

ZEITSCHRIFT FÜR
WISSENSCHAFT,
FORSCHUNG UND LEHRE
AN DER MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄT
ZU LÜBECK



INHALT

Editorial

FOCUS MHL – ein Beitrag zur Transparenz der Forschung 73

Das Kolleg

Das Risiko des operativen Eingriffes
G. Hohlbach, H. G. Rau 74

Originalarbeiten

Neuropeptide – Von der Froschhaut zur Schizophrenie
G. Zetler 83

Synthese von 2,2,5,5 – Tetramethylcyclopentancarbonsäure –
Baustein eines neuen Süßstoffs
W. Heilmann, H. Mayr, H. Vorbrüggen 94

Laserinduzierte Stoßwellenlithotripsie (LISL)
N.T. Schmeller, A.G. Hofstetter, J. Pensele 98

Übersichten

Nuklearmedizin – quo vadis – II
H. Uthgenannt 107

AIDS: Das erworbene Immundefekt-Syndrom
R.H. Dennin 111

Aktuelle Aspekte zur Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ I mit Ciclosporin A
B. Oepen, D.-E. Dennin 117

Der besondere Fall – eine Kasuistik

Die intraoperative endoskopische Ultraschall-Lithotripsie im Pankreasgang
R. Meyer, J. Schüller, F.W. Schildberg 120

Aus der Hochschule

Personalia 125

Tagungen 125

Medizinische Gesellschaft zu Lübeck 132

Synthese von 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarbonsäure – Baustein eines neuen Süßstoffs¹

Werner Heilmann, Herbert Mayr und Helmut Vorbrüggen²

Zusammenfassung

Die 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarbonsäure **6** wurde, ausgehend von den einfach zugänglichen Grundchemikalien 2,5-Dichlor-2,5-dimethylhexan **12** und Vinylidenchlorid **16**, in 3 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 32% synthetisiert. Die Schlüsselschritte der Synthese verlaufen über carbokationische Zwischenstufen.

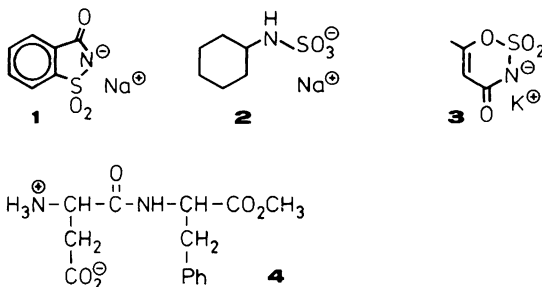
Summary

2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarboxylic acid **6** has been synthesized in three steps from the readily available compounds 2,5-dichloro-2,5-dimethylhexane **12** and vinylidene chloride **16** in 32% overall yield. The key steps of the synthesis involve carbocationic intermediates.

Einleitung

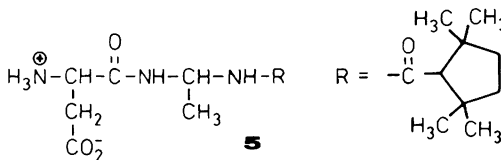
„Darum bin ich herabgestiegen, um mein Volk aus der Gewalt der Ägypter zu befreien und es aus diesem Land herauszuführen in ein schönes und geräumiges Land, in ein Land, das von Milch und Honig fließt ...“³. Wie dieses Zitat zeigt, kann die Vorliebe des Menschen für süße Speisen bis in die ältesten historischen Zeugnisse zurückverfolgt werden. Während früher vor allem der Bienenhonig zum Süßen verwendet wurde, bildet heute Rohr- und Rübenzucker die Basis einer umsatzstarken Zuckerindustrie.

Angesichts der zumindest teilweise auf den hohen Zuckerkonsum zurückführbaren Wohlstandskrankheiten, wie Diabetes, Fettleibigkeit, Infarkt und Karies, hat die Suche nach Zuckerersatzstoffen Bedeutung für die Volksgesundheit in den Industrienationen gewonnen. Noch heute sind das 1879 entdeckte Saccharin **1**⁴ sowie das 1950 eingeführte Cyclamat **2**⁵ die bekanntesten Vertreter der synthetischen Süßstoffe. In jüngerer Zeit kamen Acesulpham **3**⁶ sowie Aspartame **4**⁷ hinzu. Auf Gewichtsbasis besitzen diese Verbindungen eine 20–200fach höhere Süßkraft als Saccharose.



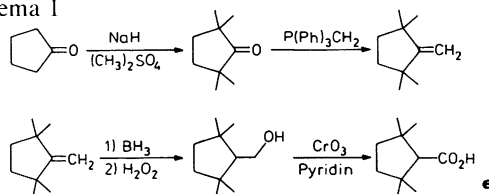
Problemstellung

Kürzlich wurde eine neue Klasse von Süßstoffen, N-(L-Aspartyl)-N'-(alkylcarbonyl)-1,1-diaminoethane **5**, entdeckt^{8,9}, die weder den bitteren Nachgeschmack des Saccharins noch die begrenzte Wasserlöslichkeit von Aspartame zeigen. Bezüglich ihrer Süßkraft, die der 1000fachen der Saccharose entspricht, übertrifft die Verbindung **5** mit R = 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarboxyl alle oben genannten Substanzen deutlich.



Für die Synthese von **5** wird die 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarbonsäure **6** benötigt, die bisher nach dem in Schema 1 skizzierten Verfahren dargestellt worden ist⁸. Dieser Herstellungsweg erfordert jedoch eine Reihe teurer Reagenzien, so daß aus Gründen der Wirtschaftlichkeit ein besserer Zugang zu **6** vonnöten war.

Schema 1

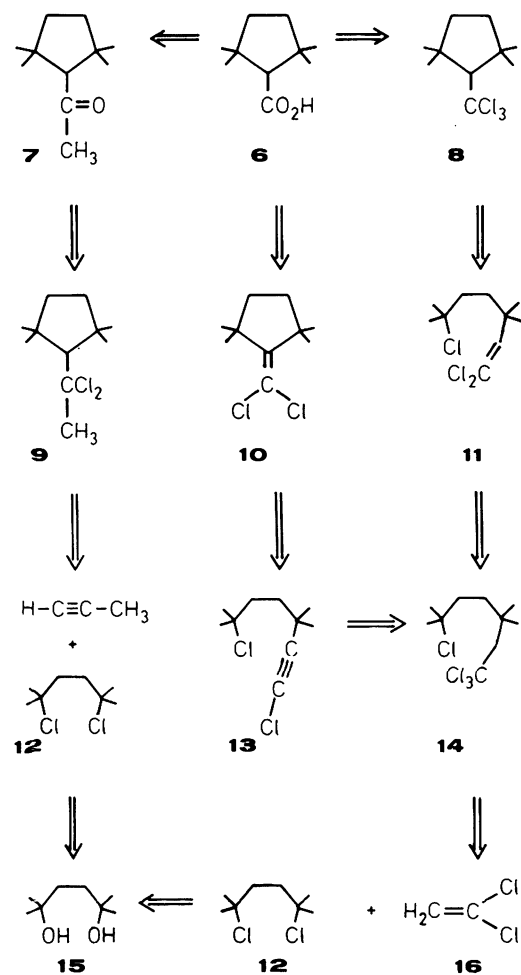


Syntheseplanung

Verbindungen mit quaternärem Kohlenstoff lassen sich häufig vorteilhaft durch carbokationische Additionsreaktionen herstellen¹⁰⁻¹⁴. Als Ausgangsmaterial bietet sich hierzu 2,5-Dimethylhexan-2,5-diol **15** an, das durch Addition von Acetylen an 2 Äquivalente Aceton und anschließende katalytische Hydrierung in technischem Maßstab gewonnen wird.

Einige Retrosynthesen, die die Beziehung zwischen **15** und dem Zielmolekül **6** zeigen, sind in Schema 2 dargestellt.

Schema 2

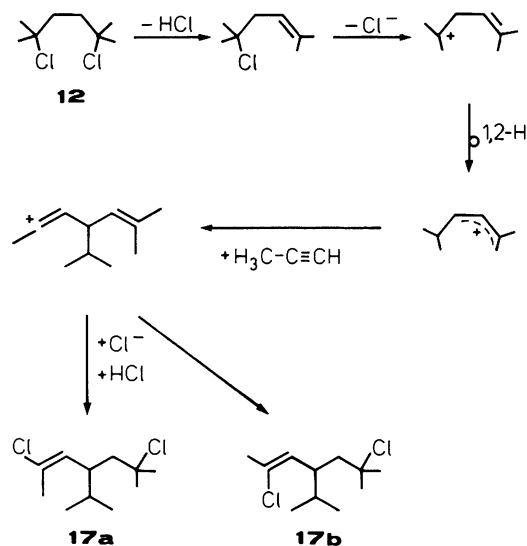


Ergebnisse und Diskussionen

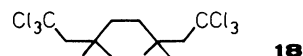
Alle in Betracht gezogenen Synthesewege verlaufen über das Dichlorid **12**, das sich einfach aus **15** und Chlorwasserstoff erzeugen läßt¹⁵.

Beim Versuch, **12** unter Lewis-Säure-Katalyse an Propin zu addieren, konnte **9** nicht erhalten werden. Während in Gegenwart von Zinntetrachlorid und Aluminiumchlorid nicht identifizierte höhermolekulare Produkte gebildet wurden, erhielt man unter Katalyse von Zinkchlorid/Ether¹⁶ ein Gemisch der (*E*),(*Z*)-isomeren Additionsprodukte **17a,b**, deren Entstehung nach dem in Schema 3 skizzierten Mechanismus gedeutet werden kann.

Schema 3



Im Gegensatz dazu ließ sich **12** unter Aluminiumchlorid-Katalyse an das als Lösungsmittel verwendete Vinylidenchlorid **16** addieren. Die bei 0°C innerhalb weniger Minuten ablaufende Reaktion liefert das 1:1-Produkt **14**, das 2:1-Produkt **18** sowie, bei Verwendung größerer Mengen an Aluminiumchlorid, unbekannte Nebenprodukte (Abb. 1).



Da die Lewis-Säure bei dieser Reaktion durch einen nicht eindeutig identifizierten Prozeß zerstört wird, hängt der Umsatz an **12** von der Menge an eingesetztem Aluminiumchlorid ab. Abb. 1 zeigt, daß das Ausbeute-Optimum für **14** mit einem Aluminiumchlorid-Anteil von etwa 9 Molprozent er-

reicht wird. Falls Wert darauf gelegt wird, eine hohe Ausbeute an **14**, bezogen auf umgesetztes **12** zu erhalten, sollten nur etwa 3 Molprozent Aluminiumchlorid verwendet werden. Das nicht umgesetzte **12** kann jeweils destillativ abgetrennt und erneut eingesetzt werden.

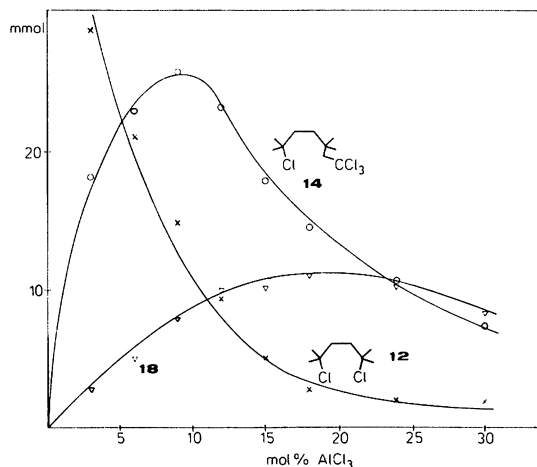


Abb. 1: Zusammensetzung des Produktgemisches bei der Umsetzung von **12** (50 mmol) mit Vinylidenchlorid **16** (325 mmol) in Abhängigkeit von der Aluminiumchlorid-Menge.

Unter einer Vielzahl an Bedingungen zeigte es sich, daß die Chlorwasserstoff-Eliminierung aus **14** stets an der Trichlorethyl-Gruppierung einsetzt. Unter Phasen-Transfer-Bedingungen (40 proz. NaOH, CH_2Cl_2 bzw. ohne zusätzliches Lösungsmittel, 0.03 Equiv. Aliquat 336) erhielt man je nach Länge der Reaktionsdauer Gemische aus **11** und **13** bzw. reines **13**. Da Vorversuche zur Cyclisierung von **11** mißlingen, wurde nicht versucht, die Eliminierung gezielt auf **11** hin zu lenken.

Behandelte man **13** mit Schwefelsäure^{17,18} unter verschiedenen Bedingungen, wurden bis zu 29% an **6** erhalten, während beim Eintropfen von **13** in siedende 90 proz. Ameisensäure¹⁹ die Carbonsäure **6** in 68% Ausbeute gebildet wurde. Das als Zwischenprodukt eventuell auftretende **10** wurde nicht beobachtet.

Die auf diese Weise synthetisierte Carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 128–129°C (aus Petrolether) gab sich im Massenspektrum durch den Molekülpeak bei $m/z = 170$ als $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ -Verbindung zu erkennen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte sich erwartungsgemäß neben dem Signal des aciden Protons ein Singulett bei δ 2.26 (1-H), ein Vierprotonen-Multipllett von δ 1.51–1.63 sowie zwei Singu-

letts der diastereotopen Methylgruppen bei δ 1.15 und δ 1.13 (je 6 H). Der eindeutige Strukturbeweis folgt aus dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abb. 2), das für die zehn Kohlenstoffatome nur sechs Signale zeigt, woraus die Symmetrie-bedingte paarweise Identität von vier Atompaaaren hervorgeht.

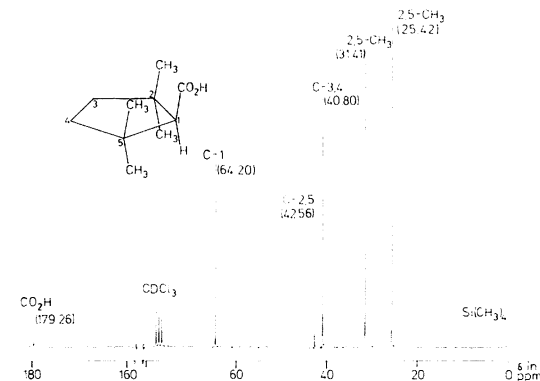
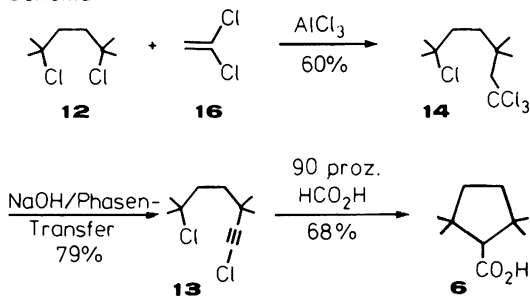


Abb. 2: 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanecarbonsäure **6** in CDCl_3 , mit Tetramethylsilan als internem Standard.

Für die in Schema 4 zusammengefaßte Reaktionssequenz von **12** zu **6** werden somit ausschließlich billige Chemikalien eingesetzt, die in Standardapparaturen drucklos im Temperaturbereich zwischen 0 und 100°C umgewandelt werden können. Die Voraussetzungen für eine technische Verwertbarkeit dieser Synthese erscheinen somit günstig²⁰.

Schema 4



Literatur

- (1) Vorbrüggen, H., Mayr, H., Heilmann, W., Dt. Patentanmeldung P 35 34 613.2 (1985)
- (2) Pharma Forschung, Schering AG, Berlin
- (3) Buch Exodus 3, 8
- (4) Fahlberg, C., Remsen, I., Ber. Deut. Chem. Ges. **12**, 469 (1879)
- (5) Hurd, C. D., Kharasch, N., J. Am. Chem. Soc. **69**, 2113 (1947)

Alles für die
Hauskrankenpflege
Rollstühle und
Rehabilitationsmittel

Heribert Joester
Orthopädie-Techniker-Meister

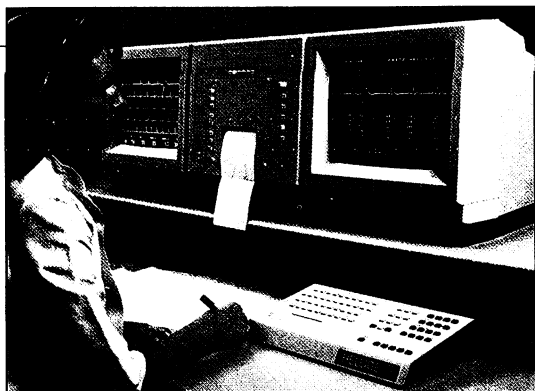


Maßeinlagen und med.
Kompressionsstrümpfe
Lieferant aller Krankenkassen

jaciform **BIRKENSTOCK**
Die laufende Gesundheit

KELLER **ORIGINAL**

- (6) Clauß, K., Jensen, H., Angew. Chem. **85**, 965 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **12**, 869 (1973)
- (7) Mazur, R. M., Schlatter, I. M., Goldkamp, A. H., J. Am. Chem. Soc. **91**, 2684 (1969)
- (8) Verlander, M. S., Fuller, W. D., Goodman, M., Eur. Pat. Appl. Nr. 0128654 (1984)
- (9) Fuller, W. D., Goodman, M., Verlander, M. S., J. Am. Chem. Soc. **107**, 5821 (1985)
- (10) Rectz, M. T., Angew. Chem. **94**, 97 (1982); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **21**, 96 (1982)
- (11) Mayr, H., Striepe, W., J. Org. Chem. **48**, 1159 (1983)
- (12) Klein, H., Mayr, H., Angew. Chem. **93**, 1069 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **20**, 1027 (1981)
- (13) Mayr, H., Klein, H., Sippel, E., Chem. Ber. **116**, 3624 (1983)
- (14) Mayr, H., Klein, H., Kolberg, G., Chem. Ber. **117**, 2555 (1984)
- (15) Bruson, H. A., Kröger, J. W., J. Am. Chem. Soc. **62**, 36 (1940)
- (16) Mayr, H., Striepe, W., J. Org. Chem. **50**, 2995 (1985)
- (17) Schmerling, L., West, J. P., J. Am. Chem. Soc. **74**, 2885 (1952)
- (18) Bott, K., Hellmann, H., Angew. Chem. **78**, 932 (1966); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **5**, 870 (1966)
- (19) Lansbury, P. T., Stewart, R. C., Tetrahedron Lett. 1569 (1973)
- (20) Eine weitere Synthese für **6** wurde eben offengelegt, dürfte aber dem hier beschriebenen Verfahren unterlegen sein: Takayoshi, Y., Kaneaki, H., Shunichi, I., Kentaro, T., Eur. Pat. Appl. 0196461 (1986)



• Funktionsdiagnostik • Vitalwertüberwachung • Kardiale Elektrotherapie.
Zuverlässig – zukunftsicher – wirtschaftlich durch Erfahrung und Engagement in Wissenschaft und Forschung.

PPG HELLIGE

HELLIGE GMBH
7800 Freiburg im Breisgau
Tel. 07 61 - 40 11 - 1

HELLIGE – moderne Medizin-Elektronik