

FRIEDRICH WEYGAND, PETER KLINKE und IRENE EIGEN

N-Trifluoracetyl-aminosäuren, X¹⁾

N-TRIFLUORACETYL-L-ASPARAGINSÄURE-ANHYDRID UND
N-TRIFLUORACETYL-L-PROLIN-ANHYDRID

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin,
Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 6. Mai 1957)

L-Asparaginsäure liefert mit Trifluoressigsäure-anhydrid das innere *N*-TFA-L-Asparaginsäure-anhydrid, das mit Äthanol oder Ammoniak oder Anilin den Anhydridring zu α -Derivaten öffnet. Aus *N*-TFA-L-Asparaginsäure-1-äthylester wird über das Säurechlorid das stabile *N*-TFA- δ -Diazo- γ -oxo-L-norvalin erhalten. Es kann u. a. durch Wolffsche Umlagerung zum Aufbau von γ -Glutamylpeptiden dienen. – L-Prolin gibt mit Trifluoressigsäure-anhydrid ohne Racemisierung zunächst das *unsymm.* Anhydrid, das sich allmählich in das krist. *symm.* *N*-TFA-L-Prolin-anhydrid und Trifluoressigsäure-anhydrid disproportioniert.

L-Glutaminsäure setzt sich mit Trifluoressigsäure-anhydrid zum inneren *N*-TFA-L-Glutaminsäure-anhydrid^{2,3)} um, das eine recht nützliche Verbindung zur Synthese von α - und γ -Glutamylverbindungen darstellt. Auch L-Asparaginsäure liefert ohne Racemisierung auf die gleiche Weise das innere *N*-TFA-L-Asparaginsäure-anhydrid (I). Daneben entsteht in geringer Menge offenbar das Azlacton, das durch Umkristallisieren des Anhydrids leicht entfernbar ist⁴⁾. Während sich nun *N*-TFA-L-Glutaminsäure-anhydrid mit Äthanol zur α - und γ -Estersäure umsetzt, entsteht aus I und Äthanol praktisch vollständig der α -Ester, *N*-TFA-L-Asparaginsäure-1-äthylester (II). Dies wurde bewiesen durch Überführung in L-Asparagin (III), indem das mit Thionylchlorid gewonnene krist. Säurechlorid zunächst mit Ammoniak und dann mit Barytwasser umgesetzt wurde. Ferner wurde auf analoge Weise das bekannte L-Asparaginsäure-4-anilid (IV)⁵⁾ erhalten.

Mit Ammoniak oder Anilin wird der Anhydridring von I ebenfalls zu α -Derivaten aufgespalten. Man erhält durch anschließende Behandlung mit verd. Laugen L-Isoasparagin (V) bzw. L-Asparaginsäure-1-anilid (VI). Diese Beobachtung ist für die Synthese von α -Asparagyl-peptiden bedeutungsvoll. Es muß jedoch noch geklärt werden, ob die

¹⁾ IX. Mitteil.: F. WEYGAND und W. SWODENK, Chem. Ber. **90**, 639 [1957].

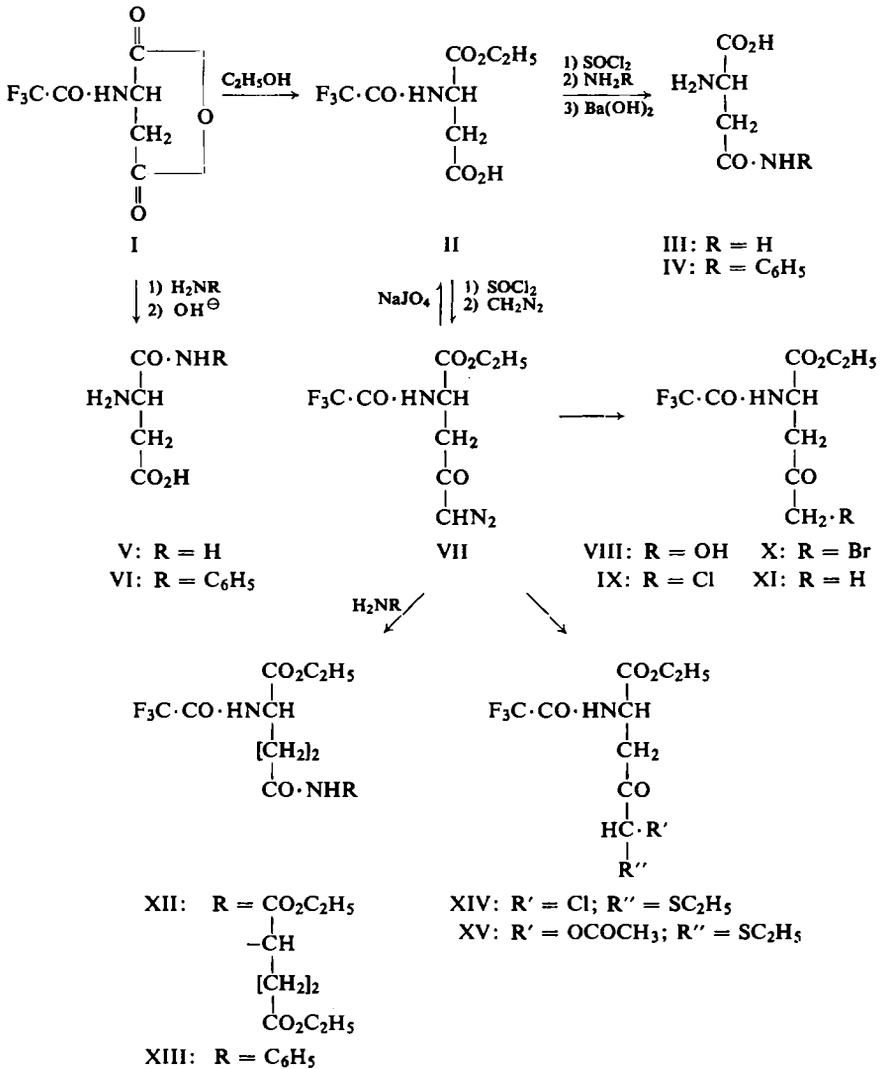
²⁾ F. WEYGAND und E. LEISING, Chem. Ber. **87**, 248 [1954]; F. WEYGAND und M. REIHER, ebenda **88**, 26 [1955].

³⁾ Synthese von Glutathion, F. WEYGAND und R. GEIGER, Chem. Ber. **90**, 634 [1957].

⁴⁾ Vgl. hierzu die Versuche mit *N*-Acetyl-L-asparaginsäure und Essigsäureanhydrid, wobei je nach Versuchsbedingungen das Azlacton oder das innere *N*-Acetyl-asparaginsäure-anhydrid entsteht. C. R. HARRINGTON und J. OVERHOFF, Biochem. J. **27**, 338 [1933]; M. BERGMANN, F. STERN und C. WITTE, Liebigs Ann. Chem. **449**, 277 [1926].

⁵⁾ F. E. KING und D. A. A. KIDD, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2976.

Ringöffnung auch mit Aminosäure- bzw. Peptidestern nur in diesem Sinne erfolgt, denn es ist bekannt, daß z. B. Carbobenzoxy-asparaginsäure-anhydrid zwar mit Glycin-äthylester zum α -Peptid aufspaltet, mit Tyrosin-äthylester aber das α - und β -Peptid nebeneinander liefert ⁶⁾.



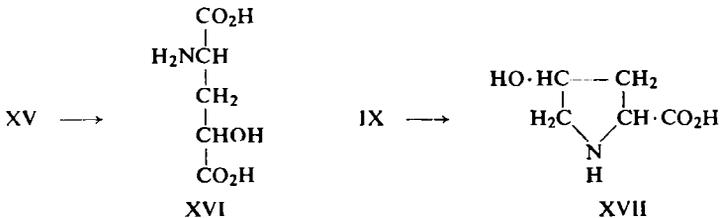
Aus dem krist. *N*-TFA-*L*-Asparaginsäure-1-äthylester-4-chlorid entsteht mit Diazomethan der krist., gelbliche *N*-TFA- δ -Diazo- γ -oxo-*L*-norvalin-äthylester (VII), der

⁶⁾ W. GRASSMANN und F. SCHNEIDER, *Biochem. Z.* **273**, 452 [1934]; J. P. GREENSTEIN und F. W. KLEMPERER, *J. biol. Chemistry* **128**, 245 [1939]; M. BERGMANN, L. ZERVAS, L. SALZMANN und M. SCHLEICH, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **224**, 17 [1934].

bei Zimmertemperatur vollkommen stabil ist. Er wurde von uns schon hergestellt, noch bevor bekannt wurde, daß das analog gebaute ϵ -Diazo- δ -oxo-norleucin ein Antibiotikum ist^{7,8)}. Wie dieses mit Perjodat zu L-Glutaminsäure abgebaut wird, so wird auf gleiche Weise aus VII neben Stickstoff und Formaldehyd *N*-TFA-L-Asparaginsäure-1-äthylester zurückerhalten. Mit verd. Schwefelsäure bzw. konz. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure entstehen die δ -Hydroxy- bzw. δ -Chlor- oder Brom-Verbindungen (VIII bis X). Von diesen ausgehend, dürften sich leicht Chinoxalyl-L-alanin und ähnliche Verbindungen darstellen lassen, die von biochemischem Interesse sind. Die katalytische Hydrierung von VII⁹⁾ führt mit Pt/H₂ bei Zimmertemperatur zum Methylketon, dem *N*-TFA- γ -Oxo-L-norvalin-äthylester (= *N*-TFA-L- α -Aminolävulinsäure-äthylester) (XI).

Die Wolffsche Umlagerung des Diazoketons VII verläuft glatt. Mit L-Glutaminsäure-diäthylester oder Anilin entstehen beim Erhitzen in Gegenwart von Silberoxyd die γ -Glutamylverbindungen *N*-TFA- γ -L-Glutamyl-L-glutaminsäure-triäthylester (XII) bzw. das *N*-TFA-L-Glutaminsäure-1-äthylester-5-anilid (XIII) in 72- bzw. 90-proz. Ausbeute.

Schließlich haben wir den *N*-TFA- δ -Diazo- γ -oxo-L-norvalin-äthylester (VII) auch mit Äthylschwefelchlorid^{10,11)} zum *N*-TFA- δ -Chlor- δ -äthylmercapto- γ -oxo-L-norvalin-äthylester (XIV) umgesetzt und haben daraus den krist. *N*-TFA- δ -Acetoxy- δ -äthylmercapto- γ -oxo-L-norvalin-äthylester (XV) erhalten. Dieser gibt mit verd. Natronlauge¹¹⁾ u. a. die γ -Hydroxyglutaminsäure (XVI). Präparativ wurde die Verbindung allerdings noch nicht isoliert. Ebenfalls noch nicht in präparativem Maßstab wurde aus dem schon erwähnten *N*-TFA- δ -Chlor-



γ -oxo-L-norvalin-äthylester (IX) mit Lithiumborhydrid, wobei man die Lösung alkalisch werden ließ, durch Reduktion und Ringschluß Hydroxy- und bzw. oder Allohydroxy-prolin (XVII) erhalten. Dieses gab auf Papierchromatogrammen die dafür charakteristischen Farbreaktionen mit Ninhydrin, Isatin oder *p*-Dimethylamino-benzaldehyd bei einem *R_F*-Wert, der dem Hydroxy-prolin zukommt.

Während *N*-TFA-Glycin, mit Trifluoressigsäure-anhydrid behandelt, das *symm.* *N*-TFA-Glycin-anhydrid bildet und aus optisch aktiven Aminosäuren mit Ausnahme

⁷⁾ Abstracts of Papers, 129th Meeting American Chemical Society 12M—15M [1956].

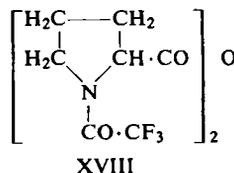
⁸⁾ H. W. DION, S. A. FUSARI, Z. L. JAKUBOWSKI, J. G. ZORA und Q. R. BARTZ, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3075 [1956]. Unabhängig von den amerikanischen Forschern haben wir Diazo-oxo-L-norleucin und andere Verbindungen über *N*-TFA-Verbindungen gewonnen (F. WEYGAND, H. BESTMANN, unveröffentlicht).

⁹⁾ Zur katalyt. Hydrierung von Diazoketonen: L. BIRKOFER, Chem. Ber. **80**, 83 [1947]; W. GRUBER und H. RENNER, Mh. Chem. **81**, 751 [1950].

¹⁰⁾ F. WEYGAND und H. J. BESTMANN, Z. Naturforsch. **10 b**, 296 [1955].

¹¹⁾ F. WEYGAND und H. J. BESTMANN, Chem. Ber. **88**, 1988 [1955].

von Glutaminsäure und Asparaginsäure, so weit untersucht, Azlactone unter Racemisierung entstehen¹²⁾, setzt sich *N*-TFA-*L*-Prolin mit Trifluoressigsäure-anhydrid zunächst zum *unsymm.* *N*-TFA-*L*-Prolin-trifluoressigsäure-anhydrid um, das sich beim Aufbewahren unter Ausscheidung des krist. *symm.* *N*-TFA-*L*-Prolin-anhydrids (XVIII) allmählich disproportioniert. Dieses kann zur Synthese von *L*-Prolyl-peptiden dienen, allerdings ist die Ausbeute an XVIII nicht besonders hoch.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *N*-Trifluoracetyl-*L*-asparaginsäure-anhydrid (I): 23 g *L*-Asparaginsäure wurden in einem mit Rückflußkühler und Silicagelrohr versehenen Kolben mit Trockeneis-Aceton abgekühlt und nach Wegnahme der Kühlung mit 80 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid übergossen. Unter Erwärmen ging die Asparaginsäure in Lösung. Nach einiger Zeit wurde unter gewöhnlichem Druck der Überschuß an Trifluoressigsäure-anhydrid abdestilliert (Sdp. 40°) und anschließend die Trifluoressigsäure i. Vak.; beim Abkühlen kristallisierte das *N*-TFA-*L*-Asparaginsäure-anhydrid. Es wurde gepulvert und über Nacht im Vakuumexsikkator über NaOH aufbewahrt, Ausb. an Rohprodukt vom Schmp. 131–133° nahezu quantitativ. Feine verfilzte Nadelchen nach Umkrist. aus wasserfreiem Aceton-Äther (1:5 Voll.) + Petroläther, Schmp. 133–134°, löslich in Tetrahydrofuran, Benzol, Äther, Aceton, weniger in Chloroform und schwerlöslich in Petroläther. $[\alpha]_D^{25}$: –22.3° ($c = 0.63$, in absol. Tetrahydrofuran).

$\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_4\text{NF}_3$ (211.1) Ber. C 34.19 H 1.91 N 6.64 Gef. C 34.29 H 2.16 N 6.47, 6.62

2. *N*-Trifluoracetyl-*L*-asparaginsäure-*l*-äthylester (II): a) 1 g umkrist. I wurden in 15 ccm absol. Alkohol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde 1 ccm Dicyclohexylamin zugefügt und aus Benzol umkristallisiert: 1. Frakt. Schmp. 170°, 2. Frakt. Schmp. 168–170°, zusammen aus Wasser umkrist. 1.5 g *N*-TFA-*L*-Asparaginsäure-*l*-äthylester-4-dicyclohexylaminsalz (72% d. Th.), Schmp. 169–171°, $[\alpha]_D^{25}$: –6.9° ($c = 1.5$, in Methanol).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5\text{NF}_3 \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$ (438.5) Ber. C 54.75 H 7.59 N 6.39 Gef. C 54.94 H 7.49 N 6.33

b) 10 g nicht umkrist. I wurden $\frac{1}{4}$ Stde. mit 15 ccm absol. Alkohol erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man 9 ccm Dicyclohexylamin, in wenig Alkohol gelöst, zu und destillierte den Alkohol i. Vak. ab. Der feste Rückstand wurde mit Petroläther gewaschen und mit Benzol digeriert. Es hinterblieben ca. 4.5 g Rückstand. Dieser und die beim Abdampfen des Benzols verbliebene Fraktion wurden getrennt aus Wasser umkristallisiert: Schmp. 185° (2.7 g) bzw. Schmp. 169–170° (10 g).

Die Verbindung vom Schmp. 185° ist optisch inaktiv und stellt offenbar die DL-Form des unter a) erhaltenen Salzes dar, da aus ihm nach Arbeitsweise Versuch 7 und 8 (nachstehend) eine Verbindung mit dem R_F -Wert des Asparagins, nicht aber Isoasparagin, erhalten wird.

Das Salz vom Schmp. 185° gab folgende Elementaranalyse:

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5\text{NF}_3 \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$ (438.5) Ber. C 54.75 H 7.59 N 6.39 Gef. C 54.81 H 7.55 N 6.29, 6.32

Zur Darstellung des freien *N*-TFA-*L*-Asparaginsäure-*l*-äthylesters wurden 17 g Dicyclohexylaminsalz vom Schmp. 169–170° mit 40 g Ionenaustauscher Dowex 50 X 8 (H^+ -Form) in 150 ccm 50-proz. Alkohol kurze Zeit geschüttelt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und

¹²⁾ F. WEYGAND und U. GLÖCKLER, Chem. Ber. 89, 653 [1956].

mit Alkohol und Wasser gewaschen. Eindampfen der Filtrate i. Vak. lieferte 9.7 g (97% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Aceton + Petroläther umkristallisiert, Schmp. 96–97°, feine, farblose Nadeln, $[\alpha]_D^{25}$: -10.2° ($c = 0.54$, in absol. Tetrahydrofuran).

$C_8H_{10}O_5NF_3$ (257.2) Ber. C 37.36 H 3.92 N 5.45 Gef. C 37.73 H 3.80 N 5.47

Für die meisten synthetischen Zwecke genügt es, den aus zweimal umkrist. I mit absol. Alkohol erhaltenen Ester II ohne Reinigung über das Dicyclohexylaminsalz zu verwenden, wie vergleichende Versuche gezeigt haben.

3. *N-Trifluoracetyl-L-asparaginsäure-1-äthylester-4-chlorid*: a) 4.7 g II wurden mit 20ccm frisch dest. Thionylchlorid durch 1stdg. Erhitzen, Abdest. des Überschusses i. Vak. und Waschen mit Petroläther in das krist. Säurechlorid verwandelt. Ausb. 4.7 g (94% d. Th.), Schmp. nach Umkrist. aus Benzol 117–118°, farblose Nadeln, $[\alpha]_D^{25}$: -26.9° ($c = 1.077$, in absol. Tetrahydrofuran).

$C_8H_9O_4NClF_3$ (275.6) Ber. C 34.87 H 3.27 N 5.09 Cl 12.88
Gef. C 34.89 H 3.45 N 5.10 Cl 12.75

b) 2 g umkrist. I wurden mit 15ccm absol. Alkohol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdest. des Alkohols wurde wie unter a) mit Thionylchlorid umgesetzt und der beim Abdest. des Thionylchloridüberschusses verbliebene feste Rückstand mit Petroläther gewaschen und aus Benzol umkristallisiert; Schmp. 117°.

4. *N-Trifluoracetyl-L-asparaginsäure-diäthylester*: Aus dem Säurechlorid (voranstehend) mit der ber. Menge Natriumalkoholat, Extraktion mit Äther. Sdp.₁₂ 143–144°, Ausb. 80% d. Th.; farb., talgartige Masse vom Schmp. 45°, $[\alpha]_D^{25}$: -11.64° ($c = 1.074$, in absol. Tetrahydrofuran).

$C_{10}H_{14}O_5NF_3$ (285.5) Ber. C 42.11 H 4.94 N 4.91 Gef. C 42.52 H 5.04 N 5.04

5. *N-Trifluoracetyl-L-asparaginsäure-1-äthylester-4-anilid*: 2.5 g II wurden nach 3. in das Säurechlorid verwandelt und mit 5ccm Anilin versetzt. Anilin-hydrochlorid schied sich aus. Das Anilid wurde aus wäbr. Alkohol umkrist., Ausb. 2 g (62% d. Th.), Schmp. 158°, farblose Nadeln, $[\alpha]_D^{25}$: $+28^\circ$ ($c = 0.428$, in absol. Tetrahydrofuran).

$C_{14}H_{15}O_4N_2F_3$ (332.3) Ber. C 50.60 H 4.55 N 8.43 Gef. C 50.89 H 4.77 N 8.51

6. *L-Asparaginsäure-4-anilid (IV)*: 0.5 g *N-TFA-L-Asparaginsäure-1-äthylester-4-anilid* wurden mit 20ccm 0.2n Ba(OH)₂ 2 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt, die Ba-Ionen mit der äquiv. Menge 0.2n H₂SO₄ ausgefällt, das Bariumsulfat abzentrifugiert und die Lösung eingedampft. Aus Wasser umkrist. 0.2 g (64% d. Th.), Schmp. 250–252° in Übereinstimmung mit der Lit.⁵⁾, $[\alpha]_D^{20}$: $+4.78^\circ$ ($c = 0.785$, in 1n HCl).

$C_{10}H_{12}O_3N_2$ (208.2) Ber. C 57.68 H 5.81 N 13.45 Gef. C 56.99 H 5.79 N 13.10

7. *N-Trifluoracetyl-L-asparagin-1-äthylester*: Die aus 2 g I (Rohprodukt) erhaltene Menge an *N-TFA-L-Asparaginsäure-1-äthylester-4-chlorid* wurde ohne Reinigung in wenig Dioxan gelöst und mit einem Überschuß an flüss. Ammoniak in Äther versetzt, wobei sofortige Reaktion eintrat. Das ausgeschiedene Ammoniumchlorid wurde mehrmals mit Dioxan gewaschen. Nach dem Einengen i. Vak. wurde der erhaltene Kristallkuchen mit Äther digeriert. Dabei ging wenig in Lösung, nach Ausfällen mit Petroläther 0.2 g (8.3% d. Th.), Schmp. 104°. Die alkalische milde Hydrolyse lieferte nach dem Papierchromatogramm nur Asparagin.

Der in Äther unlösliche Teil gab nach dem Umkrist. aus Wasser 1.2 g (50% d. Th.) *N-TFA-L-Asparagin-1-äthylester*, Schmp. 122°, farblose, grobe Nadeln, $[\alpha]_D^{21}$: -41.9° ($c = 0.995$, in absol. Methanol), $[\alpha]_D^{25}$: -37.4° ($c = 0.87$, in absol. Methanol).

$C_8H_{11}O_4N_2F_3$ (256.1) Ber. C 37.51 H 4.34 N 10.94 Gef. C 37.86 H 4.40 N 11.07

8. *L-Asparagin (III)*: 0.5 g *N-TFA-L-Asparagin-1-äthylester* wurden in 20ccm 0.2 *n* Ba(OH)₂ 2 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt, die Ba-Ionen als Bariumsulfat entfernt. Nach dem Einengen i. Vak. fiel III auf Zugabe von Aceton alsbald aus; Ausb. 0.25 g (85% d. Th., 1 Mol. Kristallwasser enthaltend). Nach dem Trocknen i. Vak. bei 130° Schmp. 224–225° in Übereinstimmung mit der Lit.¹³⁾, $[\alpha]_D^{25}$: -5.5° ($c = 0.571$, in Wasser).

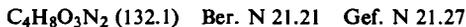


9. *N-Trifluoracetyl-L-isoasparagin*: a) 2 g II wurden in absol. Alkohol mit flüssigem Ammoniak im Einschlußrohr über Nacht stehengelassen. Nach dem Eindampfen, Ansäuern mit verd. Salzsäure auf p_H 5 und Umkrist. aus Wasser lag 1 g (45% d. Th.) vom Schmp. 190° vor.

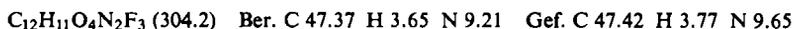
b) 3 g fein gepulvertes I wurden langsam zu tiefgekühltem flüssigem Ammoniak in Äther gegeben. Nach vollständiger Lösung wurde noch einige Zeit stehengelassen und sodann i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit verd. Salzsäure auf p_H 5 gebracht und abermals eingedampft. Nach Umkrist. aus Wasser Ausb. 2.7 g (83% d. Th.), Schmp. 191°, feine Nadeln, $[\alpha]_D^{25}$: -29.9° ($c = 1.23$, in absol. Methanol).



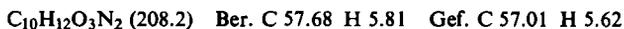
10. *L-Isoasparagin (V)*: 0.2 g *N-TFA-L-Isoasparagin* wurden über Nacht mit 10-proz. Ammoniak bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen i. Vak. wurde die Lösung mit verd. Salzsäure auf p_H 5 gebracht und abermals eingedampft. Feine farblose Nadeln schieden sich bei Zugabe von Aceton aus. Ausb. 0.12 g (91% d. Th., ber. mit 1 Mol. Kristallwasser), nach Trocknen i. Vak. bei 130° Schmp. 212°¹⁴⁾, $[\alpha]_D^{25}$: $+9.72^\circ$ ($c = 0.515$, in Wasser).



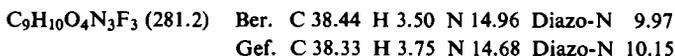
11. *N-Trifluoracetyl-L-asparaginsäure-1-anilid*: 3 g I, gelöst in 10ccm Tetrahydrofuran, wurden unter Schütteln mit 1.3ccm frisch dest. Anilin versetzt. Nach 15 Min. wurde i. Vak. eingedampft und mit 2 *n* HCl digeriert. Nach Umkrist. aus Wasser 3 g (69.5% d. Th.), Schmp. 198°, farblose feine Nadeln, $[\alpha]_D^{25}$: -74.8° ($c = 0.386$, in absol. Tetrahydrofuran).



12. *L-Asparaginsäure-1-anilid (VI)*: 0.5 g *N-TFA-L-Asparaginsäure-1-anilid* wurden über Nacht mit 10-proz. Ammoniak geschüttelt. Nach dem Verjagen des Ammoniaks wurde mit verd. Salzsäure auf p_H 5 gebracht. Aus Wasser farblose Nadeln, Ausb. 0.25 g (73% d. Th.), Schmp. 214° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: $+70.35^\circ$ ($c = 0.554$, in Wasser).



13. *N-Trifluoracetyl- δ -diazoo- γ -oxo-L-norvalin-äthylester (VII)*: 5 g festes *N-TFA-L-Asparaginsäure-1-äthylester-4-chlorid* wurden in eine in einem Eisbad gekühlte äther. Lösung von Diazomethan (Überschuß) eingetragen, wobei heftige N₂-Entwicklung stattfand. Das nach dem Abdampfen des Äthers zurückgebliebene Diazoketon wurde mit wenig Äther gewaschen. Ausb. 4.2 g (82% d. Th.), Schmp. nach Umkrist. aus Wasser oder Diisopropyläther 104–106°, hellgelbe feine Nadeln. $[\alpha]_D^{25}$: $+7.33^\circ$ ($c = 1.15$, in absol. Tetrahydrofuran).



14. *N-Trifluoracetyl- δ -hydroxy- γ -oxo-L-norvalin-äthylester (VIII)*: Einer siedenden Lösung von 5 g VII in 20 ccm Dioxan und 2ccm Wasser wurden 5 Tropfen 16-proz. Schwefelsäure

¹³⁾ A. MICHAEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 1629 [1895].

¹⁴⁾ M. R. BOVARNICK, J. biol. Chemistry **148**, 151 [1943].

hinzugefügt, worauf Stickstoff-Entwicklung eintrat. Schließlich wurde noch kurz gekocht und i. Vak. stark eingengt. Aus Wasser farblose Kristalle. Ausb. 4 g (83% d. Th.), Schmp. 103°, $[\alpha]_D^{25}$: -39.5° ($c = 0.7$, in absol. Methanol).

$C_9H_{12}O_5NF_3$ (271.2) Ber. C 39.86 H 4.46 N 5.16 Gef. C 39.86 H 4.59 N 5.48

15. *N-Trifluoracetyl- δ , γ -dioxo-L-norvalin-äthylester-bisphenylhydrazon*: Aus 0.5 g VIII und 1 ccm Phenylhydrazin in 10 ccm 50-proz. Essigsäure auf dem Wasserbad. Aus wäbr. Alkohol umkrist., Schmp. 97°.

$C_{21}H_{22}O_3N_5F_3$ (449.3) Ber. N 15.58 Gef. N 15.47

16. *N-Trifluoracetyl- δ -chlor- γ -oxo-L-norvalin-äthylester (IX)*: 0.5 g VII wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 3 ccm konz. Salzsäure versetzt. Sofort trat lebhaft Stickstoff-Entwicklung ein. Nach kurzem Aufkochen wurde mit Wasser versetzt, wobei die Chlorverbindung ausfiel. Schmp. 130–131°, aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.45 g (83% d. Th.), farblose, glänzende Schuppen, $[\alpha]_D^{25}$: -5.68° ($c = 0.97$, in absol. Tetrahydrofuran).

$C_9H_{11}O_4NClF_3$ (289.6) Ber. C 37.39 H 3.83 N 4.83 Cl 12.22
Gef. C 37.15 H 3.80 N 4.95 Cl 12.36

Bei der katalyt. Hydrierung in Eisessig-Essigester (1:1 Vol.) mit Platinoxid wird 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Nach Umkristallisieren reiner Ester XI, Schmp. und Mischschmp. 78° (vgl. 20.), Schmp. des 2,4-Dinitrophenylhydrazons ebenfalls 162° (vgl. 21.).

17. *2,4-Dinitrophenylhydrazon von IX*: Mit salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung durch kurzes Erwärmen. Gelbe Nadelchen aus wäbr. Alkohol, Schmp. 147°.

$C_{15}H_{15}O_7N_5ClF_3$ (469.8) Ber. C 38.35 H 3.22 N 14.91 Gef. C 38.58 H 3.55 N 14.52

18. *N-Trifluoracetyl- δ -brom- γ -oxo-L-norvalin-äthylester (X)*: Analog 16. aus 5 g VII in Eisessig mit 20 ccm 48-proz. HBr. Ausb. nach Umkrist. aus Wasser 4.3 g (72% d. Th.), Schmp. 114–115°, farblose Schuppen, $[\alpha]_D^{25}$: -22.2° ($c = 0.99$, in absol. Methanol).

$C_9H_{11}O_4NBrF_3$ (334.2) Ber. C 32.35 H 3.32 N 4.18 Br 23.95
Gef. C 32.26 H 3.35 N 4.18 Br 23.44

19. *N-Trifluoracetyl- δ -acetoxy- γ -oxo-L-norvalin-äthylester*: 0.5 g VII wurden in 5 ccm auf 60° erwärmten Eisessig gegeben. Dabei trat sofort Stickstoff-Entwicklung ein. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Wasser umkrist., Ausb. 0.5 g (90% d. Th.), Schmp. 95°, feine verfilzte Nadeln, $[\alpha]_D^{25}$: -28.8° ($c = 0.93$, in absol. Methanol).

$C_{11}H_{14}O_6NF_3$ (313.2) Ber. C 42.18 H 4.52 N 4.48 Gef. C 41.84 H 4.61 N 4.61

20. *N-Trifluoracetyl- γ -oxo-L-norvalin-äthylester (XI)*: 1 g VII, in 7 ccm Eisessig gelöst, ließ man bei Zimmertemperatur langsam unter Schütteln in Wasserstoff-Atmosphäre zur Suspension von 500 mg Platinoxid in 50 ccm Eisessig zutropfen (Tropfhydrierung). Aufnahme an H_2 302 ccm, ber. für 4 Moll. 320 ccm. Nach Eindampfen i. Vak. 0.775 g (85% d. Th.), Schmp. 79°, feine Nadeln aus Wasser, $[\alpha]_D^{25}$: -17.0° ($c = 1.0$, in absol. Tetrahydrofuran). Mit Jod und Kalilauge gibt die Verbindung Jodoform.

$C_9H_{12}O_4NF_3$ (255.2) Ber. C 42.36 H 4.73 N 5.48 F 22.32

Gef. C 42.63 H 4.79 N 5.90 F 21.84 Mol.-Gew. 251; 254 (nach RAST)

21. *2,4-Dinitrophenylhydrazon von XI*: Mit salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung beim Erwärmen und Abkühlen. Gelbe Nadelchen, Schmp. 162° (aus Wasser).

$C_{15}H_{16}O_7N_5F_3$ (435.3) Ber. C 41.38 H 3.71 N 16.09 Gef. C 41.36 H 3.40 N 16.76

22. *N-Trifluoracetyl-L-asparaginsäure-1-äthylester (II) aus N-TFA- δ -Diazo- γ -oxo-L-norvalin-äthylester (VII) durch Perjodatspaltung*: 0.5 g VII wurden mit 10 ccm Natriumperjodat-

lösung (2 mMol) übergossen. Beim Erwärmen trat völlige Lösung ein und bei 70° Stickstoff-Entwicklung. Nach Beendigung der Stickstoff-Entwicklung wurde die nach Formaldehyd riechende Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther ausgezogen. Nach Zugabe von Petroläther fielen 0.4 g (88% d. Th.) II aus; Schmp. nach einmaligem Umkrist. aus Aceton-Petroläther 93°, vgl. hierzu 2.

23. *N-Trifluoracetyl-γ-L-glutamyl-L-glutaminsäure-triäthylester durch Wolffsche Umlagerung (XII)*: Zu 0.5 g VII in 10ccm Dioxan wurde 1ccm frisch dest. *L-Glutaminsäure-diäthylester* gegeben und auf 60° erwärmt. Bei Zugabe von frisch gefälltem und mit absol. Dioxan gewaschenem Silberoxyd trat sofort Stickstoff-Entwicklung auf, und ein Silberspiegel bildete sich. Nach einiger Zeit wurde noch etwas Silberoxyd hinzugefügt und kurz aufgekocht. Nach Behandlung mit etwas Tierkohle wurde eingedampft. Aus Diisopropyläther schied sich auf Zugabe von Petroläther bis zur Trübung nach 24 Stdn. feine verfilzte Nadelchen ab. Ausb. 0.5 g (62% d. Th.), Schmp. 84°.

Der Versuch wurde mit *L-Glutaminsäure-diäthylester-hydrochlorid* wiederholt und 1 g des Diazoketons mit 1.28 g Esterhydrochlorid und 1.65 g frisch gefälltem Silberoxyd (Mol.-Verhältnisse 1:1.5:2) umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie vorher. Ausb. 1.17 g (72% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 84°, $[\alpha]_D^{25}$: -5.58° ($c = 0.74$, in absol. Tetrahydrofuran).

$C_{18}H_{27}O_8N_2F_3$ (456.4) Ber. C 47.35 H 5.96 N 6.14 Gef. C 47.22 H 5.95 N 6.46

24. *N-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-1-äthylester-5-anilid (XIII) durch Wolffsche Umlagerung*: 0.5 g VII, in 5ccm Dioxan gelöst, wurden mit 1ccm frisch dest. *Anilin* versetzt. Nach dem Erwärmen auf 55° erfolgte Zugabe von etwas frisch gefälltem und mit absol. Dioxan mehrmals gewaschenem Silberoxyd. Dabei trat sofort Stickstoff-Entwicklung ein, und es bildete sich ein Silberspiegel. Nach einiger Zeit wurde noch etwas Silberoxyd hinzugefügt und kurz aufgekocht. Die braune Lösung wurde mit etwas Tierkohle behandelt, worauf das Filtrat i. Vak. eingengt wurde. Beim Eingießen in verd. Salzsäure schied sich das Anilid aus. Ausb. 0.55 g (90% d. Th.), Schmp. nach Umkrist. aus Wasser 144°, ebenso der Misch-Schmp. mit einem auf andere Weise¹⁵⁾ dargestellten Vergleichspräparat.

25. *N-Trifluoracetyl-δ-chlor-δ-äthylmercapto-γ-oxo-L-norvalin-äthylester (XIV)*: 10 g VII wurden, in absol. Dioxan gelöst, mit 3.5ccm *Äthylschwefelchlorid* in Dioxan langsam unter Kühlung versetzt. Nach Beendigung der stürmischen Gasentwicklung wurde noch 1 Stde. stehengelassen und i. Vak. zur Trockne gebracht. Ein kleiner Teil des festen Rückstandes wurde zur Analyse aus Tetrahydrofuran + Petroläther umgefällt. Die Hauptmenge wurde sofort für den nachstehenden Versuch verwandt. Ausb. nahezu quantitativ. Schmp. 76.6°, amorph, $[\alpha]_D^{25}$: $+40.1^\circ$ ($c = 0.493$, in absol. Tetrahydrofuran).

$C_{11}H_{15}O_4NClF_3$ (349.7) Ber. C 37.75 H 4.32 Cl 10.15 Gef. C 37.70 H 4.35 Cl 9.97

26. *N-Trifluoracetyl-δ-acetoxy-δ-äthylmercapto-γ-oxo-L-norvalin-äthylester (XV)*: Die Hauptmenge von XIV wurde in 100ccm Eisessig-Acetanhydrid (1:1 Vol.) gelöst und mit 2.9 g wasserfreiem Natriumacetat in 50ccm Eisessig versetzt. Bei schwachem Erwärmen fiel Natriumchlorid aus; die Fällung vermehrte sich in der Siedehitze. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und i. Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand wurde aus Tetrahydrofuran-Petroläther umkristallisiert. Ausb. 9 g (67% d. Th.), Schmp. 116°, verfilzte Nadelchen, auch aus Diisopropyläther umkristallisierbar, Schmp. 117–118°, $[\alpha]_D^{25}$: $+106.3^\circ$, $+110.6^\circ$ ($c = 1.55$ bzw. 1.34, in absol. Tetrahydrofuran).

$C_{13}H_{18}O_6NF_3S$ (373.3) Ber. C 41.82 H 4.86 N 3.75 S 8.56
Gef. C 42.07 H 4.91 N 4.08 S 8.43

¹⁵⁾ F. WEYGAND und M. REIHER, Chem. Ber. 88, 26 [1955].

Prolinverbindungen

27. *symm. N-Trifluoracetyl-DL-prolin-anhydrid*: 1.6 g bei 130–140° i. Vak. über Diphosphorpentoxyd getrocknetes *DL-Prolin* wurden im Eis-Kochsalzbad $\frac{1}{4}$ Stde. vorgekühlt, sodann mit 4.5 ccm *Trifluoressigsäure-anhydrid* übergossen. Nach 5–10 Min. wurde das Kältebad entfernt und noch 4 Stdn. bei Zimmertemperatur stengelassen. Bei 40–50° Badtemperatur wurden Trifluoressigsäure-anhydrid und Trifluoressigsäure abdestilliert. Beim Abkühlen kristallisierte das *symm.* Anhydrid aus. Aus Aceton mit Eiswasser 1.5 g, Schmp. 139.5–140.5°.

$C_{14}H_{14}O_5N_2F_6$ (404.3) Ber. C 41.59 H 3.49 N 6.93 Gef. C 41.69 H 3.66 N 6.92

28. *N-Trifluoracetyl-DL-prolin-anilid*: 0.66 g des nach 27. bereiteten Anhydrids wurden mit 0.5 ccm frisch dest. *Anilin* unter leichtem Erwärmen stengelassen. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wurde mit Wasser gefällt und aus Äthanol + Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.41 g (87% d. Th.), Schmp. 157°.

$C_{13}H_{13}O_2N_2F_3$ (286.2) Ber. C 54.54 H 4.64 N 9.78 Gef. C 54.80 H 4.62 N 9.96

29. *N-Trifluoracetyl-L-prolin*: 1.1 g scharf getrocknetes *L-Prolin* wurden mit 1.6 ccm *Trifluoressigsäure-anhydrid* im Kältebad übergossen, worauf noch auf 30° erhitzt wurde. Danach wurde die gebildete Trifluoressigsäure i. Vak. abdestilliert und der Rückstand unter 0.01 Torr bei 110–120° Badtemperatur sublimiert. Die hygroskopische Verbindung kristallisierte allmählich. Schmp. 46–48°, $[\alpha]_D^{25}$: –60.3° ($c = 0.96$, in absol. Benzol).

$C_7H_8O_3NF_3$ (211.1) Ber. C 39.81 H 3.81 Gef. C 39.73 H 4.31

Die gleiche Verbindung wird auch aus *XVIII* bei längerem Stehenlassen mit Wasser und Eindampfen i. Vak. erhalten, Schmp. 46–48°, spezif. Drehung wie vorher.

$C_7H_8O_3NF_3$ (211.1) Ber. C 39.81 H 3.81 N 6.63 Gef. C 39.30 H 4.11 N 6.73

Schließlich kann man die Trifluoracetylierung auch in Trifluoressigsäure mit Trifluoressigsäure-anhydrid vornehmen¹⁶⁾.

30. *Symm. N-Trifluoracetyl-L-prolin-anhydrid (XVIII)*: 1.41 g scharf getrocknetes *L-Prolin* wurden mit 4.5 ccm *Trifluoressigsäure-anhydrid* unter Kühlung mit Eis-Kochsalz versetzt. Man ließ bei Zimmertemperatur stehen, bis sich alles gelöst hatte. Nach 2 Stdn. wurden überschüss. Trifluoressigsäure-anhydrid und gebildete Trifluoressigsäure i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisierte zunächst nicht. Durch Behandeln einer Probe mit eiskaltem Methanol wurden Impfkristalle erhalten. Nach deren Zusatz zu dem mit Äther verdünnten Reaktionsprodukt begann langsame Kristallisation. Diese setzte sich mehrere Tage lang fort. 6 Fraktionen wurden abgesaugt. Schmp. der ersten Fraktion 139.5–140°, der nachfolgenden 135–136°, $[\alpha]_D^{25}$: –4.9° ($c = 0.41$, in absol. Benzol) (1. Frakt.).

In einem weiteren Versuch wurde der Sirup, der für *symm.* Anhydrid zu schwer war, im Vakuumexsikkator über KOH stengelassen. Es fand fortlaufende Gewichtsverminderung statt, d. h., das zunächst entstandene *unsymm.* Anhydrid disproportionierte sich langsam in *symm. N-TFA-L-Prolin-anhydrid* und Trifluoressigsäure-anhydrid. Ausb. aus 0.723 g *L-Prolin* 0.320 g vom Schmp. 138.5–139° und 0.066 g vom Schmp. 137–138°, Gesamtausbeute 30% d. Th.

$C_{14}H_{14}O_5N_2F_6$ (404.3) Ber. C 41.59 H 3.49 N 6.93 Gef. C 41.67 H 3.42 N 6.99

Am besten dürfte es sein, zur Darstellung des *symm. N-TFA-L-Prolin-anhydrids* den oben erwähnten Sirup anzuzupfen und in wasserfreiem Äther 1 bis 2 Wochen verschlossen stehen-zulassen.

¹⁶⁾ F. WEYGAND und R. GEIGER, Chem. Ber. 89, 647 [1956].

31. *N-Trifluoracetyl-L-prolin-anilid*: Aus 0.4 g *symm.-N-TFA-L-Prolin-anhydrid* und 0.25 ccm *Anilin*. Aus Äthanol + Wasser. Ausb. 0.25 g (88 % d. Th.), Schmp. 161–162°, $[\alpha]_D^{25}$: -50° ($c = 0.33$, in absol. Tetrahydrofuran). Die gleiche Verbindung erhielt man auch über das mit Thionylchlorid gewonnene Säurechlorid des *N-TFA-L-Prolins*.

$C_{13}H_{13}O_2N_2F_3$ (286.2) Ber. C 54.54 H 4.64 N 9.78 Gef. C 54.46 H 4.74 N 9.76

32. *N-Trifluoracetyl-L-prolyl-glycin-äthylester*

a) Aus *symm. N-TFA-L-Prolin-anhydrid*: Zu 0.74 g des Anhydrids wurden 0.52 g frisch dest. *Glycin-äthylester* unter Kühlung gegeben. Nach 1–2 Stdn. war die Masse fest geworden. Aus heißem Wasser umkrist. 0.26 g (47 % d. Th.), feine farblose Nadeln, Schmp. 112–114°, löslich in Benzol, Tetrahydrofuran und Äthanol, schwer in Petroläther und kaltem Wasser. $[\alpha]_D^{25}$: -63.2° ($c = 0.87$, in absol. Tetrahydrofuran).

$C_{11}H_{13}O_4N_2F_3$ (296.2) Ber. C 44.59 H 5.10 N 9.46 Gef. C 44.42 H 5.26 N 9.51

b) *Nach der Säurechloridmethode*: *L-Prolin* wurde zunächst mit *Trifluoressigsäure-anhydrid* in das Gemisch aus *unsymm.* und *symm.* Anhydrid verwandelt. Daraus wurde mit Thionylchlorid in Benzol das *N-TFA-L-Prolyl-chlorid* gewonnen, eingeeengt, wobei *Trifluoressigsäurechlorid* (gasförmig) verschwindet, und mit *Glycin-äthylester* umgesetzt. Schmp. 111 bis 113°, $[\alpha]_D^{25}$: -68.2° ($c = 0.46$, in absol. Tetrahydrofuran).

33. *L-Prolyl-glycin*: 0.25 g *N-TFA-L-Prolyl-glycin-äthylester* wurden in 1.6 ccm Äthanol gelöst und mit 24 ccm 0.1 *n* NaOH 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Neutralisation mit wäßr. *Trifluoressigsäure* wurde i. Vak. zur Trockne gebracht, in wenig Wasser gelöst und mit Äthanol das Peptid in Form feiner Nadeln krist. gefällt. Ausb. 0.028 g (19.5 % d. Th.), Schmp. 233–235°, $[\alpha]_D^{25}$: -22.5° ($c = 0.13$, in Wasser).

$C_7H_{12}O_3N_2 \cdot H_2O$ (190.2) Ber. N 14.74 Gef. N 14.76

Es dürfte empfehlenswert sein, die Verseifung und Hydrolyse mit Barytwasser vorzunehmen und die Barium-Ionen mit verd. Schwefelsäure zu entfernen. Die Ausbeute dürfte sich so erhöhen.

MARTIN STRELL und KURT ROST¹⁾

Polymethinfarbstoffe, VI²⁾

ÜBER AZA-CYANOMETHINE

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
(Eingegangen am 23. Mai 1957)

Es wird eine Reihe von neuen Polymethinfarbstoffen beschrieben, die dem „Aniono“-Typ angehören. Sie stehen den Cyanomethinen nahe, weisen jedoch Azabrücken in der Kette auf.

Bei der Darstellung von Malodinitril aus Cyanacetamid mittels $POCl_3$ wurde beobachtet, daß in geringer Menge ein Nebenprodukt auftritt, das mit Pyridin in Gegenwart von Alkali einen tiefblauen Farbstoff mit einem Abs.-Max. bei 632 m μ

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. K. ROST, T. H. München 1957.

²⁾ V. Mitteil.: M. STRELL und A. KALOJANOFF, Chem. Ber. 87, 1025 [1954].