

Asymmetrische Synthesen mit 2-(Trifluormethyl)-3-oxazolin-5-onen, III<sup>1)</sup>

## Synthese von *N*-Pivaloyl-*L*-*tert*-leucyl-*L*-valin, einem Acylpeptid mit hoher Gruppenthäufung

Erich Frauendorfer \*), Wolfgang Steglich \*\*) und Friedrich Weygand †

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München

Eingegangen am 2. November 1972

Die bei der Umsetzung von 2-(Trifluormethyl)-3-oxazolin-5-onen mit chiralen  $\alpha$ -Aminosäure-estern auftretende hohe asymmetrische Induktion<sup>1,2)</sup> erlaubt die Synthese sterisch gehinderter *L*-*L* (oder *D*-*D*)-Dipeptid-Derivate ausgehend vom Racemat der aminoendständigen Aminosäure. Die Methode wird am Beispiel des *N*-Pivaloyl-*L*-*tert*-leucyl-*L*-valins (**5**) demonstriert, das aus Oxazolinon **1** in einer Gesamtausbeute von 66% erhältlich ist.

### Asymmetric Syntheses with 2-(Trifluoromethyl)-3-oxazolin-5-ones, III<sup>1)</sup>

#### Synthesis of *N*-Pivaloyl-*L*-*tert*-leucyl-*L*-valine, an Acylpeptide with High Steric Crowding

The reaction of 2-(trifluoromethyl)-3-oxazolin-5-ones with chiral  $\alpha$ -amino acid esters proceeds with high asymmetric induction<sup>1,2)</sup>. It allows the synthesis of sterically hindered *L*-*L* (or *D*-*D*) dipeptide derivatives starting from the racemate of the *N*-terminal amino acid. The method is demonstrated with *N*-pivaloyl-*L*-*tert*-leucyl-*L*-valine (**5**), which is derived from oxazolinone **1** in 66% overall yield.

Die Häufung raumerfüllender Reste erschwert den Kupplungsschritt bei Peptidsynthesen. Die Gruppenthäufung erweist sich aber als Vorteil, wenn man *N*-(Trifluoracetyl)peptidester durch Umsetzung von 2-(Trifluormethyl)-3-oxazolin-5-onen mit chiralen  $\alpha$ -Aminosäure- oder Peptidestern herstellt. Die dabei auftretende asymmetrische Induktion liefert bevorzugt *N*-(Trifluoracetyl)-*L*-*L* (oder *D*-*D*)-dipeptidester und ist umso größer, je stärker raumerfüllend die Reste an den Chiralitätszentren sind<sup>2)</sup>. Neben der Peptidbildung tritt also gleichzeitig eine Umwandlung der aminoendständigen Aminosäuren vom Racemat in eine optische aktive Form ein<sup>1)</sup>. Das Verfahren sei an der Synthese des *N*-Pivaloyl-*L*-*tert*-leucyl-*L*-valins (**5**) aufgezeigt, einer Sequenz, die von japanischen Autoren<sup>3)</sup> als *N*-Terminus der Peptidantibiotika Bottromycin A<sub>1</sub> und B<sub>1</sub> angesehen wird.

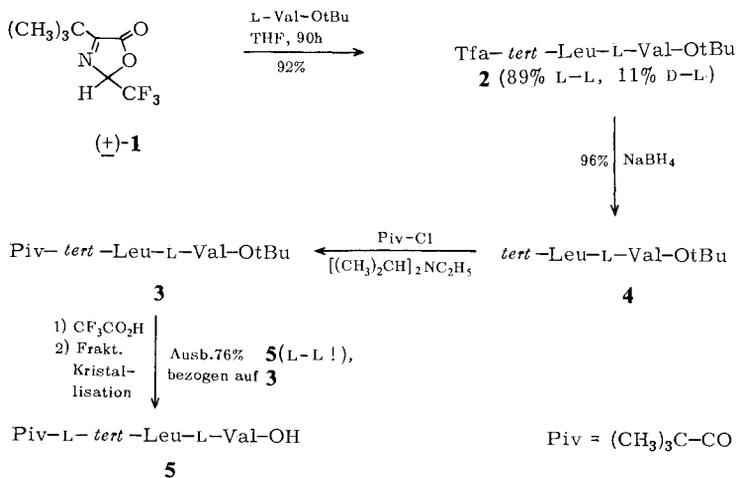
\*) Neue Anschrift: Universidad Central de Venezuela, Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Caracas, Venezuela.

\*\*) Neue Anschrift: Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Berlin, D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135.

1) II. Mittel.: W. Steglich, E. Frauendorfer und F. Weygand, Chem. Ber. **104**, 687 (1971).

2) W. Steglich, D. Mayer, X. Barocio de la Lama, H. Tanner und F. Weygand, Proc. of the 8th European Peptide Symposium, Noordwijk 1966, S. 67, North-Holland Publishing Co., Amsterdam 1967.

3) Vgl. z. B. S. Nakanura, T. Chikaike, H. Yonehara und H. Umezawa, Chem. Pharm. Bull. **13**, 599 (1965).



Das aus DL-*tert*-Leucin und Trifluoressigsäure-anhydrid leicht zugängliche 2-(Trifluormethyl)-3-oxazolinon **1**<sup>1)</sup> wird in Tetrahydrofuran mit L-Valin-*tert*-butylester 90 h umgesetzt. Dabei resultiert mit 92% Ausbeute ein Gemisch der diastereoisomeren *N*-(Trifluoroacetyl)dipeptidester **2**, das nach dem Gaschromatogramm<sup>4)</sup> aus 89% L-L- und 11% D-L-Verbindung besteht. Verwendet man L-Valin-methylester, so ist die Induktion deutlich geringer (83% L-L-Derivat). Sie wird jedoch durch Brucin-Zusatz<sup>2)</sup> auf 88% erhöht, ein Effekt, der beim *tert*-Butylester nur noch eine Steigerung auf 90% bewirkt.

Die Abspaltung des Trifluoroacetylrestes aus **2** gelingt glatt mit NaBH<sub>4</sub> in Äthanol<sup>5)</sup>, während Laugen infolge der großen sterischen Hinderung versagen. Der erhaltene Dipeptidester **4** wird ohne weitere Reinigung mit Pivaloylchlorid/Äthyl-diisopropylamin zum *N*-Pivaloyl-*tert*-leucyl-L-valin-*tert*-butylester (**3**) acyliert. Nach Behandeln mit Trifluoressigsäure entsteht ein Gemisch der diastereoisomeren *N*-Pivaloyldipeptide, das nach dem Gaschromatogramm der Methylester unverändert aus 89% L-L- und 11% D-L-Verbindung besteht. Fraktionierte Kristallisation des Diastereoisomeren-gemisches aus Essigester/Hexan unter gaschromatographischer Kontrolle der einzelnen Fraktionen auf optische Reinheit<sup>4)</sup> liefert das L-L-Acyl-dipeptid **5** in einer Gesamtausbeute von 66%, bezogen auf (±)-**1**.

Zur Darstellung von *N*-Acyl-L-*tert*-leucyl-L-valinen mit unterschiedlichen Acylresten wurde versucht, die Diastereoisomeren auf einer früheren Stufe zu trennen. Wie wir fanden, fällt bei der fraktionierten Kristallisation von **2** sowohl aus Essigester/Hexan als auch aus Äthanol zuerst ein 1:1-Komplex des L-L- und D-L-Derivates aus. Entfernt man die gut kristallisierenden Fraktionen, so bleiben 72% reines L-L-**2** zurück, das zur Gewinnung von L-L-**4** und L-L-**3** benutzt wurde.

Dem Bundesministerium für Wissenschaft und Bildung danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

<sup>4)</sup> F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer und W. König, Angew. Chem. **75**, 282 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **2**, 183 (1963).

<sup>5)</sup> F. Weygand und E. Frauendorfer, Chem. Ber. **103**, 2437 (1970).

## Experimenteller Teil

Die gaschromatographische Diastereoisomrentrennung erfolgte

A. an einer 50-m-Stahlkapillarsäule OS-138 von Perkin-Elmer mit Stickstoff als Trägergas, Einspritzblocktemp. 300°, Detektor FID und

B. an einer 2-m-Stahlsäule 1/8", belegt mit 0.5% FFAP auf Chromosorb G (80–100 mesh) mit Stickstoff als Trägergas, Einspritzblocktemp. 250°, Detektor FID (50 ml H<sub>2</sub>/min, 200 ml Luft/min).

Die Kieselgel-G-Dünnschichtchromatogramme wurden durch Behandeln mit Cl<sub>2</sub> und anschließendes Besprühen mit KJ/Stärkelösung entwickelt.

### *N*-(Trifluoracetyl)-*tert*-leucyl-*L*-valin-*tert*-butylester (2)

a) *Diastereoisomerengemisch*: 4.55 g (26.2 mmol) *L*-Valin-*tert*-butylester werden in 150 ml absol. Tetrahydrofuran mit einer Lösung von 5.5 g (26.2 mmol) 4-*tert*-Butyl-2-(trifluormethyl)-3-oxazolin-5-on (1)<sup>1)</sup> in 10 ml absol. Tetrahydrofuran versetzt und 90 h gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand in Essigester aufgenommen und nacheinander mit 0.5 N Citronensäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Eindampfen der getrockneten Lösung i. Vak. liefert 9.2 g (92%) dünn-schichtchromatographisch reines Diastereoisomerengemisch. Es besteht nach dem Gaschromatogramm aus 89% *L*-*L*- und 11% *D*-*L*-Verbindung (Säule A, Trägergas 0.7 Nml N<sub>2</sub>/min, Säulentemp. 179°). Retentionszeiten: Myristinsäure-methylester (innerer Standard) 53.0 min, *L*-*L*-2 47.7 min, *D*-*L*-2 49.9 min.

b) *L*-*L*-2: Die Suspension von 5.2 g des Diastereoisomerengemisches in Hexan wird in der Siedehitze solange mit Essigester versetzt, bis eine klare Lösung entsteht. Beim Abkühlen kristallisiert ein 1:1-Komplex der *D*-*L*- und *L*-*L*-Verbindung aus. Man dampft das Filtrat ein und wiederholt die Prozedur, bis eine Mutterlauge anfällt, die frei von der *D*-*L*-Verbindung ist. Sie liefert beim Eindampfen ein Öl, das nach längerem Stehenlassen kristallisiert. Ausb. 3.75 g (72%). Zur Analyse wird *L*-*L*-2 i. Hochvak. unter Anwendung eines Temperaturgradienten sublimiert, Schmp. 116°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup><sub>546</sub>: -54.0° (c = 1, in Methanol).

C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (382.4) Ber. C 53.39 H 7.64 N 7.33 Gef. C 53.49 H 7.67 N 6.80

Umsetzung von 1 mit *L*-Valin-methylester wie unter a) beschrieben liefert mit über 90% Ausb. ein Gemisch der diastereoisomeren *N*-(Trifluoracetyl)-*tert*-leucyl-*L*-valin-methylester, das nach dem Gaschromatogramm<sup>1)</sup> aus 83% *L*-*L*- und 17% *D*-*L*-Verbindung besteht. Zusatz von 1 Äquiv. Brucin zum Reaktionsansatz erhöht den Anteil des *L*-*L*-Diastereoisomeren auf 88%.

### *tert*-Leucyl-*L*-valin-*tert*-butylester (4)

a) *Diastereoisomerengemisch*: 8.4 g (22 mmol) 2 (89% *L*-*L*/11% *D*-*L*) in 110 ml absol. Äthanol werden mit 3.34 g (88 mmol) feingepulvertem NaBH<sub>4</sub> 1 h gerührt<sup>3)</sup>. Dann gibt man unter Kühlung 110 ml Aceton zu, rührt noch 15 min und zersetzt nach Eindampfen i. Vak. die Borkomplexe mit Wasser. Die Emulsion wird mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Ausb. nach Eindampfen der getrockneten Extrakte i. Vak. 6.0 g (96%).

b) *L*-*L*-4: 3.0 g (7.9 mmol) *L*-*L*-2 werden wie unter a) mit 1.19 g (31.4 mmol) NaBH<sub>4</sub> reduziert. Aus Hexan 1.95 g (87%), Schmp. 76–77°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup><sub>546</sub>: -6.1° (c = 1, in Methanol).

C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (286.4) Ber. C 62.90 H 10.56 N 9.78 Gef. C 62.59 H 10.57 N 9.63

### *N*-Pivaloyl-*tert*-leucyl-*L*-valin-*tert*-butylester (3)

a) *Diastereoisomerengemisch*: Zu 6.0 g (21.1 mmol) 4 (Diastereoisomerengemisch) und 3.54 g (27.4 mmol) *N*-Äthyl-diisopropylamin in 110 ml Methylenchlorid wird in 10 min unter Rühren eine Lösung von 3.3 g (27.4 mmol) Pivaloylchlorid in 20 ml Methylenchlorid getropft.

Nach 1 h gibt man zur Beseitigung des Überschusses an Pivaloylchlorid 1.64 g (12.6 mmol) 4-(2-Aminoäthyl)piperazin zu und rührt noch 10 min weiter. Aufarbeiten wie bei **2** liefert 7.6 g (98%) Produkt, das nach dem Gaschromatogramm aus 89% L-L- und 11% D-L-**3** besteht (Säule A, Trägergas 2.3 Nml N<sub>2</sub>/min, Säulentemp. 218°). Retentionszeiten: Myristinsäuremethylester (innerer Standard) 11.0 min, L-L-**3** 33.2 min, D-L-**3** 30.25 min.

b) L-L-**3**: 1.0 g (3.5 mmol) L-L-**4** werden wie unter a) mit 0.58 g (4.5 mmol) *N*-Äthyl-diisopropylamin und 0.54 g (4.5 mmol) Pivaloylchlorid umgesetzt und unter Verwendung von 0.26 g (2 mmol) 4-(2-Aminoäthyl)piperazin aufgearbeitet. Beim Umkristallisieren aus Essigester/Hexan wird die erste Fraktion von ca. 100 mg verworfen. Zwei weitere Fraktionen ergeben 1.0 g (77%) sterisch reines L-L-**3** (Gaschromatogramm!), Schmp. 105–106°,  $[\alpha]_{546}^{20}$ : –52.0° (*c* = 1, in Methanol).

C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (370.5) Ber. C 64.84 H 10.34 N 7.56 Gef. C 64.64 H 10.34 N 7.44

*N*-Pivaloyl-*L*-*tert*-leucyl-*L*-valin (**5**): 7.5 g (20.3 mmol) **3** (89% L-L/11% D-L) werden 14 h mit Trifluoressigsäure bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdestillieren der Trifluoressigsäure i. Vak. wird der Rückstand dreimal mit Toluol abgedampft und dann i. Hochvak. über Kaliumhydroxid getrocknet. Die Suspension des erhaltenen Produkts in Hexan wird in der Siedehitze solange mit Essigester versetzt, bis eine klare Lösung entsteht. Beim Abkühlen kristallisiert die reine L-L-Verbindung aus.

Zur Kontrolle der sterischen Reinheit wird etwas Substanz in Essigester gelöst und mit Diazomethan verestert. Die diastereoisomeren *N*-Pivaloyl-*tert*-leucyl-*L*-valin-methylester trennen beim Gaschromatographieren an Säule A nicht auf, wohl aber an Säule B (Trägergas 50 ml N<sub>2</sub>/min, Säulentemp. 145°). Retentionszeiten: L-L-**5**-Methylester 16.2 min, D-L-**5**-Methylester 14.1 min.

Eindampfen der Mutterlauge und mehrfaches Wiederholen der Prozedur, wobei man am Schluß nur noch Hexan verwendet, ergeben 4.8 g (76%), Schmp. 161–162°,  $[\alpha]_{546}^{20}$ : –32.1° (*c* = 1, in Methanol).

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (314.4) Ber. C 61.12 H 8.91 N 9.62 Gef. C 61.02 H 8.98 N 9.65

[407/72]