

Friedrich Weygand †, Wolfgang Steglich und Walter Oettmeier

Fluorierte Aminosäuren, IV<sup>1)</sup>

## Darstellung von C-Perfluoralkyl-glycinen und 3.3.3-Trichlor-alanin<sup>2)</sup>

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 9. Oktober 1969)



Eine allgemeine Synthese von C-Perfluoralkyl-glycinen **1** wird beschrieben, die über N-Acyl-aldimine **2**, 3-Amino-3-perfluoralkyl-N-acylpropene-(1) **8** und C-Perfluoralkyl-N-acylglycine **9** verläuft. Analog läßt sich auch 3.3.3-Trichlor-alanin (**13**) herstellen.

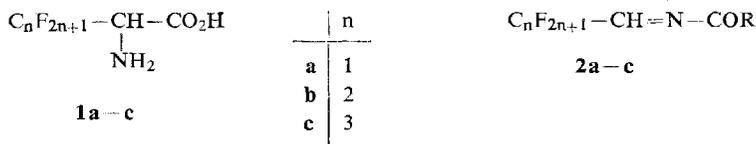
Fluoro Amino Acids, IV<sup>1)</sup>

### Synthesis of C-(Perfluoroalkyl)glycines and 3.3.3-Trichloroalanine<sup>2)</sup>

A general synthesis of C-(perfluoroalkyl)glycines **1** is reported. Intermediates are N-acylaldimines **2**, 3-amino-3-perfluoroalkyl-N-acylprop-1-enes **8** and C-perfluoroalkyl-N-acylglycines **9**. Similarly 3.3.3-trichloroalanine (**13**) was prepared.



Zur Darstellung von C-Perfluoralkyl-glycinen **1** sind die herkömmlichen Aminosäure-Synthesen ungeeignet.



Wie wir fanden, lassen sich diese Verbindungen allgemein darstellen, wenn man N-Acyl-aldimine vom Typ **2**<sup>3)</sup> mit Nucleophilen umsetzt, die in eine Carboxylgruppe verwandelt werden können. Die N-Acyl-aldimine werden dabei meist nicht als solche eingesetzt, sondern *in situ* aus den Halogeniden **3**<sup>3)</sup> oder Sulfonen **7**<sup>4)</sup> hergestellt.

<sup>1)</sup> III. Mittel.: W. Steglich, H.-U. Heining, H. D. Dworschak und F. Weygand, *Angew. Chem.* **79**, 822 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 808 (1967). Als I. Mittel. soll I. c. 2), als II. Mittel. I. c. 9) gelten.

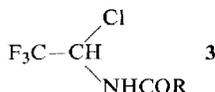
<sup>2)</sup> Vorläufige Mittel.: F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, A. Maierhofer und R. S. Loy, *Angew. Chem.* **78**, 640 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 600 (1966).

<sup>3)</sup> F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer und W. Oettmeier, *Chem. Ber.* **99**, 1944 (1966).

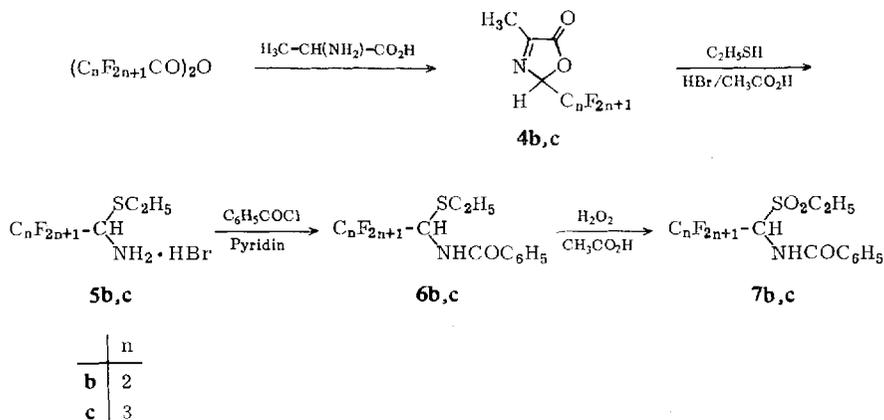
<sup>4)</sup> F. Weygand und W. Steglich, *Chem. Ber.* **98**, 487 (1965).

## A. Darstellung der Ausgangsverbindungen

Die zur Synthese des 3.3.3-Trifluor-alanins (**1a**) benötigten 2.2.2-Trifluor-1-chlor-*N*-acyl-äthylamine **3** sind bekannt<sup>3)</sup>.



Zur Darstellung der höheren Homologen **1b** und **1c** wurden die Sulfone **7** verwendet. Sie sind aus Perfluorcarbonsäureanhydriden über die  $\Delta^3$ -Oxazolone-(5) **4<sup>5-8)</sup>**, Methylamin-hydrobromide **5<sup>6)</sup>** und deren Acyl-Verbindungen **6** zugänglich<sup>4)</sup>:



Während in den NMR-Spektren der Sulfide **6b** und **6c** beide Fluoratome der  $\text{CF}_2$ -Gruppe mit dem benachbarten H-Atom mit  $J = 10$  Hz koppeln, zeigen sie bei den Sulfonen **7b,c** verschiedene Kopplungskonstanten ( $J = 21$  bzw. 3 Hz).

## B. Darstellung der C-Perfluoralkyl-glycine **1**

Die naheliegende Möglichkeit, die Carboxylgruppe durch Anlagerung von Blausäure an **2** mit anschließender Verseifung einzuführen, gelingt nur bei der Trifluormethyl-Verbindung **2a**<sup>9)</sup>. Bei den höheren Homologen tritt selbst unter völliger Vermeidung von Base Fluorwasserstoff-Eliminierung ein.

Frei von dieser Nebenreaktion ist die Umsetzung der *N*-Acyl-aldimine **2** (bzw. der Halogenide **3** oder Sulfone **7**) mit Vinylmagnesiumbromid, bei der Vinyl-Verbindungen vom Typ **8** entstehen<sup>4)</sup>. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Wasser/Aceton unter schwach sauren Bedingungen können sie in nahezu quantitativen Ausbeuten in C-Perfluoralkyl-*N*-acyl-glycine **9** verwandelt werden. Verwendet man dabei *N*-Benzoyloxycarbonyl-Derivate, so entstehen direkt die zu Peptidsynthesen verwend-

<sup>5)</sup> F. Weygand und U. Glöckler, Chem. Ber. **89**, 653 (1956).

<sup>6)</sup> F. Weygand, W. Steglich und H. Tanner, Liebigs Ann. Chem. **658**, 128 (1962).

<sup>7)</sup> D. Mayer, Dissertat., Techn. Hochschule München 1965.

<sup>8)</sup> F. Weygand, W. Steglich, D. Mayer und W. v. Philipsborn, Chem. Ber. **97**, 2023 (1964).

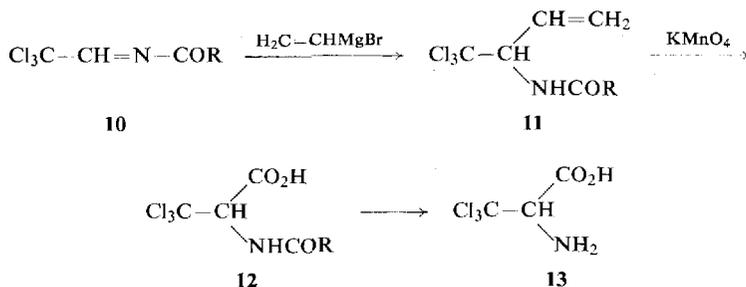
<sup>9)</sup> F. Weygand, W. Steglich und F. Fraunberger, Angew. Chem. **79**, 822 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 807 (1967).



fluorierten Aminosäuren die Acidität der Carboxylgruppe nur wenig, setzt jedoch die Basizität der Aminogruppe stark herab. Dies ergibt sich aus der Bestimmung der scheinbaren Dissoziationskonstanten ( $pK^*$ -Werte) durch potentiometrische Titration in 0.01 *m* wässriger Lösung mit 0.1 *n* HCl bzw. NaOH bei 25° (Tab. 2). Die Titrationskurven zeigen im alkalischen Bereich einen ausgeprägten Äquivalenzpunkt.

### D. 3.3.3-Trichlor-alanin (13)

Analog **1a** läßt sich auch 3.3.3-Trichlor-alanin (**13**) darstellen. Zwischenprodukte sind die Aldimine **10**<sup>3)</sup>, die Vinylverbindungen **11** und die 3.3.3-Trichlor-*N*-acylalanine **12**. Wichtig ist dabei die Wahl einer geeigneten *N*-Schutzgruppe. Der Benzoylrest ( $R = C_6H_5$ ) läßt sich nicht ohne Zersetzung entfernen; bei der hydrogenolytischen Abspaltung des Benzyloxycarbonylrests ( $R = C_6H_5CH_2O$ ) tritt Austausch der



Chloratome gegen Wasserstoff ein. Verwendet man dagegen zur Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe Trifluoressigsäure<sup>13)</sup>, so resultiert **13** in guter Ausbeute.

**13** ist eine bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß unzersetzt haltbare Verbindung, die in Wasser schwerlöslich ist. Beim Umkristallisieren aus Wasser findet beträchtliche Zersetzung statt. **13** gibt mit Ninhydrin eine braune Färbung.

Den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Ausführung der Fluor- und Chlor-Analysen.

### Beschreibung der Versuche<sup>14)</sup>

*4-Methyl-2-pentafluoräthyl-Δ<sup>3</sup>-oxazol-(5)* (**4b**): 144 g *Perfluorpropionsäure-anhydrid* werden auf 17.8 g *DL-Alanin* getropft und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wird die entstandene *Perfluorpropionsäure* abdestilliert und das *Oxazon* i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>27</sub> 62–65°. Man erhält 37.6 g eines Gemisches aus **4b** und *Perfluorpropionsäure*, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wird. Nach dem NMR-Spektrum sind davon 21 g (56%) *Oxazon* **4b**.

IR (Film)<sup>14)</sup>: 1810 (st), 1660/cm (s).

NMR (in Substanz):  $\delta = 2.42$  ppm (d,  $J = 2.3$  Hz) [3]; 6.37 (q  $\times$  t,  $J = 9$  Hz) [1].

<sup>13)</sup> F. Weygand und W. Steglich, *Z. Naturforsch.* **14b**, 472 (1959).

<sup>14)</sup> Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät Modell 21 von Perkin-Elmer bzw. mit + gekennzeichnete Spektren mit dem Infracord von Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit einem Varian A 60 aufgenommen. Standard Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm). Die relativen Intensitäten sind in eckigen Klammern beigefügt.

4-Methyl-2-heptafluorpropyl- $\Delta^3$ -oxazolon-(5) (**4c**): Analog **4b** aus 121 g Perfluorbuttersäureanhydrid und 11,2 g DL-Alanin. Sdp.<sub>12</sub> 57–59°. Man erhält 31,9 g eines Gemisches aus **4c** und Perfluorbuttersäure; nach dem NMR-Spektrum sind davon 13,7 g (41%) Oxazolon **4c**.

IR (Film)<sup>+14</sup>): 1790 (st), 1660/cm (s).

NMR (in Substanz):  $\delta = 2.45$  ppm (d,  $J = 2.3$  Hz) [3]; 6.37 (q  $\times$  t,  $J = 8$  Hz) [1].

#### 2.2.3.3.3-Pentafluor-1-äthylmercapto-N-benzoyl-propylamin (**6b**)

a) 2.2.3.3.3-Pentafluor-1-äthylmercapto-propylamin-hydrobromid (**5b**): Das obige Gemisch aus **4b** und Perfluorpropionsäure wird unter Rühren und Eiskühlung in ein Gemisch aus 40 ccm Bromwasserstoff/Eisessig und 65 ccm Äthylmercaptan getropft. Falls dabei der Kolbeninhalt erstarrt, wird noch etwas Eisessig zugegeben und gut durchgeschüttelt. Man läßt 1 Stde. im Eisbad stehen, engt i. Vak. ein, gibt etwas absol. Äther zu, filtriert ab und wäscht mit wenig absol. Äther. Ausb. 21 g (79%).

b) 21,0 g **5b** in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran werden unter Rühren und Eiskühlung mit 15 ccm absol. Pyridin und anschließend mit 8,5 ccm Benzoylchlorid versetzt. Man rührt 2 Stdn. im Eisbad und dann noch 1 Stde. bei Raumtemp. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wird das Tetrahydrofuran i. Vak. abgezogen, die Lösung des Rückstands in Essigester mit verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und nach Trocknen der Essigester i. Vak. abgezogen. Aus CCl<sub>4</sub>/Petroläther Ausb. 14,5 g (64%) **6b**. Zur Analyse nochmals aus CCl<sub>4</sub>/Petroläther, Schmp. 94°.

IR (KBr): 3268 (m), 1647 (st), 1531/cm (m).

NMR (Trifluoressigsäure):  $\delta = 1.37$  ppm (t,  $J = 7$  Hz) [3]; 2.85 (q) [2]; 6.10 (d  $\times$  t,  $J_{H,F} = 10$ ,  $J_{H,NH} = 15$  Hz) [1]; 7.3–8.0 (m) [6].

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>NOS (313.3) Ber. C 46.00 H 3.86 N 4.48 Gef. C 45.71 H 3.90 N 4.32

#### 2.2.3.3.4.4.4-Heptafluor-1-äthylmercapto-N-benzoyl-butylamin (**6c**)

a) 2.2.3.3.4.4.4-Heptafluor-1-äthylmercapto-butylamin-hydrobromid (**5c**): Analog **5b** mit 27 ccm Bromwasserstoff/Eisessig und 45 ccm Äthylmercaptan. Ausb. 12,5 g (72%).

b) Analog **6b** aus 12,5 g **5c**, 7 ccm Pyridin und 4,65 ccm Benzoylchlorid. Aus Petroläther Ausb. 10,5 g (78%). Zur Analyse nochmals aus Petroläther, Schmp. 76°.

IR (KBr): 3289 (m), 1645 (st), 1513/cm (m).

NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta = 1.32$  ppm (t,  $J = 7$  Hz) [3]; 2.73 (q) [2]; 6.08 (d  $\times$  t,  $J_{H,F} = 10.5$ ,  $J_{H,NH} = 17$  Hz) [1]; 7.1–7.9 (m) [6].

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>7</sub>NOS (363.3) Ber. C 42.97 H 3.33 N 3.86 Gef. C 43.31 H 3.43 N 3.61

2.2.3.3.3-Pentafluor-1-äthylsulfon-N-benzoyl-propylamin (**7b**): 6,3 g **6b** werden in 35 ccm Eisessig mit 10 ccm Acetanhydrid versetzt und dann langsam unter Eiskühlung 6 ccm 35proz. Wasserstoffperoxid zugegeben. Man rührt einige Stdn. im Eisbad und läßt dann 2 Tage bei Raumtemp. stehen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt ein kristalliner Rückstand, der aus CCl<sub>4</sub> umkristallisiert wird. Ausb. 5,5 g (80%). Zur Analyse nochmals aus CCl<sub>4</sub>, Schmp. 135–136°.

IR (KBr): 3344 (m), 1681 (st), 1524/cm (m).

NMR (Trifluoressigsäure):  $\delta = 1.53$  ppm (t,  $J = 7.5$  Hz) [3]; 3.52 (q) [2]; 6.56 (d  $\times$  d  $\times$  d,  $J_{H,F_2} = 21$ ,  $J_{H,F_3} = 3$ ,  $J_{H,NH} = 10.5$  Hz) [1]; 7.3–8.1 (m) [5]; 8.62 (d) [1].

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>S (345.3) Ber. C 41.73 H 3.51 N 4.06 Gef. C 41.30 H 3.48 N 3.80

2.2.3.3.4.4.4-Heptafluor-1-äthylsulfon-N-benzoyl-butylamin (**7c**): Analog **7b** aus 5,45 g **6c** in 30 ccm Eisessig mit 7,5 ccm Acetanhydrid und 4,5 ccm 35proz. Wasserstoffperoxid. Aus CCl<sub>4</sub> Ausb. 4,5 g (76%). Zur Analyse nochmals aus CCl<sub>4</sub>, Schmp. 125°.

IR (KBr): 3300 (m), 1672 (st), 1515/cm (m).

NMR (Trifluoressigsäure):  $\delta = 1.56$  ppm (t,  $J = 7.5$  Hz) [3]; 3.57 (q) [2]; 6.61 (d  $\times$  d  $\times$  d,  $J_{H,F\alpha} = 20.5$ ,  $J_{H,F\beta} = 3$ ,  $J_{H,NH} = 10.5$  Hz) [1]; 7.5–8.1 (m) [5]; 8.62 (d) [1].

$C_{13}H_{12}F_7NO_3S$  (395.3) Ber. C 39.50 H 3.06 N 3.55 Gef. C 39.86 H 3.33 N 3.33

#### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Vinylverbindungen 8

*Methode a)*: aus den Sulfonen 7: Aus der angegebenen Menge *Magnesium* wird nach l.c.<sup>15)</sup> mit einem etwa 20proz. Überschuß *Vinylbromid* in absol. Tetrahydrofuran eine Lösung von *Vinylmagnesiumbromid* hergestellt. Man kühlt unter starkem Rühren im Eisbad, wobei das *Vinylmagnesiumbromid* ausfällt. Nun wird die Lösung des Sulfons 7 in absol. Tetrahydrofuran zugetropft, 1 Stde. im Eisbad gerührt und dann noch mehrere Stdn. bei Raumtemp. Überschüssiges Grignard-Reagens wird durch 33proz. Eisessig/Wasser (v/v) zerstört, Tetrahydrofuran i. Vak. abgezogen, der wäbr. Rückstand mit 3*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Nach Ausschütteln mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Trocknen wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

*Methode b)*: aus den Lösungen der freien Aldimine 2: Eine Lösung des *Chlorids* 3 oder des entsprechenden *Bromids*<sup>3)</sup> in absol. Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit der äquiv. Menge *Triäthylamin* versetzt und zum Entfernen des gebildeten Niederschlags durch eine Stickstoff-Fritte in ein Schlenk-Gefäß mit der gerührten und eisgekühlten Suspension des *Vinylmagnesiumbromids* filtriert. Dann wird wie nach Methode a) weiterverfahren.

4.4.4-Trifluor-3-benzamino-buten-(1) (8a, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): Nach Methode b) mit 2,4 g 2.2.2-Trifluor-1-chlor-N-benzoyl-äthylamin<sup>3)</sup>, 1,52 ccm *Triäthylamin* und 1,4 g *Magnesium*. Aus Petroläther Ausb. 1,7 g (73%). Mit der in l. c.<sup>4)</sup> angegebenen Verbindung nach Schmp. 112° und IR-Spektrum identisch.

4.4.4-Trifluor-3-benzyloxycarbonylamino-buten-(1) (8a, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O): Nach Methode a) mit 5,0 g 2.2.2-Trifluor-1-äthylsulfon-N-benzyloxycarbonyl-äthylamin<sup>4)</sup> und 1,9 g *Magnesium*. Rohausb. 3,05 g (76%). Aus Petroläther Schmp. 77°. Zur Analyse wurde bei 80–90°/12 Torr sublimiert, Schmp. 82°.

IR (KBr): 3311 (m), 1701 (st), 1550/cm (m).

$C_{12}H_{12}F_3NO_2$  (259.2) Ber. C 55.59 H 4.67 N 5.41 Gef. C 55.90 H 4.59 N 5.75

Nach Methode b) mit 10 g 3 (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O), 5,75 ccm *Triäthylamin* und 4,5 g *Magnesium*. Aus Petroläther Ausb. 7,9 g (81%).

4.4.5.5-Pentafluor-3-benzamino-penten-(1) (8b, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): Nach Methode a) mit 5,2 g 7b und 2,3 g *Magnesium*. Aus Petroläther Ausb. 3,2 g (76%). Zur Analyse wurde bei 70–80°/0,1 Torr sublimiert, Schmp. 94°.

IR (KBr): 3311 (m), 1650 (st), 1522/cm (m).

$C_{12}H_{10}F_5NO$  (279.2) Ber. C 51.62 H 3.62 N 5.02 Gef. C 51.67 H 3.87 N 4.93

4.4.5.5.6.6-Heptafluor-3-benzamino-hexen-(1) (8c, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): Nach Methode a) mit 3,9 g 7c und 1,6 g *Magnesium*. Aus Petroläther Ausb. 2,0 g (62%). Zur Analyse wurde bei 80–90°/1 Torr sublimiert, Schmp. 102–104°.

IR (KBr): 3279 (st), 1656 (st), 1647 (st), 1527/cm (st).

$C_{13}H_{10}F_7NO$  (329.2) Ber. C 47.42 H 3.06 N 4.26 Gef. C 47.89 H 3.28 N 4.45

<sup>15)</sup> H. Normant in *Advances in Organic Chemistry*, Vol. 2, S. 37, Interscience Publishers, New York 1960.

*Allgemeine Vorschrift zur Oxydation der Vinylverbindungen 8*

2 g **8** in 90 ccm Aceton werden mit 16 ccm 3*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Zu der eisgekühlten Lösung läßt man unter gelegentlichem Umrühren im Verlauf von 10–15 Min. eine Lösung von 8 g Kaliumpermanganat in 270 ccm Wasser fließen. Dann bleibt das Reaktionsgemisch 1 Stde. im Eisbad und weitere 18–22 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Nach Zugabe von weiteren 25 ccm 3*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird überschüss. Kaliumpermanganat durch Zugabe von festem Natriumhydrogensulfit reduziert. Die Lösung, in der **9** in manchen Fällen schon fest auszufallen beginnt, wird i. Vak. eingeeengt und dreimal mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen wird der Essigester i. Vak. abgezogen, wobei **9** kristallin zurückbleibt. Es ist meist genügend rein. Sollte sich eine kleine Probe in Natriumhydrogencarbonat nicht ohne größeren Rückstand lösen, so wird alles mit Natriumhydrogencarbonatlösung bis zur Beendigung der Gasentwicklung versetzt, filtriert und **9** mit konz. Salzsäure wieder ausgefällt. Man filtriert und trocknet i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

3.3.3-Trifluor-2-benzamino-propionsäure (**9a**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): Aus 2.00 g **8a** (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) werden 1.98 g (92%) erhalten, Schmp. 152°. Das Rohprodukt ist analysenrein und nach Schmp. 153–154° und IR-Spektrum mit der in l. c.<sup>4)</sup> angegebenen Verbindung identisch.

3.3.3-Trifluor-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure (**9a**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O): Aus 7.9 g **8a** (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O) werden 7.2 g (85%) erhalten. Aus Toluol/Petroläther Schmp. 112°.

IR (KBr): 3300 (m), 1767 (st), 1748 (st), 1653 (st), 1558/cm (st).

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (277.2) Ber. C 47.65 H 3.63 N 5.06 Gef. C 47.37 H 3.59 N 4.77

3.3.4.4-Pentafluor-2-benzamino-buttersäure (**9b**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): Aus 2.00 g **8b** (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) werden 1.75 g (82%) erhalten. Aus Toluol Schmp. 160° (Zers.).

IR (KBr): 3390 (m), 1742 (m), 1645 (st), 1536/cm (m).

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub> (297.2) Ber. C 44.45 H 2.71 N 4.71 Gef. C 44.48 H 2.64 N 4.85

3.3.4.4.5-Heptafluor-2-benzamino-valeriansäure (**9c**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>): Aus 1.85 g **8c** (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) werden (über das Natriumsalz gereinigt) 1.6 g (82%) erhalten, aus Toluol Schmp. 144°.

IR (KBr): 3333 (m), 1739 (m), 1631 (st), 1534/cm (m).

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> (347.2) Ber. C 41.51 H 2.32 N 4.04 Gef. C 42.04 H 2.58 N 3.89

*Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung des Acylrestes aus 9*

*Methode a), Benzoyl-Rest:* Das C-Perfluoralkyl-N-benzoyl-glycin **9** wird im Bombenrohr mit konz. Salzsäure unter Zusatz von etwas Eisessig 30 Stdn. auf 95° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von ausgeschiedener Benzoesäure abfiltriert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Zur Entfernung restlicher Benzoesäure wird der Rückstand zweimal mit Äther digeriert. Das Hydrochlorid wird in Chloroform suspendiert und solange unter Rühren mit Triäthylamin versetzt, bis keine weitere Auflösung mehr beobachtet wird. Sodann filtriert man vom Unlöslichen ab und tropft zum Filtrat solange Eisessig, bis ein deutlich wahrnehmbarer Geruch danach bleibt. Die ausgefallene Aminosäure wird abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Häufig fällt **1** dabei in gallertiger, schlecht filtrierbarer Form an.

Die Abspaltung läßt sich auch durch mehrstdg. Kochen mit konz. Salzsäure unter Rückfluß erreichen.

*Methode b), Benzyloxycarbonyl-Rest:* Das C-Perfluoralkyl-N-benzyloxycarbonyl-glycin **9** wird mit verd. Salzsäure (1:1; v/v) oder Trifluoressigsäure 45 Min. unter Rückfluß gekocht, die Säure i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Äther verrieben und wie unter Methode a) aufgearbeitet.

3.3.3-Trifluor-2-amino-propionsäure (3.3.3-Trifluor-alanin) (**1a**): Nach Methode a) werden aus 1.00 g **9a** ( $R = C_6H_5$ ) mit 20 ccm konz. *Salzsäure* 0.43 g (75%) erhalten. Das Rohprodukt ist analysenrein. Sublimiert im offenen Röhrchen  $> 210^\circ$ .

IR (KBr): 3401 (s), 2924 (st), 1672 (st), 1653 (st), 1592/cm (st).

Nach Methode b) werden aus 7.2 g **9a** ( $R = C_6H_5CH_2O$ ) mit 50 ccm verd. *Salzsäure* oder *Trifluoressigsäure* 2.1 g (57%) erhalten.

3.3.4.4-Pentafluor-2-amino-buttersäure (**1b**): Nach Methode a) werden aus 1.75 g **9b** ( $R = C_6H_5$ ) mit 30 ccm konz. *Salzsäure* unter Zusatz von 5 ccm *Eisessig* 0.70 g (62%) erhalten. Zur Analyse aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp.  $166^\circ$  (Zers.).

IR (KBr): 3425 (m), 3012 (m), 1667 (m), 1647 (m), 1626 (m), 1590 (st), 1534/cm (m).

3.3.4.4.5.5-Heptafluor-2-amino-valeriansäure (3.3.4.4.5.5-Heptafluor-norvalin) (**1c**): Nach Methode a) werden aus 1.3 g **9c** ( $R = C_6H_5$ ) mit 30 ccm konz. *Salzsäure* unter Zusatz von 5 ccm *Eisessig* 0.49 g (54%) erhalten. Zur Analyse aus Wasser Blättchen vom Schmp.  $177^\circ$  (Zers.).

IR (KBr): 3497 (s), 3030 (m), 1667 (m), 1661 (m), 1629 (m), 1592 (st), 1534/cm (m).

4.4.4-Trichlor-3-benzamino-buten-(1) (**11**,  $R = C_6H_5$ ): Nach Methode b) für die Vinylverbindungen der Fluor-Derivate werden 6.0 g 1.2.2.2-Tetrachlor-N-benzoyl-äthylamin<sup>16)</sup> mit 3 ccm Triäthylamin in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran und Vinylmagnesiumbromid aus 2.7 g Magnesium umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Aluminiumoxid (Woelm, Aktivität III, neutral) chromatographiert; Elution mit Benzol/Essigester 9:1 (v/v). Umkristallisation aus Petroläther unter Zusatz von Aktivkohle ergibt 3.8 g (66%) vom Schmp.  $84-86^\circ$ .

IR (KBr): 3257 (m), 1642 (st), 1508/cm (st).

$C_{11}H_{10}Cl_3NO$  (278.6) Ber. C 47.42 H 3.62 N 5.03 Gef. C 48.05 H 3.78 N 4.71

4.4.4-Trichlor-3-benzyloxycarbonylamino-buten-(1) (**11**,  $R = C_6H_5CH_2O$ ): Nach Methode b) für die Vinylverbindungen der Fluor-Derivate werden 6.34 g 1.2.2.2-Tetrachlor-N-benzyloxycarbonyl-äthylamin<sup>3)</sup> mit 3.05 ccm Triäthylamin in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran und Vinylmagnesiumbromid aus 2 g Magnesium umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Aluminiumoxid (Woelm, Aktivität III, neutral) chromatographiert; Elution mit Benzol/Petroläther 1:1 (v/v). Aus Petroläther Ausb. 3.4 g (55%), Schmp.  $63^\circ$ .

IR (KBr): 3289 (st), 1701 (st), 1529/cm (st).

$C_{12}H_{12}Cl_3NO_2$  (308.6) Ber. C 46.70 H 3.92 N 4.54 Gef. C 46.60 H 3.96 N 4.45

3.3.3-Trichlor-2-benzamino-propionsäure (**12**,  $R = C_6H_5$ ): Nach der bei den Fluorverbindungen angegebenen Vorschrift zur Oxydation der Vinylverbindungen werden aus 2.0 g **11** ( $R = C_6H_5$ ) 1.7 g (80%) erhalten, aus Toluol Schmp.  $163^\circ$ .

IR (KBr): 3300 (m), 1730 (st), 1626 (st), 1534/cm (st).

$C_{10}H_8Cl_3NO_3$  (296.6) Ber. C 40.50 H 2.72 N 4.73 Gef. C 40.80 H 2.89 N 4.82

3.3.3-Trichlor-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure (**12**,  $R = C_6H_5CH_2O$ ): Wie vorstehend werden aus 1.45 g **11** ( $R = C_6H_5CH_2O$ ) (über das Natriumsalz gereinigt) 0.98 g (64%) erhalten, aus Toluol/Petroläther Schmp.  $95^\circ$ .

IR (KBr): 3401 (s), 1709 (st), 1515/cm (st).

$C_{11}H_{10}Cl_3NO_4$  (326.6) Ber. C 40.45 H 3.08 N 4.29 Gef. C 40.56 H 3.16 N 4.38

<sup>16)</sup> A. N. Meldrum und G. M. Vad, J. Indian chem. Soc. **13**, 117 (1936), C. A. **30**, 5940 (1936).

3.3.3-Trichlor-2-amino-propionsäure (3.3.3-Trichlor-alanin) (**13**): 1.45 g **12** (R - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O) werden mit 20 ccm *Trifluoressigsäure* 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann wird die Trifluoressigsäure i. Vak. abgezogen, zweimal mit Toluol abgedampft, der kristalline Rückstand zweimal mit Äther verrieben und abfiltriert, Ausb. 0.65 g (76%). Aus Wasser/Äthanol Ausb. 0.25 g (29%), Zers.-P. 135°.

IR (KBr): 3378 (s), 2967 (st), 1667 (st), 1577 (st), 1494/cm (st).

C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (192.4) Ber. C 18.72 H 2.10 Cl 55.3 N 7.28  
Gef. C 18.78 H 2.27 Cl 55.4 N 7.21

[384/69]