(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3638126 A1**

(51) Int. Cl. 4:
C 07 F 9/10
C 07 F 9/58
C 07 F 9/65
A 61 K 31/66

(21) Aktenzeichen: P 36 38 126.8
(22) Anmeldetag: 8. 11. 86
(43) Offenlegungstag: 11. 5. 88

Patentanspruchsprüfung

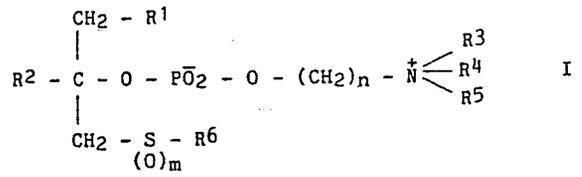
DE 3638126 A1

(71) Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE

(54) **Mercaptoalkanolphospholipide und deren Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln**

Die Erfindung betrifft Mercaptoalkanolphospholipide der allgemeinen Formel I



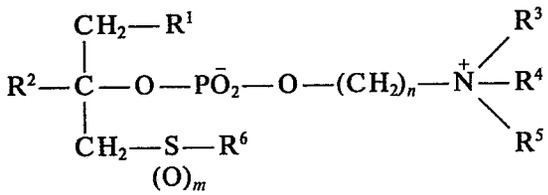
I

Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

DE 3638126 A1

Patentansprüche

1. Mercaptoalkanolphospholipide und deren Derivate der allgemeinen Formel I



(I)

worin:

R^1	einen Alkyl- oder Alkyloxy-Rest mit 10—20 Kohlenstoffatomen,
R^2	ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1—4 Kohlenstoffatomen,
R^3, R^4, R^5	gleich oder verschieden und unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1—4 Kohlenstoffatomen oder zusammen einen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern mit Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel als Heteroatomen,
R^6	ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1—4 Kohlenstoffatomen oder einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1—10 Kohlenstoffatomen,
m	eine ganze Zahl von 0—2,
n	eine ganze Zahl von 2—6

bedeuten.

2. Mercaptoalkanolphospholipid-Derivate der allgemeinen Formel I, worin

R^1	einen Alkyl- oder Alkyloxy-Rest mit 14—20 Kohlenstoffatomen,
R^2	ein Wasserstoffatom,
R^3, R^4, R^5	einen Methylrest oder zusammen einen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern mit Stickstoff, Schwefel als Heteroatomen,
R^6	ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1—4 Kohlenstoffatomen oder einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1—4 Kohlenstoffatomen,
m	eine ganze Zahl von 0—2,
n	eine ganze Zahl von 2—6

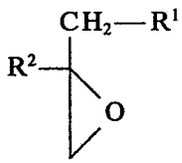
bedeuten.

3. Mercaptoalkanolphospholipid-Derivate der allgemeinen Formel I, worin

R^1	einen Alkyl- oder Alkyloxy-Rest mit 14—18 Kohlenstoffatomen,
R^2	ein Wasserstoffatom,
$-N(R^3)(R^4)(R^5)$	einen Trimethylammonium-, Pyridinium- oder Thiazolium-Rest,
R^6	Methyl oder Acetyl,
m	eine ganze Zahl von 0—2,
n	2

bedeuten.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Epoxide der allgemeinen Formel II

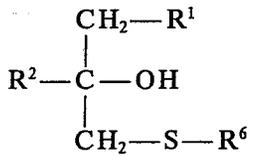


(II)

in der R^1 und R^2 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in organischen oder organisch-wäßrigen Lösungsmittelsystemen oder in Substanz mit Schwefelverbindungen der allgemeinen Formel III

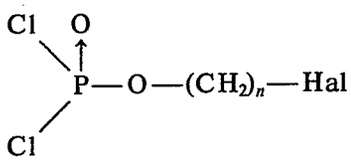
$HS-R^6$ (III)

in der R^6 die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und die entstandenen Verbindungen der Formel IV



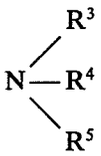
(IV)

in der R^1, R^2, R^6 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkylester der Formel V



(V)

worin n die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und Hal ein Chlor- oder Bromatom ist, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Anwendung einer Hilfsbase phosphoryliert und nachfolgend mit einem Amin der Formel VI



(VI)

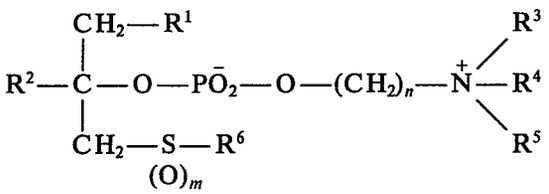
worin R^3, R^4, R^5 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem indifferenten Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Druck, umsetzt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R^6 = Alkyl und m = 1 oder 2 gemäß den Ansprüchen 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R^6 = Alkyl und m = 0 mit sauerstoffabgebenden Reagenzien, bevorzugt Wasserstoffperoxid und organischen Persäuren, in inerten Lösungsmitteln umsetzt.

6. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 2 und 3 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Mercaptoalkanolphospholipide und deren Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung des Asthmas und von Erkrankungen des Immunsystems. Die erfindungsgemäßen Mercaptoalkanolphospholipide und deren Derivate entsprechen der allgemeinen Formel I



(I)

worin:

R^1	einen Alkyl- oder Alkyloxy-Rest mit 10—20 Kohlenstoffatomen,
R^2	ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1—4 Kohlenstoffatomen,
R^3, R^4, R^5	gleich oder verschieden und unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1—4 Kohlenstoffatomen oder zusammen einen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern mit Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel als Heteroatome,
R^6	ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1—4 Kohlenstoffatomen oder einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1—10 Kohlenstoffatomen,
m	eine ganze Zahl von 0—2,
n	eine ganze Zahl von 2—6

bedeuten.

Bevorzugt sind Mercaptoalkanolphospholipide und deren Derivate der allgemeinen Formel I, worin

R^1	einen Alkyl- oder Alkyloxy-Rest mit 14—20 Kohlenstoffatomen,
R^2	ein Wasserstoffatom,
R^3, R^4, R^5	einen Methylrest oder zusammen einen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern mit Stickstoff, Schwefel als Heteroatomen,
R^6	ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1—4 Kohlenstoffatomen oder einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1—4 Kohlenstoffatomen,
m	eine ganze Zahl von 0—2,
n	eine ganze Zahl von 2—6

bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Mercaptoalkanolphospholipid-Derivate der allgemeinen Formel I, worin

R^1	einen Alkyl- oder Alkyloxy-Rest mit 14—18 Kohlenstoffatomen,
R^2	ein Wasserstoffatom,
$-N(R^3)(R^4)(R^5)$	einen Trimethylammonium-, Pyridinium- oder Thiazolium-Rest,
R^6	Methyl oder Acetyl,
m	eine ganze Zahl von 0—2,
n	2

bedeuten.

Die neuen Mercaptoalkanolphospholipide und deren Derivate der allgemeinen Formel I sind verwandt mit dem natürlich vorkommenden Platelet-Activating-Factor (PAF), der ebenfalls Phospholipidcharakter hat und folgende Struktur besitzt:

$$\begin{array}{l} CH_2-O-(CH_2)_n-CH_3 \\ | \\ CH-O-CO-CH_3 \\ | \\ CH_2-O-P\overset{\ominus}{O}_2-O-(CH_2)_2-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \end{array}$$

$n = 15{,}17$

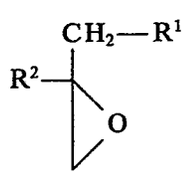
PAF ist biologisch sehr stark wirksam, u. a. ein sehr starker Auslöser der Thrombocytenaggregation und wird als Mediator bei Entzündungsprozessen, insbesondere allergischen Entzündungen, und beim Asthma angesehen; vgl. C.P. Page, C.B. Archer, W. Paul and J. Morley, TIPS 1984, 239 (Elsevier).

Überraschenderweise zeigte sich, daß die erfindungsgemäßen Mercaptoalkanolphospholipide und deren Derivate diesbezüglich keine oder antagonistische Wirkungen aufweisen. So hat beispielsweise (1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-trimethylammonioethyl-phosphat aus Beispiel 1 bei einer Dosierung von 1×10^{-5} Mol/l im Versuch der Substanz-induzierten Thrombocytenaggregation nach Born, Nature 194, 927—929 (1962) praktisch keine Wirkung (5% Induktion), während PAF bereits bei einer Dosierung von 1×10^{-6} Mol/l eine 100%ige Induktion der Thrombocytenaggregation bewirkt. Andererseits aber hemmt (1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-trimethylammonioethyl-phosphat in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht die PAF-induzierte Bronchokonstriktion am Meerschweinchen um 77%.

Der Versuch wurde am narkotisierten, künstlich beatmeten Meerschweinchen so ausgeführt, daß zuerst die zu prüfende Verbindung mit einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht und 5 min später rac-C_{16}-PAF in einer Dosierung von 0,316 mg/kg Körpergewicht intravenös injiziert wurde und nachfolgend die Kontraktion der Bronchialmuskulatur durch Messung des Beatmungsdruckes erfaßt wurde. Die Effekte wurden 3 min nach Injektion registriert. Der angegebene Hemmwert in % basiert auf einem Vergleich der PAF-Effekte in der Testgruppe mit Wirkungen, ausgelöst in einer separaten Kontrollgruppe, in der eine isotonische Kochsalzlösung statt der zu prüfenden Verbindung verabreicht wurde.

Es kann daher davon ausgegangen werden, daß mit den erfindungsgemäßen Mercaptoalkanolphospholipiden und deren Derivaten eine wirksame Therapie eines PAF-ausgelösten Asthmas durchgeführt werden kann und folgerichtig auch andere Immunantworten im Sinne von entzündlichen Prozessen günstig beeinflußt werden können, wobei schädliche Nebenwirkungen wie eine erhöhte Thrombocytenaggregation nicht befürchtet werden müssen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden hergestellt, indem man Epoxide der allgemeinen Formel II



(II)

in der R^1 und R^2 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in organischen oder organisch-wäßrigen Lösungsmittelsystemen, wie z. B. Toluol, Tetrahydrofuran, Ethanol, Methanol oder deren Mischungen mit Wasser, oder in Substanz mit Schwefelverbindungen der allgemeinen Formel III

$$HS-R^6 \qquad \text{(III)}$$

in der R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und die entstandenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV

$$\begin{array}{c} CH_2-R^1 \\ | \\ R^2-C-OH \\ | \\ CH_2-S-R^6 \end{array} \qquad \text{(IV)}$$

in der R^1, R^2, R^6 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkylester der allgemeinen Formel V

$$\begin{array}{l} Cl \quad O \\ \quad\ \ \diagdown \uparrow \\ \quad\ \ \ P-O-(CH_2)_n-Hal \\ \quad\ \ \diagup \\ Cl \end{array} \qquad \text{(V)}$$

worin n die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und Hal ein Chlor- oder Bromatom ist, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z. B. Chloroform, Dichlormethan, gegebenenfalls unter Anwendung einer Hilfsbase, wie z. B. Pyridin, Triethylamin, phosphoryliert und nachfolgend mit einem Amin der Formel VI

$$\begin{array}{l} \quad R^3 \\ \quad\ \diagup \\ N-R^4 \\ \quad\ \diagdown \\ \quad R^5 \end{array} \qquad \text{(VI)}$$

worin R^3, R^4, R^5 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem indifferenten Lösungsmittel, wie z. B. Toluol, Dichlormethan, Acetonitril, gegebenenfalls unter Druck, umsetzt.

Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen z. B. in Frage:

1,2-Epoxydodecan
1,2-Epoxytridecan
1,2-Epoxytetradecan
1,2-Epoxypentadecan
1,2-Epoxyhexadecan
1,2-Epoxyheptadecan
1,2-Epoxyoctadecan
1,2-Epoxynonadecan
1,2-Epoxyeicosan
1,2-Epoxyheneicosan
1,2-Epoxydocosan
1,2-Epoxytricosan
2-Methyl-1,2-epoxyheptadecan
2-Methyl-1,2-epoxyoctadecan
2-Methyl-1,2-epoxynonadecan
2-Methyl-1,2-epoxyeicosan
2-Methyl-1,2-epoxyheneicosan
2-Methyl-1,2-docosan
2-Methyl-1,2-tricosan
1,2-Epoxy-2-ethyloctadecan
1,2-Epoxy-2-ethylnonadecan
1,2-Epoxy-2-ethyleicosan
1,2-Epoxy-2-ethylheneicosan
1,2-Epoxy-2-ethyldocosan
1,2-Epoxy-2-ethyltricosan
1,2-Epoxy-2-propyloctadecan
1,2-Epoxy-2-propylnonadecan
1,2-Epoxy-2-propyleicosan
1,2-Epoxy-2-propylheneicosan
1,2-Epoxy-2-propyldocosan

1,2-Epoxy-2-propyltricosan
2-Butyl-1,2-epoxyoctadecan
2-Butyl-1,2-epoxynonadecan
2-Butyl-1,2-epoxyeicosan
2-Butyl-1,2-epoxyheneicosan
2-Butyl-1,2-epoxydocosan
2-Butyl-1,2-epoxytricosan
Decyl-2,3-epoxypropylether
2,3-Epoxypropyl-undecylether
Dodecyl-2,3-epoxypropylether
2,3-Depoxypropyl-tridecylether
2,3-Epoxypropyl-tetradecylether
2,3-Epoxypropyl-pentadecylether
2,3-Epoxypropyl-hexadecylether
2,3-Epoxypropyl-heptadecylether
2,3-Epoxypropyl-octadecylether
2,3-Epoxypropyl-nonadecylether
Eicosyl-2,3-epoxypropylether
(2,3-Epoxy-2-methylpropyl)tetradecylether
(2,3-Epoxy-2-methylpropyl)hexadecylether
(2,3-Epoxy-2-methylpropyl)octadecylether
(2,3-Epoxy-2-methylpropyl)eicosylether
(2,3-Epoxy-2-ethylpropyl)hexadecylether
(2,3-Epoxy-2-ethylpropyl)octadecylether
Eicosyl-(2,3-epoxy-2-ethylpropyl)ether
[2-Propyl-(2,3-epoxypropyl)]hexadecylether
[2-Propyl-(2,3-epoxypropyl)]octadecylether
Eicosyl-[2-propyl-(2,3-epoxypropyl)]ether
[2-Butyl-(2,3-epoxypropyl)]hexadecylether
[2-Butyl-(2,3-epoxypropyl)]octadecylether
[2-Butyl(2,3-epoxypropyl)]eicosylether
wobei die Epoxide in ihrer R-, S-Form oder als Racemate eingesetzt werden können.

Aus Ausgangsverbindungen der Formel III kommen z. B. in Frage:
Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan, Ethylmercaptan, Propylmercaptan, Isopropylmercaptan, Butylmercaptan, Thioessigsäure, Thiopropionsäure, Thiobuttersäure, Thiovaleriansäure, Thiocapronsäure, Thioönanthsäure, Thiocaprylsäure, Thiopelargonsäure, Thiocaprinsäure, 2-Methylthiopropionsäure, 2,2-Dimethylthiopropionsäure.

Als Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkylester der Formel V kommen in Frage:
Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester
Dichlorphosphorsäure-2-chlorethylester
Dichlorphosphorsäure-3-brompropylester
Dichlorphosphorsäure-3-chlorpropylester
Dichlorphosphorsäure-4-brombutylester
Dichlorphosphorsäure-4-chlorbutylester
Dichlorphosphorsäure-5-brompentylester
Dichlorphosphorsäure-5-chlorpentylester
Dichlorphosphorsäure-6-bromhexylester
Dichlorphosphorsäure-6-chlorhexylester

Als Ausgangsverbindungen der Formel VI kommen z. B. in Frage:
Ammoniak, Methylamin, Ethylamin, Propylamin, Isopropylamin, Butylamin, Dimethylamin, Diethylamin, Dipropylamin, Dibutylamin, Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, N-Methylethylamin, N-Methylbutylamin, N,N-Dimethylbutylamin, Pyrrolidin, Imidazol, Pyrazol, Pyrazolidin, Oxazol, Thiazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Piperidin, Pyrazin, Piperazin, Pyrimidin, Morpholin, 1,4-Thiazin.

Die Sulfoxide und Sulfone der allgemeinen Formel I mit $m = 1$ bzw. $m = 2$ und R^6 = Alkyl werden aus den Thioethern der Formel I mit $m = 0$ durch Reaktion mit sauerstoffabgebenden Reagenzien hergestellt, so z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig oder Aceton, mit Natriumperjodat/Eisessig, Kaliumpermanganat/Mineralsäure oder organischen Persäuren, wie z. B. m-Chlorperbenzoesäure, in Chloroform, Dichlormethan oder ähnlichen inerten Lösungsmitteln.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche die Mercaptoalkanolphospholipide und deren Derivate der allgemeinen Formel I enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder rectalen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharmazeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem üblichen, pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z. B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Die Dosierung der Verbindungen liegt üblicherweise zwischen 1—1000 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 10—500 mg je Dosis, und kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal täglich, verabreicht werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Nicolet NIC-3600 aufgenommen.

Beispiel 1

(1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-trimethylammonioethyl-phosphat

a) S-(2-Hydroxyoctadecyl)methanthioat

134 g 1,2-Epoxyoctadecan und 190 g Thioessigsäure werden gemischt und die Mischung 8 Stunden auf 60°C erwärmt. Die überschüssige Thioessigsäure wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus n-Hexan in der Kälte kristallisiert.
Ausbeute: 63,3 g mit Schmp. 61—62°
IR (in KBr): 1693 cm^{-1}

b) (1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-bromethyl-phosphat

69 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid werden in 300 ml absol. Chloroform gelöst und 60 g Pyridin hinzugefügt. In die Mischung werden unter Eiskühlung 67,1 g S-(2-Hydroxyoctadecyl)methanthioat, gelöst in 200 ml absol. Chloroform, eingetropft und die Mischung 4 Stunden unter DC-Kontrolle bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Eiswasser wird noch 1 Stunde nachgerührt, die Chloroformphase abgetrennt und mit viel Wasser gewaschen. Die Chloroformphase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 61,5 g Öl
IR (Film): 1695 cm^{-1}

c) (1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-trimethylammonioethyl-phosphat

46,2 g (1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-bromethyl-phosphat werden in 100 ml absol. Toluol gelöst, 100 ml 20%ige Trimethylaminlösung in Toluol hinzugefügt und die Mischung 4 Stunden auf 60°C im Druckgefäß erwärmt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand unter Säulenchromatographie (Kieselgel//$CHCl_3$/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 29 g mit Schmp. 215—218°C
IR (in KBr): 1695 cm^{-1}

Beispiel 2

(1-Acetylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-trimethyl-ammonioethyl-phosphat

a) S-(3-Hexadecyloxy-2-hydroxy-propyl)methanthioat

85 g Hexadecyl-2,3-epoxypropylether und 108 g Thioessigsäure werden gemischt und die Mischung 8 Stunden auf 60°C erwärmt. Die überschüssige Thioessigsäure wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt.
Ausbeute: 60,2 g (Öl)

b) (1-Acetylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-bromethyl-phosphat

60,2 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid werden in 300 ml absol. Chloroform gelöst und 52 g Pyridin hinzugefügt. In die Mischung werden unter Eiskühlung 59,7 g S-(3-Hexadecyloxy-2-hydroxy-propyl)methanthioat, gelöst in 200 ml absol. Chloroform, eingetropft und die Mischung 4 Stunden unter DC-Kontrolle bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Eiswasser wird noch 1 Stunde nachgerührt, die Chloroformphase abgetrennt und mit viel Wasser gewaschen. Die Chloroformphase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 40,7 g (Öl)
IR (in KBr): 1695 cm^{-1}

c) (1-Acetylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-trimethylammonioethyl-phosphat

28,8 g (1-Acetylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-bromethyl-phosphat werden in 50 ml absol. Toluol gelöst, 50 ml 20%ige Trimethylaminlösung in Toluol hinzugefügt und die Mischung 4 Stunden mit 60°C im Druckgefäß erwärmt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//$CHCl_3$/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 19,9 g mit Schmp. 214—216°C
IR (in KBr): 1696 cm^{-1}

Beispiel 3

(1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-pyridinioethyl-phosphat

11,1 g (1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-bromethyl-phosphat werden in 20 ml absol. Toluol gelöst, 8,3 g Pyridin hinzugefügt und die Mischung 45 Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 8,5 g mit Schmp. 208—210°C
IR (in KBr): 1693 cm^{-1}

Beispiel 4

(1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-thiazolioethyl-phosphat

11,1 g (1-Acetylthiomethyl-heptadecyl)-2-bromethyl-phosphat werden in 20 ml absol. Toluol gelöst, 5 g Thiazol hinzugefügt und die Mischung 80 Stunden bei 120°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 5,95 g mit Schmp. 197—199°C
IR (in KBr): 1694 cm^{-1}

Beispiel 5

(1-Methylthiomethyl-heptadecyl)-2-pyridinioethyl-phosphat

a) 2-Hydroxyoctadecyl-methylthioether

40,3 g 1,2-Epoxyoctadecan und 200 ml 30%ige Methylmercaptanlösung in Methanol werden gemischt und die Mischung im Druckgefäß 8 Stunden auf 120°C erwärmt. Die Mischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt.
Ausbeute: 22,9 g mit Schmp. 54—55°C

b) (1-Methylthiomethyl-heptadecyl)-2-bromethyl-phosphat

25 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid werden in 150 ml absol. Chloroform gelöst und 21,8 g Pyridin hinzugefügt. In die Mischung werden unter Eiskühlung 22 g 2-Hydroxyoctadecyl-methylthioether, gelöst in 50 ml absol. Chloroform, eingetropft und die Mischung 3 Stunden unter DC-Kontrolle bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Eiswasser wird noch 1 Stunde nachgerührt, die Chloroformphase abgetrennt und mit viel Wasser gewaschen. Die Chloroformphase wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 9,1 g Öl

c) (1-Methylthiomethyl-heptadecyl)-2-pyridinioethyl-phosphat

0,95 g (1-Methylthiomethyl-heptadecyl)-2-bromethyl-phosphat werden in 10 ml Pyridin gelöst und die Lösung 20 Stunden bei 80—90°C gerührt. Das überschüssige Pyridin wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Dichlormethan/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 0,6 g Wachs
IR (in KBr): 1635, 1489, 1467, 1243, 1111, 1074, 1028 cm^{-1}

Beispiel 6

(1-Methylsulfinylmethyl-heptadecyl)-2-pyridinioethyl-phosphat

0,6 g (1-Methylthiomethyl-heptadecyl)-2-pyridinioethyl-phosphat werden in 20 ml Chloroform gelöst, 0,2 g 3-Chlorperbenzoesäure hinzugefügt und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Dichlormethan/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 0,3 g mit Schmp. 203—204°C

Beispiel 7

(1-Methylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-pyridinioethyl-phosphat

a) (3-Hexadecyloxy-2-hydroxypropyl)methylthioether

47 g Hexadecyl-2,3-epoxypropylether und 250 ml 30%ige Methylmercaptanlösung in Methanol werden ge-

mischt und die Mischung 8 Stunden im Druckgefäß auf 120°C erwärmt. Die Mischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt.
Ausbeute: 24 g mit Schmp. 58—59°C

b) (1-Methylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-bromethyl-phosphat

16,7 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid werden in 100 ml absol. Chloroform gelöst und 14,6 g Pyridin hinzugefügt. In die Mischung werden unter Eiskühlung 16 g 3-Hexadecyloxy-2-hydroxypropyl)methylthioether, gelöst in wenig Chloroform, eingetropft und die Mischung 3 Stunden unter DC-Kontrolle bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Eiswasser wird noch 1 Stunde nachgerührt, die Chloroformphase abgetrennt und mit viel Wasser gewaschen. Die Chloroformphase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 5,6 g Öl

c) (1-Methylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-pyridinioethyl-phosphat

2,6 g (1-Methylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-bromethyl-phosphat werden in 10 ml Pyridin gelöst und die Lösung 20 Stunden bei 80—90°C gerührt. Das überschüssige Pyridin wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Dichlormethan/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 1,9 g Wachs
IR (in KBr): 1636, 1489, 1468, 1248, 1118, 1091, 1069, 1055 cm^{-1}

Beispiel 8

(1-Methylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-trimethyl-ammonioethyl-phosphat

2,6 g (1-Methylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-bromethyl-phosphat werden mit 15 ml 25%iger Trimethylaminlösung in Toluol gemischt und die Mischung 4 Stunden auf 60°C im Druckgefäß erwärmt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//$CHCl_3$/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 2,6 g Wachs
IR (in KBr): 1636, 1482, 1469, 1247, 1096, 1060 cm^{-1}

Beispiel 9

(1-Methylsulfinylmethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-pyridinioethyl-phosphat

1,8 g (1-Methylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-pyridinioethyl-phosphat werden in 20 ml Chloroform gelöst, 0,58 g 3-Chlorperbenzoesäure hinzugefügt und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Dichlormethan/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 0,5 g mit Schmp. 208—109°C

Beispiel 10

(1-Methylsulfinylmethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-trimethylammonio-phosphat

2,5 g (1-Methylthiomethyl-2-hexadecyloxy-ethyl)-2-bromethyl-phosphat werden in 20 ml Chloroform gelöst, 0,86 g 3-Chlorperbenzoesäure hinzugefügt und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Dichlormethan/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 0,8 g mit Schmp. 227—229°C

– Leerseite –