

Friedrich Weygand, Klaus Burger und Karl Engelhardt

2.2-Bis-trifluormethyl-oxazolidone-(5)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 8. November 1965)

Durch Umsetzung von 26 α -Aminosäuren, α -Iminosäuren und Derivaten trifunktioneller α -Aminosäuren mit Hexafluoraceton, vorzugsweise in Dimethylsulfoxyd, wurden die entsprechend substituierten 2.2-Bis-trifluormethyl-oxazolidone-(5) z. T. in hervorragenden Ausbeuten gewonnen. Die Oxazolidone aus α -Monoamino-monocarbonsäuren sind schon bei 80° gaschromatographierbar. Peptidsynthesen mit den Oxazolidonen sind möglich.

Oxazolidone-(5) sind erst in neuerer Zeit eingehender bearbeitet worden. Die Darstellung des 3-Benzoyl-oxazolidons-(5) aus Hippursäure und Formaldehyd mit konz. Schwefelsäure wurde erstmals in Patenten beschrieben¹⁾. Eine allgemeine Methode für die Synthese von *N*-Acyl-oxazolidonen fand man in der Umsetzung Schiffscher Basen der Calcium- oder Bariumsalze von α -Aminosäuren mit Carbonsäureanhydriden oder Säurechloriden²⁻⁴⁾. Ferner wurde aus Phenacetursäure mit Acetanhydrid neben Phenacetursäureanhydrid das 2-Benzyliden-3-acetyl-oxazolidon-(5) erhalten^{5,6)}. Die Umsetzung von *N*-TFA-Glycin mit Benzaldehyd und Trifluoressigsäureanhydrid lieferte das 2-Phenyl-3-trifluoracetyl-oxazolidon-(5)^{7,8)}, mit dem erstmals eine Peptidsynthese mit einem Oxazolidon ausgeführt wurde⁸⁾. In der Folgezeit bemühten sich zahlreiche Autoren um die Synthese dieser Verbindungsklasse und ihre Verwendung zu Peptidsynthesen.

Dane und Mitarbb.⁹⁾ erhielten Oxazolidone-(5) aus α -Aminosäuren durch Umsetzung mit Chloral in z. T. guten Ausbeuten. Ben-Ishai¹⁰⁾ setzte Hippursäure, Phenacetursäure und einige Benzyloxycarbonyl-aminosäuren mit Paraformaldehyd in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure erfolgreich um. Auch Micheel und Mitarbb.¹¹⁾ stellten analog

- 1) Chem. Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering), Dtsch. Reichs-Pat. 148 669, C. 1904 I, 411; Dtsch. Reichs-Pat. 153 860, C. 1904 II, 678 und Dtsch. Reichs-Pat. 163 238, C. 1905 II, 1301.
- 2) H. Scheibler und P. Baumgarten, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 1358 (1922).
- 3) M. Bergmann, H. Enßlin und L. Zervas, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 1034 (1925).
- 4) J. W. Cornforth und R. H. Cornforth, J. chem. Soc. [London] 1947, 96; Chemistry of Penicilline, S. 688–848, Princeton University Press, Princeton 1949.
- 5) I. T. Strukov, J. allg. Chem. (russ.) 23, 438 (1953), C. A. 48, 3962e (1954).
- 6) S. I. Lur'e, E. S. Chaman und M. M. Shemyakin, J. allg. Chem. (russ.) 25, 1799 (1955), C. A. 50, 7104 a (1956).
- 7) F. Weygand und E. Leising, Chem. Ber. 87, 248 (1954).
- 8) F. Weygand und M. Reiher, Chem. Ber. 88, 30 (1955).
- 9) E. Dane, R. Heiss und H. Schäfer, Angew. Chem. 71, 339 (1959).
- 10) D. Ben-Ishai, J. Amer. chem. Soc. 79, 5736 (1957).
- 11) F. Micheel und S. Thomas, Chem. Ber. 90, 2906 (1957); F. Micheel und H. Haneke, ebenda 92, 309 (1959); F. Micheel und W. Meckstroth, ebenda 92, 1675 (1959); F. Micheel und H. Haneke, ebenda 95, 1009 (1962).

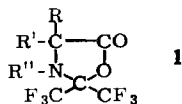
gebaute Verbindungen aus *N*-Tosyl- und *N*-Benzyloxycarbonyl-aminosäuren mit Formaldehyd, Acetaldehyd, Benzaldehyd und Chloral in Gegenwart von Thionylchlorid, *p*-Toluolsulfonsäure und anderen wasserabspaltenden Mitteln her. Ebenso gewannen *Rudinger* und *Farkasova*¹²⁾ einige solcher Oxazolidone.

1960 erwähnten *Simmons* und *Wiley*¹³⁾ bei ihren Untersuchungen über die Reaktionen hochfluorierter Acetone die Darstellung von 4-Methyl-2.2-bis-chlordifluormethyl-oxazolidon-(5) aus DL-Alanin. Eine Reihe analog gebauter Verbindungen wurde von uns aus α -Aminosäuren gewonnen (s. Tab. 1).

Eine Modifikation der Methode von *Scheibler*²⁾ stellt die Acylierung von *N*-Arylidenverbindungen der α -Aminosäuren mit *Z*- bzw. Phth-Glycinchlorid zu 2-Aryl-3-*Z*-(bzw. 3-Phth)-4-alkyl-oxazolidonen-(5) dar¹⁴⁾.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß die 2.2-Bis-chlordifluormethyl-oxazolidone-(5) zwar gaschromatographierbare Derivate von α -Aminosäuren sind, sich aber wegen der im allgemeinen mäßigen Ausbeuten bei ihrer Herstellung zur quantitativen Bestimmung von α -Aminosäuren nicht eignen, haben wir die Umsetzungen des gegenüber 1.3-Dichlor-1.1.3.3-tetrafluor-aceton noch reaktionsfähigeren Hexafluor-acetons mit α -Aminosäuren, α -Iminosäuren und Derivaten der trifunktionellen α -Aminosäuren eingehend untersucht.

Aus der Tab. 2 ergibt sich, daß die Darstellung der 2.2-Bis-trifluormethyl-oxazolidone-(5) (**1**) in z. T. ganz hervorragenden Ausbeuten gelingt. Sie sind farblose Flüssigkeiten oder krist. Substanzen, die einen charakteristischen, oft stechenden Geruch besitzen. Einige, wie die von Glycin oder Alanin abgeleiteten, sind nur in der Kühltruhe (-20°) längere Zeit haltbar.



Lediglich aus Cystein und Cystin gelang die Herstellung der entsprechenden Oxazolidone infolge der Schwerlöslichkeit dieser Verbindungen bisher nicht. Ebenso setzte sich Lanthionin nicht um. Aus Asparaginsäure entsteht ein bisher nicht aufgetrenntes Gemisch.

Die 2.2-Bis-trifluormethyl-oxazolidone-(5) der α -Monoamino-monocarbonsäuren lassen sich infolge ihrer relativ hohen Dampfdrucke schon ab 80° Säulentemperatur gaschromatographieren, wie die Abbild. (S. 1466) zeigt. Von den entsprechenden Derivaten des DL-Isoleucins und des DL-allo-Isoleucins kristallisiert das letztere und kann durch Kristallisation aus Petroläther (Tiefkühlung) von dem des DL-Isoleucins leicht abgetrennt werden. Nach 2maligem Umkristallisieren enthielt das allo-Isoleucinderivat nur noch eine Spur des Isoleucinderivates, wie durch Gaschromatographie festgestellt wurde¹⁵⁾.

¹²⁾ *J. Rudinger* und *H. Farkasova*, Collect. czechoslov. chem. Commun. **28**, 2941 (1963), C. A. **60**, 5629 g (1964).

¹³⁾ *H. E. Simmons* und *D. W. Wiley*, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2288 (1960).

¹⁴⁾ *R. G. Hiskey* und *J. M. Jung*, J. Amer. chem. Soc. **85**, 578 (1963).

¹⁵⁾ Die gaschromatographische Trennbarkeit der 2.2-Bis-trifluormethyl-oxazolidone-(5) von L-Isoleucin und D-allo-Isoleucin wurde bei Racemisierungsuntersuchungen in der Peptidchemie verwendet (*F. Weygand*, *W. König*, *A. Prox* und *K. Burger*, Chem. Ber. **99**, 1443 (1966); *F. Weygand*, *A. Prox* und *W. König*, Chem. Ber. **99**, 1446 (1966)).

Tab. 1. Aus α -Aminosäuren und α -Iminosäuren mit symm. Dichlortetrafluoracetone dargestellte 2,2-Bis-chlordifluormethyl-oxazolidone-(5)

Nr.	Eingesetzte Aminosäure	2,2-Bis-chlor-difluormethyl-oxazolidon-(5)	% Ausb. (Lösungsmittel) ^{a)}	Sdp./Torr Schmp.	$[\alpha]_{546}^{20}$	c in absol. Äther	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
1	L-Alanin	4-Methyl	53 (DMS)	94—97°/15	—26.6°	1.3	DL-Verbindung bereits beschrieben ¹³⁾	
2	DL- α -Amino-isobuttersäure	4,4-Dimethyl	62 (DMF)	101—103°/12	—	—	C ₇ H ₇ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (284.1)	Ber. 29.60 2.49 4.93 Gef. 29.38 2.89 3.99
3	L-Valin	4-Isopropyl	56 (DMF)	83—85°/14	—	—	C ₈ H ₉ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (298.1)	Ber. 32.22 3.05 4.69 Gef. 31.40 4.64 4.08
4	DL-Norvalin	4-n-Propyl	38 (DMS)	61—63°/0.1	—	—	C ₈ H ₉ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (298.1)	Ber. 32.22 3.05 4.69 Gef. 32.12 3.40 4.39
5	L-Leucin	4-Isobutyl	42 (DMF)	70—73°/0.3	+16.6°	2.5	C ₉ H ₁₁ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (312.1)	Ber. 34.63 3.54 4.49 Gef. 34.94 3.75 4.51
6	L-Isoleucin	4-(+)-[α -Methyl-propyl]	58 (DMF)	116—118°/12 37°	+35.2°	2.2	C ₉ H ₁₁ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (312.1)	Ber. 34.63 3.54 4.49 Gef. 34.17 4.27 5.73
7	DL-Norleucin	4-n-Butyl	100 (DMS)	110—114°/12 45—47°	—	—	C ₉ H ₁₁ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (312.1)	Ber. 34.63 3.54 4.49 Gef. 34.64 3.55 4.15
8	L-Prolin	3,4-Tri-methylen	42 (DMF)	90°/0.1 (teilw. Zers.)	—2.0°	2.6	C ₈ H ₇ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (296.1)	Ber. 32.45 2.38 4.73 Gef. 32.35 2.37 5.14
9	L-Phenylalanin	4-Benzyl	66 (DMS)	119—120°/0.7 72—74°	—36.1°	2.8	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (346.1)	Ber. 41.64 2.63 4.05 Gef. 41.63 2.69 4.07
10	DL-Serin	4-Hydroxy-methyl	33 (DMF)	81—83°	—	—	C ₆ H ₅ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (270.0)	Ber. 25.20 1.97 4.90 Gef. 25.56 1.97 4.79
11	DL-Threonin	4-[α -Hydroxy-äthyl]	90 (DMF)	84—86°	—	—	C ₇ H ₇ Cl ₂ F ₄ NO ₃ (300.0)	Ber. 28.02 2.35 4.67 Gef. 28.34 2.66 4.68
12	Sarkosin	3-Methyl	57 (DMS)	79—81°/12	—	—	C ₆ H ₅ Cl ₂ F ₄ NO ₂ (270.0)	Ber. 26.69 1.87 5.19 Gef. 26.52 2.14 4.30

a) DMF = Dimethylformamid; DMS = Dimethylsulfoxyd. Die Verbindungen Nr. 7 und 9 wurden aus Petroläther, 11 aus Wasser umkristallisiert.

Tab. 2. Aus α -Aminosäuren und α -Iminosäuren mit Hexafluoroacetone dargestellte 2,2-Bis-trifluormethyl-oxazolidone-(5)

Nr.	Eingesetzte Aminosäure	2,2-Bis-trifluor-methyl-oxazolidon-(5)	% Ausb.	Sdp./Torr Schmp.	[α] _D ²⁰	c in THF	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			IR C=O cm ⁻¹
								C	H	N	
1	Glycin	—	51	61°/14	—	—	C ₈ H ₅ F ₆ NO ₂ (223.1)	Ber. 26.92 Gef. 26.91	1.35 1.35	6.28 6.21	1825 (Film)
2	L-Alanin	4-Methyl	98	54°/12	+19.4°	2.1	C ₆ H ₅ F ₆ NO ₂ (237.1)	Ber. 30.39 Gef. 30.43	2.13 2.16	5.91 5.95	1823 (Film)
3	DL- α -Aminobuttersäure	4-Äthyl	96	65°/12	—	—	C ₇ H ₇ F ₆ NO ₂ (251.1)	Ber. 33.48 Gef. 33.77	2.81 2.71	5.58 5.78	1825 (Film)
4	α -Amino-isobuttersäure	4,4-Dimethyl	93	56°/14 38—40°	—	—	C ₇ H ₇ F ₆ NO ₂ (251.1)	Ber. 33.48 Gef. 33.55	2.81 2.89	5.58 5.73	1828 (in CCl ₄)
5	DL-Norvalin	4-n-Propyl	98	75°/12	—	—	C ₈ H ₉ F ₆ NO ₂ (265.2)	Ber. 36.24 Gef. 36.23	3.42 3.50	5.28 5.59	1818 (Film)
6	L-Valin	4-Isopropyl	98	74°/14	+4.8°	2	C ₈ H ₉ F ₆ NO ₂ (265.2)	Ber. 36.24 Gef. 36.50	3.42 3.38	5.28 5.55	1823 (Film)
7	DL-Norleucin	4-n-Butyl	97	45°/0.2	—	—	C ₉ H ₁₁ F ₆ NO ₂ (279.2)	Ber. 38.72 Gef. 38.84	3.97 4.11	5.02 5.01	1821 (Film)
8	L-Isoleucin	4-(+)-[α -Methyl-propyl]	96	83°/13	+9.7°	2	C ₉ H ₁₁ F ₆ NO ₂ (279.2)	Ber. 38.72 Gef. 38.60	3.97 4.15	5.02 5.00	1821 (Film)
9	DL-allo-Isoleucin ^{a)}	4-DL-[α -Methyl-propyl]	95	40—42° ^{b)}	—	—	C ₉ H ₁₁ F ₆ NO ₂ (279.2)	Ber. 38.72 Gef. 38.82	3.97 3.96	5.02 4.99	1812 (KBr)
10	L-Leucin	4-Isobutyl	95	85°/15 34—35°	+5.2°	2	C ₉ H ₁₁ F ₆ NO ₂ (279.2)	Ber. 38.72 Gef. 38.98	3.97 4.03	5.02 5.07	1818 (in CCl ₄)
11	L-Methionin	4-[β -Methylmercapto-äthyl]	99	65—66°/0.2	—	—	C ₈ H ₉ F ₆ NO ₂ S (297.2)	Ber. 32.33 Gef. 32.40	3.06 3.14	4.71 4.64	1828 (Film)
12	DL-Phenylglycin	4-Phenyl	95	72°/0.3	—	—	C ₁₁ H ₇ F ₆ NO ₂ (299.2)	Ber. 44.16 Gef. 44.06	2.36 2.41	4.68 4.64	1825 (Film)
13	L-Phenylalanin	4-Benzyl	91	53—54° ^{c)}	-40.8°	6.1	C ₁₂ H ₉ F ₆ NO ₂ (313.2)	Ber. 46.02 Gef. 46.06	2.90 2.87	4.47 4.53	1820 (KBr)
14	p-Chlor-DL-phenylalanin	4-[p-Chlor-benzyl]	88	39—40° ^{c)}	—	—	C ₁₂ H ₉ ClF ₆ NO ₂ (347.6)	Ber. 41.46 Gef. 41.49	2.32 2.39	4.03 3.85	1808 (KBr)

15	L-Prolin	3,4-Trimethylen	95	81°/17	—	—	C ₈ H ₇ F ₆ NO ₂ (263.2)	Ber. 36.51 2.68 5.32 Gef. 36.57 2.85 5.52	1821 (Film)
16	Sarkosin	3-Methyl	85	84°/72—74	—	—	C ₆ H ₅ F ₆ NO ₂ (237.1)	Ber. 30.39 2.13 5.91 Gef. 30.48 2.11 5.89	1843 (Film)
17	N-Methyl-L-alanin	3,4-Dimethyl	84	88°/80	—	—	C ₇ H ₇ F ₆ NO ₂ (251.1)	Ber. 33.48 2.81 5.58 Gef. 33.61 2.97 5.56	1833 (Film)
18	L-Serin	4-Hydroxy-methyl	82	—	—2.2°	2	C ₆ H ₅ F ₆ NO ₃ (253.1)	Ber. 28.47 1.99 5.53 Gef. 28.56 2.01 5.41	1817 (KBr)
19	L-Threonin	4-[α-Hydroxy-äthyl]	60	—	—7.5°	2	C ₇ H ₇ F ₆ NO ₃ (267.1)	Ber. 31.47 2.64 5.24 Gef. 31.21 2.47 5.20	1830 (KBr)
20	L-Tyrosin	4-[p-Hydroxy-benzyl]	64	—	—42.0°	2	C ₁₂ H ₉ F ₆ NO ₃ (329.2)	Ber. 43.78 2.75 4.25 Gef. 44.13 2.61 3.94	1808 (KBr)
21	L-Asparaginsäure-4-methylester	4-[Methoxycarbonyl-methyl]	91	—	—12.2°	2	C ₈ H ₇ F ₆ NO ₄ (295.1)	Ber. 32.55 2.39 4.75 Gef. 32.74 2.34 4.59	1826 (KBr)
22	L-Glutaminsäure	4-[β-Carboxy-äthyl]	68	—	+8.5°	2	C ₈ H ₇ F ₆ NO ₄ (295.1)	Ber. 32.55 2.39 4.75 Gef. 32.36 2.40 4.88	1815 (KBr)
23	L-Glutaminsäure-5-methylester ^{f)}	4-[β-Methoxycarbonyl-äthyl]	100	—	+7.5°	2	C ₉ H ₉ F ₆ NO ₄ (309.2)	Ber. 34.96 2.93 4.53 Gef. 35.14 2.99 4.55	1815 (KBr)
24	DL-Tryptophan	4-Sketyl	57	—	—	—	C ₁₄ H ₁₀ F ₆ N ₂ O ₂ (352.3)	Ber. 47.74 2.86 7.95 Gef. 47.67 2.93 7.87	1805 (KBr)
25	Nitro-L-arginin	4-[γ-(N'-Nitro-guanidino)-propyl]	77	—	—	—	C ₉ H ₁₁ F ₆ N ₅ O ₄ (367.2)	Ber. 29.44 3.02 19.07 Gef. 29.60 3.10 19.10	1828 (KBr)
26	δ-N-TFA-L-Ornithin	4-[N-TFA-γ-Amino-propyl]	82	—	+7.4°	2	C ₁₀ H ₉ F ₆ N ₂ O ₃ (376.2)	Ber. 31.93 2.41 7.44 Gef. 31.86 2.48 7.11	1818 (KBr)

a) Es wurde ein Gemisch aus DL-Isoleucin und DL-allo-Isoleucin (19 : 81) eingesetzt. Die Ausb. bezieht sich auf das Gemisch. Das DL-Isoleucinderivat wurde durch Krist. abgetrennt.

b) Aus Petroläther (Kältebad).

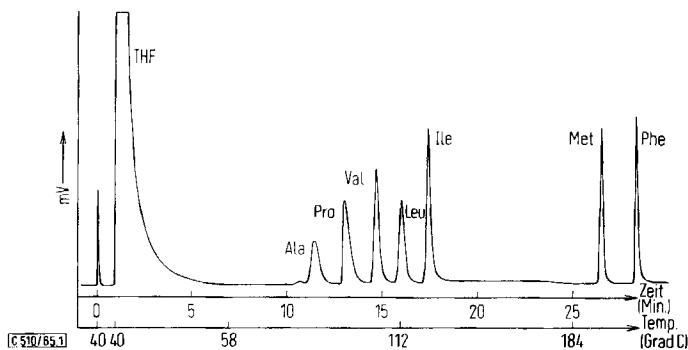
c) Aus n-Hexan (Eisbad).

d) Aus CCl₄.

e) Aus Chloroform.

f) Aus Nr. 22 mit Diazomethan in Äther.

g) Aus Essigester/Petroläther.



Trennung von 2.2-Bis-trifluormethyl-oxazolidonen-(5).

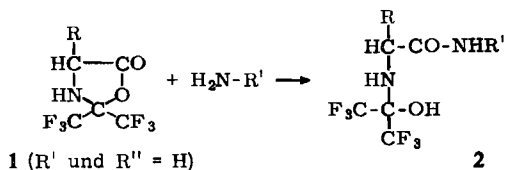
Aufgegebene Menge: 0.4 μ l (in THF); 2 m $\frac{1}{8}$ -Zoll-Stahlsäule mit 3% Carbowax 20 M + 1.5 m $\frac{1}{8}$ -Zoll-Stahlsäule mit 5% SE-30; Durchflußgeschwindigkeit 30 Nml He/Min.; FID;

Starttemperatur 40°; Programmstart bei Erscheinen der THF-Bande;

6 Min. 3°/Min. 40–58°, 9 Min. 6°/Min. 58–112°, 9 Min. 8°/Min. 112–184°.

Endtemperatur 184° isotherm

Die Hydrolyse der 2.2-Bis-trifluormethyl-oxazolidone-(5) mit verd. Säuren (z. B. mehrstdg. Kochen mit verd. Essigsäure) liefert die Ausgangsaminosäuren zurück. Von größerem Interesse ist die Aminolyse der Verbindungen, zumal sie eine aktivierte Carboxylgruppe sowie ein nicht mehr nucleophiles N-Atom besitzen. Sie ähneln hierin den *N*-Carbonsäureanhydriden der α -Aminosäuren, die allerdings nach der Umsetzung mit Aminen leicht Kohlendioxyd abspalten und daher für gezielte Peptidsynthesen nur von geringem Wert sind. Bei unseren Verbindungen sollten die primär entstehenden Amino-acetale (2) beständiger sein.



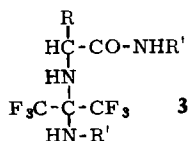
Die noch nicht abgeschlossenen Versuche über die Aminolyse ergaben bisher, daß z. B. die Umsetzung der 4-Benzylverbindung (1, R' und R'' = H), erhalten aus *L*-Phenylalanin, bei Umsetzung mit Benzylamin im Molverhältnis 1.5 : 1 (16 Std. bei 20° in Benzol) 98% an *L*-Phenylalanin-benzylamid ergab. Hierbei wurde das Benzylamid mit verd. Salzsäure der benzolischen Lösung entzogen, wobei gleichzeitig Hexafluoraceton-hydrat abgespalten wird. Unter denselben Bedingungen betrug die Ausb. nach 40 Min. bereits 82%.

Bei der Umsetzung desselben Oxazolidons mit Glycinamid in Phosphorsäure-tris-dimethylamid und Isopentan wurden 90% *L*-Phe-Gly-NH₂ erhalten¹⁶⁾. Ähnlich hoch lagen die Ausbeuten mit anderen Hexafluoroxazolidonen.

Weniger erfolgreich waren bisher die Umsetzungen mit Aminosäureestern. Hierbei wurden z. B. aus der 4-Isobutylverbindung, hergestellt aus *L*-Leucin, bei der Umsetzung

¹⁶⁾ Diese Versuche wurden von Herrn J. Bjarnason ausgeführt.

mit H-L-Leu-OtBu in Benzol nach der Hydrolyse und Umkristallisation nur 56% an L-Leucyl-L-leucin isoliert. Daneben war trotz Anwendung überschüss. Oxazolidons noch unveränderter Aminosäureester vorhanden, und außerdem wurde ein wenig Leu-Leu-Leu chromatographisch nachgewiesen. Wir vermuten daher, daß im Verlaufe der Peptidsynthese, wenn infolge sterischer Hinderung die Umsetzungsgeschwindigkeit des Oxazolidons mit dem Amin kleiner ist als bei sterisch nicht gehinderten Aminen (z. B. Glycinamid), entweder die Schutzgruppe von dem Dipeptidderivat (2) auf den eingesetzten Aminosäureester übergeht oder daß sich unter Wasserabspaltung ein Aminal (3) bildet. Dies würde die Entstehung von geringen Mengen an Tripeptiden und das Übrigbleiben von Ausgangsaminosäureester erklären. Die Untersuchungen werden fortgesetzt.



Die Peptidsynthese über die Oxazolidone verläuft racemisierungsfrei, wie an der Synthese von L-Val-L-Val auf gaschromatographischem Wege demonstriert werden konnte. Keine Spur von diastereoisomerem Dipeptid war aufzufinden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Förderung.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2.2-Bis-chlordifluormethyl-oxazolidone-(5) aus α -Aminosäuren und α -Iminosäuren

In einem mit Rückflußkühler und Calciumchloridrohr versehenen Kolben werden 10 mMol Aminosäure und 20–30 mMol *symm. Dichlortetrafluoracetone* in 10–15 ccm Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxyd umgesetzt. Wird Dimethylformamid verwendet, so löst sich die Amino- oder Iminosäure beim Erwärmen auf 80–90° meist innerhalb 2–4 Stdn. Die Ansätze färben sich dunkel. In Dimethylsulfoxyd erfolgt meist Lösung innerhalb weniger Min. bei Raumtemp. Auch in diesem Falle wird noch 1 1/2–2 Stdn. auf 80–90° erhitzt, wobei die Ansätze hell bleiben.

Nach Verdünnen mit Wasser, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert oder nach Festwerden umkristallisiert. Wird Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel verwendet, so tritt so gut wie kein Vorlauf bei der Destillation auf.

Gaschromatographie

Es wurde eine 1.5 m lange Säule, belegt mit Silicongummi, verwendet. Trägergas Helium, 62.5 Nml/Min.; Einspritzblocktemp. 248°, Wärmeleitfähigkeitsdetektor (400°); Arbeitstemp. 150°, ab Standard (Laurinsäuremethylester) Temperaturprogrammierung, 5°/Min.

2.2-Bis-chlordifluormethyl-oxazolidon-(5) aus	Relative Retention, bez. auf Standard q	2.2-Bis-chlordifluormethyl-oxazolidon-(5) aus	Relative Retention, bez. auf Standard q
Alanin	0.28	Isoleucin	0.84
Valin	0.52	Laurinsäure-methylester (Standard)	1.00
Leucin	0.72	Phenylalanin	1.95

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2.2-Bis-trifluormethyl-oxazolidone-(5)

In einen Rundkolben, der mit einem auf die Flüssigkeitsoberfläche gerichteten Gaseinleitungsrohr und einem Trockeneisrückflußkühler (Gasauslaßrohr mit Quecksilber- oder Schwefelsäureventil zum Abzug) versehen ist, bringt man 20–30 mMol *Aminosäure* und 15–20 ccm trockenes Dimethylsulfoxid. Unter Rühren der Suspension leitet man einen nicht zu schnellen Strom von *Hexafluoraceton* aus einer Stahlflasche ein. In der Regel geht die *Aminosäure* unter gelindem Erwärmen in 20–60 Min. vollständig in Lösung. Bei mehrfunktionellen *Aminosäuren* kann dies länger dauern, bei *Glutaminsäure* ist leichtes Erwärmen vorteilhaft. Sobald alles in Lösung gegangen und *Hexafluoraceton* im Überschuß vorhanden ist (Rückfluß), rührt man noch 3–4 Stdn., bei mehrfunktionellen *Aminosäuren* noch 4–6 Stdn., läßt den Rückflußkühler auf Raumtemp. kommen und das überschüss. *Hexafluoraceton* abdampfen. Es kann in Wasser aufgefangen oder durch Tiefkühlung kondensiert werden. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt mit Methylchlorid ausgezogen. Die vereinigten Methylchloridlösungen werden 2mal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Anschließend erfolgt Vakuumdestillation oder Kristallisation (s. Tab. 2).

L-Phenylalanin-benzylamid: 4.7 g (15 mMol) *L-4-Benzyl-2.2-bis-trifluormethyl-oxazolidon-(5)* und 1.08 g (10 mMol) *Benzylamin* wurden in 10 ccm absol. Benzol 16 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde i. Vak. eingedampft, das zurückbleibende Öl in Essigester gelöst und mit 0.5*n* HCl bis zur bleibenden sauren Reaktion ausgezogen. Die salzsauren Extrakte brachte man mit verd. Natronlauge auf pH 8 und nahm das ausgefallene Öl (beim Reiben Kristallisation) in Essigester auf. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wurde i. Vak. eingedampft. Auf Zusatz von Petroläther erfolgte Kristallisation. Ausb. 2.5 g (98%), Schmp. 66–67° (n-Hexan).

$C_{16}H_{18}N_2O$ (254.3) Ber. C 75.56 H 7.14 N 11.02 Gef. C 75.63 H 7.31 N 10.90

*L-Phenylalanyl-glycinamid-hydrochlorid*¹⁶⁾: 3.13 g (10 mMol) *L-4-Benzyl-2.2-bis-trifluormethyl-oxazolidon-(5)* wurden in 3.5 ccm Phosphorsäure-tris-dimethylamid und 3 ccm Isopentan auf –30° gekühlt. Unter Rühren wurden 0.37 g (5 mMol) *Glycinamid* in 3 ccm Phosphorsäure-tris-dimethylamid schnell zugetropft. Man ließ innerhalb einer Stde. auf Raumtemp. kommen und über Nacht stehen. Nun wurde mit Wasser verdünnt, die äquiv. Menge (5 mMol) verd. Salzsäure zugesetzt und das überschüss. Oxazolidon mit Essigester ausgeschüttelt. Die wäbr. Lösung dampfte man i. Vak. zur Trockne ein und kristallisierte das feste Produkt aus Methanol/Äther um. Ausb. 1.6 g (90%), Schmp. 222°.

$C_{11}H_{16}N_3O_2]Cl$ (257.7) Ber. C 51.72 H 6.25 N 16.31 Gef. C 50.94 H 6.42 N 16.38

L-Leucin-L-leucin: 5.6 g (20 mMol) *L-4-Isobutyl-2.2-bis-trifluormethyl-oxazolidon-(5)* und 1.87 g (10 mMol) *L-Leucin-tert.-butylester* wurden in 3 ccm absol. Benzol 44 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde eingedampft, in Petroläther aufgenommen und die

Petrolätherlösung bis zur bleibenden sauren Reaktion mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Dabei fiel ein in Wasser wie auch in Petroläther unlösliches Öl an, das als Hydrolyseprodukte sowohl Leu-Leu wie auch Leu ergab. Die vereinigten sauren Auszüge wurden auf pH 8 gebracht und mit Essigester ausgeschüttelt. Danach wurde die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft (2 g Öl). Aus der Petrolätherlösung wurden 12.1 mMol des Oxazolidons zurückgewonnen.

Das vorerwähnte Öl wurde in Trifluoressigsäure 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, worauf i. Vak. eingedampft wurde. Den Rückstand löste man in Wasser und brachte mit Amberlite IR 4B auf pH 6.5. Nach dem Eindampfen kristallisierte das Peptid. Es wurde aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Die 1. Frakt. wurde nochmals aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.68 g (25%), Schmp. 255–257°, $[\alpha]_{546}^{22}$: -13.7° ($c = 3.6$, in 1 *n* NaOH), Lit.¹⁷⁾: -13.4 bis -13.7° . 2. Frakt. 0.77 g (31%), noch etwas Leucin und Leucyl-leucyl-leucin enthaltend.

¹⁷⁾ H. B. Milne und C.-H. Peng, J. Amer. chem. Soc. **79**, 639 (1957); F. H. Carpenter und D. T. Gish, ebenda **74**, 3818 (1952); E. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 2893 (1906).