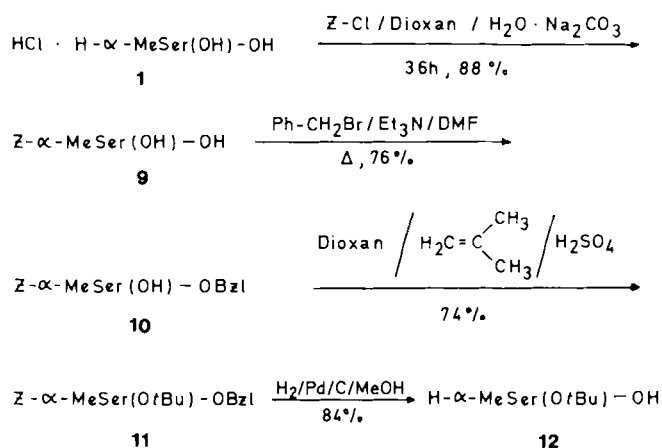


rend die Aminkomponente mit DIPEA (Diisopropylethylamin) aus dem Hydrochlorid freigesetzt wurde. Die Ausbeuten lagen zwischen 55 und 58% nach Flash-Chromatographie und anschließender Kristallisation (mit Ausnahme von **5**, das nicht kristallisiert werden konnte). Im Gegensatz dazu führte die Voraktivierung von Boc-Ala-OH mit DCC/HOBt (*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol)^[9] (1 h bei 0°, 1 h bei Raumtemperatur (RT)) nur zu 37% **3**.

Basische Verseifung (2.5 h, RT) von **3** und **5** mit zwei Äquivalenten NaOH in MeOH ergab die Säuren **6** bzw. **7** in sehr guter Ausbeute und in kristalliner Form. Boc-Abspaltung (1.2 N HCl/AcOH, 0.5 h, RT) aus **3** und Umsetzung mit Boc-Ala-Ala-OH (DCC/HOBt-Aktivierung) lieferte das Tetrapeptid Boc-Ala-Ala-Ala- α -MeSer-OMe **8** in 37% Ausbeute nach Flash-Chromatographie und Kristallisation aus Aceton/Ether (Fp = 164–165.1°C).

Im Unterschied zur Synthese von Peptiden in Lösung ist für Peptidsynthesen am polymeren Träger eine Seitenkettenschutzgruppe am α -MeSer absolut notwendig^[10]. Wir haben uns deshalb der Synthese des seitenkettengeschützten Derivats H- α -MeSer(O*t*Bu)-OH **12** zugewandt, das insbesondere für den stufenweisen Aufbau von Peptiden nach der Fmoc/*t*Bu-Strategie^[11] sehr wichtig ist. **12** ist das Schlüsselzwischenprodukt für die Synthese von Fmoc- α -MeSer(O*t*Bu)-OH und für geschützte Dipeptide des Typs Fmoc-Xxx- α -MeSer(O*t*Bu)-OH (wobei Xxx eine beliebige Aminosäure repräsentiert)^[12]. **12** konnte aus **1** durch eine vierstufige Synthese in einer Ausbeute von 42% hergestellt werden (Schema 1). Das Syntheschema entspricht dabei demjenigen von Wünsch und Jentsch für die Synthese von *tert*-Butylethern gewöhnlicher Hydroxy- α -amino-säuren^[14].

Konformationsuntersuchungen der α -MeSer enthaltenen Peptide^[15] legen nahe, daß α -MeSer einen helixinduzierenden Effekt hat und deshalb ein wertvoller Baustein für neue Proteine sein sollte^[5].



Schema 1. Synthese von **12** aus **1**.

Experimentelles

(*S*)- α -MeSer wurde mit Chlorameisensäurebenzylester zum *N*_α-Z-geschützten Derivat **9** umgesetzt (88%, Öl, $[\alpha]_D^{25} = +8.4$, *c* = 2 in CHCl₃). Veresterung von **9** mit Benzylbromid in DMF ergab den Benzylester **10** (76%, Öl, $[\alpha]_D^{25} = +13.6$, *c* = 2 in CHCl₃), aus dem durch Reaktion mit Isobuten/H₂SO₄ in Dioxan das vollständig geschützte Derivat **11** hergestellt wurde (74%, Fp = 50.0–51.7°C (CHCl₃/Pentan), $[\alpha]_D^{25} = +10.0$, *c* = 0.2 in CHCl₃). Gleichzeitige Entfernung der C- und N-terminalen Schutzgruppen von **11** durch katalytische Hydrierung über 10proz. Pd/C in MeOH ergab **12** in 84% Ausbeute als Halbhydrat [Fp = 230°C (Zers.) (MeOH/Et₂O), $[\alpha]_D^{25} = +2.7$, *c* = 0.4 in MeOH, $[\alpha]_D^{25} = +1.7$, *c* = 0.41 in H₂O].

Eingegangen am 9. Februar 1988 [Z 2613]

CAS-Registry-Nummern:

1: 114396-62-2 / **2**: 114396-63-3 / **3**: 114396-64-4 / **4**: 114396-65-5 / **5**: 114396-66-6 / **6**: 114396-67-7 / **7**: 114396-68-8 / **8**: 114396-69-9 / **9**: 114396-70-2 / **10**: 114396-71-3 / **11**: 114396-72-4 / **12**: 114396-73-5 / Boc-Ala-OH: 15761-38-3 / Boc-Val-OH: 13734-41-3 / Boc-Ala-Ala-OH: 27317-69-7 / Z-Ala-OH: 1142-20-7.

- [1] a) D. Seehach, R. Imwinkelried, T. Weber in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 4, Springer, Berlin 1986, S. 165; b) U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* 109 (1983) 65.
- [2] F. A. Gorin, T. M. Balasubramanian, T. J. Cicero, J. Schwietzer, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1113.
- [3] G. R. Marshall, H. E. Bosshard, N. C. E. Kendrick, J. Turk, T. M. Balasubramanian, S. M. H. Cobb, M. Moore, L. Leduc, P. Needleman in A. Loffet (Hrsg.): *Peptides 1976*, Editions de l'Université de Bruxelles, Brüssel 1976, S. 361.
- [4] T. M. Balasubramanian, A. S. Redlinski, G. R. Marshall in D. H. Rich, E. Gross (Hrsg.): *Peptides 1981*, Pierce Chemical Company, Rockford, USA 1981, S. 61.
- [5] a) M. Mutter in G. R. Marshall (Hrsg.): *Peptides: Chemistry and Biology*, ESCOM, Leiden 1988, S. 349; b) *Angew. Chem.* 97 (1985) 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 639.
- [6] D. Seebach, J. O. Aebi, M. Gander, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1194.
- [7] Die Synthese wurde im 10g-Maßstab durchgeführt; die Enantiomerenreinheit von (*S*)- α -Methylserin war > 99%, bestimmt durch gaschromatographische Enantiomerenentrennung.
- [8] B. Castro, J. R. Dormoy, B. Dourtoglou, G. Evin, C. Selve, J. C. Ziegler, *Synthesis* 1976, 751.
- [9] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* 103 (1970) 788.
- [10] G. Barany, R. B. Merrifield in E. Gross, J. Meienhofer (Hrsg.): *The Peptides*, Vol. 2, Academic Press, New York 1980, S. 3.
- [11] A. N. Eberle, E. Atherton, A. Dryland, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 361.
- [12] Nach unseren Erfahrungen sollte die Kettenverlängerung von Peptiden am polymeren Träger im Falle von α,α -Dialkylamino-säuren nicht durch direkte Kupplung der *N*_α-geschützten α,α -Dialkylamino-säure, sondern eher mit Hilfe von Dipeptiden vorgenommen werden, die die α,α -Dialkylamino-säure als C-terminale Komponente enthalten. Auf diese Weise werden jegliche Schwierigkeiten bei der Kupplung an den sterisch gehinderten N-Terminus dieses Typs von Aminosäuren [13] von vornherein ausgeschlossen. Versuche, Fmoc-Ala-(*S*)- α -MeSer(O*t*Bu)-OH durch *tert*-Butylierung von **5**, Verseifung des Methylesters zu **7**, Entfernung der Z-Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung und anschließende Einführung der Fmoc-Schutzgruppe herzustellen, ergaben jedoch dieses Peptid nur in einer Ausbeute von 13% (bezogen auf **5**), hauptsächlich wegen einer Ausbeute von nur 20% bei der *tert*-Butylierung. Darüber hinaus würde diese Strategie für jedes individuelle Dipeptid Fmoc-Xxx- α -MeSer-OH eine neue vielstufige Synthese erfordern.
- [13] M. T. Leplawy, D. S. Jones, G. W. Kenner, R. C. Sheppard, *Tetrahedron* 11 (1960).
- [14] E. Wünsch, J. Jentsch, *Chem. Ber.* 97 (1964) 2490.
- [15] M. Mutter, E. Altmann, K.-H. Altmann, K. Nebel, *Int. J. Pept. Protein Res.*, im Druck.

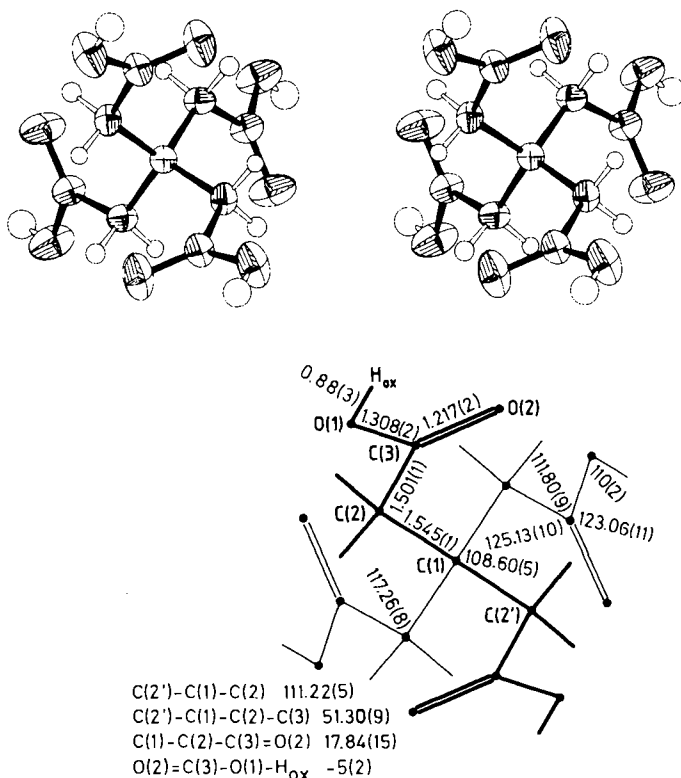
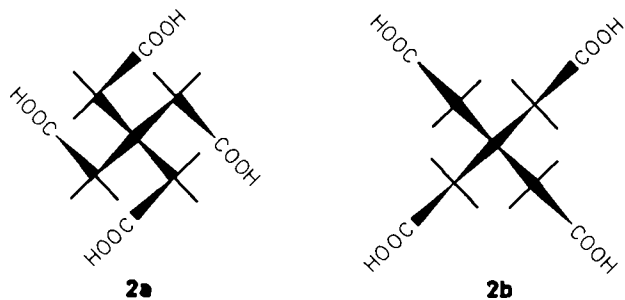
Verzerrte Dreifach-Diamantstruktur von 3,3-Bis(carboxymethyl)glutarsäure („Methantetraessigsäure“)**

Von Otto Ermer* und Andreas Eling

Tetrafunktionalen organischen Molekülen mit tetraedrisch gerichteten Substituenten bietet sich die faszinierende Möglichkeit, im Kristall diamantartige Netzwerke aufzubauen („diamantoid“ Kristallstrukturen). Ein erstes Beispiel ist Adamantan-1,3,5,7-tetracarbonsäure **1**^[1]. Sie hat in sehr guter Näherung tetraedrisch ausgerichtete Carboxygruppen und ein relativ starrs Kohlenstoffgerüst. Die Carboxygruppen sind in üblicher Art durch Wasserstoffbrückenpaare verknüpft, so daß eine Molekülarchitek-

[*] Prof. Dr. O. Ermer, A. Eling
Institut für Organische Chemie der Universität
Greinstraße 4, D-5000 Köln 41

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



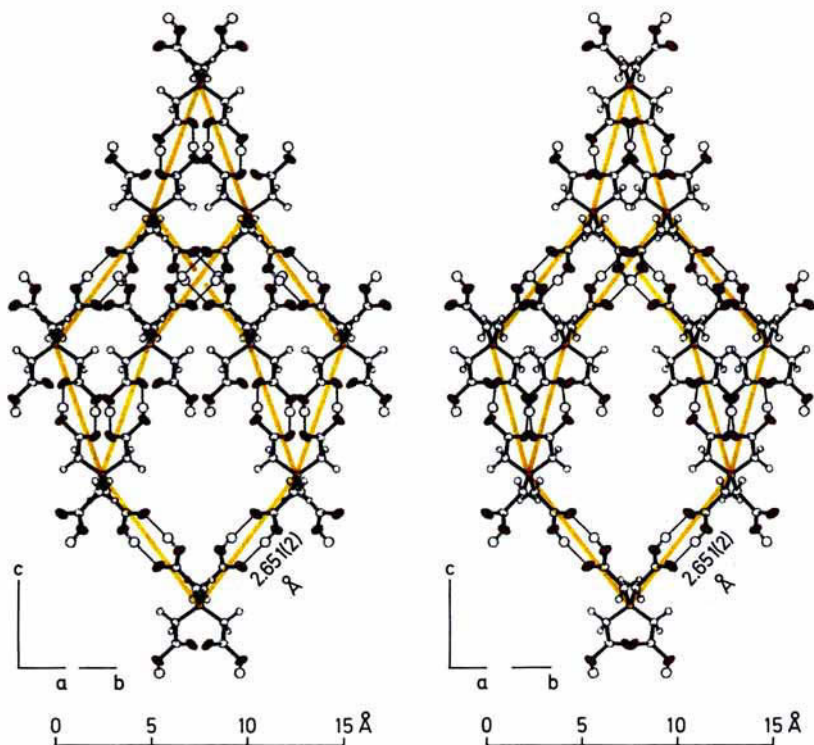


Abb. 2. Stereoansicht (senkrecht zur c -Achse) einer aus einem diamantoiden Netzwerk von 2 herausgeschnittenen, wasserstoffverbrückten Superadamantan-Einheit. Man beachte die Elongation entlang c und den großen zentralen Hohlraum, der im Kristall von zwei äquivalenten diamantoiden Netzwerken gefüllt wird. Die O-Atome sind rot wiedergegeben, und das Superadamantangerüst ist durch gelbe Verbindungslinien zwischen den Molekülzentren hervorgehoben.

zwischen verbrückten Nachbarmolekülen 8.761 \AA). In Abbildung 2 ist ein „Superadamantan“-Ausschnitt aus einem solchen Netzwerk dargestellt. Die entlang der c -Achse einander gegenüberliegenden Moleküle haben einen Abstand von $3c$, die senkrecht hierzu von $\sqrt{2}a$, so daß ein Elongationsfaktor von $3c/(\sqrt{2}a) = 1.6914$ resultiert (siehe auch Abb. 3 und 4). Der entsprechende Faktor für die nur wenig verzerrten diamantoiden Molekülverbände der ebenfalls tetragonal kristallisierenden Adamantantetracarbonsäure 1 beträgt $0.9376^{[1]}$.

Die diamantoiden Netzwerke von 2 sind hohl (siehe Abb. 2), allerdings weniger ausgeprägt als bei 1. Die Hohlräume werden dadurch aufgefüllt, daß jedes Netzwerk von zwei weiteren durchdrungen wird. Insgesamt liegen also bei 2 drei sich durchdringende diamantoiden Netzwerke vor (Durchdringungsgrad = 3), gegenüber fünf im Falle von 1. Die verzerrte Dreifach-Diamantstruktur von 2 ist ohne Beispiel; lediglich einige Doppeldiamantstrukturen sind bekannt (siehe ^[1]). Die drei ineinander verwobenen diamantoiden Netzwerke von 2 sind translationsäquivalent und gehen durch Verschiebung entlang der c -Achse um den Betrag der Zellkonstante $c = 8.962 \text{ \AA}^{[4]}$ ineinander über. In Abbildung 3 ist dieser gleichermaßen einfache wie schöne Durchdringungsmodus schematisch dargestellt. Gezeigt sind drei diamantoiden Netzwerke (schwarz, rot, gold), repräsentiert durch jeweils zwei verknüpfte Superadamantangerüste (siehe ^[1]). Die drei ineinander verwobenen diamantoiden Netzwerke von 2 sind translationsäquivalent und gehen durch Verschiebung entlang der c -Achse um den Betrag der Zellkonstante $c = 8.962 \text{ \AA}^{[4]}$ ineinander über. In Abbildung 3 ist dieser gleichermaßen einfache wie schöne Durchdringungsmodus schematisch dargestellt. Gezeigt sind drei diamantoiden Netzwerke (schwarz, rot, gold), repräsentiert durch jeweils zwei verknüpfte Superadamantangerüste (siehe ^[1]). Hierbei sind lediglich die Molekülzentren als Kugeln wiedergegeben und durch Stäbe verbunden. Der Durchdringungsmodus der Fünffach-Diamantstruktur von 1 ist anders und nicht ganz so einfach, obwohl beide Tetracarbonsäuren in der Raumgruppe $14_1/a$ kristallisieren^[1,4,6].

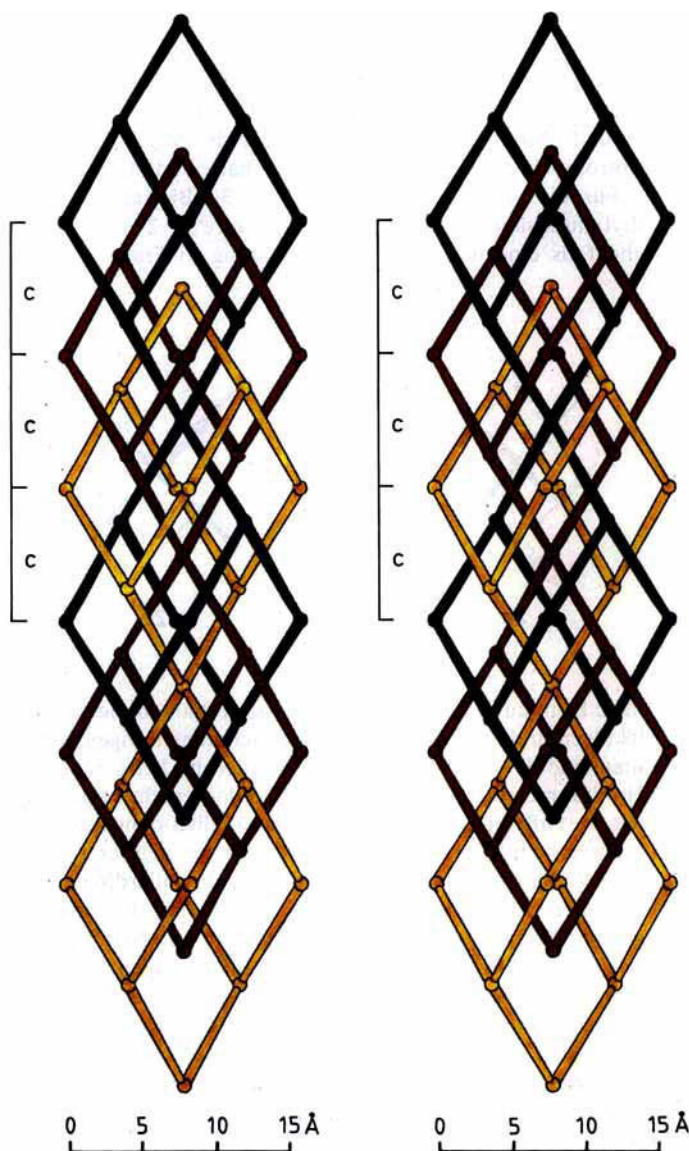


Abb. 3. Schematische Stereoansicht (entlang der Winkelhalbierenden zwischen a - und b -Achse) der drei sich durchdringenden, tetragonal elongierten diamantoiden Netzwerke von 2 (schwarz, rot, gold), die durch jeweils zwei verknüpfte Superadamantangerüste repräsentiert sind. Die translatorische Äquivalenz der Netzwerke tritt deutlich hervor. Wiedergegeben sind lediglich die zentralen C-Atome von 2 (S_6 -Achsen); die verbindenden Stäbe symbolisieren die Methylengruppen und die paarweise wasserstoffverbrückten Carboxygruppen (vgl. Abb. 2).

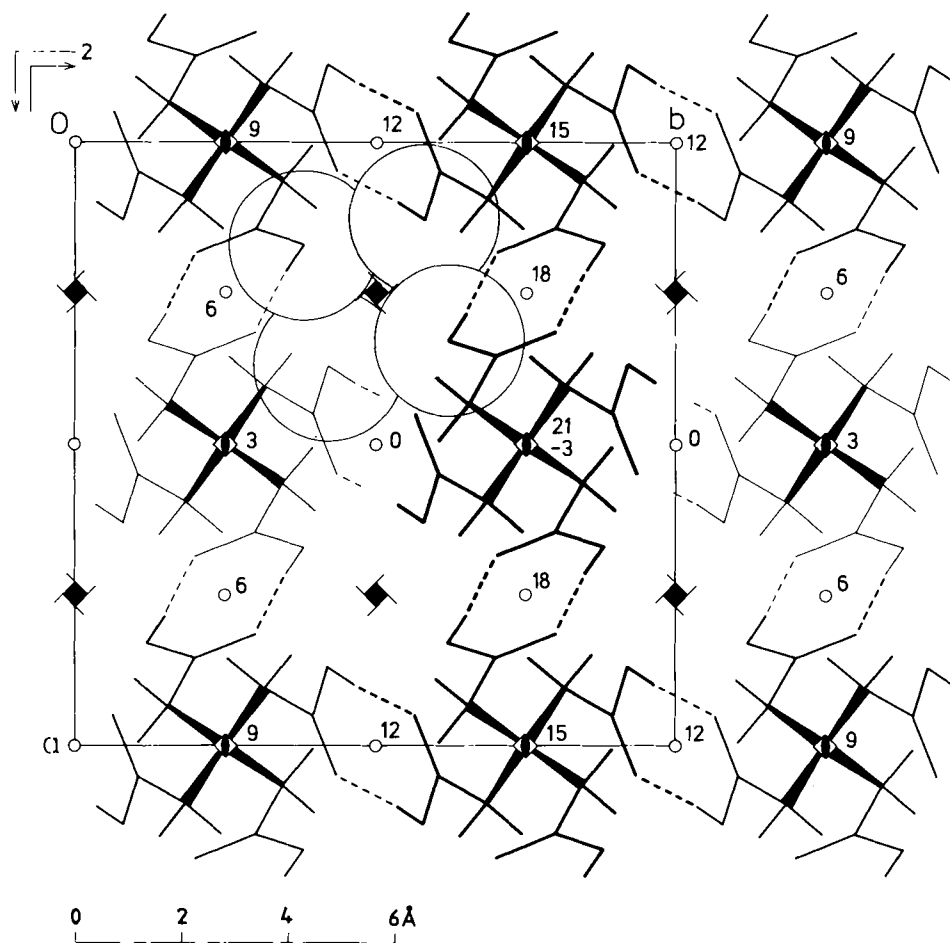


Abb. 4. Raumgruppen-Symmetriediagramm von **2** in Projektion entlang der tetragonalen Achse c . Die Symmetrieelemente der Raumgruppe $I4_1/a$ sowie die Höhen (in Einheiten von $c/8$) der Molekülzentren (S_4 -Achsen) sind wiedergegeben. Dargestellt sind zehn Moleküle von **2**, die ein elongiertes Superadamantangerüst aufbauen (vgl. Abb. 2). Die Raumerfüllung von vier Hydroxy-Sauerstoffatomen im Umkreis einer vierzähligen Schraubenachse ist durch Kreise mit dem van-der-Waals-Radius 1.4 \AA angedeutet, um darauf hinzuweisen, daß entlang dieser Symmetrieelemente keine offenen Kanäle vorliegen (siehe Text). Im Zentrum des Diagramms überlagern sich in dieser Projektion zwei Moleküle.

Wie das Packungs- und Symmetriediagramm (Abb. 4) zeigt, lassen sich entlang der vierzähligen Schraubenachsen, d. h. in Translationsrichtung der sich durchdringenden diamantoiden Netzwerke, Kanäle erkennen. Diese Kanäle sind jedoch nicht leer, sondern erscheinen hauptsächlich durch die Carboxygruppen wohlgefüllt, so daß bei der Dreifach-Diamantstruktur von **2** kaum an die Bildung von Festkörper-Einschlußverbindungen zu denken ist. Der Befund, daß trotz wäßrigen Mediums beim Kristallisieren von **2** kein Wasser in die Kristalle eingebaut wird^[4], stützt diese Vermutung. Bei erniedrigtem Durchdringungsgrad, etwa einer offenen Doppel- oder gar Einfachdiamantstruktur von **2**, ist dagegen die Realisierung von Einschlußverbindungen denkbar.

Interessanterweise läßt sich eine strukturelle Analogie zwischen Methantetraessigsäure **2** und Kaliumdihydrogenphosphat KH_2PO_4 ^[7] finden. Oberhalb 123 K kristallisiert KH_2PO_4 tetragonal (Raumgruppe $I4_2d$), und die H_2PO_4^- -Ionen bilden ähnlich wie **2** ein durch Wasserstoffbrücken zusammengehaltenes diamantoides Netzwerk. Zum Unterschied von **2** sind die H_2PO_4^- -Ionen allerdings aus stöchiometrischen Gründen nicht durch paarweise, sondern durch einfache, im räumlichen und/oder zeitlichen Mittel symmetrische (fehlgeordnete) $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken verbunden, die jedoch infolge der negativen Ladung verkürzt sind ($\text{O}\cdots\text{O}$ -Abstand $2.487(5) \text{ \AA}$ ^[7c]). Weiterhin ist das diamantoides Netzwerk der H_2PO_4^- -Ionen

im Gegensatz zu dem von **2** stark gestaucht (um einen Faktor 0.6606) und nicht so weitmaschig, so daß nur ein einzelner verzerrt diamantartiger Anionenverband vorliegt. Die nichtsdestoweniger immer noch vorliegenden Hohlräume werden durch die K^+ -Ionen ausgefüllt, und zwar so, daß im Zentrum jeder gestauchten Superadamantan-Untereinheit ein K^+ -Ion zu liegen kommt. KH_2PO_4 hat also eine tetragonal gestauchte diamantoides Struktur mit zwei sich durchdringenden entsprechenden Netzwerken, die durch die wasserstoffverbundenen H_2PO_4^- -Ionen einerseits und die K^+ -Ionen andererseits aufgebaut werden (verzerrte „gemischte“ Doppeldiamantstruktur)^[8].

Bei 123 K macht KH_2PO_4 eine Phasenumwandlung durch und ist unterhalb dieser Temperatur polar orthorhombisch (Raumgruppe $Fdd2$) mit geordneten asymmetrischen $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken^[7]. Dieser Ordnungsprozeß ist vom Auftreten ferroelektrischer und piezoelektrischer Eigenschaften begleitet, die physikalisch-technisch nutzbar sind. Es ergibt sich also ohne weiteres im Analogieschluß die reizvolle Möglichkeit, daß auch Dihydrogentetracarboxylate mit tetraedrisch tetravalenten Moleküllkernen der allgemeinen Zusammensetzung $\text{T}(\text{COOH})_2(\text{COO}^-)_2$ (sich durchdringende) diamantoides Netzwerke bilden, die durch einfache, jedoch kurze, geladene $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden. (In den Beispielen **1** und **2** symbolisiert T die zentralen Adamantan- bzw. Tetramethylmethangerüste.) Als

Gegenionen kommen z. B. einfach oder mehrfach geladene Metall-Ionen in Frage, die in Hohlräumen der verwobenen diamantoiden Anionenverbände untergebracht werden können. Wie KH_2PO_4 könnten auch diamantoide Dihydrogentetracarboxylate interessante ferro- und piezoelektrische Materialeigenschaften aufweisen, vorausgesetzt, die kurzen Wasserstoffbrücken sind ebenfalls asymmetrisch (Doppelminimum-Potential).

Eingegangen am 30. Oktober 1987,
ergänzte Fassung am 23. Februar 1988 [Z. 2489]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

CAS-Registry-Nummer: 2: 5693-87-8.

- [1] O. Ermer, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988), im Druck.
[2] C. K. Ingold, L. C. Nickolls, *J. Chem. Soc.* 1922, 1638.
[3] Rechnerische Abschätzungen mit dem MM2-Kraftfeld (N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8127) ergeben, daß **2a** und **2b** praktisch den gleichen Energieinhalt aufweisen.
[4] Synthese von **2** nach [2]; tetragonale Kristalle in Form gestauchter Oktaeder (aus Wasser); ab 230°C Austritt von Wasser, vermutlich unter Anhydridbildung, ab 240°C Zersetzung unter Gasentwicklung; Raumgruppe $I4_1/a$ (No. 88), $Z=4$, $a=11.240(1)$ Å, $c=8.962(1)$ Å; $\rho_{\text{ber}}=1.456$, $\rho_{\text{exp}}=1.46$ g cm⁻³ [5]; kristallographische Molekülsymmetrie S_4 ; Intensitätsmessungen bei Raumtemperatur auf Vierkreisdiffraktometer ($\lambda_{\text{Mo}}=0.71069$ Å, $\theta_{\text{Mo}}(\text{max})=35^\circ$); direkte Methoden; C, O anisotrop, H isotrop verfeinert unter Verwendung von 1046 Reflexen mit $F_0 > 3\sigma(F_0)$; stärkste Strukturamplitude ($\bar{1}21$) infolge Extinktionsschwächung nicht berücksichtigt; $R=0.049$, $R_w=0.054$. Herrn Dr. J. Lex danken wir für die Messung der Röntgenintensitäten. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52952, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
[5] Vor über 60 Jahren ermittelte Knaggs durch Winkelmessungen an Kristallflächen von **2** ein Achsenverhältnis $a:c=1.786$ (I. E. Knaggs, *J. Chem. Soc.* 1923, 71). Dieser Wert entspricht nahezu dem $\sqrt{2}$ -fachen unseres durch Röntgenstrukturanalyse erhaltenen Wertes ($=1.774$) und ergibt sich aus einer Drehung des Achsensystems um die tetragonale Achse c um 45° . Des weiteren bestimmte Knaggs eine Dichte von 1.460 g cm⁻³ und die Brechungsindizes $n_x(\parallel c)=1.518$, $n_y(\perp c)=1.487$. Die Kristallklasse beschrieb sie als holoeidisch (D_{4h}), während tatsächlich C_{4h} zutrifft, wie unsere Messungen zeigen. Diese Diskrepanz dürfte darauf zurückzuführen sein, daß an ihren Kristallen offenbar keine allgemeinen Flächen entwickelt waren. Insgesamt bestehen wenig Zweifel, daß Knaggs die gleichen Kristalle in Händen hatte wie wir.
[6] Ein Gutachter hat uns dankenswerterweise auf strukturelle Arbeiten von W. Fischer über Durchdringungen tetragonaler Kugelpackungen geringer Dichte hingewiesen, unter anderem auch drei- und fünffache Durchdringungen in der Raumgruppe $I4_1/a$: W. Fischer, *Habilitationsschrift*, Universität Marburg 1970, S. 40f, 138ff; vgl. auch: W. Fischer, *Acta Crystallogr. Sect. A* 25 (1969) S4; *Z. Kristallogr. Kristallgeom., Kristallphys., Kristallchem.* 133 (1971) 18; W. Fischer, E. Koch, *Acta Crystallogr. Sect. A* 32 (1976) 225. Die dreifache Kugeldurchdringung beschreibt Fischer als ein System von drei koaxialen achsstufigen Schrauben, die fünffache als eine Ineinanderstellung von fünf achsstufigen Schrauben, die sich nicht um eine gemeinsame Achse winden. Diese Charakterisierung läßt sich zwanglos auf unsere drei- und fünffachen diamantoiden Durchdringungen von **2** bzw. **1** übertragen, wenn man bedenkt, daß die Diamantstruktur als ein Gerüst von verknüpften vierstufigen Helices aufgefaßt werden kann, die sich um die vierzähligen Schraubenachsen ranken. Wir danken Prof. Fischer für Auszüge aus seiner Habilitationsschrift und Separata.
[7] Struktur von KH_2PO_4 : a) frühe Röntgenstrukturanalyse: J. West, *Z. Kristallogr. Mineral. Petrogr. Abt. A* 74 (1930) 306; b) strukturelle Theorie der Ferroelektrizität: J. C. Slater, *J. Chem. Phys.* 9 (1941) 16; c) Neutronenbeugung der tetragonalen Phase bei Raumtemperatur: G. E. Bacon, R. S. Pease, *Proc. R. Soc. London Ser. A* 220 (1953) 397; d) Neutronenbeugung der orthorhombischen, ferroelektrischen Tieftemperaturphase (< 123 K): G. E. Bacon, R. S. Pease, *ibid.* A 230 (1955) 359; e) Röntgenbeugungsstudie zum ferroelektrischen Übergang: B. C. Frazer, R. Pepinsky, *Acta Crystallogr.* 6 (1953) 273.
[8] Verwandtschaft besteht auch mit den Strukturtypen des Scheelits CaWO_4 (Raumgruppe $I4_1/a$ wie **2**) und des Zirkons ZrSiO_4 (Raumgruppe $I4_1/amd$), die sich ebenfalls als tetragonal verzerrte Doppeldiamantstrukturen beschreiben lassen: siehe Landolt-Börnstein: *Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik, Band 1, Teil 4*, Springer, Berlin 1955, S. 59, 73 (Typen HO_4 bzw. SI_1). Ein besonders schönes Beispiel im Vergleich mit **2** ist Ammoniumperhenat NH_4ReO_4 (Scheelit-Typ), das eine tetragonal elongierte Doppeldiamantstruktur aufweist, wobei beide äquivalente diamantoide Netzwerke durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden (G. J. Kruger, F. C. Reynhardt, *Acta Crystallogr. Sect. B* 34 (1978) 259).

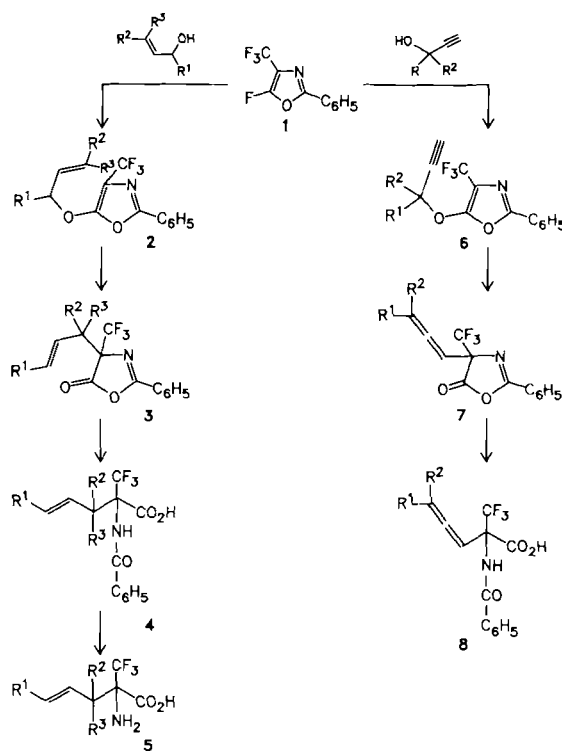
Ein einfacher Zugang zu 2-substituierten 3,3,3-Trifluoralanin-Derivaten**

Von Klaus Burger*, Klaus Geith und Karl Gaa

Unter den partiell fluorierten Aminosäuren^[2,3,4b] zogen Trifluoralanin^[1] und seine α -substituierten Derivate^[5] wegen der beträchtlich erhöhten Acidität der Carboxyl- und der stark verminderten Basizität der Amino-Funktion besonderes Interesse auf sich^[6,7]. Die wenigen bekannten 2-substituierten 3,3,3-Trifluoralanin-Derivate erwiesen sich als hochspezifische, irreversible Enzyminhibitoren^[4b,8]. Der Einbau von fluor- und/oder trifluormethylsubstituierten Aminosäuren in Proteine ermöglicht ferner Proteinstudien mit Hilfe der ¹⁹F-NMR-Spektroskopie^[8].

Kürzlich berichteten wir über ein neues Verfahren zur Synthese von Trifluoralanin^[1], bei dem man von leicht zugänglichem 5-Fluor-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol **1**^[9] ausgeht. Wir fanden nun, daß **1** auch für die Synthese von 2-substituierten 3,3,3-Trifluoralanin-Derivaten eingesetzt werden kann (Schema 1).

5-Fluor-4-trifluormethyl-1,3-azole^[9] sind nucleophilen Substitutionsreaktionen in der Ringposition 5 leicht zugänglich^[10]. Verwendet man Allylalkohole als Nucleophile, so beobachtet man, in Gegenwart von KOH als Base, eine spontan einsetzende exotherme Reaktion. Die eigentlich erwarteten Produkte **2** gehen bereits unter den Reaktionsbedingungen durch eine Hetero-Cope-Umlagerung in die 4-Alkenyl-5(4H)-oxazolone **3** über. Die Trifluormethylgruppe an Ringposition 4 erschwert eine nochmalige Wan-



Schema 1. Substituenten R^1 - R^2 , bei denen es sich nicht um H-Atome handelt: **4b**, $R^1=\text{CH}_3$; **4c**, $R^1=\text{C}_2\text{H}_5$; **4d**, $R^1=n\text{-C}_3\text{H}_7$; **4e**, $R^1=\text{C}_2\text{H}_5$; **4f**, $R^2=\text{CH}_3$; **4g**, $R^2=n\text{-C}_3\text{H}_7$; **4h**, $R^2=R^1=\text{CH}_3$; **8b**, $R^1=\text{C}_2\text{H}_5$; **8c**, $R^1=\text{CH}_3$, $R^2=\text{C}_2\text{H}_5$.

* Prof. Dr. K. Burger, Dipl.-Chem. K. Geith, Dipl.-Chem. K. Gaa
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

** Synthese von natürlich vorkommenden und artifiziellen Aminosäuren,
3. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. - 2. Mitteilung: [1a].