(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(11) DE 3901801 A1

(51) Int. Cl. 5: C07C 59/01

(21) Aktenzeichen: P 39 01 801.6

(22) Anmeldetag: 21. 1. 89

(43) Offenlegungstag: 26. 7. 90

DE 3901801 A1

(71) Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:

Günther, Bernd-Rainer, Dr., 5010 Bergheim, DE; Losch, Rainer, Dr., 5300 Bonn, DE; Lautenschläger, Hans, Dr.; Steiner, Klaus, Dr., 5024 Pulheim, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure durch Umsetzung von 6-Chlorhexanol mit Malonsäuredialkylestern.

DE 3901801 A1

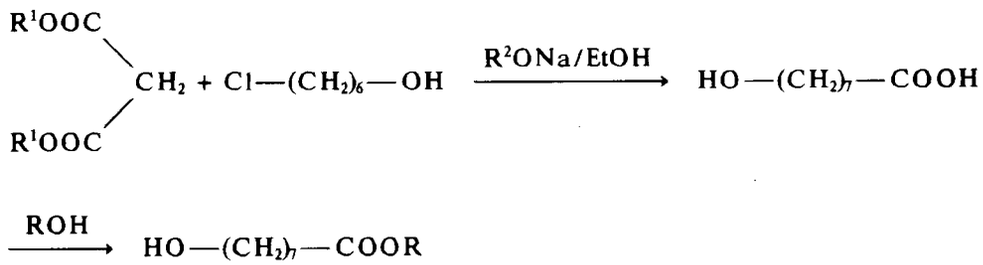
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues und vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure der Formel I und deren Salze

$$HO-(CH_2)_7-COOR \quad (I)$$

wobei R = Wasserstoff oder Alkaliatom bedeutet, gemäß dem Formelschema 1

Formelschema 1



R^1 = geradkettige oder verzweigte C_1-C_4-Alkyl
R^2 = CH_3 - oder C_2H_5

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

Auch über die Herstellung von 7-Hydroxyheptansäure und 8-Hydroxyoctansäure sind einige Verfahren bekannt. So ist die 7-Hydroxyheptansäure aus 7-Chlorheptansäure (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 29 55 133 [1960]), Alkoxytetrahydropyranen (A.E. Montagna, D.G. Kubler, J.J. Brezinski, US-Patent 29 98 466 [1961]) oder Baeyer-Villiger-Oxidation aus Cycloheptanon (Neth. Appl. 6 511 967 [1966], C.A. 65, 3995h [1966]; R. Robinson, L.H. Smith, J. Chem. Soc. 1937, 371—4) zugänglich.

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 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 Wasserstoff, vgl. A.N. Bashkirov, L.A. Morozov, A.I. Prudnikov, Neftekhimiya 16, 230—4 [1976], C.A. 85, 77548 x [1976]; über 8-Acetoxy-6-oxo-octansäuremethylester bzw. dessen Ethylenthioketal, 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 19 323 (65), C.A. 1965, 16218c; aus N-Nitroso-8-aminooctansäurelactam, vgl. R. Huisgen, J. Reinertshofer, Justus Liebigs Ann. Chem. 575 174—97 [1952], C.A. 47, 3812h; über β-2-Thenoylpropionsäure, vgl. E. Schwenk et al., Org. Syntheses 27, 68—71, [1947]) durch Reduktion von Octandisäureesterchlorid mit Natriumboranat (H.J. Bestmann, R. Kunstmann, H. Schulz, Justus Liebigs Ann. Chem. 699 33—9, [1966], C.A. 66, 54981b [1967]), durch Reduktion von Octandisäuremonomethylester-Kaliumsalz mit Natrium in Ethanol (P. Chuit und J. Hausser, Helv. Chim. Acta 12, 463—92 [1929], C.A. 23, 3663 [1929]), durch Oxidation von 6-Chlorhexanol zu 6-Chlorhexanal, Kondensation des Aldehyds mit Malonsäure, Decarboxylierung zur 8-Chlor-2-octensäure, Überführung in die 8-Hydroxy-2-octensäure und Hydrierung der Doppelbindung (R. Achard und J. Morel, Fr. 1355775, C.A. 61, 4222h [1964]) oder durch Baeyer-Villiger-Oxidation von Cyclooctanon (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]) hergestellt werden.

Ein weiterer Syntheseweg für die 8-Hydroxyoctansäure und deren Salze, ausgehend von 1,6-Dichlorhexan und Malonsäuredialkylestern wurde von H. Lautenschläger et al. (DE-OS 34 01 913) beschrieben.

Die 8-Hydroxyoctansäure bzw. deren Salze sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch wirksamer 2-Imidazolyloxyalkancarbonsäuren insbesondere Octimibat (H. Lautenschläger et al., DE-OS 32 28 271).

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Herstellungsverfahren, das sich gegenüber den bekannten Verfahren durch

a) bessere Gesamtausbeute
b) geringen apparativen Aufwand
c) geringere Kosten
d) Wegfall aufwendiger Feinvakuumdestillationen
e) Wegfall teurer Katalysatoren

f) geringere sicherheitstechnische Anforderungen
g) einfach zu entsorgende Abfallstoffe

auszeichnet.

Überraschend wurde nun gefunden, daß das leicht zugängliche und industriell verfügbare 6-Chlorhexanol-1 der Formel II

$$Cl-(CH_2)_6-OH \quad (II)$$

mit Malonsäuredialkylestern, in guter Ausbeute, ohne Reindarstellung der Zwischenprodukte in einer Eintopfreaktion, zur 8-Hydroxyoctansäure umgesetzt werden kann.

Das neue Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß der Malonsäuredialkylester, wie z.B. Malonsäuredimethylester, Malonsäuredipropylester, Malonsäurediisopropylester, Malonsäurebutylester, Malonsäureisobutylester, insbesondere jedoch Malonsäureethylester, mit 6-Chlorhexanol-1 in einer methanolischen oder ethanolischen Alkoholat-Lösung, insbesondere Natriumalkoholat-Lösung zum 6-Hydroxyhexylmalonsäuredialkylester umgesetzt wird. Das 6-Hydroxyhexylmalonsäuredialkylester-Rohprodukt wird mit Ameisensäure, in Gegenwart katalytischer Mengen eines sauren Katalysators, vorzugsweise mit p-Toluolsulfonsäure, deesterifiziert. Das entstehende Malonsäurederivat wird ohne weitere Aufreinigung, ohne Lösungsmittel, ggf. unter leichtem Vakuum, decarboxyliert, mit einer wäßrigen Natronlauge behandelt und danach alkalisch extrahiert. Nach der alkalischen Extraktion wird die 8-Hydroxyoctansäure mit Hilfe von Mineralsäuren, vorzugsweise verd. Salzsäure, in üblicher Weise freigesetzt und extrahiert. Die freie Säure ist, in Gegenwart von Spuren an Mineralsäure, aufgrund ihrer Oligomerisationsneigung nur begrenzt lagerfähig.

Zur Bildung der Alkalisalze der 8-Hydroxyoctansäure wird diese in einem Alkohol, vorzugsweise Propanol-2, gelöst und nach Zusatz einer alkoholischen Alkalihydroxydlösung, vorzugsweise Kaliumhydroxid in Propanol-2, das Alkalisalz der 8-Hydroxyoctansäure gefällt. Das so erhaltene Produkt ist von ausreichender Reinheit.

Wesentlich für das neue Verfahren ist,

— daß das 6-Chlorhexanol-1 mit einem Malonsäuredialkylester in stöchiometrischem Verhältnis, in Gegenwart einer ethanolischen Natriumethylatlösung, bei Rückflußtemperatur umgesetzt wird,
— daß nach Abdestillieren des Alkohols der verbleibende Rückstand nach Aufnahme in Wasser neutralisiert und anschließend, vorzugsweise mit Essigsäureethylester, extrahiert wird,
— daß der eingeengte Extrakt mit Ameisensäure in Gegenwart eines sauren Katalysators, vorzugsweise mit p-Toluolsulfonsäure, deesterifiziert wird,
— daß das entstandene Malonsäurederivat bei ca. 135—145°C ggf. unter leichtem Vakuum, decarboxyliert wird,
— daß das nach der Decarboxylierung erhaltene Rohprodukt mit einer wäßrigen Alkalihydroxidlösung, vorzugsweise verd. Natronlauge, unter Rückflußkochen behandelt wird,
— daß nach der alkalischen Behandlung die alkalische Lösung vorzugsweise mit Toluol, extrahiert wird,
— daß nach der Extraktion die Lösung mit einer Mineralsäure, vorzugsweise verd. Salzsäure, auf einen pH-Wert zwischen 2—3 eingestellt und danach mit Essigester extrahiert wird,
— daß die 8-Hydroxyoctansäure nach Lösen in Alkohol, vorzugsweise in Propanol-2, mit einer alkoholischen Alkalihydroxidlösung, vorzugsweise Kaliumhydroxid in Propanol-2, in das entsprechende Alkalisalz überführt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch das folgende Beispiel näher erläutert.

Beispiel 1

In einem mit Thermometer, KPG-Rührer, Zulaufgefäß und Rückflußkühler ausgestatteten 4-l-Vierhalsrundkolben werden 1830 g Natriumethylatlsg. (21%ig) vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Unter Rühren werden 824 g (5,14 Mol) Malonsäurediethylester zugegeben. Anschließend werden 704 g (5,14 Mol) 6-Chlorhexanol-1 zugegeben und die Mischung unter Rühren während ca. 8 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillation des Ethanols wird der Rückstand in ca. 1700 ml Wasser aufgenommen und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Die neutrale wässrige Phase wird mit insgesamt ca. 3 l Essigester extrahiert. Nach Abdestillation des Essigesters wird der Rückstand in dem oben beschriebenen Reaktor, dessen Rückflußkühler durch eine Destillationsbrücke ersetzt wurde, mit ca. 3240 g Ameisensäure und ca. 98,5 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat versetzt. Die Lösung wird unter Rühren auf ca. 100—105°C Innentemperatur erhitzt. Der bei der Reaktion entstehende Ameisensäureethylester wird während ca. 9 Std. zusammen mit Ameisensäure azeotrop abdestilliert. Nach Abdestillieren der überschüssigen Ameisensäure wird der verbleibende Rückstand während ca. 10 Std., unter gelindem Vakuum und Stickstoffbegasung, bei einer Temperatur von ca. 140°C decarboxyliert. Nach Abkühlen wird der Rückstand in einer Lösung von ca. 300 g Natriumhydroxid in ca. 3 l Wasser aufgenommen und ca. 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die alkalische Phase 3mal mit jeweils ca. 1 l Toluol extrahiert. Anschließend wird die wäßrige Phase mit verdünnter Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 2 eingestellt. Die sich ölig abscheidende 8-Hydroxyoctansäure wird 3mal mit jeweils ca. 1 l Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen werden mit ca. 30 g Aktivkohle gekohlt. Nach Klarfiltration wird der Essigsäureethylester abdestilliert.
(Rückstand ca. 585 g = 71% d. Th.)

Der oben erhaltene Rückstand wird in ca. 1,5 l Propanol-2 gelöst. Hierzu wird eine Lösung von ca. 205 g

Kaliumhydroxid in ca. 1 l Propanol-2 gegeben. Das hierbei auf ca. 50° C ansteigende Reaktionsgemisch läßt man anschließend unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Das hierbei ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit insgesamt ca. 0,3 l Propanol-2 und ca. 0,4 l Petrolether (40—60) nachgewaschen. Der Nutschkuchen wird im Vakuumtrockenschrank bei 50—70° C und ca. 0,1 bar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.
Ausbeute: 460 g = 45,1% bez. auf 6-Chlorhexanol-1

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und deren Salze der Formel I

$HO-(CH_2)_7-COOR$ (I)

wobei R = Wasserstoff oder ein Alkaliatom bedeutet, **dadurch gekennzeichnet,** daß man 6-Chlorhexanol-1 der Formel II

$Cl-(CH_2)_6-OH$ (II)

in ethanolischer Natriumalkoholat-Lösung mit Malonsäuredialkylestern bei Rückflußtemperatur umsetzt, den Alkohol abdestilliert, den verbleibenden Rückstand in Wasser aufnimmt, neutralisiert und anschließend mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert, den Extrakt einengt und den Rücklauf mit Ameisensäure in Gegenwart eines sauren Katalysators deesterifiziert, das entstandene Malonsäurederivat bei 120—150° C decarboxyliert, das erhaltene Produkt mit einer wäßrigen Alkalihydroxidlösung unter Rückfluß behandelt, anschließend mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert. Danach wird die Lösung mit einer Mineralsäure auf pH 2—3 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Aus dem Extrakt erhält man die 8-Hydroxyoctansäure, welche durch Umsetzung in alkoholischer Alkalihydroxidlösung in die entsprechenden Alkalisalze der Formel I überführt wird.

2. Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und deren Salze gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 6-Chlorhexanol-1 in 21%iger ethanolischer Natriumalkoholat-Lösung 640 Minuten am Rückfluß erhitzt, den Alkohol abdestilliert, den verbleibenden Rückstand in Wasser aufnimmt, mit verdünnten Mineralsäuren neutralisiert und anschließend den Extrakt einengt und mit Ameisensäure in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure deesterifiziert, das entstandene Malonsäurederivat bei 135—145° C decarboxyliert, das erhaltene Produkt mit einer wäßrigen NaOH-Lösung unter Rückfluß behandelt und anschließend mit Toluol extrahiert. Danach wird die Lösung mit Salzsäure auf pH 2—3 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Aus dem Extrakt erhält man 8-Hydroxyoctansäure, welche durch Umsetzung mit alkoholischer Alkalihydroxidlösung in die entsprechenden Alkalisalze der Formel I überführt wird.