

Received: April 22, 1989; accepted: July 7, 1989

EIN EINFACHER ZUGANG ZU DERIVATEN DES α -TRIFLUORMETHYL-SUBSTITUIERTEN PHENYLALANINS VIA 4-BENZYL-4-TRIFLUORMETHYL-5(4H)-OXAZOLONE (1)

KLAUS BURGER*, KARL GAA UND EVA HÖSS

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

SUMMARY

4-Benzyl-4-trifluoromethyl-5(4H)-oxazolones **4** are suitable reagents for synthesis of various derivatives of α -trifluoromethyl substituted phenylalanines, i.e. amides, di-, and tripeptides.

ZUSAMMENFASSUNG

4-Benzyl-4-trifluormethyl-5(4H)-oxazolone **4** sind vielseitige Ausgangssubstanzen für die Synthese von α -Trifluormethyl-substituierten Phenylalanin-Derivaten, wie z.B. von Amiden, Di- und Tripeptiden.

EINLEITUNG

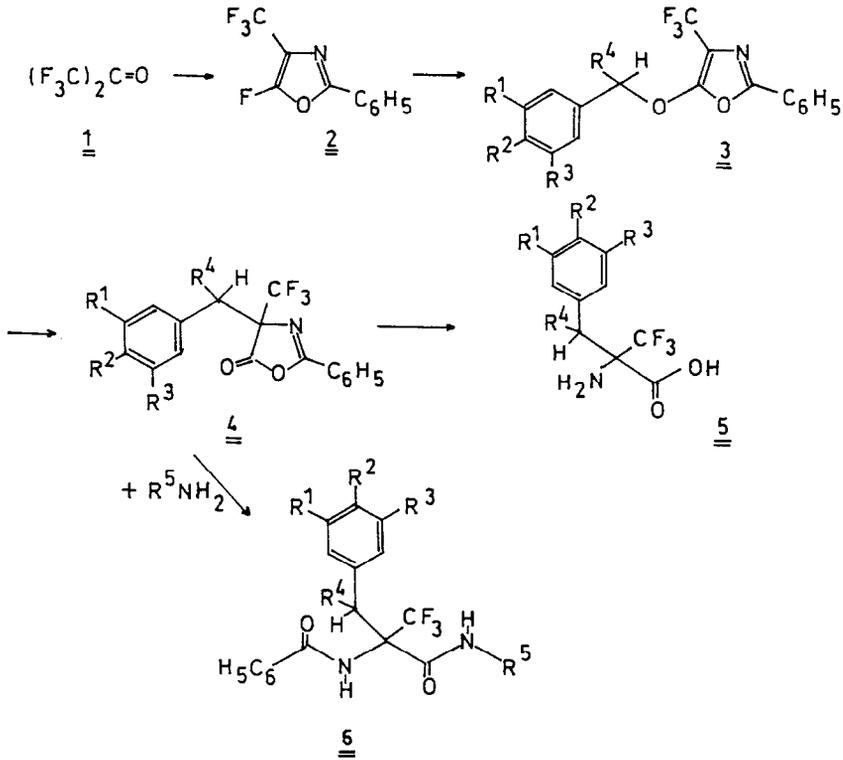
Die Entwicklung neuer Synthesemethoden für Fluor- und Trifluormethyl-substituierte Aminosäuren und ihre Derivate ist, wegen ihrer potentiellen biologischen Aktivität, von aktuellem Interesse [2 - 5]. Sie sind u.a. Suicid-Enzym-Inhibitoren und zeigen darüberhinaus ausgeprägte antibakterielle und antihypertensive Wirksamkeit [6,7]. Wir berichten nun über einen präparativ einfachen Zugang zu α -Trifluormethyl-substituierten Phenylalanin-Abkömmlingen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Vor kurzem beschrieben wir neue allgemeine Syntheseverfahren für α -Trifluormethyl-substituierte aliphatische [5], heteroaromatische und aromatische Aminosäuren [8].

Schlüsselschritt des letzteren Verfahrens ist eine 1,3-Benzylgruppen-Wanderung vom Sauerstoff zum Kohlenstoff (**3** \rightarrow **4**) [8]. Für diesen Umlagerungsschritt haben wir durch Kreuzungsexperimente einen Mehrstufenmechanismus bewiesen [8,9]. Die hydrolytische Ringöffnung der Azlactone **4** gelingt bereits

unter relativ milden Bedingungen. Die Abspaltung der N-terminalen Benzoyl-schutzgruppe erfolgt durch Kochen mit konz. HCl [10].



Die im Rahmen der Synthesesequenz 1 \rightarrow 5 in guten Ausbeuten als Zwischenprodukte anfallenden 4-Benzyl-4-trifluormethyl-5(4H)-oxazolone **4** sind ihrerseits Aminogruppen-geschützte, Carboxylgruppen-aktivierte Derivate des α -Trifluormethyl-substituierten Phenylalanins. Die Carboxylgruppen-Aktivierung ist ausreichend, um mit entsprechenden Amino-Komponenten R^5NH_2 in guten Ausbeuten Amide, Di- und Tripeptide zu synthetisieren. In die Reaktion **4** \rightarrow **6** (siehe Tabelle 1) wurden jeweils die racemischen Verbindungen **4** eingesetzt.

Jüngste Untersuchungen haben gezeigt, daß Verbindungen des allgemeinen Strukturtyps

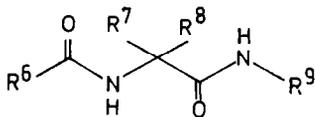
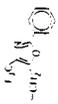


TABELLE 1
Daten der Verbindungen 6

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Ausb. [X]	Fp t°C]	Summenformel ^a (Molmasse)	IR ν [cm ⁻¹]
6a	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	54	60	C ₂₇ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₅ (516.52)	3310, 1695 ^b 1675, 1595 1510
6b	H	F	H	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	54	73	C ₂₄ H ₁₉ F ₄ N ₂ O ₂ (444.43)	3375, 1700 ^b 1672, 1523 1495
6c	H	Cl	H	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	39	134	C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₂ O ₂ Cl (460.88)	3360, 1695 ^b 1670, 1510 1490
6d	H	Br	H	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	59	141	C ₂₄ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₂ Br (505.33)	3360, 1700 ^b 1670, 1512 1491
6e	H	NO ₂	H	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	46	82	C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄ (471.44)	3700-3200 ^b 1675, 1610 1530
6f	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H		51	105	C ₃₀ H ₂₅ F ₆ N ₃ O ₅ (621.53)	3330, 1695 ^b 1520, 1490
6g	H	CH ₃ O	H	H	-CHCH ₃ CO ₂ CH ₃	42	80	C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₅ (466.46)	3320, 1738 ^b 1690, 1669 1520, 1490
6h	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	-CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂ CO ₂ CH ₃	45	53	C ₂₇ H ₃₃ F ₄ N ₂ O ₇ (534.56)	3440, 3360 ^c 1745, 1660 1600, 1510
6i	H	H	H	CO ₂ H	-CHCH ₂ C ₆ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅	31	92	C ₂₀ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₆ (542.51)	1490 3700-3160 ^b 1745 1700-1620
6j	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	-CH ₂ C ₆ H ₄ NHCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅ O	67	60	C ₂₈ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₇ (539.51)	1540-1470 3700-3140 ^b 1750, 1670 1520

^aFür alle Verbindungen liegen korrekte Elementaranalysen vor. ^bAufnahme in KBr. ^cAufnahme in CHCl₃.

TABELLE 2
Ausgewählte ^{13}C -NMR- und ^{19}F -NMR-Daten der Verbindungen 6

Nr.	$\underline{\text{C}}_3$	^{13}C -NMR $\delta(\text{ppm})$	Ph- $\underline{\text{C}}\text{O}$ -	R^5 -NH- $\underline{\text{C}}\text{O}$ -	R^4 - $\underline{\text{C}}\text{H}$	^{19}F -NMR CF_3 (s)	$\delta(\text{ppm})$
6a^a	125.81 (q, J = 287 Hz)	67.39 (q, J = 27 Hz)	167.07	165.51	33.26	5.77	
6b^a	125.80 (q, J = 288 Hz)	67.35 (q, J = 28 Hz)	167.28	165.32	32.71	5.62	
6c^a	125.70 (q, J = 287 Hz)	67.19 (q, J = 27 Hz)	167.18	165.25	32.66	5.27	
6d^a	125.73 (q, J = 288 Hz)	67.15 (q, J = 27 Hz)	167.30	165.18	32.88	5.11	
6e^a	125.62 (q, J = 287 Hz)	66.22 (q, J = 28 Hz)	167.18	164.20	33.32	6.79	
6f^b	124.36 (q, J = 289 Hz)	67.05 (q, J = 28 Hz)	167.21	165.49	33.80	7.53	
6g^{b,c}	124.54 (q, J = 288 Hz)	66.62/66.80 (q, J = 28 Hz)	167.07/167.09	164.18/164.40	32.82	6.99/7.09	
6h^{b,c}	125.90/126.10 (q, J = 289 Hz)	66.40/66.68 (q, J = 28 Hz)	166.87	164.29/164.87	33.65/33.87	6.86/7.18	
6i^{a,d}	—	—	—	—	—	—	9.57/10.06 11.29/11.78
6j^b	124.30 (q, J = 288 Hz)	66.65 (q, J = 27 Hz)	167.80	165.45	34.26	7.72	

^aAufnahme in D_6 -Aceton. ^bAufnahme in CDCl_3 . ^cGemisch aus zwei Isomeren.
^dGemisch aus vier Isomeren, weshalb eine Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale nicht vorgenommen wurde.

antiepileptische Wirksamkeit besitzen [11]. Die Einführung einer Trifluormethylgruppe in die α -Position der Aminosäure-Partialstruktur der obigen Leitstruktur könnte, wegen der ausgeprägten Lipophilie der Trifluormethylgruppe [12], die Durchlässigkeit für diesen relativ polaren Verbindungstyp durch die Blut/Hirnschranke [13] verbessern. Unter diesem Aspekt sollte das vorgestellte, präparativ einfache Verfahren vor allem wegen der beträchtlichen Variationsmöglichkeiten, die sich hinsichtlich der Reste R^6 , R^8 und R^9 ($R^7 = CF_3$) bieten, speziell von biochemischem und biomedizinischem Interesse sein.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (nicht korrigiert) wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Geräten 157G bzw. 257, die 1H -NMR-Spektren mit den Geräten JEOL JMN-PMX 60 (60 MHz), BRUKER WP 200 (200 MHz) und BRUKER AM 360 (360 MHz) aufgenommen (Tetramethylsilan als interner Standard). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten JEOL FX 90 Q (22.5 MHz) und BRUKER AM 360 (90.6 MHz) (Tetramethylsilan als interner Standard) und die ^{19}F -NMR-Spektren mit den Geräten JEOL C 60 HL (56.5 MHz) und JEOL FX 90 Q (84.3 MHz) (Trifluoressigsäure als externer Standard) gemessen. Die Massenspektren wurden mit einem Varian-Gerät MAT CH 5 (Ionisierungsenergie 70 eV) aufgenommen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 5 mmol des 5(4H)-Oxazolons **4** und 5 mmol einer Aminoverbindung (bzw. deren Hydrochlorid und ein Äquivalent Triethylamin) werden in 20 ml wasserfreiem Ether bei Raumtemperatur (a - f, l) bzw. in 20 ml wasserfreiem Chloroform bei 60°C (g, h, j) gerührt. Nach vollständigem Umsatz (^{19}F -NMR-Kontrolle) wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Chloroform/Hexan umkristallisiert.

DANKSAGUNG

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 großzügige Chemikalien-Spenden zu Dank verpflichtet.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Synthese von α -funktionellen biorelevanten Säuren, 9. Mitteilung; 8. Mitteilung: K. Burger, Ch. Schierlinger und H. Neuhauser, Chem.-Ztg. **113** (1989) 247.
- 2 I. Ojima, L'actualité chimique **1987**, 171 ff., und dort zitierte Lit.
- 3 V.A. Soloshonok, I.I. Gerus, Yu.L. Yagupol'skii und V.P. Kukhar', Zhur. Org. Khim. SSSR, **23** (1987) 1441; Chem. Abstr. **109** (1988) 6076 v.

- 4 T. Tsushima, K. Kawada, S. Ishihara, N. Uchida, O. Shiratori, J. Higaki, und M. Hirata, *Tetrahedron* **44** (1988) 5375, und dort zitierte Lit.
- 5 a) K. Burger, K. Gaa und K. Geith, *J. Fluorine Chem.* **41** (1988) 429.
b) K. Burger, K. Geith und K. Gaa, *Angew. Chem.* **100** (1988) 860; *Angew. Chem. internat. Edit.* **27** (1988) 848.
- 6 J. Kollonitsch, in R. Filler und Y. Kobayashi, (eds.), *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha, Tokyo, Elsevier, Biomedical Press, Amsterdam - New York - Oxford **1982**, S. 93 ff., und dort zitierte Lit.
- 7 J.T. Welch, *Tetrahedron* **43** (1987) 3123, und dort zitierte Lit.
- 8 K. Burger, K. Gaa, K. Geith und Ch. Schierlinger, *Synthesis im Druck*.
- 9 Ch. Schierlinger, *Diplomarbeit, Technische Universität München, 1988*.
- 10 K. Gaa, *Dissertation in Vorbereitung*.
- 11 H. Kohn und J.D. Conley, *Chemistry in Britain*, **1988**, 231, und dort zitierte Lit.
- 12 R. Filler und S.M. Naqvi, in R. Filler und Y. Kobayashi (eds.), *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha, Tokyo, Elsevier, Biomedical Press, Amsterdam - New York - Oxford 1982, S. 1 ff.
- 13 P.S. Callery, L.A. Geelhaar, M.S.B. Nayar, M. Stogniew und K.G. Rao, *J. Neurochem.* **38** (1982) 1063; *Chem. Abstr.* **97** (1983) 85941 h.