

(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
2. Juli 2009 (02.07.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/080446 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 263/18 (2006.01) C07D 317/72 (2006.01)
C07D 263/52 (2006.01) A23L 1/27 (2006.01)
C07D 317/34 (2006.01) A23L 1/305 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/066525

(22) Internationales Anmeldedatum:

1. Dezember 2008 (01.12.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2007 062 199.1

21. Dezember 2007 (21.12.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **EVONIK DEGUSSA GMBH** [DE/DE]; Rellinghauser Strasse 1-11, 45128 Essen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KOBLER, Christoph** [DE/DE]; Hochstr. 20, 63755 Alzenau (DE). **ROTH, Philipp** [DE/DE]; Am Laubersberg 17, 63456 Hanau (DE). **WECKBECKER, Christoph** [DE/DE]; August-Imhof-Str. 25, 63584 Gründau-Lieblos (DE). **HUTHMACHER, Klaus** [DE/DE]; Lärchenweg 18, 63571 Gelnhausen (DE).

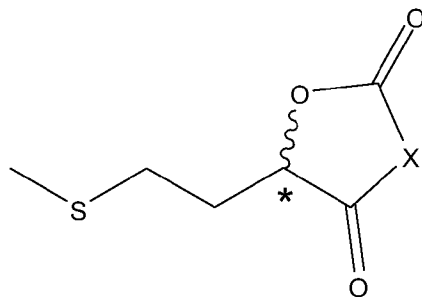
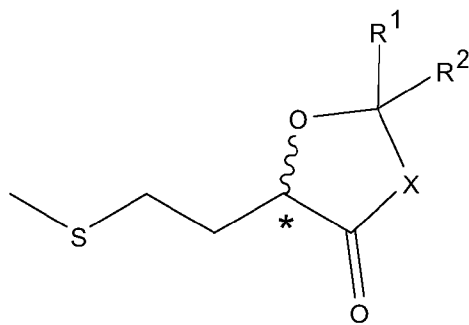
(74) Gemeinsamer Vertreter: **EVONIK DEGUSSA GMBH**; DG-IPM-PAT, Postcode 84/339, Rodenbacher Chaussee 4, 63457 Hanau (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 2-METHYLTHIOETHYL-SUBSTITUTED HEYRROCYCLES AS FEED ADDITIVES

(54) Bezeichnung: 2-METHYLTHIOETHYL-SUBSTITUIERTE HETEROCYCLLEN ALS FUTTERMITTELADDITIVE



(57) Abstract: The object of the invention is a chemical compound of the general formula (I) or (II), where X = O or NR and R = H, an optionally branched C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cycloalkyl, aryl, in particular phenyl, or aralkyl, in particular benzyl, and where R¹, R² are the same or different and are H, an optionally branched C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cycloalkyl, allyl, aryl, in particular phenyl, or aralkyl, in particular benzyl, or R¹ and R² together alternatively are a C₁-C₆-alkyl-substituted C₂ to C₆ alkylene group, the use of said compound for the nutrition of farm animals, as well as a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist eine chemische Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (II), wobei X = O oder NR ist und R = H, ein ggf. verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aryl, insbesondere Phenyl, oder Aralkyl, insbesondere Benzyl, ist und wobei R¹, R² gleich oder verschieden ist und jeweils H, ein ggf. verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Allyl-, Aryl, insbesondere Phenyl, oder Aralkyl, insbesondere Benzyl, oder R¹ und R² zusammen eine ggf. C₁-C₆-alkylsubstituierte C₂- bis C₆-Alkylengruppe ist, deren Verwendung zur Ernährung von Nutztieren, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

WO 2009/080446 A1



LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

2-Methylthioethyl-substituierte Heterocyclen als Futtermitteladditive

Einleitung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-methylthioethyl-substituierte Heterocyclen und deren Derivate sowie deren Herstellung und deren Verwendung als Futtermitteladditive, insbesondere für die Ernährung von Nutztieren, wie z.B. Hühnern, Schweinen, Wiederkäuern, aber auch von Fischen und
10 Krustentieren (Meerestieren).

Stand der Technik

Essentielle Aminosäuren wie Methionin, Lysin oder Threonin sind als Futtermitteladditive sehr wichtige Bestandteile der Tierernährung. Deren Supplementierung ermöglicht zum
15 einen ein schnelleres Wachstum der Tiere, zum anderen aber auch effizientere Verwertung des Futters. Dies stellt einen großen wirtschaftlichen Vorteil dar. Die Märkte für Futtermitteladditive sind von großer industrieller und wirtschaftlicher Bedeutung. Zudem sind sie starke Wachstumsmärkte, was nicht zuletzt auf die steigende Bedeutung von
20 Ländern wie beispielsweise China und Indien zurückzuführen ist.

Aus WO 2004008874 ist unter anderem bekannt, dass Methionin (2-Amino-4-methylthiobuttersäure) für vielen Tierarten die
25 erste limitierende Aminosäure darstellt. So ist beispielsweise bei Milchkühen die effiziente Milchproduktion hinsichtlich der Menge und Qualität sehr stark von einer ausreichenden Zufuhr von Methionin abhängig. Der Methioninbedarf von Hochleistungsmilchkühen kann dabei nicht durch das im Pansen gebildete Mikrobeneiweiß bzw. durch im Pansen
30 nicht abgebautes Eiweiß aus dem Futter gedeckt werden (Graulet et al., *J. Animal and Feed Sciences* (2004), 269). Es ist daher vorteilhaft, Methionin dem Futter zu supple-

mentieren, um die Wirtschaftlichkeit der Milchproduktion und die Qualität der Milch zu erhöhen.

Bei monogastrischen Tieren wie z.B. Geflügel und Schweinen
5 wird üblicherweise D,L-Methionin und das Methionin-Hydroxy-
Analog (MHA), mit der chemischen Bezeichnung D,L-2-Hydroxy-
4-methylthiobuttersäure (HMB), als Futtermitteladditiv ver-
wendet. Dadurch wird die verfügbare Menge an L-Methionin im
Organismus erhöht, die dann dem Tier zum Wachstum zur Ver-
10 fügung stehen kann.

Im Gegensatz dazu ist die Supplementierung des Futters mit
Methionin bei Wiederkäuern nicht effektiv, da die Hauptmen-
ge im Pansen (Rumen) der Wiederkäuer durch Mikroben abge-
baut wird. Aufgrund dieses Abbaus gelangt daher nur ein
15 Bruchteil des zugeführten Methionins in den Dünndarm des
Tiers, wo im Allgemeinen die Absorption des Methionins ins
Blut erfolgt.

In WO 99/04647 wird die Verwendung von MHA für Wiederkäuer
beschrieben. Darin wird behauptet, dass MHA nur zum Teil im
20 Pansen abgebaut wird und daher mindestens 20-40% des
supplementierten MHAs nach Absorption im Dünndarm in den
Stoffwechsel gelangen können. In zahlreichen anderen Publi-
kationen wird dagegen die Wirkungsweise von MHA beim Wie-
derkäuer unterschiedlich diskutiert. So wird beispielsweise
25 in WO 200028835 beschrieben, dass MHA nur dann den Pansen
erfolgreich passieren und schlussendlich zur Absorption in
den Dünndarm gelangen kann, wenn MHA in sehr großen Mengen
von 60-120g/Tag/Tier verabreicht wird. Dadurch ist jedoch
eine Wirtschaftlichkeit nicht mehr gegeben.

30 Damit dem Wiederkäuer Methioninprodukte wie D,L-Methionin
bzw. *rac*-MHA mit hoher Effizienz zur Verfügung stehen, muss
eine vor dem Pansenabbau geschützte Form eingesetzt werden.
Die Herausforderung ist hierbei, ein geeignetes Methio-

ninprodukt aufzufinden, das dem Methionin eine möglichst hohe Pansenstabilität verleiht und trotzdem eine hohe und effiziente Absorption des Methionins im Darm gewährleistet. Dabei gibt es mehrere Möglichkeiten, dem D,L-Methionin oder
5 *rac*-MHA diese Eigenschaften zu verleihen:

a) Physikalischer Schutz:

Durch Anbringung einer geeigneten Schutzschicht bzw. Verteilung des Methionins in einer Schutzmatrix kann eine hohe Pansenstabilität erreicht werden. Dadurch kann das Methionin
10 den Pansen praktisch ohne Verlust passieren. Im weiteren Verlauf wird die Schutzschicht dann z. B. im Labmagen durch saure Hydrolyse geöffnet oder entfernt und das freiwerdende Methionin kann dann im Dünndarm vom Tier absorbiert werden. Die Schutzschicht bzw. -matrix kann aus einer Kombination
15 von mehreren Substanzen wie z.B. Lipiden, anorganische Materialien und Kohlenhydraten bestehen. Beispielsweise folgende Produktformen sind kommerziell erhältlich:

- i) Met-Plus™ von Nisso America ist ein lipidgeschütztes Methionin mit einem D,L-Methioningehalt von 65%. Die
20 Schutzmatrix besteht aus den Calciumsalzen langkettiger Fettsäuren wie z.B. Laurinsäure. Als Konservierungsstoff dient butyliertes Hydroxytoluol.
- ii) Mepro[®]n M85 von Degussa AG ist ein kohlenhydratgeschütztes Methionin, das einen Kern aus D,L-Methionin,
25 Stärke und Stearinsäure besitzt. Als Schutzschicht wird Ethylcellulose verwendet. Das Produkt hat einen Gehalt von 85% D,L-Methionin.
- iii) Smartamine™ M von Adisseo ist ein polymergeschütztes Methionin. Die Pellets enthalten neben Stearinsäure
30 mind. 70% D,L-Methionin. Die Schutzschicht enthält Vinylpyridin-Styrol-Copolymer.

Obwohl der physikalische Schutz den mikrobiellen Abbau des Methionins im Pansen verhindert und dadurch die Zufuhr und

Verwertung von Methionin im Tier erhöht werden kann, gibt es einige gravierende Nachteile.

Die Herstellung bzw. die Beschichtung von Methionin stellt meist ein technisch kompliziertes und aufwendiges Verfahren dar und ist daher teuer. Zudem kann die oberflächliche Beschichtung der fertigen Pellets leicht durch mechanische Belastung und Abrieb während der Futterverarbeitung beschädigt werden, was zur Verminderung bzw. bis zum vollständigen Verlust des Schutzes führen kann. Deshalb ist es auch nicht möglich, die geschützten Methioninpellets in ein größeres Mischfutterpellet zu verarbeiten und neu zu pelletieren, da dadurch wiederum die schützende Schicht durch die mechanische Beanspruchung aufbrechen würde. Dies schränkt die Verwendung solcher Produkte stark ein, da die Mischfutterpelletierung eine weit verbreitete Methode der Futterverarbeitung darstellt.

b) Chemischer Schutz:

Eine erhöhte Pansenstabilität von Methionin kann neben den rein physikalischen Schutzmöglichkeiten auch durch Modifikation der chemischen Struktur, beispielsweise durch Veresterung der Carbonsäuregruppe, erreicht werden. Zurzeit sind folgende Produkte kommerziell erhältlich oder in der Literatur beschrieben:

i) Methioninester wie z.B. D,L-tert-Butylmethionin: Die Ester wurden getestet und zeigten nur eine moderate Pansenstabilität (Loerch und Oke; „Rumen Protected Amino Acids in Ruminant Nutrition“ in „Absorption and Utilization of Amino Acids“ Vol. 3, 1989, 187-200, CRC Press Boca Raton, Florida). Für D,L-tert-Butylmethionin wurde dagegen in WO 0028835 eine Biowertigkeit von 80% veröffentlicht.

ii) Metasmart™ von Adisseo ist der racemische iso-Propylester von MHA (HMBi). Diese Verbindung wird auch unter dem Trademark „Sequent“ von der amerikanischen Firma

Novus vermarktet. In WO 00/28835 wurde eine Biowertigkeit von mindestens 50% für HMBi bei Wiederkäuern veröffentlicht. Dabei spielt vor allem die überraschend schnelle Absorption des hydrophoben HMBi's über die Pansenwand eine entscheidende Rolle. Der Ester kann dann im Blut zu MHA hydrolysiert und nach Oxidation und anschließender Transaminierung zum L-Methionin umgewandelt werden. Im Patent EP 1358805 wurde eine vergleichbare Biowertigkeit für HMBi publiziert. Bei diesen Untersuchungen war HMBi auf einem porösen Träger aufgebracht. In einer weiteren Veröffentlichung wurde von der Europäischen Kommission berichtet, dass wiederum ca. 50% HMBi über die Pansenwand absorbiert werden (European Commission: Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the Use of HMBi; 25 April 2003). Graulet et al. veröffentlichte 2004 im Journal of Animal and Feed Science (269), dass durch die lipophilen Eigenschaften der *iso*-Propylgruppe von HMBi eine bessere Diffusion über die Pansenwand ermöglicht wird.

Zur Herstellung von HMBi sind zwei verschiedene Verfahren veröffentlicht worden. So kann HMBi entweder direkt in einer Stufe aus dem entsprechenden Cyanhydrin (WO 00-59877) dargestellt werden. Die Veresterung zum *iso*-Propylester erfolgt dabei *in situ*, ohne zuvor MHA isolieren zu müssen. Ein anderes Verfahren verestert dagegen reines MHA mit *iso*-Propanol (WO 01-58864 und WO 01-56980). In beiden Fällen wird zur Synthese Blausäure verwendet, die teuer ist und zudem ein großes Gefahrenpotenzial in sich birgt.

Auch der Bereich des Aquafarming (Food and Agriculture Organization of the United Nation (FAO) Fisheries Department „State of World Aquaculture 2006“, 2006, Rome. International Food Policy Research Institute (IFPRI) „Fish 2020: Supply and Demand in Changing Markets“, 2003, Washington, D.C.) hat in den letzten Jahren vermehrt an Bedeutung gewonnen. Die Aufzucht von genießbaren Salz- und Süßwassertieren, insbesondere von Fischen und Krustentieren erforder-

dert ebenfalls besondere Produktformen für die Versorgung mit Methionin.

Die Versorgung von Fischen und Krustentieren, die kommerziell in Aquakulturen gehalten werden, erfordert eine entsprechend geschützte Produktform, zum einen, damit das Produkt während der Fütterung in der wässrigen Umgebung hinreichend stabil bleibt und zum anderen, damit das schließlich vom Tier aufgenommene Methionin-Produkt im tierischen Organismus optimal verwertet werden kann.

10 **Aufgabe der Erfindung**

Eine generelle Aufgabe war es, ein Futtermittel bzw. einen Futtermittelzusatzstoff in der Tierernährung auf Basis neuer Methioninersatzstoffe bereitzustellen.

Vor dem Hintergrund der Nachteile des Standes der Technik war es vor allem die Aufgabe, ein chemisch geschütztes Methioninprodukt für Nutztiere bereitzustellen. Insbesondere sollte dieses Produkt pansenstabil sein zur Verwendung für Wiederkäuer, im speziellen für Milchkühe. Auch sollte das Produkt möglichst geeignet sein zur Verwendung bei der Ernährung von Fischen und Krustentieren in Aquakulturen. Auf diese Weise sollte den Tieren neben D,L-Methionin und MHA eine weitere effiziente Methioninquelle zur Verfügung gestellt werden, welche möglichst die Nachteile der bekannten Produkte nicht oder nur in verringertem Umfang aufweist.

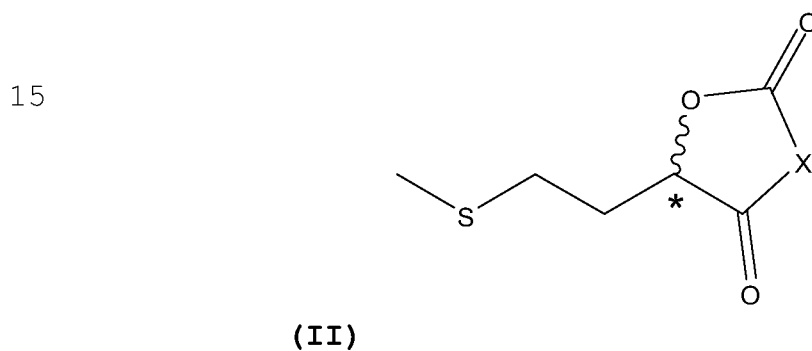
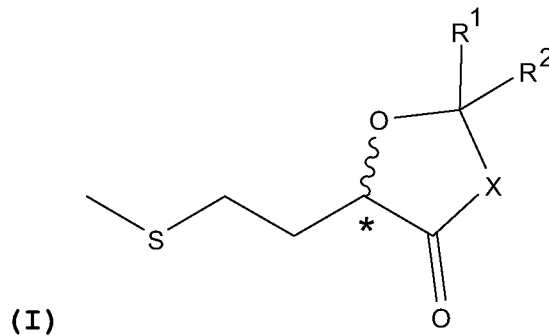
Eine weitere Aufgabe war es, ein Futtermittel bzw. einen Futtermittelzusatzstoff mit sehr hoher Biowertigkeit aufzufinden, das gute Handhabbarkeit und Lagerfähigkeit sowie Stabilität unter den üblichen Bedingungen der Mischfutterverarbeitung, insbesondere der Pelletierung aufweisen sollte. Im Falle der Wiederkäuer hätte ein solches Produkt den Vorteil einer deutlich einfacheren und standardisierten Mischfutterverarbeitung/-bereitstellung, so dass damit die

Wirtschaftlichkeit aber auch die Qualität der Milchproduktion erhöht würde.

Beschreibung der Erfindung

Gelöst werden diese sowie weitere nicht explizit genannte
 5 Aufgaben, die jedoch aus den hierin diskutierten Zusammenhängen ohne weiteres ableitbar oder erschließbar sind durch die erfindungsgemäßen heterocyclischen Verbindungen und deren Derivate gemäß Formel **I** bzw. Formel **II** insbesondere deren Verwendung als Futtermittel, vorzugsweise für Hühner,
 10 Schweine, Wiederkäuer, Fische und Krustentiere.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine chemische Verbindung der allgemeinen Formel (**I**) oder (**II**),



wobei X = O oder NR ist und R = H, ein ggf. verzweigtes C₁-
 20 C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aryl, insbesondere Phenyl, oder
 Aralkyl, insbesondere Benzyl, ist und wobei R¹, R² gleich
 oder verschieden ist und jeweils H, ein ggf. verzweigtes
 C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Allyl-, Aryl, insbesondere
 Phenyl, oder Aralkyl, insbesondere Benzyl, oder R¹ und R²

zusammen eine ggf. C₁-C₆-alkylsubstituierte C₂- bis C₆-Alkylengruppe ist.

Die Vorteile der Verbindung **I** liegt z.B. darin, dass sie für R¹, R² = H bzw. = Niedrigalkylrest wie Methyl, Ethyl, *n*-Propyl flüssige, wasserklare, farblose Komponenten darstellen. Zum anderen sind die Komponenten der Formel **I** frei von dimeren und oligomeren Nebenprodukten ganz im Gegensatz zur kommerziell erhältlichen 2-Hydroxy-4-methylthioethylbuttersäure (MHA-Monomer). Diese steht im Gleichgewicht mit ihren dimeren und höheren oligomeren Estern (Kondensationsprodukte), welche eine deutlich niedrigere Bioverfügbarkeit als MHA-Monomer oder D,L-Methionin selbst aufweisen. MHA wird daher ähnlich wie die analoge Milchsäure als 88proz. wässrige Lösung in den Handel gebracht, um das Gleichgewicht in Richtung des gewünschten Monomers zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Komponenten müssen hingegen nicht mit Wasser verdünnt werden, so dass der reine Wirkstoff zur Verfügung steht. Darüberhinaus sind sie leicht destillierbar, besonders im Fall von R¹, R² = H, Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, so dass auf eine technisch einfach durchführbare Weise eine fast 100%ige Reinheit dieser neuen Stoffe erreicht werden kann, was einen außerordentlichen verfahrenstechnischen und damit auch wirtschaftlichen Vorteil darstellt.

Die flüssigen Verbindungen **I** bzw. **II**, jeweils mit X = O, können direkt als Flüssigfuttermittelzusatzstoff verwendet werden, was für bestimmte Anwendungen Vorteile bietet, insbesondere dann, wenn in Mischfutterbetrieben Flüssigdosiersysteme für sogenannte Mikrokomponenten bereits vorhanden sind. Wahlweise können diese Komponenten jedoch auch auf feste Träger aufgebracht werden, die anorganischer oder organischer Natur sein können und futtermitteltauglich sein sollten und so auf einfache Weise ein fester Futtermittelzusatzstoff erzeugt werden, der dort, wo nur Feststoffdosiersysteme zur Verfügung stehen, genauso leicht gehandhabt

werden kann, wie z.B. D,L-Methionin als klassisches festes Futtermitteladditiv.

Solche anorganischen Träger können sein Kieselsäuren, wie z.B. Sipernat von Evonik-Degussa, oder Silikate, sowie Aluminiumoxide oder Zeolithe, z.B. Calcium-, Natrium- oder Natriumaluminiumsilikat, oder Metallcarbonate wie Magnesium-, Calcium- oder Natriumcarbonat, einzeln oder in Mischung zweier oder mehrerer derartiger Trägerstoffe.

Solche organischen Träger können beispielsweise sein Alginate, Stearate, Stärken und Gummis. Bevorzugt sind Calcium-, Natrium- oder Aluminiumalginat, Calcium- oder Natriumstearat, Maisstärke oder Gummi arabicum einzeln oder in Mischung zweier oder mehrerer derartiger Trägerstoffe.

Auf diese Weise kann auch gezielt eine niedrigere Konzentration als 100 % der erfindungsgemäßen Komponente eingestellt werden, sofern dies erwünscht ist.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel **I** bei denen X = O ist, da diese sowohl Acetale als auch Ester darstellen und hier bei der Hydrolyse im Organismus direkt monomeres MHA entsteht, welches anschließend verstoffwechselt werden kann. Dabei wird gleichzeitig die entsprechende Carbonylverbindung $R^1R^2C=O$ freigesetzt.

Bevorzugt sind hier Verbindungen der Formel **I**, bei denen R^1 und R^2 jeweils ein ggf. verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl ist. Aus physiologischen Gründen ist hier die Verbindung **4** mit $R^1=R^2=CH_3$ besonders bevorzugt, da bei der MHA-Freisetzung lediglich Aceton entsteht, das physiologisch unbedenklich ist. Aufgrund der geringen Konzentration von typischerweise 0,1 bis 0,5 Gew.% Methioninäquivalent im Mischfutter sind aber auch andere Reste R^1, R^2 bzw. die bei Hydrolyse zum MHA entsprechend freigesetzten Carbonylverbindungen vertretbar.

Weiter bevorzugt sind deshalb die Verbindung **2** (vgl. Beispiele), mit $R^1 = R^2 = H$ und Verbindung **6** mit $R^1 = H$ und R^2

= *tert*-Butyl. Auch Verbindung **I** mit $X = O$ und $R^1 = H$, $R^2 =$ Phenyl ist hier bevorzugt, da bei deren Hydrolyse Benzaldehyd entsteht, der auch in pflanzlichen Produkten wie Bittermandeln vorkommt. Bei der Hydrolyse von **2** entsteht als
5 Carbonylverbindung Formaldehyd, der leicht zu Formiat weiteroxidiert wird, welches selbst als Futtereinsatzstoff Bedeutung hat.

Ebenfalls noch bevorzugt ist eine Verbindung **7** der allgemeinen Formel **I**, bei der R^1 und R^2 zusammen = $(CH_2)_5$ ist, so dass bei deren Hydrolyse Cyclohexanon freigesetzt wird.
10

Bevorzugte Verbindungen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind jedoch auch Verbindungen der Formel **I** bei denen $X = NH$ ist. Bei deren Hydrolyse wird neben der entsprechenden
15 Carbonylverbindung $R^1R^2C=O$ gleichzeitig Ammoniak freigesetzt. Dieser Ammoniak stellt genau das molare NH_3 -Äquivalent dar, das im Organismus für den Metabolismus der erfindungsgemäßen Verbindung **II** zur Aminosäure Methionin gebraucht wird.

Hierbei bevorzugt ist Verbindung **I** bei der $X = NH$ und $R^1 = R^2 = H$ ist. Bei deren Hydrolyse entsteht als Carbonylverbindung Formaldehyd, der leicht zu Formiat weiteroxidiert
20 wird, welches selbst als Futtereinsatzstoff Bedeutung hat.

Auch bevorzugt ist Verbindung **12** bei der $R^1 = H$ und $R^2 =$ Phenyl ist. Bei deren Hydrolyse entsteht als Carbonylverbindung Benzaldehyd, der natürlicher Bestandteil von Bittermandeln ist.
25

Auch bevorzugt sind Verbindungen der Formel **I** mit $X = NH$, die dadurch gekennzeichnet sind, dass R^1 und R^2 jeweils ein
30 ggf. verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl ist.

Hierbei ganz besonders bevorzugt ist Verbindung **10**, bei der $R^1 = R^2 = CH_3$ ist und bei deren Hydrolyse lediglich NH_3 und Aceton freigesetzt werden.

Aber auch die Verbindung **13** mit $R^1 = CH_3$ und $R^2 = C_2H_5$ und
5 die Verbindung **14** mit R^1 und R^2 zusammen $= (CH_2)_5$ sind
neue, interessante Futtermittelleinsatzstoffe.

Darüberhinaus wurde die Verbindung **8** gefunden mit der Formel **II**, bei der $X = O$ ist. Diese Substanz ist bei Raumtemperatur flüssig. Eine Hydrolyse führt direkt zum Monomeren
10 MHA und liefert als Nebenprodukt lediglich CO_2 , das sowieso
im natürlichen Metabolismus der Lebewesen vorkommt und daher
völlig unbedenklich ist. Dies ist von außerordentlichem
Vorteil für die Tierernährung.

Das in gleicher Weise interessante Gegenstück dazu ist
15 die Verbindung **15** mit der Formel **II** und $X = NH$, die einen
farblosen Feststoff darstellt. Eine Hydrolyse führt ebenso
direkt zum MHA-Monomer (2-Hydroxy-4-methylthioethyl-
buttersäure) und liefert neben CO_2 als weiteres Nebenpro-
dukt noch NH_3 , was ebenso im natürlichen Metabolismus der
20 Lebewesen vorkommt bzw. wiederum als NH_3 -Äquivalent für die
Aminosäurebildung aus der Hydroxysäure MHA-Monomer bereit-
steht und daher sogar noch Vorteile bieten kann.

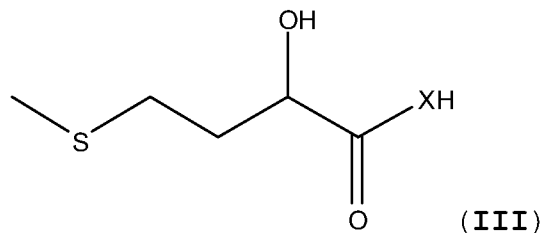
Alle erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel
I und **II** sind prinzipiell geeignet für die Verwendung zur
25 Ernährung von Nutztieren, da alle den Grundkörper des
Methioninhydroxyanalogen beinhalten, der bei der physiolo-
gischen Metabolisierung der Verbindungen als 2-Hydroxy-4-
methylthiobutyrat freigesetzt wird und schließlich zu
Methionin umgesetzt wird. Weitere Vorteile derartiger che-
30 misch geschützter Methionin-Analoga wurden eingangs bzw.
vorstehend beschrieben. Derartige chemisch geschützte Pro-
duktformen sind, zum einen während der Fütterung und auch
in wässriger Umgebung hinreichend stabil und zum anderen im
tierischen Organismus verwertbar. Je nach Tierart und Fut-

termittelmatrix bzw. Fütterungsbedingungen wird der Fachmann die eine oder andere Komponente bevorzugt in Betracht ziehen.

Derartige Verbindungen können insbesondere Verwendung finden zur Ernährung von Geflügel, von Schweinen, von Wiederkäuern, aber auch zur Ernährung von Fischen oder Krustentieren. Futtermischungen zur Ernährung von Nutztieren enthaltend mindestens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel **I** oder **II** sind auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung, sowie die entsprechende Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Futtermischungen zur Ernährung von Nutztieren.

Auch ein entsprechendes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel **I** oder **II** ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ein solches Verfahren geht aus von einer Verbindung der allgemeinen Formel **III**,



wobei X, R¹ und R² jeweils die oben angegebene Bedeutung haben. Im Falle von X = O steht **III** für die 2-Hydroxy-4-methylthiobuttersäure (Verbindung **3**, MHA-Monomer), welche auch aus einem ihrer Salze, bevorzugt dem Calciumsalz (Verbindung **1**, vgl. Beispiel 1) mit Säure in situ erzeugt werden kann. Im Falle von X = NH steht **III** für 2-Hydroxy-4-methylthiobuttersäure-amid (Verbindung **9**, MHA-Amid), das aus 2-Hydroxy-4-methylthiobuttersäure-nitril nach bekannten Hydrolyseverfahren z.B. mit 55-70-prozentiger Schwefelsäure gewonnen werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel **I**, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel **III** mit einer Carbonylverbindung $R^1R^2C=O$ in freier oder in
5 acetalisierter Form ggf. in Anwesenheit eines Lösungsmittels umsetzt. Geeignete Lösungsmittel hierbei sind beispielsweise Toluol oder Chloroform, welche gleichzeitig als Schlepplmittel dienen können, sowie Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylenchlorid und Dimethylformamid. Besonders vorteilhaft
10 ist es jedoch, die verwendete Carbonylverbindung gleichzeitig als Lösungsmittel einzusetzen, insbesondere dann, wenn es sich um ein Keton handelt, wie beispielsweise im Falle von Aceton oder Methylethylketon. Die überschüssige Carbonylverbindung kann nach Beendigung der Reaktion leicht in
15 der üblichen Weise zurückgewonnen und direkt, ggf. auch nach weiterer Reinigung wieder eingesetzt werden.

Ein solches Verfahren wird vorzugsweise säurekatalysiert durchgeführt. Als Katalysatoren verwendet werden geeignete Lewissäuren oder Brönstedt-Säuren.

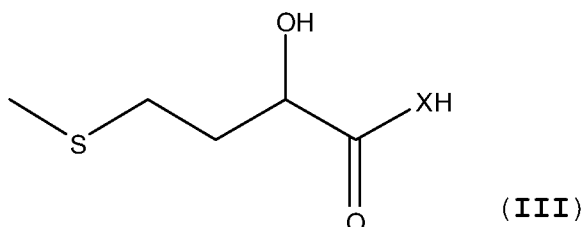
20 Bevorzugte Katalysatoren sind HCl , H_2SO_4 , *p*-Toluolsulfonsäure, CF_3SO_3H als Brönstedt-Säuren und $ZnCl_2$, $CuSO_4$, $FeCl_3$, $AlCl_3$, $MgCl_2$ und $MgBr_2$ als Lewissäuren. Die Katalysatoren können nach Beendigung der Reaktion in der üblichen Weise zurückgewonnen und direkt, ggf. nach Reinigung
25 wieder eingesetzt werden.

Es ist auch möglich, dass man anstelle der Carbonylverbindung $R^1R^2C=O$ deren Dimethyl- oder Diethylacetal einsetzt. Der dabei anfallende Methanol oder Ethanol kann aus dem Reaktionsgemisch zurückgewonnen werden, vorzugsweise destillativ.
30

Auch ist es vorteilhaft das bei direktem Einsatz der Carbonylverbindung $R^1R^2C=O$ während der Kondensationsreaktion entstehende Wasser aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen.

Durch die Entfernung von entstehendem Wasser bzw. Alkohol aus der Reaktionsmischung werden ein höherer Umsatz und eine größere Selektivität an gewünschtem Kondensationsprodukt erzielt. Zur Wasser-/Alkoholentfernung können auch zusätzlich noch Schleppmittel wie z.B. Toluol verwendet werden, so dass Wasser bzw. Alkohole in Form von Azeotropen destillativ entfernt werden können.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel **II**, dadurch gekennzeichnet dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel **III**



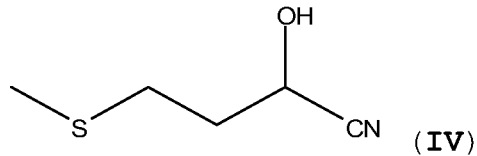
mit einem Kohlensäurederivat $X^1X^2C=O$ umgesetzt, wobei X^1 und X^2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Chlor, $OCCl_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 oder über den Stickstoff gebundenes Imidazolyl bzw. Triazolyl sein können.

Da Phosgen ($X^1, X^2 = Cl$) als Reagenz problematisch ist, wird bevorzugt das gut handhabbare Diphosgen ($X^1 = Cl, X^2 = OCCl_3$) als reaktives Kohlensäureäquivalent verwendet. Gut geeignet und gut handhabbar sind aber auch Dimethylcarbonat oder Diethylcarbonat und die gezeigten N-haltigen Kohlensäureäquivalente wie z.B. Carbonyldiimidazol.

Eine solche Reaktion kann vorteilhafterweise sowohl sauer oder basisch katalysiert durchgeführt werden. Als saure Katalysatoren können die oben bereits genannten Brönstedt- oder Lewissäuren eingesetzt werden(?). Als basische Katalysatoren eignen sich insbesondere Alkalimetallalkoholate von C_1 - C_4 -Alkoholen wie beispielsweise Natriummethoxid oder -ethoxid oder auch Kalium-*tert*-butylat.

Eine weitere geeignete Verfahrensvariante zur Herstellung von Verbindungen der Formel **I** mit $X = NH$, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Hydroxy-4-methylthiobuttersäurenitril der Formel **IV**

5



mit einer Carbonylverbindung $R^1R^2C=O$ in Gegenwart von Säure und einem Carbonsäureanhydrid umgesetzt, wobei R^1 und R^2 die
10 oben angegebene Bedeutung haben. Dies hat den Vorteil, dass man sich die Vorstufe des 2-Hydroxy-4-methylthiobuttersäure-amids (MHA-Amid) einspart.

Bei einer solchen Verfahrensvariante werden als Säure bevorzugt Schwefelsäure und/oder Essigsäure und als Carbonsäureanhydrid vorzugsweise Essigsäureanhydrid verwendet.
15

Alle Verfahrensvarianten haben den Vorteil, dass sie in einfacher Weise und mit z.T. guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden können.

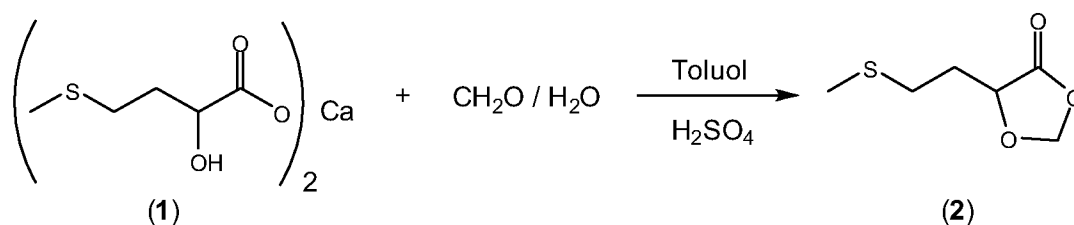
Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne beschränkend zu sein.
20

Beispiele:

Beispiel 1:

Darstellung von 5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**2**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure Calciumsalz (**1**) und Formalinlösung durch Brönstedt-Säurekatalyse im Zwei-

5 phasengemisch:



10.0 g (29.5 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure Calciumsalz (**1**) wurden in einem 500 mL-Dreihalsrundkolben in 150 mL Wasser und 150 mL Toluol vorgelegt und mit 3.5 g

10 (34.6 mmol) 97%iger Schwefelsäure versetzt. Nach Zugabe von 50 g (0.58 mol, 19.6 eq.) 37%iger Formalinlösung wurde auf Siedetemperatur erhitzt und 16 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 mL Toluol gewaschen.

15 Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit 50 mL NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde anschließend destilliert (Sdp. = 125°C/1.5 mbar) Man erhielt 7.7 g (47.6 mmol, Ausbeute = 81 %) 5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-

20 dioxolan-4-on (**2**) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR von 5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**2**) (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.02-2.21 (m, 2H, CH₂); 2.12 (s, 3H, SCH₃); 2.62-2.72 (m, 2H, SCH₂); 4.39-4.41 (m, 1H, CH); 5.44 (s, 1H, CH); 5.55 (s, 1H, CH)

25 ¹³C-NMR von 5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**2**) (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 15.29 (SCH₃); 29.38 (SCH₂); 29.74 (CH₂); 71.49 (CH); 94.26 (OCH₂O); 172.80 (C=O)

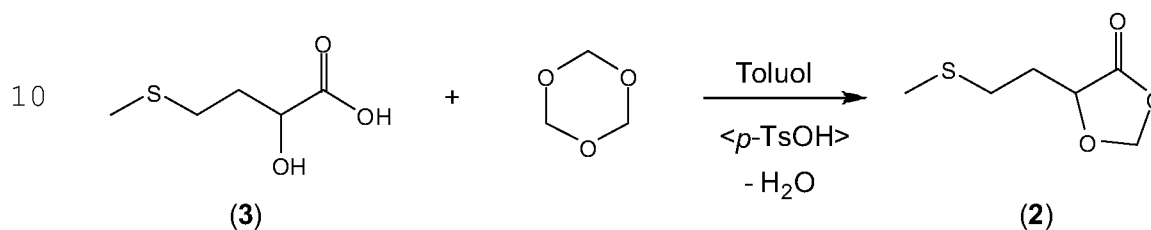
Elementaranalyse für $C_6H_{10}O_3S$ ($M = 162.21$ g/mol):

Berechnet: C 44.43; H 6.21; S 19.77

Gefunden: C 44.22; H 6.36; S 19.69

5 Beispiel 2:

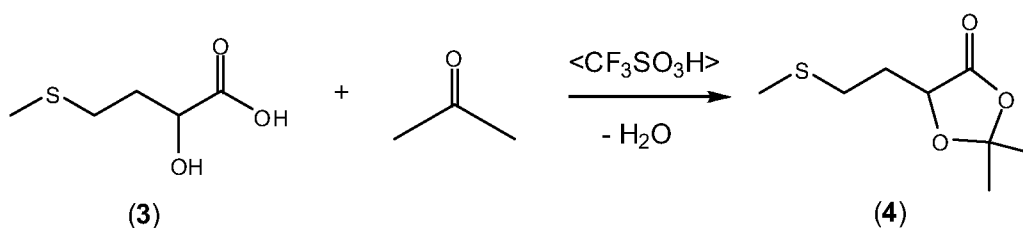
Darstellung von 5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**2**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**) und Trioxan oder Paraformaldehyd durch Brönstedt-Säurekatalyse:



5.0 g (33.3 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**)
 und 5.0 g (55.5 mmol, 1,67 eq.) 1,3,5-Trioxan (alternativ
 15 5.0 g Paraformaldehyd) wurden in einem 100 mL-
 Dreihalsrundkolben in 50 mL Toluol vorgelegt, mit einer
 Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und zum Sieden
 erhitzt. Nach 12 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsver-
 dampfer abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt im Vaku-
 20 um destilliert. Man erhielt 4.6 g (28.5 mmol, Ausbeute = 86
 %) 5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**2**) als farb-
 lose Flüssigkeit. Die NMR-Daten stimmten mit denen aus Bei-
 spiel 1 überein.

25 Beispiel 3:

Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-
 dioxolan-4-on (**4**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure
 (**3**) und Aceton durch Brönstedt-Säurekatalyse:



5.0 g (33.3 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**) wurden in einem 250 mL-Dreihalsrundkolben in 100 mL Aceton vorgelegt, mit wenigen Tropfen Trifluormethansulfonsäure oder Schwefelsäure versetzt und 16 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt, in 100 mL Diethylether aufgenommen und zweimal mit je 25 mL ges. NaCl-Lsg. extrahiert. Die Etherphase wurde über MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und das erhaltene Rohprodukt anschließend im Vakuum über eine Vigreuxkolonne destilliert (Sdp. = $122^\circ\text{C}/1$ mbar). Man erhielt 5.2 g (27.4 mmol, Ausbeute = 82 %) 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**4**) als farbloses Öl.

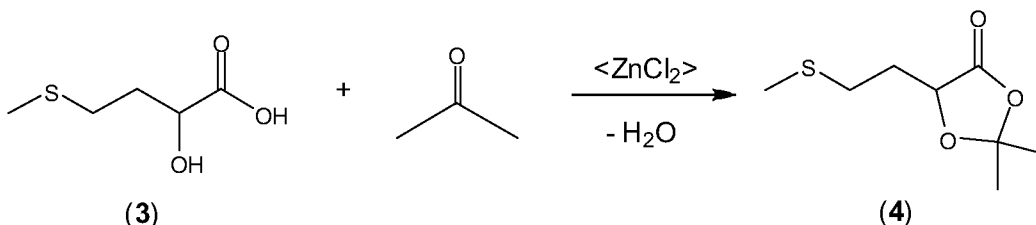
$^1\text{H-NMR}$ von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**4**) (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 3H, CH_3); 1.61 (s, 3H, CH_3); 1.95-2.20 (m, 2H, CH_2); 2.11 (s, 3H, SCH_3); 2.62-2.66 (m, 2H, SCH_2); 4.55 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**4**) (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 14.96 (SCH_3); 25.46 (CH_3); 26.92 (CH_3); 29.04 (CH_2); 30.73 (CH_2); 72.18 (CH); 110.37 (C); 172.68 (C=O)

Elementaranalyse für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ (M = 190.26 g/mol):
 Berechnet: C 50.50; H 7.42; S 16.85
 Gefunden: C 50.28; H 7.63; S 16.88

Beispiel 4:

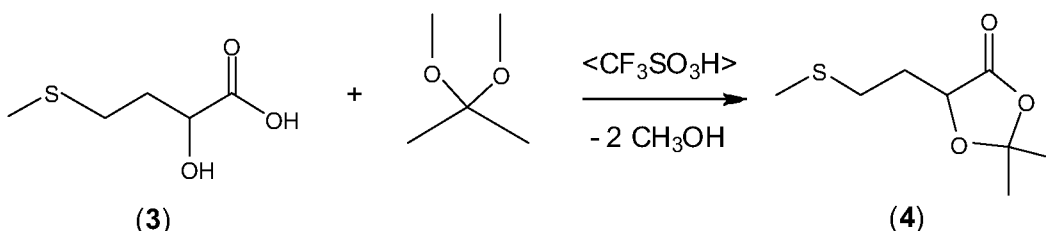
Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**4**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**) und Aceton durch Lewis-Säurekatalyse:



1.0 g (6.7 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**)
 10 wurden in einem 100 mL-Dreihalsrundkolben in 20 mL Aceton
 vorgelegt, mit 1.0 eq. Lewis-Säure (893 mg ZnCl_2 , alterna-
 tiv 1.69 g $\text{MgBr}_2 \times 2 \text{ Et}_2\text{O}$ oder 1.38 g $\text{BF}_3 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$) versetzt
 und 16 h lang bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reak-
 tionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt, in 100 mL
 15 Diethylether aufgenommen, mit 50 mL Wasser und zweimal mit
 je 25 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die Etherphase wurde
 dann über MgSO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer einge-
 engt und das erhaltene Rohprodukt anschließend im Vakuum am
 Kugelrohr destilliert. Man erhielt 1.1 g (5.8 mmol, Ausbeu-
 20 te = 87 %) 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-
 dioxolan-4-on (**4**) als farbloses Öl. Die NMR-Daten stimmten
 mit denen aus Beispiel 3 überein.

Beispiel 5:

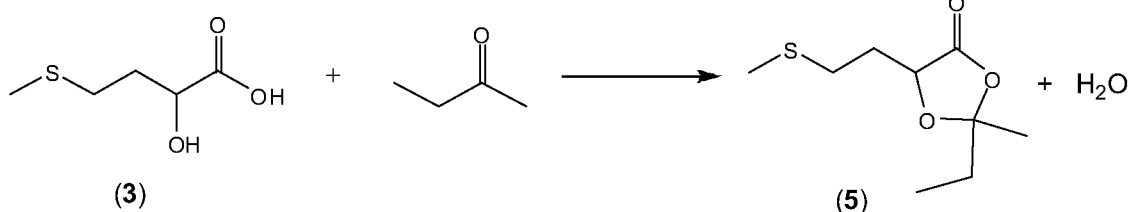
25 Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-
 dioxolan-4-on (**4**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure
 (**3**) und Aceton durch Umketalisierung:



5.0 g (33.3 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**) und 5.0 g (48.0 mmol, 1.44 eq.) 2,2-Dimethoxypropan wurden in einem 100 mL-Dreihalsrundkolben in 50 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Nach 3 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt anschließend im Vakuum destilliert. Man erhielt 5.6 g (29.7 mmol, Ausbeute = 89 %) 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**4**) als farbloses Öl. Die NMR-Daten stimmten mit denen aus Beispiel 3 überein.

Beispiel 6:

15 Darstellung von 2-Ethyl-2-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**5**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**) und Ethylmethylketon:



35.0 g (205 mmol) 88%ige 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**) wurden in 350 mL Ethylmethylketon gegeben und unter Rückfluss für 5 h gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel mit dem entstandenen Wasser am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Vakuum destilliert (Sdp. = 103°C, 0.4 mbar). Man erhielt 26.5 g (mmol, Ausbeute = 56 %) 2-Ethyl-2-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**5**) als farblose Flüssigkeit. Das abgezogene Ethylmethylketon wurde über MgSO₄ getrocknet und konnte anschließend wieder für die nächste Umsetzung verwendet werden.

25

30

¹H-NMR von 2-Ethyl-2-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**5**) (Diastereomerengemisch, Verhältnis 63:37) (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96-1.00 (m, 3H, CH₃); 1.52, 1.56 (s, 3H, CH₃); 1.80-1.88 (m, 2H, CH₂); 1.97-2.18 (m, 2H, CH₂); 2.11 (s, 3H, SCH₃); 2.63-2.67 (m, 2H, CH₂); 4.54-4.58 (m, 1H, CH)

¹³C-NMR von 2-Ethyl-2-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**5**) (Diastereomerengemisch, Verhältnis 63:37) (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 7.23, 7.87 (CH₃); 15.24 (SCH₃); 23.86, 25.09 (CH₂); 29.34, 29.51, 30.97, 31.54, 32.42, 32.60 (CH₃, 2 x CH₂); 72.25, 73.00 (CH); 112.29, 112.83 (C); 173.04, 173.09 (C=O)

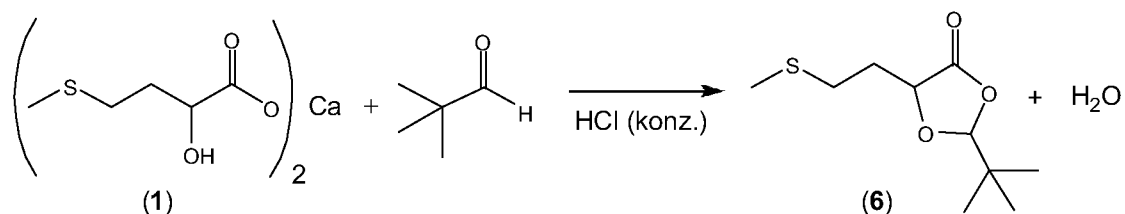
Elementaranalyse für C₉H₁₆O₃S (M = 204.29 g/mol):

Berechnet: C 52.91; H 7.89; S 15.70

Gefunden: C 53.04; H 8.02; S 15.46

Beispiel 7:

Darstellung von 2-*tert*-Butyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**6**) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure Calciumsalz (**1**) und Pivalaldehyd unter Brönstedt-Säurekatalyse:



6.77 g (20 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure Calciumsalz (**1**) wurden unter Rühren und Eiskühlung langsam mit 13.8 g konz. Salzsäure versetzt. Es bildete sich eine klare Lösung. Anschließend wurden unter Schutzgasatmosphäre 15 mL Toluol und 3.45 g (40 mmol) frisch destillierter Pivalaldehyd zugegeben auf 75°C erwärmt, wobei das Zweiphasengemisch

klar wurde. Dann wurde 7 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen bildeten sich zwei Phasen aus. Die organische Toluolphase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 10 mL Toluol gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden dreimal mit je 15 mL Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde abschließend im Hochvakuum von letzten Lösungsmittelresten befreit. Man erhielt 2.62 g (12.0 mmol, Ausbeute = 30 %) 2-*tert*-Butyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**6**) als leicht gelbliches Öl.

¹H-NMR von 2-*tert*-Butyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**6**) (Diastereomerengemisch) (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96, 0.98 (s, 9H, CH₃); 1.99-2.22 (m, 2H, CH₂); 2.09 (s, 3H, SCH₃); 2.64-2.69 (m, 2H, CH₂); 4.43-4.46, 4.51-4.54 (m, 1H, CH); 5.15, 5.28 (s, 1H, CH)

¹³C-NMR von 2-*tert*-Butyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**6**) (Diastereomerengemisch) (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 15.21, 15.25 (SCH₃); 23.24, 23.44 (CH₃); 29.37, 29.39, 30.22, 30.33, 34.24, 35.74 (C, 2 × CH₂); 73.15, 73.42 (CH); 109.43, 110.46 (CH); 173.17, 173.27 (C=O)

Elementaranalyse für C₁₀H₁₈O₃S (M = 218.31 g/mol):

Berechnet: C 55.01; H 8.33; S 14.69

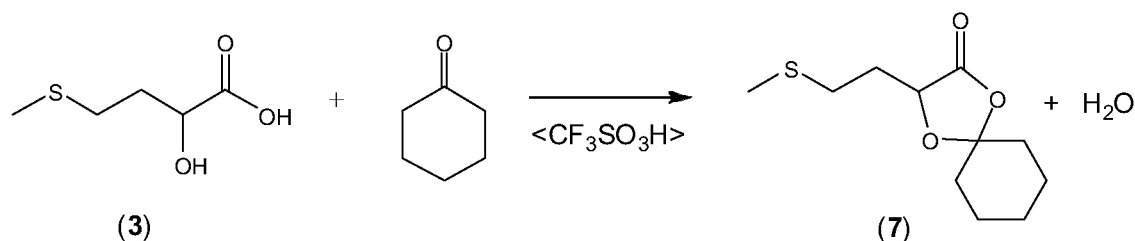
Gefunden: C 55.36; H 8.52; S 14.23

25

Beispiel 8:

Darstellung von 3-(2-(Methylthio)ethyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-on (**7**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**) und Cyclohexanon:

30



10.0 g (66.6 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**)
und 13.1 g (133.2 mmol, 2.0 eq.) Cyclohexanon wurden in ei-
5 nem 250 mL-Dreihalsrundkolben in 100 mL THF vorgelegt, mit
wenigen Tropfen Trifluormethansulfonsäure versetzt und 16 h
lang bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmi-
schung am Rotationsverdampfer eingeengt. Der erhaltene
Rückstand wurde mit 100 mL einer Mischung aus 10 mL Dich-
10 lormethan und 90 mL *n*-Hexan aufgelöst und zweimal mit je 50
mL Wasser und einmal mit 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen.
Die org. Phase wurde anschließend über MgSO₄ getrocknet und
am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt
wurde dann über eine Kieselgelsäule mit *n*-
15 Hexan/Ethylacetat=15:1 chromatographiert. Nach dem Einengen
am Rotationsverdampfer wurden die letzten Lösungsmittelres-
te im Hochvakuum entfernt. Man erhielt 11.2 g (48.6 mmol,
Ausbeute = 73 %) 3-(2-(Methylthio)ethyl)-1,4-
dioxaspiro[4.5]decan-2-on (**7**) als farblose Flüssigkeit.

20 ¹H-NMR von 3-(2-(Methylthio)ethyl)-1,4-
dioxaspiro[4.5]decan-2-on (**7**) (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.38-
1.88 (m, 10H, 5 x CH₂); 1.96-2.20 (m, 2H, CH₂); 2.11 (s,
3H, SCH₃); 2.65 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, SCH₂); 4.55 (dd, ³J =
7.6, ²J = 4.5 Hz, 1H, CH)

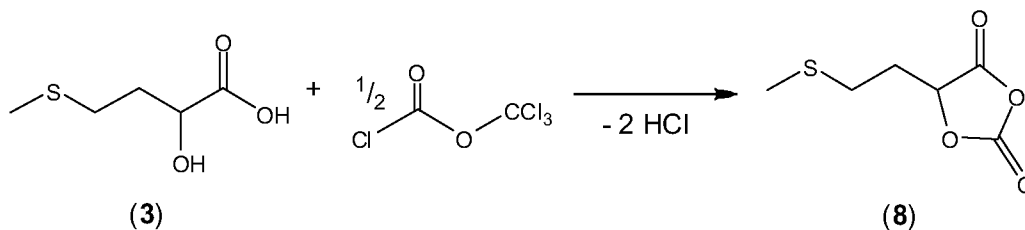
25 ¹³C-NMR von 3-(2-(Methylthio)ethyl)-1,4-
dioxaspiro[4.5]decan-2-on (**7**) (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 22.86
(SCH₃); 23.00 (CH₂); 24.50 (CH₂); 29.38 (SCH₂); 31.13 (CH₂);
35.24 (CH₂); 36.77 (CH₂); 72.25 (CH); 111.49 (C); 173.07
(C=O)

30

Beispiel 9:

Darstellung von 5-(2-(Methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-2,4-dion (**8**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**) und Diphosgen:

5

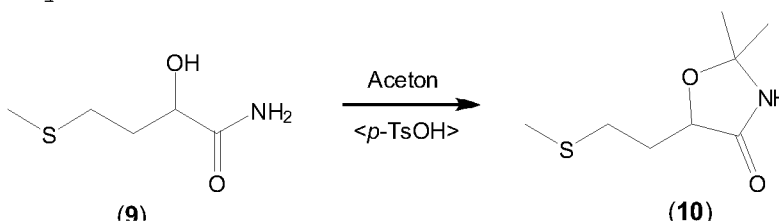


1.5 g (10.0 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäure (**3**)
 10 wurden in einem 50 mL Schlenkkolben in 10 mL trockenem THF
 vorgelegt und unter Argon-Atmosphäre 1.5 mL (12.0 mmol)
 Diphosgen über einen Zeitraum von 15 Min. zugegeben. Nach
 Zugabe von 30 mg Aktivkohle wurde das Reaktionsgemisch 12 h
 lang bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung
 15 über ein Celitbett filtriert, bei Raumtemperatur am Rotati-
 onsverdampfer eingeeengt und 4 h lang im Hochvakuum getrock-
 net. Man erhielt 1.1 g (9.7 mmol, Ausbeute = 97 %) 5-(2-
 (Methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-2,4-dion (**8**) als gelbliches
 Öl.

20 $^1\text{H-NMR}$ von 5-(2-(Methylthio)ethyl)-1,3-dioxolan-2,4-dion
 (**8**) (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.10 (s, 3H, SCH_3); 2.20-2.40 (m,
 2H, CH_2); 2.60-2.80 (m, 2H, SCH_2); 5.20-5.30 (m, 1H, CH)

Beispiel 10:

25 Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)oxazolidin-4-on (**10**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäureamid (**9**) und Aceton durch Brönstedt-Säurekatalyse:



In einem 250 mL Dreihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wurden 14.9 g (0.1 mol) 2-Hydroxy-4-
5 (methylthio)butansäureamid (**9**) in 150 mL Toluol vorgelegt, mit 11.6 g Aceton (0.2 mol) und 0.8 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und unter Rühren langsam auf Siedetemperatur erhitzt. Dabei klärte sich die trübe Suspension bei 90°C auf. Die gesamte Lösung wurde 14 h am Rückfluss gekocht. Dabei
10 wurde insgesamt zweimal die überdestillierte Toluolphase abgelassen und anschließend zweimal jeweils mit 11.6 g Aceton ergänzt. Nach Abkühlung wurde die trübe Reaktionslösung filtriert und das Filtrat einmal mit 100 mL verdünnter NaHCO₃-Lösung, zweimal mit je 100 mL H₂O und abschließend ein-
15 mal mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Danach wurde die Toluolphase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum abgezogen. Man erhielt 13.2 g eines orangebraunen Öls, das langsam kristallisierte. Zur Umkristallisation wurden 30 mL *n*-Hexan zugegeben, kurz auf Siedetemperatur erhitzt, anschließend auf RT abgekühlt und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde der auskristallisierte Feststoff abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 11.5 g (0.06 mol, M = 189.28 g/mol, Ausbeute =
20 60 %) 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-oxazolidin-4-on (**8**) als leicht gelblichen Feststoff (Smp. = 84°C).

¹H-NMR von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-4-oxazolidinon (**10**) (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.34 (s, 3H, CH₃); 1.36 (s, 3H, CH₃); 1.73-1.78 (m, 1H, CH); 1.87-1.92
30 (m, 1H, CH); 2.04 (s, 3H, SCH₃); 2.48-2.56 (m, 2H, CH₂); 4.23-4.28 (m, 1H, CH); 8.83 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-4-oxazolidinon (**10**) (125.8 MHz, DMSO-d₆): δ = 14.50 (SCH₃);

28.07, 28.70, 29.10, 31.66 (2 x CH₂, 2 x CH₃); 74.53 (CH);
89.60 (C); 171.94 (C=O).

Elementaranalyse für C₈H₁₅NO₂S (M = 189.28 g/mol):

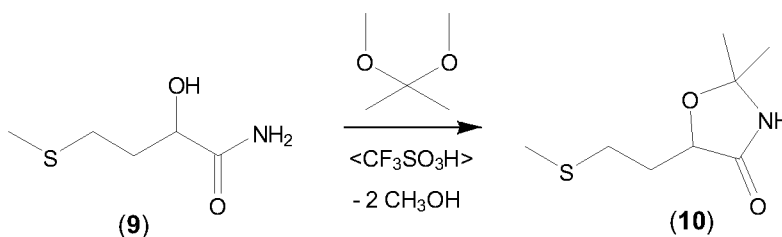
Berechnet: C 50.76; H 7.99; N 7.40; S 16.94

5 Gefunden: C 50.90; H 8.11; N 7.31; S 16.90

Beispiel 11:

Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-
oxazolidin-4-on (**10**) aus 2-Hydroxy-4-

10 (methylthio)butansäureamid (**9**) durch Umketalisierung:



15 10.0 g (67.0 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäureamid
(**9**) wurden in einem 250 mL-Dreihalskolben in 70 mL trockene-
nem Tetrahydrofuran suspendiert und mit 13.96 g (134.0
mmol, 2.0 eq.) Dimethoxypropan versetzt. Nach Zugabe weni-
ger Tropfen Trifluormethansulfonsäure wurde das Reaktions-
20 gemisch 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend
wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 100
mbar/30°C entfernt. Der ölige Rückstand wurde in 100 mL
Diethylether gelöst und zweimal mit je 50 mL Wasser gewa-
schen. Die Etherphase wurde über MgSO₄ getrocknet und am
25 Rotationsverdampfer eingeengt. Der erhaltene Feststoff wur-
de anschließend aus 100 mL *n*-Hexan umkristallisiert, ab-
filtriert und letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum ent-
fernt. Man erhielt 11.8 g (62 mmol, Ausbeute = 93 %) 2,2-
Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)oxazolidin-4-on (**10**) als
30 farblosen Feststoff. Die NMR-Daten stimmten mit denen aus
Beispiel 10 überein.

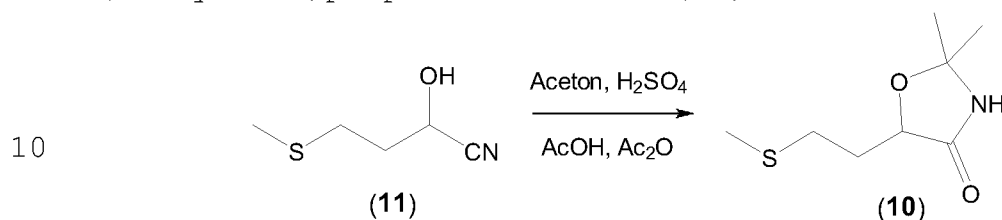
Elementaranalyse für $C_8H_{15}NO_2S$ ($M = 189.28$ g/mol):

Berechnet: C 50.76; H 7.99; N 7.40; S 16.94

Gefunden: C 50.96; H 8.14; N 7.31; S 16.88

5 Beispiel 12:

Darstellung von 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-oxazolidin-4-on (**10**) aus 1-Hydroxy-3-(methylthio)propancarbonitril (**11**):



In einem 100 mL Dreihalskolben wurden 13.1 g 96%iges 1-Hydroxy-3-(methylthio)propancarbonitril (**11**) (0.1 mol) und 7.0 g Aceton (0.12 mol) in 30 mL Eisessig bei 10°C gelöst.

15 Dann wurden 5 mL Acetanhydrid (0.05 mol) langsam zuge-
tropft. Anschließend wurde eine Mischung aus 10 mL konz.
Schwefelsäure und 10 mL Eisessig bei 0°C langsam zugegeben.

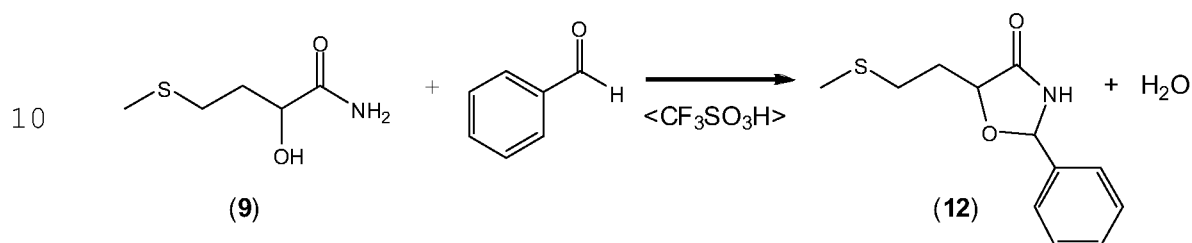
20 Dabei musste darauf geachtet werden, dass die gesamte Reak-
tionslösung nicht wärmer als 0°C wurde. Man erhielt eine
zähe, gelbliche, kaum rührbare Suspension. Nach der voll-
ständigen Zugabe wurde 1 h lang bei 10°C und abschließend
15 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis
(ca. 150 g) gegossen und danach dreimal mit je 100 mL
Diethylether extrahiert. Die Etherphase wurde einmal mit
25 gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend
mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natrium-
sulfat getrocknet. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und der E-
ther im Vakuum abgezogen. Man erhielt 4.5 g eines orange-
braunen Öls, welches aus *n*-Hexan umkristallisiert wurde.

30 Nach Filtration und Entfernung letzter Lösungsmittelreste
im Hochvakuum konnten 2.8 g (14.8 mmol, $M = 189.28$ g/mol,
Ausbeute = 15 %) 2,2-Dimethyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-4-

oxazolidinon (**10**) als leicht gelblicher Feststoffs isoliert werden. Die NMR-Daten stimmten mit denen aus Beispiel 10 überein.

5 Beispiel 13:

Darstellung von 5-(2-(Methylthio)ethyl)-2-phenyloxazolidin-4-on (**12**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäureamid (**9**) durch Brönstedt-Säurekatalyse:



5.0 g (33.5 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäureamid (**9**) wurden in einem 100 mL-Dreihalskolben in 35 mL trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und mit 7.1 g (67 mmol, 2.0
 15 eq.) frisch destillierten Benzaldehyd versetzt. Nach Zugabe von wenigen Tropfen Trifluormethansulfonsäure wurde das Reaktionsgemisch 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der erhaltene Rückstand in 100 mL Diethylether
 20 aufgenommen. Anschließend wurde dreimal mit je 30 mL Wasser und einmal mit 30 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die Etherphase wurde über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Produktgemisch wurde dann über
 25 eine fraktionierte Kristallisation aufgetrennt. Aus 100 mL Dichlormethan/Diethylether=1:1 wurde insgesamt 2.8 g eines Feststoffs isoliert, der anschließend aus Diethylether umkristallisiert wurde. Man erhielt 2.1 g (8.8 mmol, Ausbeute = 26 %) 5-(2-(Methylthio)ethyl)-2-phenyloxazolidin-4-on
 30 (**12**) als farblosen Feststoff (Smp. = 130°C).

¹H-NMR von 5-(2-(Methylthio)ethyl)-2-phenyloxazolidin-4-on (**12**) (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.00-2.30 (m, 2H, CH₂); 2.11 (s,

3H, SCH₃); 2.63-2.75 (m, 2H, SCH₂); 4.49-4.53 (m, 1H, CH); 6.03-6.05 (m, 1H, CH); 6.24 (bs, 1H, NH); 7.40-7.50 (m, 5H, H_{Phenyl})

¹³C-NMR von 5-(2-(Methylthio)ethyl)-2-phenyloxazolidin-4-on
 5 (12) (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 19.67 (SCH₃); 29.93 (SCH₂); 31.74 (CH₂); 76.68 (CH); 87.33 (CH); 127.23, 129.28, 130.49, 138,12 (C_{Phenyl}); 175.25 (C=O)

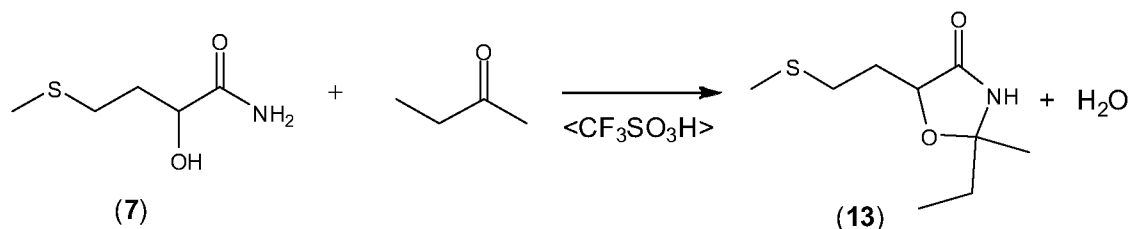
Elementaranalyse für C₁₂H₁₅NO₂S (M = 237.32 g/mol):

Berechnet: C 60.73; H 6.37; N 5.90; S 13.51

10 Gefunden: C 60.61; H 6.27; N 5.66; S 13.49

Beispiel 14:

Darstellung von 2-Ethyl-2-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)oxazolidin-4-on (13) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäureamid (9) durch Brönstedt-Säurekatalyse:



20 5.0 g (33.5 mmol) 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäureamid (9) wurden in einem 100 mL-Dreihalskolben in 35 mL trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und mit 4.8 g (67 mmol, 2.0 eq.) Ethylmethylketon versetzt. Nach Zugabe von wenigen Tropfen Trifluormethansulfonsäure wurde das Reaktionsgemisch 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, der erhaltene Rückstand in 100 mL Diethylether aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Wasser und einmal mit 30 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die vereinten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand zweimal aus einem Diethylether/*n*-Hexan-Gemisch um-

kristallisiert. Man erhielt 5.1 g (24.9 mmol, Ausbeute = 74 %) 2-Ethyl-2-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)oxazolidin-4-on (**13**) als farblosen Feststoff (Smp. = 62°C).

¹H-NMR von 2-Ethyl-2-methyl-5-(2-

5 (methylthio)ethyl)oxazolidin-4-on (**13**) (Diastereomeren-
misch) (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃);
1.44-1.46 (pd, 3H, CH₃); 1.62-1.80 (m, 2H, CH₂); 1.90-2.16
(m, 2H, CH₂); 2.12 (s, 3H, SCH₃); 2.60-2.70 (m, 2H, SCH₂);
4.42-4.48 (m, 1H, CH); 6.60-6.80 (bd, 1H, NH)

10 ¹³C-NMR von 2-Ethyl-2-methyl-5-(2-

(methylthio)ethyl)oxazolidin-4-on (**13**) (Diastereomeren-
misch) (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 7.82, 7.97 (CH₃); 15.36,
15.37 (SCH₃); 26.55, 27.62, 29.55, 29.78, 31.79, 32.42,
34.09, 34.51 (3 x CH₂, 1 x CH₃); 75.18, 76.27 (CH); 92.56,
15 92.81 (C); 174.13, 174.19 (C=O)

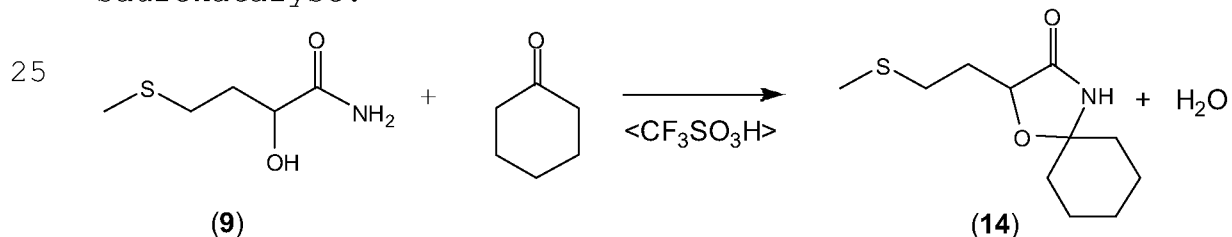
Elementaranalyse für C₉H₁₇NO₂S (M = 203.30 g/mol):

Berechnet: C 53.17; H 8.43; N 6.89; S 15.77

Gefunden: C 52.46; H 8.27; N 6.49; S 15.71

20 Beispiel 15:

Darstellung von 2-(2-(Methylthio)ethyl)-1-oxa-4-
azaspiro[4.5]decan-3-on (**14**) aus 2-Hydroxy-4-
(methylthio)butansäureamid (**9**) durch Brönstedt-
Säurekatalyse:



10.0 g (67.0 mmol) 1-Hydroxy-3-(methylmercapto)-
butansäureamid (**9**) wurden in einem 250 mL-Dreihalskolben in
30 150 mL trockenem Toluol suspendiert und mit 32.9 g (336

mmol, 5.0 eq.) Cyclohexanon versetzt. Nach Zugabe weniger Tropfen Trifluormethansulfonsäure wurde das Reaktionsgemisch zum Sieden erhitzt und 1 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend abgekühlt und zweimal mit je 50 mL Wasser extrahiert. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 70 mbar/40°C entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde aus *n*-Hexan/EtOAc umkristallisiert, abfiltriert, getrocknet und letzte Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt. Man erhielt 12.4 g (54 mmol, Ausbeute = 80 %) 2-(2-(Methylthio)ethyl)-1-oxa-4-azaspiro[4.5]decan-3-on (**14**) als farblosen Feststoff (Smp. = 109°C).

¹H-NMR von 2-(2-(Methylthio)ethyl)-1-oxa-4-azaspiro[4.5]decan-3-on (**14**) (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.38-1.80 (m, 10H, 5 x CH₂); 1.90-2.18 (m, 2H, CH₂); 2.12 (s, 3H, SCH₃); 2.64 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂); 4.44 (dd, ³J = 7.6 Hz, ²J = 2.1 Hz, 1H, CH); 8.41 (bs, 1H, NH)

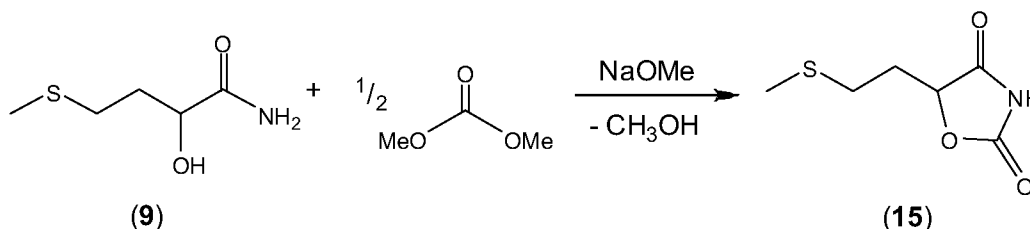
¹³C-NMR von 2-(2-(Methylthio)ethyl)-1-oxa-4-azaspiro[4.5]decan-3-on (**14**) (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 15.42 (SCH₃); 23.02, 23.12, 24.68 (3 x CH₂); 29.52 (SCH₂); 32.30 (CH₂); 37.85, 38.93 (2 x CH₂); 75.33 (CH); 91.98 (C); 174.54 (C=O)

Elementaranalyse für C₁₁H₁₉NO₂S (M = 229.34 g/mol):
 Berechnet: C 57.61; H 8.35; N 6.11; S 13.98
 Gefunden: C 57.72; H 8.46; N 5.98; S 13.99

Beispiel 16:

Darstellung von 5-(2-(methylthio)ethyl)oxazolidin-2,4-dion (**15**) aus 2-Hydroxy-4-(methylthio)butansäureamid (**9**):

30

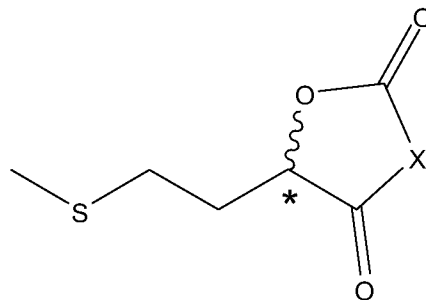
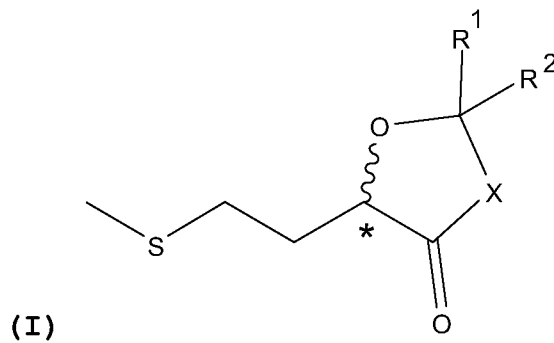


5.0 g (33.5 mmol) 1-Hydroxy-3-(methylmercapto)-
butansäureamid (**9**) wurden in einem 250 mL-Dreihalskolben in
5 50 mL Methanol suspendiert, 10 mL Dimethylcarbonat zugege-
ben und anschließend mit 9.05 g (168 mmol, 5.0 eq.) Natri-
ummethylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Sieden
erhitzt und 24 h lang bei dieser Temperatur unter Rückfluss
gerührt. Die Reaktionslösung wurde abgekühlt und zweimal
10 mit 100 mL kaltem Wasser versetzt und dreimal mit je 50 mL
tert-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten org. Pha-
se wurde über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer
bei 15 mbar/40°C eingeeengt und über Nacht in Kühlschrank
aufbewahrt. Der kristallisierte Feststoff wurde mehrmals
15 aus einer Mischung aus *n*-Hexan/EtOAc umkristallisiert. Nach
der Filtration und Trocknung wurden letzte Lösungsmittel-
reste im Hochvakuum entfernt. Man erhielt 2.8 g (12.2 mmol,
Ausbeute = 36.4%) 5-(2-(methylthio)ethyl)oxazolidin-2,4-
dion (**15**) als farblosen Feststoff.

20 ¹H-NMR von 5-(2-(methylthio)ethyl)oxazolidin-2,4-dion (**15**)
(500 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (s, 3H, SCH₃); 2.20-2.40 (m, 2H,
CH₂); 2.60-2.80 (m, 2H, SCH₂); 5.0-5.2 (m, 1H, CH); 9.1
(bs, 1H, NH)

Patentansprüche:

1. Chemische Verbindung der allgemeinen Formel **I** oder **II**,



5

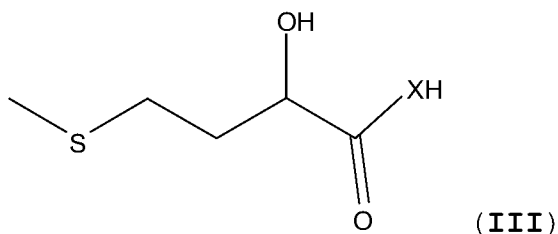
(II)

wobei X = O oder NR ist und R = H, ein ggf. verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aryl, insbesondere Phenyl, oder Aralkyl, insbesondere Benzyl, ist und wobei R¹, R² gleich oder verschieden ist und jeweils H, ein ggf. verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Allyl-, Aryl, insbesondere Phenyl, oder Aralkyl, insbesondere Benzyl, oder R¹ und R² zusammen eine ggf. C₁-C₆-alkylsubstituierte C₂- bis C₆-Alkylengruppe ist.

2. Verbindung der Formel **I** gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X = O ist.
3. Verbindung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ = R² = H ist.

4. Verbindung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass $R^1 = H$ und $R^2 = \textit{tert}$ -Butyl ist.
5. Verbindung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass $R^1 = H$ und $R^2 = \text{Phenyl}$ ist. ()
- 5 6. Verbindung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 jeweils ein ggf. verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl ist.
7. Verbindung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass $R^1 = R^2 = CH_3$ ist.
- 10 8. Verbindung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 zusammen = $(CH_2)_5$ ist.
9. Verbindung der Formel **I** gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass $X = NH$ ist.
10. Verbindung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,
15 dass $R^1 = R^2 = H$ ist.
11. Verbindung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass $R^1 = H$ und $R^2 = \text{Phenyl}$ ist.
12. Verbindung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,
20 dass R^1 und R^2 jeweils ein ggf. verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl ist.
13. Verbindung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass $R^1 = R^2 = CH_3$ ist.
14. Verbindung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass $R^1 = CH_3$ und $R^2 = C_2H_5$ ist.
- 25 15. Verbindung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 zusammen = $(CH_2)_5$ ist.
16. Verbindung der Formel **II** gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass $X = O$ ist.

17. Verbindung der Formel **II** gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X = NH ist.
18. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1- 17 zur Ernährung von Nutztieren.
- 5 19. Verwendung gemäß Anspruch 18 zur Ernährung von Geflügel, Schweinen, Wiederkäuern, Fischen oder Krustentieren.
20. Futtermischungen zur Ernährung von Nutztieren enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 1- 17.
- 10 21. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1- 17 zur Herstellung von Futtermischungen zur Ernährung von Nutztieren.
22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel **I** gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 15 eine Verbindung der allgemeinen Formel **III**



- 20 mit einer Carbonylverbindung $R^1R^2C=O$ in freier oder in acetalisierter Form ggf. in Anwesenheit eines Lösungsmittels umgesetzt, wobei X, R^1 und R^2 jeweils die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

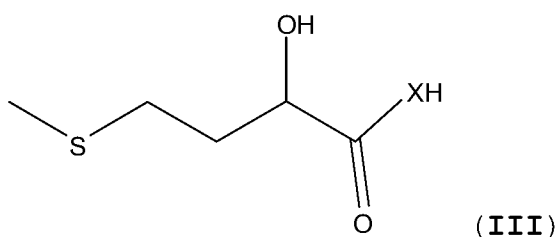
23. Verfahren gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Lewisäure oder eine Brönstedt-Säure als Katalysator verwendet.
- 25 24. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass man HCl, H_2SO_4 , *p*-Toluolsulfonsäure, CF_3SO_3H , $ZnCl_2$, $CuSO_4$, $FeCl_3$, $AlCl_3$, $MgCl_2$, $MgBr_2$ als Katalysator verwendet.

25. Verfahren gemäß Anspruch 22 - 24, dadurch gekennzeichnet, dass man das Dimethyl- oder Diethylacetal der Verbindung $R^1R^2C=O$ einsetzt.

26. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 22 - 25, dadurch gekennzeichnet, dass während der Reaktion entstehendes Wasser oder entstehender Alkohol entfernt wird.

27. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel **II** gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel **III**

10



mit einem Kohlendäurederivat $X^1X^2C=O$ umgesetzt, wobei X^1 und X^2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Chlor oder $OCCl_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , oder über den Stickstoff gebundenes Imidazolyl oder Triazolyl sein können.

15

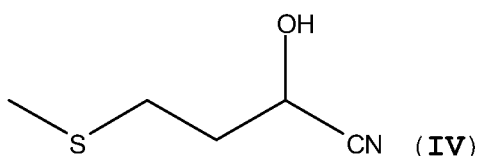
28. Verfahren gemäß Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass $X^1 = Cl$ und $X^2 = OCCl_3$ ist.

29. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion sauer oder basisch katalysiert durchgeführt wird.

20

30. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel **I** gemäß Anspruch 1 mit $X = NH$, dadurch gekennzeichnet, dass man das Hydroxynitril der Formel **IV**

25



mit einer Carbonylverbindung $R^1R^2C=O$ in Gegenwart von Säure und einem Carbonsäureanhydrid umgesetzt, wobei R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

31. Verfahren gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet,
5 dass als Säure Schwefelsäure und/oder Essigsäure und
als Carbonsäureanhydrid Essigsäureanhydrid verwendet
werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/066525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D263/18 C07D263/52 C07D317/34 C07D317/72 A23L1/27
A23L1/305

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HIDETOSHI TOKUYAMA ET AL: "Reduction of ethanethiol esters to aldehydes" SYNTHESIS, vol. 8, 2002, pages 1121-1123, XP002517494 -----	1-17, 22-31
A	WO 00/28835 A (RHONE-POULENC ANIMAL NUTRITION [FR]) 25 May 2000 (2000-05-25) cited in the application page 1, line 3 - page 1, line 9; claims; example 2 -----	1-31

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- | | |
|--|--|
| <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>* & * document member of the same patent family</p> |
|--|--|

Date of the actual completion of the international search

3 März 2009

Date of mailing of the international search report

01/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/066525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0028835	A	25-05-2000	AP 1812 A 31-12-2007
			AT 266323 T 15-05-2004
			AU 775693 B2 12-08-2004
			AU 1385400 A 05-06-2000
			AU 2004224939 A1 25-11-2004
			BR 9915290 A 07-08-2001
			CA 2348440 A1 25-05-2000
			CN 1326322 A 12-12-2001
			DE 69917314 D1 17-06-2004
			DE 69917314 T2 23-06-2005
			DK 1128738 T3 24-01-2005
			EA 2558 B1 27-06-2002
			EP 1128738 A1 05-09-2001
			ES 2221486 T3 16-12-2004
			FR 2785773 A1 19-05-2000
			ID 30016 A 01-11-2001
			JP 2002529108 T 10-09-2002
			KR 20060102352 A 27-09-2006
			MA 25270 A1 01-10-2001
			MX PA01004747 A 06-05-2002
			NO 20012355 A 13-07-2001
			NZ 511427 A 25-07-2003
			PT 1128738 T 30-09-2004
			TR 200101323 T2 21-08-2001
			US 6221909 B1 24-04-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/066525

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D263/18 C07D263/52 C07D317/34 C07D317/72 A23L1/27
A23L1/305

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A23L

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	HIDETOSHI TOKUYAMA ET AL: "Reduction of ethanethiol esters to aldehydes" SYNTHESIS, Bd. 8, 2002, Seiten 1121-1123, XP002517494	1-17, 22-31
A	WO 00/28835 A (RHONE-POULENC ANIMAL NUTRITION [FR]) 25. Mai 2000 (2000-05-25) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 3 - Seite 1, Zeile 9; Ansprüche; Beispiel 2	1-31

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist | <ul style="list-style-type: none"> *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |
|---|--|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
3. März 2009	01/04/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Schmid, Arnold
--	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/066525

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0028835 A	25-05-2000	AP 1812 A	31-12-2007
		AT 266323 T	15-05-2004
		AU 775693 B2	12-08-2004
		AU 1385400 A	05-06-2000
		AU 2004224939 A1	25-11-2004
		BR 9915290 A	07-08-2001
		CA 2348440 A1	25-05-2000
		CN 1326322 A	12-12-2001
		DE 69917314 D1	17-06-2004
		DE 69917314 T2	23-06-2005
		DK 1128738 T3	24-01-2005
		EA 2558 B1	27-06-2002
		EP 1128738 A1	05-09-2001
		ES 2221486 T3	16-12-2004
		FR 2785773 A1	19-05-2000
		ID 30016 A	01-11-2001
		JP 2002529108 T	10-09-2002
		KR 20060102352 A	27-09-2006
		MA 25270 A1	01-10-2001
		MX PA01004747 A	06-05-2002
		NO 20012355 A	13-07-2001
		NZ 511427 A	25-07-2003
		PT 1128738 T	30-09-2004
		TR 200101323 T2	21-08-2001
		US 6221909 B1	24-04-2001