

# ULRICH SCHMIDT und PAUL GRAFEN

## Synthesen in der Liponsäure-Reihe, I

### Neue Synthesen der *d,l*- $\alpha$ -Liponsäure

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Brsg.

(Eingegangen am 19. Januar 1959)

Anlagerung von Adipinsäure-äthylester-chlorid an Acetylen, Umsetzung mit alkoholischer Lauge und Hydrieren des  $\beta$ -Dicarbonylderivates lieferte 6-Hydroxy-8-methoxy-octansäure-(1)-äthylester (XIII) (Syntheseweg A). — Umsetzung von Äthyl-vinyl-äther mit dem Acetal des Adipinaldehydsäure-äthylesters und folgende Hydrierung führte zu 6.8-Diäthoxy-octansäure-(1)-ester (XXIV) (Syntheseweg B). — XIII und XXIV wurden über das 6.8-Bis-isothiuroniumsalz in *d,l*- $\alpha$ -Liponsäure umgewandelt. Die guten Ausbeuten beim Einsatz von in 6-Stellung acetylierten 6.8-Dihydroxy-octansäure-Derivaten gestatteten Rückschlüsse auf den Chemismus der Solvolyse sekundärer Ester.

Forschungen der letzten Jahre haben die *d,l*- $\alpha$ -Liponsäure (I)<sup>1)</sup> als Wachstumsfaktor für Bakterien und — in höherer Konzentration — für Krebsgewebe<sup>2)</sup> erkannt. Ihr Vorkommen in einigen Enzymsystemen und damit in vielen Nahrungsmitteln und Organen lassen in ihr einen wichtigen Nahrungsfaktor (Vitamin?) vermuten. — Umfangreiche Anstrengungen haben für die  $\alpha$ -Liponsäure viele Synthesen gebracht, die über die verschiedenartigsten Wege verlaufen<sup>3-13)</sup>. Eine einfache und zugleich billige Darstellungsmethode dieses wichtigen Naturstoffes ist jedoch bisher nicht bekannt geworden. — Der erste der von uns unten beschriebenen neuen Wege (A) hat sich auch in halbtechnischen Ansätzen bewährt und ermöglicht die Her-

<sup>1)</sup> L. J. REED, The Chemistry and Function of Lipoic Acid, *Advances in Enzymol.* **18**, 319 [1957]; H. GRISEBACH, *Chemie und Biochemie der  $\alpha$ -Liponsäure*, *Angew. Chem.* **68**, 554 [1956]. <sup>2)</sup> H. LETTRÉ, *Naturwissenschaften* **45**, 217 [1958].

<sup>3)</sup> C. S. HORNBERGER, R. F. HEITMILLER, J. C. GUNSAUS, G. H. F. SCHNAKENBERG und L. J. REED, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1273 [1953].

<sup>4)</sup> M. W. BULLOCK, J. A. BROCKMAN, E. L. PATTERSON, J. v. PIERCE, M. H. v. SALTZA, F. SANDERS und E. L. R. STOCKSTAD, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1828 [1954].

<sup>5)</sup> Q. F. SOPER, W. E. BUTING, J. E. COCHRAN und A. POHLAND, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4109 [1954]. <sup>6)</sup> L. J. REED und CHING-I NIU, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 416 [1955].

<sup>7)</sup> A. F. WAGNER, E. WALTON, C. H. HOFFMAN, L. H. PETERSON, F. W. HOLLY und K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5140 [1955].

<sup>8)</sup> M. W. BULLOCK, J. J. HAND und E. L. R. STOKSTAD, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 1975 [1957].

<sup>9)</sup> A. SEGRE, R. VITERBO und G. PARISI, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3503 [1957].

<sup>10)</sup> D. S. ACKER und W. J. WAYNE, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6483 [1957].

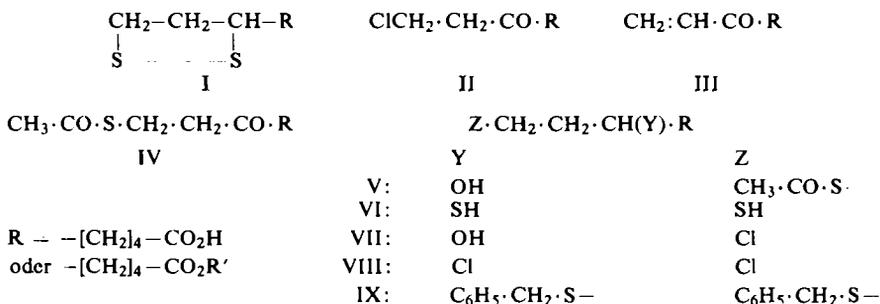
<sup>11)</sup> M. W. BULLOCK und J. J. HAND, *Chem. Engng. News* **33**, 1526 [1955].

<sup>12)</sup> E. A. BRAUDE, R. P. LINSTEAD und K. R. H. WOOLDRIDGE, *Chem. and Ind.* **1955**, 508.

<sup>13)</sup> E. A. BRAUDE, R. P. LINSTEAD und K. R. H. WOOLDRIDGE, *J. chem. Soc. [London]* **1956**, 3074.

stellung von *d,l*- $\alpha$ -Liponsäure im Laboratorium mit einfachen Mitteln im 100-g-Maßstab.

Die „Standard-Synthese“ von I nach BULLOCK und Mitarbb.<sup>4)</sup> baut die C<sub>8</sub>-Kette durch Friedel-Crafts-Acylierung des Äthylens mit Adipinsäure-äthylester-chlorid auf. Abspaltung von HCl aus dem Chlorketon II liefert das Vinylketon III, welches Thioessigsäure addiert zu IV. NaBH<sub>4</sub> reduziert zu V, das nach Verseifung mit Jodwasserstoff/Thioharnstoff zum 6-Isothiuroniumsalz umgesetzt wird, das alkalisch zu VI gespalten wird. Dehydrierung von VI liefert I.



L. J. REED<sup>6)</sup> reduziert II mit NaBH<sub>4</sub> zu VII, welches über das 6.8-Dichlorid VIII und die 6.8-Bis-benzylmercapto-Verbindung IX zu VI umgesetzt wird. D. S. ACKER und W. J. WAYNE<sup>10)</sup> setzen VIII mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub> direkt zu I um.

In der technischen Version<sup>5, 11)</sup> wird die teure Reduktion mit Natriumborhydrid durch eine katalyt. Hydrierung in Gegenwart von H<sub>2</sub>S und schwefelsten Katalysatoren ersetzt. Aus III entsteht so direkt VI in sehr mäßiger Ausbeute. Hohe Temperatur bei großem H<sub>2</sub>S-Druck lassen dabei jedoch Stahlautoklaven schon in kurzer Zeit bedenklich korrodieren.

Durch eine Friedel-Crafts-Umsetzung wird auch bei unserem ersten Syntheseweg (A) die C<sub>8</sub>-Kette aus C<sub>6</sub> und C<sub>2</sub> aufgebaut. Beide Schwefelatome treten jedoch erst in letzter Stufe ein. Alle Reduktionen lassen sich deshalb bei den schwefelfreien Zwischenstoffen ohne teure Hydrid-Reduktionsmittel oder umständliche Hydrierungen mit schwefelsten Katalysatoren durch einfache Hydrierungen mit Nickel-Katalysatoren durchführen.

#### SYNTHESEWEG A

Adipinsäure-äthylester-chlorid wurde an Acetylen in Gegenwart von AlCl<sub>3</sub><sup>14)</sup> zum Chlorvinylketon X addiert, das als Rohprodukt mit methanol. Lauge das Acetalketon (XI) bildete. Mit einem partiell vergifteten Nickel-Katalysator in Gegenwart tertiären Amins ließ sich XI zum Hydroxyacetal XII und mit aktivem Nickel weiter zum 6-Hydroxy-8-methoxy-octansäureester XIII hydrieren.

XI konnten wir nicht in einer Stufe zu XIII umsetzen, denn ganz entsprechend wie Hydroxymethylen-cyclohexanon und Äthoxymethylen-acetessigester spielend zu Methylcyclohexanon<sup>15)</sup> und Methyl-acetessigester<sup>16)</sup> hydriert werden, eliminierte die energische Einwirkung von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel in dem  $\beta$ -Dicarbonylderivat

<sup>14)</sup> Anlagerung von Säurechloriden an Acetylen: Dtsch. Reichs-Pat. 642147, Erf. J. NELLES und O. BAYER; C. 1937 II, 2597; Dtsch. Reichs-Pat. 650359, Erf. J. NELLES, C. 1937 II, 3381.

<sup>15)</sup> A. KÖTZ und E. SCHAEFFER, J. prakt. Chem. [2] 88, 604 [1913].

<sup>16)</sup> R. H. BAKER und P. C. WEISS, J. Amer. chem. Soc. 66, 343 [1944].

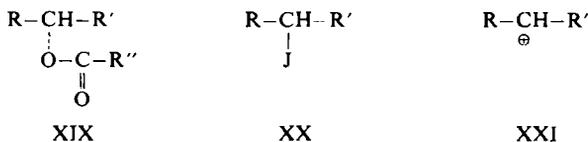


Die höheren Ausbeuten an Liponsäure aus den Estern XIV (42 %) und XVIII (40 %) und besonders aus dem Lacton XV (49 %), verglichen mit den niedrigeren (26 %) aus den sekundären Alkoholen XIII und XVII zeigen, daß sich ein sekundärer Ester XIX durch Jodwasserstoffsäure viel glatter zum Jodid XX (bzw. Carbeniumion XXI) umsetzen läßt als

Ausbeuteübersicht für die *d,l*- $\alpha$ -Liponsäuresynthese aus Derivaten der 6.8-Dihydroxy-octansäure-(I) über das 6.8-Bis-isothiuroniumsalz, dessen alkalische Spaltung zur 6.8-Dimercaptoverbindung mit folgender Dehydrierung

6.8-Dihydroxy-octansäurederivat	XIII	Polyester-Lacton-Gemisch	XIV	XV	XVII	XVIII	XXIV
Ausb. an reiner Liponsäure v. Schmp. 58–60° in % d. Th.	26	42	42	49	25 <sup>12, 13)</sup>	40	62

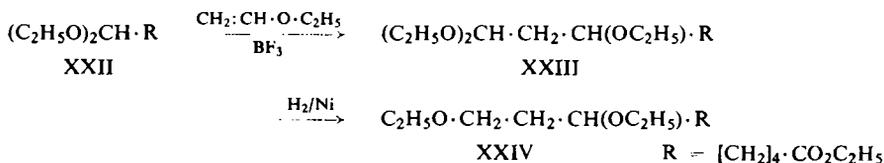
sein Alkohol. Die Solvolyse eines sekundären Esters mit konz. Jodwasserstoffsäure setzt also wohl an der gestrichelten Bindung in XIX an und führt direkt – nicht über die Hydrolyse zum Alkohol und die folgende Veresterung mit Jodwasserstoffsäure – zum Jodid XX bzw. Carbeniumion XXI, das von Thioharnstoff zum Isothiuroniumsalz abgefangen wird.



Nicht überraschend ist die hohe Ausb. (62 %) an Liponsäure aus dem 6.8-Diäthoxy-octansäureester XXIV, denn die Spaltung eines aliphatischen Äthers mit konz. Jodwasserstoffsäure verläuft ja so glatt, daß diese Reaktion seit langem Eingang in die analytische Chemie gefunden hat (Zeiselsche Bestimmung).

#### SYNTHESEWEG B

Die besonders aus Carotinoid-Synthesen bekannte Anlagerung eines Vinyläthers an ein Acetal<sup>17)</sup> lieferte uns aus 6.6-Diäthoxy-capronsäure-äthylester (XXII) und Äthyl-vinyl-äther den 6.8.8-Triäthoxy-octansäure-äthylester (XXIII).



Um die sekundäre Umsetzung des gebildeten Acetals XXIII mit weiterem Vinyläther zu unterdrücken, setzte man letzteren im Unterschuß um. Unter Berücksichtigung des wiedergewonnenen, im Überschuß eingesetzten Acetals XXII entstand XXIII mit 70 % Ausb. Unter sehr energischen Bedingungen ließ sich das Acetal XXIII zum Äther XXIV hydrieren, der nach der Thioharnstoff-Methode 62 % d. Th. *d,l*- $\alpha$ -Liponsäure lieferte.

<sup>17)</sup> Amer. Pat. 2165962, Erf. M. MÜLLER-CUNRADI und K. PIEROH; C. 1940 I, 1423; J. Amer. chem. Soc. 71, 3468 [1949].

Herr Prof. Dr. A. LÜTTRINGHAUS hat durch viele Ratschläge und fruchtbare Diskussionen unsere Versuche gefördert. Die Firma E. MERCK AG., Darmstadt, gewährte finanzielle Unterstützung. Herr Direktor Dr. A. WENZ von der Entwicklungsabteilung der Firma E. Merck ließ unsere Synthese in halbtechnischen Ansätzen durchführen. Ihnen allen gilt unser herzlichster Dank.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*8.8-Dimethoxy-6-oxo-octansäure-(1)-äthylester (XI)*: Der Suspension von 200 g Aluminiumchlorid in 400 ccm Trichloräthylen läßt man unter starkem Rühren und Einleiten von trockenem Acetylen 140 g *Adipinsäure-äthylester-chlorid* mit einer derartigen Geschwindigkeit zutropfen, daß bei Außenkühlung mit Eis die Innentemperatur zwischen 15 und 20° beträgt. Nach Beendigung des Zutropfens und Abklingen der Acetylen-Absorption rührt man noch eine halbe Stde. unter weiterem Einleiten von Acetylen nach und rührt anschließend die zweiphasige Reaktionsmischung langsam ein in 2 kg fein zerstoßenes Eis und 200 ccm Trichloräthylen, das 4 g Hydrochinon gelöst enthält. Nach der Zersetzung des Aluminiumchlorid-Komplexes trennt man die organische Phase ab, wäscht sie zweimal mit Wasser aus, trocknet sie über CaCl<sub>2</sub>, filtriert und dampft sie i. Vak. bei höchstens 40° Badtemperatur ein. Den Rückstand löst man bei -20° in 50 ccm Methanol und läßt dazu innerhalb einer Stde. eine Lösung von 30 g NaOH in 200 ccm Methanol tropfen, wobei die Temperatur nicht über -10° ansteigen darf. Man rührt noch 15 Min. nach, gießt in 1 l gesätt. Natriumchloridlösung und schüttelt dreimal mit je 250 ccm Petroläther (Sdp. 30-50°) aus. Die vereinigten Lösungen werden mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand liefert bei der Destillation i. Hochvak. der Öldampfstrahlpumpe 110-125 g (62-70 % d. Th.) XI. Sdp.<sub>0.001</sub> 105-110° (Badtemperatur 140-150°).  $n_D^{20}$  1.4456.

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (246.3) Ber. C 58.51 H 9.00 Gef. C 59.02 H 8.58

*6-Hydroxy-8.8-dimethoxy-octansäure-(1)-äthylester (XII)*: 112 g XI werden in 400 ccm Methanol (zweckmäßig ungereinigtes Methanol, das ZnO enthält) + 11 ccm Triäthylamin gelöst und nach Zufügen von 1.5 g Zinkoxyd mit 30 g eines nicht zu aktiven Raney-Nickels (gut geeignet ist ein etwa 4 Wochen alter Katalysator) bei 20° zuerst unter einem Druck von ca. 15 at und nach Sättigung unter 150 at hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird (ca. 12 Stdn.). In den letzten beiden Stdn. erhöht man die Temperatur auf 45°. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft i. Vak. auf dem Wasserbad ein, löst den Rückstand in Chloroform und schüttelt die Lösung mit verd. Salzsäure, verd. Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser durch. Nach dem Trocknen und Eindampfen destilliert man den Rückstand i. Hochvak. der Öldampfstrahlpumpe. Nach einem kleinen Vorlauf bis 90° destilliert XII je nach Badtemperatur und Destillationsgerät zwischen 90 und 110°. Ausb. 100-105 g (90 % d. Th.).  $n_D^{20}$  1.4452.

C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (248.3) Ber. C 58.04 H 9.74 Gef. C 58.57 H 9.50

*6-Hydroxy-8-methoxy-octansäure-(1)-äthylester (XIII)*: 30 g XII, in 200 ccm Methanol gelöst, werden in Gegenwart von frischem Raney-Nickel bei 190° und 200 at hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird (ca. 8 Stdn.). Man filtriert vom Katalysator ab, vertreibt das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand i. Hochvak. der Öldampfstrahlpumpe. (Falls sich im Autoklaven von der Hydrierung von XI zu XII noch Spuren Triäthylamin befanden, nimmt man vor der Destillation - um Polykondensation dabei zu vermeiden - in Chloroform auf und schüttelt mit verd. Säure, Hydrogencarbonat und Wasser aus.) Sdp.<sub>0.001</sub> 90-95° (Badtemperatur 135°);  $n_D^{20}$  1.4456. Ausb. 22 g (83 % d. Th.).

C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (218.3) Ber. C 60.52 H 10.16 Gef. C 59.82 H 9.77

8-Methoxy-6-acetoxy-octansäure-(1)-äthylester (XIV) durch Hydrieren von XI ohne Isomerisierung von XII und Acetylierung. Umsetzung von XIV zur  $\alpha$ -Liponsäure: 50 g XI, in 200 ccm rohem Methanol + 4 ccm Triäthylamin gelöst, werden in Gegenwart von 20 g mindestens 4 Wochen altem Raney-Nickel bei 150 at 20 Stdn. bei 20° und 1 Stde. bei 45° hydriert. Man führt 20 g frisches Raney-Nickel ein, drückt 150 at Wasserstoff auf und erhitzt 15 Stdn. auf 180–200°. Nach dem Erkalten und Filtrieren dampft man i. Vak. ein, erhitzt den Rückstand 2 Stdn. mit 100 ccm Acetanhydrid und 50 ccm Pyridin, dampft wieder i. Vak. ein, nimmt in  $\text{CHCl}_3$  auf, schüttelt mit verd. Säure und Wasser aus und destilliert nach Entfernen des  $\text{CHCl}_3$  i. Vak. der Öldampfstrahlpumpe. Bei langsamer Steigerung der Badtemperatur erhält man folgende Fraktionen:

- |                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1. 7 g vom Sdp. bis 77° | 3. 27 g vom Sdp. 86–100°      |
| 2. 7 g vom Sdp. 77–86°  | 4. 5 g Rückstand (Polyester?) |

Ausb. an Rohprodukt (2.–4.) 39 g (74 % d. Th.). Die Fraktionen 2, 3 und 4 lieferten, mit 125 g konz. Jodwasserstoffsäure und 92 g Thioharnstoff unter den unten beschriebenen Bedingungen umgesetzt und aufgearbeitet, 13 g (42 % d. Th.) *d,l*- $\alpha$ -Liponsäure. Schmp. 58 bis 60°.

*d,l*- $\alpha$ -Liponsäure (I) aus XIII (vgl. auch I. c.<sup>4</sup>): 13 g XIII, 85 g Jodwasserstoffsäure<sup>18)</sup> und 35 g Thioharnstoff werden unter Stickstoff 36 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Alle anschließenden Operationen werden unter Stickstoff ausgeführt. Nach dem Erkalten läßt man eine Lösung von 55 g KOH in 150 ccm Wasser einlaufen und erhitzt noch 12 Stdn. zum Kochen. Anschließend wird mit Äther einmal ausgeschüttelt, die alkalisch wäßr. Lösung dann angesäuert und dreimal mit je 75 ccm Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformlösungen werden nach dem Trocknen filtriert und eingedampft, der Rückstand wird i. Hochvak. der Öldampfstrahlpumpe in einem kleinen Schwertkolben destilliert. Bei 150–180° Badtemperatur gehen 6 g rohe 6.8-Dimercapto-octansäure über. Man löst die Dihydro-liponsäure in einigen ccm Äthanol, vermischt mit einer Lösung von 3.5 g Kaliumcarbonat in 100 ccm Wasser, erwärmt leicht bis alles gelöst ist, stellt mit verd. Salzsäure genau auf  $p_H$  7, fügt 1 ccm einer 1-proz.  $\text{FeCl}_3$ -Lösung dazu und leitet mit einer Glasfritte Sauerstoff durch die Lösung, bis die tiefrote Farbe verschwunden ist. Man säuert an, extrahiert dreimal mit je 50 ccm Chloroform, dampft aus den vereinigten Chloroformlösungen das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand i. Hochvak. der Öldampfstrahlpumpe aus einem Schwertkolben unter Steigerung der Badtemperatur bis auf 200° und treibt den Rest (ca.  $\frac{1}{3}$ ) durch Fächeln mit freier Flamme über, wobei beträchtliche Mengen linearer Disulfide zu Liponsäure depolymerisiert werden. Das Schwert wird mit Eiswasser oder besser Trockeneis gekühlt. Die Liponsäure erstarrt bald und wird in der gleichen Menge warmen Essigesters gelöst. Man kühlt auf –70°, wobei Liponsäure auskristallisiert, verreibt die kalte Mischung mit der vierfachen Menge abgekühlten Cyclohexans (+10°) und nutschts auf einer vorgekühlten Nutsche ab. Nach Verdunsten des Lösungsmittels beträgt der Schmp. 58–60°. Ausb. 3.2 g (26 % d. Th.).

8-Methoxy-6-acetoxy-octansäure-(1)-äthylester (XIV): Einstündiges Erhitzen auf dem Wasserbad von 56 g rohem XIII mit 100 ccm Acetanhydrid und 50 ccm Pyridin, Eindampfen i. Vak., Aufnehmen in Chloroform und Ausschütteln mit verd. Säure lieferte nach Abdampfen des Lösungsmittels und Destillation des Rückstandes i. Hochvak. 60 g (90 % d. Th.) XIV vom Sdp.<sub>0.001</sub> 95° (Badtemperatur 130–140°) und 6 g Vorlauf.  $n_D^{20}$  1.4395.

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (260.3) Ber. C 59.98 H 9.29 Gef. C 59.71 H 9.21

<sup>18)</sup> Konz. Jodwasserstoffsäure, die mit unterphosphoriger Säure in der Wärme entfärbt ist und noch geringe Mengen unterphosphorige Säure enthält.

60 g XIV wurden wie oben mit 210 g HJ und 155 g Thioharnstoff umgesetzt und lieferten bei der Aufarbeitung 20 g (42 % d. Th.) Liponsäure vom Schmp. 58–60°.

*Polyester-Lacton-Gemisch der 6-Hydroxy-8-methoxy-octansäure. Überführung in Liponsäure:* 20 g XIII werden mit 300 mg *p*-Toluolsulfonsäure i. Wasserstrahlvak. unter Zwischenschalten eines Rückflußkühlers 2½ Stdn. auf 170° erhitzt. Das Gemisch von Polyester und Lacton, wie oben mit 75 g Jodwasserstoffsäure und 56 g Thioharnstoff umgesetzt, lieferte bei der Aufarbeitung 8 g Liponsäure vom Schmp. 58–60° (Ausb. 42 % d. Th., bez. auf XIII).

*ε-[-β-Methoxy-äthyl]-ε-caprolacton (XV). Liponsäure aus XV:* Aus dem obigen Polyester-Lacton-Gemisch läßt sich bei 140° Badtemperatur i. Hochvak. das Lacton XV herausdestillieren. Sdp.<sub>0.001</sub> 77°. Ausb. 60 % d. Th.  $n_D^{20}$  1.4642.

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (172.2) Ber. C 62.76 H 9.36 Gef. C 63.29 H 9.21

Aus 8.8 g mehrfach fraktioniertem Lacton, 41 g HJ und 31 g Thioharnstoff entstanden 5.1 g (49 % d. Th.) Liponsäure vom Schmp. 58–60°.

*6.8-Diacetoxy-octansäure-(1)-äthylester (XVIII):* 80 g XII werden in einer Mischung aus 100 ccm 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 200 ccm Wasser und 100 ccm Methanol 10 Min. auf 55° erwärmt. Man neutralisiert, zieht das Methanol i. Vak. ab, extrahiert dreimal mit Äther, dampft die äther. Lösung ein und hydriert in 200 ccm Methanol mit Raney-Nickel bei 150 at und 120° zu XVII. Nach dem Abtrennen des Katalysators entfernt man das Methanol i. Vak. und erhitzt den Rückstand 1 Stde. auf dem Wasserbad mit 50 ccm Pyridin und 200 ccm Acetanhydrid. Man dampft i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, schüttelt mit verd. Säure und Hydrogencarbonatlösung aus und erhält nach dem Vertreiben des Chloroforms bei der Hochvakuumdestillation des Rückstandes 50 g rohes Diacetat XVIII vom Sdp.<sub>0.001</sub> 95–105° (150° Badtemperatur).

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (288.3) Ber. C 58.31 H 8.39 2CH<sub>3</sub>CO 29.8 Gef. C 59.02 H 8.14 CH<sub>3</sub>CO 28.0

*Liponsäure aus XVIII:* Aus 16 g rohem Diacetat XVIII, 85 g HJ und 65 g Thioharnstoff erhält man 4.5 g (40 % d. Th.) reine Liponsäure.

*6-Hydroxy-8-oxo-octansäure-(1)-äthylester (XVI):* Man hydrolysierte wie oben 25 g XII und erhielt nach Eindampfen der äther. Lösung und Hochvakuumdestillation des Rückstandes 11 g XVI vom Sdp.<sub>0.001</sub> 102° (Badtemperatur 145°).  $n_D^{20}$  1.4487.

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (202.2) Ber. C 59.38 H 8.97 Gef. C 59.29 H 9.07

*6.6-Diäthoxy-capronsäure-äthylester (XXII) (vgl. auch l.c.<sup>19</sup>):* Die „Rosenmund-Reduktion“ von 150 g Adipinsäure-äthylester-chlorid in 500 ccm Xylol in Gegenwart von 15 g 5-proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> und 0.5 ccm „Chinolin-S“ wird nach Entwicklung von 80–85 % der ber. Chlorwasserstoffmenge abgebrochen. Nach dem Filtrieren in der Kälte gibt man 165 ccm absol. Äthanol und 33 g CaCl<sub>2</sub> dazu, rührt 15 Stdn., verwirft dann die untere Phase und leitet in die obere unter Rühren bei 0° trockenes Ammoniak bis zur Sättigung ein. Nach Filtrieren schüttelt man mit Wasser, verd. Schwefelsäure und Natriumcarbonatlösung aus, trocknet mit Natriumsulfat und fraktioniert nach Vertreiben des Lösungsmittels i. Vak. an der Wasserstrahlpumpe. Sdp.<sub>14</sub> 131–133°, Ausb. 102 g (58 % d. Th.).

(Das Einleiten des NH<sub>3</sub> bezweckt die Umsetzung des restlichen Säurechlorids zum Amid, das in kaltem Xylol schwer löslich ist.)

*6.8.8-Triäthoxy-octansäure-(1)-äthylester (XXIII):* In 116 g XXII, die 0.04 ccm Bortrifluorid-ätherat enthalten, läßt man bei 50° unter gutem Rühren ohne weitere Heizung 12 g

<sup>19</sup> G. B. BROWN, M. D. ARMSTRONG, A. W. MOYER, W. P. ANSLOW, B. R. BAKER, M. V. QUERRY, S. BERNSTEIN und S. R. SAFIR, J. org. Chemistry 12, 160 [1947].

*Äthyl-vinyl-äther* so schnell (in ca. 40 Min.) eintropfen, daß die Temperatur weder zu- noch abnimmt. Man rührt noch 30 Min., neutralisiert nach dem Erkalten mit äthanol. Natrium-äthylatlösung und fraktioniert bei 0.6 Torr. Nach einem Vorlauf von 80 g XXII bei 80 bis 90° destillieren zwischen 130 und 135° 36 g XXIII. Ausb. 20 % d. Th. (bez. auf die eingesetzte Menge), 70 % d. Th. (bez. auf die umgesetzte Menge).  $n_D^{20}$  1.4312.

$C_{16}H_{32}O_5$  (304.4) Ber. C 63.12 H 10.59  $3OC_2H_5$  59.2 Gef. C 62.99 H 10.52  $OC_2H_5$  58.7

*6.8-Diäthoxy-octansäure-(1)-äthylester (XXIV)*: 45 g XXIII werden in 200 ccm Methanol bei 185° und 250 at Wasserstoffdruck in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert, bis die *Wasserstoff*-Aufnahme beendet ist (ca. 10 Stdn.). Die Aufarbeitung (vgl. XIII) durch Destillation ergab 27 g XXIV vom Sdp.<sub>0.2</sub> 95–100°.  $n_D^{20}$  1.4358.

$C_{14}H_{28}O_4$  (260.4) Ber. C 64.58 H 10.84  $2OC_2H_5$  51.9 Gef. C 64.64 H 11.02  $OC_2H_5$  51.0

*d,l-α-Liponsäure aus XXIV*: Umsetzung von 27 g XXIV mit 145 g konz. *Jodwasserstoffsäure* und 60 g *Thioharnstoff*, Hydrolyse mit 94 g KOH in 250 ccm Wasser und übliche Aufarbeitung liefert 13 g (62 % d. Th.) *d,l-α-Liponsäure*.

## HERMANN STETTER, ROBERT ENGL und HORST RAUHUT

Eine neue Methode zur Darstellung langkettiger Carbonsäuren, XVI<sup>1)</sup>

### Über die Japp-Klingemann-Reaktion bei monoalkylierten Dihydroresorcinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 20. Januar 1959)

Die Einwirkung von Aryldiazoniumsalzen auf verschiedene monoalkylierte Dihydroresorcine wurde untersucht. Dabei wurden im glatten Reaktionsverlauf  $\delta$ -Keto- $\epsilon$ -arylhydrazono-carbonsäuren erhalten. Die gleiche Reaktion führte beim 2-Acetamino-dihydroresorcin infolge einer sekundär verlaufenden Wasserabspaltung zu einem Derivat des 1.2.4-Triazols, dessen Konstitution bewiesen wurde.

In der letzten Mitteilung dieser Reihe wurde die nitrosierende Spaltung von monoalkylierten Dihydroresorcinen zu  $\delta$ -Keto- $\epsilon$ -oximino-carbonsäuren beschrieben. Das Ergebnis dieser Untersuchungen veranlaßte uns, die Einwirkung von Aryldiazoniumsalzen auf monoalkylierte Dihydroresorcine näher zu untersuchen. Die als Japp-Klingemann-Reaktion bekannte Einwirkung von Aryldiazoniumsalzen auf monoalkylierte  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen<sup>2)</sup> läßt hier ebenfalls eine Ringöffnung erwarten unter Bildung von  $\delta$ -Keto- $\epsilon$ -arylhydrazono-carbonsäuren.

<sup>1)</sup> XV. Mitteil.: H. STETTER, R. ENGL und H. RAUHUT, Chem. Ber. 91, 2882 [1958].

<sup>2)</sup> F. R. JAPP und F. KLINGEMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 2942 [1887]; s. a. H. HEINECKA, Chemie der  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1950, S. 236.