

Fluor-Derivate biogener aliphatischer Aminosäuren

von Hans Lettré und Uwe Wölcke

Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum

Eingegangen am 22. März 1967

Es werden Synthesen von DL- γ - γ' -Difluor-valin (6), DL- δ - δ' -Difluor-leucin (13) und DL- γ -Fluor-(allo)threonin (18) beschrieben. Die Darstellungen der bereits bekannten DL-2-Amino-4-fluor-buttersäure (21) und des DL- β -Fluor-alanins (27) sind verbessert worden. Das Dipeptid DL- β -Fluor-alanyl-L-leucin (30) wird dargestellt.

Fluor-Substitutionsprodukte natürlicher Substrate sind für die Chemotherapie des Krebses von Interesse. Ersetzt man einzelne Wasserstoffatome in biogenen Substanzen durch Fluor, dessen Atomvolumen sich von dem des Wasserstoffs nur wenig unterscheidet, so entstehen isostere Verbindungen, die möglicherweise als Antimetaboliten wirksam sind.

Das von Heidelberg^{1,2)} beschriebene 5-Fluor-uracil und seine Derivate wirken wachstumshemmend auf Tumoren; 2-Fluor-adenosin³⁾ verlangsamt die Wachstumsgeschwindigkeit mancher maligner Gewebe. Auch Fluor-Derivate biogener Aminosäuren sind schon auf ihre cytostatische Wirkung untersucht worden: Nach Armstrong und Lewis⁴⁾ vermindern *o*- und *p*-Fluor-phenylalanin die Wachstumsrate von Ratten. Rabinovitz⁵⁾ beobachtete am Ehrlich-Ascitestumor *in vitro*, daß *o*-Fluor-phenylalanin den Einbau des Phenylalanins in Proteine stört.

Fluor-Substitutionsprodukte aromatischer Aminosäuren sind mit Hilfe der Schiemann-Reaktion⁶⁾ verhältnismäßig gut zugänglich. Aus der Reihe der Mono- und Difluor-substituierten aliphatischen biogenen Aminosäuren sind dagegen bislang nur wenige Vertreter bekannt.

1) Ch. Heidelberg, Nature [London] **179**, 663 (1957); N. K. Chandhuri, B. J. Montag und Ch. Heidelberg, Cancer Res. **18**, 318 (1958).

2) Ch. Heidelberg, 17. Colloquium der Gesellschaft f. Physiol. Chemie, Springer-Verlag, Heidelberg 1966, S. 156.

3) J. A. Montgomery und K. Hewson, J. Amer. chem. Soc. **82**, 463 (1960).

4) M. D. Armstrong und Y. D. Lewis, J. biol. Chemistry **188**, 917 (1951).

5) M. Rabinovitz, J. biol. Chemistry **210**, 837 (1954).

6) G. Schiemann, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1186 (1927).

Beschrieben sind: 5- und 6-Fluor-tryptophan⁷⁾, *o*- und *p*-Fluor-phenylalanin⁴⁾ sowie einige andere Fluor-haltige aromatische Aminosäuren; aus der aliphatischen Reihe z. B. Fluor-glutaminsäure⁸⁾, 2-Amino-4-fluor-buttersäure⁹⁾ und β -Fluor-alanin $\cdot$ HCl¹⁰⁾.

Wir waren im Hinblick auf ihre eventuelle biologische Hemmwirkung an der Synthese neuer Fluor-haltiger aliphatischer Aminosäuren interessiert. Um eine möglichst geringe Abweichung von den entsprechenden biogenen Verbindungen zu gewährleisten, sollten nicht mehr als zwei H-Atome je Mol. durch Fluor ersetzt werden. Die beiden Fluoratome sollten nicht geminal stehen und keine neuen Asymmetriezentren verursachen.

DL- γ - γ' -Difluor-valin (6)

Als Ausgangsmaterial diente 2-Allyl-propandiol-(1.3)¹¹⁾ (1), das zur Fluorierungsreaktion mit KF/Diäthylenglykol in das Ditosylat 2 übergeführt wurde. Tosylate neigen zum monomolekularen Zerfall und begünstigen dadurch die Reaktion. Dank ihrer Schwerflüchtigkeit kann man die gebildete Difluorverbindung 3 (74% d. Th.) im Vakuum laufend aus dem Ansatz herausdestillieren und dadurch unnötige Zersetzungsreaktionen vermeiden. Aus 2-Allyl-1.3-difluor-propan (3) entsteht durch Ozonisieren und anschließende Oxydation mit Peressigsäure¹²⁾ (ohne Isolierung des Ozonids) γ - γ' -Difluor-isovaleriansäure (4). Auf diesem sehr einfachen Wege sind unseres Wissens noch keine fluorierten Carbonsäuren dargestellt worden. Während nämlich Carboxylgruppen und alkoholische Hydroxygruppen die Fluorierung stark beeinträchtigen können oder gar verhindern^{13,14)}, gibt die olefinische Doppelbindung, die nachträglich unter Carbonsäure-Bildung gespalten wird, keinen Anlaß zu Nebenreaktionen.

Bei der Bromierung von 4 zur DL- α -Brom- γ - γ' -difluor-isovaleriansäure (5) war zu befürchten, daß während der Reaktion frei werdendes HBr eine Lactonisierung nach der γ - oder γ' -Stellung unter HF-Abspaltung katalysiert (Pattison und Hunt¹⁵⁾ erhielten 5-Chlor-valeriansäure bei der Verseifung von 5-Fluor-valeronitril mit konz. Salzsäure). Überführt man 4 aber in der Kälte mit der äquiv. Menge PBr₃ in das Säurebromid, so läßt sich bei der anschließenden α -Bromierung die HF-Abspaltung

7) H. Rinderknecht und C. Niemann, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2296 (1950).

8) M. Hudlicky, Collect. czechoslov. chem. Commun. **26**, 1414 (1961).

9) J. F. Lontz und M. S. Raasch, Amer. Pat. 2662915 v. 15. 12. 1953, E. I. du Pont de Nemours & Co. [C. A. **48**, 12795 (1954)].

10) C. Y. Yüan, C. N. Chang und I. F. Yeh, Acta Pharmac. Sinica **7**, 237 (1959) [C. A. **54**, 12096 (1960)].

11) B. K. Wasson und C. H. Gleason, Canad. J. Chem. **39**, 923 (1961).

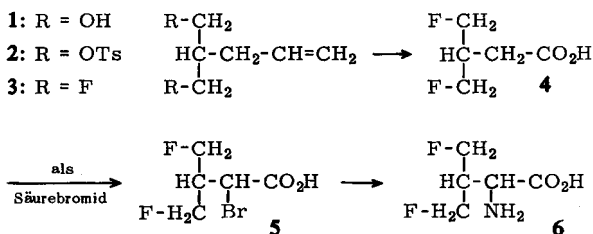
12) H. Wilms, Liebigs Ann. Chem. **567**, 96 (1950).

13) E. Forche, in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 5/3, S. 151, Thieme-Verlag, Stuttgart 1962.

14) F. L. M. Pattison und W. C. Howell, J. org. Chemistry **21**, 748 (1956).

15) F. L. M. Pattison und S. B. D. Hunt, J. org. Chemistry **21**, 883 (1956).

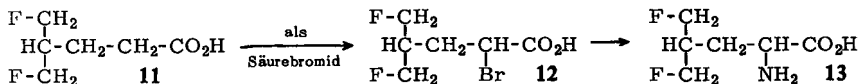
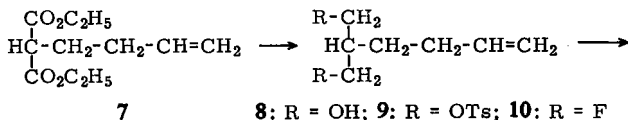
vermeiden. Nach 5 tägigem Stehenlassen von **5** in flüssigem Ammoniak bei Raumtemperatur (Bombenrohr) wird die Aminosäure **6** in 37-proz. Ausbeute gebildet. An den Wänden des Rohres hatte sich etwas Ammoniumfluorid in kubischen Kristallen abgeschieden.



Im *NMR-Spektrum* von **6** ist das Signal der Methylen-Protonen ($\tau \approx 5.20$) zentriert. Es wird durch die beiden Fluoratome um 47.5 Hz (Lit.¹⁶) 44–81 Hz) aufgespalten und durch das Proton an C-3 um 5 Hz. **6** gibt eine braunviolette Ninhydrin-Reaktion. Chromatographiert man eine wäßrige Lösung von **6**, die mehrere Tage an Luft gestanden hat, so läßt sich, außer **6**, eine neu entstandene Substanz von etwas kleinerem R_F -Wert mit Ninhydrin nachweisen. Auch sind dann Fluorid-Ionen in der Lösung enthalten.

DL- δ,δ' -Difluor-leucin (**13**)

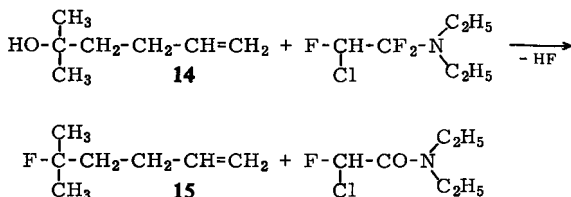
Der zur Darstellung von **6** gewählte Weg ließ sich ohne Schwierigkeiten auf die Gewinnung des homologen **13** übertragen. Man ging von [Buten-(3-yl)-malonsäurediäthylester¹⁷] (**7**) aus und reduzierte diesen mit LiAlH_4 zum 2-[Buten-(3-yl)-propan-1,3-diol-] (**8**). Die Fluorierung des Ditosylats **9** zum 2-[Buten-(3-yl)-1,3-difluor-propan] (**10**) verlief mit 71-proz. Ausbeute. Um eine Lactonisierung zu vermeiden, wurde die aus **10** durch Ozonisierung gewonnene 5,6-Difluor-isocaprinsäure (**11**) vor der α -Bromierung in das Säurebromid übergeführt. Beim Austausch des Broms in DL- α -Brom- δ,δ' -difluor-isocaprinsäure (**12**) gegen die Aminogruppe mit flüssigem Ammoniak kristallisierte auch hier etwas Ammoniumfluorid aus. — Das *NMR-Spektrum* von **13** entspricht dem von **6**. **13** gibt eine violette Ninhydrin-Reaktion.



¹⁶) J. A. Pople, Molecular Physics **1**, 216 (1958) [C. A. **53**, 6766 (1959)].

¹⁷) M. G. Ettlinger und J. E. Hodgkins, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1834 (1955).

In der Absicht, auf analoge Weise DL- γ -Fluor-leucin herzustellen, tauschten wir in 2-Methylhexen-(5)-ol-(2)¹⁸⁾ (**14**) die tertiäre OH-Gruppe gegen Fluor aus. Während **14** kein Tosylat oder Mesylat bildete, gelang es, den Alkohol mit [1.1.2-Trifluor-2-chlor-äthyl]-diäthylamin¹⁹⁾ direkt zu 5-Fluor-5-methylhexen-(1) (**15**) in absol. Methylenchlorid bei Raumtemperatur zu fluorieren.



Im *NMR-Spektrum* von **15** liegt das Signal der Protonen beider Methylgruppen bei $\tau \approx 8.65$. Die Aufspaltung zum Dublett durch das Fluoratom beträgt 20 Hz. Beide Werte stimmen mit den Beobachtungen *Mehrhofs*²⁰⁾ am 25-Fluor-cholesterinacetat sehr gut überein. **15** spaltet schon bei Raumtemperatur leicht HF ab, weshalb der von uns in der Analyse gefundene C-Wert etwa 1 % höher als der berechnete Wert liegt. Das Zersetzungsprodukt von **15** und das nach *Perkin* und *Pickles*²¹⁾ bereitete 2-Methylhexadien-(1.5) haben identische IR-Spektren. In Anbetracht der Zersetzlichkeit von **15** erschien die Fortführung der Synthese zum DL- γ -Fluor-leucin nicht mehr sinnvoll.

DL- γ -Fluor-*allo*(?)threonin (**18**)

Zur Darstellung von **18** gingen wir von 4-Fluor-crotonsäure (**16**) aus, die aus ihrem Methylester²²⁾ nach einem Hydrolyseverfahren von *Braun*²³⁾ erhalten wurde. **16** ist erstmals von *Bennett*²⁴⁾ ohne Angabe der Darstellungsmethode erwähnt. Durch *trans*-Addition von HOBr an **16** entsteht die *allo*-Form der DL-2-Brom-3-hydroxy-4-fluor-buttersäure (**17**).

Durch vorherige Bildung des Amids aus der *allo*-Form von DL-2-Brom-3-hydroxy-buttersäure erhielt *Pfister*²⁵⁾ bei Austausch des Broms mit wäßrigem Ammoniak und anschließender Hydrolyse des Amids DL-Threonin. Die freie Säure liefert bei dieser Reaktion DL-Allothreonin²⁶⁾.

18) K. Langheld, *Liebigs Ann. Chem.* **343**, 347 (1905).

19) N. N. Yarovenko und M. A. Raksha, *[J. allg. Chem.]* **29**, 2159 (1959) [*C. A.* **54**, 9724 (1960)].

20) W. Mehrhof, unveröffentlichte Versuche.

21) W. H. Perkin und S. S. Pickles, *J. chem. Soc. [London]* **87**, 658 (1905).

22) F. L. M. Pattison, *Canad. J. Chem.* **34**, 765 (1956).

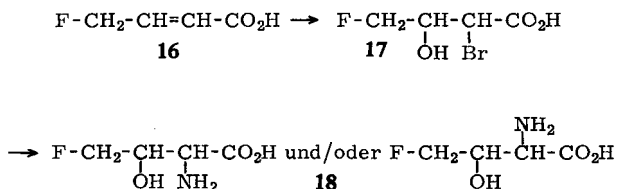
23) G. Braun, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 3172 (1930).

24) D. R. Bennett, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* **106**, 373 (1952).

25) K. Pfister, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1096 (1949).

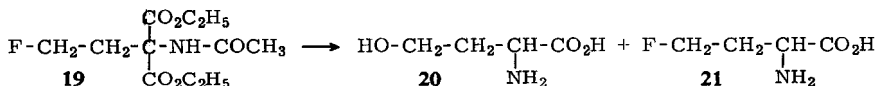
26) H. E. Carter und C. L. Zirkle, *J. biol. Chemistry* **178**, 711 (1949).

Zur Aminierung von **17** konnten wir nicht den Umweg über das Säureamid gehen, weil bei der anschließend erforderlichen Hydrolyse des Amids das Fluoratom austreten würde, was in saurer Lösung zur Lacton-Bildung und in alkalischer Lösung zu einer Doppelbindung führte (siehe dazu das Verhalten von **21** und **27** in alkalischer Lösung). Da wir jedoch die Aminierung von **17** in reinem Ammoniak vornahmen, bleibt offen, ob es sich bei **18** um DL- γ -Fluor-allothreonin oder um DL- γ -Fluor-threonin handelt. Möglicherweise liegt auch ein Gemisch der beiden Aminosäuren vor. **18** verhielt sich jedoch dünnenschichtchromatographisch einheitlich. Es reagiert mit Ninhydrin unter Gelbbraun-Färbung, die in Violett übergeht.

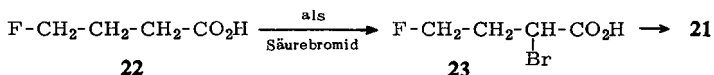


DL-2-Amino-4-fluor-buttersäure (21)

Bei der Hydrolyse von [2-Fluor-äthyl]-acetaminomalonsäurediäthylester (19) mit Säure erhielten *Raasch*²⁷⁾ sowie *Lontz*⁹⁾ hauptsächlich 2-Amino-4-hydroxy-buttersäure (20) und daneben 21.

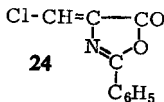


Aus 4-Fluor-buttersäure²⁸⁾ (**22**), über die durch α -Bromierung erhaltene DL-2-Brom-4-fluor-buttersäure (**23**), ist **21** in guter Ausbeute zugänglich. Die Substanz gibt eine violette Ninhydrin-Reaktion.



DL-β-Fluor-alanin (27) und DL-β-Fluor-alanyl-L-leucin (30)

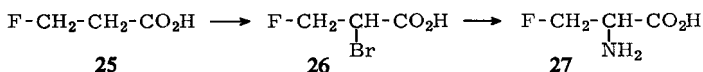
Yüan, Chang und Yeh¹⁰⁾ erhielten das Hydrochlorid von **27** aus dem Azlacton **24**, welches sie fluorierten, hydrierten und verseiften.



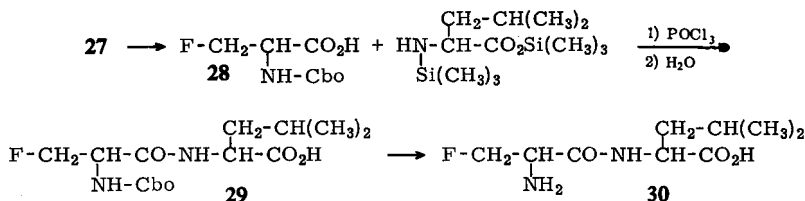
Durch α -Bromierung der 3-Fluor-propionsäure²⁸⁾ (**25**) zur DL-^{C₆H₅} 2-Brom-3-fluor-propionsäure (**26**) und anschließende Aminierung in flüssigem Ammoniak ist **27** gut zugänglich. Es gibt eine violette Ninhydrin-Reaktion.

27) *M. S. Raasch*, J. org. Chemistry **23**, 1567 (1958).

²⁸⁾ F. L. M. Pattison und J. B. Stothers, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2256 (1956).



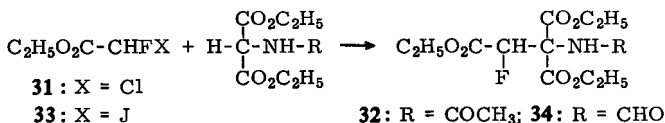
27 bildet mit Carbobenzoxychlorid in NaHCO₃-Lösung unter Kühlung DL-*N*-Cbo-γ-fluor-alanin (**28**) ohne Verlust des Fluors. Aus **28**, *N*-Trimethylsilyl-L-leucin-trimethylsilylester^{29,30} und POCl₃ entsteht in absol. Tetrahydrofuran bei -10 bis -15° nach anschließender Hydrolyse³¹ DL-Cbo-γ-fluoralanyl-L-leucin (**29**) als hellgelbes Öl, welches durch hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe an Pd/Tierkohle in **30** übergeht. **30** reagiert mit Ninhydrin unter Gelbfärbung.



Nach der angegebenen, sehr schonenden Methode sind also auch Peptidsynthesen mit fluorierten Aminosäuren möglich.

Versuche zur Darstellung von (DL)-β-Fluor-asparaginsäure

Bei der Hydrolyse von [Fluor-äthoxycarbonyl-methyl]-acetamino-malonsäurediäthylester (**32**), den er aus Fluor-chlor-essigsäureäthylester (**31**) und Acetaminomalonsäurediäthylester erhalten hatte, konnte Hudlicky⁸⁾ nur anorganisches Material isolieren. Wir griffen diese Versuche von Hudlicky wieder auf, benutzten allerdings [Fluor-äthoxycarbonyl-methyl]-formaminomalonsäurediäthylester (**34**) wegen der leichteren Hydrolysierbarkeit der Formylgruppe. **34** wurde aus Fluor-jod-essigsäureäthylester^{32,33} (**33**) und Formaminomalonsäurediäthylester in 64-proz. Ausbeute dargestellt:



Hydrolysiert man **34** mit Säure, so wird HF frei; als Rückstand des i. Vak eingedampften Ansatzes bleibt nur das Ammoniumsalz der zur Verseifung verwendeten

²⁹⁾ L. Birkofer und A. Ritter, Chem. Ber. **93**, 424 (1960).

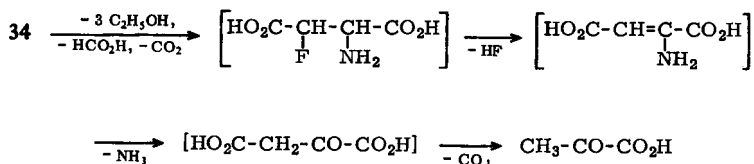
³⁰⁾ L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. **71**, 372 (1959).

³¹⁾ L. Birkofer und W. Konkol, Chem. Ber. **94**, 1263 (1961).

³²⁾ E. T. McBee und D. L. Christman, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4595 (1956).

³³⁾ G. Schmidt und H. Jahn, Liebigs Ann. Chem. **644**, 43 (1961).

Säure übrig, und im Destillat läßt sich Brenztraubensäure nachweisen. Wahrscheinlich finden demnach folgende Abbaureaktionen statt:



Nach der Hydrolyse von 34 mit vier Äquivalenten NaOH läßt sich ein Fluor-freies, uneinheitliches Produkt isolieren, das stark hygroskopisch ist und sich unter CO_2 -Entwicklung zersetzt.

Bei den hier beschriebenen Verbindungen und ihren Vorstufen, die nur *ein* F-Atom enthalten, zeigt sich im Vergleich zu z. B. Trifluormethyl-Verbindungen eine geringere Stabilität der C—F-Bindung. Durch Abspaltung von HF unter Bildung von ungesättigten Verbindungen oder Lactonen (vielleicht auch durch Hydrolyse) kann das F-Atom leicht eliminiert werden. Es muß daher noch offen bleiben, ob die an Zellen *in vitro* beobachtbare *cytotoxische Wirkung* auf den Charakter der Verbindungen als Antimetaboliten oder auf die Bildung von Fluor-Ionen zurückzuführen ist.

Dem Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung (Förderungsvorhaben St. N. 610-66) danken wir für die Unterstützung der Arbeiten. Herrn Dr. A. Mannschreck, Organisch-chemisches Institut der Universität Heidelberg, haben wir für die Aufnahme der NMR-Spektren sehr zu danken.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian Kerninduktionsspektrographen A 60 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind auf Tetramethylsilan als äußeren, bei 15 als inneren Standard in Richtung abnehmender Feldstärke bezogen.

2-Allyl-propandiol-(1.3)-ditosylat (2). — Zu 21 g *2-Allyl-propandiol-(1.3)* (1) in 156 g trockenem Pyridin gibt man unter Rühren und Kühlung portionsweise 75.6 g *p-Toluolsulfonchlorid* so zu, daß die Temperatur nicht über 10° steigt. Es wird noch 2 Stdn. unter Kühlung und 6 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eintragen des Ansatzes in 760 g Eis + 250 ccm konz. Salzsäure nimmt man das ölige Reaktionsprodukt in Benzol auf. Der Benzolauszug wird mit 2*n* HCl und Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingedampft. Es bleiben 77.2 g Rohprodukt zurück, das bald kristallisiert. Quader vom Schmp. 59° (aus Äthanol); Ausbeute 99% d. Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}_2$ (424.6) Ber. C 56.60 H 5.66 Gef. C 56.71 H 5.67

2-Allyl-1.3-difluor-propan (3). — In einem Dreihalskolben (Thermometer, Rührer und Destillationsaufsatz mit 5-cm-Vigreux-Kolonne) hält man 161.5 g 2, 88.5 g trockenes KF und 400 g absol. Diäthylenglykol bei 105°/3—4 Torr. Die Vorlage wird auf –70° gekühlt. Nach 2 Stdn. läßt das Sieden im Reaktionskolben merklich nach. Bei der Destillation über

die Vigreux-Kolonnen gehen 34 g **3** bei 105–110°/760 Torr über; Sdp.₇₆₀ 106°; Ausbeute 74% d. Th.

$C_6H_{10}F_2$ (120.2) Ber. C 60.06 H 8.33 Gef. C 60.23 H 8.29

γ,γ' -Difluor-isovaleriansäure (**4**). — 17 g **3** werden in 150 ccm Methylacetat bei –40° bis zur hellblauen Färbung der Lösung ozonisiert. Anschließend durchgeleitetes O_2 vertreibt überschüssiges Ozon. Man gibt dann 108 g 10-proz. Peressigsäure³⁴⁾ in der Kälte zu, läßt 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und engt i. Vak. bei 30° auf 25% des Ausgangsvolumens ein. Dann wird erneut mit 10-proz. Peressigsäure (216 g) versetzt und 15 Stdn. bei 50° gehalten. Restliches Ozonid und Peressigsäure werden durch Istdg. Kochen zerstört. Die Essigsäure wird bei 40° i. Vak. entfernt. Die fraktionierte Destillation liefert 13 g (66%) der bei 100 bis 105°/5 Torr übergelenden Carbonsäure; Sdp.₄ 95.2°.

$C_5H_8F_2O_2$ (138.1) Ber. C 43.48 H 5.80 F 27.54 Gef. C 43.34 H 5.67 F 27.31

DL- α -Brom- γ,γ' -difluor-isovaleriansäure (**5**). — Aus 5 g **4** werden durch azeotrope Destillation mit 30 ccm CCl_4 Spuren Wasser entfernt. Nach dem Abkühlen tropft man 3.4 g PBr_3 unter Rühren hinzu, hält 30 Min. bei 50–60°, fügt langsam 6 g trockenes Brom bei 60–70° zu und erhitzt noch 45 Min. (90–100°). Aus dem abgekühlten Ansatz wird restliches HBr i. Vak. entfernt, das Reaktionsprodukt unter Rühren und Kühlung in 30 ccm Wasser hydrolysiert (10 Min.), ausgesalzen und in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird 2mal mit gesättigter Na_2SO_4 -Lösung gewaschen, getrocknet und der Äther i. Vak. abgezogen. Durch fraktionierte Destillation des Rückstands erhält man 3.4 g farbloses Öl, das bei 75–80°/0.15 Torr übergeht und alsbald kristallisiert. Farblose Nadelbüschel vom Schmp. 60–63° (aus Petroläther); Ausbeute 44.5% d. Th.

$C_5H_7BrF_2O_2$ (217.0) Ber. C 27.65 H 3.23 Br 36.87 Gef. C 27.77 H 3.15 Br 36.76

DL- γ,γ' -Difluor-valin (**6**). — 1 g **5** wird in 10 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und 5 Tage im Bombenrohr bei Raumtemperatur belassen. Nach Abkühlen auf –75° und Öffnen des Rohres dekantiert man die Lösung vom Kristallat (NH_4F) ab. Den Rückstand der i. Vak. bei Raumtemperatur gründlich eingedampften Lösung nimmt man in wenig Äthanol/Wasser (80:20) auf und chromatographiert an 40 g Kieselgel (Merck; Korngröße 0.05–0.2 mm) mit dem Äthanol/Wasser-Gemisch. Es werden Fraktionen zu 8–10 ccm entnommen. Nach Vereinigung der Fraktionen 11–16 und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleiben 200 mg krist. **6** zurück, das aus Äthanol unter allmählichem Wasser-Zusatz umkristallisiert wird. Farblose Rhomben vom Schmp. 159–162° (Zers.); Ausbeute 37% d. Th.

$C_5H_9F_2NO_2$ (121.2) Ber. C 39.22 H 5.88 F 24.84 N 9.16
Gef. 39.34 6.02 24.74 9.29

2-[Buten-(3)-yl]-propandiol-(1,3) (**8**). — Zu 32 g $LiAlH_4$ in 400 ccm Äther tropft man 113 g [Buten-(3)-yl]-malonsäurediäthylester¹⁷⁾ (**7**) in 120 ccm Äther unter Rühren und Kühlung so zu, daß der Äther nicht siedet. Dann wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, nachfolgend bei Kühlung mit 1.3 kg 10-proz. Kalilauge vorsichtig zersetzt und 24 Stdn. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und dem Abziehen des Lösungsmittels gehen bei der fraktionierten Destillation 46.3 g (65.5%) **8** bei 117–120°/3 Torr über; Sdp.₃ 118°.

$C_7H_{14}O_2$ (130.2) Ber. C 64.62 H 10.77 Gef. C 64.56 H 10.60

³⁴⁾ M. W. Smit, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **49**, 674 (1930).

Ditosylat 9: Es wird aus 25 g **8** in 150 g *Pyridin* mit 80.8 g *p-Toluolsulfochlorid* unter den bei **2** beschriebenen Bedingungen dargestellt. Nach Abpressen auf Ton erhält man 57 g Rohprodukt. Zur Reinigung für die Analyse wird in Äther gelöst und mit Petroläther gefällt, wobei von zuerst abgeschiedenen Ölen abdekantiert wird. Farblose Nadeln vom Schmp. 42–43°; Ausbeute 69 % d.Th.

$C_{21}H_{22}O_6S_2$ (434.6) Ber. C 57.53 H 5.93 Gef. C 57.66 H 6.02

2-[Buten-(3)-yl]-1,3-difluor-propan (10). — Es wird aus 53.5 g **9**, 120 g *Diäthylenglykol* und 28.5 g *KF* unter den zur Darstellung von **3** genannten Bedingungen gewonnen. Bei der Destillation gehen 11.8 g (71 %) **10** zwischen 132–135°/760 Torr über; Sdp.₇₆₀ 133.5°.

$C_7H_{12}F_2$ (134.2) Ber. C 62.69 H 8.96 F 28.36 Gef. C 62.65 H 8.77 F 28.16

δ,δ'-Difluor-isocaprinsäure (11). — Sie wird unter den gleichen Bedingungen wie **4** dargestellt: Aus 9.4 g **10** entstehen nach dem *Ozonisieren* und der Einwirkung von 53 g bzw. 106 g 10-proz. *Peressigsäure* 8 g (76 %) **11**, die bei der fraktionierten Destillation bei 118–122°/1 Torr übergeht; Sdp.₁ 119°.

$C_6H_{10}F_2O_2$ (152.2) Ber. C 47.37 H 6.58 Gef. C 47.20 H 6.52

DL-α-Brom-δ,δ'-difluor-isocaprinsäure (12). — Analog der Darstellung von **5** ergeben 7 g **11**, 4.4 g *PBr₃* und 8 g *Brom* 5 g (48 %) rohes **12**, welches durch Destillation (Sdp._{0.4} ca. 108°) nicht analysenrein zu erhalten war und sich bei der Gaschromatographie zersetzte. Die Richtigkeit der angenommenen Formel geht aus dem Folgeprodukt hervor.

DL-δ,δ'-Difluor-leucin (13). — 1.2 g rohes **12** werden in 10 ccm *flüssigem Ammoniak* (Bombenrohr) 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abkühlen auf –75° und Öffnen des Rohres dekantiert man vom Kristallisat (*NH₄F*) ab und trocknet die Lösung i. Vak. gründlich ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, die Lösung auf pH 5–6 gebracht und bei 30° i. Vak. eingedampft. Umlösen des Rückstandes aus Äthanol/Wasser ergibt 200 mg (23 %) **13** in Rhomben vom Schmp. 204–205° (Zers.).

$C_6H_{11}F_2NO_2$ (167.2) Ber. C 43.11 H 6.59 F 22.75 N 8.38
Gef. 43.21 6.71 23.02 8.18

5-Fluor-5-methyl-hexen-(1) (15). — In einer Polyäthylenflasche tropft man zu 15 g *2-Methyl-hexen-(5)-ol-(2)* (**14**) in 300 ccm absol. *CH₂Cl₂* langsam unter Umschwenken 27 g *1,1,2-Tri-fluor-2-chlor-äthyl]-diäthylamin*¹⁹⁾. Man läßt 2 Stdn. stehen und verhindert durch gelegentliches Kühlen, daß die Temperatur 20° übersteigt. Bei 0° wird dann 2 mal mit *NaHCO₃*-Lösung und 4 mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (*CaCl₂*) und Abziehen des Lösungsmittels (wirksame Kolonne) liefert die fraktionierte Destillation 5 g (33 %) **15**, die bei 53–57°/160 Torr übergehen; Sdp.₁₆₀ 55.5–56°, leicht zersetzliches Öl.

$C_7H_{13}F$ (116.2) Ber. C 72.41 H 11.21 Gef. C 73.46 H 11.65

4-Fluor-crotonsäure (16). — 170 ccm 50-proz. wäbr. Äthanol, 24 g *Methylester*²²⁾ von **16** und 33.5 g krist. *Ba(OH)₂* werden 22 Stdn. bei 0° gerührt. Nach Zugabe von 120 ccm Wasser wird noch unveränderter Ester ausgeäthert, die wäbr. Phase unter Kühlung mit 2*n* *HCl* auf pH 2 gebracht, mit *NaCl* gesättigt und 5 mal mit Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der vereinigten Extrakte versetzt man den Rückstand mit *Na₂SO₄* und kocht mit 800 ccm *n*-Heptan aus. Beim Abkühlen fällt **16** in farblosen Prismen aus. Mit der

Mutterlauge wird der Rückstand erneut ausgekocht (insgesamt 3 mal). Gesamtausbeute 18 g (84%); Schmp. 102.5°.

$C_4H_5FO_2$ (104.1) Ber. C 46.15 H 4.81 F 18.27 Gef. C 46.36 H 4.78 F 18.40

DL-2-Brom-3-hydroxy-4-fluor-allo-buttersäure (17). — 10 g **16** werden in 150 ccm Wasser + 8.5 g $NaHCO_3$ gelöst. Unter Rühren und Kühlung treibt man 16.5 g *Brom* innerhalb von 11 Stdn. mit Stickstoff dampfförmig in das Reaktionsgefäß. Durch allmähliche Zugabe von 15.6 g Ag_2SO_4 wird dafür gesorgt, daß die Lösung nahezu farblos bleibt. Überschüssiges Brom wird nach beendeter Reaktion mit N_2 vertrieben. Das Filtrat vom $AgBr$ -Niederschlag wird einmal mit Petroläther und, nach Sättigen mit $NaCl$, 3 mal mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen der Ätherauszüge bleiben ca. 15 g hellgelbes Öl zurück, das im Exsikkator über P_2O_5 getrocknet wird. Aus der Lösung des Öls in 700 ccm heißem Benzol fällt beim Abkühlen und Anreiben **17** teilweise kristallin aus; nach dem Einengen auf 600 ccm folgt eine zweite Charge. Ausbeute 3.5 g (17.5%) farblose Nadeln vom Schmp. 54–56°.

$C_4H_6BrFO_3$ (201.0) Ber. C 23.88 H 2.99 F 9.45 Gef. C 23.81 H 3.11 F 9.72

DL-4-Fluor-(allo?)threonin (18). — Siehe dazu die Darstellung und Aufbereitung von **13**: 650 mg **17** geben nach 6tägiger Reaktion mit flüssigem NH_3 120 mg (27%) **18**. Farblose Tafeln (aus Äthanol/Wasser); Schmp. 161° (Zers.; Braunfärbung ab 150°).

$C_4H_8FNO_3$ (137.1) Ber. C 35.32 H 5.89 F 13.86 N 10.22
Gef. 35.30 5.93 14.15 10.42

DL-2-Brom-4-fluor-buttersäure (23). — Siehe dazu die Darstellung von **5**: 5 g *4-Fluor-buttersäure*²⁸⁾ (**22**), 4.5 g PBr_3 und 7.9 g *Brom* ergeben 7 g Rohprodukt, das über eine 5-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert wird. Die Hauptmenge geht bei 64–65°/0.25 Torr über. Sdp._{0.25} 64.5°; Ausbeute 81% d. Th.

$C_4H_6BrFO_2$ (185.0) Ber. C 25.96 H 3.24 Br 43.21 Gef. C 25.84 H 3.29 Br 43.12

DL-2-Amino-4-fluor-buttersäure (21). — Siehe dazu die Darstellung und Aufbereitung von **13**: Die Dauer der Reaktion von 1.5 g **23** mit flüssigem NH_3 beträgt 5 Tage. Man erhält 0.73 g (70%) Aminosäure.

$C_4H_8FNO_2$ (121.1) Ber. C 39.67 H 6.61 F 15.70 N 11.57
Gef. 39.71 6.82 15.59 11.43

DL-2-Brom-3-fluor-propionsäure (26). — 30 g *3-Fluor-propionsäure*²⁸⁾ (**25**), 56.8 g *Brom* und 1 ccm PBr_3 werden 20 Stdn. bei 75–85° gehalten. Nach dem Erkalten entfernt man überschüssiges Brom und restliches HBr i. Vak., versetzt mit 20 ccm Wasser und zieht den Ansatz mit Äther aus. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Extrakts bleiben ca. 35 g Rohprodukt zurück. Diese ergeben bei der anschließenden Destillation über eine 5-cm-Vigreux-Kolonnen 20 g (34.5%) **26** vom Sdp.₂ 72.5°.

$C_3H_4BrFO_2$ (170.9) Ber. C 21.05 H 2.34 F 11.11 Gef. C 21.30 H 2.43 F 10.84

DL-β-Fluor-alanin (27). — Siehe dazu die Darstellung und Aufbereitung von **13**: 12 g **26** werden in 30 ccm flüssigem Ammoniak innerhalb von 5 Tagen zu 4.9 g (66%) **27** umgesetzt. Farblose Nadeln (aus Äthanol/Wasser); Schmp. 152° (Zers.; Bräunung ab 149°).

$C_3H_6FNO_2$ (107.1) Ber. C 33.65 H 5.61 F 17.76 N 13.08
Gef. 33.76 5.81 17.62 12.98

DL-N-Carbobenzoxy-β-fluor-alanin (28). — 1.5 g **27** in 15 ccm Wasser werden mit 4.8 g 50-proz. Lösung von *Carbobenzoxychlorid* in Toluol und 1.2 g NaHCO_3 15 Stdn. bei 0–5° gerührt. Die Lösung hat dann pH 4 und wird mit NaHCO_3 erneut auf pH 7.2 gebracht. Nach Abtrennen des Toluols, zweimaligem Ausäthern und Ansäuern mit konz. Salzsäure (auf pH 2) scheiden sich 1.4 g Öl ab, das bald kristallisiert. Aus CCl_4 , dem man eine Spur Wasser zugesetzt hat, kristallisiert **28**· H_2O in farblosen Nadelbüscheln. Schmp. 95°; Ausbeute 38% d. Th. — Nach dem Trocknen bei 30° i. Vak. enthält **28** noch 1 Mol. Kristallwasser.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (259.3) Ber. C 50.96 H 5.41 Gef. C 50.66 H 5.69

DL-β-Fluor-alanyl-L-leucin (30). — Zu 1.1 g **28** in 22.5 ccm absol. Tetrahydrofuran fügt man bei –15° unter Rühren tropfenweise 0.41 ccm POCl_3 in 2.5 ccm Tetrahydrofuran. Nach Zugabe von 0.63 ccm absol. *Triäthylamin* läßt man 1.4 g *N-Trimethylsilyl-L-leucin-trimethylsilylester* und 0.63 ccm *Triäthylamin* in 4.5 ccm Tetrahydrofuran bei –10° zutropfen. Nach 5–10 min. Rühren bleibt der Ansatz 2 Stdn. bei –10° stehen. Man hydrolysiert mit 13 ccm Wasser und entfernt das Lösungsmittel i. Vak., wobei das Reaktionsprodukt zusammen mit Hexamethylendisiloxan als Öl anfällt. Das Wasser wird dekantiert, das Öl in Äther aufgenommen und die Säure mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Nach Waschen des Extrakts mit Äther, Ansäuern mit konz. Salzsäure, Aufnehmen in Äther, Trocknen des Ätherauszugs und Eindampfen i. Vak. bleiben 1.1 g hellgelbes Öl zurück. Es wird in einem Gemisch von 8 ccm Methanol, 4 ccm Eisessig und 4 ccm Wasser mit 500 mg *Pd/Kohle* im *H₂-Strom* hydriert, bis in der nachgeschalteten Waschflasche mit Ba(OH)_2 -Lösung keine CO_2 -Entwicklung mehr nachzuweisen ist. Man nimmt in viel warmem Wasser auf, filtriert vom Katalysator ab und dampft bei 50° i. Vak. ein. Es bleiben 650 mg farblose Substanz zurück, die aus Äthanol in dreieckigen Prismen kristallisiert. Zers.-P. 118–120°; Ausbeute 66% d. Th.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$ (220.3) Ber. C 49.07 H 7.79 F 8.63 N 12.72
Gef. 49.13 8.02 8.84 12.61

[*Fluor-äthoxycarbonyl-methyl*]-*formaminomalonsäurediäthylester (34)*. — In eine Aufschlammung von 2.4 g 50-proz. *NaH* in 36 ccm absol. Dimethylformamid trägt man 9.72 g *Formaminomalonsäurediäthylester* allmählich ein. Nach tropfenweiser Zugabe von 11 g *Fluor-jodessigsäurediäthylester*³³⁾ (**33**) wird 4 Stdn. bei 70–80° gehalten. Dann wird mit Wasser versetzt, 3 mal ausgeäthert und 1 mal mit gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Auszüge bleibt ein bald kristallisierendes Öl zurück. Ausbeute 9.4 g (64%) nach Abpressen auf Ton. Farblose Nadeln (aus Äther); Schmp. 60–62°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FNO}_7$ (307.3) Ber. C 46.91 H 5.86 N 4.56 Gef. C 47.11 H 6.03 N 4.70

[67/67]