

Nitron VII b): Eine bei gewöhnlicher Temperatur bereitete Lösung von 3.0 g IV und 1.8 g *p*-Nitroso-diäthylanilin in 20 ccm absol. Äthanol wurde nach Zusatz von 7.5 ccm *n* NaOH trüb, und orangebraune Blättchen begannen sich auszuschcheiden. Nach 1 Stde. wurde mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Ausbeute nahezu quantitativ, 2.3 g vom Schmp. 170° (aus Aceton). Beim Ersetzen von IV durch die äquivalente Menge V oder VI wurde immer nur VIIb erhalten.

$C_{17}H_{19}O_3N_3$ (313.4) Ber. C 65.16 H 6.11 N 13.41
Gef. C 65.01, 64.95 H 6.07, 6.08 N 13.5, 13.9

p-Dimethylamino-anilides α -Pyridinaldehyds: 2.0 g α -Pyridinaldehyd und 2.7 g *p*-Amino-dimethylanilin wurden bei Zimmertemperatur gemischt und 0.5 ccm absol. Äthanol zugegeben. Die Kondensation trat schon in der Kälte ein, aber man erwärmte noch 10 Min. auf dem Wasserbad. Beim Abkühlen kristallisierte die Masse; sie wurde nach dem Absaugen mit 5% Äthanol enthaltendem Wasser verrieben und nochmals abgesaugt. Rohausbeute 4.0 g. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in den üblichen organischen Solvenzien. Sie bildet aus 50-proz. Alkohol oder 50-proz. Aceton goldgelbe Blättchen, die trocken an der Luft stabil sind, aber leicht in organischen Lösungsmitteln, z. B. Äthanol oder Benzol, braun werden. Schmp. 91°.

$C_{14}H_{15}N_3$ (225.3) Ber. C 74.64 H 6.71 N 18.65
Gef. C 74.78, 74.85 H 6.92, 6.68 N 18.0

91. Wolfgang Pfleiderer: Über die Kondensation von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil mit Brenztraubensäure-methylester und Brenztraubensäure

[Aus dem Institut für organische Chemie und organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 2. November 1955)

Es wird über die Unterschiede bei der Kondensation eines heterocyclischen *o*-Diamins mit einer α -Ketosäure einerseits und dem entsprechenden Methylester andererseits berichtet.

Die Untersuchungen über die Kondensationsfähigkeit von heterocyclischen *o*-Diaminen mit Polyketoverbindungen¹⁾ haben gezeigt, daß beim Vorliegen einer α -Ketosäure eine Orientierung der Moleküle vor der Kondensation infolge Salzbildung eintreten kann. Um diese Erscheinung auf ihre Allgemeingültigkeit hin zu prüfen, ist als weiteres Beispiel die Umsetzung von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil (I) mit Brenztraubensäure bzw. Brenztraubensäure-methylester näher untersucht worden.

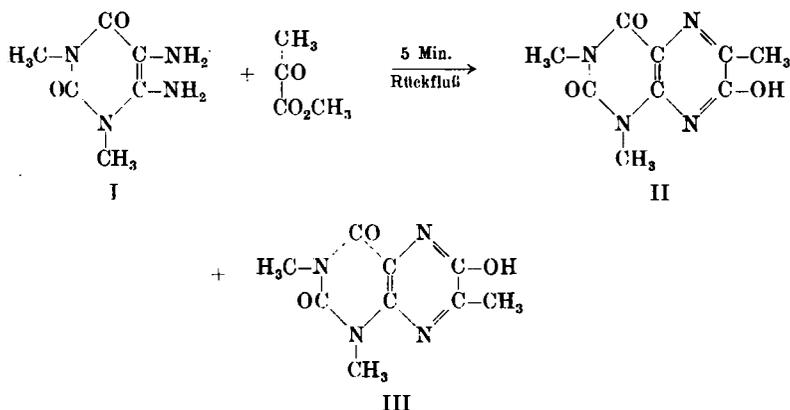
Die Reaktion zwischen I und Brenztraubensäure-methylester in wäßrigem Medium lieferte in Analogie zu früheren Untersuchungen²⁾ als Hauptkondensationsprodukt ein 9-Hydroxy-pteridin-Derivat (II).

Die isomere Verbindung III wurde auf Grund papierchromatographischer Untersuchungen im Reaktionsfiltrat von II vermutet und daraus auch in geringer Menge isoliert. Die Konstitution des farblosen 9-Hydroxy-2.6-dioxo-

¹⁾ W. Pfleiderer, Chem. Ber. 88, 1625 [1955].

²⁾ W. Pfleiderer u. I. Geissler, Chem. Ber. 87, 1274 [1954].

1.3.8-trimethyl-tetrahydropteridins (II) und des blaßgelben 8-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3.9-trimethyl-tetrahydropteridins (III) konnte durch Analyse sowie



durch Vergleich der UV-Absorptionsspektren mit den entsprechenden nicht methylierten Pteridinen sichergestellt werden (Tafel 1).

Tafel 1. UV-Absorptionsspektren von Pteridinen

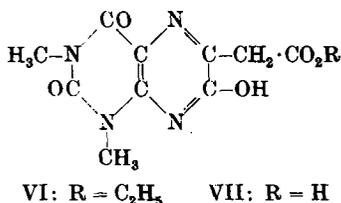
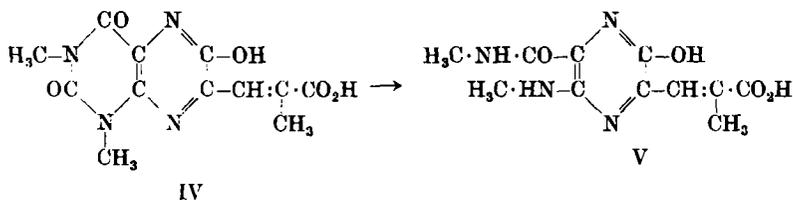
	p_{H}	λ_{max}	$\log \epsilon$
9-Hydroxy-2.6-dioxo-tetrahydropteridin-H ₂ O	3.5	< 220, 274, 327	—, 3.97, 4.13 ³⁾
9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3.8-trimethyl-tetrahydropteridin (II)	3.5	< 220, 278, 329	—, 3.84, 4.13
8-Hydroxy-2.6-dioxo-tetrahydropteridin	3.5	224, 249, 364	4.04, 4.00, 3.74
8-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3.9-trimethyl-tetrahydropteridin (III)	3.5	224, 254, 371	4.08, 4.10, 3.87

Die Bildung von III muß auf eine Reaktion von I mit Brenztraubensäure zurückgeführt werden. Da nach beendeter Umsetzung der p_{H} -Wert der Lösung etwa 1.5 betrug, war anzunehmen, daß die infolge der leichten Verseifbarkeit von Brenztraubensäureestern entstandene freie Säure befähigt ist, sich vor der Kondensation mit der 5-Aminogruppe der Verbindung I unter Salzbildung zu orientieren¹⁾. Diese Annahme wurde durch die Umsetzung von I mit Brenztraubensäure gestützt, da nun die Ausbeute an III das Zehnfache betrug. Gegen diesen Orientierungseffekt könnte man den Einwand erheben, daß infolge des von Anfang an stärker sauren Mediums⁴⁾ die Reaktion in Richtung eines 8-Hydroxy-pteridin-Derivates gelenkt werden muß. Es ist jedoch bewiesen, daß bei der Kondensation von I mit Brenztraubensäure-methylester in saurem Reaktionsmedium (p_{H} 1) fast nur II gebildet wird. Bei der Kondensation von 4,5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil (I) mit Brenztraubensäure

³⁾ Hrn. Prof. A. Albert, London, danke ich herzlich für die lebenswürdige Überlassung der Substanz und der spektroskop. Daten.

⁴⁾ R. Purmann, Liebigs Ann. Chem. 548, 284 [1941]; G. Elion, G. Hitchings u. P. Russell, J. Amer. chem. Soc. 72, 78 [1950].

gelang neben der Isolierung von II und III die Abtrennung einer dritten, sehr schwer löslichen, orangefarbenen Verbindung $C_{12}H_{12}O_5N_4$, der die Formel IV zugeschrieben wird.



Durch Aufspaltung von IV mit Lauge gelangte man zur Verbindung V.

Die Vermutung, daß IV durch Aldolkondensation von III mit einem weiteren Mol. Brenztraubensäure entstanden war, mußte verworfen werden, da eine solche Reaktion unter den verschiedensten Bedingungen nie gelang. Es muß daher angenommen werden, daß der Bildung von IV eine Dimerisierung der Brenztraubensäure vorausgeht. Auch aus mehrfach i. Vak. destillierter Brenztraubensäure entstand IV durch Reaktion mit I bei Zimmertemperatur, während bei Verwendung von Brenztraubensäure-methylester die Bildung von IV nie festgestellt wurde.

F. Sachs und G. Meyerheim⁵⁾, die als erste I mit Brenztraubensäure kondensierten, isolierten nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ameisensäure gelbe Kristalle. Auf Grund des Schmelzpunktes und der Analyse müssen sie Verbindung II, die wahrscheinlich durch IV etwas angefärbt war, in Händen gehabt haben.

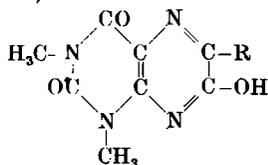
Um die Zuordnung der Verbindung IV zur 8-Hydroxy-pteridin-Reihe sicherzustellen, wurden die Versuche noch weiter ausgedehnt. Es ist bekannt, daß 4.5-Diamino-pyrimidin-Derivate mit Oxalessigester in Abwesenheit von Mineralsäuren ausschließlich 9-Hydroxy-pteridin-Derivate liefern⁶⁾. Entsprechend lieferte die Umsetzung von I mit Oxalessigsäure-äthylester in essigsaurer Lösung 9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-essigsäure-(8)-äthylester (VI), aus dem durch alkalische Verseifung und Ansäuern bei 0° die entsprechende Säure VII erhalten wurde. Bei erhöhter Temperatur tritt sehr leicht Decarboxylierung zu II ein.

Versuche, die 8-Methylgruppe in II mit Kaliumpermanganat zu oxydieren, blieben erfolglos. Ohne Schwierigkeit gelang jedoch die Bromierung zum 9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-8-dibrommethyl-tetrahydropteridin (VIII), das ohne Isolierung zum entsprechenden Aldehyd IX hydrolysiert wurde. Durch Oxydation mit kalter Kaliumpermanganat-Lösung konnte die entsprechende

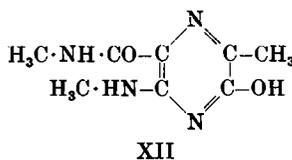
⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 3957 [1908].

⁶⁾ R. Tschesche, C. H. Köhncke u. F. Korte, Z. Naturforsch. **5b**, 132 [1950]; G. Elion, G. Hitchings u. P. Russell, J. Amer. chem. Soc. **72**, 78 [1950]; A. Albert u. D. J. Brown, J. chem. Soc. [London] **1953**, 74.

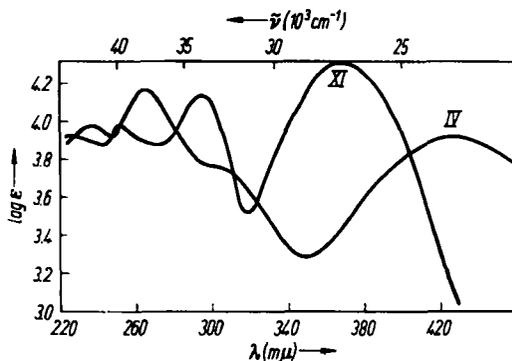
Säure X erhalten werden. Schmelzpunkt, R_F -Wert und UV-Spektrum waren identisch mit einem früher durch Kondensation von I mit Mesoxalester erhaltenen Produkt²).



VIII: R = CHBr₂ IX: R = CHO
X: R = CO₂H XI: R = CH:CH·CO₂H



Alkalibehandlung von II bei erhöhter Temperatur führte unter Aufspaltung des Pyrimidinringes zum 2-Methylamino-6-hydroxy-5-methyl-pyrazin-carbonsäure-(3)-methylamid (XII).



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren von 8-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-[\beta-methacrylsäure]-(9) (IV) und von 9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-[\beta-acrylsäure]-(8) (XI); in Eisessig aufgenommen

R_F -Werte von Pteridinen

Pteridin	A	B	C
9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3.8-trimethyl-tetrahydropteridin (II)	0.60	0.73	violett
8-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3.9-trimethyl-tetrahydropteridin (III)	0.71	0.74	blaugrau
9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-essigsäure-(8)-äthylester (VI)	0.79	0.80	violett
9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-essigsäure-(8) (VII)	0.90	0.50	blau
9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-aldehyd-(8) (IX)	0.58	0.61	grau
9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-carbonsäure-(8) (X)	0.60	0.18	blau
9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-[\beta-acrylsäure]-(8) (XI)	0.50	0.56	blaugrau
8-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-[\beta-methacrylsäure]-(9) (IV)	0.65	0.72	gelb
Pikrinsäure	0.54	0.60	

Papier: Schleicher & Schüll 2043a Gl. absteigend entwickelt mit

A) 3-proz. NH₄Cl-Lösung; B) Butanol/5n Essigsäure 2:1; C) Farbe der Fluoreszenz von A und B unter der UV-Lampe (λ 254 m μ). Als Vergleichssubstanz diente Pikrinsäure.

Ausgehend vom Aldehyd IX konnte mit Malonsäure in glatter Reaktion die 9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin- $[\beta$ -acrylsäure]- (8) (XI) dargestellt werden. Diese Verbindung, die analog IV eine zusätzliche in Konjugation zum Pteridinring stehende Doppelbindung enthält, weist aber nur eine blaßgelbliche Farbe auf. Ein Vergleich der UV-Absorptionsspektren von IV und XI ergibt eindeutig, daß die orange Verbindung IV tatsächlich zur 8-Hydroxy-pteridin-Reihe gehört.

Beschreibung der Versuche

9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3.8-trimethyl-tetrahydropteridin (II)

a) 2.1 g 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil (I) werden mit 1.26 g Brenztraubensäure-methylester in 50 ccm Wasser 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Schon in der Siedehitze scheiden sich farblose Nadeln ab. Umkristallisation aus Wasser. Ausb. 1.5 g vom Schmp. 308°.

$C_9H_{10}O_3N_4$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.53 H 4.53 N 25.32

b) 0.1 g 9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-essigsäure-(8) (VII) werden in 5 ccm Wasser oder verd. Salzsäure 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Farblose Nadeln scheiden sich ab. Ausb. 0.06 g vom Schmp. 308°.

8-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3.9-trimethyl-tetrahydropteridin (III): a) Das Reaktionsfiltrat von a) der vorstehenden Beschreibung wird i. Vak. auf die Hälfte eingengt. Nach eintägigem Aufbewahren wird der Niederschlag abgesaugt und durch Umkristallisation aus wenig Wasser gereinigt. Schwach gelbliche Nadeln. Leicht löslich in Methanol. Ausb. 0.07 g vom Schmp. 266–268°.

$C_9H_{10}O_3N_4$ (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.53 H 4.56 N 25.37

b) S. nachstehende Beschreibung.

8-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin- $[\beta$ -methacrylsäure]- (9) (IV): 2.1 g 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil (I) werden mit 1.25 g Brenztraubensäure (frisch dest.) 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Sofort nach Erhitzen scheidet sich ein krist. Niederschlag in der Siedehitze ab. Nach 10 Min. beginnt eine weitere Niederschlagsbildung. Man läßt mehrere Stdn. stehen, saugt ab und trocknet. Gesamtausb. 1.85 g.

a) Das Reaktionsprodukt wird mit 200 ccm Wasser aufgeköcht und heiß filtriert. Orangerote Nadeln bleiben ungelöst. Es wird aus Ameisensäure umkristallisiert. Ausb. an IV 0.15 g vom Schmp. 260° (Zers.).

$C_{12}H_{12}O_5N_4$ (292.3) Ber. C 49.31 H 4.14 N 19.17 Gef. C 49.35 H 4.11 N 19.08

b) Im Filtrat von a) beginnt sofort nach dem Absaugen die Abscheidung von nahezu farblosen Nadeln. Man läßt halb erkalten, saugt ab und kristallisiert erneut aus Wasser um. Ausb. an II 0.85 g vom Schmp. 308°.

c) Das Filtrat von b) bleibt über Nacht stehen. Die gelblichen Kristalle werden gesammelt und das Filtrat i. Vak. auf ein Drittel eingengt. Man gewinnt dadurch eine weitere Fraktion gelblicher Nadeln. Durch Umkristallisation aus Wasser erhält man 0.65 g III vom Schmp. 266–268°.

Die Reinheit der Produkte wurde durch papierchromatographische Untersuchungen festgestellt.

Reaktion zwischen 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil und Brenztraubensäure-methylester in saurem Medium: 2.05 g 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil-hydrochlorid werden mit 1.0 g Brenztraubensäure-methylester in 40 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht (p_H 1.5). Nach 8 Min. beginnt die Abscheidung farbloser Nadeln. Nach Abkühlen wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. an II 0.9 g vom Schmp. 308°. Aus dem Reaktionsfiltrat konnte nach Einengen auf die Hälfte und zweimaliger Umkristallisation 0.05 g III isoliert werden. Schmp. 266–268°.

5-Hydroxy-2-methylamino-3-[methyl-carbaminy]-pyrazin- $[\beta$ -methacrylsäure]- (6) (V): 0.5 g IV werden mit 20 ccm 1*n*NaOH 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Dunkelrote Lösung. Nach Behandeln mit Aktivkohle wird die noch warme Lösung mit verd. Schwefelsäure bis p_H 1 angesäuert. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus verd. Essigsäure um. Es entstehen rote glitzernde Kristalle. Ausb. 0.3 g vom Schmp. 220–223° (unter schwachem Aufblähen).

$C_{11}H_{14}O_4N_4$ (266.3) Ber. C 49.62 H 5.30 N 21.04 Gef. C 49.86 H 5.25 N 21.39

9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-essigsäure-(8)-äthylester (VI): 1.7 g 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil werden in 40 ccm Wasser und 10 ccm Essigsäure mit 2.2 g Natrium-oxalessigsäure-äthylester versetzt und 40 Min. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, wobei nach einigem Reiben Kristallisation einsetzt. Nach Istdg. Aufbewahren im Eisschrank wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Farblose prismatische Stäbchen. Ausb. 0.9 g vom Schmp. 183°.

$C_{12}H_{14}O_6N_4$ (294.3) Ber. C 48.98 H 4.80 N 19.04 Gef. C 48.96 H 4.98 N 18.83

9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-essigsäure-(8) (VII): 0.2 g VI werden mit 10 ccm 1*n*Na₂CO₃ 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Mit Aktivkohle behandeln, filtrieren und in Eis stellen. Langsam mit 2*n*H₂SO₄ stark ansäuern. Temperaturerhöhung vermeiden. Nach Reiben scheidet sich ein feinkristalliner Niederschlag ab. Absaugen, mit wenig kaltem Wasser waschen und im Exsiccator trocknen. Eine Umkristallisation ist infolge der leichten Decarboxylierung nicht möglich. Ausb. 0.08 g vom Schmp. 305–308° (Schmp. von II).

$C_{10}H_{10}O_6N_4 \cdot H_2O$ (284.2) Ber. C 42.25 H 4.26 N 19.71 Gef. C 42.08 H 4.28 N 19.73

9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-aldehyd-(8) (IX): 2.3 g 9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3.8-trimethyl-tetrahydropteridin werden in der Hitze in 30 ccm Eisessig nahezu gelöst und dann mit einer Lösung von 4 g Brom in 20 ccm Eisessig versetzt. 15 Min. im Sieden halten. Im Vak. zum Sirup eingen. Nach Anreiben langsame Kristallisation. Absaugen und mit wenig Äthanol waschen. Ausb. 2 g. Das Rohprodukt wird danach mit 50 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nie vollständige Auflösung. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Eisschrank wird der Niederschlag gesammelt. Umkristallisation aus Wasser oder Alkohol. Ausb. 1.1 g vom Schmp. 264°.

$C_9H_8O_4N_4 \cdot H_2O$ (254.2) Ber. C 42.52 H 3.97 N 22.04 Gef. C 42.39 H 4.10 N 21.96

Phenylhydrazon von IX: 0.1 g IX werden in 10 ccm Wasser und einigen Tropfen Essigsäure suspendiert und mit 3 Tropfen Phenylhydrazin versetzt. Sofort scheidet sich ein gelber Niederschlag ab. Aufkochen und heiß filtrieren. Man kristallisiert aus Dimethylformamid mit Aktivkohle um und erhält gelbe Kristalle. Ausb. 0.1 g vom Schmp. 288°.

$C_{15}H_{14}O_3N_6$ (326.3) Ber. C 55.21 H 4.32 N 25.76 Gef. C 55.52 H 4.76 N 25.87

9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-carbonsäure-(8) (X): 0.1 g 9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-aldehyd-(8) (IX) werden in 10 ccm Wasser durch Zugabe von 2 ccm 2*n*NaOH gelöst. Bei Zimmertemp. wird solange $n/_{10}$ KMnO₄-Lösung zugesetzt, bis die spontane Entfärbung aufhört. Mit 2*n*H₂SO₄ ansäuern und erwärmen, bis klare Lösung eingetreten ist. Beim Abkühlen scheidet sich ein krist. Niederschlag ab, der aus Methanol umkristallisiert wird. Ausb. 0.05 g vom Schmp. 242° unter Schäumen. Misch-Schmp. mit authent. Material ergibt keine Depression²).

9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin- $[\beta$ -acrylsäure]- (8) (XI): 1.0 g 9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropteridin-aldehyd-(8) wird mit 3.0 g Malonsäure in 20 ccm Pyridin und 1 ccm Piperidin 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Danach engt man i. Vak. zur Trockne ein, versetzt mit wenig Wasser und säuert mit konz. Salzsäure an. Der Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert. Blaßgelbliche Kristalle. Ausb. 0.5 g vom Schmp. 260–261° unter Schäumen.

$C_{16}H_{16}O_5N_4 \cdot H_2O$ (284.2) Ber. C 44.60 H 4.08 N 18.91 Gef. C 44.46 H 4.20 N 18.81

2-Methylamino-6-hydroxy-5-methyl-pyrazin-carbonsäure-(3)-methylamid (XII): 0.5 g 9-Hydroxy-2.6-dioxo-1.3.8-trimethyl-tetrahydropteridin werden mit 10 ccm 2*n*NaOH 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit 10 ccm Wasser und säuert mit 2*n*H₂SO₄ an. Nach mehrstündigem Kühlen wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.35 g vom Schmp. 285–286°.

C₈H₁₂O₂N₄ (196.2) Ber. C 48.97 H 6.17 N 28.56 Gef. C 48.94 H 6.05 N 28.30

92. Friedrich Weygand und Rolf Geiger: *N*-Trifluoracetyl-aminosäuren, IV. Mitteil.¹⁾: *N*-Trifluoracetylierung von Aminosäuren in wasserfreier Trifluoressigsäure

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]
(Eingegangen am 21. Oktober 1955)

In wasserfreier Trifluoressigsäure lösen sich alle Aminosäuren und können darin mit Trifluoressigsäure-anhydrid glatt und in guter Ausbeute ohne Racemisierung *N*-trifluoracetyliert werden. Bei Tryptophan und Tyrosin steigen nach Zusatz von Diäthyläther die Ausbeuten. Von Lysin und Ornithin werden die N^α-TFA-Verbindungen erhalten.

Die von uns ursprünglich angewandte Methode zur *N*-Trifluoracetylierung von Aminosäuren durch Behandeln mit Trifluoressigsäure-anhydrid^{1, 2, 3)} hat den Nachteil, daß sich manche Aminosäuren nur langsam auflösen, wodurch die gebildete *N*-TFA-Aminosäure einem Überschuß an Anhydrid ausgesetzt ist und insbesondere beim Erwärmen, offenbar infolge Azlactonbildung^{2, 4)}, eine Racemisierung erleidet (Ausnahmen: Prolin, Asparaginsäure und Glutaminsäure). So lassen sich von Arginin, L-Cystin und Glycyl-glycin auf die beschriebene Weise keine definierten *N*-TFA-Verbindungen gewinnen.

Es war daher unser Bestreben, ein Lösungsmittel für Aminosäuren zu finden, in dem mit Hilfe von Trifluoressigsäure-anhydrid die Acylierung in homogener Phase möglich ist. Da Wasser enthaltende Medien wegen der leichten Hydrolysierbarkeit des Anhydrids ausscheiden, untersuchten wir auch die wasserfreie Trifluoressigsäure selbst und fanden, daß sich alle Aminosäuren darin lösen. Man benötigt die 7- bis 15fache Gewichtsmenge an Trifluoressigsäure. Überraschenderweise gelingt nun mit Trifluoressigsäure-anhydrid (1.2 Moll. oder mehr) die *N*-Trifluoracetylierung überaus leicht bei Temperaturen von –10 bis +10°. Zur Aufarbeitung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand zur Entfernung nichtumgesetzter Aminosäure mit Äther ausgezogen, der Äther verdampft und die zurückbleibende *N*-TFA-Aminosäure aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Die Ausbeuten liegen zwischen 70 und 95% d. Theorie.

Lediglich bei der Trifluoracetylierung von Tyrosin und Tryptophan waren die Ausbeuten zunächst wesentlich geringer. Im Falle des Tyrosins wurde

¹⁾ III. Mitteil.: F. Weygand u. M. Reiher, Chem. Ber. 88, 26 [1955].

²⁾ F. Weygand u. E. Csendes, Angew. Chem. 64, 136 [1952].

³⁾ F. Weygand u. E. Leising, Chem. Ber. 87, 248 [1954].

⁴⁾ F. Weygand u. U. Glöckler, Chem. Ber. 89, 653 [1956], nachstehend.