



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 010 164 T2** 2008.09.25

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 670 310 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 010 164.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/NO2004/000270**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 775 054.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/025314**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.09.2004**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **24.03.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.06.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **14.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.09.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A01N 37/18** (2006.01)

C07C 233/20 (2006.01)

C09D 5/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

20034069 12.09.2003 NO

(73) Patentinhaber:

Aximed A/S, Bergen, NO

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Isenbruck Bösl Hörschler
Wichmann Huhn, 68165 Mannheim**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR**

(72) Erfinder:

**HELSING, Torsten, N-5015 BERGEN, NO;
BAKSTAD, Einar, N-4329 SANDNES, NO**

(54) Bezeichnung: **CAPSAICINDERIVATE UND DEREN PRODUKTION UND VERWENDUNG**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen und zwar Capsaicin-Derivate, eine neue Methode für deren Herstellung und deren Verwendung als Mikroorganismen-Abwehrmittel in Farben und Lacken, vorzugsweise für Marineeinrichtungen und Schiffe, aber auch für Küstenvorlandvorrichtungen und Werkstoffe.

[0002] Schiffe fahren schneller durch das Wasser und verbrauchen weniger Treibstoff, wenn der Schiffsrumpf sauber und glatt und frei von Wachstum lebender Meeresorganismen ist.

[0003] Heutzutage wird Tribultin (TBT) verwendet, um das Wachstum von Algen und Meerespflanzen, Muscheln, Seetulpen u. ä. an Schiffen zu verhindern. Ein solches Wachstum erzeugt Reibung, welche zu einem rapiden Anstieg der Treibstoffkosten führt. Daher wird TBT Schiffsfarben zugesetzt, um eine sog. „Antifouling-Farbe“ zu erzeugen. TBT vergiftet die Meeresorganismen, die mit der Substanz in Kontakt kommen und hält so die Schiffswände frei von Wachstum.

[0004] Unglücklicherweise weist TBT eine Reihe von umweltschädlichen Nebeneffekten auf. TBT beeinflusst nicht nur die Meeresorganismen, die versuchen, sich an die Schiffsseiten anzulagern, sondern vergiftet auch die Meeresfauna und -flora. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass sich TBT in der marinen Nahrungskette anreichert und zu ungünstigen Entwicklungen in verschiedenen Organismen führt. Es hat sich u. a. gezeigt, dass TBT zur Deformation der Schalenstruktur bei Austern, zur Geschlechtsumwandlung bei Schnecken und zu Immunitätsstörungen als auch zu neurotoxischen und genetischen Veränderungen in anderen Meeresspezies führt.

[0005] Aus diesen Ergebnissen hat sich die Entscheidung der UN International Maritime Organization (IMO) ergeben, die Verwendung von TBT in Schiffsanstrichmitteln zu verbieten. Das Verbot wird wirksam, sobald das Abkommen von allen „Flag States“ ratifiziert wurde, die entweder mindestens 25% der Welttonnage befördern oder 25% der Mitgliedsstaaten der IMO ausmachen. Das Abkommen tritt spätestens am 1. Januar 2008 in Kraft, ungeachtet davon, ob die o. g. Mindestanforderungen erfüllt sind.

[0006] Dementsprechend wird es nach dem Januar 2008 ein absolutes Verbot für die Verwendung von TBT in solchen Farben geben. Zudem müssen solche Farben entweder physikalisch entfernt oder mit einer Versiegelungsfarbe, die verhindert, dass TBT mit Wasser in Berührung kommt, gestrichen werden.

[0007] Aus diesem Grund besteht ein Bedarf für alternative, nichttoxische Mikroorganismen-Abwehrmittel, die TBT in Schiffsanstrichmitteln ersetzen können.

[0008] Erfindungsgemäß kann eine neue Verbindungsklasse TBT als Mikroorganismen-Abwehrwirkstoff ersetzen. Bei der neuen Verbindungsklasse handelt es sich um neue Derivate einer natürlich vorkommenden Substanz, Capsaicin, das ein Extrakt von Chili (*capsicum annum*) und anderen Pfefferfrüchten (*capsicum fructus*) ist.

[0009] Capsaicin ((E)-8-Methyl-N-Vanillyl-6-Nonensäureamid) wird, wie bereits erwähnt, aus Chili extrahiert. Es ist bekannt, dass dieses Extrakt als Mikroorganismen-Abwehrmittel in Schiffsanstrichmitteln verwendet wurde. Es hat auch eine Reihe von anderen nützlichen pharmakologischen Eigenschaften, wie u. a. in Dray, N. S. Biochemical Pharmacology, 44, (1992), 611 beschrieben.

[0010] Allerdings hat das Capsaicin-Extrakt die folgenden Nachteile, die es als Bestandteil einer Antifouling-Farbe ungeeignet machen.

[0011] Erstens, da das Extrakt auf natürlichen Rohstoffen basiert, ist die Möglichkeit, ausreichende Mengen zu produzieren den selben natürlichen Schwankungen unterworfen wie die Versorgung mit Rohstoff, welche wiederum von Größen, Qualitäten, Preisen und ähnlichem der Ernte abhängt. Heutzutage ist diese Versorgung mit Rohstoff sehr unzuverlässig.

[0012] Zweitens enthält das standardisierte Capsaicin-Extrakt mindestens drei Isomere, welche alle unterschiedliche chemische Eigenschaften haben, die aber schwierig zu unterscheiden sind. Es kann deshalb schwierig sein, ein Capsaicin-Extrakt zu erhalten, das ausreichend gleich bleibende Reinheit und Zusammensetzung für die vorgesehene Verwendung hat.

[0013] Drittens basieren moderne Schiffsanstrichmittel auf einer chemischen Bindung des Abwehrmittels mit

der Polymerbasis, um zu verhindern, dass das Abwehrmittel sofort ins Seewasser ausgewaschen wird. Das Abwehrmittel, das an die Polymerbasis gebunden ist, wird freigesetzt, beim Schritt des Reagierens des Meerwassers mit der Polymerbasis. Je weniger hydrophil das Abwehrmittel ist, desto länger wird die Lebensdauer des Schiffsanstrichmittels sein. Natürliche Capsaicin-Extrakte bestehen aus mehreren Isomeren mit unterschiedlichen chemischen Eigenschaften und die Wasserlöslichkeiten dieser Polymere variieren mit dem pH-Wert des Wassers. Dies führt zu einer unerwünschten und nicht kontrollierbaren Änderung in den Löslichkeitseigenschaften der Abwehrmittelprodukte basierend auf natürlichen Capsaicin-Extrakten.

[0014] Aus der US-Patentschrift 5,143,545 ist eine Antifouling-Farbe bekannt, die einen antibiotisch aktiven Wirkstoff wie beispielsweise Chloramphenicol enthält. Das Risiko des Aufbaus von Antibiotikaresistenz durch die Verteilung solcher Antibiotika, die benutzt werden, um infektiöse Erkrankungen bei Menschen zu bekämpfen, legt nahe, dass solche Aktivwirkstoffe in einer Antifouling-Farbe vermieden werden sollten.

[0015] Aus der US-Patentschrift 5,226,380 ist eine Antifouling-Farbe bekannt, die Partikel von Cayennepfeffer oder einem Oleoresin Capsicum-Derivat als aktiven Wirkstoff enthält. Diese aktiven Wirkstoffe, die auf Capsaicin oder Cayennepfeffer basieren, sind denselben Beschränkungen bei der Versorgung mit Rohstoffen unterworfen, wie oben besprochen. Dies gilt auch für die Antifouling-Farbe, die aus der US-Patentschrift 5,397,385 bekannt ist. Sie enthält als aktiven Wirkstoff feingepulvertes Capsaicin, eine flüssige Lösung eines Oleoresin-Capsaicins oder eines kristallisierten Capsaicins. Die US-Patentschrift 5,629,045 beschreibt auch eine Antifouling-Farbe, die unter anderem Capsaicin und Vanillylamidderivate mit Alkylsubstituenten als aktivem Wirkstoff enthält. Die Herstellung der Vanillylamidderivate basiert auf Extrakten von Capsaicin. Die Farbe der US-Patentschrift 5,698,191 enthält auch ein Capsaicin-Oleoresin zusammen mit einer Saponin-Verbindung.

[0016] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Alternative zu TBT bereitzustellen, die nicht giftig ist und sich nicht in der marinen Nahrungskette anreichert.

[0017] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Alternative zu vorher bekannten Capsaicin-Produkten bereitzustellen, die das Problem einer unzuverlässigen Versorgung mit Rohstoffen und Schwankungen in Preis und Qualität vermeiden.

[0018] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Alternative zu bekannten Capsaicin-Produkten bereitzustellen, die mit einer definierten Zusammensetzung und einer hohen Produktreinheit produziert werden können.

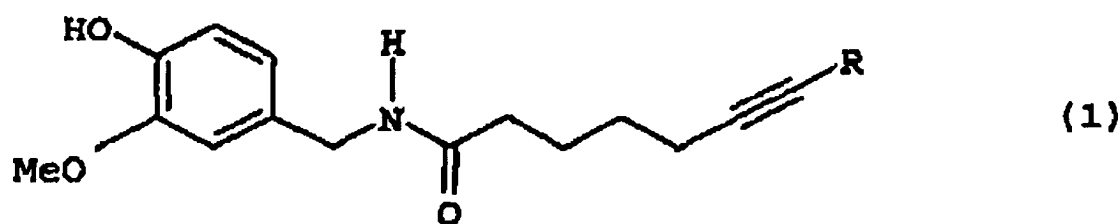
[0019] Es ist noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Alternative zu bekannten Capsaicin-Produkten bereitzustellen, die eine definierte und/oder reduzierte Hydrophilie haben.

[0020] Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Produkte bereitzustellen, die eine biologische Breitbandaktivität haben.

[0021] Es ist noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Abwehrmittelprodukte bereitzustellen, die ein akzeptables ökologisches Profil haben.

[0022] Diese Aufgaben werden durch die folgende Beschreibung und die nachfolgenden Ansprüche verwirklicht.

[0023] Entsprechend der vorliegenden Erfindung werden neue chemische Verbindungen bereitgestellt, nämlich neue Capsaicin-Alkin-Analoga, die Phenylcapsaicin genannt werden können. Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch die allgemeine Formel (1) beschrieben,

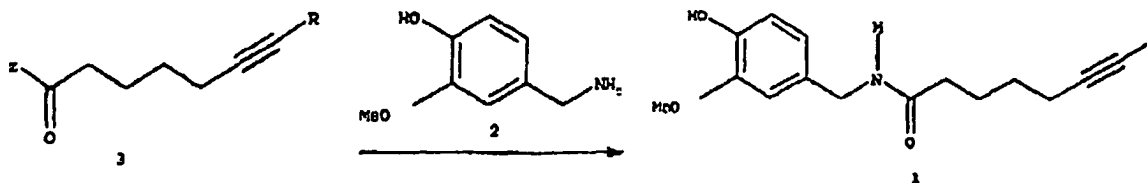


in welcher R ein Substituent ausgewählt aus der Gruppe von Alkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Halogen ist;

[0024] Wenn R eine Kohlenstoffkette enthält, hat diese Kohlenstoffkette 1 bis 8 Kohlenstoffatome, mehr bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome. Eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel (1) sind solche, die Kohlenstoffketten als R haben, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome lang sind.

[0025] Es gibt eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen, in welcher R eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und am meisten bevorzugt sind Verbindungen, in denen R Isopropyl oder Propyl ist.

[0026] Die Verbindungen der Formel (1) können allgemein durch die Umsetzung eines Carbonsäurederivats (3) oder einer Carbonsäure, d. h. für Z gleich OH, mit einem Vanillylamin (2) hergestellt werden, zur Herstellung eines Capsaicin-Derivats mit der Formel (1), wie im folgenden Reaktionsdiagramm A gezeigt:



Z = C1, OH, R¹O, NR¹₂

R¹ = Alkyl

R ist ein Substituent ausgewählt aus der Gruppe von Alkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Halogen; wenn besagter Substituent R eine Kohlenstoffkette enthält, kann diese gradkettig oder verzweigt sein und evt. weiter substituiert sein mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Allyl, Aryl, Alkoxy, Aryloxy, Alkanoyl, Aroyl, Aminoalkylthio, Arylthio, Cyano, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Trifluormethyl.

[0027] Das Carbonsäurederivat (3) soll jeden geeigneten Reaktanden für die im Reaktionsdiagramm A gezeigte Reaktion umfassen und kann am meisten bevorzugt ein Ester, ein Amid oder ein Carbonsäurechlorid sein. In dieser Beschreibung soll der Begriff „Carbonsäurederivat (3)“ auch die Carbonsäure (4) selbst einschließen.

[0028] Die Vanillylaminverbindung (2) kann hergestellt werden wie in Kaga, H., Miura, M. and Kazuhiko, O., J. Org. Chem. 54 (1989) 3477 beschrieben. Es wurde eine Ausbeute von 42% erreicht.

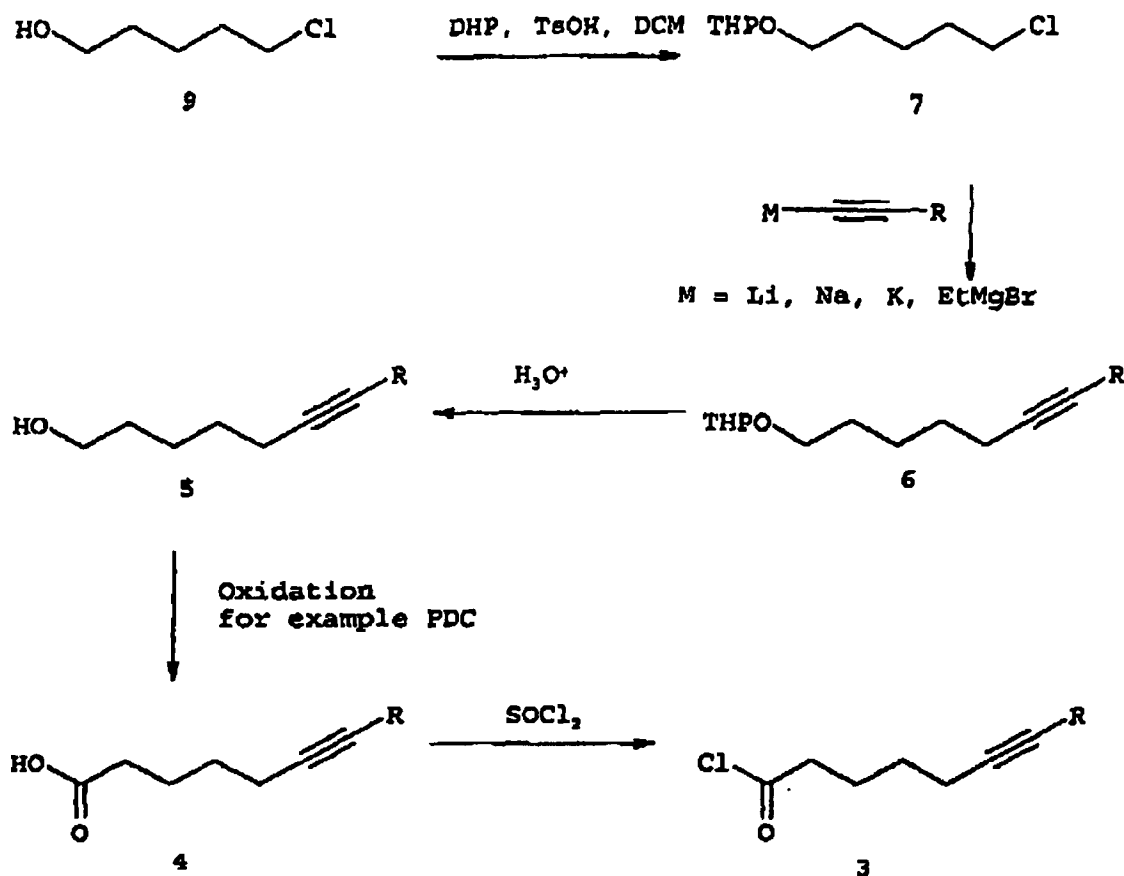
[0029] Die anderen Reaktanden, die Verbindungen (3) oder (4), können durch die folgenden Schritte (Stufen) hergestellt werden:

Umsetzen einer Acetylenverbindung (8) mit einem geschützten 5-Chlor-1-pentanol (7) zur Herstellung einer geschützten Acetylenalkoholverbindung (6);

Abspaltung der Schutzgruppe von Verbindung (6), um die freie Acetylenalkoholverbindung (5) herzustellen;

Oxidieren der Verbindung (5) zur Herstellung der Carbonsäure (4); und evt. Überführen der Säure (4) in das Carbonsäurechlorid (3).

[0030] Diese Reaktionsfolge ist unten im Reaktionsdiagramm B dargestellt:



R ist ein Substituent ausgewählt aus der Gruppe von Alkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Halogen; wenn besagter Substituent R eine Kohlenstoffkette enthält, kann sie gradkettig oder verzweigt sein und evt. weiter substituiert sein mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Allyl, Aryl, Alkoxy, Aryloxy, Alkanoyl, Aroyl, Amino-alkylthio, Arylthio, Cyano, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Trifluormethyl.

[0031] Die neuen Capsaicin-Alkin-Analoga gemäß der Formel (1) können in einer Ausführungsform der Erfindung als Mikroorganismen-Abwehrmittel verwendet werden. Dieses Mikroorganismen-Abwehrmittel kann entweder alleine oder in einer Mikroorganismen-Abwehrmittelmischung in Farben oder Lacke eingefügt werden, um ein Endprodukt zu erzeugen, welches das Wachstum von Mikroorganismen und anderen lebenden Organismen auf der Oberfläche, auf der das Endprodukt aufgebracht wird, verhindert.

[0032] Besagtes Mittel oder Mischung kann zu einer Farbe oder einem Lack zugegeben werden, so dass die aktive Verbindung gemäß Formel (1) in Konzentrationen von 0,1 bis 50Gew.-%, insbesondere in Konzentrationen von 0,2 bis 10Gew.-%, vorhanden ist. Am meisten bevorzugt ist es, die Verbindung gemäß Formel (1) zu einer Farbe oder einem Lack in Konzentration von 0,5 bis 5Gew.-%, insbesondere 0,3 bis 1Gew.-% zuzugeben.

[0033] In einer Ausführungsform der Erfindung enthält das Mikroorganismen-Abwehrmittel eine Kombination von zwei oder mehr Verbindungen gemäß Formel (1).

[0034] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung enthält das Mikroorganismen-Abwehrmittel eine Kombination aus einer Verbindung gemäß Formel (1) und einem weiteren Mikroorganismen-Abwehrmittel.

[0035] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist das Mikroorganismen-Abwehrmittel, welches eine Verbindung gemäß Formel (1) enthält, in einer Mischung mit einem oder mehreren inerten Additiven, wie Lösungsmitteln, Konsistenzmodifikationsmitteln, z. B. Verdünnern oder Verdickern; und/oder Konservierungsmitteln vorhanden.

[0036] Noch eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist eine Farbe oder ein Lack, zu dem das erfindungsgemäße Mikroorganismen-Abwehrmittel oder die Mischung zugegeben wurde, um das Wachstum von Mikroorganismen oder anderen kleinen Organismen, wie Seemuscheln, Algen, Seetulpen, Seepflanzen und Pilzen zu verhindern. Eine solche Farbe, die als Antifouling-Farbe bezeichnet wird, ist hauptsächlich für die

Verwendung auf Schiffen vorgesehen, besonders Schiffsrümpfen oder Marineeinrichtungen, wie z. B. Einfassungen von Aquakulturen (aquacultural enclosures), Kaistrukturen und Piers. Es ist auch möglich, das erfindungsgemäße Mikroorganismen-Abwehrmittel oder die Mischung in einem Lack zu verwenden, der beispielsweise über eine Farbschicht zur Ausbildung einer wasserdichten Oberfläche oder einer Oberfläche mit anderen erwünschten Eigenschaften aufgetragen werden kann.

[0037] Noch eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist eine Farbe oder ein Lack, entsprechend zu dem oben beschriebenen, für Einrichtungen und Strukturen auf dem Festland, insbesondere von den Arten basierend auf Holz, wie z. B. Balken, hölzerne Platten und ähnlichem.

Biologisches Experiment

[0038] Um die biologische Aktivität von Capsaicin zu veranschaulichen, wurde ein biologisches Experiment, wie unten beschrieben, durchgeführt. Das Experiment zeigt, dass Capsaicin die erfindungsgemäß beschriebene biologische Aktivität und Wirkung aufweist. In anderen Substanzen oder Farben für Schiffsunterteile können Capsaicin und/oder Verbindungen gemäß Formel (1) in den Konzentrationen, die in diesem Experiment verwendet werden, andere Aktivitäten erreichen.

Versuchsanordnung

[0039] Capsaicin wird in eine kommerziell erhältliche Unterwasserfarbe, die als biozidfrei ausgewiesen ist, eingemischt. Die Farbe hat die Markenbezeichnung Fabio Eco™ und wird von International Paint, Akzo-Nobel, hergestellt. Drei unterschiedliche Konzentrationen wurden hergestellt mit 0 g, 1 g und 5 g Capsaicin pro kg Farbe. Capsaicin wurde zunächst in 10 ml eines Verdünners (International No. 3) gelöst und dann in die Farbe gemischt. Eine Mischung, die nur aus Fabio Eco und 10 ml Verdünner bestand, wurde als Kontrolle verwendet. Vor der Applikation ließ man die Mischung 1 Stunde ruhen. Die Farbe wurde auf eine Reihe von Plexiglasplatten (11 × 11 × 0,2 cm) aufgetragen.

[0040] Insgesamt wurden 15 Platten lackiert.
 5 Platten mit der Kontrollfarbe (0 g/kg Capsaicin)
 5 Platten mit 1 g/kg Capsaicin
 5 Platten mit 5 g/kg Capsaicin.

[0041] Die lackierten Platten wurden für 24 Stunden bei 21°C getrocknet, wie vom Hersteller vorgeschrieben. Die Platten wurden auf einem Aluminiumrahmen befestigt und 0,5–1 m unterhalb der Meeresoberfläche auf ein Testfloß hinausgebracht. Das Testfloß wurde außerhalb eines meeresbiologischen Laboratoriums mit einer Wassertiefe von 10 m platziert. Die Platten wurden dort für einen Zeitraum vom 4. Juli 2001 bis zum 31. August 2001 belassen. Dieser Zeitraum ist die Periode mit der größten Wachstumsintensität für Meeresorganismen auf einem Schiffskörper und v. a. für die Seetulpe *Balanus improvisus*. Die Platten wurden dann zur sofortigen Untersuchung geborgen.

Untersuchung des Wachstums

[0042] Die folgenden Untersuchungen der Platten wurden durchgeführt:
 Die Platten wurden fotografiert.
 Die Bedeckung der Seetulpe *Balanus improvisus* wurde bewertet. Die Bedeckung der Blauen Muschel *Mytilus edulis* wurde bewertet.
 Der gesamte Bewuchs wurde von der Platte geschabt und das Nassgewicht wurde bestimmt.

Abbildungen

[0043] Die Ergebnisse des Experiments, die in den [Abb. 1–Abb. 6](#) dargestellt sind, zeigen, dass bei der Behandlung mit Konzentrationen von 5 g Capsaicin pro kg Farbe signifikant niedrigeres Wachstum als bei der Kontrollbehandlung erreicht wird.

[0044] [Abb. 1](#) zeigt in einem Balkendiagramm die Bedeckung der Seetulpe *Balanus improvisus* mit drei unterschiedlichen Oberflächenbehandlungen. Die Balken zeigen Mittelwerte und Standardabweichungen von 5 Wiederholungen.

[0045] Wie sich in dem Diagramm zeigt, ist die Bedeckung auf Oberflächen, die mit 5 g Capsaicin pro kg Far-

be behandelt wurden, signifikant geringer als bei den beiden anderen Behandlungen (1-Faktor Varianzanalyse, $F_{2,12} = 40,5$; $p < 0,0001$). Die Verringerung des Wachstums beträgt 74% gemessen als Bedeckung der Seetulpe.

[0046] [Abb. 2](#) zeigt die Bedeckung der Blauen Muschel *Mytilus edulis* in einer für [Abb. 1](#) beschriebenen entsprechenden Weise. Die Balken zeigen Durchschnittswerte und Standardabweichungen für 5 Wiederholungen.

[0047] Wie im Balkendiagramm gezeigt gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Behandlungsmethoden (1-Faktor Varianzanalyse, $F_{2,12} = 3,0$; $p > 0,05$).

[0048] [Abb. 3](#) zeigt das Nassgewicht des gesamten Wachstums auf den Platten für die drei unterschiedlichen Behandlungsmethoden. Die Balken zeigen Durchschnittswerte und Standardabweichungen für 5 Wiederholungen.

[0049] Wie im Diagramm gezeigt ergibt die Behandlung 5 g Capsaicin pro kg Farbe ein statistisch niedrigeres Wachstum als die beiden anderen Behandlungsmethoden (1-Faktor Varianzanalyse, $F_{2,12} = 12,6$; $p < 0,001$). Die Verringerung des Wachstums beträgt 64% gemessen als Verringerung im Nassgewicht des gesamten Bewuchses.

[0050] [Abb. 4](#) zeigt Bilder der fünf Oberflächen, die mit der Kontrollfarbe (0 g/kg) behandelt wurden.

[0051] [Abb. 5](#) zeigt Bilder von fünf Oberflächen, die mit der niedrigsten Konzentration von 1 g/kg behandelt wurden.

[0052] [Abb. 6](#) zeigt Bilder von fünf Oberflächen, die mit der höchsten Konzentration von 5 g/kg behandelt wurden. Beim optischen Vergleich lässt sich klar erkennen, dass die Oberflächen in [Abb. 6](#) ein beträchtlich niedrigeres Wachstum als die Kontrolloberflächen aufweisen.

Synthesestrategie und Versuche zur Synthese von Phenylcapsaicin Capsaicinoid

[0053] Nachfolgend wird eine ausführliche Synthesebeschreibung der neuen Verbindungen gegeben. Es wird auf einige Literaturstellen verwiesen, die am Ende in einer Literaturliste gesammelt sind. Es sind verschiedene Methoden zur Synthese von Capsaicin und anderen Capsaicinoiden bekannt.⁵⁻⁹ Im vorliegenden Fall ist die biologische Aktivität von Capsaicin auf Meeresmikroorganismen von besonderem Interesse. Um wirksamere Capsaicinoide herzustellen, wurde eine Synthesestrategie für Derivate von Capsaicin entwickelt, in welcher die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung ersetzt wurde. Eine allgemeine Synthesestrategie ist in Diagramm 1 gezeigt.

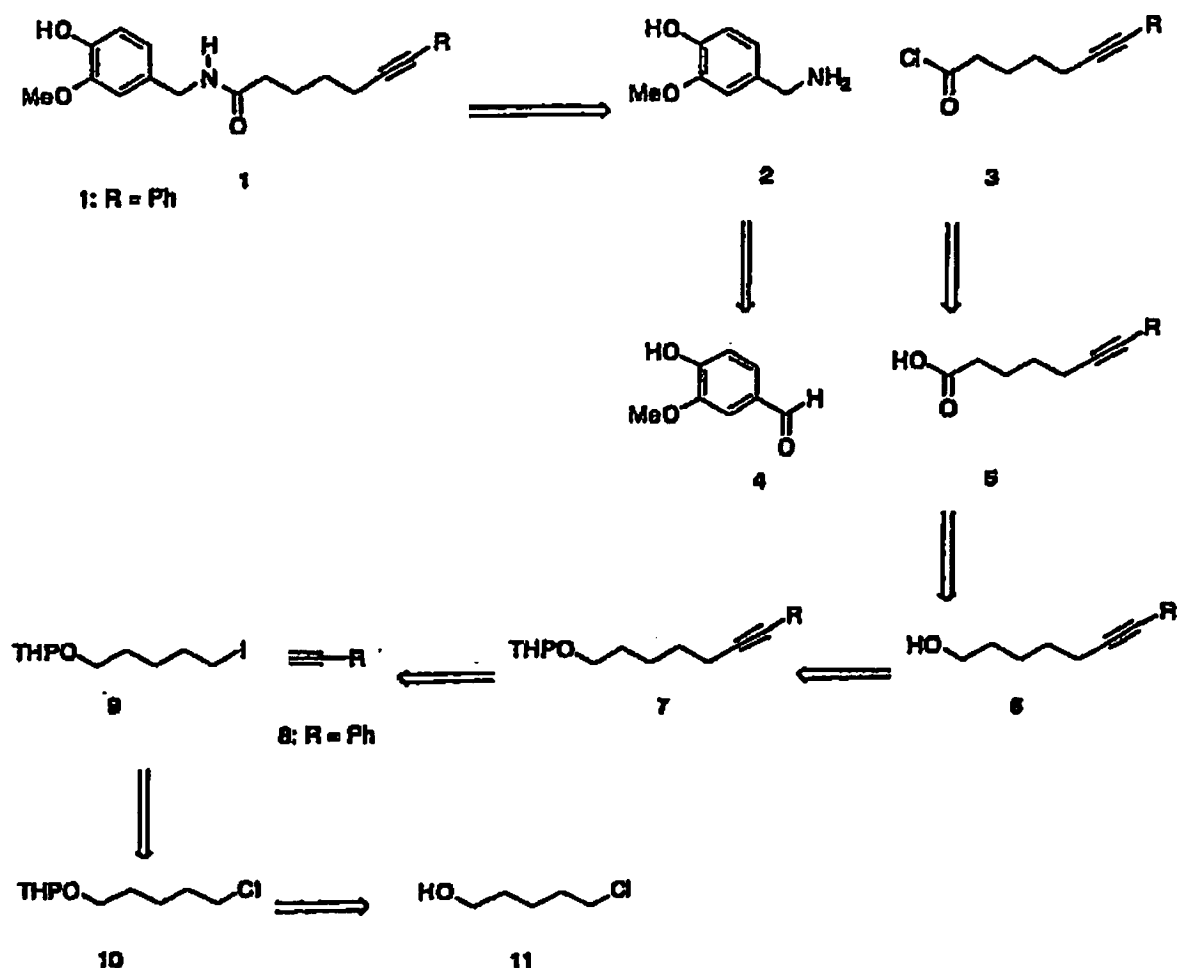


Diagramm 1. Retrosynthetische Analyse von Capsaicin Alkin Analoga

[0054] Die Synthesestrategie für Capsaicin Alkin Analoga ist allgemein im Bezug auf das Alkin-Ausgangsmaterial 8 (R = Aryl, Alkyl etc.). Durch Veränderung der R-Gruppe können unterschiedliche Capsaicin Alkin Analoga synthetisiert werden und dabei im Bezug auf die biologische Aktivität untersucht werden. Das erste Zielmolekül 1 (R = Ph) führt zu dem Alkin Phenylacetylen (8: R = Ph) und 4-Hydroxy-3-Methoxybenzaldehyd (Vanillin) (4) und 5-Chlor-1-pentanol (11) als Ausgangsmaterial. 4-Aminomethyl-2-methoxyphenol (Vanillylamin) (2) wurde aus Vanillin (4) wie in der Literatur⁶ beschrieben synthetisiert. 5-Chlor-1-pentanol (11) wurde zunächst als THP Ether durch die Verwendung von Standardreaktionsbedingungen^{10,11} geschützt. Der entsprechende THP Ether (10) wurde in Ausbeuten von 95% erhalten. Versuche einer Substitutionsreaktion (S_N2) mit Lithium-Phenylacetylid in THF ergaben nicht das gewünschte Produkt (7), da Lithium-Phenylacetylid als Base reagierte und eine HCl-Eliminierung (E_2) von 10 beobachtet wurde, mit dem Ergebnis, dass das entsprechende Alken das einzige sich bildende Produkt war. Natrium-Phenylacetylid ergab das gleiche Ergebnis. Das Problem wurde gelöst durch die Umwandlung von 10 in das entsprechende Iod Analogon 9 durch eine Finkelstein-Reaktion.¹¹⁻¹³ Nun verlief die Substitutionsreaktion sehr gut und das Alkin 7 wurde in Ausbeuten von 85% erhalten. Eine säurekatalysierte Entfernung der THP Schutzgruppe¹⁰ in 7 ergab den Alkohol 6 in nahezu quantitativer Ausbeute (97%). Eine modifizierte Brown's Chromsäureoxidation¹⁴ ergab die Carbonsäure 5 in Ausbeuten von 90%. 5 wurde dann mit Thionylchlorid umgesetzt und das entsprechende Säurechlorid 3 wurde in Ausbeuten von 85% erhalten. Die Kupplungsreaktion mit Säurechlorid (3) und Vanillylamin (2) ergab das Zielmolekül 7-Phenylhept-6-insäure-4-hydroxy-3-methoxybenzylamid (1) in Ausbeuten von 86%, welches nach dem Wissen der Erfinder niemals zuvor synthetisiert wurde. Die Erfinder schlagen Phenylcapsaicin als Trivialnamen für 1 vor.

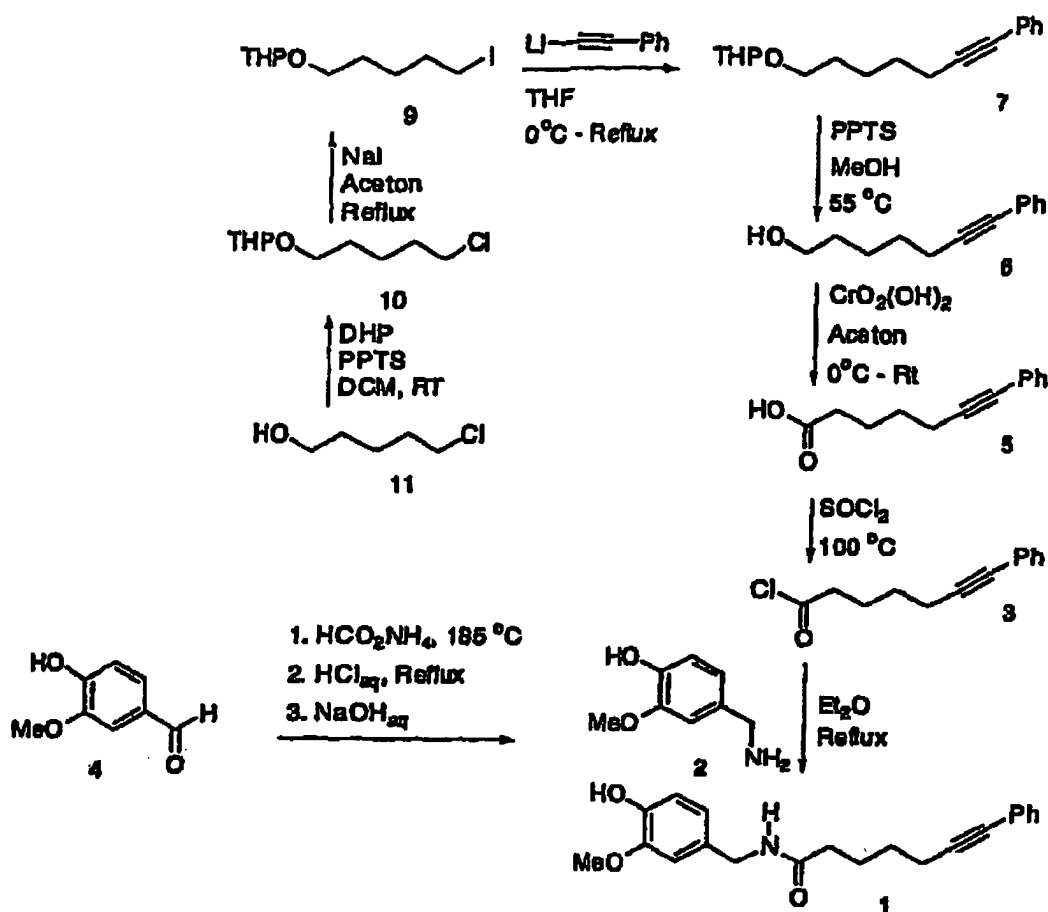


Diagram 2. Experimentelles

Allgemein:

[0055] Kernmagnetresonanzspektroskopie, NRM 300 MHz ^1H -NMR Spektren und 75 MHz ^{13}C -NMR Spektren wurden mit einem Varian 300 MHz Spektrometer gemessen. Tetramethylsilan (TMS) wurde als interner Standard verwendet. Die chemischen Verschiebungen für ^1H -NMR Spektren werden in ppm relativ zu TMS angegeben. ^{13}C -NMR Spektren werden in ppm relativ zu deuteriertem Chloroform (δ 76,9 ppm) angegeben. Dünnschichtchromatographie wurde auf Silikagelplatten der Firma Fluka (Silikagel/DC-Alufolien Silikagel mit Fluoreszenzindikator, Prod. Nr. 60778) durchgeführt. Die Punkte wurden mit ultraviolettem Licht, UV ($\lambda = 254$ nm) detektiert oder mit MOP Reagenz (Molybdat-Phosphorsäure (14g) in Ethanol (125 ml) oder CER-MOP Reagenz (Molybdat-Phosphorsäure (5 g), Cer(IV)Sulfat (2 g) und 98% H_2SO_4 (16 ml) in Wasser (180 ml)) durch Erhitzen der Silikagelplatte mit der Heißluftpistole entwickelt. Chemikalien wurden von Fluka, Sigma Aldrich, Acros, Merck und Lancaster geliefert. Wenn nötig, wurden Standardtrocknungsmethoden verwendet. Trockenes Tetrahydrofuran wurde mit Benzophenon-Ketyl-Natrium unter Argon hergestellt.

2-(5-Chlorpentyloxy)tetrahydro-2H-Pyran (10):

[0056] 5-Chlor-1-Pentanol (12,26 g, 0,1 mol) wurde in trockenem Dichlormethan (400 ml) gelöst. 3,4-Dihydro-2H-Pyran (12,62 g, 0,15 mol) und Pyridinium Toluol-4-Sulfonat (1,26 g, 5 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde magnetisch unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (150 ml) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dann mit Dichlormethan extrahiert (4×25 ml). Die vereinten Dichlormethanphasen wurden mit Wasser gewaschen (2×20 ml) und dann getrocknet (MgSO_4). Dichlormethan wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und führte zu 19,6 g (95%) eines blassgelben Öls. NRM zeigt ein reines Produkt an.

2-(5-Iodpentyloxy)tetrahydro-2H-Pyran (9):

[0057] Eine Lösung von 2-(5-Chlorpentyloxy)tetrahydro-2H-Pyran (10) (20,67 g, 0,1 mol) in trockenem Aceton (50 ml) wurde tropfenweise zu einer magnetisch gerührten Lösung von Natriumiodid (16,49 g, 0,11 mol) in

trockenem Aceton (150 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Natriumchlorid abfiltriert und das Aceton wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand, welcher noch Natriumchlorid enthielt, wurde in trockenem Pentan (200 ml) gelöst. Natriumchlorid wurde abfiltriert und das Pentan wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, man erhielt 26,2 g (88%) eines gelbbraunen Öls. NMR zeigt ein reines Produkt an.

2-(7-Phenylhept-6-inyloxy)tetrahydro-2H-Pyran (7):

[0058] BuLi (33,3 ml, 50 mmol, 1,5 M) wurde tropfenweise zu einer magnetisch gerührten Lösung von Phenylacetylen (5,11 g, 50 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (200 ml) bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Nachdem das gesamte BuLi zugegeben worden war, wurde die Reaktionsmischung bei 0°C für 30 Minuten gerührt. Eine Lösung von 2-(5-Iodpentyloxy)tetrahydro-2H-Pyran (9) (14,91 g, 50 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) wurde tropfenweise bei 0°C zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, um sie anschließend über Nacht zum Rückfluss zu erhitzen. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschicht-Chromatographie (TLC) verfolgt. Nachdem das gesamte Ausgangsmaterial umgesetzt worden war, wurden 300 ml Wasser zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Petrolether (Siedepunkt 40–60°C) extrahiert (6 × 50 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (4 × 25 ml) und getrocknet (MgSO₄). Der Petrolether wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, man erhielt 11,6 g (85%). NMR zeigte ein reines Produkt an und eine weitere Aufreinigung war deshalb nicht notwendig.

7-Phenylhept-6-in-1-ol (6):

[0059] Pyridinium Toluol-4-Sulfonat (0,75 g, 3 mmol) wurde zu einer magnetisch gerührten Lösung von 2-(7-Phenylhept-6-inyloxy)-tetrahydro-2H-pyran (7) (13,62 g, 50 mmol) in trockenem Methanol (300 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 55°C gerührt und der Reaktionsverlauf wurde mittels TLC verfolgt. Nachdem alle Ausgangsstoffe umgesetzt worden waren, wurde das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert und zum Rückstand wurden 200 ml Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Petrolether (Siedepunkt 40–60°C)/Et₂O 1:1 (5 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 × 20 ml) und getrocknet (MgSO₄). Die Destillation am Rotationsverdampfer führte zu 9,1 g (97%) eines gelben viskosen Öls. TLC und NMR zeigten ein reines Produkt an.

7-Phenylhept-6-insäure (5):

[0060] Brown's Chromsäureagenz (133 ml, 88 mmol, 0,66 M) wurde langsam tropfenweise in zu einer magnetisch gerührten Lösung von 7-Phenylhept-6-in-1-ol (6) (7,53 g, 40 mmol) in Aceton (400 ml) bei 0°C gegeben. Nachdem die Chromsäure zugegeben worden war, wurde die Reaktionsmischung für eine Stunde bei 0°C gerührt und dann bei Raumtemperatur bis zur Umsetzung der Ausgangsmaterialien, die durch TLC angezeigt wurde. Wasser (300 ml) wurde zugegeben und die wässrige Phase wurde dann mit Petrolether (Siedepunkt 40–60°C)/Et₂O 1:1 (6 × 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 × 25 ml) und getrocknet (MgSO₄). Die Destillation am Rotationsverdampfer führte zu 7,3 g (90%) eines blassgelben viskosen Öls, welches nach einiger Zeit kristallisierte. TLC und NMR zeigten ein reines Produkt an.

7-Phenylhept-6-inoylchlorid (3):

[0061] Eine magnetisch gerührte Mischung von 7-Phenylhept-6-insäure (5) (4,05 g, 20 mmol) und Thionylchlorid (7,14 g, 60 mmol) wurden für 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt (100°C). Überschüssiges Thionylchlorid wurde am Rotationsverdampfer entfernt, man erhielt 3,7 g (85%) eines braunen Öls. TLC und NMR zeigten ein reines Produkt an.

Vanillylamin (2):

[0062] Vanillylamin wurde im 100 mmol Maßstab synthetisiert wie in der Literatur beschrieben.⁶

7-Phenylhept-6-insäure-4-Hydroxy-3-Methoxybenzylamid (Phenylcapsaicin) (1):

[0063] Eine Lösung von 7-Phenylhept-6-inoyl Chlorid (3) (10 mmol, 2,21 g) in trockenem Et₂O (25 ml) wurde tropfenweise zu einer Suspension von Vanillylamin (2) (3,06 g, 20 mmol) in trockenem Et₂O (75 ml) unter Argon-Atmosphäre gegeben. Die Reaktionsmischung wurde zum Rückfluss erhitzt bis TLC anzeigt, dass die

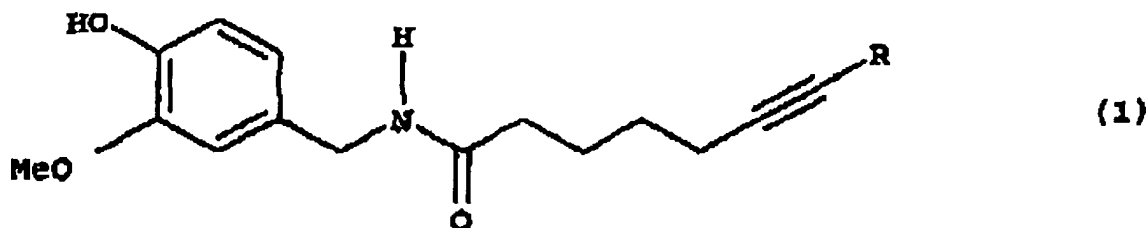
Ausgangsmaterialien umgesetzt worden war. Der Diethylether wurde an dem Rotationsverdampfer entfernt, man erhielt 2,9 g (86%) eines viskosen Öls, welches nach einiger Zeit kristallisierte. TLC und NMR zeigten ein reines Produkt an.

Quellenverzeichnis

- [1] A. Dray Biochem. Pharmacol. 1992, 44, 611.
- [2] M. J. Caterina, M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine, D. Julius, Nature 1997, 389, 816.
- [3] P. Holzer, Pharmacol. Rev. 1991, 43, 143.
- [4] T. R. LaHahn, R. W. Farmer, Proc. West. Pharmacol. Soc. 1983, 26, 145.
- [5] P. M. Gannet, D. L. Nagel, P. J. Reilly, T. Lawson, J. Sharpe, B. Toth, J. Org. Chem. 1988, 53, 1064.
- [6] Kaga, H., Miura M. and Kazuhiko, O. J. Org. Chem. 1989, 54, 3477.
- [7] K. Kobata, K. Yoshikawa, M. Kohashi, T. Watanabe, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 2789.
- [8] H. Kaga, K. Goto, T. Takahashi, M. Hino, T. Tokuhashi, K. Orito, Tetrahedron 1996, 52, 8451.
- [9] O. Dasse, A. Mahadevan, L. Han, B. R. Martin, V. Di Marzo, R. K. Razdan, Tetrahedron 2000, 56, 9195.
- [10] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, J. Org. Chem. 1977, 42, 3772.
- [11] K. J. Shea, L. D. Burke, J. Org. Chem. 1988, 53, 318.
- [11] H. Finkestein, Chem. Ber. 1910, 43, 1528
- [12] G. D. Branum, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 2055.
- [13] M. F. Sartori, Chem. Rev. 1951, 48, 237.
- [14] H. C. Brown, C. P. Garg, K. T. Liu, J. Org. Chem. 1971, 63, 387

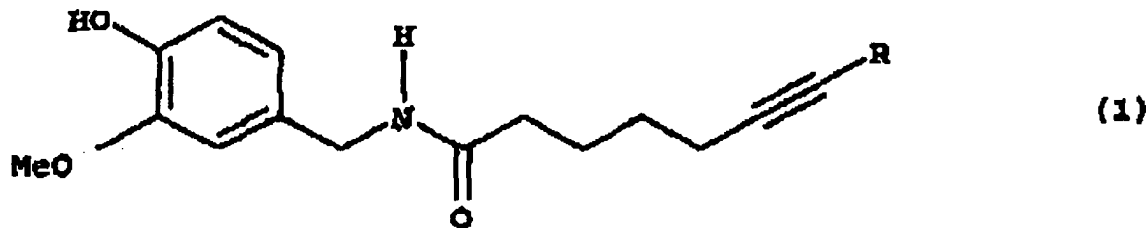
Patentansprüche

1. Eine Verbindung der allgemeinen Formel (1)

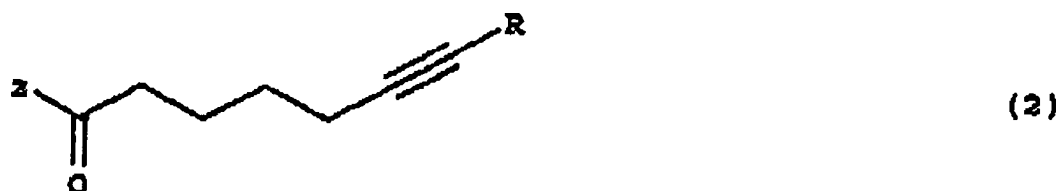


in welcher R Alkyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Phenyl oder Halogen ist und wenn dieser Substituent R eine Kohlenstoffkette umfasst, kann sie geradkettig oder verzweigt sein und darüber hinaus gegebenenfalls mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Allyl, Aryl, Alkoxy, Aryloxy, Alkanoyl, Aroyl, Aminoalkylthio, Arylthio, Cyano, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Trifluormethyl substituiert sein.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, ist.
3. Verbindung nach Anspruch 2, worin R Isopropyl ist.
4. Verbindung nach Anspruch 2, worin R C₄-Alkyl ist.
5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R Phenyl ist.
6. Ein Verfahren zur Herstellung von einer Verbindung der Formel (1)



welches umfasst das Reagieren einer Carbonsäure oder eines Carbonsäurederivates der Formel (2)

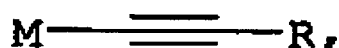


in welcher z Cl, OH, R¹O, NR¹₂ ist und R¹ Alkyl ist und R wie in Anspruch 1 definiert ist mit einem Vanillylamin der Formel (3)



um ein Capsaicin-Derivat der Formel (1) herzustellen.

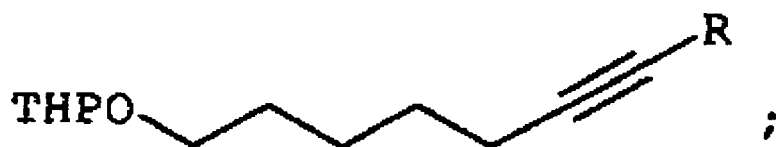
7. Verfahren nach Anspruch 6, worin die Verbindung der Formel (2) hergestellt wird durch die Schritte:
– Reagieren einer Acetylenverbindung der Formel



in welcher M Li, Na, K, EtMgBr ist
mit einem geschützten 5-Chlor-1-pentanol der Formel



um einen geschützten Acetylenalkohol der Formel



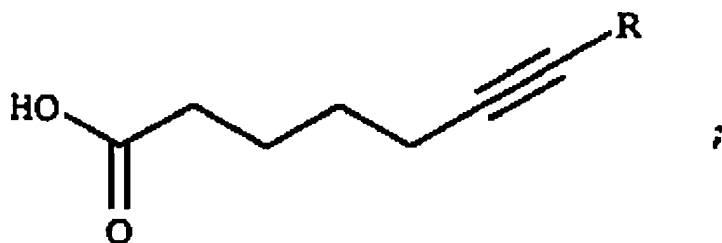
herzustellen;

– Entfernen der Schutzgruppe aus dieser Verbindung, um die freien Acetylenalkoholverbindung der Formel



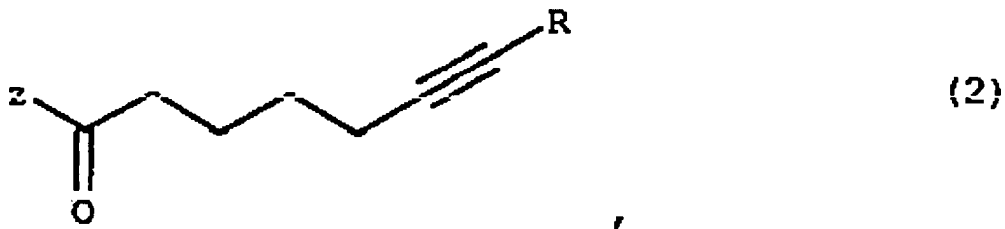
herzustellen;

– Oxidieren dieser Verbindung, um eine Acetylen-carbonsäure der Formel

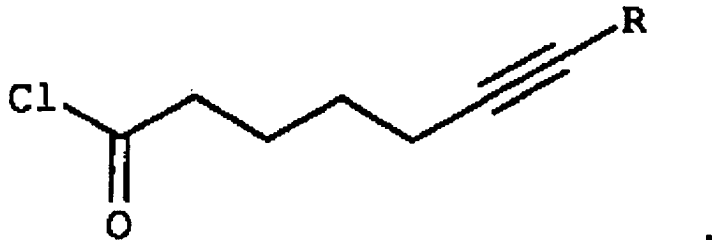


herzustellen; und

– gegebenenfalls Umwandeln der Carbonsäure in ein Carbonsäurederivat der Formel (2)



in welcher Z wie in Anspruch 2 mit der Ausnahme von OH definiert ist, vorzugsweise ein Säurechlorid der Formel



8. Verwendung einer Verbindung der Formel (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung einer einen Mikroorganismus abwehrenden Zusammensetzung.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (1) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Farbstoffen oder Beschichtungen.

10. Farbstoff oder Beschichtung, enthaltend eine Verbindung der Formel (1).

11. Verwendung einer Farbe oder Beschichtung gemäß Anspruch 10 auf Schiffe, Marineeinrichtungen, Holz oder Küstenvorlandvorrichtungen.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Fig. 1

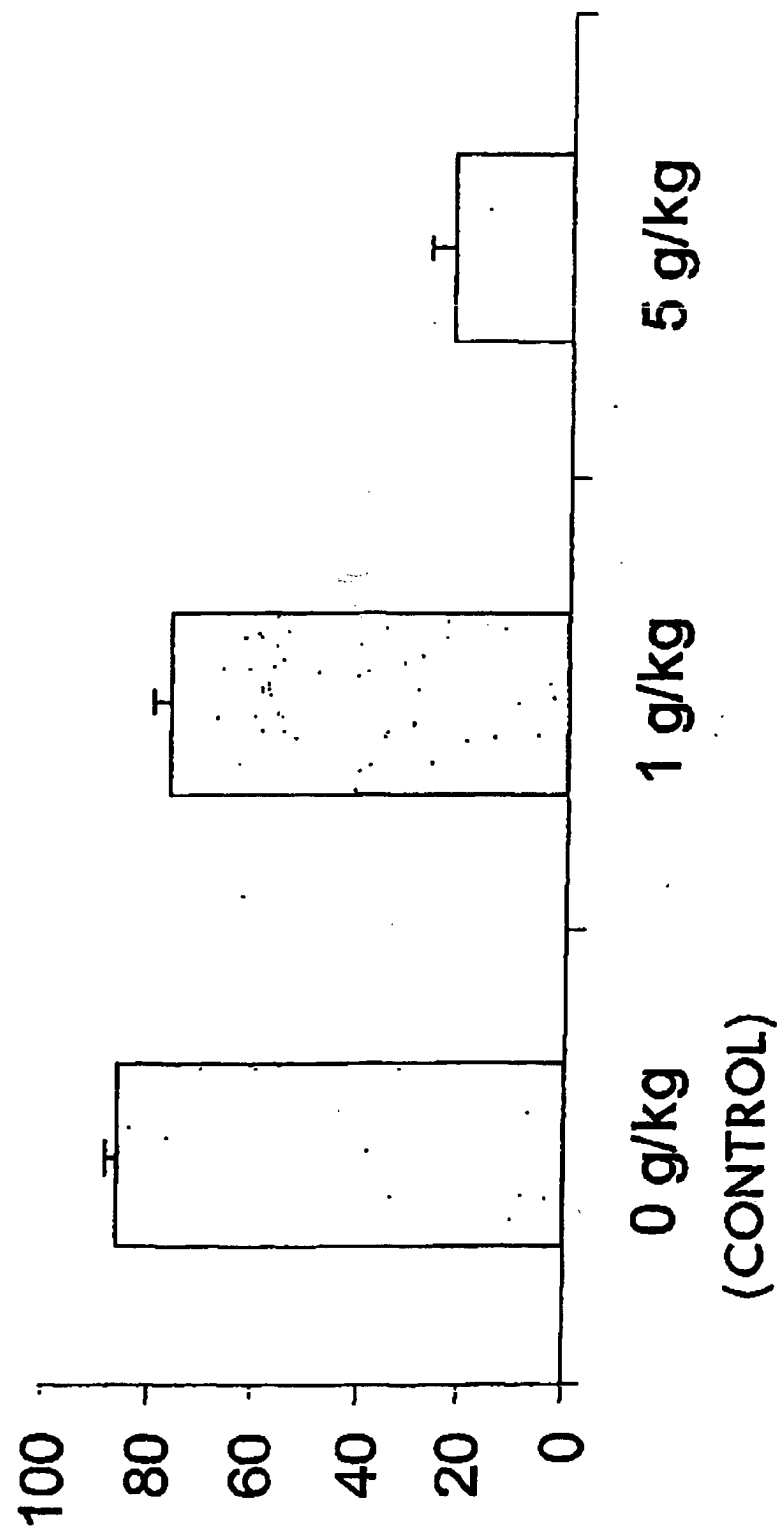
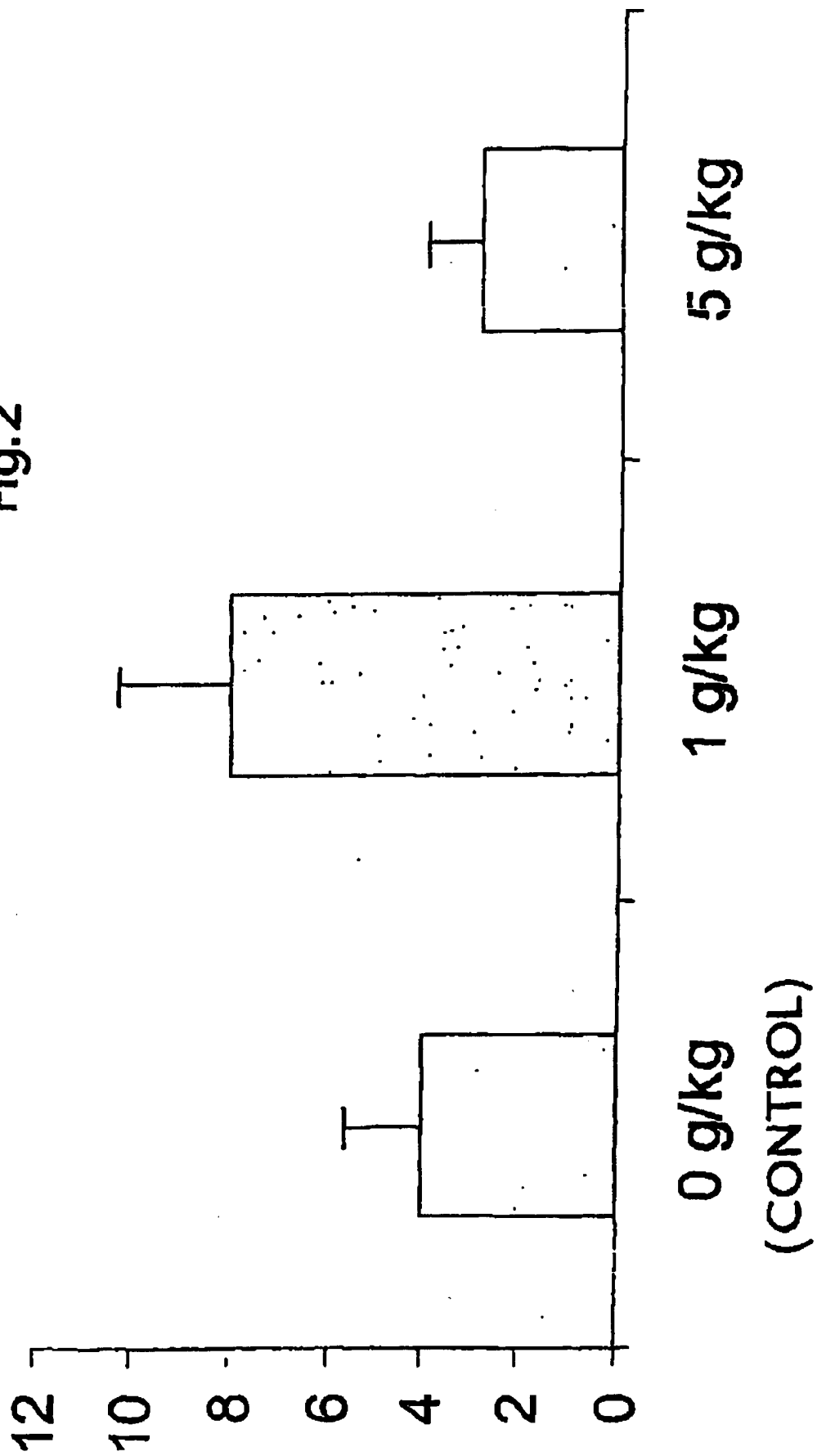
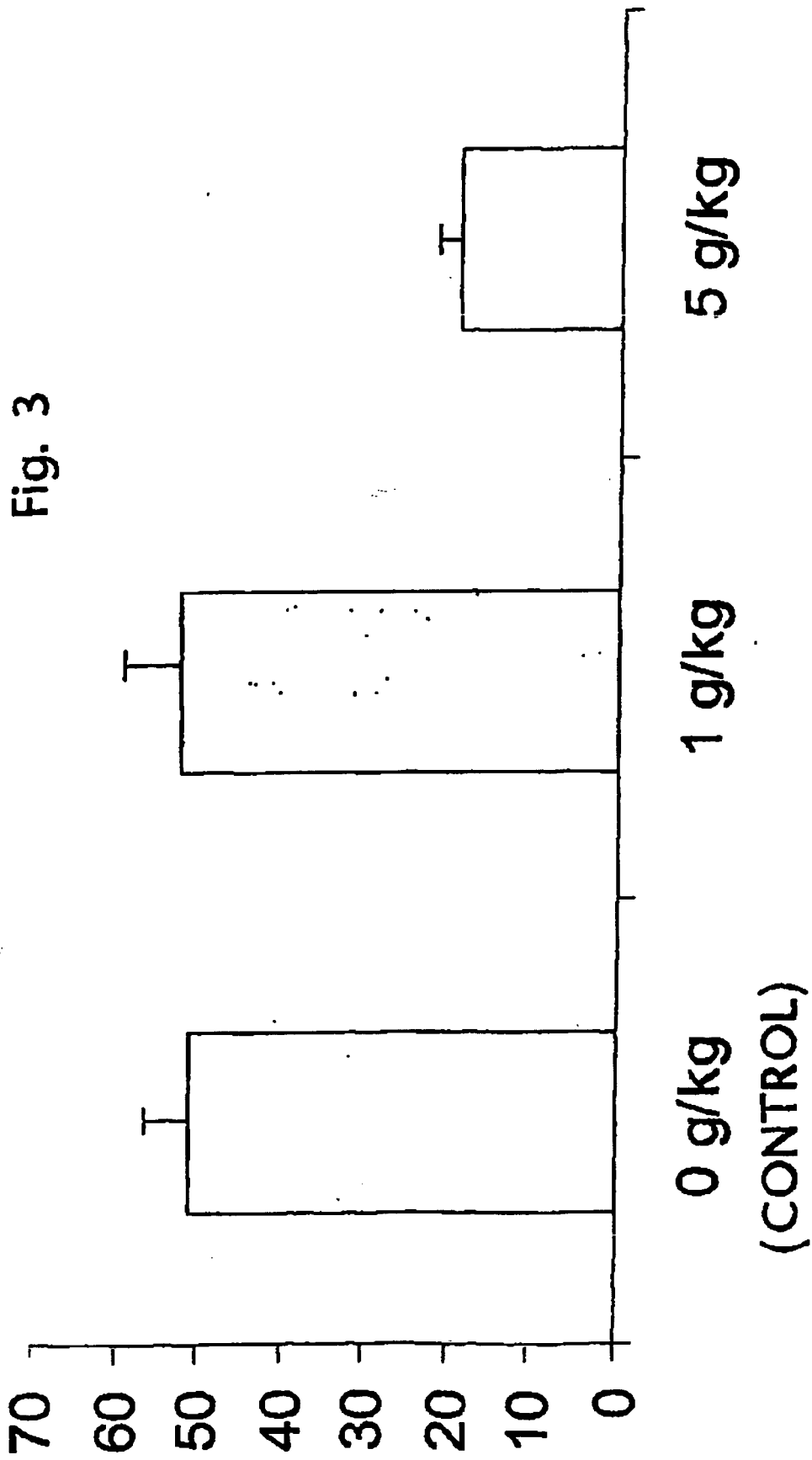


Fig.2





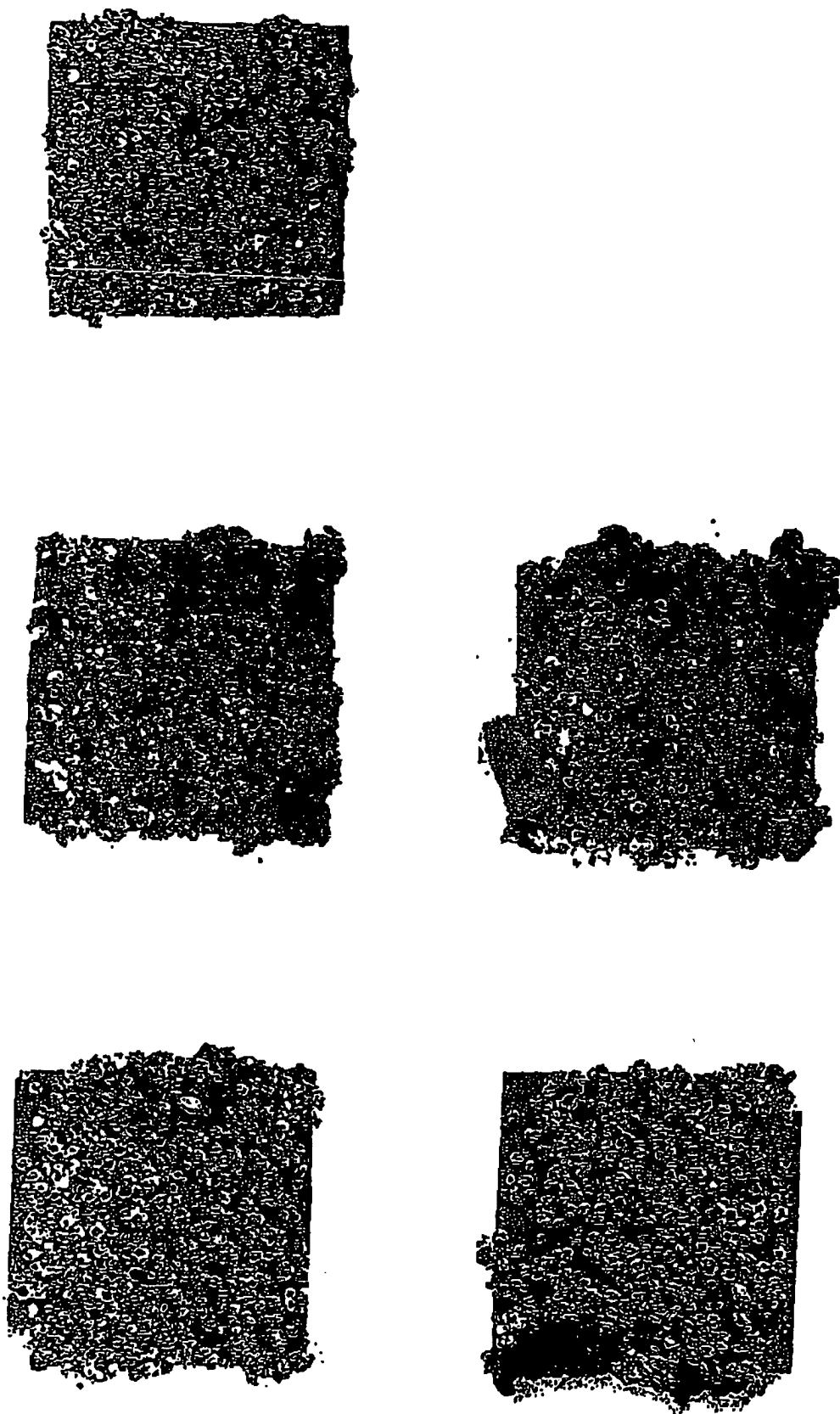


Fig.4

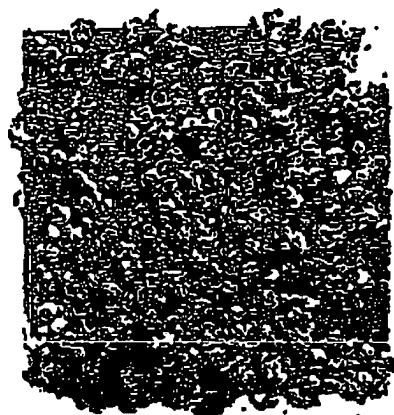
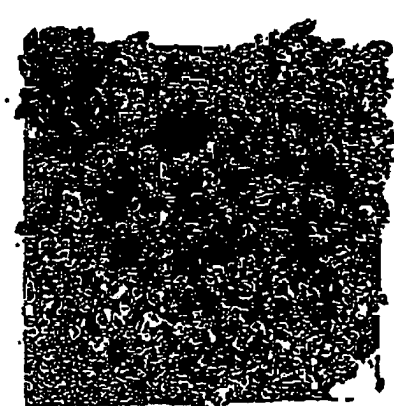


Fig.5



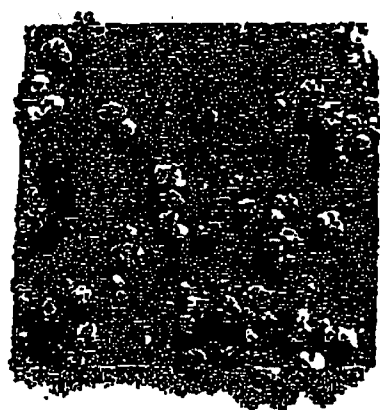
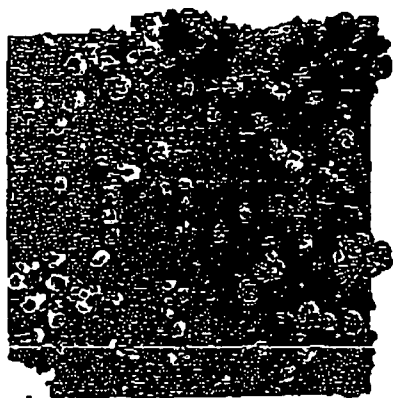


Fig.6

