

126. Eine neue Synthese von DL-Armentomycin und verwandten 2-Amino-4-polyhalobuttersäuren

von Franz Heinzer und Pierre Martin

Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(24.IV.81)

A New Synthesis of DL-Armentomycin and Related 2-Amino-4-polyhalobutyric Acids

Summary

An efficient method for the synthesis of 2-amino-4-halobutyric acids **2** starting from the corresponding ethyl 2,4-polyhalobutyrate **1** is presented (s. *Scheme 1*). The method is illustrated by a high yield synthesis of the known antibiotic DL-armentomycin (= 2-amino-4,4-dichlorobutyric acid; **2a**).

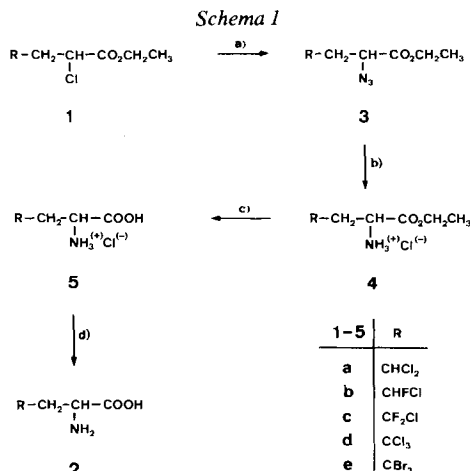
1. Einleitung. - Früher in unseren Laboratorien durchgeführte Arbeiten hatten uns einen leichten Zugang zu 2,4-polyhalogenierten Buttersäureestern vom Typ **1** eröffnet [1]. Substitution des 2-Chloratoms in **1** durch eine Aminogruppe müsste zu 2-Amino-4-polyhalobuttersäuren vom Typ **2** führen (*Schema 1*).

Eine Reihe halogenerter α -Aminosäuren sind in letzter Zeit synthetisiert [2-5] und aus Pilzen und Schwämmen [6-8] isoliert worden. Viele davon weisen interessante biologische Eigenschaften auf. Aus der Reihe der α -fluormethyl-substituierten α -Aminosäuren zeigt beispielsweise (*S*)-2-Amino-3-fluorpropionsäure antibiotische Wirkung [9], die durch Einbau in ein Dipeptid noch gesteigert werden kann [10]. Die antibiotischen Eigenschaften von 2-Amino-3-fluor-2-deuterio-D-alanin [11] kommen vor allem als Kombinationspräparat mit Cycloserin zur Geltung [12]. Diverse andere α -Fluormethyl-derivate von α -Aminocarbonsäuren wirken als Neurotransmitter-Inhibitoren [11]. α -Difluormethyl-ornithin hemmt die Ornithin-Decarboxylase [13]. Die aus *Amanita*-Arten isolierten L-2-Amino-4-chlor-4-pentensäure [6], L-2-Amino-5-chlor-4-hexensäure [7] sowie die synthetischen in 4- und 5-Stellung halogenierten 2-Amino-4-pentensäuren [14] sind alle antibiotisch wirksam. Auch die 2-Amino-4-halocarbonsäuren vom Typ **2** sind als potentielle Enzym-Inhibitoren von biologischem Interesse [15-18].

Ein besonders interessanter Vertreter unter diesen halogenierten Aminosäuren vom Typ **2** ist das als Antibiotikum bekannte L-Armentomycin (= L-2-Amino-4,4-dichlorobuttersäure, **2a**), welches 1967 aus *Streptomyces armentosus* isoliert wurde [19]. Synthetisch war L-Armentomycin bisher nur im mg-Maßstab durch elektrochemische Reduktion der L-2-Amino-4,4,4-trichlorobuttersäure (**2d**) zugänglich [15][16].

2. Diskussion des Syntheseweges. - Der von uns ausgearbeitete Syntheseweg zur Überführung der 2,4-polyhalogenierten Buttersäureester **1** in die entsprechenden 4-polyhalogenierten 2-Aminobuttersäuren **2** ist in *Schema 1* dargestellt. Wie aus der *Tabelle* ersichtlich ist, lassen sich besonders die 4,4-dihalogenierten Vertreter **1a** und **1b** in ausgezeichneten Ausbeuten in die entsprechenden Aminosäuren **2a** und

2b überführen. So wird DL-Armentomycin (**2a**) in Mengen von über 20 g in der hervorragenden Gesamtausbeute von 76% aus dem entsprechenden α -Chlorest **1a** (hergestellt aus Vinylchlorid und Trichloressigester nach [1]) gewonnen. In der Reihe der 2,4,4,4-Tetrahalobuttersäureester **1c-e** lässt sich einzig der fluorhaltige Vertreter **1c** ebenfalls in sehr guten Ausbeuten in die freie Aminosäure **2c** überführen, während die Methode im Falle der 4,4,4-Trichlor- bzw. 4,4,4-Tribromester **1d** und **1e** teilweise bis vollständig versagt.



- a) NaN₃, DMF, 2 Std., Raumtemperatur.
 b) H₂/Rh/C, EtOH/HCl, 20 Std., Raumtemperatur.
 c) 6N HCl, 1 Std., 100°.
 d) Dowex 50 W×4 Eluieren mit H₂O, dann mit 1proz. wässr. NH₃-Lösung; oder Propen-oxid, CH₃OH, 2 Std., Raumtemperatur (zur Entfernung von HCl, Näheres s. Text).

Tabelle. Ausbeuten [%] der Synthesestufen in Schema 1

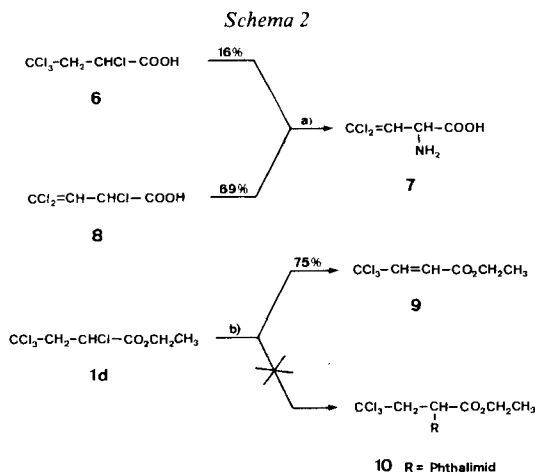
R	1→3	3→4	4→5	5→2	Gesamtausbeute 1→2	Bemerkungen
a	92	93	95	94	76	2a = Armentomycin
b	87	89	89	82	57	2b wurde mit Propenoxid freigesetzt
c	82	80	~100	90	59	
d	18 ^{a)}	55 ^{b)}	- ^{c)}	- ^{c)}	-	
e	0	-	-	-	-	1e → 3e : HCl-Eliminierung!

- a) **3d** fiel in einem nicht trennbaren ca. (1:1)-Gemisch mit einem Nebenprodukt an (β -Azidoester?); daneben wurde in einer Ausbeute von 35% 1,2,3-Triazol-4-carbonsäure-äthylester isoliert.
 b) **4d** wurde als *N*-Benzoylderivat isoliert und charakterisiert.
 c) Die Überführung von **4d** in **2d** ist bereits beschrieben [17] [18].

2.1. Einführung der stickstoffhaltigen Gruppe. Die als Reaktanten einzusetzenden polyhalogenierten Buttersäureester **1** neigen unter Basenkatalyse zu Eliminierungsreaktionen [1]. Deshalb führte die direkte Aminierung der Säurederivate von **1** mit wässriger NH₃-Lösung zu nicht identifizierbaren Produktgemischen. Im Falle der **1d** entsprechenden freien Säure, der 2,4,4,4-Tetrachlorbuttersäure (**6**) [1], wurde nach Behandlung mit konz. NH₃-Lösung bei Raumtemperatur, allerdings in schlechter Ausbeute, β , γ -Dehydroarmentomycin (**7**) isoliert (Schema 2). Ob die HCl-Eliminierung vor oder nach der Ein-

führung der Aminogruppe eintritt, wurde nicht untersucht; die ungesättigte Säure **8** [1] lieferte indessen β, γ -Dehydroarmentomycin (**8**) in 69proz. Ausbeute. In diesem Falle ist aber das zu substituierende, α -ständige Chloratom zusätzlich durch die Dichlorvinylgruppe aktiviert. Die Aminosäure **7** wurde bereits früher, jedoch nur im mg-Maßstab elektrochemisch aus dem schwer zugänglichen 2-Amino-3,4,4,4-tetrachlorbuttersäure-methylester [17] hergestellt [15] [16].

Versuche, die gewünschte Aminogruppe in den Buttersäureestern **1** indirekt über das Phthalimidderivat einzuführen, waren erfolglos. Tetrachlorbuttersäureester **1d** lieferte statt des gewünschten Phthalimiderivates **10** ausschliesslich der bereits bekannte [1] 4,4,4-Trichlor-2-butensäure-äthylester (**9**) (Schema 2).



Ein alternativer indirekter Zugang zu α -Aminosäurederivaten, ausgehend von α -Haloestern unter Verwendung von Kaliumcyanat in DMF, wurde kürzlich von *Effenberger & Drauz* beschrieben [20]. Da diese Methode jedoch recht energische Bedingungen benötigt und beispielsweise bei β -Halo- und β -Phenyl- α -halocarbonsäure-estern versagt, wurde sie zur Lösung unserer Problemstellung nicht näher untersucht.

Durch Verwendung des nur schwach basischen und sehr nucleophilen Azid-Ions [21-23] als Agens zur indirekten Einführung der Aminofunktion gelang es in den Fällen **1a-c**, die konkurrierende HCl-Eliminierung vollständig zu unterdrücken. In Dimethylformamid als Lösungsmittel wurden die gewünschten α -Azidoester **3a-c** in sehr guten Ausbeuten als destillierbare, stabile Öle erhalten (vgl. *Tabelle 1*)¹⁾. Die an C(4) stärker aktivierten Vertreter **1d** und **1e** liessen sich hingegen auch unter diesen Bedingungen nicht oder nicht sauber in die gewünschten Azidoester **3** überführen. So lieferte **1d** ein komplexes, zersetzliches Gemisch, aus welchem **3d** nur in unreiner Form isoliert wurde. Im Falle von **1e** liess sich neben nicht identifizierten Verbindungen nur γ, γ, γ -Tribromcrotylsäure-äthylester als Eliminierungsprodukt nachweisen. Vergleichbare Azid-Ion-induzierte Eliminierungen sind auch in der neueren Literatur beschrieben [24].

2.2. Reduktion der Azid- zur Aminfunktion. Eine selektive, milde Reduktion der Azidogruppe wurde durch katalytische Hydrierung von **3** über 5proz. Rh/C bei

¹⁾ Ein zweiphasiges Reaktionssystem wie in [21] beschrieben, lieferte in unseren Fällen schlechtere Resultate.

Raumtemperatur und Normaldruck erreicht. Wegen der N_2 -Entwicklung wurde der Reaktionsverlauf anhand der Abnahme der starken Azid-Streckschwingung im IR.-Spektrum verfolgt. Saures Medium beschleunigte die Reaktion und stabilisierte gleichzeitig die in der freien Form labilen α -Aminocarbonsäureester durch Salzbildung. Die derart erhaltenen α -Aminocarbonsäureester-hydrochloride **4** (vgl. *Schema 1*) wurden in der Regel direkt (ohne Reinigung) weiter zu den entsprechenden α -Aminocarbonsäure-hydrochloriden **5** hydrolysiert. Durch Behandlung von z. B. **4a** mit Natriumhydrogencarbonat gelang es jedoch sehr leicht, den entsprechenden freien α -Aminoester **11** zu erhalten (vgl. exper. Teil).

2.3. *Esterhydrolyse und Freisetzung der Aminosäuren (4 → 5 → 2)*. Die Hydrolyse von **4a-c** in 20proz. Salzsäure lieferte in beinahe quantitativer Ausbeute die Aminosäure-hydrochloride **5a-c**, welche direkt in die freien Aminosäuren **2a-c** übergeführt und als solche charakterisiert wurden. Dies gelang im Falle von **5a** und **5c** sehr gut mit Hilfe eines sauren Ionentauschers, wobei **2a** bzw. **2c** mit 1proz. wässriger NH_3 -Lösung eluiert wurde. Die hochgradig basenlabile (s. unten) Aminosäure **2b** zersetzte sich jedoch unter diesen Bedingungen. Deshalb wurde eine methanolische Lösung von **5b** bei Raumtemperatur mit überschüssigem Propen-oxid nach [25]²⁾ behandelt; unter Bildung des nicht isolierten Chlorhydrins fiel die in Methanol schwerlösliche Aminosäure **2b** schon nach kurzer Zeit in hochreiner Form aus (vgl. exper. Teil)³⁾.

3. Chemische und physikalische Eigenschaften der hergestellten Aminosäuren.

Bei den beschriebenen γ -halogenierten α -Aminosäuren **2a-c** und **7** handelt es sich durchwegs um kristalline, bei Raumtemperatur stabile Verbindungen. Sie schmelzen relativ tief unter Zersetzung. Bei der Behandlung von Dünnschichtchromatogrammen mit Ninhydrin entwickeln sich in allen Fällen gelb- bis braunorange Färbungen. Überraschend - da nicht durch erhöhte Aktivierung der 4-Stellung erklärbar - ist die ausgeprägte Basenlabilität der 2-Amino-4-chlor-4-fluorbuttersäure (**2b**): Eine NMR.-Lösung von **2b** in 10proz. NaOD-Lösung in D_2O enthielt nach 1 Std. bei 35° nur noch Zersetzungsprodukte, die nicht identifiziert wurden. Eine Lösung von DL-Armentomycin (**2a**) blieb dagegen unter den gleichen Bedingungen unverändert; erst beim Erwärmen auf 60° trat rasche Zersetzung ein. Laut DC. und NMR. scheinen die Zersetzungsprodukte von **2a** und **2b** identisch zu sein.

Die spektroskopischen Daten von **2a** sind im Einklang mit der postulierten Struktur und decken sich mit den veröffentlichten Daten (IR. und 1H -NMR.) von L-Armentomycin [15] [16]. Der von uns gemessene Schmelzpunkt des Racemats **2a** (156-158°) liegt etwas über demjenigen der L-Form (153-154°) [15] [16] [19]⁴⁾.

2) Einen Hinweis zu dieser Methodik erhielten wir von Herrn Dr. J.G. Dingwall, Ciba-Geigy, Manchester.

3) Diese Methode zur Freisetzung von Aminosäuren aus ihren Hydrochloriden ist allgemein anwendbar, jedoch nur in Abwesenheit von nucleophilen Funktionen, die mit überschüssigem Propen-oxid reagieren könnten. In unserem Laboratorium wurden mit Propen-oxid eine ganze Reihe aliphatischer Aminosäuren aus ihren Salzen freigesetzt (Mitteilung in Vorbereitung).

4) Dasselbe gilt für Dehydroarmentomycin (**7**): Smp. 164-165° für das Racemat und 142-154° für das (+)-Enantiomere [16].

Herrn Dr. E. Steiner danken wir für seine Mitarbeit bei der Bereitstellung der halogenierten Buttersäureester **1b**, **1c** und **1e** als Ausgangsmaterialien.

Experimenteller Teil

Dieser Teil entstand unter Mitarbeit von Herrn Paul Oehler, dem wir für seine sorgfältige Arbeit danken. Für die Aufnahme der Spektren sowie für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir unseren physikalischen Abteilungen.

Allgemeines. Falls nicht besonders angegeben, handelt es sich bei den verwendeten Lösungsmitteln und Reagenzien um die Qualitäten *Fluka purum* oder *Fluka puriss.* Dünnschichtchromatographie: DC.-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) und 'reversed-phase'-DC.-Fertigplatten L₂₅₄ OPTI-UP C₁₂ (Antec AG). Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck) und Lobar-Fertigsäulen, Lichroprep Si 60 (Merck). Gas-Chromatographie: auf Carlo Erba Fractovap 2101 mit Glaskapillarkolonnen der Firma Jaeggi. Die Smp. wurden im offenen Röhrchen mit einer Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. IR.-Spektren: auf Perkin Elmer IR 157 oder IR 457; Angabe der Bandenlagen in cm⁻¹. Intensitäten sind geschätzt (*s*, *m* oder *w*). ¹H-NMR.-Spektren: auf Varian T 60, Varian HA 100 oder Bruker HX 360 und ¹³C-NMR.-Spektren: auf Varian XL 100. CDCl₃-Lösungen, wenn nicht anders vermerkt; chemische Verschiebungen in ppm bezogen auf Tetramethylsilan (=0 ppm), falls keine andere Angabe; Abkürzungen: *s* (Singulett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *qa* (Quadruplett) und *m* (Multiplet); Kopplungskonstanten *J* in Hz, MS.: auf CH-7 Varian MAT, Ionisationsenergie 70 eV, Direkteinlass, Zuführungstemperatur jeweils angegeben; Angabe von *m/z*, in Klammern rel. Intensität. Abkürzungen: DMF (*N,N*-Dimethylformamid), RT. (Raumtemperatur), i.RV. (im Rotationsverdampfer), i.V. (im Wasserstrahlpumpenvakuum), i.HV. (im Hochvakuum).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Azidoester 3. - Die Suspension von 49 g (0,75 mol) Natriumazid in 400 ml DMF wurde auf 0° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 0,25 mol *a*-Chloresther **1** (hergestellt nach [1]) in 200 ml DMF versetzt. Dann wurde das Eisbad entfernt und noch 3 Std. bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1,5 l H₂O versetzt und 5mal mit je 300 ml Äther extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde 2mal mit je 200 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und i.RV. i.V. eingedampft.

Herstellung von 2-Azido-4,4-dichlorbuttersäure-äthylester (3a). Aus 55,0 g (0,25 mol) 2,4,4-Trichlorbuttersäure-äthylester (**1a**) [1] wurden 66 g gelbes, öliges Rohprodukt erhalten, welches durch Destillation i.HV. gereinigt wurde: 51,9 g (92%) **3a**, Sdp. 73°/0,1 Torr. - IR. (CCl₄): 3020_w, 2165_s, 1775_s, 1710_w, 1430_w, 1380_m, 1320_m, 1265_s, 1205_s, 1100_m, 1065_m, 1030_m. - ¹H-NMR.: 1,36 (*t*, 3 H, CH₃CH₂O); 2,3-2,9 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,15-4,40 (*d* × *d*, überlagert von *qa* bei 4,28, total 3 H, H-C(2) bzw. CH₃CH₂O); 5,82 (*d* × *d*, *J* = 9 und 5, 1 H, H-C(4)). - MS. (70°): 225 (1, M⁺), 126 (20), 124 (26), 99 (43), 97 (69), 90 (20), 88 (100), 64 (20), 63 (19), 62 (60), 61 (53).

C ₆ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	Ber. C 31,88	H 4,01	Cl 31,37	N 18,59	O 14,15%
(226,06)	Gef. „ 32,3	„ 4,1	„ 31,1	„ 18,4	„ 14,3%

Herstellung von 2-Azido-4-chlor-4-fluorbuttersäure-äthylester (3b). Das Rohprodukt aus 50,3 g (0,25 mol) 2,4-Dichlor-4-fluorbuttersäure-äthylester (**1b**; ca. (1:1)-Diastereomerenmischung) [1] ergab nach Destillation i.HV. 45,1 g (86%) **3b**, Sdp. 52°/0,2 Torr, welches noch Spuren von DMF (≤ 5%) enthält und laut Kapillar-GC. immer noch ein (1:1)-Diastereomerenmischung darstellte. - IR. (CHCl₃): 3020_w, 2140_s, 1760_s, 1380_m, 1260_m, 1100_m, 925_m, 865_w. - ¹H-NMR.: 1,35 (*t*, 3 H, CH₃CH₂O); 2,0-2,85 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,05-4,40 (*m* überdeckt von *qa* bei 4,26, total 3 H, H-C(2) bzw. CH₃CH₂O); 5,95-6,10 und 6,45-6,60 (2 *m*, total 1 H, H-C(4)) (*J*_{H,F} = 50).

C ₆ H ₉ ClFN ₃ O ₂	Ber. C 34,38	H 4,33	F 9,07	N 20,05%
(209,61)	Gef. „ 34,6	„ 4,3	„ 8,6	„ 19,5%

Herstellung von 2-Azido-4-chlor-4-difluorbuttersäure-äthylester (3c). Das Rohprodukt (20,0 g) aus 20,0 g (0,090 mol) 2,4-Dichlor-4,4-difluorbuttersäure-äthylester (**1c**) [1] ergab nach Destillation i.HV. 16,8 g (82%) **3c**, Sdp. 43°/0,1 Torr, welches noch DMF-Spuren (≤ 5%) enthält. - IR. (CHCl₃): 3010_w, 2160_s, 1775_s, 1380_m, 1200_s, 1125_s, 970_m, 935_m. - ¹H-NMR.: 1,37 (*t*, 3 H, CH₃CH₂O); 2,4-3,25

(*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,1-4,45 (*m* überdeckt von *qa* bei 4,29, total 3 H, H-C(2) bzw. CH₃CH₂O). - MS. (70°): 227 (12, M⁺), 126 (24), 101 (30), 99 (100), 90 (41), 73 (38), 64 (69), 62 (58), 44 (21).

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion von 3 zu den Aminoester-hydrochloriden 4. - In 500 ml 0,3N äthanolischem HCl wurden 0,1 mol *a*-Azidoester 3 gelöst und 15-24 Std. bei RT. und Normaldruck über 4 g 5proz. Rh/C hydriert. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat i.RV. zur Trockene eingedampft. Durch 3mal Digerieren mit je ca. 50 ml Äther wurden ätherlösliche Verunreinigungen herausgelöst; es wurde spektroskopisch reines 4 erhalten.

Herstellung von 2-Amino-4,4-dichlorbuttersäure-äthylester-hydrochlorid (4a). Aus 55,15 g (0,244 mol) 3a wurden 53,5 g (93%) kristallines, fast farbloses 4a erhalten, Smp. 146-148°. - IR. (KBr): 3400w, 2880s, 2000w, 1750s, 1495m, 1235s, 1220s, 860w, 770s. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 1,30 (*t*, 3 H, CH₃CH₂O); 2,82 (br. *t*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,08 (*t*, 1 H, H-C(2)); 4,24 (*qa*, 2 H, CH₃CH₂O); 6,62 (*t*, 1 H, H-C(4)); 9,0 (br. *s*, 3 H, H₃N⁺).

C ₆ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂	Ber. C 30,44	H 5,07	Cl 45,0	N 5,92	O 13,53%
(236,54)	Gef. „ 30,5	„ 5,1	„ 44,4	„ 6,4	„ 13,5%

Herstellung von 2-Amino-4-chlor-4-fluorbuttersäure-äthylester-hydrochlorid (4b). Aus 22,0 g (0,105 mol) 3b wurden 20,5 g (89%) fast farbloses, kristallines 4b (ca. (1:1)-Diastereomergemisch) erhalten, Smp. 148-150°. - IR. (KBr): 3520w, 2950s, 2020w, 1770s, 1510m, 1380w, 1235s, 1180m, 1140w, 1120m, 1070m, 1025m. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 1,28 (*t*, 3 H, CH₃CH₂O); 2,4-2,9 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,0-4,35 (*m* überlagert von *qa* bei 4,21, total 3 H, H-C(2) bzw. CH₃CH₂O); 6,50-6,75 und 7,05-7,25 (2 *m*, total 1 H, H-C(4), (*J*_{H,F} ≈ 50)); 9,05 (br., 3 H, H₃N⁺).

C ₆ H ₁₂ ClFNO ₂	Ber. C 32,75	H 5,50	Cl 32,22	F 8,63	N 6,37%
(220,07)	Gef. „ 32,69	„ 5,44	„ 32,35	„ 8,57	„ 6,71%

Herstellung von 2-Amino-4-chlor-4,4-difluorbuttersäure-äthylester-hydrochlorid (4c). Aus 31,7 g (0,139 mol) 3c wurden 26,6 g (80%) farbloses kristallines 4c erhalten, Smp. 144-147°. - IR. (KBr): 3600-2300m br., 1750s, 1490m, 1375m, 1240s, 1190m, 1150m, 1090m, 1020m, 950m. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 1,29 (*t*, 3 H, CH₃CH₂O); 3,0-3,45 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,23 (*qa* und überdecktes *m*, total 3 H, CH₃CH₂O bzw. H-C(2)); 9,1 (br., ca. 3 H, H₃N⁺).

C ₆ H ₁₁ Cl ₂ F ₂ NO ₂	Ber. C 30,27	H 4,66	Cl 29,78	F 15,96	N 5,88	O 13,44%
(238,06)	Gef. „ 29,6	„ 4,8	„ 30,0	„ 15,3	„ 6,5	„ 13,3%

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Aminosäuren 2 aus den Aminoester-hydrochloriden 4. - Das betreffende Aminoester-hydrochlorid 4 (0,1 mol) wurde in 300 ml 6N HCl gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde die wässrige Lösung zur Entfernung lipophiler Verunreinigungen 3mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Eindampfen der Wasserphase lieferte die Aminosäurehydrochloride 5, welche durch 3mal Digerieren mit je 50 ml CHCl₃ nochmals gereinigt wurden. Die so erhaltenen Salze 5 wurden nach Verfahren A oder B in die freien Aminosäuren 2 übergeführt.

Verfahren A. Eine Lösung von 50 mmol 5 in ca. 20 ml H₂O wurde auf eine mit 800 ml stark saurem Ionentauscher (Dowex 50 W × 4, 50-100 mesh, H⁺-Form) gefüllte Chromatographiesäule aufgetragen. Zur Entfernung der Chlorid-Ionen wurde mit 2 l H₂O eluiert. Dann wurde die adsorbierte Aminosäure mit Iproz. Ammoniaklösung eluiert. Die ninhydrin-positiven Fraktionen wurden vereinigt und i.RV. bei tiefer Temp. (30°/0,1 Torr) eingedampft. Trocknen i.HV. über Nacht lieferte die salzfreien Aminosäuren 2 in analysenreiner Form.

Verfahren B. Eine Lösung von 0,1 mol 5 in 50 mmol Methanol wurde mit 20 ml (ca. 0,3 mol) Propen-oxid versetzt²⁾. Nach spontaner Erwärmung um einige Grad begann nach ca. 5 Min. die in Methanol schwerlösliche freie Aminosäure 2 auszufallen. Nach 2 Std. bei RT. wurde abgenutscht und i.HV. getrocknet: analysenreines 2. Aus der Mutterlauge wurde je nach Löslichkeit weiteres Material durch Einengen gewonnen.

Herstellung von 2-Amino-4,4-dichlorbuttersäure (= DL-Armentomycin; 2a) und seines Hydrochlorides 5a. Aus 52,5 g (0,222 mol) 4a wurden 43,9 g (95%) fast farbloses 5a erhalten, Reinheit 95%, Smp. 155-165°. - IR. (KBr): 3500-2500s, 2000w, 1760s, 1630m, 1515m, 1230s, 1035m, 955m, 845m, 825m, 785m, 775m. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 2,83 (br. *t*, 2 H, 2 H-C(3)); 3,96 (*t*, 1 H, H-C(2)); 6,64 (*t*, 1 H, H-C(4)); ca. 9,0 (br., ca. 3 H, H₃N⁺).

Nach Verfahren A wurden 10,0 g (48 mmol) 5a zu 7,8 g (94%) analysenreinem 2a umgesetzt, Smp. 156-158° (Zers.), im DC. (SiO₂, BuOH/AcOH/H₂O 4:1:1) Rf 0,30; pK-Werte (D₂O): 1,95 und

8,40; isoelekt. Punkt 5,18. - IR. (KBr): 3420_w, 3500-2300_m, 1640_s, 1610_s, 1575_s, 1520_s, 1450_m, 1430_m, 1370_m, 1340_m, 1280_w, 980_w, 965_w, 860_w, 790_m. - ¹H-NMR. (D₂O): 2,9-3,4 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,37 (*d* × *d*, *J*₁ = 6, *J*₂ = 7, 1 H, H-C(2)); 6,55 (*t*, 1 H, H-C(4)). ¹H-NMR. (CF₃COOH): 2,8-3,35 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,78 (*br. m*, 1 H, H-C(2)); 6,15 (*t*, 1 H, H-C(4)); 7,7 (*br.*, *ca.* 4 H, COOH und H₃N⁺). - MS. (160°): 128 (61), 126 (100, *M*⁺ - COOH), 90 (16), 74 (40), 66 (11), 64 (36), 44 (48), 38 (45).

C₄H₇Cl₂NO₂ Ber. C 27,93 H 4,10 Cl 41,22 N 8,14 O 18,60%
(172,01) Gef. „ 27,96 „ 4,26 „ 40,95 „ 8,37 „ 18,27%

Herstellung von 2-Amino-4-chlor-4-fluorbuttersäure (**2b**) und seines Hydrochlorides **5b**. Aus 20,5 g (0,093 mol) **4b** wurden 15,7 g (89%) fast farbloses **5b** (Diastereomerengemisch *ca.* 1:1) erhalten, Smp. 165-166° (Zers.). - IR. (KBr): 3450_w, 3000_s, 3500-2300 *br.*, 1740_s, 1620_w, 1515_m, 1235_s, 1070_m, 835_m, 790_w. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 2,4-2,9 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,0 (*br. t.*, 1 H, H-C(2)); 6,5-6,7 und 7,05-7,25 (2 *m*, total 1 H, H-C(4), (*J*_{H,F} = 50)); 8,8 (*br.*, > 4 H, H₃N⁺ und COOH).

C₄H₈Cl₂FNO₂ Ber. C 25,02 H 4,20 Cl 36,93 F 9,90 N 7,30%
(192,03) Gef. „ 25,19 „ 4,16 „ 36,78 „ 9,59 „ 7,40%

Nach Verfahren B wurden 15,7 g (82 mmol) **5b** zu 10,4 g (82%) **2b** umgesetzt. Eine Probe dieses Materials, Smp. 145-146°, wurde nach [26] in das *N*-Trifluoracetyl-*O*-butylesterderivat übergeführt, welches im Kapillar-GC. (20-m-SE-54-Kolonnen) sauber in 2 Diastereomere aufgetrennt wurde (Verhältnis *ca.* 1:1 ± 5%). Die Anwesenheit zweier Diastereomeren im Verhältnis 1:1 wurde durch das 360-MHz-¹H-NMR. und durch das ¹³C-NMR. von **2b** bestätigt. - IR. (KBr): 3460_w, 2980_s, 2110_w, 1670 *sh*, 1590_s, 1460_m, 1425_m, 1380_m, 1335_m, 900_w, 865_w. - ¹H-NMR. (D₂O, 360 MHz, Natrium-2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat als interner Standard): 2,55-2,85 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 3,95 (*d* × *d*, *J*₁ = 8,5, *J*₂ = 5,0, 1/2 H, H-C(2) von Isomer 1); 4,08 (*d* × *d*, *J*₁ = 8,0, *J*₂ = 4,5, 1/2 H, H-C(2) von Isomer 2); 6,50-6,55 und 6,65-6,70 (je 2 *d* × *d*, total 1 H, H-C(4) beider Isomeren (*J*_{H,F} = 50)). - ¹³C-NMR. (D₂O/DCI, Referenz Dioxan, Protonen-entkoppelt): 171,9 (COOH); 105,6, 105,2, 96,2 und 95,7 (Verhältnis 1:1:1:1, C(4) beider Isomeren (Aufspaltung durch |*J*_{C,F}| = 237)); 50,5, 50,3 und 50,2 (*ca.* 1:1:1, C(2)); 40,1, 39,6, 39,3 und 38,7 (*ca.* 1:1:1:1, C(3) beider Isomeren (Aufspaltung durch |²*J*_{C,F}| = 21)). - MS. (140°): 112 (35), 110 (100, *M*⁺ - COOH), 74 (53), 44 (15), 43 (13), 42 (10), 36 (19).

C₄H₇ClFNO₂ Ber. C 30,88 H 4,53 Cl 22,79 F 12,21 N 9,00%
(155,56) Gef. „ 31,05 „ 4,48 „ 22,84 „ 12,01 „ 9,00%

Herstellung von 2-Amino-4-chlor-4,4-difluorbuttersäure (**2c**) bzw. seines Hydrochlorids **5c**. Aus 25,6 g (0,108 mol) **3c** wurden quantitativ 23,1 g rohes **5c** als grünliche Kristallmasse erhalten, Smp. 172-176°. - IR. (KBr): 3700-2400_s, 1770_s, 1510_s, 1235_m, 1215_s, 1165_s, 1140_s, 1040_m, 1000_s, 960_s. - ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 2,9-3,45 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,16 (*br. t.*, 1 H, H-C(2)); *ca.* 9,3 (*br.*, *ca.* 4 H, H₃N⁺ und COOH).

Nach Verfahren A ergaben 22,6 g (0,108 mol) **5c** 16,8 g (90%) **2c** als fast farbloses Kristallisat. Smp. 217-218° (Zers.), im DC. (SiO₂, BuOH/AcOH/H₂O 4:1:1) *R*_f 0,35. - IR. (KBr): 3450_w, 3600-2500_m, 2150_w, 1680_s, 1615_s, 1420_m, 1360_m, 1215_s, 1090_m, 990_m, 960_m. - ¹H-NMR. (D₂O, Hexamethyldisilazan als externer Standard): 3,0-3,8 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,42 (*d* × *d*, *J* = 9 und 4, 1 H, H-C(2)). ¹H-NMR. (CF₃COOH): 2,95-3,65 (*m*, 2 H, 2 H-C(3)); 4,8 (*br.*, 1 H, H-C(2)); 7,7 (*br.*, 4 H, H₃N⁺ und COOH). - MS. (150°): 130 (33), 128 (91, *M*⁺ - COOH), 118 (12), 81 (13), 74 (100), 64 (43), 48 (15), 44 (20).

C₄H₆ClFNO₂ Ber. C 27,68 H 3,49 Cl 20,43 F 21,89 N 8,07%
(173,5) Gef. „ 27,8 „ 3,4 „ 20,4 „ 21,7 „ 8,2%

Herstellung von 2-Amino-4,4-dichlor-3-butensäure (**7**). a) Es wurden 19,0 g (0,1 mol) 2,4,4-Trichlor-3-butensäure (**8**) in 400 ml 25proz. NH₄OH-Lösung 2 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde i.RV. i.V. auf 1/3 eingengt (Badtemp. 50°). Der dabei entstandene Niederschlag von 6 parallel verlaufenden Ansätzen wurde filtriert, mit 800 ml Wasser, dann mit Methanol und Äther gewaschen; 71,1 g (69%) feine Kristalle, Smp. 164-165° (Zers.). - IR. (KBr): 3500-2500_s, 2070_w, 1650_s, 1590_s, 1380_s, 1350_s, 1300_w, 1270_m, 1185_w, 1160_m, 1065_m, 1015_w, 925_s, 875_s, 845_s, 780_m, 705_w, 695_w. - ¹H-NMR. (D₂O/NaOD): 4,4 (*d*, *J* = 9,8, *J*_{13C,H} = 145, H-C(2)); 6,3 (*d*, *J* = 9,8, *J*_{13C,H} = 164, H-C(3)).

C₄H₅Cl₂NO₂ Ber. C 28,26 H 2,97 Cl 41,71 N 8,24%
(170,00) Gef. „ 28,38 „ 3,04 „ 41,49 „ 8,24%

b) Wurden 10,5 g (0,46 mol) 2,4,4,4-Tetrachlorbuttersäure (**6**) in 200 ml 25proz. NH_4OH -Lösung wie unter a) umgesetzt, so liessen sich 1,25 g (16%) **7** fassen, Smp. 162–164° (Zers.). - IR. und NMR.: identisch mit den unter a) beschriebenen.

Herstellung von 2-Amino-4,4-dichlorbuttersäure-äthylester (11). Das Aminoester-hydrochlorid **4a** (1,0 g, 4,2 mmol) wurde mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, worauf sich **11** als oranges Öl abschied. Extraktion mit Äther lieferte 0,8 g gelbes Öl, welches im Kugelrohr i. HV. destilliert wurde: 0,7 g (80%) farbloses, öliges **11**, Sdp. ca. 60°/0,08 Torr. - IR. (CHCl_3): 3420w, 3000m, 1760s, 1620w, 1440w, 1385w, 1210s, 1070m, 1030m, 860m. - $^1\text{H-NMR.}$: 1,33 (t, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1,58 (s, 2 H, H_2N , tauschen aus mit D_2O); 2,30 ($d \times d \times d$, $J = 15, 10$ und 5, 1 H, 1 H-C(3)); 2,62 ($d \times d \times d$, $J = 15, 9$ und 5, 1 H, 1 H-C(3)); 3,62 ($d \times d$, $J = 10$ und 5, 1 H, H-C(2)); 4,21 (qa, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 6,02 ($d \times d$, $J = 9$ und 5, 1 H, H-C(4)).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$	Ber.	C 36,02	H 5,54	Cl 35,44	N 7,00	O 15,99%
(200,07)	Gef.	„ 36,1	„ 5,8	„ 35,2	„ 7,3	„ 16,0%

Der Aminoester **11** zersetzte sich langsam beim Stehen bei RT.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Martin, E. Steiner & D. Bellus, *Helv. Chim. Acta* 63, 1947 (1980).
- [2] T. N. Wade & R. Guedj, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3953.
- [3] W. Steglich, H. U. Heininger, H. Dworschak & F. Weygand, *Angew. Chem.* 79, 822 (1967).
- [4] F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, A. Maierhofer & R. S. Loy, *Angew. Chem.* 78, 640 (1966).
- [5] P. Bey, J.-P. Vevert, V. Van Dorsseleer & M. Kolb, *J. Org. Chem.* 44, 2732 (1979).
- [6] S. I. Hatanaba, S. Kaneko, Y. Niimura, F. Kinoshita & G. Sama, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3931.
- [7] W. S. Chilton & G. Tsou, *Lloydia* 36, 169 (1973); *idem*, *Phytochemistry* 11, 2853 (1972).
- [8] R. Kazlauskas, P. T. Murphy & R. J. Wells, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4945.
- [9] J. Kollonitsch, L. Barash, F. M. Kahan & H. Kropp, *Nature* 243, 346 (1973).
- [10] D. T. Chu, J. R. Martin, A. M. Thomas & E. A. Wideburg, *World Patent*, 80/00789 (1980).
- [11] J. Kollonitsch, A. A. Patchett, S. Marburg, A. L. Maycock, L. M. Perkins, G. A. Doldonras, D. E. Duggan & S. D. Aster, *Nature* 274, 906 (1978).
- [12] *Chem. Eng. News* 53 (40), 6 (1975).
- [13] C. Danzin, M. J. Jung, J. Grove & P. Bay, *Life Sci.* 24, 519 (1979).
- [14] J. Shapira & K. Dittmer, *J. Bacteriol.* 82, 640 (1961).
- [15] T. Iwasaki, Y. Urabe, Y. Ozaki, M. Miyoshi & K. Matsumoto, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1976, 1019.
- [16] Y. Urabe, T. Iwasaki, K. Matsumoto & M. Miyoshi, *Tetrahedron Lett.* 1975, 997.
- [17] K. Matsumoto, Y. Urabe, Y. Ozaki, T. Iwasaki & M. Miyoshi, *Agr. Biol. Chem.* 39, 1869 (1975).
- [18] Y. Urabe, T. Okawara, K. Okumura, M. Miyoshi & K. Matsumoto, *Synthesis* 1974, 440.
- [19] A. D. Argoudelis, R. R. Herr, D. J. Mason, T. R. Pyke & J. F. Zieserl, *Biochemistry* 6, 165 (1967).
- [20] F. Effenberger & K. Drauz, *Angew. Chem.* 91, 504 (1979).
- [21] H. M. Walborski & M. E. Baum, *J. Org. Chem.* 21, 538 (1956).
- [22] E. J. Corey & R. D. Balanson, *Heterocycles* 5, 445 (1976).
- [23] C. Singh & S. Dev., *Tetrahedron* 33, 1053 (1977).
- [24] C. Shin, Y. Yonezawa, K. Onoki & J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51, 2614 (1978); *idem*, *ibid.* 52, 1657 (1979).
- [25] P. Bey & J. P. Vevert, *J. Org. Chem.* 45, 3252 (1980).
- [26] D. Roach & C. Gehrke, *J. Chromatogr.* 44, 269 (1969).