

Friedrich Weygand, Wolfgang Steglich, Alfred Maierhofer und
Ferdinand Fraunberger

N-Acyl-trihalogenacetaldimine als reaktive Zwischenstufen bei Eliminierungs-
Additions-Reaktionen, VI¹⁾

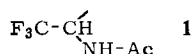
Austausch der Trifluoracetoxygruppe gegen nucleophile Reste bei 2.2.2-Trifluor-1-trifluoracetoxy-*N*-acyl-äthylaminen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 21. Juni 1967)

2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-*N*-acyl-äthylamine **2** liefern mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin 2.2.2-Trifluor-1-trifluoracetoxy-*N*-acyl-äthylamine **3**, die mit Nucleophilen unter Austausch des Trifluoracetoxyrestes reagieren. Dies dient zur Herstellung von 1-substituierten 2.2.2-Trifluor-äthylaminen, die am Stickstoff einen säureempfindlichen Acylrest, wie den tert.-Butyloxycarbonyl- oder den *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-Rest tragen.

2.2.2-Trifluor-1-acylamino-äthyl-Reste (Acyl-TF-Reste*), **1** mit leicht abspaltbaren Acylgruppen sind zum reversiblen Schutz von OH-, SH- und NH-Funktionen geeignet¹⁻³⁾. Während der *Z*-TF-Rest durch Behandeln der zu schützenden Verbindung



mit 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-benzyloxycarbonyl-äthylamin⁴⁾ in Gegenwart von tert. Basen leicht einzuführen ist, stößt diese Methode beim tert.-Butyloxycarbonyl-TF- und *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-TF-Rest auf Schwierigkeiten, weil die entsprechenden Chlorverbindungen aus den 2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-*N*-acyl-äthylaminen (**2**) mit PCl_5 nicht zugänglich sind.

Wir überführten daher die Hydroxyverbindungen **2** mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin in 2.2.2-Trifluor-1-trifluoracetoxy-*N*-acyl-äthylamine (**3**),

*) Abkürzungen: *Z*-TF = 2.2.2-Trifluor-1-benzyloxycarbonylamino-äthyl-; *Z*(OMe)-TF = 2.2.2-Trifluor-1-*p*-methoxybenzyloxycarbonylamino-äthyl-; Boc-TF = 2.2.2-Trifluor-1-tert.-butyloxycarbonylamino-äthyl-.

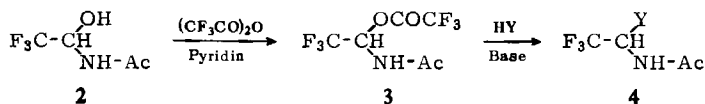
1) V. Mittel.: F. Weygand, W. Steglich und P. Pietta, Tetrahedron Letters [London] 1966, 3751.

2) F. Weygand, W. Steglich und P. Pietta, Chem. Ber. 100, 3841 (1967), nachstehend.

3) F. Weygand, W. Steglich, F. Fraunberger, P. Pietta und J. Schmid, Chem. Ber., in Vorbereitung.

4) F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer und W. Oettmeier, Chem. Ber. 59, 1944 (1966).

die ohne Isolierung mit verschiedenen Nucleophilen weiter umgesetzt wurden. Ähnlich wie bei den entsprechenden Chloriden⁴⁾ und Sulfonen^{5,6)} wird dabei der Trifluoracetoxyrest gegen das Nucleophil ausgetauscht:



Da in dieser Reaktionsfolge keine freie Säure auftritt, können *N*-tert.-Butyloxy-carbonyl- und *N*-*p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-Derivate hergestellt werden. Die Tabelle gibt einen Überblick über die erhaltenen Verbindungen.

Reaktionen von 2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-*N*-acyl-äthylaminen **2** mit nucleophilen Reagentien unter intermediärer Bildung der Trifluoracetate **3**

Nr.	2 , Ac =	Nucleophil	Produkt	Ausb. (%)
1	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	CH ₃ OH/Pyridin	$\text{F}_3\text{C}-\underset{\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3-(p)}{\overset{\text{OCH}_3}{\text{C}}}\text{H}$	70
2	tert.-C ₄ H ₉ OCO-	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄ SH/Pyridin	$\text{F}_3\text{C}-\underset{\text{NHCO}_2-\text{tert.-C}_4\text{H}_9}{\overset{\text{SC}_6\text{H}_4-\text{NO}_2-(p)}{\text{C}}}\text{H}$	86
3	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	C ₂ H ₅ SH/Pyridin	$\text{F}_3\text{C}-\underset{\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3-(p)}{\overset{\text{SC}_2\text{H}_5}{\text{C}}}\text{H}$	88
4	tert.-C ₄ H ₉ OCO-	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	$\text{F}_3\text{C}-\underset{\text{NHCO}_2-\text{tert.-C}_4\text{H}_9}{\overset{\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}}\text{H}$	87
5	C ₆ H ₅ CO-	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	$\text{F}_3\text{C}-\underset{\text{NHCOC}_6\text{H}_5}{\overset{\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}}\text{H}$	Lit. ⁵⁾ : 81

Die 2.2.2-Trifluor-1-trifluoracetoxy-*N*-acyl-äthylamine **3** wurden im Falle der *N*-Benzoyl- und *N*-Benzyloxycarbonyl-Verbindungen isoliert. Sie spalten beim Stehenlassen an der Luft Trifluoressigsäure ab und zeichnen sich im IR-Spektrum (KBr) durch eine charakteristische Esterbande bei ca. 1810/cm aus.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe und der Stiftung Volkswagenwerk für die Förderung der Arbeiten auf fluororganischem Gebiet.

Beschreibung der Versuche

Carbaminsäure-p-methoxybenzylester: 10.0 g *Phenyl-p-methoxybenzyl-carbonat* wurden in Methanol durch Einleiten von *Ammoniak* bis zur Sättigung umgesetzt. Nach 2 Stdn. wurde das Methanol abdestilliert und das gebildete Phenol an der Hochvakuumpumpe entfernt. Aus Chloroform/Petroläther 2 mal umkrist. Ausb. 5.8 g (83%), Schmp. 100°.

C₉H₁₁NO₃ (181.1) Ber. C 59.69 H 6.08 N 7.74 Gef. C 59.98 H 6.12 N 7.70

5) F. Weygand und W. Steglich, Chem. Ber. **98**, 487 (1965).

6) F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel und F. Fraunberger, Chem. Ber. **99**, 1932 (1966).

2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-N-tert.-butyloxycarbonyl-äthylamin: Aus *Carbamidsäure-tert.-butylester*⁷⁾ und gasförmigem *Fluoral* nach der in Lit.⁴⁾ beschriebenen allgemeinen Vorschrift, wobei auf Säurefreiheit zu achten ist. Ausb. 77%, Schmp. 117—118° (Essigester/Petroläther).

$C_7H_{12}F_3NO_3$ (215.2) Ber. C 39.07 H 5.63 N 6.51 Gef. C 39.00 H 5.90 N 6.43

2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-N-p-methoxybenzyloxycarbonyl-äthylamin: Aus *Carbamidsäure-p-methoxybenzylester* wie beim vorigen Beispiel, Ausb. 77%, Schmp. 115° (Essigester/Petroläther).

$C_{11}H_{12}F_3NO_4$ (279.1) Ber. C 47.33 H 4.30 N 5.02 Gef. C 47.29 H 4.41 N 4.81

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der 2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-N-acyl-äthylamine 2 mit Nucleophilen unter intermediärer Bildung der Trifluoracetate 3: 0.01 Mol *2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-N-acyl-äthylamin 2* wird in wasserfreiem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 1.4 ccm *Trifluoressigsäureanhydrid* versetzt. Nach 5 Min. wird das *Nucleophil* (0.01—0.011 Mol, beim Beispiel Nr. 1 ein größerer Überschuß) zugegeben und das Gemisch 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Zur Aufarbeitung wird in Essigester aufgenommen, nacheinander mit wäßriger Citronensäurelösung, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft.

2.2.2-Trifluor-1-methoxy-N-p-methoxybenzyloxycarbonyl-äthylamin: Schmp. 93—96° (aus Petroläther).

$C_{12}H_{14}F_3NO_4$ (293.2) Ber. C 49.15 H 4.81 N 4.78 Gef. C 49.06 H 4.68 N 4.69

2.2.2-Trifluor-1-p-nitrophenylmercapto-N-tert.-butyloxycarbonyl-äthylamin: Schmp. 143 bis 144° (Essigester/Petroläther).

$C_{13}H_{15}F_3N_2O_4S$ (352.3) Ber. C 44.32 H 4.29 N 7.96 Gef. C 44.58 H 4.57 N 7.90

2.2.2-Trifluor-1-äthylmercapto-N-p-methoxybenzyloxycarbonyl-äthylamin: Schmp. 62—63° (CCl₄/Petroläther).

$C_{13}H_{16}F_3NO_3S$ (323.3) Ber. C 48.29 H 4.99 N 4.33 Gef. C 47.95 H 4.96 N 4.14

2.2.2-Trifluor-1-benzylamino-N-tert.-butyloxycarbonyl-äthylamin: Schmp. 76—77° (Petroläther).

$C_{14}H_{19}F_3N_2O_2$ (304.3) Ber. C 55.26 H 6.29 N 9.20 Gef. C 55.07 H 6.49 N 8.88

2.2.2-Trifluor-1-trifluoracetoxy-N-benzoyl-äthylamin: Aus *2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-N-benzoyl-äthylamin*⁴⁾ durch Behandeln mit überschüssigem *Trifluoressigsäureanhydrid*, Verdampfen der Trifluoressigsäure i. Vak. und Umkristallisation aus Benzol/Petroläther. Ausb. 80%, Schmp. 86—87°.

IR (KBr): —NH 3240; —OCOCF₃ 1810; —CONH— 1675, 1525/cm.

$C_{11}H_7F_6NO_3$ (315.1) Ber. C 41.93 H 2.24 N 4.44 Gef. C 41.94 H 2.55 N 4.38

2.2.2-Trifluor-1-trifluoracetoxy-N-benzyloxycarbonyl-äthylamin: Aus *2.2.2-Trifluor-1-hydroxy-N-benzyloxycarbonyl-äthylamin*⁴⁾ wie beim vorigen Beispiel. Ausb. 73%, Schmp. 77—78°.

IR (KBr): —NH 3250; —OCOCF₃ 1800; —CONH— 1720, 1540/cm.

$C_{12}H_9F_6NO_4$ (345.2) Ber. C 41.75 H 2.63 N 4.05 Gef. C 41.88 H 2.80 N 4.38

⁷⁾ B. Loev und M. F. Kormendy, J. org. Chemistry **28**, 3421 (1963); W. M. Kraft und R. M. Herbst, ebenda **10**, 483 (1945). Wir stellten die Verbindung aus Azido-ameisensäure-tert.-butylester und Ammoniak in Methanol her, Ausb. 86%, Schmp. 107°.