



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 251 750 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 339/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

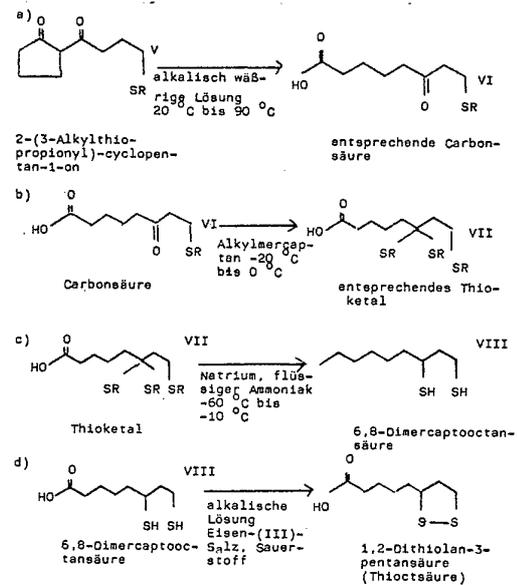
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 288 945 6	(22)	09.04.86	(44)	25.11.87
(31)	p3512911.5	(32)	11.04.85	(33)	DE

- (71) siehe (73)
- (72) Giray, Guenes, Dipl.-Agr.-Ing., TR; Huthmacher, Klaus, Dr., DE; Kleemann, Axel, Dr., DE; Lied, Thomas, Dr., DE
- (73) Degussa AG, Hanau-Wolfgang, DE

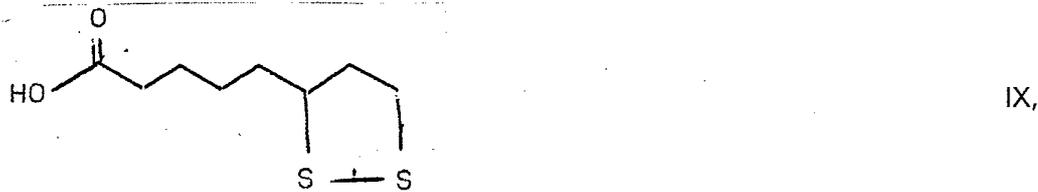
(54) Verfahren zur Herstellung von 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (Thiooctsäure)

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (D,L-Thiooctsäure) für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens, das gute Ausbeuten erbringt. Erfindungsgemäß erfolgt die Herstellung folgendermaßen:



Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (Thioctsäure) der Formel



gekennzeichnet durch die nachfolgende Reaktionsfolge, wobei R in den angegebenen Formeln stets C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

a) Umsetzung eines 2-(3-Alkylthiopropionyl)-cyclopentan-1-ons der Formel



in alkalisch-wässriger Lösung bei einer Temperatur von etwa 20°C bis etwa 90°C zu der entsprechenden Carbonsäure mit der Formel VI

b) Umsetzung der gemäß Verfahrensstufe a) erhaltenen Carbonsäure mit der Formel



mit einem Alkylmercaptan bei einer Temperatur zwischen -20°C und 0°C zu dem entsprechenden Thioketal der Formel VII

c) Umsetzung des gemäß der Verfahrensstufe b) erhaltenen Thioketals der Formel



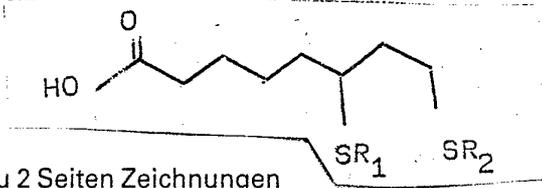
mit Natrium in flüssigem Ammoniak bei Temperaturen zwischen -60°C und -10°C zu der 6,8-Dimercaptooctansäure mit der Formel VIII

d) Umsetzung der gemäß der Verfahrensstufe c) erhaltenen 6,8-Dimercaptooctansäure mit der Formel



in alkalischer Lösung mit einem Eisen-(III)-salz und Sauerstoff zu der 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (Thioctsäure) mit der Formel IX oder anstelle der Stufen a) bis c)

- e) Umsetzung einer Säure mit der Formel XII, wobei R_1 oder R_2 in der angegebenen Formel Wasserstoff C_1 - C_4 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten und R_1 und R_2 nicht gleichzeitig Benzyl bedeuten, mit Natrium in flüssigem Ammoniak bei Temperaturen zwischen -60°C und -10°C zu der entsprechenden 6,8-Dimercaptooctansäure mit der Formel VIII



XII.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

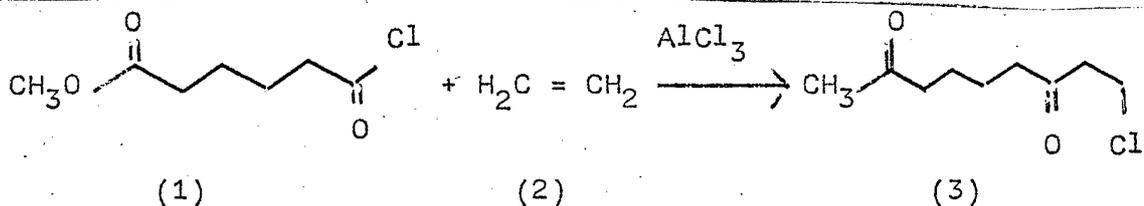
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues verbessertes Verfahren zur Herstellung von 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (Thioctsäure, α -Liponsäure) mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Lebererkrankungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Thioctsäure wurde 1953 von den amerikanischen Biochemikern L. J. Reed und J. C. Gunsalus zum erstenmal in kristalliner Form aus Leberextrakten dargestellt. Die optisch aktive (+)- α -Liponsäure ist ein Naturstoff, der in geringer Konzentration im tierischen wie auch im menschlichen Organismus vorkommt. Liponsäure wird als eines von mehreren Coenzymen bei der oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat und anderen α -Ketosäuren. Es gehört zu den Substanzen, die die Parenchymschäden der Leber günstig beeinflussen (nekrotrope Stoffe). D,L-Thioctsäure wird als pharmazeutisches Präparat zur Behandlung von akuten und chronischen Lebererkrankungen sowie Vergiftungen eingesetzt. Bei der Behandlung von Krankheiten, die eine hochdosierte, die Leber stark belastende Chemotherapie erfordern, unterstützt Thioctsäure die Regeneration der Leber. Ein weiteres Einsatzgebiet für Thioctsäure ist die Behandlung von Neuropathien.

Zur Darstellung von Thioctsäure sind mehrere vielstufige Synthesen bekannt, die z. B. in den US-PS 2752373, 2752374, 2792406, 2980716, 3049549 und 3223712 beschrieben sind. Die meisten der bekannten Thioctsäuresynthesen basieren auf der Umsetzung des 5-Chlorcarbonylvaleriansäuremethylester (1) mit Ethylen (2) in Gegenwart von Aluminiumchlorid. Der hierbei gebildete 8-Chlor-6-oxooctansäuremethylester (3) wird dann auf verschiedenen Wegen in Thioctsäure überführt.



Die von L. J. Reed und C.-J. Niu in J. Am. Chem. Soc. 77, Seite 416 (1955) beschriebenen Synthesen führen ausgehend von der Zwischenstufe (3) unter Verwendung des sehr aggressiven Phosphortribromids mit einer bescheidenen Gesamtausbeute von 17% bezogen auf das Säurechlorid (1) zur Thioctsäure. Ausgehend von dem Säurechlorid (1) wird nach dem US-PS 2980716 von L. J. Reed durch ein mehrstufiges Verfahren eine bessere Gesamtausbeute erreicht, allerdings ist die technische Realisierbarkeit dieser Synthese durch eine große Zahl notwendiger Vakuumdestillationen eingeschränkt. Eine weitere Synthese von Thioctsäure beschreiben M. W. Bullock et al., J. Am. Chem. Soc. 79, 1978 (1957) ausgehend von dem 8-Chlor-6-oxooctansäuremethylester (3) über die Einführung der Schwefelatome in das Molekül mittels einem speziellen Cobaltpolysulfidkatalysator und Schwefelwasserstoff. Dieser Syntheseweg ist wirtschaftlich nicht interessant, da der Katalysator nicht in vollem Umfang regeneriert werden kann und zudem bei recht hohen Drücken gearbeitet werden muß. In der US-PS 2792406 von D. S. Acker wird die Darstellung von Thioctsäure durch Umsetzung des 6,8-Dichloroctansäureesters mit Natriumsulfid und Schwefel beschrieben. Hierbei wird zunächst mit dem aus Natriumsulfid und Schwefel sich bildenden Dinatriumdisulfid Chlor gegen Schwefel substituiert, anschließend der Ester verseift und dann angesäuert. Ein entscheidender Nachteil dieses Verfahrens ist die Bildung von polymerer Thioctsäure, die sich nur schwer und unvollständig abtrennen läßt, so daß sich nur in geringer Ausbeute eine reine Thioctsäure gewinnen läßt. Trotz zahlreicher bekannter Thioctsäure-Synthesen besteht ein Bedarf nach einer wirtschaftlichen Synthese mit einer hohen Ausbeute.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen, verbesserten Verfahrens zur Herstellung von 1,2-Dithiolan-3-pentansäure.

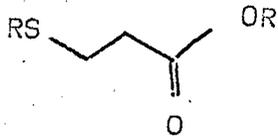
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Thioctsäure mit leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien zur Verfügung zu stellen, die in einfachen chemischen Operationen ohne drastische Bedingungen umgesetzt werden.

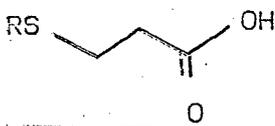
Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird mit einer Ausbeute von 47% der Theorie über 8 Stufen eine sehr gute Ausbeute erzielt.

Das neue Verfahren zur Herstellung von Thioctsäure wird wie folgt beschrieben, wobei R in den angegebenen Formeln stets C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet:

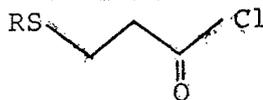
1. Umsetzung eines Alkylmercaptans mit Acrylsäurealkylester, in an sich bekannter Weise, zu einem 3-Alkylthiopropionsäurealkylester



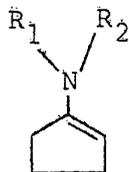
2. Umsetzung eines 3-Alkylthiopropionsäurealkylesters I mit Alkalihydroxid in an sich bekannter Weise zur 3-Alkylthiopropionsäure



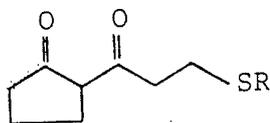
3. Umsetzung von 3-Alkylthiopropionsäure II mit einem Chlorierungsmittel, wie z. B. Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid in an sich bekannter Weise zu 3-Alkylthiopropionsäurechlorid



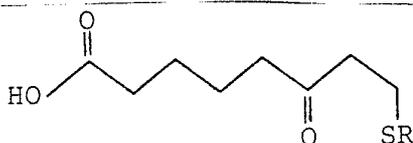
4. Herstellung eines Enamins aus Cyclopentanon mit einem sekundären Amin, wie z. B. Morpholin, Piperidin, Pyrrolidin, Oxazolidin, N-Methylpiperazin in an sich bekannter Weise zu einem 1-(Dialkylamino)-cyclopenten-1-IV, wobei R₁ und R₂ einen Ring bedeutet mit -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂ oder -(CH₂)₅-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH₂-OCH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-



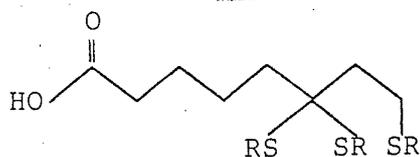
5. Umsetzung von 3-Alkylthiopropionsäurechlorid III mit einem Enamin des Cyclopentanons IV in an sich bekannter Weise zu 2-(3-Alkylthiopropionyl)-cyclopentan-1-on



6. Umsetzung eines 2-(3-Alkylthiopropionyl)-cyclopentan-1-ons V mit einer äquimolaren oder überschüssigen Menge eines Alkalihydroxids, wie z. B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Wasser, bei einer Temperatur von etwa 20°C bis etwa 90°C, vorzugsweise von 50°C bis 80°C, insbesondere bei 70°C bis 75°C und anschließendem Ansäuern mit einer üblichen Säure, wie z. B. Salzsäure, bis ein neutraler oder leicht saurer pH-Wert vorliegt zur 8-Alkylthio-6-oxooctansäure

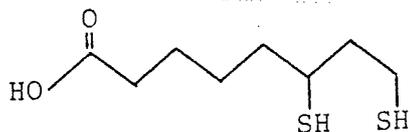


7. Umsetzung einer 8-Alkylthio-6-oxooctansäure VI mit einem 4- bis 6fachen molaren Überschuß eines C₁-C₄-Alkylmercaptans in Gegenwart einer Halogenwasserstoffsäure, wie z. B. Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff und einer geringen Menge eines sauren anorganischen Salzes, wie z. B. Zinkchlorid, Zinkbromid, Bortrichlorid, Bortrifluorid mit oder ohne Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen -20°C und 0°C, vorzugsweise zwischen -10°C und 0°C, insbesondere bei -5°C und 0°C zu der 6,6,8-Trialkylthiooctansäure



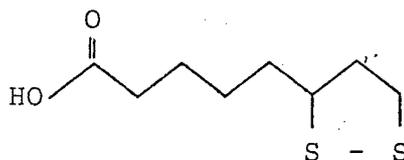
VII

8. Umsetzung einer 6,6,8-Trialkylthiooctansäure VII mit einem 6- bis 10fachen molaren Überschuß Natrium in flüssigem Ammoniak und einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z. B. aliphatische symmetrische oder asymmetrische Ether mit C₁-C₅ Alkylresten, sowie cyclische Ether, insbesondere Dimethylether, Diethylether, Methyltertiärbutylether, Di-n-butylether bei Temperaturen zwischen -60°C und -10°C, vorzugsweise zwischen -50°C und -35°C, insbesondere bei -45°C und -35°C zur 6,8-Dimercaptooctansäure



VIII

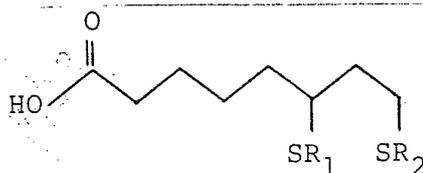
9. Umsetzung der 6,8-Dimercaptooctansäure VIII mit einer in etwa äquimolaren Menge Alkalihydroxid, wie z. B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Wasser bei einem pH-Wert von ca. 9 mit einem Eisen-(III)-salz, wie z. B. Eisen-(III)-sulfat und Sauerstoff nach einer an sich bekannten Methode zu der 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (Thioctsäure)



IX

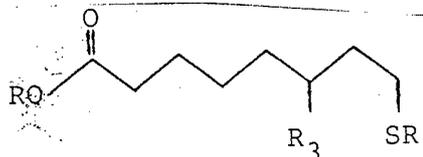
oder anstelle der Stufen 6. bis 8.

10. Umsetzung einer Säure XII, wobei R₁ oder R₂ C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Wasserstoff bedeuten, mit einem 5- bis 8fachen molaren Überschuß Natrium in flüssigem Ammoniak und einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z. B. aliphatische symmetrische oder asymmetrischer Ether mit C₁-C₅-Alkylresten, sowie cyclischer Ether, insbesondere Dimethylether, Diethylether, Methyltertiärbutylether, Di-n-butylether bei Temperaturen zwischen -60°C und -10°C, vorzugsweise zwischen -45°C und -35°C zu der entsprechenden 6,8-Dimercaptooctansäure VIII.



XII

Die Herstellung der Säure mit der Formel XII kann beispielsweise ausgehend von 8-Alkylthio-6-oxooctansäure mit der Formel VI in an sich bekannter Weise über den Ester VI a, das 6-Hydroxyderivat VI b und über das 6-Halogenderivat X, wobei R₃ Chlor oder Brom bedeutet

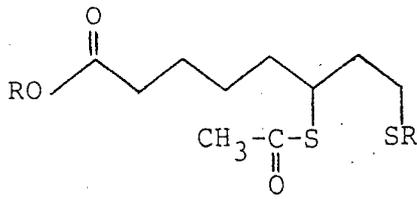


X

und a) mit Natriumbenzylthiolat in alkoholischer Lösung bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 80°C, insbesondere zwischen 75°C und 80°C und anschließender Umsetzung mit wäßrigem Alkalihydroxid bei 80°C bis 100°C

oder b) durch Umsetzung mit einer 0,5- bis 2molaren Menge Natriumsulfid und Schwefel in alkoholischer Lösung bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 80°C, insbesondere zwischen 75°C und 80°C, anschließender Umsetzung mit 2- bis 4fachem molarem Überschuß Alkalihydroxid, wie z. B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Wasser bei 80°C bis 100°C und abschließender Reduktion mit einer 0,5- bis 1fachen molaren Menge Natriumborhydrid.

Die Herstellung der Säure mit der Formel XII kann beispielsweise auch durch Umsetzung von 6-Acetylthio-8-alkylthiooctansäureethylester der Formel XI, herstellbar in an sich bekannter Weise aus dem 6-Halogenderivat mit der Formel X, durch Umsetzung mit Alkalihydroxid in alkoholisch-wässriger Lösung bei Temperaturen zwischen 20°C und 80°C, vorzugsweise zwischen 50°C und 70°C, insbesondere zwischen 60°C und 65°C erfolgen.



Das neue Herstellverfahren führt zu der racemischen Form der Thioctsäure IX. Aus der racemischen D,L-Thioctsäure läßt sich in an sich bekannter Weise durch eine Racematspaltung mittels fraktionierter Kristallisation eine optisch aktive, reine enantiomere Form der Thioctsäure gewinnen.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1:

Herstellung von 3-Methylthiopropionsäureethylester (I)

245 g (5,1 Mol) Methylmercaptan werden bei 0°C in 750 ml Aceton eingeleitet, 2,5 g Triton B zugesetzt und langsam bei 0°C 500 g (5,8 Mol) Acrylsäuremethylester zugetropft. Man läßt innerhalb 10 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen und destilliert überschüssigen Acrylsäuremethylester und Aceton ab. Der Rückstand wird fraktioniert. Man erhält 645 g (95 % der Theorie) 3-Methylthiopropionsäuremethylester vom Siedepunkt 75°C bei 17 mbar.

Beispiel 2:

Herstellung von 3-Methylthiopropionsäure (II)

In eine Lösung von 240,0 g (6 Mol) Natriumhydroxid in 960 ml Wasser werden 432,0 g (3,22 Mol) 3-Methylthiopropionsäuremethylester eingerührt und anschließend 1,5 Stunden unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Die auf 10°C abgekühlte Reaktionsmischung wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH 1) und die Phasen getrennt. Nach Extraktion der wäßrigen Phase mit Dichlormethan trocknet man die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittel erhält man 375 g (97 % der Theorie) DC-einheitliche 3-Methylthiopropionsäure, die als Rohprodukt weiterverarbeitet wird.
Siedepunkt: 127 bis 130°C bei 14 mbar.

Beispiel 3:

Herstellung von 3-Methylthiopropionsäurechlorid (III)

Zu 952,0 g (8 Mol) Thionylchlorid werden bei Raumtemperatur 745,0 g (6 Mol) 3-Methylthiopropionsäure getropft, wobei sich die Reaktionsmischung abkühlt. Anschließend rührt man 1 Stunde bei 20°C und 3 Stunden bei 50°C bis 60°C. Überschüssiges Thionylchlorid wird bei Normaldruck abdestilliert und hierauf durch fraktionierte Destillation 730,0 g (88 % der Theorie) 3-Methylthiopropionsäurechlorid vom Siedepunkt 73°C bis 76°C bei 14 mbar gewonnen.

Beispiel 4:

Herstellung von 1-(Morpholin-4-yl)-cyclopent-1-en (IV)

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift von S. Hünig und W. Lendle; Chem. Ber. **93**, Seite 909 (1960).

Eine Lösung von 84,0 g (1 Mol) Cyclopentanon und 130,5 g (1,5 Mol) Morpholin in 400 ml Toluol wird 4 Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Danach wird Morpholin und Toluol abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Man erhält 135 g (88 % der Theorie) 1-(Morpholin-4-yl)-cyclopent-1-en vom Siedepunkt 105°C bis 109°C bei 18 mbar.

Beispiel 5:

Herstellung von 2-(3-Methylthiopropionyl)-cyclopentan-1-on V

Zu einer Lösung von 183,6 g (1,2 Mol) 1-(Morpholin-4-yl)-cyclopent-1-en und 121,2 g (1,2 Mol) Triethylamin in 1200 ml Dichlormethan werden bei 0°C langsam (2,5 Stunden) 170,0 g (1,23 Mol) 3-Methylthiopropionsäurechlorid in 100 ml Dichlormethan getropft. Nach vollständiger Zugabe wird 1 Stunde bei +10°C und 2 Stunden bei +20°C nachgerührt und das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wird mit 130 ml konzentrierter Salzsäure, sowie 380 ml Wasser versetzt und 10 Stunden bei 30°C kräftig gerührt. Danach trennt man die Phasen und wäscht die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 220,0 g (98 % der Theorie) rohes 2-(3-Methylthiopropionyl)-cyclopentan-1-on, das in der nächsten Stufe eingesetzt werden kann. Durch fraktionierende Vakuumdestillation des Rohprodukts werden 166,1 g (74 % der Theorie) reines Diketon als leicht gelbes Öl vom Siedepunkt 120°C bis 135°C bei 0,5 mbar erhalten.

Beispiel 6:

Herstellung von 8-Methylthio-6-oxooctansäure (VI)

In eine Lösung von 88,0g (2,2 Mol) Natriumhydroxid in 1600 ml Wasser werden 387,0g (2,08 Mol) rohes 2-(3-Methylthiopropionyl)-cyclopentan-1-on eingerührt und 3 Stunden auf 70°C bis 75°C erhitzt. Die auf +5°C abgekühlte Reaktionsmischung wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeignet. Man erhält 415g (98% der Theorie) eines semikristallinen Rohprodukts, das nach Umkristallisieren aus Diethylether 280g (69% der Theorie) reine, kristalline 8-Methylthio-6-oxooctansäure vom Schmelzpunkt 50°C bis 52°C ergibt.

¹H-NMR 60 MHz (CDCl₃):

δ = 1,45–1,95 (m, 4H);
 2,15 (s, 3H);
 2,25–2,8 (m, 4H);
 2,82 (s, 4H);
 10,03 ppm (s, 1H).

IR (KBr): ν = 2500–3500 (m), 2935 (m), 1695 cm⁻¹ (s).

C₉H₁₆O₃S

	% C	% H	% S
Berechnet:	52,94	7,84	15,69
Gefunden:	53,21	8,02	14,96

Beispiel 7:

Herstellung von 6,6,8-Trimethylthiooctansäure (VII)

Zu einer Mischung von 129,97g (2,70 Mol) Methylmercaptan und 127,0g (0,62 Mol) 8-Methylthio-6-oxooctansäure gibt man bei -10°C 2,5g (0,02 Mol) Zinkchlorid und leitet 2 Stunden einen schwachen Strom von trockenem Chlorwasserstoff ein. Die Temperatur der Reaktionsmischung wird dabei durch Kühlen auf 0°C bis +5°C gehalten. Nach beendeter Chlorwasserstoffeinleitung wird 2 Stunden bei 0°C gerührt und 10 Stunden bei 0°C bis -5°C stehen gelassen. Überschüssiges Methylmercaptan wird abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und nach 0,5 Stunden zweimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält 173,0g (98% der Theorie) rohe 6,6,8-Trimethylthiooctansäure als gelbes Öl.

¹H-NMR 60 MHz (CDCl₃):

δ = 1,3–2,1 (m, 8H);
 2,03 (s, 6H);
 2,11 (s, 3H);
 2,15–3,85 (m, 4H);
 11,0 ppm (s, 1H).

IR (Film): ν = 3000–3450 (b, s), 2920 (s), 2860 (s), 2450–2750 (b, m), 1700 cm⁻¹ (s).

	% C	% H	% S
Berechnet:	46,77	7,85	34,05
Gefunden:	46,77	7,85	32,66

Beispiel 8:

Herstellung von 6,8-Dimercaptooctansäure (VIII)

In 400 ml Ammoniak werden bei -50°C 26,0g (0,092 Mol) 6,6,8-Trimethylthiooctansäure in 150 ml Diethylether eingetragen (0,3 Stunden), die Mischung auf -40°C erwärmt und 18,0g (0,780 Mol) Natrium in kleinen Portionen zugegeben. Man läßt 2 Stunden rühren, kühlt wieder auf -50°C ab, setzt überschüssiges Natrium durch Zugabe von festem Ammoniumchlorid um und destilliert den Ammoniak ab. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser aufgenommen und langsam mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Das dabei entstehende Methylmercaptan wird mit einem Stickstoffstrom ausgezogen und in einer Kühlfalle kondensiert. Die wäßrige Lösung extrahiert man zweimal mit je 150 ml Diethylether, trocknet die vereinigten Extrakte mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 18,3g (96% der Theorie) 6,8-Dimercaptooctansäure als hellgelbes Öl.

Beispiel 9:

Herstellung von D,L-Thiooctsäure (IX)

Zu 1,54g (0,038 Mol) Natriumhydroxid in 90 ml Wasser werden 8,0g (0,038 Mol) 6,8-Dimercaptooctansäure gegeben und die entstehende Lösung mit verdünnter Natronlauge auf pH 9 eingestellt. Man extrahiert zweimal mit je 30 ml Methyltertiärbutylether, trennt die wäßrige Lösung ab und entfernt Etherreste im Vakuum. Die Lösung wird mit 200 ml Wasser verdünnt, 7 mg Eisen-(III)-sulfat zugegeben und unter Rühren bei Raumtemperatur Sauerstoff eingeleitet. Nach 2,5 Stunden hat die Reaktionslösung pH 12,4 erreicht, die Sauerstoffzufuhr wird beendet und das ausgefallene Eisensalz abfiltriert. Bei 5°C bis 10°C wird die klar-gelbe Lösung mit 10%iger Salzsäure angesäuert, 1 Stunde bei pH 1 nachgerührt und das ausgefallene Rohprodukt abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus Essigsäureethylester/Hexan umkristallisiert. Nach Trocknung erhält man 5,9g (75% der Theorie) 1,2-Dithiolan-3-pentansäure als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 61°C bis 62°C.

¹H-NMR 60 MHz (CDCl₃):

δ = 1,3–2,30 (m, 8H);
 2,15–2,80 (m, 2H);
 3,18 (t, J = 7 Hz, 2H);
 3,3–3,85 (m, 1H);
 11,3 ppm (s, 1H).

IR (KBr): $\nu = 3000\text{--}3250$ (b, m), 2935 (s), 2865 (m), 2250–2800 (b, m), 1690cm^{-1} (s).

	% C	% H	% S
Berechnet:	46,57	6,84	31,08
Gefunden:	46,46	6,70	30,77

Beispiel 10:

Herstellung von 8-Methylthio-6-oxooctansäureethylester (VIa)

Zu einer Lösung von 130,0g (0,64 Mol) 8-Methylthio-6-oxooctansäure in 250 ml Ethanol gibt man 26g konzentrierte Schwefelsäure und erhitzt 4 Stunden zum Rückfluß. Hierauf wird überschüssiges Ethanol abdestilliert, der Rückstand mit 400 ml Wasser versetzt und mit festem Natriumcarbonat neutralisiert. Nach mehrmaliger Extraktion mit Dichlormethan werden die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Es bleiben 142,0g (95% der Theorie) Rohprodukt zurück, das sich für die folgende Umsetzung eignet. Nach Vakuumdestillation erhält man 123,0g (83% der Theorie) 8-Methylthio-6-oxooctansäureethylester als farbloses Öl vom Siedepunkt 125°C bis 132°C bei 1 mbar.

Beispiel 11:

Herstellung von 6-Hydroxy-8-methylthiooctansäureethylester (VIb)

Zu einer Lösung von 208,0g (0,9 Mol) 8-Methylthio-6-oxooctansäureethylester VIa in 150 ml Ethanol werden bei $+5^{\circ}\text{C}$ 18,0g (0,47 Mol) Natriumborhydrid in 100 ml Wasser getropft. Anschließend wird 1 Stunde bei $+10^{\circ}\text{C}$ und 2 Stunden bei $+25^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wird das Ethanol abdestilliert, 300 ml Wasser zugesetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach fraktionierter Destillation erhält man 178,3g (85% der Theorie) 6-Hydroxy-8-methylthiooctansäureethylester als farbloses Öl vom Siedepunkt 152°C bei 0,5 mbar.

Beispiel 12:

Herstellung von 6-Chlor-8-methylthiooctansäureethylester (X) $R_3\text{-Cl}$

Zu einer Lösung von 137,0g (0,59 Mol) 6-Hydroxy-8-methylthiooctansäureethylester VIb und 1 ml Pyridin in 300 ml Dichlormethan tropft man bei $+5^{\circ}\text{C}$ langsam 89,25g (0,75 Mol) Thionylchlorid. Nach 1 Stunde Rühren bei $+10^{\circ}\text{C}$ wird 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten Extrakte mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch fraktionierende Destillation erhält man 125,1g (84% der Theorie) 6-Chlor-8-methylthiooctansäureethylester als farbloses Öl vom Siedepunkt 135°C bis 145°C bei 1 mbar.

Beispiel 13 a:

Herstellung von 6-Benzylthio-8-methylthiooctansäure (XII) $R_1\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $R_2\text{-CH}_3$

Zu einer Lösung von 2,3g Natrium in 75 ml wasserfreiem Ethanol (entsprechend 0,1 Mol Natriumethanolat) werden 12,4g (0,1 Mol) Benzylmercaptan gegeben und 0,5 Stunden bei $+10^{\circ}\text{C}$ gerührt. Hierauf setzt man 22,72g (0,09 Mol) 6-Chlor-8-methylthiooctansäureethylester X zu und erhitzt 20 Stunden zum Rückfluß. Zur abgekühlten Reaktionsmischung werden 11,2g (0,17 Mol) Kaliumhydroxid gegeben und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 500 ml Wasser wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Durch Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 28,0 (96% der Theorie) rohe 6-Benzylthio-8-methylthiooctansäure.

$^1\text{H-NMR}$ 60 MHz (CDCl_3):

$\delta = 1,1\text{--}2,0$ (m, 8H);
 2,06 (s, 3H);
 2,05–3,0 (m, 5H);
 3,69 (m, 2H);
 7,3 (s, 5H);
 11,3 ppm (s, 1H).

Beispiel 13 b:

Herstellung von 6-Mercapto-8-methylthiooctansäure (XII) $R_1\text{-H}$, $R_2\text{-CH}_3$

Zu einer Lösung von 25,6g (0,2 Mol) Natriumsulfid und 6,4g (0,2 Mol) Schwefel in einer Mischung aus 250 ml Ethanol und 20 ml Wasser werden bei $+70^{\circ}\text{C}$ rasch 72,0g (0,31 Mol) 6-Chlor-8-methylthiooctansäureethylester X zugegeben und die Mischung 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend setzt man 20,0g (0,5 Mol) Natriumhydroxid in 200 ml Wasser zu, erhitzt 3 Stunden zum Rückfluß und destilliert einen Teil des Ethanols ab. Zu dem abgekühlten Rückstand werden 25g (0,62 Mol) Natriumhydroxid in 60 ml Wasser sowie 8g (0,21 Mol) Natriumborhydroxid in 70 ml Wasser gegeben. Diese Mischung läßt man 1 Stunde bei Raumtemperatur und 3 Stunden unter Rückfluß rühren, sowie weitere 10 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Hierauf wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Extrakte mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 54g (78% der Theorie) 6-Mercapto-8-methylthiooctansäure als gelbes Öl vom Siedepunkt 150°C bis 170°C bei 0,5 mbar.

$^1\text{H-NMR}$ 60 MHz (CDCl_3):

$\delta = 1,36$ (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H);
 1,30–1,95 (m, 8H);
 2,08 (s, 3H);
 2,0–3,15 (m, 5H);
 11,3 ppm (s, 1H).

Beispiel 14:

Herstellung von 6-Brom-8-methylthiooctansäureethylester (X) R_3 — Brom

Zu einer Lösung von 140,0 g (0,6 Mol) 6-Hydroxy-8-methylthiooctansäureethylester VIb in 150 ml Tetrachlormethan tropft man bei 0°C 64,8 g (0,24 Mol) Phosphortribromid, rührt 2 Stunden bei 0°C und läßt 10 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Zu der auf 0°C abgekühlten Reaktionsmischung werden 150 ml Wasser und anschließend 600 ml Diethylether getropft. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Vakuumdestillation des Rückstandes erhält man 135,0 g (76% der Theorie) 6-Brom-8-methylthiooctansäureethylester als gelbliches Öl vom Siedepunkt 140°C bis 145°C bei 1 mbar.

Beispiel 15:

Herstellung von 6-Acetylthio-8-methylthiooctansäureethylester (XI)

8,6 g (0,113 Mol) Thioessigsäure in 20 ml wasserfreiem Ethanol werden mit 81 ml 10%iger ethanolischer Kalilauge (0,113 Mol Kaliumhydroxid) gegen Phenolphthalein neutralisiert und 29,7 g (0,1 Mol) 6-Brom-8-methylthiooctansäureethylester zugegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wird 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt und 10 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man saugt das ausgefallene Kaliumbromid ab, engt das Filtrat im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 300 ml Diethylether auf und filtriert. Das Filtrat wird zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 26 g (89% der Theorie) rohen 6-Acetylthio-8-methylthiooctansäureethylester.

Beispiel 16:

Herstellung von 6-Mercapto-8-methylthiooctansäure (XII) R_1 — H, R_2 — CH_3

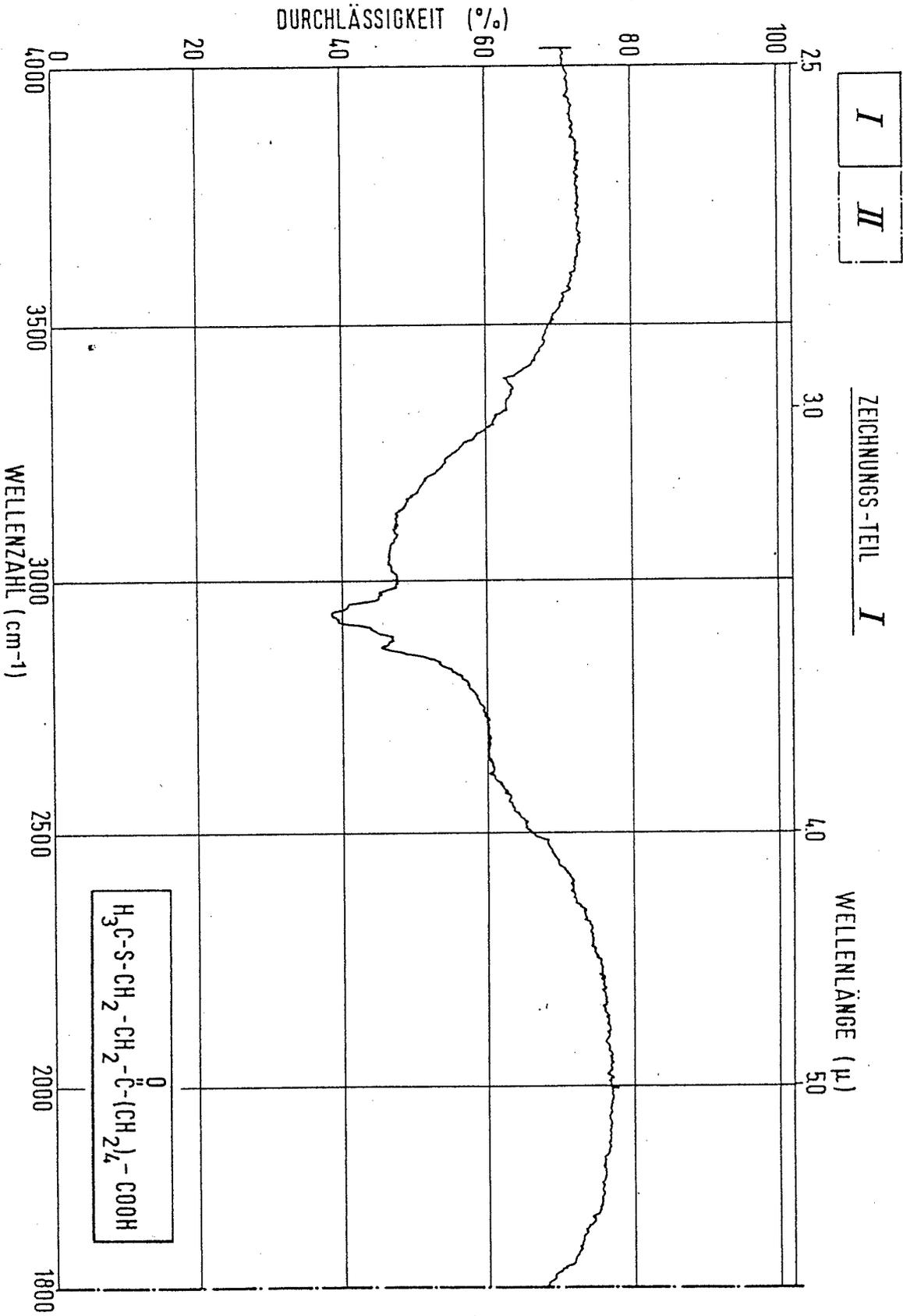
Zu einer Lösung von 7,5 g (133,7 mMol) Kaliumhydroxid in 100 ml Methanol und 5 ml Wasser werden 11,9 g (40,7 mMol) 6-Acetylthio-8-methylthiooctansäureethylester XI gegeben und die Mischung 10 Stunden unter Stickstoffüberlagerung zum Rückfluß erhitzt. Nach weiteren 10 Stunden bei Raumtemperatur entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand in 100 ml 3 N Salzsäure auf und extrahiert dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester. Nach Trocknung der vereinigten Extrakte mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Kurzwegdestillation des Rückstandes ergibt 7,1 g (78% der Theorie) 6-Mercapto-8-methylthiooctansäure als blaßgelbes Öl vom Siedepunkt 150°C bis 170°C bei 0,5 mbar.

Beispiel 17:

Herstellung von 6,8-Dimercaptooctansäure (VIII)

- a) Zu einer Lösung von 2,0 g (0,087 Mol) Natrium in 200 ml Ammoniak werden bei -50°C langsam (1 Stunde) 9,0 g (0,040 Mol) 6-Mercapto-8-methylthiooctansäure XII in 50 ml Diethylether getropft. Anschließend werden weitere 3,0 g (0,130 Mol) Natrium portionsweise zugegeben, 2 Stunden bei -50°C nachgerührt und 10 Stunden bei -35°C stehen gelassen. Überschüssiges Natrium wird durch Zugabe von festem Ammoniumchlorid umgesetzt, Ammoniak abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Man säuert mit halbkonzentrierter Salzsäure an, extrahiert dreimal mit je 100 ml Diethylether, trocknet die vereinigten Extrakte mit Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Zurück bleiben 8,0 g (95% der Theorie) rohe 6,8-Dimercaptooctansäure.
- b) Zu einer Lösung von 6,0 g (0,26 Mol) Natrium in 400 ml Ammoniak werden bei -50°C langsam (1 Stunde) 28,0 g (0,087 Mol) 6-Benzylthio-8-methylthiooctansäure XII in 70 ml Diethylether zugetropft. Nach Entfärbung der Lösung werden weitere 4,0 g (0,17 Mol) Natrium in kleinen Stücken zugegeben, 2 Stunden bei -50°C nachgerührt und 10 Stunden bei -40°C stehen gelassen. Überschüssiges Natrium wird durch Zugabe von festem Ammoniumchlorid umgesetzt, Ammoniak abdestilliert und der Rückstand in 150 ml Wasser aufgenommen. Man säuert mit halbkonzentrierter Salzsäure an, extrahiert dreimal mit je 150 ml Diethylether, trocknet die vereinigten Extrakte mit Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Die Kurzwegdestillation des Rohproduktes ergibt 14,7 g (81% der Theorie) 6,8-Dimercaptooctansäure als gelbes Öl vom Siedepunkt 146°C bis 152°C bei 0,5 mbar.

1 mm 4025 * 33332



I II

ZEICHNUNGS-TEIL II

