

38. Friedrich Weygand*) und Erich Leising: N-Trifluoracetyl-aminosäuren. II. Mitteil.)**

[Aus den Chemischen Instituten der Universitäten Heidelberg und Tübingen]
(Eingegangen am 12. Dezember 1953)

Aus aliphatischen Aminosäuren (Glykokoll und *d,l*-Alanin) bilden sich mit 2 Moll. Trifluoressigsäure-anhydrid gemischte Anhydride aus *N*-Trifluoracetyl-aminosäure und Trifluoressigsäure. Mit *l*-Alanin tritt hierbei Racemisierung ein. Diese gemischten Anhydride können in die symmetrischen *N*-Trifluoracetyl-aminosäure-anhydride übergeführt werden, die, wie die gemischten Anhydride, mit Anilin oder Glycinäthylester *N*-Trifluoracetyl-aminosäure-anilide bzw. *N*-Trifluoracetyl-peptidester geben. Nach der Säurechlorid-Methode läßt sich aus *N*-Trifluoracetyl-*l*-alanin das *N*-Trifluoracetyl-*l*-alanyl-anilid herstellen. Von der Glutaminsäure ist das innere *N*-Trifluoracetyl-*l*-glutaminsäure-anhydrid ohne Racemisierung erhältlich. Aus *p*-Amino-benzoessäure werden über die 4-*[N*-Trifluoracetyl-amino]-benzoessäure und das Säurechlorid 4-*[N*-Trifluoracetyl-amino]-benzoessäure-peptide gewonnen mit Glycinäthylester, *l*-Glutaminsäure-diäthylester und *p*-Aminobenzoessäure-äthylester.

Auf die ziemlich leicht erfolgende alkalische Verseifbarkeit von *N*-Trifluoracetyl-Verbindungen ist schon hingewiesen worden¹⁾.

Durch Einwirkung von Trifluoressigsäure-anhydrid auf Aminosäuren erhält man die *N*-Trifluoracetyl-aminosäuren¹⁾, die im folgenden als *N*-TFA-Aminosäuren abgekürzt werden.

Die schon festgestellte leichte alkalische Verseifbarkeit¹⁾ der *N*-TFA-Aminosäuren lud zu ihrer Verwendung¹⁾ für Peptidsynthesen ein²⁾. Zunächst wurde Glycin mit 2 Moll. Trifluoressigsäure-anhydrid umgesetzt, wobei die Bildung eines gemischten Anhydrids



erwartet wurde^{3,4)}. Daß dieses tatsächlich entsteht, ergab sich zunächst aus der Umsetzung mit Anilin oder Glycin-äthylester zum *N*-TFA-Glycin-anilid

*) Neue Anschrift: Chem. Inst. d. Univers. Tübingen. **) 1. Mitteil. s. Fußnote¹⁾.

¹⁾ F. Weygand u. E. Csendes, *Angew. Chem.* **64**, 136 [1952].

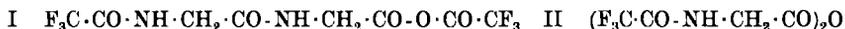
²⁾ Neuere Zusammenfassende Darstellungen über Peptidsynthesen: J. S. Fruton, *Advances Protein Chem.* **5**, 1–82 [1949]; T. Wieland, *Angew. Chem.* **63**, 7–14 [1951].

³⁾ Vergl. hierzu die von M. Stacey und Mitarbb. angegebene Methode zur Darstellung von Estern aus Carbonsäuren und Alkoholen mit Trifluoressigsäure-anhydrid über gemischte Anhydride, die nicht isoliert werden (E. J. Bourne, M. Stacey, J. C. Tatlow u. J. M. Tedder, *J. chem. Soc. [London]* **1949**, 2976).

⁴⁾ In den letzten Jahren sind zahlreiche Peptidsynthesen mit anderweitig am Amino-N acylierten Aminosäuren beschrieben worden, wobei sowohl gemischte Anhydride mit anorganischen wie organischen Säuren herangezogen wurden: H. Chantrenne, *Nature [London]* **164**, 576 [1949]; *Biochem. biophysica Acta* **4**, 484 [1950]; J. C. Sheehan u. V. S. Frank, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 1312 [1950]; T. Wieland u. R. Sehring, *Liebigs Ann. Chem.* **569**, 122 [1950]; R. A. Boissonas, *Helv. chim. Acta* **34**, 874 [1951]; J. R. Vaughan jr., *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3547 [1951]; T. Wieland u. H. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.* **572**, 190 [1951]; G. W. Kenner u. R. J. Stedmann, *J. chem. Soc. [London]* **1952**, 2069; G. W. Anderson u. R. W. Young, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5307 [1952].

bzw. *N*-TFA-Glycyl-glycin-äthylester (Ausbeuten fast 100%). Die bei der Herstellung des gemischten Anhydrids freiwerdende Trifluoressigsäure, die nicht entfernt wurde, störte die zuletzt genannten Umsetzungen nicht⁵⁾.

Die Umsetzung des gemischten Anhydrids mit Glycin-benzylester nahm jedoch einen unerwarteten Verlauf: Zwei Verbindungen wurden isoliert. 1) Trifluoressigsäure-benzylester und 2) eine schön kristallisierte Verbindung vom Schmp. 158° und der Zusammensetzung $C_8H_6O_5N_2F_6$, die entweder das [*N*-TFA-Glycyl-glycin]-trifluoressigsäure-anhydrid (I) oder das symmetrische *N*-TFA-Glycin-anhydrid (II) sein konnte.



Die Konstitution II ergab sich einwandfrei durch die Umsetzung mit Anilin oder Glycin-äthylester, die zu den schon oben erwähnten Verbindungen *N*-TFA-Glycin-anilid bzw. *N*-TFA-Glycyl-glycin-äthylester führten. Bei der Umsetzung des gemischten Anhydrids mit Glycinbenzylester ist also eine Disproportionierung in das symmetrische Anhydrid II und Trifluoressigsäure-anhydrid eingetreten, und dieses oder die noch vorhandene freie Trifluoressigsäure estert mit dem Glycinbenzylester um unter Bildung von Trifluoressigsäurebenzylester.

Das symmetrische Anhydrid II läßt sich aus dem gemischten (im Gemisch mit Trifluoressigsäure) einfacher durch Zugabe von Triäthylamin herstellen, wobei starke Erwärmung auftritt⁶⁾. Beim Eingießen in Eiswasser kristallisiert II aus. Es ist gegen kaltes Wasser einige Zeit beständig und läßt sich auch aus dem Reaktionsgut mit heißem Benzol-Tetrahydrofuran isolieren. Die Ausbeute ist stark wechselnd.

Aus *d,l*-Alanin konnte mit 2 Moll. Trifluoressigsäure-anhydrid ebenfalls das gemischte Anhydrid erhalten werden, das die gleichen Reaktionen gab wie die Glycin-Verbindung. Jedoch tritt bei Verwendung von *l*-Alanin, offenbar bedingt durch eine intermediäre Azlactonbildung⁷⁾, Racemisierung ein. Mit Triäthylamin wurde auch in diesem Fall aus dem gemischten Anhydrid das symmetrische gewonnen, das aber nicht kristallisiert erhalten wurde. Nach Eingießen des Reaktionsgemisches in Eiswasser schied es sich in ölig Form ab. Die Umsetzung mit Anilin oder Glycin-äthylester zu *N*-TFA-*d,l*-Alanin-anilid bzw. zu *N*-TFA-*d,l*-Alanyl-glycin-äthylester ist für seine Konstitution beweisend.

Die soeben erwähnte Racemisierung bei der Umsetzung von *l*-Alanin mit 2 Moll. Trifluoressigsäure-anhydrid schließt die Verwendung der genannten gemischten oder symmetrischen *N*-TFA-Anhydride zur Synthese optisch aktiver Peptide für den *N*-TFA-Aminosäure-Teil aus (wahrscheinlich mit Ausnahme von *l*-Prolin). Da jedoch bei der Umsetzung von *l*-Alanin mit 1 Mol.

⁵⁾ Es wurde hier kein Versuch unternommen, das gemischte Anhydrid zu isolieren. S. hierzu aber ¹⁾.

⁶⁾ Trifluoressigsäure und ähnliche perfluorierte Säuren geben mit tertiären Aminen und Äthern unter Erwärmung Additionsverbindungen (M. Hauptschein u. A. v. Grosse, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5139 [1951]).

⁷⁾ Vergl. H. Carter, Azlactones, Organic Reactions **3**, 198–239 [1946].

Tafel I. Trifluoracetylverbindungen

| Nr. | Verbindung | Schmp. | Bemerkungen*) |
|-----|---|---------------------------------|--|
| 1 | <i>N</i> -TFA-Glycin | 120–121° | Ausb. 90–95% |
| 2 | <i>N</i> -TFA- <i>d,l</i> -Alanin | 120.5° | Ausb. 85% |
| 3 | <i>N</i> -TFA- <i>l</i> -Alanin | 66° | Ausb. 90%, manchmal geringer |
| 4 | <i>N</i> -TFA-Glycin-äthylester | 51.5° | |
| 5 | <i>N</i> -TFA-Glycin-anilid | 176.5–177° | Ausb. fast 100% über „gemischtes“ Anhydrid, 70% nach Säurechloridmethode |
| 6 | <i>N</i> -TFA- <i>d,l</i> -Alanin-anilid | 170° | Ausb. fast 100% über „gemischtes“ Anhydrid oder Säurechlorid |
| 7 | <i>N</i> -TFA-Glycin-anhydrid | 158° | Ausb. wechselnd |
| 8 | <i>N</i> -TFA- <i>d,l</i> -Alanin-anhydrid | Öl | Ausb. bis 90% |
| 9 | <i>N</i> -TFA-Glycyl-glycin-äthylester | 145° | Aus Nr. 7 mit 60% d.Th. oder in höherer Ausb. über das „gemischte“ Anhydrid oder <i>N</i> -TFA-Glycinchlorid |
| 10 | <i>N</i> -TFA- <i>d,l</i> -Alanyl-glycinäthylester | 116–117° | Aus Nr. 8 mit 55% d.Th. oder über das „gemischte“ Anhydrid oder Säurechlorid |
| 11 | <i>N</i> -TFA- <i>l</i> -Alanin-anilid | 174° | Aus Nr. 3 nach der Säurechlorid-Methode |
| 12 | Trifluoressigsaurer Glycin-äthylester | 135° | |
| 13 | <i>N</i> -TFA- <i>l</i> -Glutaminsäure | 192° | Ausb. 76% |
| 14 | <i>N</i> -TFA- <i>l</i> -Glutaminsäure-anhydrid | 70° | Ausb. 75% |
| 15 | <i>N</i> -TFA- <i>l</i> -Glutaminsäure- <i>l</i> -anilid | 160–162° | Aus Nr. 14; Ausb. 75% |
| 16 | <i>N</i> -TFA- <i>l</i> -Glutaminsäure- <i>l</i> -5-di-anilid | 217–218° | Aus Nr. 15 über „gemischtes“ Anhydrid oder über Säurechlorid |
| 17 | <i>N</i> -TFA- <i>p</i> -Amino-benzoesäure | 285° | Ausb. 95% |
| 18 | <i>N</i> -TFA- <i>p</i> -Amino-benzoesäurechlorid | 114° | Ausb. 93% |
| 19 | <i>N</i> -TFA- <i>p</i> -Amino-benzoesäure-anilid | 246–248° | Aus Nr. 18; Ausb. 91% |
| 20 | 4-[<i>N</i> -TFA- <i>p</i> -Aminobenzoyl-amino]-benzoesäure-äthylester | 278° | Aus Nr. 18; Ausb. 87% |
| 21 | <i>N</i> -TFA- <i>p</i> -Aminobenzoyl-glycin-äthylester | 176–177° | Aus Nr. 18; Ausb. 83% |
| 22 | <i>N</i> -TFA- <i>p</i> -Aminobenzoyl-glycin | 234–235° | Aus Nr. 21 durch kurzes Behandeln mit verd. Natronlauge; Ausb. 86% |
| 23 | <i>N</i> -TFA- <i>p</i> -Aminobenzoyl- <i>l</i> -glutaminsäure-diäthylester | 147° | Aus Nr. 18; Ausb. 84% |
| 24 | 5-Oxo-2-phenyl-3-trifluoracetyl-oxazolidin | 130–131° | Ausb. 65–75% |
| 25 | 2-Trifluormethyl-4-benzal-oxazolone-(5) | 91° | Ausb. sehr klein |
| 26 | Trifluoressigsäure-benzylester | Sdp. ₇₆₀ 173–174° | |

*) Der Ausdruck „gemischtes“ Anhydrid bezieht sich in dieser Spalte stets auf gemischtes Anhydrid mit Trifluoressigsäure. Die Ausbeuten bedeuten % d. Theorie.

Die gesuchte Verbindung hat die Konstitution VII. In sehr geringer Menge konnte sie offenbar durch Erhitzen von *N*-TFA-Glycin mit Benzaldehyd, Natriumtrifluoracetat und Trifluoressigsäure-anhydrid im Rohr auf 150° und anschließende Sublimation dargestellt werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie – danken wir für Unterstützung. Ebenso gilt unser Dank Hrn. Prof. Dr. G. Ehrhart von den Farbwerken Hoechst für die Überlassung von Benzotrifluorid, das zur Gewinnung der Trifluoressigsäure diente.

Beschreibung der Versuche

(Alle Schmelzpunkte unkorrigiert)

1. *N*-Trifluoracetyl-glycin: In ein trockenes 25 ccm fassendes Kölbchen mit Rückflußkühler und Calciumchloridrohr bringt man 1 g ($\frac{1}{75}$ Mol) scharf getrocknetes Glycin und kühlt in Eis-Kochsalzmischung. Man fügt 2.1 ccm ($\frac{1}{70}$ Mol) Trifluoressigsäure-anhydrid zu und ersetzt die Kältemischung durch ein Wasserbad. Sobald die heftige Reaktion vorüber ist, erwärmt man das Bad langsam auf etwa 80°. Nach dem Abkühlen beginnt innerhalb einiger Stdn. die Kristallisation, die aber sofort einsetzt, falls ein Impfkristall zugegeben wird. Nach beendeter Kristallisation saugt man die gebildete Trifluoressigsäure im schwachen Vakuum in eine mit Aceton-Trockeneis gekühlte Falle oder in verd. Natronlauge. Den Rückstand nimmt man in 20 ccm sied. Benzol auf und filtriert von einem geringen Rückstand. Nach dem Absaugen des beim Erkalten auskristallisierten *N*-TFA-Glycins engt man die Mutterlauge i. Vak. ein und erhält eine zweite Fraktion. Durch Sublimation unter 0.05 Torr und 90° Badtemperatur wird die Verbindung sehr rein erhalten. Schmp. 120–121°.

$C_4H_4O_3NF_3$ (171.0) Ber. C 28.03 H 2.32 Gef. C 28.30 H 2.44

2. *N*-Trifluoracetyl-*d,l*-alanin: Aus 1 g *d,l*-Alanin und 1.6 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid wie unter 1. Sublimierbar unter 0.05 Torr bei 80–100° Badtemperatur. Schmp. 120.5°¹⁾; η . Ausb. 85%.

3. *N*-Trifluoracetyl-*l*-alanin¹⁰⁾: Bei der Darstellung dieser Verbindung ist besonders gut auf Feuchtigkeitsausschluß zu achten. Ausb. 90%, mitunter auch erheblich weniger. Schmp. 66° nach Sublimation im Hochvak. $[\alpha]_D^{25}$: $-60.5 \pm 1^\circ$ ($c = 1.95$ in Wasser).

$C_5H_6O_3NF_3$ (185.1) Ber. C 32.40 H 3.24 Gef. C 31.96 H 3.36

Läßt man die Verbindung 1 Stde. in halbkonz. Ammoniak stehen, bringt i. Vak. zur Trockne und behandelt mit 96-proz. Alkohol, so kristallisiert *l*-Alanin aus. $[\alpha]_D^{25}$: $+13.6^\circ$ ($c = 2.38$ in 6*n*HCl).

Das Spektrum zeigt keine Bande im OH- bzw. NH-Valenzschwingungsgebiet ($\sim 3 \mu$). Bei 5.59μ und bei 5.9μ treten 2 sehr intensive Banden auf. Außerdem findet sich ein intensiver Bandenkomplex zwischen 8 und 9μ . Dieser kommt in den Spektren sämtlicher untersuchter *N*-TFA-Derivate vor. Er muß für die Trifluoracetyl-Gruppierung charakteristisch sein. Außerdem tritt eine Bande bei 14.40μ auf, die charakteristisch ist für den monosubstituierten Benzolring (H. Dannenberg, U. Schiedt u. W. Steidle, Z. Naturforschg. 8b, 269 [1953]). Die Abwesenheit der NH- und OH-Valenzschwingung schließt die Formel V, VI und VII aus. Gegen die Formel VI spricht außerdem das Fehlen der intensiven Amid-II-Bande bei 6.4μ und die Abwesenheit der für Carbonsäuren charakteristischen OH-Assoziationsbande bei 3.5μ . Das Ultrarotspektrum läßt demnach nur noch Formel IV offen. Die Bande bei 5.59μ ist der CO-Valenzschwingung des Lactonringes, die bei 5.90μ derjenigen des Trifluoracetylrestes zuzuordnen.

¹⁰⁾ Herr Dr. W. Fones (vergl. J. org. Chemistry 17, 1661 [1952]) stellte auf unseren Vorschlag hin diese und die *d*-Verbindung bereits her zur Prüfung der Frage, ob die *N*-TFA-Aminosäuren durch Schweineieren-Acylase gespalten werden. Hierbei ergab sich, daß die *l*-Verbindung 100mal schneller als die *d*-Verbindung gespalten wird.

4. *N*-Trifluoracetyl-glycin-äthylester: 1 g Glycin-äthylester in 10 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wird mit 1.5 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid umgesetzt. Nachdem die Erwärmung abgeklungen ist, gießt man in Natriumhydrogencarbonatlösung. Das sich ausscheidende Öl kristallisiert bald durch. Umkristallisation aus Petroläther (40–60°). Schmp. 51.5°.

$C_8H_8O_3NF_3$ (199.0 Ber. C 36.20 H 4.02 Gef. C 35.98 H 4.04

5. *N*-Trifluoracetyl-glycin-anilid: a) Über gemischtes Anhydrid: 1 g Glycin wird mit 2 Moll. Trifluoressigsäure-anhydrid (4.2 ccm) unter guter Kühlung übergossen. Unter Rückfußkühlung nimmt man das Kältebad weg und erwärmt, sobald die heftige Reaktion abgeklungen ist, bis alles in Lösung gegangen ist. Unter Eiskühlung versetzt man mit einem kleinen Überschuss an Anilin (2 Moll.) und erwärmt auf 30°. Nach dem Eingießen in Wasser kristallisiert die Verbindung alsbald. Man krist. aus Benzol um oder sublimiert unter 0.05 Torr und 130° Badtemperatur. Ausbeute nahezu quantitativ. Schmp. 176.5–177°.

$C_{10}H_9O_2N_2F_3$ (246.1) Ber. C 48.80 H 3.68 N 11.38 Gef. C 48.47 H 3.56 N 11.37

b) Über symm. Anhydrid: Man setzt das unter 7. beschriebene symm. Anhydrid mit den ber. 2 Moll. Anilin um, wobei kein Lösungsmittel erforderlich ist, und extrahiert mit Äther oder mit Benzol. Fast quantitative Ausbeute, d.h. 50% d.Th., auf das im symm. Anhydrid enthaltene Glycin berechnet.

c) Nach der Säurechlorid-Methode: *N*-TFA-Glycin wird mit Benzol überschichtet und mit einem geringen Überschuss an Thionylchlorid (über Leinöl destilliert) unter Erhitzen bis zum Siedepunkt des Benzols in das Säurechlorid verwandelt. Bei einer Badtemperatur von 30° dampft man das Benzol i. Vak. ab und fügt zu dem Rückstand etwas Benzol und Anilin im Überschuss (Wärmeentwicklung). Man erwärmt noch etwas, filtriert und läßt erkalten. Hierbei kristallisiert das *N*-TFA-Glycin-anilid aus. Ausb. 70%.

Die Schmpp. der nach a), b) oder c) dargestellten Verbindungen sind identisch, die Misch-Schmpp. zeigen keine Erniedrigung.

6. *N*-Trifluoracetyl-*d,l*-alanin-anilid: Die Darstellung kann auf die drei, unter 5. angegebenen Weisen aus *d,l*-Alanin erfolgen. In jedem Falle erhält man die Verbindung in fast theoret. Ausbeute. Umkristallisation aus Benzol. Schmp. 170°.

$C_{11}H_{11}O_2N_2F_3$ (260.1) Ber. C 50.80 H 4.26 Gef. C 50.75 H 4.40

7. *N*-Trifluoracetyl-glycin-anhydrid (II): Man stellt zunächst, wie unter 5. a) beschrieben, das gemischte Anhydrid, $F_3CCO \cdot NHCH_2CO \cdot O \cdot COCF_3$, her und stellt das K ölchen dann in Eiswasser. Nun fügt man zunächst vorsichtig 2 ccm, sodann schnell 3 ccm wasserfreies Triäthylamin zu. Dabei tritt kräftige Temperatursteigerung ein (etwa 80° werden erreicht). Schließlich erwärmt man noch 5 Min. im siedenden Wasserbad. Läßt man nun abkühlen, so erstarrt die Masse. Am besten isoliert man das symm. Anhydrid, indem man mit Eiswasser verdünnt. Gegen Wasser ist die auskristallisierte Verbindung einige Zeit beständig. Freilich muß man bei dieser Isolierungsmethode einige Verluste in Kauf nehmen. Man kann auch das erstarrte Reaktionsgut mit siedendem Benzol, dem einige ccm Tetrahydrofuran beigemischt sind, extrahieren. Man erhält rein weiße, verfilzte Nadelchen. Schmp. 158°.

$C_8H_3O_5N_2F_6$ (324.7) Ber. C 29.60 H 1.85 N 8.64 Gef. C 29.55 H 1.86 N 8.44

8. *N*-Trifluoracetyl-*d,l*-alanin-anhydrid: 1 g *d,l*-Alanin ($\frac{1}{90}$ Mol) wird mit 2 Äquiv. Trifluoressigsäure-anhydrid umgesetzt. Wenn alles gelöst ist, wird im Kältegemisch gekühlt. Man läßt 3 ccm Triäthylamin zutropfen, entfernt aus dem Kältebad und gibt noch 2 ccm zu, wobei heftige Erwärmung eintritt. Man taucht das K ölchen noch 5 Min. ins siedende Wasserbad. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 30 ccm Eiswasser, worauf sofort ein fast farbloses Öl abgeschieden wird; Ausb. fast quantitativ. Es stellt das symm. Anhydrid dar. Beim Versuch der Destillation findet Zersetzung statt. Man verwendet es daher so, wie es anfällt. Es gibt mit Anilin das *N*-TFA-*d,l*-alanin-anilid und mit Glycinäthylester den *N*-TFA-*d,l*-alaninyl-glycin-äthylester.

Geht man von *l*-Alanin aus, so erhält man die gleiche Verbindung wie aus dem *d,l*-Alanin infolge Racemisierung.

9. *N*-Trifluoracetyl-glycyl-glycinäthylester: Das nach 7. hergestellte *N*-TFA-Glycin-anhydrid wird mit 2 Äquiv. Glycin-äthylester gemischt. Hierbei tritt starke Erwärmung auf. Nach dem Abkühlen wird die gesuchte Verbindung mit siedendem Benzol extrahiert. Sie kristallisiert beim Abkühlen aus. Ausb. 60% d.Th., bez. auf das symm. Anhydrid. Schmp. 145°.

$C_8H_{11}N_2O_4F_3$ (256.1) Ber. C 37.25 H 4.30 Gef. C 36.54, 36.47 H 4.69, 4.70

Das Präparat enthielt noch 2.3% Wasser, wie ein Trocknungsversuch zeigte. Dadurch ist der C-Wert erniedrigt und der H-Wert erhöht.

Die gleiche Verbindung wird über das gemischte Anhydrid oder nach der Säurechlorid-Methode erhalten.

10. *N*-Trifluoracetyl-*d,l*-alanyl-glycin-äthylester: Diese Verbindung wird wiederum auf drei Weisen, die denen unter 5. beschriebenen analog sind, erhalten. Umkristallisation aus Benzol. Schmp. 116–117°.

$C_8H_{13}O_4N_2F_3$ (270.1) Ber. C 40.00 H 4.83 N 13.35 Gef. C 40.24 H 4.90 N 10.13

Über das gemischte Anhydrid entsteht die Verbindung in 55% Ausbeute.

11. *N*-Trifluoracetyl-*l*-alanin-anilid: Die Verbindung kann nicht über das gemischte oder symm. Anhydrid gewonnen werden, da hierbei Racemisierung eintritt. Man geht unter Verwendung von *l*-Alanin genau so vor, wie unter 5. c) beschrieben ist. Umkristallisation aus Benzol. Schmp. 174°. $[\alpha]_D^{20}$: $-51.5 \pm 1^\circ$ ($c = 1.03$ in Chloroform).

$C_{11}H_{11}O_2N_2F_3$ (260.1) Ber. C 50.80 H 4.23 N 10.70 Gef. C 50.59 H 4.49 N 10.60

12. Trifluoressigsaurer Glycin-äthylester: Aus äquimolekularen Mengen Glycin-äthylester und Trifluoressigsäure. Umkristallisation aus Tetrahydrofuran. Weiße, zarte, an den Enden zugespitzte Nadelchen. Schmp. 135°.

$C_4H_6O_2N \cdot C_2HO_2F_3$ (217.1) Ber. C 33.20 H 4.62 Gef. C 33.01 H 4.71

13. *N*-Trifluoracetyl-*l*-glutaminsäure: 2 g *l*-Glutaminsäure werden mit 6 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid übergossen, wobei heftige Reaktion eintritt. Wenn alles in Lösung gegangen ist, wird mit 50 ccm kaltem Wasser verdünnt und in den Eisschrank gestellt. Über Nacht kristallisiert die Verbindung in derben Kristallen aus. Würfel vom Kochsalztyp. Umkristallisiert wird aus wenig Wasser. Ausb. 76% d.Th.; Schmp. 192°. $[\alpha]_D^{20}$: $-23.8 \pm 1^\circ$ ($c = 2.47$ in Wasser).

$C_7H_8O_3NF_3$ (243.1) Ber. C 34.54 H 3.29 N 5.67 Gef. C 34.57 H 3.63 N 5.83

Man kann auch das *N*-TFA-*l*-Glutaminsäure-anhydrid zuerst isolieren und dann mit Wasser versetzen.

14. *N*-Trifluoracetyl-*l*-glutaminsäure-anhydrid: 2 g *l*-Glutaminsäure (scharf getrocknet bei 120° im Trockenschrank) werden durch einen Rückflußkühler mit 6 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid übergossen. Es setzt sofort eine heftige Reaktion ein, wobei das meiste in kurzer Zeit in Lösung geht. Man versetzt mit 50 ccm absol. Äther, wobei nochmals Erwärmung auftritt. Von nicht Umgesetztem wird in einem trockenen 500-ccm-Erlenmeyer abdekantiert, nicht filtriert. (Sofortige Kristallisation schon im Filter!) Aus der Ätherlösung beginnt alsbald das Anhydrid auszukristallisieren. Man stellt 2 Stdn. in den Eisschrank. Danach fügt man 100–200 ccm niedrigsiedenden Petroläther zu. Es wird rasch abfiltriert und mit Petroläther nachgewaschen. Im Vak.-Exsiccator wird über festem Kaliumhydroxyd die restliche Trifluoressigsäure entfernt. Für weitere Reaktionen ist die Substanz genügend rein. Aus Chloroform kann sie umkristallisiert werden; nach dem Lösen muß tiefgekühlt werden. Ausb. 2.3 g (75% d.Th.) vom Schmp. 70°. $[\alpha]_D^{20}$: $-38.5 \pm 1^\circ$ ($c = 1.29$ in Tetrahydrofuran).

$C_7H_8O_4NF_3$ (225.1) Ber. C 37.38 H 2.67 N 6.22 Gef. C 37.71 H 2.91 N 6.28

15. *N*-Trifluoracetyl-*l*-glutaminsäure-1-anilid: 2.3 g *N*-TFA-Glutaminsäure-anhydrid werden in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst. Dazu gibt man unter Kühlung mit Eis 1 ccm Anilin, wobei man gut schüttelt. Stark positive Wärmetönung. Nach 15 Min. und weiterem gelegentlichen Umschütteln fügt man nach und nach 100 ccm Petroläther (40°) hinzu, wobei das Anilid ausfällt. Nach dem Absaugen wird aus Alkohol und Wasser umkristallisiert, zum Schluß aus wenig Wasser. Beim Abkühlen und Aufbewahren im Eisschrank erhält man lange, farblose Nadeln, die zu Drusen angeordnet

sind. Ausb. 2.6 g (75% d.Th.); Schmp. 160–162°. $[\alpha]_D^{20}$: $-38.15 \pm 1^\circ$ ($c = 1.03$ in Tetrahydrofuran).

$C_{13}H_{13}O_4N_2F_3$ (318.1) Ber. C 48.95 H 4.10 N 8.82 Gef. C 48.78 H 4.49 N 8.79

16. *N*-Trifluoracetyl-*l*-glutaminsäure-1.5-dianilid (III): 1g *N*-TFA-*l*-Glutaminsäure-1-anilid wird in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.5 ccm Trifluoressigsäure versetzt. Es tritt Erwärmung auf unter Bildung des gemischten Anhydrids. Nach dem Abkühlen werden 0.5 ccm Anilin zugegeben (sofort heftige Erwärmung). Nach 30 Min. wird mit Wasser sowie einigen Tropfen Schwefelsäure versetzt, um überschüss. Anilin in Lösung zu bringen. Das sich abscheidende Öl kristallisiert beim Reiben alsbald durch. Zum Umkristallisieren wird in wenig heißem Alkohol gelöst und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Rein weiße Nadelchen. Schmp. 217–218°. $[\alpha]_D^{20}$: $+9.5 \pm 1^\circ$ ($c = 1.26$ in Tetrahydrofuran).

$C_{19}H_{18}O_3N_2F_3$ (393.2) Ber. C 58.00 H 4.57 N 10.68 Gef. C 57.74 H 4.60 N 10.67

Die gleiche Verbindung gewinnt man aus dem Monoanilid nach der Säurechloridmethode, indem man das Säurechlorid in Benzol mit Thionylchlorid herstellt, einengt und mit einer Lösung von 2 Moll. Anilin in Benzol versetzt, die alsbald ausfallende Kristallmasse absaugt, gut mit Wasser wäscht und 2 mal aus Alkohol + Wasser umkristallisiert. Schmp. 219°. $[\alpha]_D^{20}$: $+10.3 \pm 1^\circ$ ($c = 1.11$ in absol. Tetrahydrofuran).

17. 4-[Trifluoracetyl-amino]-benzoesäure: 2g *p*-Amino-benzoesäure werden mit 15 ccm absol. Äther und 5 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid versetzt und unter Rückfluß gehalten. Wenn die anfänglich starke Wärmeentwicklung abgeklungen ist, wird 1 Stde. schwach erwärmt. Das meiste löst sich im Äther. Beim Abkühlen kristallisiert *N*-TFA-*p*-Amino-benzoesäure aus dem Äther aus. Äther und Trifluoressigsäure werden abgedampft. Dann versetzt man mit Wasser und 1 ccm Schwefelsäure, um nicht umgesetzte *p*-Amino-benzoesäure zu lösen. Der Rückstand wird aus 100 ccm Eisessig umkristallisiert. Die Mutterlauge versetzt man mit Wasser, wobei noch eine zweite Fraktion erhalten wird. Ausb. 95% d.Th.; Schmp. 285°.

$C_9H_8O_3NF_3$ (233.1) Ber. C 46.40 H 2.58 N 6.01 Gef. C 46.42 H 2.80 N 6.26

18. 4-[Trifluoracetyl-amino]-benzoylchlorid: 10g *N*-TFA-*p*-Amino-benzoesäure werden in einem 500-ccm-Kolben mit Rückflußkühler und Schläfrührer mit 80 ccm Thionylchlorid und 50 ccm Benzol versetzt und solange gekocht, bis alles in Lösung gegangen ist. Ein großer Kolben und Rührung ist erforderlich, weil starkes Schäumen auftritt. Nach 3–4 Stdn. ist eine klare, gelb-braune Lösung entstanden. Man dampft Thionylchlorid und Benzol ab, zuletzt i. Vakuum. Das Säurechlorid ist kristallin und wird aus Benzol umkristallisiert. Es ist bequem zu handhaben. Ausb. 10 g (93% d.Th.). Schmp. 114°. Das Säurechlorid kann i. Vak. sublimiert werden. Rein weiße Nadeln.

$C_9H_8O_2NF_3Cl$ (251.5) Ber. C 43.00 H 1.99 N 5.57 Gef. C 42.85 H 2.08 N 5.94

19. 4-[Trifluoracetyl-amino]-benzoesäure-anilid: 1g *N*-TFA-*p*-Amino-benzoesäure-chlorid wird in 10 ccm Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise mit 1.2 ccm Anilin versetzt. Es findet starke Erwärmung unter Abscheidung von Anilinhydrochlorid statt. Nach 1 Stde. wird mit Wasser verdünnt und mit einigen Tropfen Eisessig überschüss. Anilin in Lösung gebracht. Der Rückstand ist die gesuchte Verbindung. Sie wird aus 100 ccm Äthanol + 15 ccm Wasser umkristallisiert. Anschließend wird i. Hochvak. unter 0.005 Torr und 210° Badtemperatur sublimiert. Schmp. 246 bis 249°. Ausb. 1.1 g (91% d.Th.).

$C_{15}H_{11}O_2N_2F_3$ (308.1) Ber. C 58.40 H 3.60 N 9.10 Gef. C 58.59 H 3.70 N 9.62

20. 4-[4-(Trifluoracetyl-amino)-benzoyl-amino]-benzoesäure-äthylester: 1g *N*-TFA-*p*-Amino-benzoylchlorid wird in 10 ccm Tetrahydrofuran gelöst. Man gibt 2g *p*-Amino-benzoesäure-äthylester hinzu. Sofortige Reaktion und Abscheidung von *p*-Aminobenzoesäure-äthylester-Hydrochlorid. Nach Verdünnung mit Wasser und einigen Tropfen Schwefelsäure fällt die Verbindung kristallisiert aus. Umkristallisiert wird 2 mal aus je 150 ccm Äthanol. Überkreuzte Nadeln vom Schmp. 278°, ähnlich dem Magnesiumammoniumphosphat. Ausb. 1.3 g = 87% d.Theorie.

$C_{18}H_{18}O_4N_2F_3$ (378.2) Ber. C 57.40 H 3.44 N 7.40 Gef. C 57.11 H 4.09 N 7.72

21. 4-[Trifluoracetyl-amino]-benzoyl-glycin-äthylester: 1 g *N*-TFA-*p*-Aminobenzoylchlorid wird, wie bei der Darstellung des Anilids, mit 2 ccm Glycin-äthylester umgesetzt. Umkristallisiert wird aus 50 ccm Alkohol + 75 ccm Wasser; farblose Nadelchen. Ausb. 1.2 g (83% d.Th.); Schmp. 176–177°.

$C_{13}H_{13}O_4N_2F_3$ (318.1) Ber. C 49.06 H 4.08 N 8.80 Gef. C 49.16 H 4.11 N 9.24

22. 4-[Trifluoracetyl-amino]-benzoyl-glycin: 1 g *N*-TFA-*p*-Aminobenzoyl-glycin-äthylester wird mit 10 ccm 1*n*NaOH übergossen und umgeschüttelt. Es geht sofort alles in Lösung. Man fügt 1 Spatelspitze Kohle hinzu und filtriert. Das Filtrat wird sofort tropfenweise angesäuert. Die gesuchte Verbindung fällt in weißen Nadeln aus, die aus siedendem Wasser umkristallisiert werden. Ausb. 0.78 g (86% d.Th.); Schmp. 234–235° (unter Braunfärbung und Zers.).

$C_{11}H_9O_4N_2F_3$ (290.1) Ber. C 45.50 H 3.10 N 9.65 Gef. C 45.36 H 3.37 N 9.70

23. 4-[Trifluoracetyl-amino]-benzoyl-*l*-glutaminsäure-diäthylester: 1 g *N*-TFA-*p*-Aminobenzoylchlorid wird mit 2 ccm *l*-Glutaminsäure-diäthylester analog 19. umgesetzt. Umkristallisiert wird aus Alkohol + Wasser bis zur Trübung. Ausb. 1.4 g (84% d.Th.); Schmp. 147°. $[\alpha]_D^{20}$: $-11.1 \pm 1^\circ$ ($c = 1.15$ in Äthanol). Die gleiche Verbindung erhält man aus *p*-Aminobenzoyl-*l*-glutaminsäure-diäthylester mit Trifluoressigsäure-anhydrid.

$C_{15}H_{21}O_6N_2F_3$ (418.2) Ber. C 51.67 H 5.02 N 6.70 Gef. C 51.98 H 5.15 N 6.98

24. 5-Oxo-2-phenyl-3-trifluoracetyl-oxazolidin (IV): 1 g Glycin, 0.5 g Natriumtrifluoracetat und 1 ccm Benzaldehyd werden zusammen in einen trockenen Kolben gegeben, mit 6 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wird in 50 ccm kaltes Wasser gegossen und ab und zu gerührt, bis alles erstarrt ist. Die Substanz wird dann in wenig Tetrahydrofuran gelöst und mit Wasser gefällt. Zur Reinigung wird aus Wasser unter Kohlezusatz umkristallisiert und sodann i. Vak. bei 0.005 Torr und 120° Badtemperatur sublimiert. Ausb. 65–75% d.Th.; Schmp. 130–131°.

Die Substanz zersetzt sich beim Erhitzen in verd. Soda, Natronlauge und Säure unter Freiwerden von Benzaldehyd.

Die Substanz wurde mit Anilin oder Acetanhydrid erhitzt, mit Acetanhydrid + Pyridin 3 Tage stehengelassen, mit Trifluoressigsäure-anhydrid gekocht sowie mit Diazomethanolösung in Äther versetzt. Nach diesen Operationen konnte jedesmal die Ausgangssubstanz isoliert werden.

Nach der Hydrolyse mit verd. Natronlauge und nach dem Ansäuern mit Essigsäure wurde auf Papier chromatographiert, wobei nur Glycin nachzuweisen war. Beim Kochen mit verd. Schwefelsäure wird Benzaldehyd frei (Geruch), und aus der Lösung läßt sich mit Äther *N*-TFA-Glycin (Schmp. und Misch-Schmp. 121°) isolieren.

$C_{11}H_8O_3NF_3$ (259.1) Ber. C 50.80 H 3.10 N 5.42 Gef. C 50.80 H 3.11 N 5.47

25. 2-Trifluormethyl-4-benzal-oxazolone-(5): 1 g Glycin, 0.5 g Natriumtrifluoracetat, 1 ccm Benzaldehyd und 10 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid werden in einem Bombenrohr 1 Stde. im Ölbad auf 150° erhitzt.

Nach Abdampfen des überschüss. Anhydrids und der Essigsäure wird der Rückstand in einen Sublimationsapparat übergeführt und bei 0.005 Torr und 120° Badtemperatur sublimiert. Es wird eine ganz geringe Menge einer orangefarbenen Substanz isoliert. Der Rückstand ist eine schwarze, harzige Masse. Die Verbindung ist in Wasser unlöslich, löslich in fast allen organischen Lösungsmitteln. Schmp. 91°.

$C_{11}H_6O_2NF_3$ (241.1) Ber. C 54.45 H 2.49 N 5.82 Gef. C 53.18 H 2.85 N 5.97

26. Trifluoressigsäure-benzylester: Aus Trifluoressigsäure-anhydrid in Tetrahydrofuran und Benzylalkohol. Man verdünnt mit Wasser, trennt das am Boden sitzende Öl ab, trocknet mit Natriumsulfat und rektifiziert. Sdp.₇₆₀ 173–174°.

$C_9H_7O_2F_3$ (204.1) Ber. C 52.98 H 3.43 Gef. C 52.61 H 3.61