



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 13 312 T2 2004.02.19**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 121 337 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 13 312.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/03043**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 946 606.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/21912**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.10.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.02.2004**

(51) Int Cl.7: **C07C 13/04**

**C07C 1/30, C07C 22/00, C07C 17/00,
C07F 9/535**

(73) Patentinhaber:

Great Lakes (UK) Ltd., Widnes, Cheshire, GB

(74) Vertreter:

Neidl-Stippler und Kollegen, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, NL

(72) Erfinder:

**GANDY, Robert, Liverpool L19 0ND, Merseyside,
GB; CREMINS, John, Peter, Swinton, Manchester
M27 5UT, GB; TIMMS, William, Allan, Ellesmere
Port, South Wirral L65 6TR, GB**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CYCLOPROPYLETHYN SOWIE ZWISCHENPRODUKTE
ZUR HERSTELLUNG VON CYCLOPROPYLETHYN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

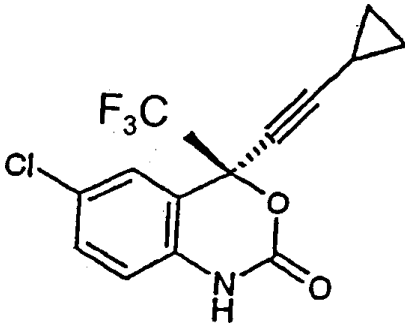
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Beschreibung

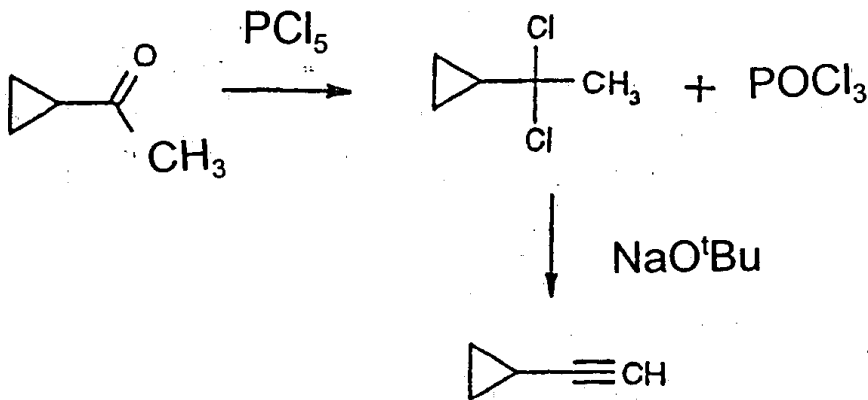
[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Cyclopropylethyne als auch ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten zur Herstellung von Cyclopropylethyne.

[0002] Cyclopropylethyne wird bspw. als Zwischenprodukt in der Synthese des wichtigen HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitors der nachfolgenden Struktur eingesetzt:

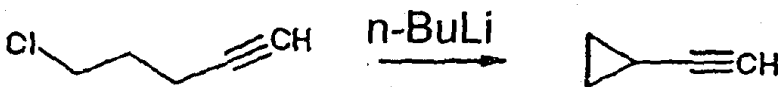


[0003] Es gibt zwei Hauptsynthesen für Cyclopropylethyne, die bereits in der Literatur beschrieben sind. Diese sind:

[0004] 1. Chlorierung des Cyclopropyl-Methyl-Ketons mit Phosphorpentachlorid, um 1,1-Dichlor-1-Cyclopropylethan zu erhalten, gefolgt durch Dehydrochlorierung mit einer starken Base.



[0005] 2. Umsetzen von 5-Chlor-1-Pentyn mit 2 Äquivalenten Butyllithium zur Ringbildung.



[0006] Während diese Verfahren im Labormaßstab gut arbeiten, ist die Herstellung im Industriemaßstab schwierig. Das Zwischenprodukt, 1,1-Dichlor-1-Cyclopropylethan, das nach dem erstgenannten Literaturverfahren hergestellt wird, ist ein sehr labiles Molekül und thermisch und hydrolytisch instabil. Beispielsweise kann, während die Chlorierung von Cyclopropyl-Methyl-Keton mit Phosphorpentachlorid auch im großen Maßstab sehr gut verläuft, die Isolierung des 1,1-Dichlor-1-Cyclopropylethans aus der Reaktionsmischung (die notwendigerweise Phosphor-Oxichlorid enthält) zu einer umfassenden Zersetzung des Produkts führen. Das Phosphor-Oxichlorid kann durch Zersetzung mit Wasser entfernt werden. Ein derartiges Verfahren ist sehr exotherm und, falls die Reaktionsmischung nicht kalt gehalten wird, wird das Produkt von den wässrigen Säuren und Basen zersetzt. Die Kühlaufwendungen im Anlagenmaßstab wären enorm. Dies führt zu einem sehr hohen Kapitalinvestment in Anlagen. Falls die Zugabezeit verlängert wird, um Nachteile der Kühlsysteme zu vermeiden, tritt ebenfalls Zersetzung auf und führt zu sehr niedrigen Ausbeuten der Zielverbindung.

[0007] Es ist auch möglich, Phosphoroxichlorid durch fraktionierte Destillation zu entfernen. In einer konventionellen Blasendestille tritt aber ebenfalls umfassende Zersetzung aufgrund von Ringöffnung, die zu niedrigen Ausbeuten führen kann, auf.

[0008] Sobald das benötigte 1,1-Dichlor-1-Cyclopropylethan in reiner Form erhalten wurde, kann die Dehydrochlorierung zum Erhalt des erwünschten Materials ebenfalls zu Problemen führen. Wie oben aufgeführt, ist die Verbindung sowohl thermisch instabil als auch gegenüber Alkali instabil. Demzufolge wird zur Durchfüh-

rung der Dehydrochlorierung eine Base mit Hinderung in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel benötigt, sodass hier eine Eliminierung an Stelle einer Substitution synthetischer Hauptweg ist. Aufgrund der Stöchiometrie des Verfahrens werden mindestens zwei Äquivalente der teuren Base benötigt. Dieses erhöht die Kosten der Herstellung erheblich.

[0009] Das Verfahren zur Herstellung, bei dem 5-Chlor-1-Pentyn mittels mindestens zwei Äquivalenten n-Butyllithium zum Ring geschlossen wird, arbeitet auch im Labormaßstab sehr gut. Die Kosten des n-Butyllithiums machen die Herstellung über diesen Weg eine teure Möglichkeit. Ferner wird eine spezialisierte Anlage benötigt, um die pyrophoren konzentrierten Lösungen zu handhaben, wie es eine effiziente Synthese verlangt.

[0010] WO98/40333A (BASF Aktiengesellschaft) beschreibt ein Verfahren zur Halogonierung von Cyclopropylmethyl-Keton mit mindestens einem Dihalogen-Triorganophosphoran als auch ein Verfahren zum Umwandeln des halogonierten Cyclopropylmethyl-Ketons zu Cyclopropylacetylen.

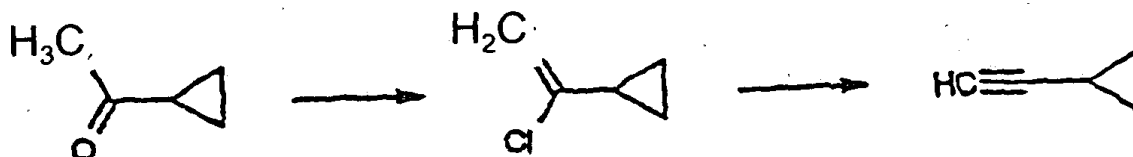
[0011] Ein Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung eines Zwischenprodukts zur Herstellung von Cyclopropylethyn zu schaffen, welches sowohl thermisch als auch hydrolytisch stabil ist und die Verwendung teurer pyrophorer Agentien nicht umfasst.

[0012] Überraschenderweise ist gefunden worden, dass ein geeignetes Zwischenprodukt zum Einsatz bei der Herstellung von Cyclopropylethyn 1-Chlor-1-Cyclopropylethen ist.

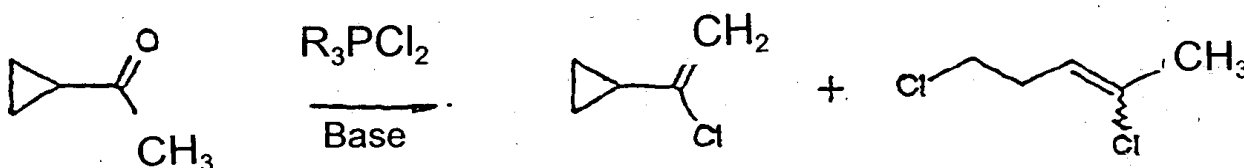
[0013] Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung von 1-Chlor-1-Cyclopropylethen geschaffen, das die Behandlung von 1-Cyclopropylethanon mit Dichlortriarylphosphoran oder Dichlortriarylphosphoran in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Base ein tertiäres Amin ist.

[0014] Das 1-Chlor-1-Cyclopropylethen kann in einem Verfahren zur Herstellung von Cyclopropylethyn eingesetzt werden, das die Schritte der Herstellung von 1-Chlor-1-Cyclopropylethen durch Chlorierung von 1-Cyclopropylethanon mit Dichlortriarylphosphoran oder Dichlortriarylphosphoran in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel und Dehydrochlorierung des 1-Chlor-1-Cyclopropylethens mit einer starken Base in einem inerten Lösungsmittel umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass die Base im Chlorierungsschritt ein tertiäres Amin ist.

[0015] Ein Vorteil des Einsatzes von 1-Chlor-1-Cyclopropylethen besteht darin, dass prinzipiell nur ein Äquivalent der starken Base benötigt wird, um die Dehydrochlorierung zu bewirken. Ferner muß diese Base nicht ein teures Alkalimetallsalz eines tertiären Alkohols mit Hinderung sein. Einfache Hydroxide von Alkalimetallen reichen aus, um die Umwandlung zu bewirken. Die Literatur anzeigt, dass das Zwischenprodukt in vernünftiger Ausbeute durch Mono-Dehydrochlorierung von 1,1-Dichlor-1-Cyclopropylethan hergestellt werden kann, ein Zwischenprodukt, das bereits als schwierig im Großmaßstab herstellbar bezeichnet wurde. Demzufolge wurde eine bessere Synthese des 1-Chlor-1-Cyclopropylethans gesucht.



[0016] Es ist bekannt, dass Acetylketone mit Dichlortriarylphosphoranen reagieren, um die entsprechenden gem Dichloride zu schaffen, (US Patent 3715407). Die Reaktion im Fall des Cyclopropyl-Methyl-Ketons hat die Komplikation, dass der Cyclopropan-Ring während der Reaktion unter Bildung von Verbindungen öffnet, die als Dichlorpentene identifiziert wurden. Es wurde festgestellt, dass diese Nebenprodukte durch überschüssiges Wasserstoffchlorid in der Reaktionsmischung gebildet wurden und, dass der Einsatz einer organischen Base das Auftreten der Seitenreaktion verhindern würde. Als dieses Experiment durchgeführt wurde, war die Menge der durch die Ringöffnung hergestellten Dichlorpentene stark gegenüber einem Experiment, das keine Base einsetzte, verringert. Wir waren überrascht, zu finden, dass nur kleine Mengen von 1,1-Dichlor-1-Cyclopropylethan gebildet wurden, aber das 1-Chlor-1-Cyclopropylethen in guter Ausbeute gebildet worden war. Ferner war die Menge aus der Ringöffnung stammender Dichlorpentene gegenüber einem Experiment, das keine Base enthielt, stark verringert. Eine geeignete Synthese für die erwünschten Zwischenprodukte war uns so eröffnet.



wobei R eine Aryl- oder Alkylgruppe ist.

[0017] Die Dichlortriarylphosphorane oder die Dichlortrialkylphosphorane können durch Reaktion des geeigneten Triarylphosphins oder Triarylphosphinoxids oder Trialkylphosphins oder Trialkylphosphinoxids mit einem Chlorierungsagens, wie Chlor oder Phosgen, hergestellt werden. Der Chlorierungsschritt kann katalytisch in situ insbesondere dann durchgeführt werden, falls Phosgen eingesetzt wird. 1–100 Mol% , trisubstituierten Phosphins oder seines Oxids können eingesetzt werden. Weniger als 25 Mol% von Triarylphosphin oder seinem Oxid oder Trialkylphosphin oder seinem Oxid können ausreichend sein, um eine Umwandlung von 1–10 Mol% zu erzielen, bevorzugt von etwa 6 Mol%, was dem Optimum hinsichtlich der Ausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit nahe ist.

[0018] Die organische Base, die für eine gute Reaktion benötigt wird, kann jegliche Base sein, die nicht mit Phosgen oder Dichlortriarylphosphoran oder Dichlortrialkylphosphoran reagiert. In der Praxis bedeutet dies, dass wahrscheinlich tertiäre Amine am geeignetsten als organische Base sind. Pyridin und Chinolin eignen sich besonders, da sie gegenüber den Phosphogenierungsreaktionsbedingungen inert zu sein scheinen. Andere tertiäre Amine, wie Triethylamin, die eingesetzt werden können, eignen sich weniger, da sie bevorzugt mit Phosgen unter den Reaktionsbedingungen reagieren können, um carcinogene Carbonyl-Chloride, wie Carbamoyl-Chlorid, herzustellen. Die Herstellung sogar geringfügiger Mengen derartige Carcinogene schließt die Verwendung derartiger tertiärer Amine in großem Herstellungsmaßstab aus.

[0019] Wie beschrieben, ist die thermische und hydrolytische Stabilität des 1-Chlor-1-Cyclopropylethens viel größer als von 1,1-Dichlor-1-Cyclopropylethan. Dies bedeutet, dass die Aufarbeitung des Produkts viel einfacher ist. Das Produkt kann direkt aus der Reaktionsmischung destilliert oder auf wässrigem Alkali abgeschreckt und sodann die Phase von der wässrigen Schicht abgetrennt werden und die organische Phase fraktioniert. Aufgrund der Bildung von Mol-Mengen von Aminhydrochlorid ist es notwendig, ein Lösemittel einzusetzen, um ausreichende Mobilität für die Reaktion sicher zu stellen. Fast jedes Lösungsmittel, das unter den Reaktions-Bedingungen nicht reagiert, kann eingesetzt werden, aber es ist besonders günstig, ein solches mit einem ausreichend unterschiedlichen Kochpunkt einzusetzen, das nicht mit der Destillation des Produktes, 1-Chlor-1-Cyclopropylethen, aus der Reaktionsmischung interferiert. Aromatische Lösemittel, insbesondere hochsiedende aromatische Lösemittel eignen sich besonders, da die Reaktanten von diesen Lösemitteln löslich sind und die Destillation des Produkts von denselben leicht fällt. 1,2-Dichlorbenzol eignet sich als Lösemittel besonders.

[0020] Die Reaktion wird günstigerweise in einem Temperaturbereich von Umgebungstemperatur etwa um 20°C bis etwa 100°C durchgeführt. Bei niedrigen Temperaturen ist die Reaktionsrate so, dass die Synthese nicht in einem vernünftigen Zeitraum durchgeführt werden kann. Bei höheren Temperaturen beginnen sich Nebenprodukte zu bilden, mit einer entsprechenden Verringerung der Ausbeute. Die optimale, Temperatur hinsichtlich der Reaktionsrate und Spezifität scheint zwischen 40°C und 90°C, bevorzugt zwischen 70°C und 80°C zu liegen.

[0021] Dehydrochlorierung von 1-Chlor-1-Cyclopropylethen kann mit starken Basen in einem geeigneten Lösemittel, bspw. jeglichem Alkohol, erzielt werden. Derartige starke Basen sind Alkalimetallsalze tertiärer Alkohole mit Hinderung, Alkali- oder Erdalkalihydroxide oder die "Superbasen". Beispiele dieser Basen sind Natrium- oder Kalium-t-Butoxin, Natrium- oder Kaliumhydroxid oder 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-Octahydropyrimido [1,2- α]Azepin, Besonders nützlich sind die Alkalimetallhydroxide, wobei Natriumhydroxid sehr vorteilhaft ist.

[0022] Lösemittel für die Dehydrochlorierung kann fast jedes Lösemittel sein, das nicht unter den basischen, hydrolytischen Bedingungen reagiert. Dipolare protische oder aprotische Lösemittel, wie Dimethyl-Sulfoxid eignen sich als Lösemittel, wie auch hochsiedende Alkohole, wie Ethylenglykol. Die Temperatur ist für das Ergebnis der Reaktion nicht kritisch. Die Temperatur liegt bevorzugt im Bereich von Umgebungstemperatur bis 100°C, bevorzugt 55°C bis 65°C. Temperaturen von etwa 60°C scheinen zufriedenstellend hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit zu sein. Am Ende der Reaktionszeit wird das Produkt, Cyclopropylacetylen, durch einfache Fraktionierung aus der Reaktionsmischung isoliert.

[0023] Die Erfindung wird nun nachfolgend anhand der folgenden Beispiele beschrieben. Beispiel 1: Herstellung von 1-Chlor-1-Cyclopropylethen Gasförmiges Phosgen (480 g, 4,85 Mol) wurde in eine gerührte Lösung von Cyclopropylmethylketon (336 g, 4,0 Mol), Triphenylphosphinoxid (68 g, 0,25 Mol) und Chinolin (774 g, 6,0 Mol) in 1,2-Dichlorbenzol (280 cm³) über einen Zeitraum von 6 bis 7 Stunden bei 70–80°C zugegeben. Eine exotherme Reaktion trat auf, Kohlenstoffdioxidgas bildet sich und die Reaktionsmischung dunkelte schrittweise ein unter Herstellung einer sehr dunklen mobilen Aufschlemmung. Nach Vervollständigung der Phosgenzugabe wurde die Reaktionsmischung auf 90°C erhitzt und sodann bei 90°C–100°C weitere 5 Stunden gerührt, um die Reaktion zu vervollständigen. Die Reaktionsmischung wurde sodann auf 75°C abgekühlt und das Produkt, 1-Chlor-1-Cyclopropylethen durch Schnelldestillation unter Anlagen eines Vakuums von etwa 80 mm Hg entfernt.

[0024] Das Destillat, das geringe Mengen von Dichlorpentene, 1,2-Dichlorbenzol und Chinolin enthielt, wurde über eine kurze Fraktionierungssäule fraktioniert. 1-Chlor-1-Cyclopropylethen (223 g, 54,7%) wurde in einer über 97%-igen Ausbeute mit einem Siedepunkt von 95°C bis 99°C erhalten.

Beispiel 2: Herstellung von Cyclopropylethyn

[0025] 1-Chlor-1-Cyclopropylethen, hergestellt nach Beispiel 1 (102 g, 1,0-Mol) wurde in eine gerührte Lösung von Natriumhydroxid (80 g, 2,0 Mol) Dimethylsulphoxid (255 cm³) mit etwas Wasser bei 60°C eingebracht. Nach Vervollständigung der Zugabe wurde die Reaktionsmischung weitere 10 Stunden bei 60°C gerührt, um eine vollständige Reaktion sicher zu stellen. Nach Vervollständigung der Reaktion wurde das Produkt durch Destillation unter atmosphärischem Druck, Siedepunkt 57°C bis 62°C, entfernt. Die Ausbeute betrug 59,4 g (87,3%) mit einer Reinheit von >98%.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Chlor-1-Cyclopropylethen, das die Behandlung von 1-Cyclopropylethanon mit Dichlortriarylphosphoran oder Dichlortrialkylphosphoran in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Base ein tertiäres Amin ist.
2. Verfahren wie in Anspruch 1 beansprucht, wobei die Base Pyridin oder Chinolin ist.
3. Verfahren wie in Anspruch 1 oder 2 beansprucht, wobei das Lösemittel ein aromatisches Lösemittel ist.
4. Verfahren wie in Anspruch 4 beansprucht, wobei das Lösemittel 1,2-Dichlorbenzol ist.
5. Verfahren wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4 beansprucht, wobei die Reaktion zwischen Umgebungstemperatur und 100°C durchgeführt wird.
6. Verfahren wie in Anspruch 5 beansprucht, wobei die Reaktionstemperatur 70°C bis 80°C ist.
7. Verfahren wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6 beansprucht, wobei das Dichlortriarylphosphoran Dichlortriphenylphosphoran ist.
8. Verfahren wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 beansprucht, wobei das Dichlortriarylphosphoran in situ durch Reaktion eines Triarylphosphins oder eines Triarylphosphinoxids mit einem Chlorierungsmittel hergestellt wird.
9. Verfahren wie in Anspruch 8 beansprucht, wobei das Chlorierungsmittel Chlor oder Phosgen ist.
10. Verfahren wie in Anspruch 8 oder 9 beansprucht, wobei 1–100 Mol% des trisubstituierten Phosphins oder seines Oxids eingesetzt wird.
11. Verfahren wie in Anspruch 10 beansprucht, wobei 1–10 Mol% des trisubstituierten Phosphins oder seines Oxids eingesetzt wird.
12. Verfahren wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 11 beansprucht, ferner gekennzeichnet durch den Schritt der Dehydrochlorierung des 1-Chlor-1-Cyclopropylethens mit einer starken Base in einem inerten Lösungsmittel zur Ausbildung von Cyclopropylethyn.
13. Verfahren wie in Anspruch 12 beansprucht, wobei die Base in der Dehydrochlorierungsstufe ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Hydroxid ist.
14. Verfahren wie in Anspruch 12 beansprucht, wobei die Base in dem Dehydrochlorierungsschritt ein Alkalimetallsalz eines Alkohols ist.
15. Verfahren wie in Anspruch 13 beansprucht, wobei die Base in dem Dehydrochlorierungsschritt Natriumhydroxid ist.
16. Verfahren wie in Anspruch 14 beansprucht, wobei die Base in dem Dehydrochlorierungsschritt Natrium-*t*-Butoxid ist.
17. Verfahren wie in irgendeinem der Ansprüche 12 bis 16 beansprucht, wobei die Dehydrochlorierungsstufe in einem dipolaren protischen oder aprotischen Lösungsmittel durchgeführt wird.

DE 698 13 312 T2 2004.02.19

18. Verfahren wie in Anspruch 17 beansprucht, wobei das Lösemittel Dimethylsulfoxid ist.
19. Verfahren wie in Anspruch 17 beansprucht, wobei das Lösemittel Ethylenglycol ist.
20. Verfahren wie in irgendeinem der Ansprüche 12–19 beansprucht, wobei die Temperatur der Dehydrochlorierungsstufe im Bereich der Umgebungstemperatur bis 100°C liegt.
21. Verfahren wie in Anspruch 20 beansprucht, wobei die Temperatur der Dehydrochlorierungsstufe im Bereich von 55°C bis 65°C liegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen