

Ein neuer allgemeiner Zugang zu α -trifluormethyl-substituierten aromatischen und heteroaromatischen α -Aminosäuren^{1–3}

Klaus Burger,* Karl Gaa, Klaus Geith, Christian Schierlinger

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching, Federal Republic of Germany

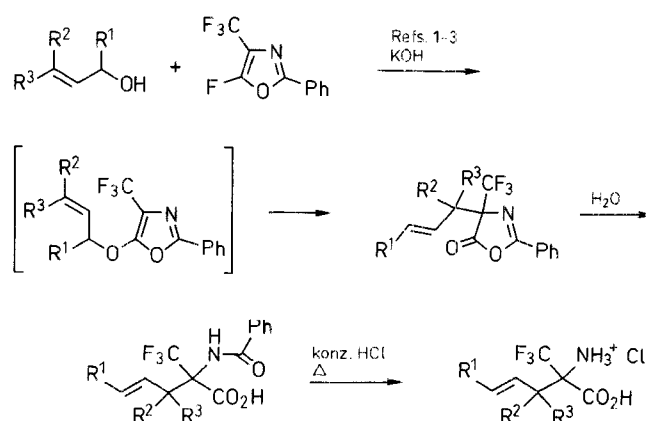
A New General Access to α -Trifluoromethyl-Substituted Aromatic and Heteroaromatic α -Amino Acids

Syntheses of α -trifluoromethyl substituted heteroaryl-glycine and phenylalanine derivatives **7** bzw. **12a** from 5-fluoro-2-phenyl-4-trifluoromethyloxazole (**2**) are described. The key step of the new method is a 1,3-benzyl shift from oxygen to carbon. The isolation of mixed products in „cross experiments“ in the phenylalanine series supports the notion that the 1,3-benzyl shift is not a 1,3-sigmatropic process.

Die wenigen beschriebenen Vertreter aus der Reihe der 2-substituierten 3,3,3-Trifluoralanine erwiesen sich als hochspezifische, irreversible Enzyminhibitoren speziell für solche Prozesse, bei denen Pyridoxalphosphat eine zentrale Rolle spielt^{4–8}. Darüberhinaus besitzen sie antibakterielle und antihypertensive Wirksamkeit^{7,8}. Begrenzte Zugangsmöglichkeiten verhinderten bisher breit angelegte enzymatische Tests sowie ihren Einsatz als Bioregulatoren. Ferner bietet der Einbau von trifluormethyl-substituierten Aminosäuren in Peptide und Proteine – abgesehen von interessanten Wirkungsaspekten – die Möglichkeit stereochemischer Untersuchungen mit Hilfe der ¹⁹F-NMR-Spektroskopie⁹.

Nachfolgend berichten wir über eine präparativ einfache, allgemeine Synthese für heteroaromatische und aromatische α -trifluormethyl-substituierte α -Aminosäuren ausgehend von 5-Fluor-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol (**2**). 5-Fluor-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol (**2**)¹⁰ ist nucleophilen Substitutionsreak-

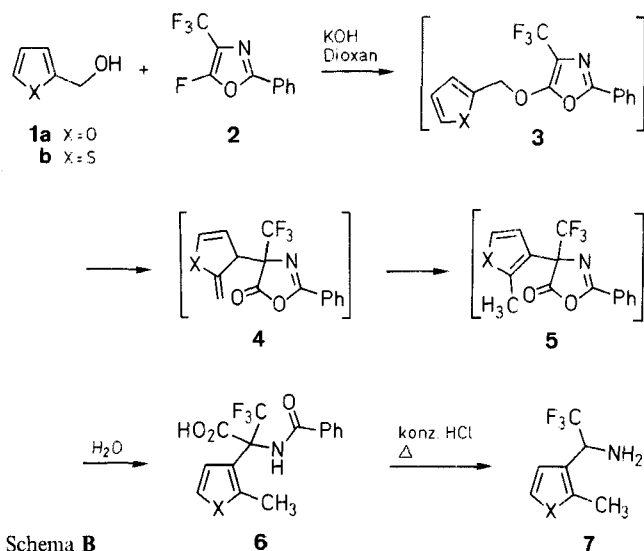
tionen an der Ringposition 5 zugänglich¹¹. Kürzlich berichteten wir über die Reaktion von **2** mit Allylalkoholen^{1–3}. Überraschenderweise konnten jedoch die Substitutionsprodukte selbst bei Raumtemperatur nicht isoliert werden. Sie unterliegen spontan einer Claisen-Umlagerung. Für die Oxazol-Oxazolinon-Variante („Steglich-Reaktion“)^{12,13} und die Ester-Enolat-Variante („Ireland-Reaktion“)^{14,15} der Claisen-Umlagerung



Schema A

scheinen niedrige Auslösetemperaturen charakteristisch zu sein. Die Öffnung des Lactonringes, der auf diesem Wege erhaltenen 4-Alkenyl-4-trifluormethyl-5(4*H*)oxazolone erfolgt auf Zusatz von Wasser in Minutenfrist. Aliphatische *N*-geschützte α -trifluormethyl-substituierte α -Aminosäuren sind damit im Rahmen eines „Eintopfverfahrens“ aus 5-Fluor-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol (**2**) zugänglich¹⁻³ (Schema A).

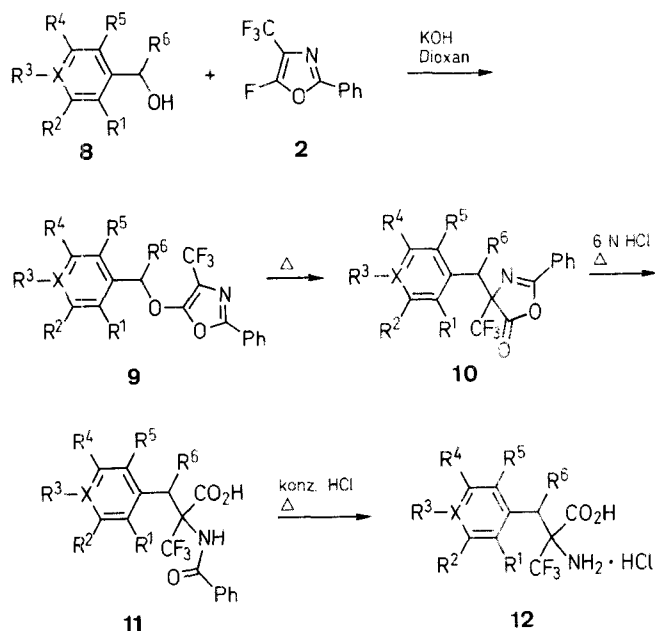
Wir untersuchten nun das Reaktionsverhalten von 2-Hydroxymethyl-furan (**1a**) und -thiophen (**1b**) gegenüber **2**. Obwohl die allylische Doppelbindung nun Partialstruktur eines heteroaromatischen Ringes ist, ändert sich der oben beschriebene Reaktionsablauf nicht. Allerdings unterliegt das Claisen-Produkt **4** bereits unter den Reaktionsbedingungen spontan einer Rearomatisierung zu **5**. Die Öffnung des Lactonringes erfolgt durch Zusatz von Wasser zum Reaktionsgemisch. Wird die Deblockierung der Aminofunktion für R = Ph durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure vorgenommen, so erfolgt nach der Schutzgruppenabspaltung eine zusätzliche Decarboxylierung im Rahmen einer Retro-En-Reaktion, so daß auf diese Weise α -substituierte β,β,β -Trifluorethylamine erhalten werden (Schema B). Letzterer Schritt kann durch Verwendung anderer Aminoschutzgruppen vermieden werden¹⁶.



Schema B

Bei der Reaktion von **2** mit unterschiedlich substituierten Benzylalkoholen **8** – die allylische Doppelbindung ist nun Teilstruktur eines Benzolringes – konnten in allen bisher untersuchten Fällen die Produkte der nucleophilen Substitutionsreaktion isoliert werden. Die 5-Benzoyloxy-4-trifluormethyloxazole **9** erwiesen sich jedoch als thermolabil. Die Auslösetemperatur für eine Umwandlung von **9** in die 4-Benzyl-4-trifluormethyl-5(4*H*)oxazolone **10** hängt stark vom Substitutionsmuster an der Benzylfunktion ab. Die ¹⁹F-NMR-Analyse zeigt eine quantitative Umlagerung der 3,4-Dimethoxyverbindung **9c** in das Dopa-Derivat **10c** in Lösung bereits bei Raumtemperatur innerhalb < 24 Stunden, während dafür unter den gleichen Reaktionsbedingungen die 4-Methoxyverbindung (**9b** → **10b**) 5–6 Wochen benötigt. Eine Umlagerung **9** → **10** kann in Einzelfällen selbst im kristallinen Zustand bei Raumtemperatur nachgewiesen werden (Schema C). Die Überführung **9** → **10** gelingt auch durch Belichtung mit einer Hg-Hochdrucklampe, jedoch liefert die Photoreaktion eine Reihe von Nebenprodukten¹⁷.

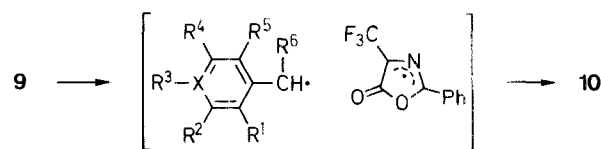
Die Umlagerung stellt eine 1,3-Benzylgruppen-Wanderung vom Sauerstoff zum Kohlenstoff dar¹⁸. Formal kann die Reaktion als 1,3-sigmatroper Prozeß klassifiziert werden¹⁹. Jedoch



9, 10, 11	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X
a	H	H	H	H	H	H	C
b	H	H	H	H	H	H	C
c	H	OMe	OMe	H	H	H	C
d	H	OMe	OMe	OMe	H	H	C
e	H	H	–OCH ₂ O–	H	H	H	C
f	H	H	OMe	H	H	H	C
g	H	H	F	H	H	H	C
h	H	H	Cl	H	H	H	C
i	H	H	Br	H	H	H	C
j	H	H	NO ₂	H	H	H	C
k	H	H	Ph	H	H	H	C
l	H	H	–	H	H	H	N
m	H	H	H	H	H	CO ₂ H	C
n	H	H	H	H	H	CH ₃	C

Schema C

fanden wir bei Kreuzungsexperimenten „gemischte“ Produkte. Die Umlagerung muß demnach einen separaten bindungsbrechenden und einen bindungsbildenden Schritt beinhalten^{17,20}. Da die Umlagerungsgeschwindigkeit einerseits durch die Polarität des Lösungsmittels kaum beeinflusst werden kann, andererseits aber der Radikalstabilität parallel verläuft, schlagen wir einen Verlauf über ein Radikalpaar vor^{17,20,21}. Bei einem Verlauf über ein Ionenpaar würden wir eine zumindest teilweise Fluorid-Eliminierung aus dem Anionteil erwarten.



Schema D

Die Öffnung des Lactonringes **10** zu **11** gelingt mit 6 N Salzsäure. Die Schutzgruppenabspaltung erfolgt wiederum durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure. Durch Einsatz verzweigter Benzylalkohole, z. B. 1-Phenylethanol, wird der Reaktionsverlauf (**9** → **10**) beschleunigt. In einigen Fällen haben wir, speziell bei höheren Temperaturen, eine Konkurrenz von 1,3- und 1,5-Benzylwanderung festgestellt. Optimale Ausbeuten an α -trifluormethyl-substituierten Phenylalaninen werden nur in einem

engen Temperaturbereich erhalten, der für jedes Substituentenmuster am Benzylrest individuell ermittelt werden muß.

Während bei der Umlagerung der 5-Benzoxoxazole (**9** → **10**) ¹⁹F-NMR-spektroskopisch bisher keine Anhaltspunkte für einen konkurrierenden 3,3-sigmatropen Prozeß gewonnen werden konnten, entsteht bei der Thermolyse des aus **2** und 1-Hydroxymethylnaphthalin entstandenen Substitutionsproduktes unter den angewandten Reaktionsbedingungen das Claisen-Produkt, neben dem Produkt der 1,5-Benzylgruppenwanderung²². Dieser Befund zeigt, daß der Grad der Aromatizität des Ringes, der die

allylische Doppelbindung als Partialstruktur enthält, darüber entscheidet, ob eine 1,3- oder 3,3-Umlagerung bzw. eine Konkurrenz beider Umlagerungsprozesse stattfindet. In welchem Maße die 1,3- die Konkurrenz der 1,5-Benzylwanderung erfährt, scheint vor allem durch das Substituentenmuster am Benzylalkohol und die angewandte Reaktionstemperatur bestimmt zu werden.

Über weitere synthetische Anwendungsmöglichkeiten des neuen Verfahrens sowie über detaillierte mechanistische Studien berichten wir an anderer Stelle.

Tabelle 1. Ausgewählte Daten von **6a**, **b** und **7b**

Produkt	X	Ausbeute (%)	mp (°C) bzw. bp (°C)/mbar	Summenformel (Molmasse)	IR (KBr/film) ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR ^b δ , J (Hz)	¹³ C-NMR, ^b δ , J (Hz)				¹⁹ F-NMR ^b δ , J (Hz) CF ₃
							CH ₃	CF ₃ -C (q)	CF ₃ (q)	CO ₂ H CONH	
6a	O	47	87–89	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₄ (327.3)	3380, 3100–2700, 1780–1690, 1650, 1515	2.4 (s, CH ₃)	13.9	64.4 (² J = 29)	125.6 (¹ J = 286)	166.7 167.6	5.6 (s)
6b	S	30	187–189	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃ S (343.3)	3380, 1740, 1645, 1510	2.5 (s, CH ₃)	14.5	66.3 (² J = 29)	125.3 (¹ J = 287)	166.9	6.5 (s)
7b	S	63	55/0.13	C ₇ H ₈ F ₃ NS (195.2)	3380, 3320, 1620	2.4 (s, CH ₃); 4.5 (q, 1H, ³ J = 7.5, CF ₃ CH)	13.0	51.9 (² J = 29)	125.9 (¹ J = 282)	–	1.8 (d, ³ J = 7.5)

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.4, H ± 0.3, N ± 0.3. ^b Lösungsmittel; **6a**, **b**: Aceton-*d*₆, **7b**: CDCl₃.

Tabelle 2. Ausgewählte Daten der 5-Benzoxo-2-phenyl-4-trifluormethyloxazole **9**

Produkt	Ausbeute (%)	mp (°C)	Summenformel ^a (Molmasse)	IR (KBr) ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR ^b	¹³ C-NMR, δ , J (Hz) ^b						¹⁹ F-NMR ^b
					δ , J (Hz)	CH ₂ O bzw. CHO	C-2 (s)	C-4 (q) (² J _{C,CF₃})	C-5 (q) (J _{C=C,CF₃})	CF ₃ (q) (¹ J _{CF₃})	CH ₂ O bzw. CHO	CF ₃ (s)
9a	69	76	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ NO ₂ (319.3)	1663	5.4 (s)	152.7	108.4 (41)	155.7 (3)	121.0 (267)	76.1	16.7	
9b	77	60–61	C ₁₇ H ₁₁ F ₃ INO ₂ (445.2)	1670, 1572	5.4 (s)	152.8	108.3 (41)	155.4 (3)	120.9 (267)	79.2	16.6	
9c	86	> 25	C ₁₉ H ₁₆ F ₃ NO ₄ (379.3)	–	5.3 (s)	152.7	108.5 (41)	155.6 (3)	120.9 (267)	76.3	16.8	
9d	98	70–71	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₅ (409.4)	1673, 1660, 1600	5.3 (s)	152.7	108.4 (40)	155.5 (4)	120.9 (267)	76.2	16.6	
9e	85	68–69	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ NO ₄ (363.3)	–	5.2 (s)	–	–	–	–	–	16.8	
9f	54	68–69	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ NO ₃ (349.3)	1658, 1620 ^c	5.3 (s)	152.7	108.6 (41)	155.8 (3)	118.1 (267)	76.1	16.0	
9g	78	55–56	C ₁₇ H ₁₁ F ₃ NO ₂ (337.3)	1655, 1610, 1520	5.3 (s)	152.9	108.6 (40)	155.6 (3)	121.0 (267)	75.3	16.9	
9h	87	75–77	C ₁₇ H ₁₁ ClF ₃ NO ₂ (353.7)	1665, 1500	5.3 (s)	152.9	108.7 (41)	155.5 (3)	121.0 (267)	75.2	16.6	
9i	84	90	C ₁₇ H ₁₁ BrF ₃ NO ₂ (398.3)	1655, 1570, 1490	5.3 (s)	152.9	108.7 (40)	155.5 (3)	120.9 (267)	75.2	16.6	
9j	58	115–116	C ₁₇ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₄ (364.3)	1670, 1612, 1570, 1530	5.5 (s)	153.1	108.5 (42)	155.1 (3)	120.9 (267)	74.2	16.6	
9k	97	66–67	C ₂₃ H ₁₆ F ₃ NO ₂ (395.4)	1660, 1408	5.3 (s)	152.7	108.2 (41)	155.8 (3)	121.2 (267)	75.7	16.6	
9l	82	77–78	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ (320.3)	1660, 1605, 1565	5.4 (s)	153.0	108.6 (41)	155.3 (3)	120.9 (267)	73.7	16.6	
9m	77	116–117	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ NO ₄ (363.3)	1740, 1670, 1575, 1455	6.4 (s)	153.1	107.6 (40)	156.0 (3)	122.1 (266)	82.7	15.7	
9n	73	37–38	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ NO ₂ (333.3)	1660, 1570 ^c	5.6 (q, ³ J = 7)	152.9	109.3 (40)	155.2 (3)	121.1 (267)	83.9	16.5	

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.4, H ± 0.3, N ± 0.3. ^c Film.

^b Lösungsmittel: CDCl₃.

Mp: Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi), nicht korrigiert. – IR: Perkin Elmer 157 G und 257. – $^1\text{H-NMR}$: Jeol JMN-PMX 60, Bruker WP 200, Bruker AM 360 (TMS als interner Standard). – $^{13}\text{C-NMR}$: Jeol FX 90Q, Bruker AM 360 (TMS als interner Standard). – $^{19}\text{F-NMR}$: Jeol C-60 HL ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ als externer Standard).

α -Heteroaromatisch-substituierte Trifluoralanin-Derivate 6; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von 5-Fluor-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol (2; 2.31 g, 10 mmol) in wasserfreiem Dioxan (30 mL) gibt man die äquimolare Menge eines Allylalkohols 1, dessen Doppelbindung in ein Thienyl- oder Furyl-System integriert ist und festes KOH (1.12 g, 20 mmol). Nach kurzer Induktionsperiode erfolgt eine deutliche Erwärmung. Zeigt die $^{19}\text{F-NMR}$ -Analyse vollständigen Umsatz an, wird die Reaktionsmischung mit Wasser (10 mL) versetzt und nach vollständiger Öffnung des Lactonringes ($^{19}\text{F-NMR}$ -Analyse) zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser/ Et_2O (1:1, 100 mL) aufgenommen und die Etherphase zweimal mit wässriger NaOH extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit halbkonzentrierter HCl angesäuert (pH 1–2) und mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert. Die Etherauszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus CHCl_3/n -Hexan umkristallisiert (Tabelle 1).

α -(2-Methyl-3-thienyl)- β,β,β -trifluorethylamin (7b):

Eine Lösung des Trifluoralanin-Derivates 6b (3.43 g, 10 mmol) in Dioxan/konz. HCl (1:1, 40 mL) wird auf 100°C erhitzt und der Reaktionsverlauf $^{19}\text{F-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz eingengt, mit Wasser (100 mL) aufgenommen und mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert. Die Wasserphase wird mit verd. NaOH auf pH 11 eingestellt und mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt [Säulenmaterial: Kieselgel 0.063–0.2 mm; Eluent: $\text{Et}_2\text{O}/n$ -Hexan (3:1)] (Daten siehe Tabelle 1).

5-Benzoxo-2-phenyl-4-trifluormethyloxazole 9; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von 5-Fluor-2-phenyl-4-trifluormethyloxazol (2; 2.31 g, 10 mmol) in wasserfreiem Dioxan (30 mL) gibt man die äquimolare Menge des entsprechenden Benzylalkohols 3 und festes KOH (1.12 g, 20 mmol). Nach kurzer Induktionsperiode erfolgt eine leichte Erwärmung. Zeigt die $^{19}\text{F-NMR}$ -Analyse vollständigen Umsatz an, wird der Reaktionsansatz zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Et_2O /Wasser (1:1, 100 mL) aufgenommen und die Wasserphase

Tabelle 3. Ausgewählte Daten der 4-Benzyl-2-phenyl-4-trifluormethyl-5(4H)oxazolone 10

Pro- dukt	Aus- beute (%)	mp ($^\circ\text{C}$)	Summen- formel ^a (Molmasse)	IR ^b ν (cm^{-1})	$^1\text{H-NMR}^c$ δ , J (Hz)		$^{13}\text{C-NMR}^c$ δ , J (Hz)				$^{19}\text{F-NMR}^c$ δ	
					CH_2 bzw. CH	C-2 (s)	C-4 (q) ($^2J_{\text{C,CF}_3}$)	C-5	CF_3 (q) ($^1J_{\text{CF}_3}$)	CH_2 bzw. CH (s)	CF_3 (s)	
10a	81	Öl	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ (319.3)	1830, 1653	3.5 (s)	164.2	76.0 (28)	171.3 (q, $^3J = 2$)	122.5 (284)	37.2	3.8	
10b	40	Öl	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{INO}_2$ (445.2)	1835, 1660	3.7 (d, 1H, $^2J = 14$); 3.8 (d, 1H, $^2J = 14$)	163.8	76.3 (24)	171.5 (s)	122.3 (284)	40.9	3.8	
10c	99	128	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$ (379.3)	1830, 1655, 1520	3.4 (s)	164.3	76.3 (28)	171.3 (s)	122.6 (284)	36.8	3.9	
10d	99	95–97	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$ (409.4)	1835, 1660, 1595	3.4 (s)	164.3	76.0 (28)	171.0 (s)	123.0 (277)	37.4	2.3	
10e	60	Öl	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$ (363.3)	–	–	–	–	–	–	–	3.7	
10f	99	56–58	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ (349.3)	1830, 1650, 1518	3.4 (s)	164.1	76.2 (28)	171.4 (s)	122.5 (284)	36.4	3.9	
10g	42	Öl	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$ (337.3)	1830, 1650	3.5 (s)	164.3	76.0 (28)	171.2 (q, $^3J = 1$)	122.5 (284)	36.4	4.0	
10h	46	Öl	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ (353.7)	–	3.4 (d, 1H, $^2J = 14$); 3.5 (d, 1H, $^2J = 14$)	164.6	75.9 (28)	171.0 (q, $^3J = 2$)	122.5 (284)	36.5	4.0	
10i	54	47–48	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_2$ (398.2)	1830, 1650, 1590	3.5 (s)	164.4	75.7 (28)	171.0 (s)	122.5 (284)	36.5	4.0	
10j	43	Öl	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ (364.3)	1830, 1645, 1605, 1520	3.6 (d, 1H, $^2J = 14$); 3.7 (d, 1H, $^2J = 14$)	164.8	75.5 (29)	170.8 (q, $^3J = 1$)	122.3 (284)	36.7	3.9	
10k	8	Öl	$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ (395.4)	1835, 1660	3.5 (s)	164.3	75.8 (28)	171.3 (q, $^3J = 2$)	122.6 (284)	36.8	4.2	
10l	53	78	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (320.3)	1835, 1660, 1612	3.5 (s)	164.5	75.1 (29)	170.6 (s)	122.1 (284)	36.2	3.3	
10m	61	173–174	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$ (363.3)	3320, 1865, 1790, 1660	3.4 (s)	168.9	68.3 (29)	164.4 (q, $^3J = 2$)	124.3 (284)	52.4	3.8	
10n ^d	41	Öl	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ (333.3)	–	3.7, 3.8 (q, $^3J = 7$)	164.3, 164.6	78.2, 78.5 (27)	172.0, 172.2 (s)	122.4, 122.8 (285)	42.8, 42.9	7.9, 8.3	

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.4 , H ± 0.3 , N ± 0.3 .

^b 10c, d, f, l, m (KBr); 10a, g, i, j (Film); 10b, k (CHCl_3).

^c Lösungsmittel; 10m: Aceton- d_6 , 10a–l, n: CDCl_3 .

^d Diastereomere.

Tabelle 4. Ausgewählte Daten der *N*-Benzoyl-phenylalanin-Derivate **11** und des 2-Trifluormethyl-phenylalanins (**12a**)

Pro- dukt	Aus- beute (%)	mp (°C)	Summen- formel ^a (Molmasse)	IR (KBr) ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR ^b δ , J (Hz)	¹³ C-NMR, δ , J (Hz)				¹⁹ F-NMR ^b δ
						CH ₂	CO ₂ H NHCO	CF ₃ -C (q) (² J _{C,CF₃})	CF ₃ (q) (¹ J _{CF₃})	
11a	87	>145	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ NO ₃ (337.3)	3380, 3260–2700, 1749, 1647, 1519	3.6 (d, 1H, ² J = 14); 4.2 (d, 1H, ² J = 14)	167.3, 167.8	67.5 (28)	125.6 (288)	35.3	5.8
11c	73	>160	C ₁₉ H ₁₈ F ₃ NO ₅ (397.3)	3380, 1750, 1675, 1520	3.6 (d, 1H, ² J = 14); 4.3 (d, 1H, ² J = 14)	168.4, 168.7	67.6 (28)	123.9 (288)	33.4	7.2
11d	99	62–64	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₆ (427.4)	3400, 1750, 1675, 1600	3.8 (d, 1H, ² J = 13); 4.4 (d, 1H, ² J = 13)	167.9, 168.2	67.7 (28)	124.0 (289)	33.4	6.8
11e	99	>181	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ NO ₅ (381.3)	3370, 1715, 1640, 1590, 1535, 1505	3.6 (d, 1H, ² J = 14); 4.1 (d, 1H, ² J = 14)	167.4, 167.5	67.5 (29)	125.4 (288)	35.3	5.8
11g	99	172	C ₁₇ H ₁₃ F ₄ NO ₃ (355.3)	3385, 1745, 1640, 1523	3.7 (d, 1H, ² J = 14); 4.1 (d, 1H, ² J = 14)	167.5, 167.6	67.4 (28)	125.4 (287)	34.7	6.0
11h	99	>186	C ₁₇ H ₁₃ ClF ₃ NO ₃ (371.7)	3350, 1730, 1625, 1510	3.7 (d, 1H, ² J = 14); 4.2 (d, 1H, ² J = 14)	167.3, 167.5	67.3 (28)	125.3 (288)	34.9	5.9
11j	99	177	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₅ (382.3)	3380, 1745, 1645, 1615, 1525	3.8 (d, 1H, ² J = 14); 4.6 (d, 1H, ² J = 14)	167.2, 167.6	67.1 (27)	124.2 (289)	33.3	6.0
12a	42	>98	C ₁₀ H ₁₀ F ₃ NO ₂ (233.2)	3400, 3300–2700, 1780, 1585	3.3 (d, 1H, ² J = 14); 3.7 (d, 1H, ² J = 14)	168.9 –	69.1 (27)	125.7 (285)	38.1	5.2

^a Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C $\pm$ 0.4, H $\pm$ 0.3, N $\pm$ 0.3.

^b Lösungsmittel; **11a**, **e–j**: Aceton-*d*₆, **11c–d**: CDCl₃, **12a** (R¹–R⁶=H, X=C) wurde in D₂O/TMS-Natriumsalz gemessen.

anschließend mit Et₂O (3 $\times$ 50 mL) extrahiert. Die Etherauszüge werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Umkristallisation erfolgt aus *n*-Hexan bzw. CHCl₃/*n*-Hexan (Daten siehe Tabelle 2).

4-Benzyl-2-phenyl-4-trifluormethyl-5(4*H*)-oxazolone **10**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Umlagerung der Oxazole **9** in die 5(4*H*)-Oxazolone **10** erfolgt in einem inerten, wasserfreien Lösungsmittel wie CHCl₃, Toluol oder Xylol, bei Temperaturen zwischen 25 °C und 120 °C. Der Reaktionsverlauf wird ¹⁹F-NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulen-chromatographisch gereinigt [Säulenmaterial: Kieselgel 0.063–0.2; Eluent: CHCl₃/*n*-Hexan (1:4)] (Daten siehe Tabelle 3).

N-Benzoyl-2-trifluormethyl-phenylalanin-Derivate **11**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung von 5(4*H*)-Oxazolone **10** (5 mmol) in THF (10 mL) wird mit 1 N HCl (20 mL) 2 h bei 50 °C gerührt. Der Reaktionsansatz wird anschließend zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Wasser/Et₂O (1:1, 50 mL) aufgenommen, die Etherphase mit Wasser (2 $\times$ 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Et₂O/*n*-Hexan umkristallisiert (Daten siehe Tabelle 4).

2-Trifluormethyl-phenylalanin-Derivate **12**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die *N*-Benzoyl-Verbindungen **11** (5 mmol) werden mit konz. HCl (30 mL) 48 h auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die ausgefallene Benzoesäure abgetrennt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Et₂O digeriert und das Restlösungsmittel i. Vak. abgetrennt. Die Hydrochloride werden in Wasser aufgenommen und die freien Aminosäuren am isoelektrischen Punkten ausgefällt (Daten für nur **12a**, siehe Tabelle 4).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen. Der Firma Hoechst AG/Frankfurt/Main sind wir für Chemikalien-spenden zu Dank verpflichtet.

Received: 13 February 1989; revised: 22 May 1989

- (1) Synthese von biorelevanten α -funktionellen Säuren, 7. Mitteilung; 6. Mitteilung: Burger, K., Höb, E., Gaa, K. *Chem.-Ztg.*, **1989**, 113, 243.
5. Mitteilung: Burger, K., Gaa, K., Geith, K. *J. Fluorine Chem.* **1988**, 41, 429.

- (2) Synthese von α -trifluormethyl-substituierten Aminosäuren, 5. Mitteilung; 4. Mitteilung: Burger, K., Höb, E., Gaa, K. *Chem.-Ztg.*, **1989**, 113, 243.
- (3) Mitteilung: Burger, K., Geith, K., Gaa, K. *Angew. Chem.* **1988**, 100, 860; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 848.
- (4) Burger, K., vorgetragen beim 2. Deutsch-Russischen Fluorsymposium, September 1988, Novosibirsk/UdSSR.
Gaa, K., Schierlinger, Ch., Burger, K., Vortrag beim 3. Deutschen Fluortag, Oktober 1988, Königstein/Taunus.
Geith, K. *Dissertation*, Technische Universität München, **1988**.
Gaa, K. *Diplomarbeit*, Technische Universität München, **1987**.
- (5) Relimpio, A., Slebe, J.C., Martinez-Carrion, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1975**, 63, 625.
- (6) Keller, J.W., O'Leary, M.H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, 90, 1104.
- (7) Gordonsmith, R.H., Raxworthy, M.J., Gulliver, P.A. *Biochem. Pharmacol.* **1982**, 31, 433.
- (8) Kollonitsch, J., in: *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Filler, R., Kobayashi, Y. (eds.), Kodanska, Tokio, Elsevier Biomedical, Amsterdam, **1982**, S. 163 ff., und dort zitierte Lit.
- (9) Welch, J.T. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3123.
- (10) Gerig, J.T., in: Ref. 7, S. 163 ff., und dort zitierte Lit.
- (11) Burger, K., Geith, K., Hübl, D. *Synthesis* **1988**, 189.
- (12) Burger, K., Hübl, D., Geith, K. *Synthesis* **1988**, 195.
- (13) Kübel, B., Höfle, G., Steglich, W. *Angew. Chem.* **1975**, 87, 64; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 58.
Engel, N., Kübel, B., Steglich, W. *Angew. Chem.* **1977**, 89, 408; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 394.
Fischer, J., Kilpert, C., Klein, U., Steglich, W. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2063.
- (14) Castelhano, A.L., Horne, S., Taylor, G.J. *Tetrahedron* **1988**, 44, 5451.
- (15) Ireland, R.E., Mueller, R.H., Willard, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868.
- (16) Ireland, R.E., Wilcox, C.S., Jr. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2839.
- (17) Bartlett, P.A., Barstow, J.F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3933.
- (18) Burger, K., Gaa, K., Höb, E., Sewald, N., Schierlinger, C. *unveröffentl. Ergebnisse*.
- (19) Schierlinger, Ch. *Diplomarbeit*, Technische Universität München, **1988**.
- (20) Arnold, R.T. Kulenović, S.T. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 891.
- (21) Gilchrist, T.L., Storr, R. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, **1979**, p. 257 ff., und dort zitierte Lit.

- (20) Eine Oxazol-Oxazolinon-Umlagerung durch 1,3-Benzylgruppen-Wanderung beobachteten auch Steglich, W. et al: Steglich, W., persönliche Mitteilung.
Lohmar, R. *Dissertation*, Universität Bonn, **1980**.
Klein, C. *Dissertation*, Universität Bonn, **1984**.
Jacobs, G. *Dissertation*, Universität Bonn, **1986**.
- (21) 1,3-Benzylgruppen-Wanderungen siehe auch:
Baldwin, J.E., Branz, S.E., Walker, J.A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4142.
Andreichikov, Yu.S., Gein, V.L. *Zhur. Org. Khim.* **1980**, *16*, 2234; *C.A.* **1981**, *94*, 156490.
- (22) Burger, K., Schierlinger, Ch., Gaa, K., Geith, K., Sewald, N.. Publikation in Vorbereitung.