

Received July 4, 1984, accepted October 4, 1984

SYNTHESE VON 3,3,3-TRIFLUORALANIN AUS HEXAFLUORACETON

KLAUS BURGER*, DIETER HÜBL und PETER GERTITSCHKE

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität
München, Lichtenbergstrasse 4, D-8046 Garching (B.R.D.)

SUMMARY

A new synthesis of 3,3,3-trifluoroalanine - starting from hexafluoroacetone - is described.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine neue Synthese für 3,3,3-Trifluoralanin - ausgehend von Hexafluoraceton - wird beschrieben.

EINLEITUNG

Unter den partiell fluorierten Aminosäuren [1-3] zog das 3,3,3-Trifluoralanin wegen der beträchtlich erhöhten Acidität der Carboxyl- und der stark verminderten Basizität der Aminofunktion besonderes Interesse auf sich [4,5]. Nachfolgend berichten wir über eine neue, praktische Synthese für 3,3,3-Trifluoralanin ausgehend von Hexafluoraceton. Der Vorteil des beschriebenen Verfahrens besteht in der bedeutend besseren Handhabbarkeit von Hexafluoraceton im Vergleich zu Fluoral, das in den bisher bekannten Synthesen vorzugsweise als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Carbonsäureamide 1 addieren Hexafluoraceton 2 in glatter Reaktion unter Bildung von [1:1]-Addukten 3 [6,7], die durch Behandeln mit Trifluoressigsäureanhydrid / Pyridin in Acylimine des Hexafluoracetons 4 übergeführt werden können [7].

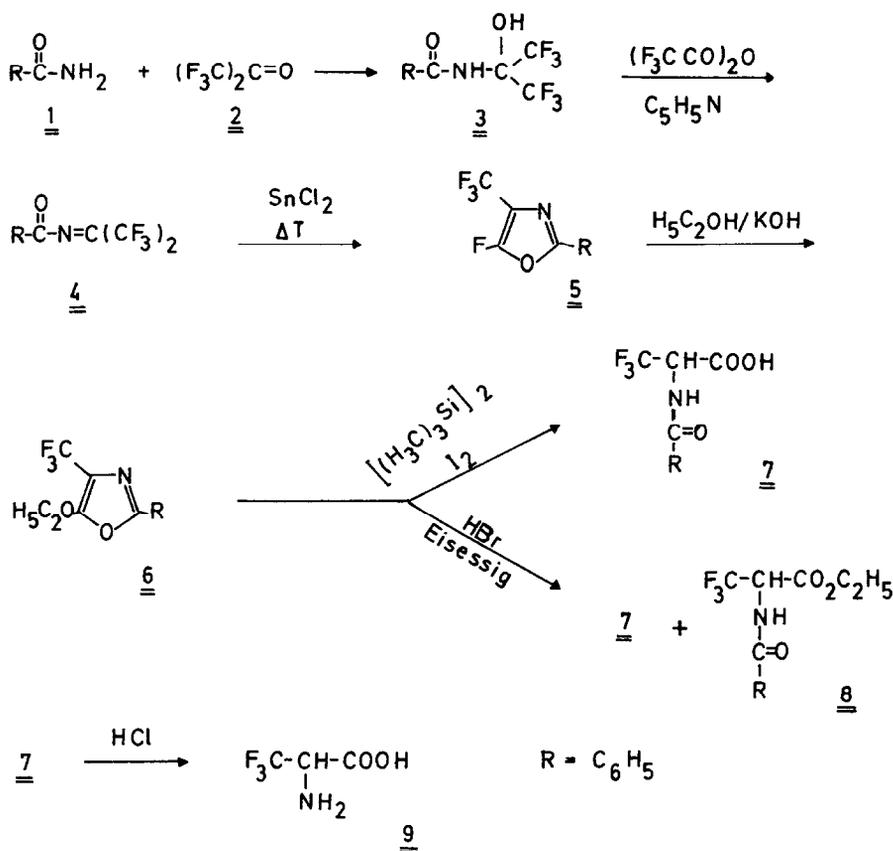
Die Verbindungen 4 unterliegen bei mehrstündigem Erhitzen in Gegenwart aquimolarer Mengen an wasserfreiem Zinn-(II)-chlorid einer reduktiven Fluorid-Eliminierung mit nachfolgendem electrocyclischen Ringschluß, dem sich eine nochmalige Fluorid-Eliminierung unter Bildung von 5-Fluor-4-trifluormethyloxazolen 5 anschließt. Eine nucleophile Substitution des an C-5 gebundenen Fluors gelingt bereits unter sehr milden Bedingungen [8]. So erfolgt der nucleophile Austausch gegen eine Ethoxygruppe schon beim Stehenlassen von 5 ($R = C_6H_5$) in Ethanol bei Raumtemperatur in Minutenfrist, sofern dem Ethanol Spuren von festem Kaliumhydroxid zugesetzt werden. Die Umsetzung des erhaltenen 5-Ethoxy-2-phenyl-4-trifluormethyloxazols 6 mit Trimethyljodsilan, das in situ aus Hexamethyldisilan und Jod erzeugt wird [9,10], führt ausschließlich zum 3,3,3-Trifluor-N-benzoylalanin 7. Dagegen liefert die Hydrolyse von 6 in HBr / Eisessig [11] ein aus 3,3,3-Trifluor-N-benzoylalanin 7 und seinem Ethylester 8 bestehendes Gemisch [12]. Die Abspaltung des N-Benzoylrestes gelingt durch Kochen von 7 in konz. Salzsäure [5,12]. Die drei Kohlenstoffatome des 3,3,3-Trifluoralanins 9 entstammen, wie aus dem nachfolgenden Reaktionsschema ersehen werden kann, dem Kohlenstoffskelett des Hexafluoracetons.

Eine alkalische Hydrolyse $\underline{5} \rightarrow \underline{9}$ gelingt nicht. Sie führt zu fluorfreien Verbindungen [4,13].

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmp. wurden mit einer Apparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Buchi) bestimmt. Die Spektren wurden mit nachfolgenden Geräten aufgenommen: IR: Perkin-Elmer 157 G bzw. 257. 1H -NMR: Varian A 60, TMS als interner Standard. ^{13}C -NMR: Jeol FX 60, TMS als interner Standard. ^{19}F -NMR: Jeol C 60 HL bei 56.45 MHz, Trifluoressigsäure als externer Standard. Massenspektren: MS 9 von AEI, Elektronenenergie 70 eV.

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 0.05 - 0.20 mm (Säulenabmessung 50 x 2.5 cm) verwendet.



2-Benzoylamino-2-hydroxy-1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan 3 [7]
 Ausb. 96%, Schmp. 72 °C (unter Zers.).

N-[2,2,2-Trifluor-1-(trifluormethyl)ethyliden]-benzamid 4 [7]
 Ausb. 70%, Sdp. 68 °C/12 Torr.

5-Fluor-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol 5 [8]
 Ausb. 60%, Schmp. 41 °C.

5-Ethoxy-2-phenyl-4-(trifluormethyl)oxazol 6 "nc"

2.31 g (10 mmol) 5 werden in 20 ml 0.5 n ethanolischer KOH 20 min. bei 25 - 30 °C gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Ether aufgenommen.

Die Etherphase wird anschließend mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Ethers bleiben 2.30 g (89.5%) analysenreines 6 zurück. Schmp. 59 - 60 °C. - IR (CCl_4): 1653 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 1.50 (t, J = 7 Hz; OCH_2CH_3), 4.42 (q, J = 7 Hz; OCH_2CH_3), 7.30 - 7.52 (m; 3 Aromaten-H), 7.82 - 8.00 (m; 2 Aromaten-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 14.9 (CH_3), 70.6 (OCH_2CH_3), 107.5 (q, J = 41 Hz; C-4), 125.8, 126.4, 128.8, 130.6 (Aromaten-C), 121.1 (q, J = 259 Hz; CF_3), 152.5 (C-2), 155.9 (q, J = 4 Hz; C-5). $^{19}\text{F-NMR}$ (CCl_4): δ = 16.7 (s; CF_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$ (257.22)	Ber. C 56.03 H 3.92 N 5.44
	Gef. C 56.04 H 3.82 N 5.34

3,3,3-Trifluor-N-benzoylalanin 7

1.30 g (5 mmol) 6 werden mit 0.73 g (5 mmol) Hexamethyldisilan und 1.27 g (5 mmol) Jod in 15 ml Chloroform 48 h unter N_2 -Atmosphäre auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 30 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der aus der wässrigen Phase auf Zusatz von HCl ausfallende Feststoff wird durch Umkristallisation aus einem Lösungsmittelgemisch Chloroform/Hexan/Ether (1:1:2) gereinigt. Ausb. 0.57 g (46%), Schmp. 161 - 162 °C, Lit.-Schmp. 149 - 151 °C bzw. 161 - 162 °C [4c]. IR (KBr): 3380, 1742, 1722, 1648, 1535 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -Aceton): δ = 5.68 (quint., $J_{\text{HH}} = 9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 9$ Hz; CH), 7.33 - 7.65 (m; 3 Aromaten-H), 7.88 - 8.12 (m; 2 Aromaten-H), 8.42 (d, br., J = 9 Hz; NH), 11.77 (s; CO_2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_6 -Aceton): δ = 54.7 (q, J = 32.3 Hz; CH), 129.5 (q, J = 281 Hz; CF_3), 128.5, 129.3, 132.9, 133.8 (Aromaten-C), 165.9 (NHCO), 168.1 (CO_2H). $^{19}\text{F-NMR}$ (D_6 -Aceton): δ = 6.2 (d, J = 9 Hz; CF_3).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3$ (247.18)	Ber. C 48.59 H 3.26 N 5.67
	Gef. C 48.64 H 3.50 N 5.64

Hydrolyse von 6 mit HBr / Eisessig

2.57 g (10 mmol) 6 werden in 24 ml 36-proz. HBr / Eisessig 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser werden weitere 30 min. gekocht. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigesterphase wird mit gesättigter NaHCO_3 -

Losung extrahiert. Aus der NaHCO_3 -Phase fällt 7 auf Zusatz von HCl kristallin an. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus einem Lösungsmittelgemisch Chloroform/Hexan/Ether (1:1:2). Ausb. 0.75 g (30%), Schmp. 161 - 162 °C. Spektroskopische Daten voranstehend.

Beim Eindampfen der über Na_2SO_4 getrockneten Essigesterphase fällt der 3,3,3-Trifluor-N-benzoylalanin-ethylester 8 an. Ausb. 1.13 g (41%), Schmp. 109 °C. IR (KBr): 3305, 1748, 1655, 1525 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.32 (t, J = 7 Hz; CH_3), 4.35 (q, J = 7 Hz; CH_2), 5.57 (dq, $J_{\text{HH}} = 8$ Hz, $J_{\text{HF}} = 7.5$ Hz; CH), 6.97 (d, br., J = 8 Hz; NH), 7.38 - 7.63 (m; 3 Aromaten-H), 7.73 - 7.97 (m; 2 Aromaten-H). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.6 (d, J = 7.5 Hz; CF_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ (275.24)

Ber. C 52.37 H 4.39 N 5.09

Gef. C 52.18 H 4.49 N 5.07

3,3,3-Trifluoralanin 9 [4]

1.24 g (5 mmol) 7 werden mit 20 ml konz. HCl 72 h unter Rückfluß erhitzt. Die anfallende Benzoesäure wird abgetrennt und die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Anschließend wird das erhaltene 3,3,3-Trifluoralanin-hydrochlorid in Chloroform suspendiert und bis zur Auflösung mit Triethylamin versetzt. Nach Entfernung des Triethylaminhydrochlorids wird 9 durch Zugabe von Eisessig ausgefällt. Ausb. 0.52 g (72%), Sublimationspunkt > 205 °C; Lit.-Sublimationspunkt > 210 °C [4]. IR (KBr): 3450, 2950, 1680, 1655, 1598 cm^{-1} . 9 wurde als Dicyclohexylammoniumsalz Schmp. 151 - 152 °C (Lit.-Schmp. 152 °C) [4]) charakterisiert.

DANKSAGUNG

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 a) W. Steglich, H.-U. Heininger, H. Dworschak und F. Weygand, *Angew. Chem.* 79 (1967) 822; *Angew. Chem. Internat. Edit.* 6 (1967) 808;
- b) F. Weygand, W. Steglich und W. Oettmeier, *Chem. Ber.* 103 (1970) 818 und dort zitierte Lit.

- 2 G.C. Barrett in 'Amino-acids, Peptides and Proteins', (R.C. Sheppard, Edit.), The Royal Chemical Society, London, 1981, Vol. 12, S. 11 und dort zitierte Lit.
- 3 J. Kollonitsch in 'Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry', R. Filler und Y. Kobayashi, (Ed.), Kodansha LTD, Tokyo, Elsevier Biomedical, Amsterdam - New York - Oxford, 1982, S. 93 ff.
- 4 a) F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, A. Maierhofer und R.S. Loy, *Angew. Chem.* 78 (1966) 640; *Angew. Chem. Internat. Edit.* 5 (1966) 600;
b) F. Weygand, W. Steglich und F. Fraunberger, *Angew. Chem.* 79 (1967) 822; *Angew. Chem. Internat. Edit.* 6 (1967) 807;
c) F. Weygand, W. Steglich und W. Oettmeier, *Chem. Ber.* 103 (1970) 1655.
- 5 A. Uskert, A. Neder und K. Endre, *Magy. Kem. Foly* 79 (1973) 333; *Chem. Abstr.* 79 (1973) 79147r.
- 6 P.E. Newallis und E.J. Rumanowski, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 3114.
- 7 W. Steglich, K. Burger, M. Durr und E. Burgis, *Chem. Ber.* 107 (1974) 1488.
- 8 K. Burger, R. Ottlinger, H. Goth und J. Firl, *Chem. Ber.* 115 (1982) 2494.
- 9 G.A. Olah, S.C. Narang, B.G.B. Gupta und R. Malhotra, *Angew. Chem.* 91 (1979) 648; *Angew. Chem. Internat. Edit.* 18 (1979) 612.
- 10 T.-L. Ho und G.A. Olah, *Angew. Chem.* 88 (1976) 847; *Angew. Chem. internat. Edit.* 15 (1976) 774.
- 11 Zur Hydrolyse von 5-Alkoxyoxazolen vergl. z.B. J.W. Cornforth in R.C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, S. 325, J. Wiley & Sons, New York, 1956.
- 12 G. Hofle und W. Steglich, *Chem. Ber.* 104 (1971) 1408.
- 13 vergl. z.B. I.L. Knunyants und Yu.A. Cherbukov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1960, 2162; *Chem. Abstr.* 55 (1961) 16412.