

Ökonomische Herstellung von Feinchemikalien: Tetronsäure

Thomas Meul, Raimund Miller und Leander Tenud*

Abstract: Tetronic acid (**1**) is synthesized from ethyl 2,4-dichloroacetoacetate (**11**) via 3-chlorotetronic acid (**9**). Ring closure of **11** to **9** is achieved by pyrolysis at normal pressure. In contrast to the bromo-derivative **8**, the catalytic conversion of **9** to **1** takes place in water in the absence of base. In this way the large-scale separation of **1** from salts is avoided. The described process affords a high-quality product in an overall yield of 75%.

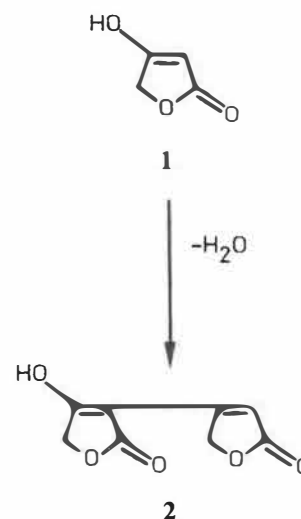
Tetronsäure (4-Hydroxyfuran-2(5H)-on, **1**) eignet sich wegen ihres multifunktionalen Charakters vorzüglich als Synthesebaustein in der Organischen Chemie^[1].

Als industrielles Zwischenprodukt wird sich dieses kleine Molekül allerdings nur dann etablieren können, wenn ein technisch realisierbares Verfahren zur Verfü-

gung steht, das eine ökonomische Herstellung der Tetronsäure in der für eine Feinchemikalie erforderlichen Reinheit ermöglicht.

Alle bisher bekannten Synthesen^[2-14, 16] sind jedoch für diesen Zweck zu aufwendig oder ergeben zu geringe Ausbeute. Als entscheidender Nachteil erweist sich aber die schwierige Isolierung der extrem gut wasserlöslichen Tetronsäure (**1**) aus Salzlösungen. Die dadurch bedingt oft mangelhafte Produktqualität besteht in einer mehr oder

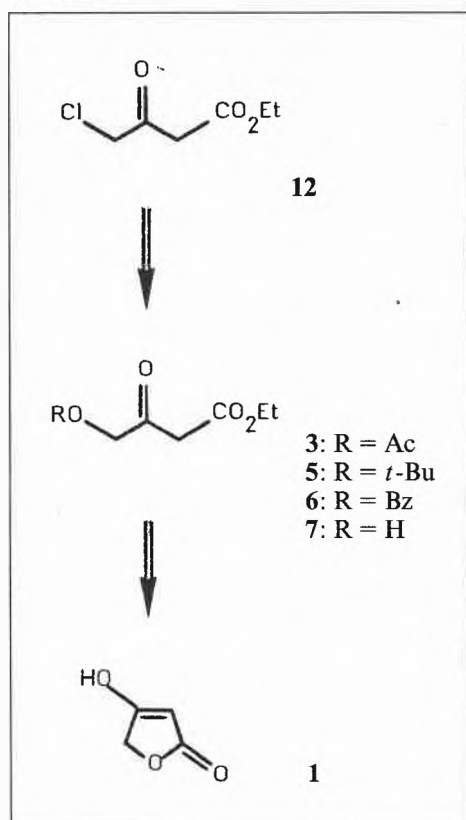
weniger starken Verunreinigung mit dem Kondensationsprodukt Anhydrotetronsäure (**2**)^[15].



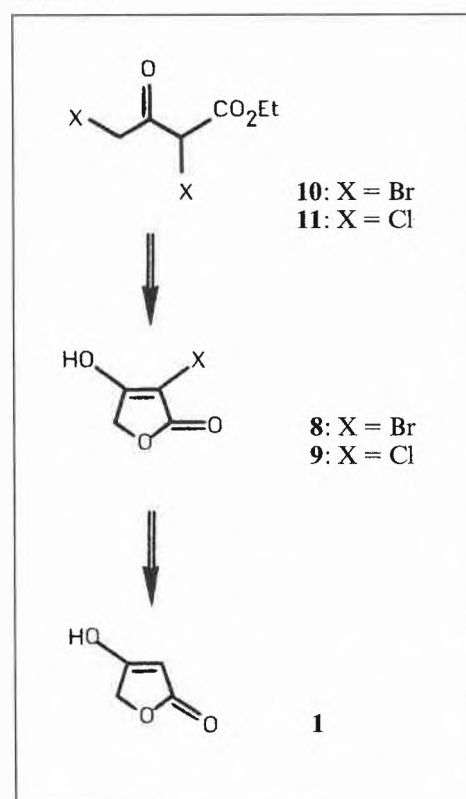
Rationell wird man daher ein Verfahren nur dann gestalten können, wenn man von einem Edukt ausgeht, dessen Umwandlung in **1** unter Bildung ausschliesslich flüchtiger Nebenprodukte verläuft. Dafür geeignete Kandidaten glaubten wir in den Verbindungen **3**, **6**^[16] und **5**^[20] (Schema 1)

* Korrespondenz: Dr. L. Tenud
Forschungsabteilung der Sparte Organische Chemie
Lonza AG, CH-3930 Visp

Schema 1



Schema 2

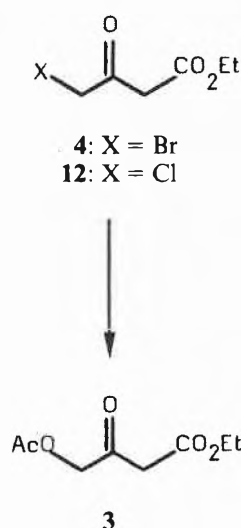


Zur Planung dieser Synthese hatte die Beobachtung geführt, dass **1** in verdünnter HCl-Lösung bei Raumtemperatur über Tage stabil ist; somit würde sich eine Neutralisation der bei der Hydrogenolyse der Chlorverbindung **9** entstehenden Salzsäure erübrigen.

Für alle Synthesevarianten war 4-Chloracetessigsäure-ethylester (**12**) – ein gross-technisches Lonza-Produkt – das Ausgangsmaterial der Wahl.

1. Tetronsäure via 4-Acetoxyacetessigester (3)

Bei diesem Weg musste in erster Linie die Ausbeute an Acetoxy-Derivat **3** verbessert werden, die bei der Umsetzung des 4-Bromacetessigesters **4** mit Natriumacetat in siedendem Ethanol mit 44% angegeben wird^[16].

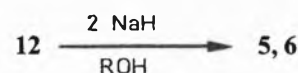


Erwartungsgemäss führt ein Wechsel zu dipolaren aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylsulfoxid (DMSO) zu deutlich besseren Ausbeuten (75%). Aufgrund der geringeren Ionensolvatation erhöht sich hierbei aber nicht nur die Nucleophilie der Acetat-ionen, sondern auch deren Basizität. Zur Vermeidung einer Selbstkondensation^[17]

des Bromesters **4** muss diese Reaktion daher in sehr verdünnten Lösungen stattfinden. Bei Verwendung der Chlorverbindung **12** muss man infolge der geringeren Reaktivität trotz drastischer Reaktionsbedingungen Ausbeuteeinbussen hinnehmen (52%). Behandeln des Acetoxyesters **3** mit verdünnter Salzsäure bei 0°C ergibt nahezu quantitativ sehr saubere Tetronsäure **1**.

2. Tetronsäure via 4-tert-Butoxyacetessigester (5) oder 4-Benzoyloxyacetessigester (6)

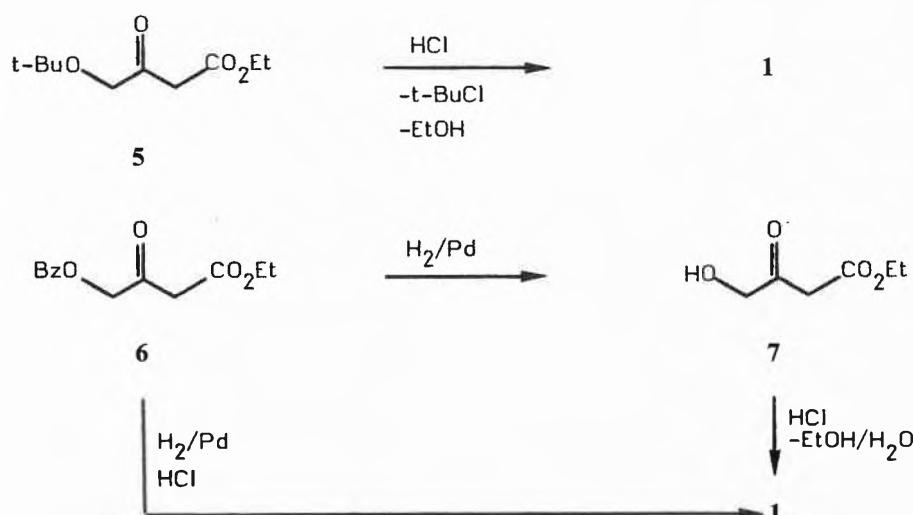
Es ist bekannt, dass sich 4-Halogenacetessigester bei vorheriger vollständiger Enolisierung leicht mit stark basischen Nucleophilen wie Alkoxiden^[18] oder tertiären Aminen^[19] an C-4 substituieren lassen. Auf diese Weise wurden aus dem Bromester **4** das 4-tert-Butoxyderivat **5**^[20] sowie das 4-Benzoyloxyderivat **6**^[16] in 61% Ausbeute hergestellt. Anders als bei der Synthese von **3** hat bei dieser Reaktion die Verwendung des Chloresters **12** sogar eine Ausbeutesteigerung (75 bzw. 83%) zur Folge.



Lässt man auf Verbindung **5** verdünnte Salzsäure einwirken, so erhält man wie erwartet Tetronsäure in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Isolierung ist einfach, da **1** nach Abdestillieren der überschüssigen Salzsäure und der entstandenen Spaltungsprodukte in hoher Reinheit (99% Gehalt) vorliegt^[21].

Die Abspaltung der Benzylschutzgruppe in **6** gelingt problemlos durch Hydrogenolyse mit Palladium als Katalysator.

Unter neutralen Bedingungen entsteht überraschenderweise quantitativ der 4-Hydroxyacetessigester **7**, eine thermisch labile Verbindung, die mit Säuren leicht zu **1** lactonisiert^[22]. Unseres Wissens ist es somit erstmals gelungen, einen Ester der 4-Hydroxyacetessigsäure in reiner Form zu isolieren. Hydrogenolyse des Benzoyloxyderivats **6** in Gegenwart von Säuren ergibt in hohen Ausbeuten (95%) direkt **1**.

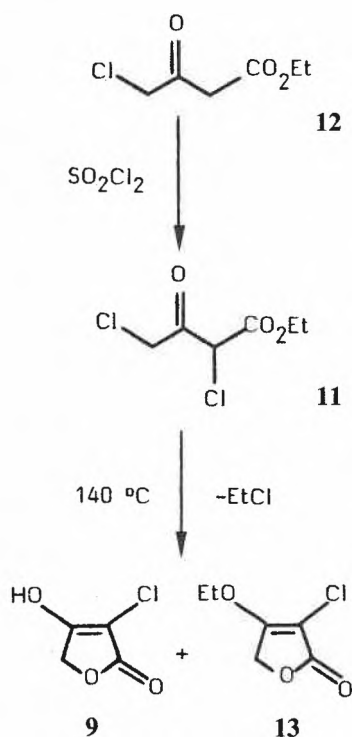


gefunden zu haben, alle drei geschützte Derivate des 4-Hydroxyacetessigesters (**7**).

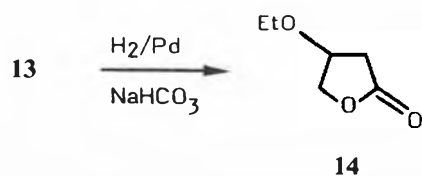
Für die Optimierung des Zugangs zu **1** kam auch eine Modifizierung des Verfahrens via 3-Bromtetronsäure (**8**)^[2-4] unter Verwendung der entsprechenden Chlorderivate (Schema 2) in Frage.

3. Tetronsäure via 3-Chlortetronsäure (9)

Zwar ist **1** aus den geschützten Hydroxyacetessigestern **3**, **5** und **6** gut herstellbar (Schema 1), doch erweisen sich die umständliche Herstellung und notwendige destillative Reinigung der Vorläufer selbst als wesentliche Nachteile. Einer effizienten Synthese der 3-Chlortetronsäure **9** (vgl. Schema 2) aus dem Chloresther **12** kommt daher ebenso eine Schlüsselrolle zu wie der hydrogenolytischen Umwandlung von **9** in **1** ohne Neutralisation der entstehenden Salzsäure. Dazu wird **12** zunächst mit Sulfonylchlorid in hoher Ausbeute (> 95%) zum 2,4-Dichloracetessigesther **11** umgesetzt. Die Cyclisierung von **11** zur Säure **9** unter Abspaltung von Ethylchlorid wird ohne Lösungsmittel bei 140°C und Normaldruck durchgeführt. Die relativ hohe Ausbeute von 85% (gegenüber 36% bei der Herstellung von **8** aus **10**) ist auf die sehr viel grössere thermische Stabilität von **9** zurückzuführen. Durch Waschen mit Toluol erhält man die Chlortetronsäure **9** in der für die anschliessende Hydrogenolyse notwendigen Reinheit.

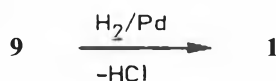


Aus der Toluollösung lässt sich in 6–7% Ausbeute ein Nebenprodukt isolieren, das aufgrund seiner spektroskopischen Daten als 4-Ethoxy-3-chlor-furan-2(5H)-on (**13**) identifiziert wurde. Hydrogenolyse und gleichzeitige Hydrierung dieses Nebenprodukts in Gegenwart von Palladium und eines Äquivalents Base liefert 4-Ethoxytetrahydrofuran-2-on (**14**).



Interessanterweise wird der Anteil von **13** auf 20% erhöht, wenn die Cyclisierungsreaktion bei gleicher Temperatur, aber unter vermindertem Druck stattfindet.

Die katalytische Dehalogenierung der Säure **9** gelingt in wässriger Lösung in Gegenwart von Palladium. **1** wird nach Abdampfen der entstandenen etwa 3prozentigen HCl-Lösung als farblose Kristalle erhalten. Aufschlännen mit wenig Essigester liefert ein hochwertiges Produkt (*m.p.* 142–143°C) mit einem Gehalt von 99%^[23].



Mit einer Gesamtausbeute von 75% genügt dieser Syntheseweg im wesentlichen den an ein technisch durchführbares Verfahren gestellten Anforderungen und eröffnet so erstmals den industriellen Zugang zu Tetronsäure.

Experimentelles

Die angegebenen Siede- und Schmelzpunkte (Totoli-Apparatur) sind nicht korrigiert. – Die Analysen wurden mit folgenden Geräten durchgeführt: HPLC: Waters A6000, Infocroma-Autosampler, Hewlett-Packard 3388 Integrator, Pye-Unicam-Detektor, Knauer-Säule (Lichrosorb RP-18, 7 m, 150 × 3.9 mm); GLC: Perkin-Elmer 3920B mit FID (Angaben als Flächenprozent); potentiometrische Titration: Metrohm Potentiograph E436. – Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: ¹H-NMR und ¹³C-NMR: Nicolet NMC 1280 und Perkin-Elmer R 12 (die chemischen Verschiebungen sind in ppm, bezogen auf TMS, angegeben); MS: Finnigan 4000, *m/z*-Werte, rel. Intensitäten (%) in Klammern. – Die Kugelrohrdestillationen wurden in einem Ofen GKR-50 der Fa. Büchi durchgeführt (Angabe des Druckes und der Temperatur des Luftbades).

4-Acetoxyacetessigsäure-ethylester (3) aus 4-Chloracetessigsäure-ethylester (12): Eine Lösung von 5.3 g (54 mmol) Kaliumacetat und 2.52 g (42 mmol) Essigsäure in 90 mL DMF wird auf 60°C erwärmt. Innerhalb 40 min werden 7.0 g (42 mmol) **12** (98.8%) zudosiert. Man lässt 30 min nachrühren und engt das Reaktionsgemisch am Hochvakuum ein. Der Rückstand wird mit 400 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt; Kugelrohrdestillation (1.3 mbar, 100–120°C) ergibt 4.2 g (52.4%) **3**^[16] mit einer Reinheit (GLC) von 98.5%. – Analog erhält man **3** aus 4-Bromacetessigsäure-ethylester (**4**) in DMF bei Raumtemperatur in 75% Ausbeute.

Tetronsäure (1) aus 4-Acetoxyacetessigsäure-ethylester (3): Zu 25 mL Salzsäure (20%) bei 0°C gibt man 2.0 g (10.3 mmol) **3** (97.1%) und rührt 30 min, wobei das Edukt in Lösung geht. Nach 16 h bei 0°C wird am Rotationsverdampfer (25°C) eingedampft, die ausgefallenen Kristalle werden aus wenig Wasser bei 2°C/2 h umkristallisiert: 800 mg **1**, *m.p.* 138–140°C, mit einem Gehalt (pot. NaOH-Titration) von 98.9%; aus der eingengten Mutterlauge kristallisieren weitere 200 mg **1**^[4], *m.p.* 138–139°C, mit einem Gehalt von 99.1%. Gesamtausbeute 95.8%.

4-tert-Butoxyacetessigsäure-ethylester (5): Man suspendiert 21.3 g (0.71 mol) Natriumhydrid (80%), das vorher durch dreimaliges Waschen mit je 30 mL Petrolether vom Weissöl befreit wurde, unter Stickstoff in 300 mL Tetrahydrofuran (THF) und gibt bei 40°C unter Rühren 25.6 g (0.35 mol) *tert*-Butylalkohol dazu. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird innerhalb 25 min eine Lösung von 49.4 g (0.29 mol) **12** (95.5%) in 80 mL THF zugetropft. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur werden 250 mL THF am Rota-

tionsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in eine Mischung aus 45 g konz. Salzsäure und 250 mL Eis/Wasser gegossen; die wässrige Lösung (pH 5) wird dreimal mit je 80 mL Diethylether extrahiert. Aus dem neutral gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Extrakt wird durch Destillation **5** als Hauptfraktion (*b.p.* 61–65°C/0.4 mbar) als schwach gelbliches Öl mit einem Gehalt (GLC) von 92.9% erhalten (75.5%).

4-Benzoyloxyacetessigsäure-ethylester (6): Man suspendiert, wie zuvor beschrieben, 7.56 g (0.26 mol) Natriumhydrid in 160 mL THF, gibt bei 40°C unter Rühren 14.3 g (0.13 mol) Benzylalkohol dazu und nach beendeter Wasserstoffentwicklung innerhalb 1 h eine Lösung von 19.7 g (0.11 mol) **12** (95.5%) in 80 mL THF. Nach 15 h Rühren und Aufarbeitung wird **6**^[16] durch Destillation (*b.p.* 126°C/0.5 mbar) als schwach gelbliches Öl erhalten (83.2%).

4-Hydroxyacetessigsäure-ethylester (7): In einem Stahlautoklaven wird unter Rühren eine Lösung von 21.2 g (0.09 mol) **6** in 100 mL Essigester über 1.1 g Pd/C (5%) bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydrogenolysiert. Nach 4 h wird vom Katalysator abfiltriert, mit wenig Essigester nachgespült und das Filtrat am Rotationsverdampfer (35°C) eingengt. Der Rückstand wird am Hochvakuum getrocknet: 13.4 g (102%) **7** als schwach gelbliches Öl [¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.45 (br. s, 1H, verschwindet bei D₂O-Zugabe), 3.52 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H); MS: 246 (*M*⁺, 23), 115 (100), 101 (70), 100 (21), 88 (96), 60 (23)].

Tetronsäure (1) aus 4-tert-Butoxyacetessigsäure-ethylester (5): 5.33 g (24.5 mmol) **5** (92.9%) werden bei Raumtemperatur in 10 mL Salzsäure (20%) 6 h gerührt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer (Wasserstrahlvakuum, 30°C) wird der Rückstand in 10 mL Wasser aufgenommen und wiederum eingedampft. Diese Operation wird noch einmal wiederholt. Man erhält nach Trocknen am Hochvakuum 2.48 g (100%) **1**, *m.p.* 136–137°C, mit einem Gehalt (pot. NaOH-Titr.) von 99.1%.

Tetronsäure (1) aus 4-Hydroxyacetessigsäure-ethylester (7): 4.43 g (30.3 mmol) **7** ergeben bei analoger Umsetzung mit Salzsäure 3.0 g (94.8%) **1**, *m.p.* 134–135°C, mit einem Gehalt (pot. NaOH-Titr.) von 95.8%.

3-Chlortetronsäure (9): Zu 335.0 g (2.0 mol) **12** (98.2%) in 1000 mL Dichlormethan gibt man innerhalb 2.5 h bei 25°C eine Lösung von 278.2 g (2.04 mol) Sulfonylchlorid in 500 mL Dichlormethan. Nach Beendigung der Gasentwicklung (SO₂, HCl; ca. 5 h) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Als Rückstand verbleiben 416.5 g (98.7%) 2,4-Dichloracetessigsäure-ethylester (**11**) als gelbes Öl mit einem Gehalt (GLC) von 94.3% [¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.12 (s, 1H)]. Die Flüssigkeit wird 4 h auf 140°C unter Inertgasschutz und kräftigem Rühren erhitzt. Mit Fortschreiten der Reaktion fällt **9** aus; das abgespaltene Ethylchlorid (*b.p.* 12°C), dessen Bildung mit einem Blasenähler verfolgt wird, wird in einer Kühlfalle (–80°C) aufgefangen. Zum heissen Reaktionsbrei gibt man 300 mL Toluol und lässt auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Abnutschen, Waschen mit 300 mL Toluol und Trocknen bei Raumtemperatur am Vakuum erhält man 231.0 g (85% bez. auf **12**) bräunliches **9**, *m.p.* 208–210°C, mit einem Gehalt (HPLC) von 99.0% [¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 4.80 (s, 2H), 12.88 (br. s, 1H)]. – Aus der Toluollösung isoliert man nach Eindampfen und Hochvakuumdestillation 21.1 g 4-Ethoxy-3-chlor-furan-2(5H)-on (**13**), *m.p.* 57–59°C, [¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 4.59 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H)]; ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃): 15.2, 66.5, 68.3, 93.1, 169.3, 169.5; MS (70 eV): 162/164 (*M*⁺, 18/5), 134/136 (40/12), 105/107 (100/29), 47/49 (18/10)].

Tetronsäure (1) aus 3-Chlortetronsäure (9): Eine Suspension von 75.0 (0.55 mol) **9** (99%) in 600 mL Wasser wird unter Zugabe von 0.75 g Pd/C (5%) bei Raumtemperatur in einem Stahlautoklaven (Glaseinsatz und Teflonbeschichtung) bei einem konstanten Wasserstoffdruck von 5 bar unter Rühren (500 UpM) 16 h hydrogenolysiert. Anschliessend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht mit 20 mL Wasser nach und zieht die wässrige HCl-Lösung (ca. 3%) am Rotationsverdampfer (Wasserstrahlvakuum, 60–70°C) ab. Der kristalline Rückstand wird in 50 mL Essigester aufgeschlämmt, 10 min bei Raumtemperatur gerührt, abgelencht und im Vakuum bei 50°C getrocknet: 49.0 g (88.2%) **1**, *m.p.* 142–143°C, mit einem Gehalt (HPLC) von 99%.

4-Ethoxytetrahydrofuran-2-on (**14**): 5.0 g (30.8 mmol) **13** in 50 mL Methanol werden nach Zugabe von 2.58 g (30.8 mmol) NaHCO_3 und 500 mg Pd/C (5%) im Autoklaven bei 20 bar hydriert. Nach 24 h ist die H_2 -Absorption beendet. Man filtriert vom Katalysator ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen verbleiben 4.0 g (100%) **14** als farbloses Öl [$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.42 und 4.34 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 10.3$ Hz, $J_{\text{AX}} = 2.0$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4.3$ Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.71 und 2.56 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 18.0$ Hz, $J_{\text{AX}} = 2.2$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6.0$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)]; MS: 130 (M^+ , 8), 102 (10), 85 (12), 72 (90), 44 (100)].

Eingegangen am 4. Dezember 1986 [TC 12]

- [1] F. A. Fehnel, J. A. Deyrup, M. B. Davidson, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 1996; D. G. Schmidt, P. D. Seemuth, H. Zimmer, *ibid.* 48 (1983) 1914; I. Bu-

- tula, *Synthesis* (1979) 808; S. Gelin, P. Pollet, *J. Heterocycl. Chem.* 12 (1975) 787; D. G. Schmidt, H. Zimmer, *ibid.* 20 (1983) 787; A. S. Wengel, T. Reffstrup, P. M. Boll, *Tetrahedron* 35 (1979) 2181; B. I. Dittmar, W. Alrich, DE 2516555 (1975), Du Pont de Nemours & Co.; *Chem. Abstr.* 84 (1976) 74087.
- [2] L. Wolff, C. Schwabe, *Liebigs Ann. Chem.* 291 (1896) 231.
- [3] F. Reuter, R. B. Welch, *Proc. Roy. Soc. N.S. Wales* 72 (1939) 120.
- [4] D. G. Schmidt, H. Zimmer, *Synth. Commun.* 11 (1981) 385.
- [5] R. Anschütz, W. Bertram, *Chem. Ber.* 36 (1903) 468.
- [6] E. Benary, *Chem. Ber.* 40 (1907) 1079.
- [7] T. P. C. Mulholland, R. Forster, D. B. Haydock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1972) 1225.
- [8] L. J. Haynes, J. R. Plimmer, A. H. Stanners, *J. Chem. Soc.* (1956) 4661.
- [9] S. Gelin, P. Pollet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1975) 307.
- [10] J. V. Greenhill, T. Tomassini, *Tetrahedron Lett.* 15 (1974) 2683; J. V. Greenhill, M. Ramli, T. Tomassini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1975) 588.
- [11] L. E. Neilands, O. J. Neilands, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 159 (1964) 1099; F. Mutulis, L. E. Neilands, O. J. Neilands, SU 792 876 (1982); *Chem. Abstr.* 97 (1982) 23616.
- [12] A. Svendsen, P. M. Boll, *Tetrahedron* 29 (1973) 4251.
- [13] K. J. Boosen, DOS 2143 709 (1972), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 76 (1972) 140488.
- [14] K. J. Boosen, US-Pat. 3758 515 (1973), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 79 (1973) 126297.
- [15] D. H. Marrian, P. B. Russell, A. R. Todd, W. S. Waring, *J. Chem. Soc.* (1947) 1365.
- [16] T. Kato, M. Sato, H. Kimura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1979) 529.
- [17] T. P. Pillai, K. Rajagopalan, B. Gopalan, S. Swaminathan, *Indian J. Chem. B16* (1978) 235.
- [18] E. Greth, DOS 2318 786 (1973), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 80 (1974) 26977; DOS 2244 012 (1972), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 78 (1973) 147382; C. Abächerli, EP 76378 (1981), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 99 (1983) 38061.
- [19] L. Tenud, DOS 2542 227 (1976), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 85 (1976) 6051; DOS 2542 196 (1976), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 85 (1976) 6052.
- [20] C. B. Trooswijk, R. M. Kellog, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1977) 932.
- [21] R. Miller, L. Tenud, EP 67408 (1982), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 98 (1983) 179 198.
- [22] R. Miller, L. Tenud, EP 67409 (1982), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 98 (1983) 215472.
- [23] T. Meul, L. Tenud, A. Huwiler, EP 153 615 (1986), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 104 (1986) 148 723.