

Untersuchungen in der Liponsäurereihe, 5. Mitt.¹:
(Versuche zur Synthese von Liponsäure-Antagonisten, III²)
Synthese fluorierter Liponsäuren

Von

Ulrich Schmidt* ** und J. Malone

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 25. Oktober 1968)

2-Fluorliponsäure (**4**), 7,7-Difluorliponsäure (**13**) und 7-Fluor-8-methyl-liponsäure (**17**) werden hergestellt. Neue Synthesen für Liponsäure und 8-Methyl-liponsäure werden entwickelt, die über aktive Methylenverbindungen verlaufen. Auf dieser Zwischenstufe wird Fluor mittels Perchlorylfluorid eingeführt.

Synthesis of Fluorinated Lipoic Acids (Studies in the Lipoic Acid Series, V. Attempted Synthesis of Lipoic Acid Antagonists, III.)

2-Fluorolipoic acid (**4**), 7,7-difluorolipoic acid (**13**), and 7-fluoro-8-methyl-lipoic acid (**17**) are prepared. New syntheses of lipoic acid and 8-methyl-lipoic acid via active methylene compounds are developed. In these intermediates hydrogen has been substituted by fluorine by means of perchloryl fluoride.

Liponsäure³ ist in Nahrungsmitteln in geringster Menge weit verbreitet und wird vermutlich auch von der Darmflora höherer Organismen produziert. Eine Liponsäureavitaminose am höheren Tier ist infolgedessen

* Neue Anschrift: Organisch-Chemisches Institut der Universität, A-1090 Wien IX, Währinger Str. 38.

** Herrn Prof. Dr. *Breitenbach* zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

¹ IV. Mitt.: *U. Schmidt, P. Grafen und H. W. Goedde*, Ann. Chem. **670**, 157 (1963).

² II. Mitt.: l. c.¹.

³ Zusammenfassungen: *H. Grisebach*, Angew. Chem. **68**, 554 (1956); *U. Schmidt, P. Grafen und H. W. Goedde*, ibid. **77**, 900 (1965); *U. Schmidt, K. Altland und H. W. Goedde*, Adv. in Enzymology, im Druck.

bisher unbekannt und mit einer liponsäurefreien Diät offenbar auch nicht hervorzurufen. Verschiedene Arbeitskreise haben deshalb versucht³, kompetitive Antagonisten herzustellen, um damit Liponsäure-Mangelerscheinungen hervorzurufen und zu studieren:

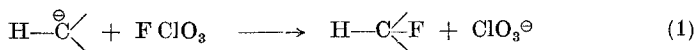
Verkürzung und Verlängerung der Kohlenstoffkette sowie die Verschiebung des 1,2-Dithiolringes in Richtung der Carboxylgruppe wurden untersucht. Die Carboxylgruppe ist in Derivate umgewandelt worden. Man hat Substituenten, unter anderem Oxo-, Hydroxyl- und Alkylgruppen, in verschiedene Stellungen innerhalb und außerhalb des Ringes eingeführt, die Ringgröße geändert und Methylengruppen durch Heteroatome ersetzt. Von allen bisher bekanntgewordenen abgewandelten Liponsäuren sind jedoch nur 8-Methyl- und 3-Thia-liponsäure, in hohen Konzentrationen, kompetitive Antagonisten.

Der Ersatz eines Wasserstoffs durch Fluor in biologisch aktiven Substanzen ruft oft antagonistische Effekte hervor. So hemmt 2-Fluor-mevalonsäure die Biosynthese von Squalen⁴ und Fluoreitronensäure blockiert kompetitiv die Dehydrierung der Citronensäure zu α -Keto-glutarsäure und damit auch den Citronensäurecyclus⁵.

Mit dem Ziel der Gewinnung kompetitiver Liponsäureantagonisten haben wir deshalb die Synthese fluorierter Liponsäuren untersucht.

Die Fluorierung aktiver Methylenverbindungen mit Perchlorylfluorid

Von allen bekannten Fluorierungsmethoden eignet sich für den Ersatz von Wasserstoff durch Fluor in komplizierten Verbindungen mit Hilfe einfacher Laboratoriumsmethoden besonders die Umsetzung metallorganischer Verbindungen (bzw. der Salze aktiver Methylenverbindungen) mit Perchlorylfluorid⁶ (Gl. 1). Wir haben deshalb mehrere neue Synthesen der Liponsäure entwickelt, die über eine aktive Methylenverbindung (β -Ketoester, β -Diketon) verlaufen, und auf dieser Stufe die Einführung von Fluor untersucht.



Inman, der Entdecker der Methode, berichtete, daß Natriummalonester in Äthanol mit Perchlorylfluorid unter alleiniger Bildung von Difluormalonester reagiert. Auch bei einem Unterschub Fluorierungsmittel soll nur das Difluorprodukt entstehen, was darauf zurückgeführt wird, daß Fluormalonester acider als Malonester ist und deshalb bevorzugt metalliert wird. Die Bildung zahlreicher Nebenprodukte bei dieser Reak-

⁴ K. Kirschner, U. Henning und F. Lynen, Ann. Chem. **644**, 48 (1961).

⁵ R. A. Peters, Proc. roy. Soc. **B 139**, 143 (1952).

⁶ C. E. Inman, R. E. Oesterling und E. A. Tyczkowski, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6533 (1958).

tion in Alkohol veranlaßte *Gershon et al.*⁷ zu einer genauen Untersuchung der Umsetzung. Er fand neben *Difluormalonester* auch *Monofluormalonester*, *Äthylmalonester* und *Äthyl-fluormalonester*, deren Bildung offenbar durch Alkylierung des Malonesters durch Äthylperchlorat erfolgt, das aus Natriumäthylat und Perchlorylfluorid gebildet wird.

Bei eigenen Fluorierungen von Alkylmalonestern in Alkohol haben wir stets die Bildung von Äthyl-alkyl-malonestern beobachtet, die sinngemäß durch Reaktion des Alkylmalonesters mit Äthylperchlorat entstanden sein müssen, und haben zur Umgehung dieser Nebenreaktionen in den meisten Fällen den Alkylmalonester in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Natriumhydrid mit Perchlorylfluorid umgesetzt. Alkylierung durch Äthylperchlorat konnte so nicht eintreten, und die erwünschten Fluorverbindungen entstanden in guter Ausbeute. Die Fluorierung des β -Diketons **15** haben wir nach dem Vorschlag von *Inman*⁸ für die Umsetzung alkaliempfindlicher Methylenverbindungen durch abwechselnde Zugabe von konz. Na-äthylat-Lösung und Perchlorylfluorid vorgenommen. Im Widerspruch zu den Ergebnissen des amerikanischen Autors beim 1,3-Pentandion erhielten wir dabei überwiegend die *Monofluorverbindung*.

2-Fluor-liponsäure (4)

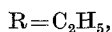
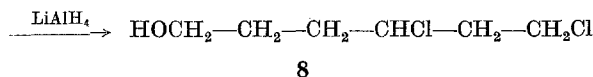
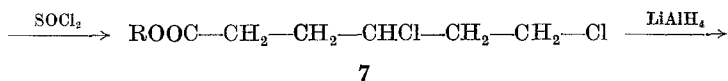
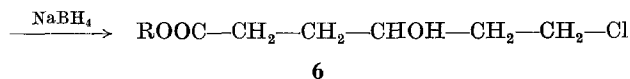
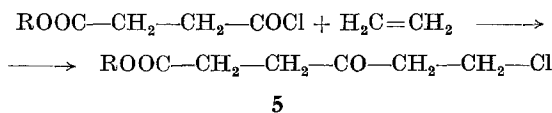
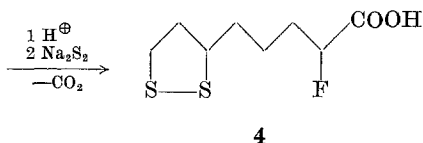
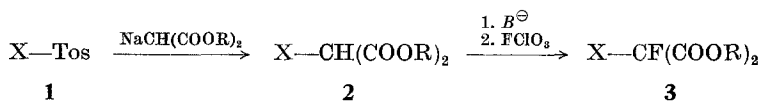
2-Fluorliponsäure wurde auf dem Weg 1→4 gewonnen. Bei der Herstellung des 4,6-Dichlorhexanols (**8**) traten schon bei der ersten Reaktionsstufe, der Umsetzung des Bernsteinsäureesterchlorids mit Äthylen, Schwierigkeiten auf. Nur in Tetrachloräthan, in dem der Säurechlorid- AlCl_3 -Komplex löslich ist, und bei tiefer Temperatur und schnell durchgeführter Reaktion läßt sich das empfindliche Chlorketon **5** in 10% Ausbeute isolieren und sofort reduzieren.

Bei der Fluorierung von **2** in Alkohol wurde ein nicht vollständig fluoriertes Reaktionsprodukt isoliert, da die Komplikationen der FCIO_3 -Reaktion in Alkohol noch nicht bekannt waren. Wir haben trotzdem mit der nicht reinen Fluorverbindung **3** weitergearbeitet, denn eine Trennung der fluorierten Verbindungen ist wegen der Ähnlichkeit der Siedepunkte nur schwer möglich.

Die erhaltene 2-Fluor-liponsäure (**4**) war infolgedessen nicht vollständig fluoriert. Das Rohprodukt zeigte jedoch bei der Prüfung auf antagonistischen Effekt in der Liponsäuredehydrogenase-Reaktion keine Wirkung⁸, so daß auf eine Wiederholung der Synthese und Reindarstellung verzichtet wurde.

⁷ *H. Gershon, J. A. A. Renwick, W. K. Wynn und R. D'Ascoli, J. Org. Chem.* **31**, 916 (1966).

⁸ Dissertation *J. Malone*, Univ. Freiburg i. Br. 1965; *H. W. Goedde, W. Schloot, U. Schmidt und J. Malone, Z. Naturforsch.* **22b**, 1300 (1967).

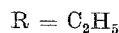
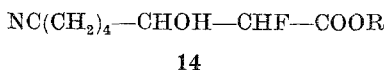
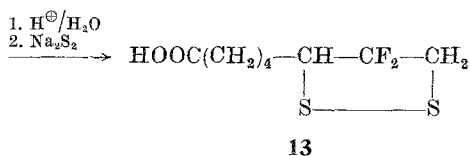
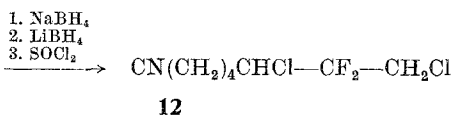
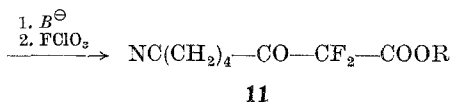
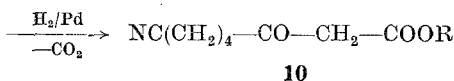
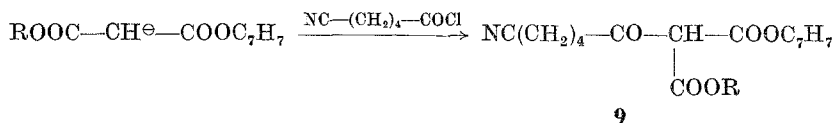


7,7-Difluorliponsäure (13)

Die Difluorierung bei der Synthese der 7,7-Difluorliponsäure wurde am β -Ketoester **10** durchgeführt, der auf dem übersichtlichen Weg **9** \rightarrow **10** hergestellt wurde; stufenweise selektive Reduktion der Carbonyl- und der Carboxylgruppe unter Erhaltung der Nitrilgruppe führte zum 6,8-Dihydroxy-octansäurenitril, das wir über die Dichlordifluorverbindung **12 a** in die Difluorliponsäure **13** umwandelten.

Ein Versuch, auf der Stufe des Acylmalonsäureesters **9** nur *ein* Fluoratom einzuführen und über dieses Zwischenprodukt die 7-Fluorliponsäure zu gewinnen, glückte nur in den ersten Stufen. Der β -Hydroxyester **14** ließ sich nämlich nicht zum Dihydroxy-octansäurenitril reduzieren, sondern spaltete dabei Wasser ab zum entsprechenden Acrylester.

7,7-Difluorliponsäure zeigte kompetitiven Liponsäureantagonismus im Liponsäuredehydrogenasetest mit einer Inhibitorkonstanten von $K_1 = 3,44 \cdot 10^{-3}$ bei sehr guter Verträglichkeit durch höhere Organismen ($\text{DL}_{50, \text{Maus}} > 800 \text{ mg/kg}$)⁸.



7-Fluor-8-methyl-liponsäure

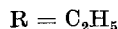
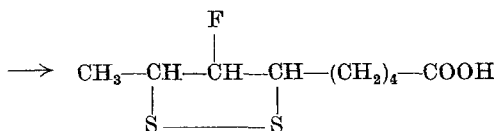
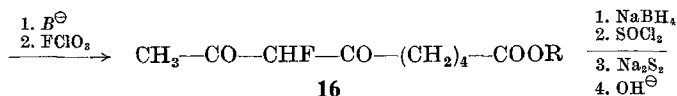
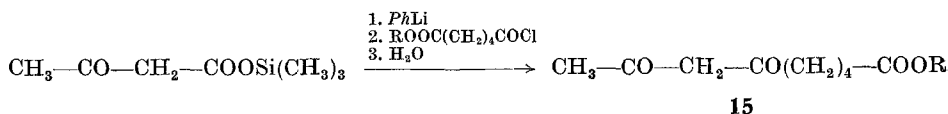
7,7-Difluorliponsäure⁸ und 8-Methyliponsäure⁹ sind kompetitive Liponsäureantagonisten im Dehydrogenasetest und bei Wachstumsversuchen mit *S. faecalis*.

Wir wollten versuchen, beide strukturellen Abwandlungen der Liponsäure in *einer* Molekel zu konzentrieren: Die Einführung des Fluoratoms bei der Synthese der 7-Fluor-8-methyl-liponsäure erreichten wir auf der Stufe der 6,8-Dioxo-nonansäure (15). In Hinsicht auf die Alkalilabilität des β -Diketons 15 wurden Natriumäthylat und Perchlorylfluorid abwechselnd zu einer Lösung des β -Diketons in Tetrahydrofuran gegeben, um größere Alkalikonzentration zu vermeiden. Dabei entstand in recht guter Ausbeute mit einem Mol Äthylat und Perchlorylfluorid nur die Monofluorverbindung. Die weiteren Reaktionsstufen zur Umwandlung der Carbonylfunktionen in Schwefelfunktionen verliefen normal.

⁹ M. W. Bullock, J. J. Hand und E. L. R. Stokstad, J. Amer. Chem. Soc. 79, 1975 (1957).

Das β -Diketon **15** wurde nach einer von uns entwickelten Modifikation¹⁰ der Acetessigeste-Acylierung durch Reaktion des Adipinsäureäthylesterchlorids mit dem Lithium-Acetessigsäuretrimethylsilylester gewonnen. Die Umwandlung des Acylacetessigesters in das β -Diketon gelingt bei Anwendung des Trimethylsilylesters durch kurzes Schütteln der Lösung mit Wasser. Die Ausbeuten bei dieser Umsetzung wurden nicht optimiert. Ein günstigerer Reaktionsverlauf ist bei der Umsetzung des Lithiumsalzes des Acetessigesters mit dem gemischten Carbonsäurekohlenstoffanhydrid zu erwarten.

Bei der biologischen Untersuchung zeigte 7-Fluor-8-methyliponsäure weder Liponsäurewirkung noch antagonistische Effekte⁸.



Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Firma E. Merck A. G., Darmstadt, für finanzielle Unterstützung und Herrn Dr. J. F. Gall von der Pennsalt Chemical Co. für die Überlassung von Perchlorylfluorid.

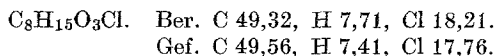
Experimenteller Teil

6-Chlor-4-hydroxy-hexansäureäthylester (6)

In eine Suspension von 266 g Aluminiumchlorid in 1,5 l Äthylchlorid tropft man unter schnellem Rühren 165 g Bernsteinsäureäthylesterchlorid. Unter Kühlung und schnellem Rühren wird 1 Stde. Äthylen eingeleitet. Das Reaktionsgemisch gießt man auf Eis, trennt die organische Schicht ab und wäscht mit Wasser und NaHCO_3 -Lösung. Man destilliert das Lösungsmittel bei 0° ab, löst den Rückstand in Äthanol und versetzt bei 0° mit einer Lösung von 20 g NaBH_4 in wenig Wasser, gibt eine konzentrierte wäbr. NH_3 -Lösung dazu und läßt 1 Stde. rühren. Man gießt in Wasser, extrahiert mit CHCl_3 ,

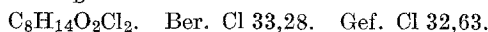
¹⁰ U. Schmidt und M. Schwochau, Mh. Chem. **98**, 1492 (1967).

wäscht die organische Phase mit verd. HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser und trocknet. Beim Aufarbeiten durch Destillation erhält man 10–20 g **6**, Sdp._{0,1} 90–92°; n_D^{20} 1,4704.



4,6-Dichlor-hexansäureäthylester (7)

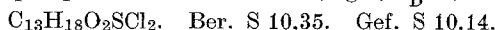
Eine Mischung von 19,5 g **6** und 12 g SOCl₂ in 50 ml absol. Benzol wird 30 Min. auf 60° erwärmt. Man gießt auf Eiswasser, trennt die org. Lösung ab, wäscht mit NaHCO₃-Lösung und trocknet. Bei der Destillation erhält man 4,3 g **7**, Sdp._{0,2} 100°, n_D^{20} 1,4596.



4,6-Dichlorhexyl-1-tosylat (1)

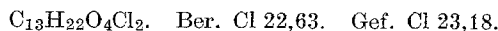
Zu einer Suspension von 1 g LiAlH₄ in 50 ml absol. Äther tropft man unter Rühren 10,7 g **7** innerhalb von 2 Stdn. ein. Man rührt 30 Min. nach, hydrolysiert mit Eiswasser und säuert mit 2*n*-H₂SO₄ an. Der äther. Extrakt wird mit 2*n*-H₂SO₄ und NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und destilliert. Man erhält 7 g rohes 4-Dichlor-hexan-1-ol, Sdp._{0,2} 92°, n_D^{20} 1,4765.

Man mischt 5 g Dichlorhexanol und 5,54 g p-Toluolsulfonsäurechlorid bei –10° und tropft 7,9 g Pyridin innerhalb von 3 Stdn. dazu. Man gießt das Reaktionsprodukt in verd. HCl, extrahiert mit Benzol und destilliert nach dem Trocknen das Lösungsmittel ab. Durch Abpumpen des Lösungsmittels an der Ölpumpe bei 50° erhält man 8,2 g **1**, n_D^{20} 1,5127.



4,6-Dichlorhexyl-malonsäurediäthylester (2)

Zu einer Lösung von 0,6 g Na in 10 ml absol. Äthanol tropft man 4,0 g Malonester und anschließend innerhalb von 3 Stdn. 8,25 g **1** in 20 ml absol. Benzol unter heftigem Rühren. Man rührt 15 Stdn. bei Raumtemp., 13 Stdn. bei 35° und 15 Min. unter Rückfluß. Nach Zugabe von 25 ml Wasser nimmt man in Äther auf und isoliert durch Destillation 7 g **2**; Sdp._{0,3} 145–150°, n_D^{20} 1,4636.



4,6-Dichlorhexyl-fluor-malonsäurediäthylester (3)

Zu einer Lösung von 0,52 g Na in 30 ml Äthanol tropft man 7 g **2** und leitet anschließend bei –10° FClO₃ ein, bis die Lösung neutral reagiert. Man gießt das Reaktionsgemisch in 100 ml Wasser, nimmt in Äther auf und erhält nach dem Trocknen der Lösung bei der Destillation 6,9 g **3**; Sdp._{0,6} 160°, n_D^{20} 1,4618.

Infolge der oben erörterten Komplikationen ist das Reaktionsprodukt nicht analysenrein, sondern enthält offenbar fluorfreien (Dichlorhexyl)-äthylmalonsäurediäthylester; **3** und **4** geben infolgedessen keine exakten Analysenwerte.

2-Fluorliponsäure (4)

Eine Lösung aus 3,3 g **3**, 10 ml konz. HCl, 5 ml Wasser und 20 ml Dioxan wird 12 Stdn. rückgekocht. Man nimmt in Benzol auf, schüttelt mit NaHCO₃-

Lösung aus, trennt die wäßr. Lösung ab, säuert an und extrahiert mit Äther. Der äther. Extrakt liefert nach dem Waschen bei der Destillation 2 g rohe 6,8-Dichlor-2-fluor-octansäure, Sdp._{0,4} 155—157°.

In einer Lösung von 2,64 g Natriumsulfid in 30 ml 95proz. Äthanol löst man unter N₂ 0,352 g Schwefel und tropft eine Lösung von 2,3 g 6,8-Dichlor-2-fluor-octansäure-Na-Salz in 25 ml 95proz. Äthanol innerhalb von 2 Stdn. zu. Nach 1stdg. Kochen unter Rückfluß gibt man 0,4 g NaOH dazu, kocht noch 15 Min. und tropft in der Kälte 25 ml verd. HCl dazu. Man nimmt das abgetrennte gelbe Öl in Benzol auf und schüttelt die Lösung mit Wasser durch. Nach dem Trocknen der benzol. Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus einem Säbelkolben am Öldampfstrahlvakuum unter langsamer Steigerung der Badtemperatur auf 230° destilliert. Ausbeute 1,5 g gelbes Öl.

(ω -Cyan-1-oxo-pentyl)-malonsäure-äthyl-benzylester (9)

Man bereitet aus 5 g Mg, 21 ml absol. Äthanol, 60 ml absol. Äther und 44,4 g Malonsäureäthylbenzylester das Magnesiumsalz. Zu dieser auf 0° gekühlten Lösung tropft man langsam das aus 25,4 g ω -Cyanvaleriansäure, 20,2 g Triäthylamin, 200 ml absol. Toluol und 21,7 g Chlorameisensäure-ester hergestellte Anhydrid nach dem Abfiltrieren der Ammonsalze zu. Man läßt noch 12 Stdn. stehen, hydrolysiert mit 400 ml 5proz. Schwefelsäure, nimmt in Äther auf, wäscht mit verd. Säure und NaHCO₃-Lösung und trocknet. Bei der Destillation erhält man 65 g 9, Sdp._{0,01} 140°, n_D^{20} 1,7415.

C₁₈H₂₁O₅N. Ber. C 65,24, H 6,39. Gef. C 65,20, H 6,84.

7-Cyan-3-oxo-heptansäureäthylester (10)

Man hydriert 33,1 g 9 mit 400 mg Palladiummohr in Tetrahydrofuran (THF) bei Normaldruck und Raumtemp. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand bei 180° decarboxyliert. Durch Destillation erhält man 14 g 10, Sdp._{0,2} 125°, n_D^{20} 1,4692.

C₁₀H₁₅O₃N. Ber. C 60,89, H 7,67. Gef. C 61,18, H 7,31.

7-Cyan-2,2-difluor-3-oxo-heptansäureäthylester (11)

Man läßt eine Lösung von 14 g 10 in 100 ml absol. THF abwechselnd mit kleinen Portionen einer Lösung aus 3,45 g Na in 50 ml Äthanol und mit Perchlorylfluorid reagieren, so daß jeweils nach der Zugabe des Perchlorylfluorids eine neutrale Reaktion erreicht ist. Anschließend zieht man das Lösungsmittel ab, wäscht das Reaktionsprodukt mit 100 ml Wasser und nimmt in Äther auf. Die äther. Lösung liefert bei der Destillation 9,3 g 11, Sdp._{0,2} 122°.

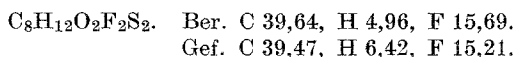
C₁₀H₁₃O₃F₂. Ber. C 51,45, H 5,64, F 16,29. Gef. C 52,42, H 6,33, F 16,01.

7,7-Difluor-liponsäure (13)

Man reduziert 7,0 g 11 in 30 ml Äthanol mit einer Lösung von 0,55 g NaBH₄ in wenig Wasser bei 0°. Anschließend gibt man 100 ml Wasser dazu, säuert mit verd. HCl an, nimmt in Äther auf, wäscht die äther. Lösung, trocknet und verjagt das Lösungsmittel. Es hinterbleiben 5,4 g rohe 3-Hydroxy-Verbindung, die ohne Reinigung weiter verarbeitet werden.

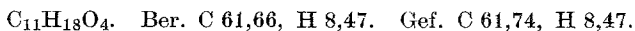
Eine Lösung von 5,4 g roher 3-Hydroxy-Verbindung in 20 ml absol. *THF* wird zu einer Lösung von 0,44 g LiBH_4 in 20 ml absol. *THF* bei 0° zugetropft. Man läßt einige Stdn. bei Raumtemp. stehen, kocht 15 Stdn. unter Rückfluß und hydrolysiert mit Wasser nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches. Nach dem Ansäuern nimmt man in Äther auf, wäscht mit verd. HCl , NaHCO_3 -Lösung und Wasser und trocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft; 1,9 g rohes 7,7-Difluor-6,8-dihydroxy-octansäurenitril bleiben zurück und werden in 15 ml absol. Benzol mit 2,5 g SOCl_2 langsam vermischt. Man kocht 1 Stde., zieht im Vak. Benzol und überschüss. SOCl_2 ab, übergießt mit 15 ml Dioxan/konz. HCl (1 : 1), kocht 24 Stdn., verdünnt anschließend mit 25 ml Wasser und nimmt in Äther auf. Man schüttelt mit NaHCO_3 -Lösung aus, wäscht die wäßr. Lösung mit Äther und säuert die abgetrennte wäßr. Lösung an. Man extrahiert mit Äther, wäscht die äther. Lösung und trocknet. Nach Abdestillieren des Äthers erhält man 2,0 g rohe 6,8-Dichlor-7,7-difluor-octansäure (**12**), die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird.

Man löst unter N_2 1,94 g Natriumsulfid und 0,26 g Schwefel in 30 ml 95proz. Äthanol und tropft eine Lösung des Natriumsalzes aus 2,0 g roher 6,8-Dichlor-7,7-difluor-octansäure in 25 ml 95proz. Äthanol innerhalb von 2 Stdn. zu. Man kocht 1 Stde., gibt dann 0,32 g NaOH dazu, kocht noch 25 Min. und versetzt bei Raumtemp. mit 25 ml verd. HCl . Das sich abscheidende gelbe Öl wird in Benzol aufgenommen, die benzol. Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man dampft das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand an einer Dampfstrahlvakuumpumpe aus einem Säbelkolben. **13** destilliert bei langsamer Steigerung der Badtemp. auf 230° . Das Destillat kristallisiert in der Kälte; die Kristalle verflüssigen sich aber bei Raumtemp.



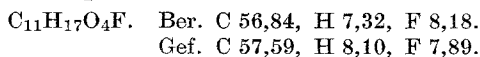
6,8-Dioxo-nonansäureäthylester (**15**)

Eine Lösung von 35 g Acetessigsäuretrimethylsilylester in 400 ml absol. Äther wird bei -20° unter Reinstickstoff mit 0,2 Mol Phenyllithium metallisiert. Man gibt anschließend 39,0 g Adipinsäureäthylesterchlorid bei -10° dazu, hydrolysiert durch Zugabe von 100 ml Wasser, wenn sich das Reaktionsgemisch auf 0° erwärmt hat, und destilliert. Ausb. 10 g **15**, Sdp._{0,1} 90° , n_D^{20} 1,4745.



7-Fluor-6,8-dioxo-nonansäureäthylester (**16**)

Eine Lösung von 21,4 g **15** in 100 ml absol. *THF* wird bei -10° langsam mit einer Lösung von 2,3 g Na in wenig Alkohol und der äquivalenten Menge Perchlorylfluorid (2,4 l) gleichzeitig umgesetzt. Man zieht das Lösungsmittel ab, wäscht mit Wasser, nimmt in Äther auf und erhält bei der Destillation 11,5 g **16**; Sdp._{0,2} 85° , n_D^{20} 1,4244.



7-Fluor-8-methyl-liponsäure (**17**)

11,5 g **16** werden in 50 ml Äthanol mit 2,0 g NaBH_4 bei 0° reduziert. Man gibt Wasser dazu, säuert an, nimmt das Reaktionsprodukt in Äther auf und

destilliert. Ausb. 7,0 g 7-Fluor-6,8-dihydroxy-nonansäureäthylester, Sdp. 0,1 100°.

$C_{11}H_{21}O_4F$. Ber. C 55,87, H 8,89. Gef. C 55,84, H 8,74.

Zu 5 g der Dihydroxyverbindung in 30 ml absol. Benzol tropft man langsam 5,5 g Thionylchlorid. Man kocht eine Stde. und destilliert dann Lösungsmittel und überschüss. $SOCl_2$ ab. Das nach dem Entgasen im Ölpumpenvakuum hinterbleibende Rohprodukt wird in 20 ml Äthanol gelöst, mit $NaOC_2H_5$ neutralisiert und mit einer Lösung von 5,28 g Natriumsulfid und 0,704 g Schwefel in 60 ml Äthanol umgesetzt. Man kocht 1 Stde., gibt 0,8 g NaOH dazu, kocht noch weitere 15 Min. und säuert anschließend mit 50 ml verd. HCl bei Raumtemp. an. Das abgeschiedene gelbe Öl wird in Benzol aufgenommen und die benzol. Lösung nach dem Waschen und Trocknen an eisenarmem Kieselgel chromatographiert. Ausb. 1,0 g gelbes Öl (17), das mit kolloidaler Kieselsäure verunreinigt ist.

$C_9H_{15}O_2S_2F$. Ber. C 45,34, H 6,30, F 7,98.
Gef. C 42,71, H 6,95, F 6,24.