

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3401913 A1**

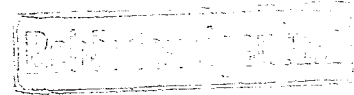
⑤1 Int. Cl. 4:  
**C07 C 59/01**  
C 07 D 233/70

⑳ Aktenzeichen: P 34 01 913.8  
㉑ Anmeldetag: 20. 1. 84  
㉒ Offenlegungstag: 1. 8. 85

DE 3401913 A1

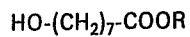
㉑ Anmelder:  
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

㉒ Erfinder:  
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr.;  
Biedermann, Jürgen, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim,  
DE



⑤4 Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und deren Salze sowie deren Verwendung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung  
von 8-Hydroxyoctansäure der Formel I



und deren Verwendung zur Synthese von biologisch aktiven  
2-Imidazolyloxyalkansäuren.

DE 3401913 A1

1

5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-  
octansäure und deren Salzen sowie deren  
Verwendung

20 Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und  
deren Salzen der Formel I

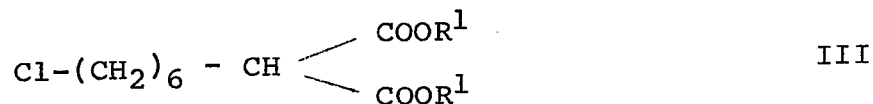
25  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOR}$  I

wobei R Wasserstoff oder ein Alkaliatom, vorzugsweise  
Natrium oder Kalium bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß  
man 1,6-Dichlorhexan der Formel II

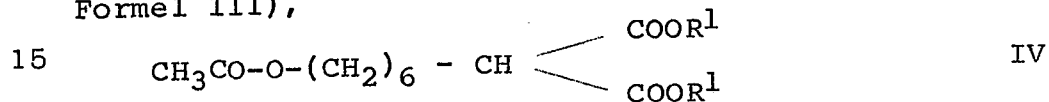
30  $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_6-\text{Cl}$  II

in einem geeigneten organischen Lösungsmittel unter Ver-  
wendung einer Hilfsbase, wie z.B. Natriummethylat, Na-  
35 triumethylat, mit Malonsäuredialkylestern in einem Tempera-  
turbereich von 20 bis 110°C, vorzugsweise bei 60 bis 90°C  
in Methanol oder Ethanol zu den 6-Chlorhexylmalonsäuredi-

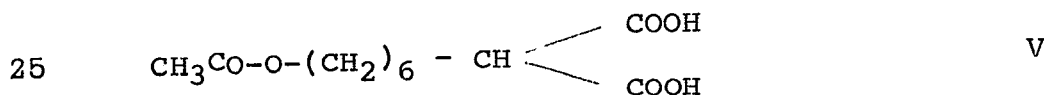
1 alkylestern der Formel III umgesetzt



5 worin R<sup>1</sup> einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl bedeutet, und die erhaltenen Ester mittels Alkaliacetat in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, Acetonitril, Aceton, Methylethyl-  
 10 keton - gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kronenethers - in einem Temperaturbereich von 20 - 110°C, vorzugsweise bei 70 - 90°C, in die 6-Acetyloxyhexylmalonsäureester der Formel IV überführt (R<sup>1</sup> wie in Formel III),



die in Ameisensäure in Gegenwart katalytischer Mengen eines sauren Katalysators, wie z.B. 4-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat, Ionenaustauscher,  
 20 unter Abdestillieren des jeweilig entstehenden Ameisensäureesters zur 6-Acetyloxyhexylmalonsäure der Formel V deesterifiziert werden



die nach dem Abdestillieren der Ameisensäure unter Temperatursteigerung auf 140 - 200°C unter Decarboxylierung und Abspaltung von Essigsäure in den 8-Hydroxyoctansäurepoly-  
 30 ester übergeht, der wiederum durch Alkalihydroxide oder Alkalicarbonate in die Alkalisalze der Formel I



35 (R = Natrium oder Kalium) gespalten wird, aus denen die 8-Hydroxyoctansäure in der üblichen Weise freigesetzt werden kann.

1

5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-  
octansäure und deren Salzen sowie deren  
Verwendung

20 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein chemisch neuartiges  
und vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-  
octansäure und seine Verwendung zur Synthese von biolo-  
25 gisch aktiven 2-Imidazolyloxyalkansäuren.

w-Hydroxycarbonsäuren, deren Salze, Ester und Lactone mit  
2-6 Kohlenstoffatomen sind bekannte technische Produkte;  
w-Hydroxycarbonsäuren mit 9-11 Kohlenstoffatomen können z.  
30 Teil halbsynthetisch aus Naturprodukten (Ölsäure, Rizinus-  
öl usw.) gewonnen werden, höhere Glieder werden z.B. durch  
Umsetzung von cyclischen Enaminen mit w-Acyloxy-carbonsäu-  
rechloriden (vgl. G. Schill, Chem. Ber. 99, 2689 (1966))  
hergestellt.

35 Auch über die Herstellung von 7-Hydroxyheptansäure und  
8-Hydroxyoctansäure sind einige Verfahren bekannt. So ist  
7-Hydroxyheptansäure aus 7-Chlorheptansäure

1 (A.N. Nesmeyanov, L.I. Zakharkin, *Izvest. Akad. Nauk.*  
S.S.S.R., *Otdel. Khim. Nauk* 1955, 224-32; *Bull. Acad. Sci.*  
U.S.S.R., *Div. Chem. Sci.* 1955, 199-205 [C.A. 1956,  
4849]), Furanacrylsäure (E.V. Hort, US-Patent 2955 133  
5 [1960]), Alkoxytetrahydropyranen (A.E. Montagna, D.G.  
Kubler, J.J. Brezinski, US-Patent 2998466 [1961]) oder  
Baeyer-Villiger-Oxidation aus Cycloheptanon (Neth. Appl.  
6511967 [1966], C.A. 65, 3995h [1966]; R. Robinson, L.H.  
Smith, *J. Chem. Soc.* 1937, 371-4) zugänglich.

10

8-Hydroxyoctansäure, ein Bestandteil des Gelée royale  
(vgl. N. Weaver, N.S. Johnston, R. Benjamin, J.H. Law,  
*Lipids* 3, 535-8 [1968]; C.A. 70, 55231b [1969]), und deren  
Ester können neben einigen wenig ergiebigen Verfahren (aus  
15 Octansäure, vgl. M. Kusunose, E. Kusunose, H.J. Coon, J.  
*Biol. Chem.* 239, 1374-80 [1964]; aus Ölsäurenitril vgl. J.  
Pasero, L. Comeau, M. Naudet, *Bull. Soc. Chim. France*  
1963, 1794-8; aus Octandisäure durch Reduktion mit Wasser-  
stoff, vgl. A.N. Bashkirov, L.A. Morozov, A.I. Prudnikov,  
20 *Neftekhimiya* 16, 230-4 [1976], C.A. 85, 77548x [1976];  
über 8-Acetoxy-6-oxo-octansäuremethylester bzw. dessen  
Ethylenthioaketal, vgl. S. Yurugi et al., *Ann. Rep. Takeda*  
*Res. Lab.* 27, 34-42, [1968], C.A. 70, 77899c [1969], H.  
Hagiwara et al., *Japan. Patent* 19323 (65), C.A. 1965,  
25 16218c; aus N-Nitroso-8-aminooctansäurelactam, vgl. R.  
Huisgen, J. Reinertshofer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 575  
174-97 [1952], C.A. 47, 3812h; über  $\beta$ -2-Thenoylpropionsäu-  
re, vgl. E. Schwenk et al., *Org. Syntheses* 27, 68-71,  
[1947]) durch Reduktion von Octandisäureesterchlorid mit  
30 Natriumborant (H.J. Bestmann, R. Kunstmann, H. Schulz,  
*Justus Liebigs Ann. Chem.* 699 33-9, [1966], C.A. 66,  
54981b [1967]), durch Reduktion von Octandisäuremono-  
methylester-Kaliumsalz mit Natrium in Ethanol (P. Chuit  
und J. Hausser, *Helv. Chim. Acta* 12, 463-92 [1929], C.A.  
35 23, 3663 [1929]), durch Oxidation von 6-Chlorhexanol zu  
6-Chlorhexanal, Kondensation des Aldehyds mit Malonsäure,  
Decarboxylierung zur 8-Chlor-2-octensäure, Überführung in

1 die 8-Hydroxy-2-octensäure und Hydrierung der Doppelbin-  
 dung (R. Achard und J. Morel, Fr. 1355775, C.A. 61, 4222h  
 [1964]) oder durch Baeyer-Villiger-Oxidation von Cyclo-  
 5 octanon (Neth. Appl. 6511967, C.A. 65, 3995h [1966]; E.E.  
 Smissman, J.F. Muren, N.A. Dahle, J. Org. Chem. 29,  
 3517-20 [1964], C.A. 62, 2703a 1965; S.L. Friess und  
 P.E. Frankenburg, J. Am. Chem. Soc. 74, 2679 [1952]) her-  
 gestellt werden.

10 Für die Synthese von biologisch aktiven 2-Imidazolyloxyal-  
 kansäuren aus 2-Halogenimidazolen und w-Hydroxyalkansäu-  
 re-Salzen, z.B. von 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-  
 octansäure aus 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol werden  
 8-Hydroxyoctansäure-Alkalisalze benötigt.

15

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Herstellungsver-  
 fahren, das sich gegenüber den bekannten Verfahren

a) durch geringe Kosten

b) geringe sicherheitstechnische Anforderungen

20

c) durch gefahrlose Abfallprodukte

auszeichnet.

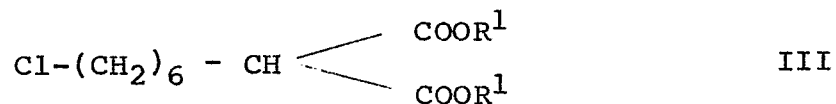
Überraschenderweise wurde gefunden, daß man 1,6-Dichlor-  
 hexan der Formel II

25



mit Malonsäuredialkylestern in guter Ausbeute zu 6-Chlor-  
 hexylmalonsäuredialkylestern der Formel III

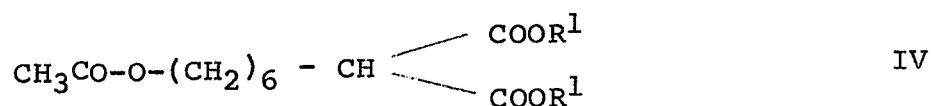
30



worin  $\text{R}^1$  ein Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen,

35 insbesondere Methyl oder Ethyl bedeutet, umsetzen kann,

1 wobei die Reaktion unter Verwendung einer geeigneten  
 Hilfsbase, wie z.B. Natriummethylat, Natriumethylat, in  
 einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol  
 oder Ethanol bei Raum- bis Siedetemperatur ausgeführt  
 5 wird. Die 6-Chlorhexylmalonsäurealkylester lassen sich  
 mittels Alkaliacetat in einem indifferenten Lösungsmittel,  
 wie z.B. Toluol, Acetonitril, Aceton, Methylethylketon,  
 ggfs. in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kronen-  
 ethers, wie z.B. 18-Krone-6, bei Raum- bis Siedetemperatur  
 10 in die 6-Acetyloxyhexylmalonsäureester der Formel IV



15 worin  $\text{R}^1$  die in Formel III angegebene Bedeutung hat, über-  
 führen, aus denen in einer Eintopfreaktion direkt die  
 Alkalisalze der 8-Hydroxyoctansäure hergestellt werden.

So werden die 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediester der Formel  
 20 IV mit Ameisensäure in Gegenwart katalytischer Mengen  
 eines sauren Katalysators, wie z.B. 4-Toluolsulfonsäure,  
 Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat, Ionenaustauscher,  
 unter Abdestillieren des jeweilig entstehenden Ameisensäure-  
 reesters deesterifiziert. Die entstandene 6-Acetyloxy-  
 25 hexylmalonsäure wird mit oder ohne Lösungsmittel auf Zer-  
 setzungstemperatur (140-200°C) erwärmt und, ggfs. unter  
 Anwendung eines Vakuums, Kohlendioxid und Essigsäure unter  
 Bildung des 8-Hydroxyoctansäurepolyesters abgespalten. Die  
 Verseifung des Polyesters erfolgt mit Alkalihydroxiden  
 30 oder Alkalicarbonaten und ergibt die Alkalisalze der For-  
 mel I ( $\text{R} = \text{Natrium, Kalium}$ ), aus denen die 8-Hydroxyoctan-  
 säure mit Hilfe von Mineralsäuren in der üblichen Weise  
 freigesetzt werden kann. Die freie Säure ist jedoch auf-  
 grund ihrer Polymerisationsneigung nur begrenzt lager-  
 35 fähig.

1

Die 6-Acetyloxyhexylmalonsäuredialkylester der Formel IV lassen sich mit wässrigen Alkalihydroxidlösungen auch direkt zu 6-Hydroxyhexylmalonsäurealkalisalzen verseifen, die ihrerseits nach Zugabe von Mineralsäure die 6-Hydroxyhexylmalonsäure ergeben, deren Weiterverarbeitung analog der 6-Acetyloxyhexylmalonsäure erfolgt, wobei bei der Zersetzung Kohlendioxid sowie statt Essigsäure Wasser abgespalten wird.

10

Die direkte alkalische Verseifung der Ester III unter gleichzeitigem Austausch von Chlor gegen Hydroxyl und nachfolgende Umwandlung der mit Mineralsäure freigesetzten 6-Hydroxyhexylmalonsäure in den 8-Hydroxyoctansäurepolyester - analog dem oben beschriebenen Verfahren für die Umsetzung von 6-Acetyloxyhexylmalonsäure - sowie die direkte saure Hydrolyse und Decarboxylierung der Ester IV mit Hilfe von wässrigen Mineralsäuren oder deren Mischungen mit organischen Lösungsmitteln wie z.B. Eisessig bei Temperaturen zwischen 100-200°C ergeben zwar zunächst eine Verkürzung des oben genannten Verfahrens, haben aber den entscheidenden Nachteil, daß schwer abzutrennende Nebenprodukte entstehen.

20

25

Wie die Beschreibung zeigt und die untenstehenden Beispiele belegen, hat das neue Verfahren gegenüber den bekannten Synthesen die Vorteile, daß es bei günstiger Gesamtausbeute wesentlich geringere Sicherheitsvorkehrungen, z.B. im Vergleich zur Baeyer-Villiger-Oxidation (Persäuren!) oder der Reduktion von Octandisäurederivaten mit Natrium oder Natriumborant, erfordert, keine aufwendigen Reinigungsoperationen aufgrund der eindeutigen Reaktionsabfolge notwendig macht (vgl. dagegen z.B. Reduktion von Disäuren mit Wasserstoff; Synthese ausgehend von 6-Chlorhexanol) und den Einsatz sehr billiger Ausgangskemikalien ermöglicht: 1,6-Dichlorhexan, Malonsäuredialkylester, Alkalialkoholat, Alkaliacetat, Ameisensäure, Alkalihydroxid; sämtliche Lösungsmittel können ohne nennenswerte Verluste und ohne

30

35

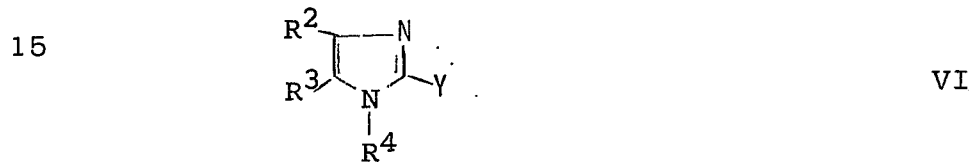


1 aufwendige Reinigungsoperationen erneut wiederverwendet werden.

5 Nicht zuletzt spielen auch die Aufbereitung und Entsorgung der Abfallprodukte eines Verfahrens eine wesentliche Rolle für dessen Wirtschaftlichkeit; auch hier weist das neue Verfahren große Vorteile auf, da nur ungefährliche bzw. wiederverwendbare Nebenprodukte entstehen: Alkalihalogenide, Ameisensäurealkylester, Essigsäure, Kohlendioxid.

10 Die Alkalisalze der 8-Hydroxyoctansäure werden für die Synthese von biologisch aktiven 2-Imidazolyloxyalkansäuren verwendet.

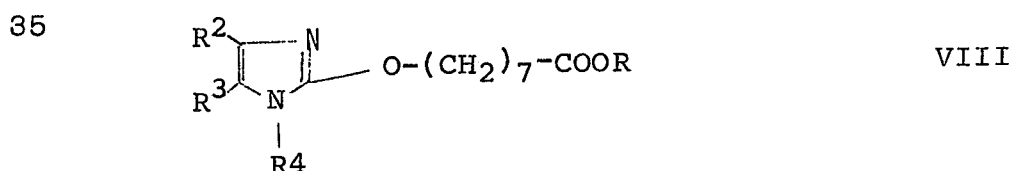
Dabei werden z.B. 2-Halogenimidazole der Formel VI



20 in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  gleich oder voneinander verschieden sein können und Phenyl oder ein- bzw. zweifach durch Halogen,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkoxy, Trifluormethyl substituiertes Phenyl bedeuten und Y ein Brom- oder Chloratom ist, mit einem aus 8-Hydroxyoctansäurealkalisalz der Formel I mittels einer Hilfsbase, wie z.B. Alkalihydrid oder Alkali-  
25 alkoholat hergestellten Dialkalisalz der Formel VII



30 wobei R und  $R^5$  Natrium oder Kalium darstellen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid bei Temperaturen von 120 - 180°C zum Alkalisalz der Imidazolyloxyalkansäure der Formel VIII umgesetzt



1 Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

5 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester

In eine Lösung von 680 g (10 mol) Natriumethylat in 4,5 l trockenem Ethanol werden bei 70°C 1600 g (10 mol) Malonsäurediethylester getropft, wobei sich das Natriumsalz des Malonsäurediethylesters bildet. Die Lösung wird noch warm (>40°) in eine unter Rückfluß kochende Mischung aus 5 l trockenem Ethanol und 3100 g (20 mol) 1,6-Dichlorhexan eingerührt. Danach wird weiter unter Rückfluß gekocht, bis mit Wasser verdünnte Proben der Reaktionslösung neutrale Reaktion zeigen (pH 7, ca. 4-5 Stunden). Der Alkohol wird im Vakuum abgezogen (kann als absoluter Alkohol wieder eingesetzt werden) und der Rückstand mit Chloroform (2,5 l) aufgenommen. Salze werden abgesaugt, mit Chloroform nachgewaschen und das Chloroform aus dem Filtrat im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird im Vakuum destilliert.

20 Kp<sub>15Torr</sub> 87-90°C: 1941 g 1,6-Dichlorhexan (können wieder neu eingesetzt werden)  
 Kp<sub>1Torr</sub> 140°C: 1510 g (72 % d.Th. bezogen auf den Umsatz von 1,6-Dichlorhexan)  
 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester

25

6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester  
 1000 g (3,59 mol) 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester werden in 2,5 l trockenem Acetonitril gelöst und 422 g (4,31 mol) trockenes pulverisiertes Kaliumacetat sowie 23 g 18-Krone-6 hinzugefügt. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt, die Suspension im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit 2,5 l Chloroform aufgenommen, die Feststoffe abgesaugt und mit Chloroform nachgewaschen, die vereinigten Filtrate am Rotavapor eingeeengt und das resultierende Öl im Hochvakuum destilliert.

35

Kp<sub>0,2Torr</sub> 141-143°C: 918 g (85 % d.Th.) 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester

1 8-Hydroxyoctansäure-Natriumsalz  
899 g (2,97 mol) 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester  
werden in 1,5 l Ameisensäure gelöst, 57 g (0,3 mol)  
Toluolsulfonsäurehydrat hinzugefügt und die Mischung ca.  
5 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei ständig Ameisen-  
säureethylester abdestilliert. Innerhalb von 3 Stunden  
wird dann die restliche Ameisensäure abdestilliert und die  
Innentemperatur auf etwa 160°C gesteigert. Die Temperatur  
wird 3,5 Stunden beibehalten (CO<sub>2</sub>- und CH<sub>3</sub>COOH-Entwicklung)  
10 und gegen Ende zweckmäßigerweise Wasserstrahlvakuum ange-  
legt. Der ölige Rückstand wird mit einer Lösung von 238 g  
(5,94 mol) Natriumhydroxid in 550 ml Wasser versetzt und  
die Mischung 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem  
Abkühlen wird die entstandene Lösung mit 25 %iger Salzsäu-  
15 re auf pH 8 eingestellt, zur Trockne eingengt und der  
Rückstand im Vakuum bei etwa 120°C getrocknet. Das trocke-  
ne Rohprodukt wird mit Ethanol ausgekocht. Aus der heiß  
filtrierten ethanolischen Lösung scheidet sich das  
Natriumsalz der 8-Hydroxyoctansäure in farblosen Kristal-  
20 len ab, die abgesaugt und getrocknet werden.  
Ausbeute: 437 g (81 % d.Th.)

### Beispiel 2

8-Hydroxyoctansäure-Kaliumsalz  
25 Analog Beispiel 1 aus:  
1363 g 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester  
2,3 l Ameisensäure  
86,5 g Toluolsulfonsäurehydrat  
506 g Kaliumhydroxid in 1860 ml Wasser  
30 Ausbeute: 694 g (77 % d.Th.)

8-Hydroxyoctansäure-Natriumsalz und -Kaliumsalz können  
auch als Rohprodukte, d.h. ohne vorherige Umkristallisa-  
tion aus Ethanol in geplanten Folgereaktionen eingesetzt  
35 werden, sofern die Hauptverunreinigungen wie Alkalihalo-  
genide, Alkalisalze der Toluolsulfonsäure nicht stören.  
Zum Beispiel können die Rohprodukte auch zur Reaktion mit

1 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol in Dimethylformamid, wobei  
die 8-Hydroxyoctansäurealkalisalze vorher mit Hilfe von  
z.B. Natriumhydrid oder Kaliumhydrid in die Dialkalisalze  
überführt werden, zu 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-  
5 octansäurealkalisalzen umgesetzt werden.

Die 8-Hydroxyoctansäure kann aus ihren Alkalisalzen - wie  
üblich - durch Zusatz der äquivalenten Menge einer Mine-  
ralsäure freigesetzt werden. Die freie Säure ist jedoch  
10 aufgrund ihrer Polymerisationsneigung nur begrenzt lager-  
fähig.

15

20

25

30

35