

Nachweis von Cyclohexadienonen durch neuartige Spaltungsreaktionen von Photodimeren substituierter *N*-Chloracetyltyramine

Von Takeo Iwakuma, Osamu Yonemitsu, Nobuaki Kanamaru, Katsumi Kimura und Bernhard Witkop^[1]

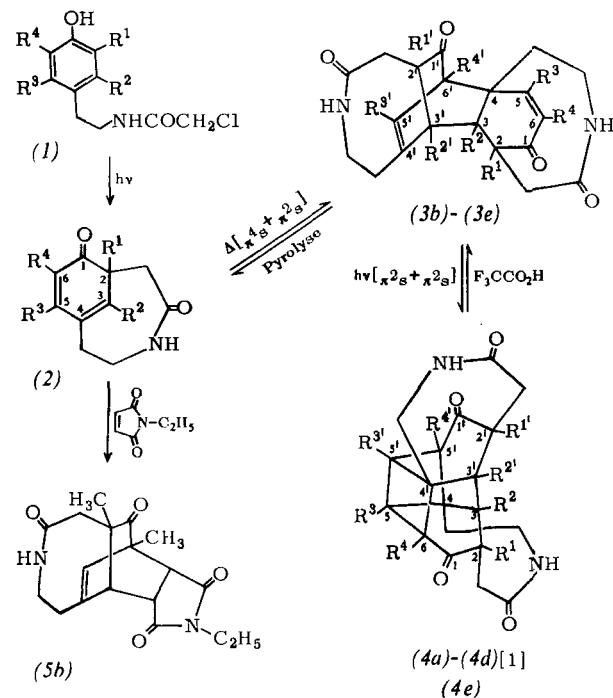
Vor kurzem berichteten wir, daß bei der Bestrahlung substituierter *N*-Chloracetyltyramine (1) neuartige Käfig-Verbindungen (4) entstehen, wahrscheinlich über intermediäre kurzlebige 2,4-Cyclohexadienone (2) und anschließende Cycloadditionen nach dem Schema $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ und $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ ^[1].

Obgleich Cyclohexadienone sich photochemisch leicht umlagern lassen^[2] und ihr Ring durch das Lösungsmittel geöffnet wird^[3], gelang uns auf diesem Wege ihr Nachweis nicht. Erst durch Blitzlicht-Photolyse in Gegenwart von Dienophilen ließ sich der exakte Beweis für das intermediäre Auftreten von 2,4-Cyclohexadienonen (2) erbringen.

Bei der Blitzlicht-Photolyse einer Lösung (0.4 mM) von *N*-Chloracetyltyramin (1a) in Äthanol-Wasser (1:9) bei Raumtemperatur^[4] trat im Absorptionsspektrum eine kurzlebige Bande bei $\lambda_{\max} = 325$ nm auf, wie sie für ein Cyclohexadienon (2a) typisch ist^[4]. Die Kinetik der Zerfallskurve deutet auf eine Reaktion zweiter Ordnung ($k = 5.3 \times 10^3 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) hin. Aus der relativ großen Geschwindigkeitskonstante darf man schließen, daß das intermediäre Cyclohexadienon unter den Bedingungen der Langzeit-Bestrahlung ohne merkliche Photolyse rasch thermisch dimerisiert. Gleiche Ergebnisse wurden mit den Methylhomologen (1b) und (1c) erhalten: (2b), $\lambda_{\max} = 333$ nm, $k = 2.0 \times 10^3 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$; (2c), $\lambda_{\max} = 339$ nm, $k = 1.1 \times 10^3 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Der zweite, chemische Beweis bestand darin, daß man (1b) mit einem 10 W-Niederdruckbrenner in Gegenwart von 2 Äquivalenten *N*-Äthylmaleinimid bestrahlte, wobei das Diels-Alder-Produkt (5b) in 29% Ausbeute, begleitet von (4b) (17%), anfiel. Die Massen- und Kernresonanz-Spektren bestätigten die Struktur (5b) ($\text{Fp} = 161-163^\circ\text{C}$).

Die Photolyse von (1d) gab hauptsächlich nicht-identifizierbare Produkte und nur eine Spur (4d), die sich durch das Massenspektrum [410 (M^+)] verriet. Die sterische Hinderung durch die Methylgruppe an C-3^[5] verringert die Reaktivität von (2d) als Dienophil und erschwert im gleichen Maße die Bildung des Dimeren (4d), obwohl sich (2d) durch Blitzlicht-Photolyse ($\lambda_{\max} = 340$ nm) nachweisen läßt. Interessanterweise entstanden aus dem 2,3-Dimethyltyramin (1e) zwei isomere Dienone, (2e)-A und (2e)-B, die beide sowohl als Dien als auch als Dienophil zu reagieren vermochten und das Dimere (4e), $\text{Fp} = 296-298^\circ\text{C}$ (Zers.), in 35% Ausbeute ergaben.

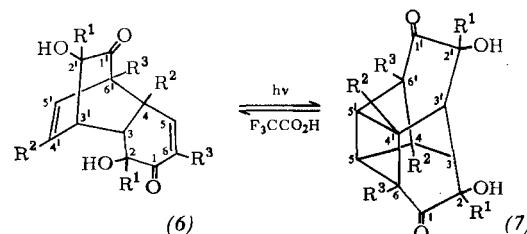


(1a), $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}$
 (1b), $\text{R}^1, \text{R}^4 = \text{CH}_3, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$
 (1c), $\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{R}^2, \text{R}^4 = \text{H}$
 (1d), $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{R}^1, \text{R}^4 = \text{H}$
 (1e), $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}$

(2a)-(2d) siehe Text
 (2e)-A, $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}$
 (2e)-B, $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{CH}_3, \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$
 (3e), $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{CH}_3$,
 (4e), $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}$

Auf die Gegenwart von (3) weisen auch die Ergebnisse der Bestrahlung analoger Dienone hin^[1, 6]. Die Umkehrung solcher Photodimerisierungen haben wir jetzt durch Säurekatalyse erreicht: Ließ man (4b) in Raumtemperatur stehen, so konnte (3b), $\text{Fp} = 292-295^\circ\text{C}$, in 80% Ausbeute isoliert werden [¹H-NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 5.14$ (1H/s, $-\text{C}=\text{CH}-$), 5.94 (1H/s, $-\text{CO}-\text{C}=\text{CH}-$); Masse: 410 (M^+); UV (CH_3OH): $\lambda_{\max} = 250$ nm ($\epsilon = 5100$)].

Unter gleichen Bedingungen gab (4e) in 85% Ausbeute (3e), $\text{Fp} = 315-317^\circ\text{C}$ (Zers.), wogegen (4a) und (4c) sich selbst bei Stehen über Nacht in Trifluoressigsäure nicht veränderten. Erst bei Behandlung von (4c) unter Rückfluß (22 Std.) mit CF_3COOH ließ sich (3c), $\text{Fp} > 320^\circ\text{C}$, in 70% Ausbeute fassen.



(6a), $\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{H}$ [7]
 (6b), $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{CH}_3$ [7]
 (6c), $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Cl}, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$
 $\text{Fp} = 175-176^\circ\text{C}$ (Zers.)
 (6d), $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{R}^3 = \text{H}$

(7a), [1]
 (7b), $\text{Fp} = 246-248^\circ\text{C}$ (73%)
 (7c), $\text{Fp} = 228-229^\circ\text{C}$ (38%)
 (7d), $\text{Fp} = 226-227^\circ\text{C}$ (82%)

[*] Dr. T. Iwakuma und Prof. Dr. O. Yonemitsu
 Faculty of Pharmaceutical Sciences
 Hokkaido University
 Sapporo (Japan)

Dr. N. Kanamaru und Prof. Dr. K. Kimura
 Research Institute of Applied Electricity
 Hokkaido University
 Sapporo (Japan)

Prof. Dr. B. Witkop
 National Institutes of Health
 Bethesda, Maryland 20014 (USA)

Von den Modell-Verbindungen (7a), (7b), (7c) und (7d)^[6], die leicht durch Bestrahlung der entsprechenden dimeren Dienone erhältlich sind^[8, 9], konnte (7b) innerhalb von 5 min quantitativ in (6b) rücküberführt werden^[10], während (7d) erst nach 30 min Stehen in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ zu 80% in (6d) überging. Weder (7a) noch (7c) ergaben selbst bei 17-stündigem Kochen unter Rückfluß die Ringöffnungsprodukte (6a) bzw. (6c). Offenbar wird die Leichtigkeit dieser Ringöffnungsreaktionen von den Stabilisierungsmöglichkeiten eines Carbenium-Ions an C-4' bestimmt. Überdies beschleunigt ein Substituent an C-6 in (7) die Reaktion, wahrscheinlich weil sich die Alkylgruppen an C-4' und C-6 abstoßen. Diese qualitativen Ergebnisse werden zur Zeit durch kinetische Messungen genauer fundiert.

Die Bestrahlung der Enone (3b), (3c) und (3e) führte zurück zu den Photodimeren (4b), (4c) bzw. (4e) in Ausbeuten von 87%, 84% bzw. 77%. Schließlich ergab die Pyrolyse von (3b) in Gegenwart eines zehnfachen Überschusses von *N*-Äthylmaleinimid das schon erwähnte Addukt (5b) in 13% Ausbeute – ein Befund, der erneut auf die Bedeutung des 2,4-Cyclohexadienons (2b) als labilem Zwischenprodukt hinweist.

Eingegangen am 23. August 1972 [Z 734]

[1] T. Iwakuma, H. Nakai, O. Yonemitsu, D. S. Jones, I. L. Karle u. B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc. 94, 5136 (1972); IV. IUPAC-Symposium on Photochemistry, Baden-Baden, Juli 1972, Abstracts S. 212.

[2] H. Hart, P. M. Collins u. A. J. Waring, J. Amer. Chem. Soc. 88, 1005 (1966); J. D. Hobson, M. M. Al Holly u. J. R. Malpass, Chem. Commun. 1968, 764.

[3] D. H. R. Barton u. G. Quinkert, J. Chem. Soc. 1960, 1; O. L. Chapman u. J. D. Lassila, J. Amer. Chem. Soc. 90, 2449 (1968); J. Griffiths u. H. Hart, ibid., 90, 3297 (1968).

[4] S. Naruto, O. Yonemitsu, N. Kanamaru u. K. Kimura, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4053 (1971).

[5] A. J. Waring, Advan. Alicycl. Chem. 1, 226 (1966).

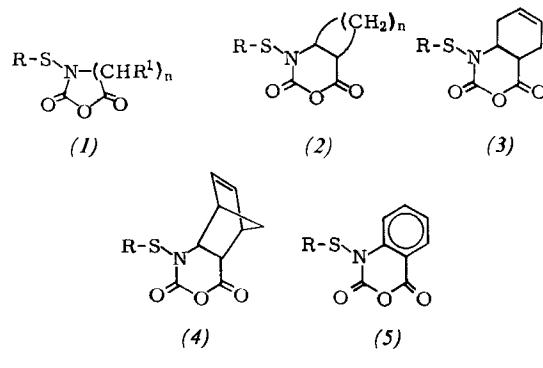
[6] H.-D. Becker, IV. IUPAC-Symposium on Photochemistry, Baden-Baden, Juli 1972, Abstracts S. 3.

[7] Bei 35°C erfolgt eine Aufspaltung der Signale der beiden olefinischen Protonen in je zwei Banden (4.94 und 5.20; 5.84 und 6.10), wahrscheinlich weil in achtgliedrigen Lactamringen das Umklappen der Konformationen gehindert ist; siehe K. Hemmi, H. Nakai, S. Naruto u. O. Yonemitsu, J. Chem. Soc. Perkin II, im Druck.

[8] E. Adler, T. Dahlen u. G. Westin, Acta Chem. Scand. 14, 1580 (1960).

[9] E. Adler, L. Junghahn, U. Lindberg, B. Berggren u. G. Westin, Acta Chem. Scand. 14, 1261 (1960).

[10] Die mit Perchlorsäure katalysierte Acetylierung von (7b) ergab das Diacetat von (6b).



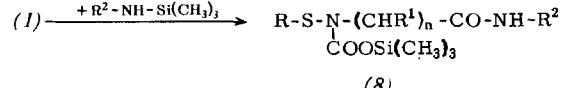
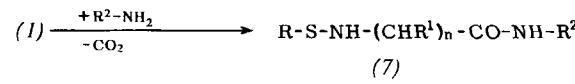
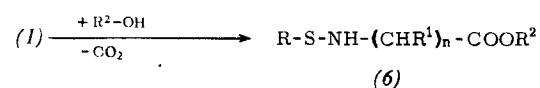
R = *o*-NO₂-C₆H₄, n = 1, 2

Tabelle 1. Eigenschaften der *N*-Sulfenyl-aminosäure-*N*-carbonsäureanhydride (1)–(5) [a]. R = *o*-Nitrophenyl.

Verb.	n	R ¹	Ausb. [%]	Fp [°C]
(1a)	1	H	92	168–170
(1b) (D, L)	1	CH(CH ₃) ₂	88	125–127
(1c) (L)	1	CH ₂ —C ₆ H ₅	93	151–153
(1d)	2	H	72	130–132
(2a)	1		85	142–145
(2b)	2		95	126–128
(3)			92	188–191
(4)			94	142–144
(5)			86	231–233

[a] Die C-, H- und N-Analysenwerte stimmen mit den berechneten Werten überein ($\pm 0.3\%$).

Die NPS-NCAs (1)–(5) (Tabelle 1) sind im Gegensatz zu den unsubstituierten NCAs nicht polymerisierbar und daher wesentlich lagerbeständiger, doch decarboxylieren sie in der Schmelze mehr oder minder schnell. Die elektro-



N-Sulfenyl-aminosäure-*N*-carbonsäureanhydride

Von Hans R. Kricheldorf^[*]

Während die Acylierung von Aminosäure-*N*-carbonsäureanhydriden (NCAs) mit Carbonsäure-, Sulfonsäure- und Phosphorsäure-chloriden nicht gelingt und die Silylierung zur Umlagerung des Anhydridringes führt^[1–3], lassen sich α - wie β -Aminosäure-NCAs mit reaktiven Sulfenylchloriden schnell und quantitativ acylieren. Besonderes Interesse beanspruchen hierbei die *o*-Nitrophenylsulfenyl-(NPS)-Derivate, weil sich die *o*-Nitrophenylsulfenylgruppe schonend abspalten lässt^[4–6].

[*] Dr. H. R. Kricheldorf
Institut für makromolekulare Chemie der Universität
78 Freiburg, Stefan-Meier-Straße 31

phile Reaktivität der Carbonylgruppen entspricht derjenigen der Grundkörper. So werden mit Alkoholen NPS-Aminosäureester (6), mit Aminen NPS-Aminosäureamide (7) und mit *N*-silylierten Aminen die Carbamidsäuresilylester (8) gebildet. NPS-NCAs eignen sich daher für die Peptidsynthese, wobei die racemisierungsfreie Herstellung, die Reaktivität und die gute Kristallinität dieser aktivierten Aminosäurederivate von Vorteil sind.

Die IR-Spektren aller NPS-NCAs (KBr) zeigen eine meist kurze, breite Bande bei 2.8–2.9 μm (3440 – 3540 cm^{-1}) sowie zwei Carbonylbanden, die im Falle (1), $n=1$, bei 5.40 μm (1850 cm^{-1}) und 5.60 μm (1785 cm^{-1}), im Falle (1), $n=2$, bei 5.48 μm (1825 cm^{-1}) und 5.70 μm (1755 cm^{-1}), im Falle (2)–(4) bei 5.55 μm (1800 cm^{-1}) und 5.70 μm (1755 cm^{-1}) und im Falle (5) bei 5.63 μm (1780 cm^{-1}) und 5.75 μm (1740 cm^{-1}) liegen.