

93. Friedrich Weygand und Ursula Glöckler: *N*-Trifluoracetyl-aminosäuren, V. Mitteil.¹⁾: Anhydride und Azlactone von *N*-Trifluoracetylaminosäuren[Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]
(Eingegangen am 21. Oktober 1955)

Die Azlactone von *N*-TFA-Alanin und *N*-TFA-Valin, das 2-Trifluormethyl-4-methyl-oxazol-(5) und das 2-Trifluormethyl-4-isopropyl-oxazol-(5), konnten aus den Aminosäuren mit Trifluoressigsäure-anhydrid durch Erhitzen gewonnen werden, wobei sie mit Trifluoressigsäure verunreinigt anfallen. Diese läßt sich durch Vakuumdestillation mit Trioctylamin entfernen. Eine weitere Methode zur Darstellung besteht in der Destillation der *N*-TFA-Aminosäurechloride unter Normaldruck. Auch das *symm.* *N*-TFA-Alanin-anhydrid, das in geringer Ausb. aus *N*-TFA-Alanylchlorid und dem Dicyclohexylaminsalz des *N*-TFA-Alanins zu gewinnen ist, liefert beim Erhitzen oder beim längeren Stehenlassen das Azlacton. Vom *N*-TFA-Glycin konnte das Azlacton nicht erhalten werden. — Das *symm.* *N*-TFA-Alanin-anhydrid ergibt mit Dicyclohexylamin in absol. Alkohol das *N*-TFA-Alanyl-alanin-dicyclohexylaminsalz in etwa 40% Ausbeute.

In der I. Mitteil. dieser Reihe²⁾ wurde berichtet, daß durch Umsetzung von Alanin oder Valin mit einem Überschuß von Trifluoressigsäure-anhydrid destillierbare Verbindungen entstehen, die damals nicht rein gewonnen werden konnten. Später erhielten wir unter gleichen oder ähnlichen Reaktionsbedingungen aus Glycin das *symm.* *N*-TFA-Glycinanhydrid^{3,4)}, eine krist. Verbindung vom Schmp. 158°. Da mit diesem eine neuartige Peptidsynthese ausgeführt werden konnte⁴⁾, schien es wünschenswert, sowohl das *symm.* *N*-TFA-Alanin-anhydrid als auch das Azlacton des *N*-TFA-Alanins darzustellen und die Bedingungen näher kennenzulernen, unter denen sich die Azlactonbildung vollzieht, zumal bei der Darstellung optisch aktiver *N*-TFA-Aminosäuren und *N*-TFA-Peptide eine Azlactonbildung unbedingt vermieden werden muß.

Im Gegensatz zur leicht erfolgenden Bildung des *symm.* *N*-TFA-Glycinanhydrids erwies sich die Darstellung des *symm.* *N*-TFA-Alanin-anhydrids¹⁾ zunächst als schwierig und gelang schließlich nur in mäßiger Ausbeute (23% d. Th.), was mit der großen Bildungstendenz des Azlactons (II) zusammenhängt. Nicht zum Ziele führte die Umsetzung von *N*-TFA-Alanylchlorid mit dem Natrium- oder Silbersalz des *N*-TFA-Alanins in wasserfreien Lösungsmitteln. Schließlich wurde das Säurechlorid mit dem Dicyclohexylaminsalz des *N*-TFA-Alanins in Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur erfolgreich umgesetzt. Bei der Destillation i. Vak. gingen 37% Azlacton über, der Rückstand kristallisierte beim Versetzen mit Benzol. Nach Abtrennung des *N*-TFA-Alanins durch Auslaugen des Rückstandes mit kaltem Wasser lagen 23% d. Th. an *symm.* *N*-TFA-Alanin-anhydrid vor, das sich bei etwa 132° zersetzte.

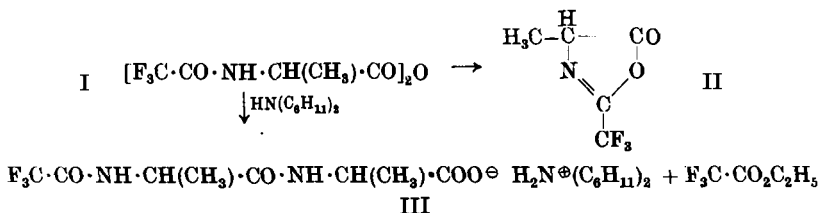
1) IV. Mitteil.: F. Weygand u. R. Geiger, Chem. Ber. 89, 647 [1956], voranstehend.

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. M. Reiher, Chem. Ber. 88, 26 [1955].

Daß das gesuchte Anhydrid (I) vorlag, geht aus den folgenden Umsetzungen hervor. Während es in kaltem Wasser schwer löslich ist, geht es bei Zusatz von verd. Lauge schnell in Lösung unter Verbrauch der theoret. Menge



(Indikator Phenolphthalein). Mit Anilin oder Glycin-äthylester wird die fast theoret. Ausbeute an Anilid bzw. Peptid erhalten. Umkristallisieren läßt sich die Verbindung nicht, da sie hierbei in Azlacton und *N*-TFA-Alanin übergeht; auch beim Aufbewahren erleidet sie allmählich diese Umwandlung.

Das *symm.* *N*-TFA-Alanin-anhydrid geht ferner die für das *N*-TFA-Glycin-anhydrid beschriebene Peptidsynthese⁴⁾ mit Dicyclohexylamin in Alkohol ein, wobei in etwa 40-proz. Ausbeute das *N*-TFA-Alanyl-alanin-dicyclohexylaminsalz (III) entsteht.

Um das aus *N*-TFA-Alanin mit Trifluoressigsäure-anhydrid hervorgehende Azlacton (II) (2-Trifluormethyl-4-methyl-oxazol-(5)) rein zu gewinnen, mußte die mitdestillierende Trifluoressigsäure entfernt werden, was durch Destillation in Gegenwart von Trioctylamin⁵⁾ gelang. Eine weitere Darstellungsmethode wurde in der Destillation des Säurechlorids unter Normaldruck gefunden. Bei der Bereitung des Säurechlorids mit Thionylchlorid in Benzol war nämlich aufgefallen, daß immer ein Substanzverlust auftrat, der nur durch Abdestillieren einer flüchtigen Verbindung zu erklären war. Das bei der Destillation des Säurechlorids übergehende Azlacton ist nur mit geringen Mengen Chlorwasserstoff verunreinigt, die leicht durch Destillation mit etwas Trioctylamin i. Vak. zu entfernen sind. So wurde das Azlacton II in 81-proz. Ausbeute aus dem Säurechlorid erhalten. Es stellt eine wasserklare, leicht bewegliche Flüssigkeit von aromatischem Geruch dar. In guter Ausb. erfolgt mit Anilin oder Glycin-äthylester die Amidbildung. Die Hydrolyse geht mit verd. Lauge unter dem berechneten Verbrauch langsam vor sich.

Es zeigt sich also, daß die Azlactonbildung auf drei Wegen möglich ist: Entweder aus dem *unsymm.* *N*-TFA-Alanin-trifluoressigsäure-anhydrid, das sich zuvor disproportionieren kann, oder aus dem *symm.* *N*-TFA-Alanin-anhydrid, oder aus dem Säurechlorid, d. h. aus dem *unsymm.* Anhydrid aus *N*-TFA-Alanin und Chlorwasserstoff.

Die Stabilität des Azlactons II ist erstaunlich, denn das entsprechende Azlacton des Acetyl-alanins, das 2.4-Dimethyl-oxazol-(5)⁶⁾, wird leicht hydro-

⁵⁾ Hrn. Prof. Dr. B. Blaser, Henkel & Cie., Düsseldorf, danken wir für Überlassung von Trioctylamin.

⁶⁾ H. E. Carter, *Azlactones in Organic Reactions*, Vol. III, J. Wiley & Sons, New York 1947; *The Chemistry of Penicillin*, Princeton University Press, Princeton 1949, S. 730ff.; E. Baltazzi, *Quart. Rev. (chem. Soc., London)* **9**, 150 [1955].

lysiert und zersetzt sich bei der Destillation. Das Azlacton des Acetyl-glycins ist offenbar so instabil, daß es noch nicht gefaßt wurde. Wir haben daher untersucht, ob die Stabilisierung durch die CF_3 -Gruppe ausreicht, die Darstellung des 2-Trifluormethyl-oxazolons-(5) zu ermöglichen. Unter allen Reaktionsbedingungen, unter denen II erhältlich ist, bildet sich aus Glycin bzw. *N*-TFA-Glycin stets das *symm.* Anhydrid oder unter schärferen Reaktionsbedingungen daneben Diketopiperazin und ein Harz. Die Methylgruppe des Alanins begünstigt somit in entscheidender Weise die Azlactonbildung, vermutlich über den Baker-Nathan-Effekt, indem durch „Elektronendruck“ eine Elektronenkonfiguration begünstigt wird, die die Azlactonbildung einleitet.

Vom *N*-TFA-Valin sollte daher auch leicht das Azlacton (2-Trifluormethyl-4-isopropyl-oxazolons-(5)) darzustellen sein. Es konnte in 82-proz. Ausb. durch Erhitzen von Valin mit 2.1 Moll. Trifluoressigsäure-anhydrid, Dest. i. Vak. und Dest. mit etwas Trioctylamin analysenrein gewonnen werden.

Wie beim Alanin wurde auch das *symm.* *N*-TFA-Valin-anhydrid, allerdings noch mit *N*-TFA-Valin verunreinigt, erhalten (Ausb. 12% d. Th. nach Maßgabe des daraus gewonnenen *N*-TFA-Valin-anilids).

Der Research Corporation, New York, danken wir für eine Spende.

Beschreibung der Versuche

1. *symm.* *N*-Trifluoracetyl-DL-alanin-anhydrid

a) *N*-Trifluoracetyl-DL-alanylchlorid: 1.85 g (10 mMol) *N*-TFA-DL-Alanin wurden mit 1.8 g (15 mMol) frisch über Leinöl dest. Thionylchlorid 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. in eine mit Trockeneis-Aceton gekühlte Vorlage destilliert. Eine Probe des Destillats wurde mit verd. Natronlauge verseift und reagierte dann durch freigelegtes Alanin positiv mit Ninhydrin. Der Destillationsrückstand wog nach zweimaligem Nachdestillieren von je 1 ccm Benzol 1.44 g (7.0 mMol *N*-TFA-Alanylchlorid \approx 70% d. Th.). Verlust 30%.

b) *N*-Trifluoracetyl-DL-alanin-dicyclohexylaminsalz: 1.3 g *N*-TFA-Alanin und 1.27 g Dicyclohexylamin wurden in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst.

c) Beim Zusammengeben der Lösung des Säurechlorids in Tetrahydrofuran und des Salzes nach b) fielen 1.51 g Dicyclohexylamin-hydrochlorid (99% d. Th.) aus. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. (Badtemp. 30°) abdestilliert. Durch Verseifung mit 10 ccm 1*n*-NaOH und Rücktitration mit $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 zeigte sich, daß im Destillat 37.4% an Azlacton II enthalten waren. Der Destillationsrückstand wurde mit wenig Benzol zur Krist. gebracht: 1.56 g. Durch Waschen mit Wasser wurde *N*-TFA-Alanin abgetrennt. 0.58 g (23.5% d. Th.) an *N*-TFA-Alanin-anhydrid hinterblieben nach dem Trocknen über Diphosphorpentoxyd. Das mit Wasser ausgezogene *N*-TFA-Alanin wurde mit 0.1 *n* NaOH titrimetrisch bestimmt: 0.98 g (37.7% d. Th.). Es wurden somit 98.6% des eingesetzten *N*-TFA-Alanylchlorids erfaßt.

Das *symm.* *N*-TFA-Alanin-anhydrid wurde zur Analyse mit Äther gewaschen und im Exsiccator über Paraffinschnitzeln und Calciumchlorid getrocknet. Schmp. 132° (Zers.). Es enthält noch geringe Mengen Dicyclohexylamin-hydrochlorid.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_2\text{F}_6$ (352.2) Ber. C 34.10 H 2.86 N 7.95 Gef. C 34.63 H 3.36 N 7.87

2. Umsetzungen mit *symm.* *N*-Trifluoracetyl-alanin-anhydrid

a) *N*-Trifluoracetyl-DL-alanin-anilid: 70 mg des Anhydrids ergaben beim Erhitzen mit 0.5 g Anilin und Eingießen in 5 ccm 1*n*HCl 50 mg (96% d. Th.) *N*-TFA-Alanin-anilid nach Umkrist. aus Benzol. Schmp. und Misch-Schmp. 169–170°³).

b) *N*-Trifluoracetyl-DL-alanyl-glycin-äthylester: 70 mg des Anhydrids mit einem Überschuß an Glycin-äthylester erhitzt, lieferte 52 mg *N*-TFA-Alanyl-glycin-äthylester. Schmp. und Misch-Schmp. 115–116³⁾.

3. 2-Trifluormethyl-4-methyl-oxazol-5) (II)

a) Aus *N*-Trifluoracetyl-alanyl-chlorid: 1.85 g *N*-TFA-Alanin wurden mit 1.8 g Thionylchlorid in das *N*-TFA-Alanyl-chlorid verwandelt. Bei dem Erhitzen im Destillationskolben setzte bei 150° Badtemperatur heftige Chlorwasserstoffentwicklung ein. Die Temp. wurde bis auf 190° gesteigert, wobei mit dem Sdp. 143° das Azlacton übergang. Durch zweimaliges Destillieren i. Vak. unter Zusatz von etwas Trioctylamin wurde es frei von HCl gewonnen. Ausb. 1.46 g (81% d. Th.). Sdp.₇₆₀ 143°; Sdp.₁₂ 42–43°. $C_7H_4O_2NF_3$ (167.1) Ber. C 35.93 H 2.42 Gef. C 36.40 H 2.60

b) Aus Alanin mit Trifluoressigsäure-anhydrid: 0.98 g DL-Alanin und 3.4 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid wurden 2 Stdn. auf 140° erhitzt. Durch Vak.-Destillation und erneutes Destillieren der Azlacton-Fraktion unter Zusatz von einigen Tropfen Trioctylamin erhielt man 1.25 g (87.7% d. Th.) Azlacton vom gleichen Sdp. wie unter a) angegeben.

4. 2-Trifluormethyl-4-isopropyl-oxazol-5): 1.17 g DL-Valin (10 mMol) und 3.1 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid (21 mMol) wurden unter Rückfluß auf 140° erhitzt. Durch Vakuumdest. trennte man das Azlacton ab, das durch erneute Vakuumdest. unter Zusatz von einigen Tropfen Trioctylamin frei von Trifluoressigsäure erhalten wurde. Ausb. 1.60 g (82% d. Th.). Sdp.₁₆ 52–53°.

$C_7H_8O_2NF_3$ (195.1) Ber. C 43.08 H 4.13 Neutral-Äquiv. 195
Gef. C 42.75 H 4.25 „ „ 196

5. *N*-Trifluoracetyl-DL-valin-anilid: 0.195 g 2-Trifluormethyl-4-isopropyl-oxazol-5) wurden 0.13 g Anilin erwärmt. Nach dem Eingießen in 10 ccm 2*n* HCl und Umkristallisieren aus wäbr. Alkohol lagen 0.24 g (82% d. Th.) *N*-TFA-DL-Valin-anilid vor, feine, farblose verfilzte Nadeln. Schmp. 194–194.5°

$C_{13}H_{15}O_2N_2F_3$ (288.3) Ber. C 54.15 H 5.25 Gef. C 53.75 H 5.29

6. *N*-Trifluoracetyl-DL-valyl-glycin-äthylester: 0.195 g 2-Trifluormethyl-4-isopropyl-oxazol-5) wurden zur Lösg. von 0.12 g Glycin-äthylester in Benzol gegeben. Nach einiger Zeit fielen farblose Nadeln aus, die aus Benzol umkristallisiert wurden. Ausb. 0.249 g (76.5% d. Th.) *N*-TFA-DL-Valyl-glycin-äthylester, Schmp. 114–145°.

$C_{11}H_{17}O_4N_2F_2$ (298.3) Ber. C 44.27 H 5.74 Gef. C 43.97 H 5.75

7. Vergebliche Versuche zur Darstellung von 2-Trifluormethyl-oxazol-5)

a) Beim Erhitzen von Glycin mit 2 Moll. Trifluoressigsäure-anhydrid im Ölbad unter Rückfluß bis 170° Badtemperatur bildete sich nur *symm.* *N*-TFA-Glycinanhydrid.

b) Der Versuch, das gesuchte Azlacton durch Erhitzen von Glycin mit 2 Moll. Trifluoressigsäure-anhydrid im Bombenrohr auf 170° zu gewinnen, führte zu *symm.* *N*-TFA-Glycin-anhydrid, *N*-TFA-Glycin und einem zähen Harz, das vielleicht durch Polymerisation des intermediär gebildeten Azlactons entstanden ist.

c) Bei der trockenen Destillation des *symm.* *N*-TFA-Glycin-anhydrids trat Zersetzung unter Bildung von *N*-TFA-Glycin, Trifluoressigsäure-anhydrid und Diketopiperazin ein.

d) Wurde *N*-TFA-Glycylchlorid unter Normaldruck destilliert, so entwickelte sich bei 150° Badtemperatur Chlorwasserstoff. Es ging jedoch keine Flüssigkeit über. Im Destillationskolben hinterblieb ein schwarzer zäher Rückstand.

e) Bei der Destillation von *N*-TFA-Glycylchlorid ging unter 16 Torr zwischen 75 und 78° eine Flüssigkeit in die mit Trockeneis-Aceton gekühlte Vorlage über, die sich als das unveränderte Säurechlorid erwies: Es lieferte nach nochmaliger Destillation unter Zusatz von wenig Trioctylamin in fast quant. Ausbeute *N*-TFA-Glycyl-glycin-äthylester und Glycin-äthylester-hydrochlorid.