosgene in the presence of one or more solvents and a catalyst, wherein, with respect to diphosgene, the molar ratio of the methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylate of formula (II) to diphosgene is in the range of 1.0 : 0.5 to 1.0 : 2.25; or, with respect to triphosgene, the molar ratio of the methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylate of formula (II) to triphosgene is in the range of 1.0 : 0.333 to 1.0 : 1.5; and the molar ratio of the methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylate of formula (II) to the catalyst is in the range of 1.0 : 0.01 to 1.0 : 2.0.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I) durch Umsetzung von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) mit Diphosgen oder Triphosgen in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel und eines Katalysators, wobei in Bezug auf Diphosgen das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zu Diphosgen im Bereich von 1.0 : 0.5 bis 1.0 : 2.25 liegt; oder in Bezug auf Triphosgen das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.333 bis 1.0 : 1.5 liegt; und das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.01 bis 1.0 : 2.0 liegt.



WO 2024/200331 A2

QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST,  
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

**Veröffentlicht:**

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)
- in Schwarz-Weiss; die internationale Anmeldung enthielt in ihrer eingereichten Fassung Farbe oder Graustufen und kann von PATENTSCOPE heruntergeladen werden.

**Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat**

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat, welches als Zwischenprodukt für die Synthese des Herbizids Thiencarbazone-methyl bekannt ist (DE19933260).

5 Es ist bekannt, dass Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat ausgehend von Methyl-4-(chlorsulfonyl)-5-methylthiophen-3-carboxylat durch Reaktion mit einem Metallcyanat in Gegenwart eines Imidazols hergestellt werden kann (WO2018/153767). Für die Herstellung des Zielprodukts wurde hier das Sulfochlorid in Gegenwart von 1 – 1.5 Äquivalenten N-Methylimidazol mit 1 – 2 Äquivalenten Natriumcyanat umgesetzt. Das entstandene Produkt wurde entweder in einem  
10 Eintopfverfahren oder in einem Zweistufen-Verfahren direkt zu Thiencarbazone-methyl umgesetzt. Thiencarbazone-methyl wurde in Ausbeuten von 76% – 84% erhalten.

Es ist außerdem bekannt, dass Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat durch Phosgenierung in Abwesenheit einer organischen Base und ggf. in Gegenwart eines Katalysators aus dem entsprechenden Sulfonamid hergestellt werden kann (WO2006/072376). Für die Herstellung des  
15 Zielprodukts wurde das Sulfonamid in Gegenwart von n-Butylisocyanat oder Pentylisocyanat mit einem Überschuss von 2.4 Äquivalenten Phosgen umgesetzt. Das Produkt wurde in beiden Fällen in 83% Ausbeute erhalten.

Zur Synthese von Sulfonylisocyanaten ist in der Literatur neben Phosgen auch Triphosgen verwendet worden. Die berichteten Synthesen sind jedoch aufgrund verschiedener Aspekte nachteilig. Sie liefern  
20 das gewünschte Produkt entweder in niedrigen Ausbeuten (ChemCatChem (2020),12(17), 4352-4372), benötigen lange Reaktionszeiten (WO2015/061518) oder verwenden große Mengen Triphosgen (Nongyao (2015), 54(2), 83-87). In einigen Fällen treffen mehrere der zuvor genannten nachteiligen Aspekte zu (Journal of the American Chemical Society 2009, 131(25), 8754 – 8755).

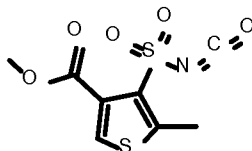
Verschiedene Faktoren sind bei der Bewertung eines chemischen Verfahrens heranzuziehen. Zum einen  
25 gibt es viele Faktoren die einen Einfluss auf die Wirtschaftlichkeit eines Verfahrens haben. Wichtige Faktoren in dieser Hinsicht sind z.B. die Verfügbarkeit und der Preis der eingesetzten Rohstoffe und Lösungsmittel, die Mengen der eingesetzten Rohstoffe und Lösungsmittel, und nicht zuletzt die Ausbeute des Verfahrens sowie die Qualität des Produkts. Ein weiterer wichtiger Faktor bei der Bewertung eines Verfahrens ist darüber hinaus der Punkt Verfahrenssicherheit. Wichtige Punkte in  
30 Bezug auf die Sicherheit eines Verfahrens sind z.B. toxische, umweltgefährdende, physikalische und chemische Eigenschaften der eingesetzten Gefahrstoffe und die genauen Prozessbedingungen wie z.B. Temperatur, Druck, Dosierreihenfolgen und -zeiten. Diese Punkte bestimmen das notwendige Sicherheitskonzept für die technische Umsetzung in einem Produktionsbetrieb.

Phosgen ist ein hochtoxischer gasförmiger Gefahrstoff. Beim Einatmen von Phosgen ist immer von akuter Lebensgefahr auszugehen. Der Einsatz von Phosgen sollte daher auf ein Mindestmaß beschränkt werden. Er ist mit hohen Sicherheitsanforderungen verbunden, die entsprechende Verfahren aufwendig und damit kostspielig machen.

- 5 Triphosgen ist ebenfalls toxisch. Es handelt sich jedoch im Gegensatz zu Phosgen um einen Feststoff. Zu einer Freisetzung von Phosgen aus Triphosgen kommt es im Regelfall erst im Reaktor. Das Triphosgen kann als Lösung kontrolliert zu einer Reaktionslösung hinzugegeben werden. Die Phosgenfreisetzung erfolgt daher lokal und kontrolliert. Das Risiko einer Gasfreisetzung ist dadurch erheblich verringert.
- 10 Unter Berücksichtigung des geschilderten Stands der Technik bestand ein fortwährender Bedarf für ein verbessertes, technisch und ökonomisch durchführbares Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat. Das mit diesem Verfahren erhältliche Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat sollte diesbezüglich vorzugsweise mit hoher Ausbeute und in hoher chemischer Reinheit erhalten werden. Ferner sollte dieses Verfahren im
- 15 Vergleich zum Stand der Technik den Einsatz von toxischen Gefahrstoffen (z.B. Phosgen), von Lösungsmitteln und weiteren Zusatzstoffen reduzieren.

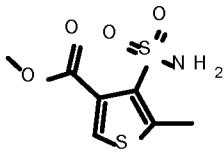
Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich in der Synthese des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylats beim Einsatz der gleichen Menge Phosgenäquivalente die Ausbeute erhöhen lässt, wenn anstelle von Phosgen Diphosgen oder Triphosgen eingesetzt wird.

- 20 Es wurde außerdem überraschenderweise gefunden, dass die Reaktion bei erhöhter Konzentration (weniger Lösungsmittel) durchgeführt werden kann, wenn gleichzeitig die Menge des verwendeten Katalysators reduziert wird. Dies ist umso überraschender da die Erhöhung der Konzentration ohne gleichzeitige Reduktion der Katalysatormenge zu einer reduzierten Ausbeute und Verringerung der Produktreinheit führt.
- 25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I)



(I)

durch Umsetzung von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II)



(II)

mit Diphosgen oder Triphosgen in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel und eines Katalysators, wobei

- 5           -       in Bezug auf Diphosgen das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zu Diphosgen im Bereich von 1.0 : 0.5 bis 1.0 : 2.25 liegt; oder
- in Bezug auf Triphosgen das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.333
- 10           bis 1.0 : 1.5 liegt;

und das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.01 bis 1.0 : 2.0 liegt.

Zur Erhöhung der Ausbeute kann das molare Verhältnis zwischen dem Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) und dem Katalysator in Abhängigkeit von der

15   Konzentration des Edukts der Formel (II) im Lösungsmittel der Reaktion gewählt werden.

Bei einer Konzentration des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats zu Beginn der Reaktion im Bereich von > 5 Gewichtsprozent bis 10 Gewichtsprozent liegt das bevorzugte molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.5 bis 1.0 : 2.0 und besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.7 und 1.0 :

20   1.8.

Bei einer Konzentration des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats zu Beginn der Reaktion im Bereich von > 10 Gewichtsprozent bis 15 Gewichtsprozent liegt das bevorzugte molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.3 bis 1.0 : 1.8 und besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.5 und 1.0 :

25   1.6.

Bei einer Konzentration des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats zu Beginn der Reaktion im Bereich von > 15 Gewichtsprozent bis 20 Gewichtsprozent liegt das bevorzugte molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zum

Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.1 bis 1.0 : 1.6 und besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.3 und 1.0 : 1.4.

Bei einer Konzentration des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats zu Beginn der Reaktion im Bereich von > 20 Gewichtsprozent bis 30 Gewichtsprozent liegt das bevorzugte molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.01 bis 1.0 : 1.4 und besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.1 und 1.0 : 0.8.

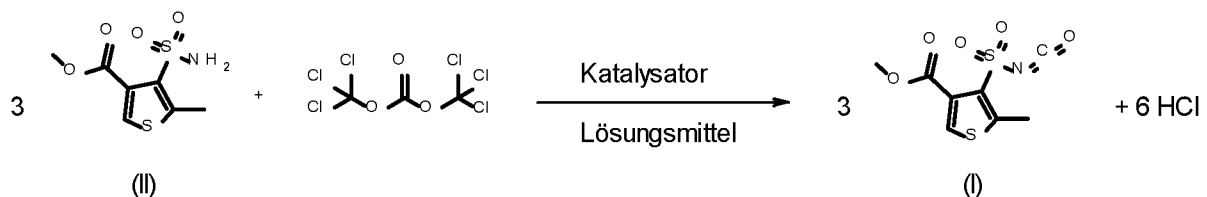
Bei einer Konzentration des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats zu Beginn der Reaktion im Bereich von > 30 Gewichtsprozent bis 40 Gewichtsprozent liegt das bevorzugte molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.01 bis 1.0 : 1.2 und besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.05 und 1.0 : 0.7.

Bei einer Konzentration des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats zu Beginn der Reaktion im Bereich von > 40 Gewichtsprozent bis 50 Gewichtsprozent liegt das bevorzugte molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.01 bis 1.0 : 1.0 und besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.05 und 1.0 : 0.6.

Vorteilhafterweise lässt sich Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I) mit dem erfindungsgemäßen Verfahren mit sehr guten Ausbeuten und in sehr guter Qualität herstellen. Zudem überwindet das erfindungsgemäße Verfahren weitere Nachteile, die sich aus dem bisherigen Stand der Technik ergeben.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann anhand des folgenden Schemas (1) erläutert werden:

Schema (1)



Die Verbindungen der Formel (II) können beispielsweise entsprechend dem in DE19933260 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

### Allgemeine Definitionen

"Alkyl" steht erfindungsgemäß für geradkettige, verzweigte oder cyclische Kohlenwasserstoffe mit vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, s-Butyl, t-Butyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,3-Dimethylbutyl, 1,4-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 2-Ethylhexyl, Heptyl, Octyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, und Cyclooctyl.

In der vorliegenden Patentanmeldung wird unter dem Begriff „Äquivalent“ grundsätzlich Moläquivalent verstanden, sofern es nicht an der jeweiligen Stelle anders angegeben ist.

Dem in der vorliegenden Patentanmeldung verwendeten Begriff des „Phosgenäquivalents“ liegt das folgende Verhältnis zu Grunde: 1 Äquivalent Triphosgen entspricht 3 Phosgenäquivalenten; 1 Äquivalent Diphosgen entspricht 2 Phosgenäquivalenten.

In der vorliegenden Patentanmeldung wird unter dem Begriff technisches Xylol eine Mischung aus o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol und Ethylbenzol verstanden.

### **Verfahrensbeschreibung:**

Die Umsetzung des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats (Formel (II)) zu Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat erfolgt in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel.

Als geeignete Lösungsmittel sind insbesondere zu nennen: Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Diethylether, Diglyme, Methyltertbutylether (MTBE), *tert*-Amyl-methylether (TAME), Ethylenglycoldimethylether (DME), 2-Methyl-THF, Acetonitril (ACN), Butyronitril, Ethylacetat, Isopropylacetat, Butylacetat, Pentylacetat, Methylisobutylketon, Ethylencarbonat, Propylencarbonat, N,N-Dimethylacetamid (DMAc), N,N-Dimethylformamid (DMF), N-Methylpyrrolidon, Sulfolan; Halogenkohlenwasserstoffe, insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe und Fluorkohlenwasserstoffe, wie Tetrachlorethylen, Tetrachlorethan, Dichlorpropan, Dichlormethan (DCM), Dichlorbutan, Chloroform; Trichlortrifluorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trichlorethan, Trichlorethylen, Pentachlorethan, 1,2-Dichlorethan; aromatische Kohlenwasserstoffe und Halogenkohlenwasserstoffe, wie Difluorbenzol, Benzotrifluorid, 4-Chlorbenzotrifluorid, Benzol, Toluol, Anisol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol, Ethylbenzol, Mesitylen, 1,2,3-Trimethylbenzol, 1,2,4-Trimethylbenzol, Chlorbenzol, Brombenzol, Dichlorbenzol, insbesondere 1,2-Dichlorbenzol, Chlortoluol, Trichlorbenzol, Cumol; aliphatische Kohlenwasserstoffe und Kohlenwasserstoffgemische, wie n-Pentan, n-Hexan, n-Heptan, n-

Octan, 1,2,4-Trimethylpentan (Isooctan), Petrolether, Spezialbenzin, Cyclohexan, Methylcyclohexan. Es können auch Mischungen der vorgenannten Lösungsmittel eingesetzt werden.

Bevorzugte Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe und Halogenkohlenwasserstoffe wie Difluorbenzol, Benzotrifluorid, 4-Chlorbenzotrifluorid, Benzol, Toluol, Anisol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol, Ethylbenzol, Mesitylen, 1,2,3-Trimethylbenzol, 1,2,4-Trimethylbenzol, Chlorbenzol, Brombenzol, Dichlorbenzol, insbesondere 1,2-Dichlorbenzol, Chlortoluol, Trichlorbenzol, Cumol oder deren Mischungen.

Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind Chlorbenzol, Toluol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol, Ethylbenzol oder deren Mischungen.

10 Ganz besonders bevorzugte Lösungsmittel sind o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol und technisches Xylol.

Die Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I) durch Umsetzung von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) erfolgt im erfindungsgemäßen Verfahren mit Diphosgen oder Triphosgen.

Bevorzugt wird Triphosgen verwendet.

15 Das Triphosgen wird bevorzugt als Lösung in einem geeigneten Lösungsmittel eingesetzt. Als geeignete Lösungsmittel kommen die oben genannten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische in Frage.

Bevorzugte Lösungsmittel für das Triphosgen sind demnach aromatische Kohlenwasserstoffe und Halogenkohlenwasserstoffe wie Difluorbenzol, Benzotrifluorid, 4-Chlorbenzotrifluorid, Benzol, Toluol, Anisol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol, Ethylbenzol, Mesitylen, 1,2,3-Trimethylbenzol, 1,2,4-Trimethylbenzol, Chlorbenzol, Brombenzol, Dichlorbenzol, insbesondere 1,2-Dichlorbenzol, Chlortoluol, Trichlorbenzol, Cumol oder deren Mischungen.

Besonders bevorzugte Lösungsmittel für das Triphosgen sind demnach Chlorbenzol, Toluol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol, Ethylbenzol oder deren Mischungen.

25 Ganz besonders bevorzugte Lösungsmittel für das Triphosgen sind demnach o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol und technisches Xylol.

Das Triphosgen kann jedoch auch in fester Form oder als Schmelze zum Einsatz kommen.

Wird das Triphosgen als Lösung eingesetzt liegt die Triphosgen-Konzentration im Bereich von 1 bis 99%, bevorzugt zwischen 10 und 80%, besonders bevorzugt zwischen 20% und 60% und ganz besonders bevorzugt zwischen 30 und 50%. Um die Löslichkeit des Triphosgens im gewählten Lösungsmittel zu erhöhen, kann das Lösungsmittel erwärmt werden.

30

Das molare Verhältnis von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat zu Triphosgen liegt im Bereich von 1.0 : 0.333 bis 1.0 : 1.5, bevorzugt zwischen 1.0 : 0.333 und 1.0 : 1.0, besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.333 und 1.0 : 0.7 und ganz besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.4 und 1.0 : 0.7.

- 5 Das molare Verhältnis von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat zu Diphosgen liegt im Bereich von 1.0 : 0.5 bis 1.0 : 2.25, bevorzugt zwischen 1.0 : 0.5 und 1.0 : 1.5, besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.5 und 1.0 : 1.05 und ganz besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.6 und 1.0 : 1.05.

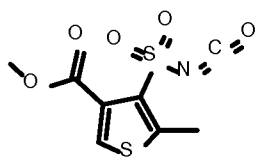
- 10 Das erfindungsgemäße Verfahren wird in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Als Katalysator kann ein Alkylisocyanat eingesetzt werden. Das molare Verhältnis von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat zu Alkylisocyanat liegt im Bereich von 1.0 : 0.01 bis 1.0 : 2.0, bevorzugt zwischen 1.0 : 0.05 und 1.0 : 2.0 und besonders bevorzugt zwischen 1.0 : 0.05 und 1.0 : 1.8.

Als Alkylisocyanat kommen bevorzugt Propylisocyanat, Butylisocyanat und Pentylisocyanat zum Einsatz. Besonders bevorzugt kommt Butylisocyanat zum Einsatz.

- 15 Die Umsetzung wird im Allgemeinen bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 200 °C, vorzugsweise zwischen 80 °C und 160 °C, ganz besonders bevorzugt zwischen 110 °C und 140 °C durchgeführt.

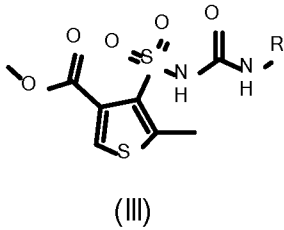
Die Reaktion wird typischerweise bei Normaldruck durchgeführt, kann aber auch bei erhöhtem bzw. vermindertem Druck (im Allgemeinen zwischen 0.1 bar und 10 bar) durchgeführt werden.

- 20 Als Zwischenprodukte des Verfahrens zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (I)



(I)

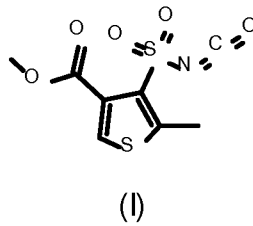
entstehen Dimethyl-4,4'-(carbonyldisulfamoyl)bis(5-methylthiophen-3-carboxylat) und in Abhängigkeit des verwendeten Alkylisocyanats eine Verbindung der Formel (III):



wobei in Formel (III) R für Alkyl steht. Bevorzugt steht R in Formel (III) für Propyl, Butyl und Pentyl, besonders bevorzugt für Butyl.

Diese Zwischenprodukte reagieren unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls zum gewünschten  
5 Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I) ab.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Dimethyl-4,4'-(carbonyldisulfamoyl)bis(5-methylthiophen-3-carboxylat) und/oder einer Verbindung der Formel (III) für ein Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I)



10

wobei in Formel (III) R für Alkyl steht, bevorzugt für Propyl, Butyl oder Pentyl, besonders bevorzugt für Butyl.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I) können vor ihrer  
Verwendung zur Herstellung von herbiziden Endprodukten isoliert werden. Es ist aber auch möglich  
15 und vorteilhaft die erhaltenen Verbindungen der Formel (I) unmittelbar ohne Zwischenisolierung weiter umzusetzen. Die Konzentration der Reaktionslösung kann weiter erhöht werden, indem ein Teil des Lösungsmittels destillativ abgetrennt wird. Dabei kann auch der enthaltene Katalysator größtenteils wiedergewonnen werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-  
20 isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I) durch Umsetzung von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) mit Triphosgen in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel und eines Katalysators durchgeführt, wobei das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.333 bis 1.0 : 1.5 liegt; und das molare Verhältnis Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-

methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.01 bis 1.0 : 2.0 liegt. Vorzugsweise liegt das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.333 und 1.0 : 0.7, bevorzugt im Bereich von 1.0 : 0.4 und 1.0 : 0.7. Vorzugsweise liegt das molare des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.05 und 1.0 : 2.0, bevorzugt im Bereich von 1.0 : 0.05 und 1.0 : 1.8. Als Katalysator kann ein Alkylisocyanat eingesetzt werden, bevorzugt n-Butylisocyanat, Propylisocyanat oder Pentylisocyanat, ganz besonders bevorzugt n-Butylisocyanat. Als Lösungsmittel kann Chlorbenzol, Toluol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol, Ethylbenzol oder deren Mischungen eingesetzt werden, bevorzugt o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol oder deren Mischungen. Das Verfahren kann bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 200 °C durchgeführt werden, vorzugsweise zwischen 80 °C und 160 °C, ganz besonders bevorzugt zwischen 110 °C und 140 °C.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I) durch Umsetzung von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) mit Triphosgen in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel und eines Katalysators durchgeführt, wobei das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.333 bis 1.0 : 1.5 liegt; und das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.01 bis 1.0 : 2.0 liegt. Vorzugsweise liegt das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.333 und 1.0 : 0.7, bevorzugt im Bereich von 1.0 : 0.4 und 1.0 : 0.7 und das molare Verhältnis Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zum Katalysator liegt im Bereich von 1.0 : 0.05 und 1.0 : 2.0, bevorzugt im Bereich von 1.0 : 0.05 und 1.0 : 1.8. Als Katalysator kann ein Alkylisocyanat eingesetzt werden, bevorzugt n-Butylisocyanat, Propylisocyanat oder Pentylisocyanat, ganz besonders bevorzugt n-Butylisocyanat. Als Lösungsmittel kann Chlorbenzol, Toluol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol, Ethylbenzol oder deren Mischungen eingesetzt werden, bevorzugt o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol oder deren Mischungen. Das Verfahren kann bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 200 °C durchgeführt werden, vorzugsweise zwischen 80 °C und 160 °C, ganz besonders bevorzugt zwischen 110 °C und 140 °C.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird das Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I) durch Umsetzung von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) mit Triphosgen in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel und eines Katalysators durchgeführt, wobei das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.333 und 1.0 : 0.7 liegt und das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-

methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.05 und 1.0 : 2.0 liegt. Als Katalysator kann ein Alkylisocyanat eingesetzt werden, bevorzugt n-Butylisocyanat, Propylisocyanat oder Pentylisocyanat, ganz besonders bevorzugt n- Butylisocyanat. Als Lösungsmittel kann o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol oder deren Mischungen eingesetzt werden. Das  
5 Verfahren kann bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 200 °C durchgeführt werden, vorzugsweise zwischen 80 °C und 160 °C, ganz besonders bevorzugt zwischen 110 °C und 140 °C.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform wird das Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I) durch Umsetzung von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) mit Triphosgen in Gegenwart eines  
10 oder mehrerer Lösungsmittel und eines Katalysators durchgeführt, wobei das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.4 und 1.0 : 0.7 liegt und das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.05 und 1.0 : 1.8 liegt. Als Katalysator kann ein Alkylisocyanat eingesetzt werden, bevorzugt n-Butylisocyanat,  
15 Propylisocyanat oder Pentylisocyanat, ganz besonders bevorzugt n- Butylisocyanat. Als Lösungsmittel kann o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol oder deren Mischungen eingesetzt werden. Das Verfahren kann bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 200 °C durchgeführt werden, vorzugsweise zwischen 80 °C und 160 °C, ganz besonders bevorzugt zwischen 110 °C und 140 °C. Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, wobei die Beispiele nicht in die  
20 Erfindung einschränkender Weise zu interpretieren sind.

### **Beispiele:**

Die berichteten Ausbeuten wurden berechnet, indem die erhaltene organische Phase gewogen und diese Auswaage um den per HPLC bestimmten Gehalt in Gewichtsprozent korrigiert wurde. Zur Bestimmung per HPLC wurde eine Probe der Produktlösung mit wasserfreiem Methanol umgesetzt und das  
25 enthaltene Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat so zu Methyl-4-(methoxycarbonylsulfamoyl)-5-methyl-thiophene-3-carboxylat derivatisiert. Der Anteil dieser Verbindung in Gewichtsprozent wurde gegen Methyl-4-(methoxycarbonylsulfamoyl)-5-methyl-thiophene-3-carboxylat als externen Standard bestimmt und anschließend daraus auf den Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat, in der Produktphase  
30 zurückgeschlossen.

**Beispiel 1: Synthese von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat unter Verwendung von 1.0 Äquivalenten n-Butylisocyanat und 0.5 Äquivalenten Triphosgen (Konzentration: 9.9 Gewichtsprozent)**

5 Ein 250 ml-Glasreaktor, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Gaseinlass, einer Dosierleitung und einem Rückflusskühler, wurde verwendet.

Der Rückflusskühler wurde auf -15 °C abgekühlt. In den mit Stickstoff gespülten Reaktor wurden 19.1 g (98.6%, 80.0 mmol) Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat und 173 g Xylol vorgelegt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 136 °C erhitzt. Bei 100 °C Innentemperatur wurden 8.12 g (98%, 80.3 mmol) n-Butylisocyanat hinzugefügt. Zu der klaren Reaktionslösung wurden innerhalb von 135 min 44.2 g einer Lösung von 12.2 g (98%, 40.2 mmol) Triphosgen in Xylol gleichmäßig hinzudosiert. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Dosierleitung mit 7.2 g Xylol gespült und die Mischung für 4 h 31 min bei 135 - 136 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückflusskühler auf 20 °C erwärmt. Reste Phosgen wurden durch Einleiten eines Stickstoffstroms entfernt. Es wurden 220.2 g einer Lösung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat in Xylol erhalten. Der Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat wurde nach Derivatisierung per quantitativer HPLC (gegen externen Standard) zu 8.7% bestimmt. Dies entspricht einer Ausbeute von 92% ausgehend von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat.

20 **Beispiel 2: Synthese von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat unter Verwendung von 1.0 Äquivalenten n-Butylisocyanat und 0.7 Äquivalenten Triphosgen (Konzentration: 9.9 Gewichtsprozent)**

Ein 250 ml-Glasreaktor, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Gaseinlass, einer Dosierleitung und einem Rückflusskühler, wurde verwendet.

25 Der Rückflusskühler wurde auf -15 °C abgekühlt. In den mit Stickstoff gespülten Reaktor wurden 19.1 g (98.6%, 80.0 mmol) Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat und 173 g Xylol vorgelegt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 137 °C erhitzt. Bei 104 °C Innentemperatur wurden 8.1 g (98%, 81 mmol) n-Butylisocyanat hinzugefügt. Zu der klaren Reaktionslösung wurden innerhalb von 106 min 68.1 g einer Lösung von 17.1 g (98%, 56.2 mmol) Triphosgen in Xylol gleichmäßig hinzudosiert. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Dosierleitung mit 7.9 g Xylol gespült und die Mischung für 4 h 30 min bei 119 bis 135 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückflusskühler auf 20 °C erwärmt. Reste Phosgen wurden durch Einleiten eines Stickstoffstroms entfernt. Es wurden 233.8 g einer Lösung von Methyl-4-

30

isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat in Xylol erhalten. Der Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat wurde nach Derivatisierung per quantitativer HPLC (gegen externen Standard) zu 8.6% bestimmt. Dies entspricht einer Ausbeute von 95% ausgehend von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat.

5

**Beispiel 3: Synthese von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat unter Verwendung von 0.5 Äquivalenten n-Butylisocyanat und 0.5 Äquivalenten Triphosgen bei erhöhter Konzentration der Reaktionslösung (Konzentration: 20 Gewichtsprozent)**

Ein 250 ml-Glasreaktor, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Gaseinlass, einer Dosierleitung und einem Rückflusskühler, wurde verwendet.

Der Rückflusskühler wurde auf -15 °C abgekühlt. In den mit Stickstoff gespülten Reaktor wurden 31.0 g (98.6%, 130.0 mmol) Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat und 124.1 g Xylol vorgelegt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 137 °C erhitzt. Bei 102 °C Innentemperatur wurden 6.7 g (98%, 66 mmol) n-Butylisocyanat hinzugefügt. Zu der klaren Reaktionslösung wurden innerhalb von 116 min 78.7 g einer Lösung von 19.6 g (98%, 64.7 mmol) Triphosgen in Xylol gleichmäßig hinzudosiert. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Dosierleitung mit 7.6 g Xylol gespült und die Mischung für 2 h 32 min bei 135 - 136 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückflusskühler auf 20 °C erwärmt. Reste Phosgen wurden durch Einleiten eines Stickstoffstroms entfernt. Es wurden 225.3 g einer Lösung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat in Xylol erhalten. Der Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat wurde nach Derivatisierung per quantitativer HPLC (gegen externen Standard) zu 13.8% bestimmt. Dies entspricht einer Ausbeute von 92% ausgehend von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat.

**Beispiel 4: Synthese von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat unter Verwendung von 0.5 Äquivalenten n-Butylisocyanat und 0.7 Äquivalenten Triphosgen bei erhöhter Konzentration der Reaktionslösung (Konzentration: 20 Gewichtsprozent)**

Ein 250 ml-Glasreaktor, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Gaseinlass, einer Dosierleitung und einem Rückflusskühler, wurde verwendet.

Der Rückflusskühler wurde auf -15 °C abgekühlt. In den mit Stickstoff gespülten Reaktor wurden 31.0 g (98.6%, 130.0 mmol) Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat und 124.1 g Xylol vorgelegt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 137 °C erhitzt. Bei 102 °C Innentemperatur wurden 6.6 g (98%, 65 mmol) n-Butylisocyanat hinzugefügt. Zu der klaren Reaktionslösung wurden innerhalb

von 118 min 110.4 g einer Lösung von 27.6 g (98%, 91.1 mmol) Triphosgen in Xylol gleichmäßig hinzudosiert. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Dosierleitung mit 9.6 g Xylol gespült und die Mischung für 3 h 11 min bei 124 - 132 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückflusskühler auf 20 °C erwärmt. Reste Phosgen wurden durch  
5 Einleiten eines Stickstoffstroms entfernt. Es wurden 180.9 g einer Lösung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat in Xylol erhalten. Der Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat wurde nach Derivatisierung per quantitativer HPLC (gegen externen Standard) zu 17.7% bestimmt. Dies entspricht einer Ausbeute von 94% ausgehend von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat.

10 **Beispiel 5: Synthese von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat unter Verwendung von 0.3 Äquivalenten n-Butylisocyanat und 0.7 Äquivalenten Triphosgen bei erhöhter Konzentration der Reaktionslösung (Konzentration: 25 Gewichtsprozent)**

Ein 250 ml-Glasreaktor, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Gaseinlass, einer Dosierleitung und einem Rückflusskühler, wurde verwendet.

15 Der Rückflusskühler wurde auf -15 °C abgekühlt. In den mit Stickstoff gespülten Reaktor wurden 30.83 g (99.2%, 130.0 mmol) Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat, 91.33 g Xylol und 3.95 g (98%, 39.0 mmol) n-Butylisocyanat vorgelegt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 139 °C erhitzt. Zu der klaren Reaktionslösung wurden innerhalb von 183 min 90.6 g einer Lösung von 27.6 g (98%, 91.1 mmol) Triphosgen in Xylol gleichmäßig hinzudosiert. Nach Beendigung der Zugabe wurde  
20 die Dosierleitung mit 9.6 g Xylol gespült und die Mischung für 3 h 4 min bei 125 - 139 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückflusskühler auf 20 °C erwärmt. Reste Phosgen wurden durch Einleiten eines Stickstoffstroms entfernt. Es wurden 182.8 g einer Lösung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat in Xylol erhalten. Der Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat wurde nach  
25 Derivatisierung per quantitativer HPLC (gegen externen Standard) zu 17.0% bestimmt. Dies entspricht einer Ausbeute von 92% ausgehend von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat.

**Beispiel 6: Synthese von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat unter Verwendung von 0.25 Äquivalenten n-Butylisocyanat und 0.7 Äquivalenten Triphosgen bei erhöhter Konzentration der Reaktionslösung (Konzentration: 30 Gewichtsprozent)**

30 Ein 250 ml-Glasreaktor, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Gaseinlass, einer Dosierleitung und einem Rückflusskühler, wurde verwendet.

Der Rückflusskühler wurde auf -15 °C abgekühlt. In den mit Stickstoff gespülten Reaktor wurden 30.83 g (99.2%, 130.0 mmol) Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat, 71.20 g Xylol und

3.29 g (98%, 32.5 mmol) n-Butylisocyanat vorgelegt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 139 °C erhitzt. Zu der klaren Reaktionslösung wurden innerhalb von 245 min 90.6 g einer Lösung von 27.6 g (98%, 91.1 mmol) Triphosgen in Xylol gleichmäßig hinzudosiert. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Dosierleitung mit 9.6 g Xylol gespült und die Mischung für 2 h 57 min bei 124 - 130 °C gerührt.

5    Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückflusskühler auf 20 °C erwärmt. Reste Phosgen wurden durch Einleiten eines Stickstoffstroms entfernt. Es wurden 158.9 g einer Lösung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat in Xylol erhalten. Der Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat wurde nach Derivatisierung per quantitativer HPLC (gegen externen Standard) zu 19.5% bestimmt. Dies entspricht

10    einer Ausbeute von 91% ausgehend von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat.

**Beispiel 7: Synthese von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat unter Verwendung von 0.25 Äquivalenten n-Butylisocyanat und 0.6 Äquivalenten Triphosgen bei erhöhter Konzentration der Reaktionslösung (Konzentration: 30 Gewichtsprozent)**

Der Versuch wurde wie in Beispiel 6 beschrieben durchgeführt, mit dem Unterschied, dass eine Lösung von 23.6 g (98%, 77.9 mmol) Triphosgen in 42.5 g Xylol verwendet wurde. Es wurden 169.9 g einer Lösung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat in Xylol erhalten. Der Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat wurde nach Derivatisierung per quantitativer HPLC (gegen externen Standard) zu 18.6% bestimmt. Dies entspricht einer Ausbeute von 93% ausgehend von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat.

15

**Beispiel 8: Synthese von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat unter Verwendung von 0.25 Äquivalenten n-Butylisocyanat und 0.6 Äquivalenten Triphosgen bei erhöhter Konzentration der Reaktionslösung (Konzentration: 35 Gewichtsprozent)**

Ein 250 ml-Glasreaktor, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Gaseinlass, einer Dosierleitung und einem Rückflusskühler, wurde verwendet.

25    Der Rückflusskühler wurde auf -15 °C abgekühlt. In den mit Stickstoff gespülten Reaktor wurden 30.83 g (99.2%, 130.0 mmol) Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat, 57.20 g Xylol und 3.29 g (98%, 32.5 mmol) n-Butylisocyanat vorgelegt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 139 °C erhitzt. Zu der klaren Reaktionslösung wurden innerhalb von 238 min 77.1 g einer Lösung von 23.6 g (98%, 77.9 mmol) Triphosgen in Xylol gleichmäßig hinzudosiert. Nach Beendigung der Zugabe wurde

30    die Dosierleitung mit 9.6 g Xylol gespült und die Mischung für 3 h 2 min bei 138 - 130 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Rückflusskühler auf 20 °C erwärmt. Reste Phosgen wurden durch Einleiten eines Stickstoffstroms entfernt. Es wurden 124.3 g einer Lösung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat in Xylol erhalten.

Der Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat wurde nach Derivatisierung per quantitativer HPLC (gegen externen Standard) zu 25.0% bestimmt. Dies entspricht einer Ausbeute von 92% ausgehend von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat.

**Vergleichsbeispiel 1: Synthese von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat unter Verwendung von 1.0 Äquivalenten n-Butylisocyanat und 2.1 Äquivalenten Phosgen (Konzentration: 10 Gewichtsprozent)**

Ein 500 ml-Glasreaktor, ausgestattet mit einem Überkopfrührer, einem Gaseinlass und einem Rückflusskühler, wurde verwendet.

- Der Rückflusskühler wurde auf -12 °C abgekühlt. In den mit Stickstoff gespülten Reaktor wurden 30.0 g (127.5 mmol) Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat und 270 g Xylol vorgelegt. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 140 °C erhitzt. Bei 100 °C Innentemperatur wurden 12.6 g (127.5 mmol) n-Butylisocyanat hinzugefügt. In die klare Reaktionslösung wurden innerhalb von 3 h 26.5 g (268 mmol) Phosgen eingeleitet. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung für 1 h 30 min gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt. Reste Phosgen wurden durch Einleiten eines Argonstroms entfernt. Es wurden 304.1 g einer Lösung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat in Xylol erhalten. Der Anteil des Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat wurde nach Derivatisierung per quantitativer HPLC (gegen externen Standard) zu 9.7% bestimmt. Dies entspricht einer Ausbeute von 89% ausgehend von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat.
- Die Ausbeute ist 6 Prozentpunkte niedriger als im Beispiel 2 in dem die gleiche Anzahl von Phosgenäquivalenten verwendet wurde.

Als Zwischenprodukte des Verfahrens wurden die folgenden Verbindungen identifiziert:

**Dimethyl-4,4'-(carbonyldisulfamoyl)bis(5-methylthiophen-3-carboxylat)**

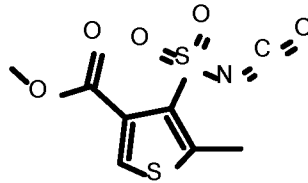
- MS (ESI negative):  $m/z = 495.1$  [M-H]<sup>-</sup>

**Methyl-4-[(butylcarbamoyl)sulfamoyl]-5-methylthiophen-3-carboxylat**

MS (ESI negative):  $m/z = 333.2$  [M-H]<sup>-</sup>

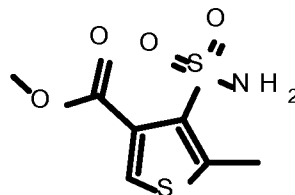
**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (I)



(I)

- 5 durch Umsetzung von Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II)



(II)

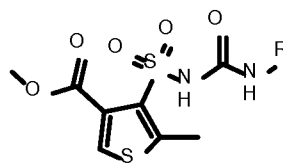
- 10 mit Diphosgen oder Triphosgen in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel und eines Katalysators, wobei

- in Bezug auf Diphosgen das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zu Diphosgen im Bereich von 1.0 : 0.5 bis 1.0 : 2.25 liegt; oder
- in Bezug auf Triphosgen das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.333 bis 1.0 : 1.5 liegt;

und das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylat der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.01 bis 1.0 : 2.0 liegt.

- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei Triphosgen eingesetzt wird und das molare Verhältnis des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zu Triphosgen im Bereich von 1.0 : 0.333 und 1.0 : 0.7, bevorzugt im Bereich von 1.0 : 0.4 und 1.0 : 0.7 liegt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei das molare des Methyl-4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylats der Formel (II) zum Katalysator im Bereich von 1.0 : 0.05 und 1.0 : 2.0, bevorzugt im Bereich von 1.0 : 0.05 und 1.0 : 1.8 liegt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei als Katalysator ein Alkylisocyanat eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Alkylisocyanat n-Butylisocyanat, Propylisocyanat oder Pentylisocyanat ist.
6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das Alkylisocyanat n-Butylisocyanat ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei als Lösungsmittel Chlorbenzol, Toluol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol, Ethylbenzol oder deren Mischungen eingesetzt werden.
8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei als Lösungsmittel o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, technisches Xylol oder deren Mischungen eingesetzt werden.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Verfahren bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 200 °C, vorzugsweise zwischen 80 °C und 160 °C, ganz besonders bevorzugt zwischen 110 °C und 140 °C durchgeführt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei als Zwischenprodukte des Verfahrens Dimethyl-4,4'-(carbonyldisulfamoyl)bis(5-methylthiophen-3-carboxylat) und in Abhängigkeit des verwendeten Alkylisocyanats eine Verbindung der Formel (III):



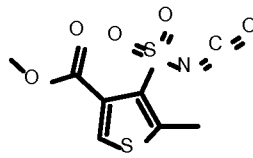
(III)

20

entsteht, wobei in Formel (III) R für Alkyl steht.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei in Formel (III) R für Propyl, Butyl oder Pentyl steht.
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei in Formel (III) R für Butyl steht.
13. Verwendung von Dimethyl-4,4'-(carbonyldisulfamoyl)bis(5-methylthiophen-3-carboxylat) und/oder einer Verbindung der Formel (III) für ein Verfahren zur Herstellung von Methyl-4-isocyanatosulfonyl-5-methyl-thiophene-3-carboxylat der Formel (I)
- 25

- 18 -



(I)

wobei in Formel (III) R für Alkyl steht, bevorzugt für Propyl, Butyl oder Pentyl, besonders bevorzugt für Butyl.