

Über Aminosäuren und Peptide, X¹⁾

Synthese von 2,5-Cyclohexadien-1-alanin (1,4-Dihydrophenylalanin) über 2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylmagnesiumchlorid

Dieter Scholz und Ulrich Schmidt *

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien, A-1090 Wien IX, Währingerstraße 38

Eingegangen am 8. Februar 1974

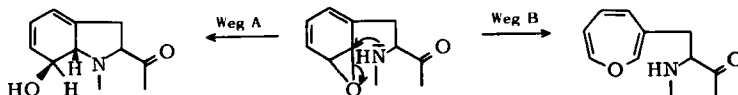
2,5-Cyclohexadien-1-acetaldehyd (1) wird aus 2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylmagnesiumchlorid in guter Ausbeute hergestellt. *Ugi*-Reaktion führt zu *N*-Trifluoracetyl-2,5-cyclohexadien-1-alanin-methylamid (2). Dessen Verseifung ergibt 2,5-Cyclohexadien-1-alanin-methylamid (1,4-Dihydrophenylalanin-methylamid, 3).

On Amino Acids and Peptides, X¹⁾

Synthesis of 2,5-Cyclohexadiene-1-alanine (1,4-Dihydrophenylalanine) from 2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylmagnesium Chloride

2,5-Cyclohexadiene-1-acetaldehyde (1) is synthesized in high yield from 2,5-cyclohexadien-1-ylmethylmagnesium chloride. *Ugi* reaction leads to the formation of *N*-trifluoroacetyl-2,5-cyclohexadiene-1-alanine methylamide (2) which on saponification yields 2,5-cyclohexadiene-1-alanine methylamide (1,4-dihydrophenylalanine methylamide, 3).

Aus der Struktur des Gliotoxins und der Antibiotika der Aranotingruppe hat man auf deren Biosynthese über ein Benzolepoxid des Phenylalanins geschlossen²⁾ (Weg A und B). Durch Versuche mit [¹⁴C]Phenylalanin wurde dessen Einbau in Gliotoxin und Aranotin bewiesen. Einen weiteren Hinweis auf den Weg über das Benzolepoxid brachte die Beobachtung, daß Phenylalanin wesentlich stärker als *m*-Tyrosin zum Gliotoxinaufbau herangezogen wird³⁾.



Die Bildung des Tetrahydroindolkerns aus Phenylalaninepoxid sollte in einer Modellreaktion untersucht werden. Dazu benötigte man zunächst 1,4-Dihydrophenylalanin (2,5-Cyclohexadien-1-alanin), das in der Literatur nicht beschrieben ist. Lediglich die L-2,5-Dihydroverbindung ist bekannt. Sie wurde durch *Birch*-Reduktion aus Phenylalanin gewonnen⁴⁾ und ist ein wirkungsvoller Antagonist des L-Phenylalanins⁵⁾.

¹⁾ IX. Mittel.: J. Häusler und U. Schmidt, Chem. Ber. 107, 145 (1974).

²⁾ N. Neuss, R. Nagarajan, B. B. Molloy und L. L. Huckstep, Tetrahedron Lett. 1968, 4467; Antimicrob. Ag. Chemother. 1968, 213.

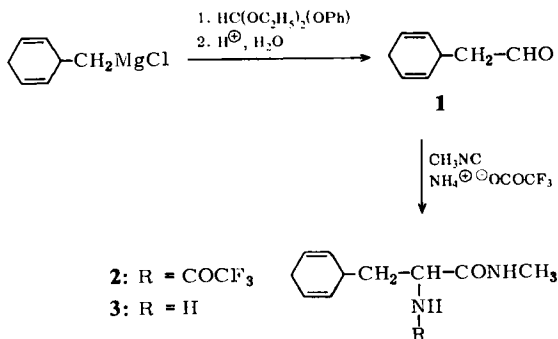
³⁾ D. R. Brannon, Biochem. Biophys. Res. Commun. 43, 588 (1971).

⁴⁾ M. L. Snow, C. Laninger und C. Ressler, J. Org. Chem. 33, 1774 (1968).

⁵⁾ G. R. Nagarajan, L. Diamond und C. Ressler, J. Org. Chem. 38, 621 (1973), und zwar Lit. 2–5.

Nach vergeblichen Versuchen, Acetaminomalonsäureester mit 2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylchlorid zu alkylieren, wählten wir zum Aufbau des 1,4-Dihydrophenylalanins die Streckersche Synthese und die Ugi-Reaktion. Für den dazu erforderlichen 2,5-Cyclohexadien-1-acetaldehyd gab es bisher keine rationelle Synthese⁶⁾. Die Homologisierung des 2,5-Cyclohexadien-1-carbaldehyds scheiterte schon an dessen Herstellung.

Zum 2,5-Cyclohexadien-1-acetaldehyd-acetal führte die metallorganische Synthese. Obgleich mit Skepsis unternommen, glückte die Herstellung von 2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylmagnesiumsalz aus 2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylchlorid und -bromid ohne Schwierigkeit. Das leicht zugängliche Reagens dürfte sich für die Synthese in der Reihe der 2,5-Cyclohexadien-1-yl-Verbindungen überhaupt gut eignen. Mit Ortho-ameisensäure-diäthylester-phenylester⁷⁾ bildet es in guter Ausbeute 2,5-Cyclohexadien-1-acetaldehyd-diäthylacetal. Der freie Aldehyd **1** ließ sich in der Strecker-Synthese nicht einsetzen. Mit Ammoniumtrifluoroacetat und Methylisonitril gelang in mäßiger Ausbeute (45%), aber ohne Schwierigkeit der Aminosäureaufbau nach Ugi⁸⁾ zum *N*-Trifluoroacetyl-2,5-cyclohexadien-1-alanin-methylamid (**2**). Die Abspaltung der Trifluoroacetylgruppe zu 2,5-Cyclohexadien-1-alanin-methylamid (1,4-Dihydrophenylalanin-methylamid, **3**) ist ohne Schwierigkeit möglich. Über Versuche zur Umwandlung des Cyclohexadienrings in den Oxepinring wird später berichtet.



Wir danken dem *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Mittel zur Anschaffung eines CH-7-Massenspektrometers und eines XL-100-NMR-Spektrometers und der *Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien* für finanzielle Unterstützung.

⁶⁾ Die Bildung einer Mischung von 3,5-Cyclohexadien-1-acetaldehyd und **1** (24:1) aus Bicyclo[4.1.0]hept-2-en-7-carbaldehyd wurde unlängst beschrieben: *M. Schakel* und *G. W. Klumpp*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **92**, 605 (1973).

⁷⁾ *H. Stetter* und *E. Reske*, *Chem. Ber.* **103**, 643 (1970).

⁸⁾ *G. Gokel*, *G. Lüdke* und *I. Ugi*: Vierkomponentenkondensation und verwandte Verbindungen, in *I. Ugi: Isonitrile Chemistry*, S. 145, Academic Press, New York, London 1971.

Experimenteller Teil

2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylchlorid: 44.0 g (0.40 mol) 2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylalkohol⁹⁾, 600 ml wasserfreies CCl₄ und 160 g Triphenylphosphin werden 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man, dampft das CCl₄ über eine Kolonne ab und destilliert den Rückstand i. Vak.; Ausb. 37.0 g (72.4%), Sdp. 58–59°C/12 Torr.

¹H-NMR (CCl₄): τ 2.54–3.20 (m, 3 H), 3.44 (d, 2 H), 5.77 (m, 4 H). – MS (70 eV): *m/e* = 128 (4%, M⁺), 92 (32%), 91 (83%), 79 (100%), 77 (40%), 65 (18%).

C₇H₉Cl (128.5) Ber. C 65.45 H 7.00 Cl 27.62 Gef. C 65.66 H 7.07 Cl 27.47

2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylbromid: 10.0 g (0.0398 mol) *p*-Toluolsulfonsäure-(2,5-cyclohexadien-1-ylmethylester)¹⁰⁾, 100 ml wasserfreies Aceton und 8 g LiBr werden 10 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt i. Vak. ein, nimmt mit Wasser auf und schüttelt die Lösung mit Chloroform aus. Nach dem Trocknen über MgSO₄ destilliert man i. Vak.; Ausb. 4.1 g (65%), Sdp. 79–81.5°C/12 Torr.

¹H-NMR (CCl₄): τ 2.54–3.61 (m, 3 H), 3.34 (d, 2 H), 5.84 (m, 4 H). – MS (70 eV): *m/e* = 172 (10%, M⁺), 92 (32%), 91 (100%), 81 (12%), 79 (23%).

C₇H₉Br (173.1) Ber. C 48.60 H 5.21 Br 46.25 Gef. C 48.75 H 5.31 Br 46.09

2,5-Cyclohexadien-1-acetaldehyd-diäthylacetal: 38.5 g (0.3 mol) 2,5-Cyclohexadien-1-ylmethylchlorid werden mit 9.0 g (0.37 mol) Magnesium in absol. Tetrahydrofuran zur Grignard-Verbindung umgesetzt. Man tropft zu dieser Lösung 64.7 g (0.33 mol) Orthoameisensäure-diäthylester-phenylester⁷⁾ und rührt 20 h bei Raumtemp. nach. Man hydrolysiert mit wäbr. Ammoniumchloridlösung, extrahiert mit Äther, schüttelt den Auszug 3 mal mit ca. 1 N HCl aus, wäscht mit Wasser und extrahiert das Phenol mit ca. 1 N NaOH. Die Lösung wird getrocknet und i. Vak. fraktioniert. Ausb. 39.8 g (68%), Sdp. 50–52°C/0.1 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): τ 1.18 (m, 6 H), 1.72 (t, 2 H), 2.5–3 (m, 3 H), 3.32–3.87 (m, 4 H), 4.67 (t, 1 H), 5.76 (m, 4 H).

C₁₂H₂₀O₂ (196.2) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.52 H 10.08

2,5-Cyclohexadien-1-acetaldehyd (1): 7.8 g (40 mmol) 2,5-Cyclohexadien-1-acetaldehyd-diäthylacetal werden mit 30 ml 10proz. Schwefelsäure 45 min unter Rückfluß gekocht. Man schüttelt mit Äther aus, trocknet die organ. Phase und fraktioniert i. Vak.; Ausb. 3.5 g (71%), Sdp. 82–86°C/14 Torr.

¹H-NMR (CDCl₃): τ 2.40–2.81 (m, 4 H), 3.01–3.49 (m, 1 H), 5.74 (m, 4 H), 9.85 (m, 1 H).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 113–115°C (aus Äthanol).

C₁₄H₁₄N₄O₄ (302.3) Ber. C 55.62 H 4.67 N 18.54 Gef. C 55.75 H 4.58 N 18.40

***N*-Trifluoracetyl-2,5-cyclohexadien-1-alanin-methylamid (2):** Zu einer Lösung von 2.7 g (20.6 mmol) Ammoniumtrifluoracetat in 25 ml wasserfreiem THF werden bei 0°C 500 mg (12.2 mmol) Methylisonitril¹¹⁾ in 5 ml wasserfreiem THF und 1.22 g (10 mmol) **1** in 5 ml wasserfreiem THF zugetropft. Nach 24 h Stehenlassen bei Raumtemp. wird i. Vak. eingeeengt und mit wenig Wasser/Methanol (20:80) aufgenommen. Die Substanz kristallisiert langsam bei 0°C aus. Oder: Man isoliert über Auftrennen mit Kieselgel (0.2–0.5 mm, Laufmittel Essigester/Chloroform 1:1). Ausb. 1.2 g (45%), Schmp. 150–155°C.

⁹⁾ H. Plieninger und W. Maier-Borst, Chem. Ber. **98**, 2504 (1965).

¹⁰⁾ N. A. Nelson, J. H. Fassnacht und J. U. Piper, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 206 (1961).

¹¹⁾ J. Casanova, R. E. Schuster und N. D. Werner, J. Chem. Soc. 1963, 4280.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ 1.94 (m, 2H), 2.52–3.02 (m, 6H), 4.67 (m, 1H), 5.71 (m, 4H), 6.70 (m, 1H), 8.00 (m, 1H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (276.3) Ber. C 52.40 H 5.47 N 10.21 Gef. C 52.64 H 5.31 N 10.32

N-Chloracetyl-2,5-cyclohexadien-1-alanin-methylamid: Zu einer Lösung von 2.3 g (20 mmol) Ammoniummonochloracetat in 20 ml 80proz. Methanol werden 500 mg (12.2 mmol) Methylisonitril¹¹⁾ und 1.22 g (10 mmol) **1** zugetropft. Nach 24 h Stehenlassen bei Raumtemp. fügt man Wasser zu und extrahiert mit Chloroform. Der Auszug wird getrocknet und i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit wenig 80proz. Methanol aufgenommen. Die Substanz kristallisiert langsam bei 0°C aus. Oder: Man isoliert über Auftrennen mit Kieselgel (0.2–0.5 mm, Laufmittel Essigester/Chloroform 1:1). Ausb. 1.08 g (42%), Schmp. 115–118°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ 1.92 (m, 2H), 2.50–3.10 (m, 6H), 4.08 (s, 2H), 4.45–4.90 (m, 1H), 5.75 (m, 4H), 7.0 (m, 1H), 7.57 (m, 1H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (256.7) Ber. C 56.19 H 6.67 Cl 13.81 N 10.91

Gef. C 56.43 H 6.79 Cl 13.80 N 11.00

2,5-Cyclohexadien-1-alanin-methylamid (*1,4-Dihydrophenylalanin-methylamid*, **3**): 2.7 g (10 mmol) **2** werden mit 50 ml ca. 0.1 N NaOH 10 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird 3 mal mit Chloroform extrahiert, die organ. Phase getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert. Ausb. 1.5 g (82%), Sdp. 110°C (Badtemp./0.01 Torr).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ 1.50–2.33 (m, 4H), 2.50–3.00 (m, 6H), 3.50 (m, 1H), 5.75 (m, 4H), 7.30 (m, 1H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (180.2) Ber. C 66.63 H 8.95 N 15.54 Gef. C 66.62 H 8.51 N 15.02

[45/74]