

129. Tautomerieverhältnisse bei Hydroxyacyl-cyclopeptiden

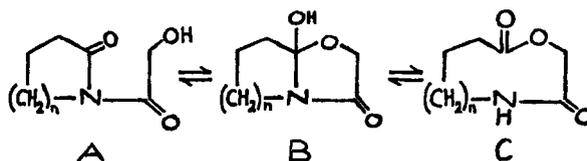
2. Mitteilung über chemische Struktur und UV.-Spektroskopie¹⁾

von **K. Stich** und **H. G. Leemann**

(2. IV. 63)

1. Einleitung. – Um die Tautomerieverhältnisse bei Hydroxyacyl-cyclopeptiden abzuklären, ist es notwendig, eine Messmethode zu finden, die es gestattet, zwischen den Chromophoren A, B und C (Schema 1) zu unterscheiden. Wir wählten zu diesem

Schema 1: Tautomerieverhältnisse



Zwecke zur Hauptsache Messungen im UV.-Bereich der Absorption des Amid- und Imid-Chromophoren und zogen in jenen Fällen, in welchen die Resultate der UV.-Messungen anfänglich nicht eindeutig interpretiert und zugeordnet werden konnten, IR.- und NMR.-Messungen zur Beweisführung heran.

2. Messtechnik. – Als *Messgerät* wurde ein BECKMAN-DK2 A-Fern-UV. verwendet, das vorgänglich jeder Messung so lange mit hochreinem Stickstoff gespült wurde, bis bei 178 $m\mu$ eindeutige und reproduzierbare Messresultate erzielt werden konnten. Als *Messzellen* dienten präzise abgegliche Sandwichzellen aus Fern-UV.-Suprasilquarz mit einer Schichtdicke von 0,1 mm.

Abgesehen von der Wahl der Schichtdicke spielt die Wahl des *Lösungsmittels* eine ausschlaggebende Rolle. Üblicherweise werden für den Messbereich unterhalb 210 $m\mu$ hochgereinigte aliphatische Kohlenwasserstoffe verwendet, deren in vielen Fällen schlechte Lösungseigenschaften auch hier eine Verwendung ausschlossen. Als einziges Lösungsmittel, das die gestellte Frage zu beantworten gestattete, erwies

Tabelle I. *Eignung verschiedener Lösungsmittel für Messungen im fernen UV.*

Lösungsmittel	Grenzwellenlänge in $m\mu$ (Suprasilküvetten)		
	10 mm	1 mm	0,1 mm
Hexan «MERCK» für UV.-Spektroskopie	185	174	<170
Hexan «FLUKA» für UV.-Spektroskopie	185	174	<170
Hexan BDH	188,5	176,5	172
Methanol Ph. H. V	202	193	186
Äthanol «Feinsprit» Ph. H. V	200	192	185
Dioxan, gereinigt nach HESS und FRAHM	223	206	201
Diäthyläther, Pharmakopoeware dest.	200	197	195
Wasser, bidestilliert (nicht luftfrei)	185	180	177

¹⁾ 1. Mitt.: H. G. LEEMANN, K. STICH, J. GMÜNDER & A. LINDENMANN *Helv.* 46, 1148 (1963).

sich bidestilliertes Wasser, dessen Lösungseigenschaften genügend sind, um die für die Messung erforderliche Konzentration bei sämtlichen untersuchten Verbindungen zu erreichen. Bei dieser Gelegenheit wurde die Frage generell abgeklärt, wie sich verschiedene Lösungsmittel für Messungen im fernen UV. eignen. Die Resultate dieser Untersuchung sind in der Tabelle I zusammengestellt.

3. Messresultate. – Als Grundlage für eine spätere Diskussion der Hydroxyacylcyclopeptid-Tautomerie wurde an Hand einer grossen Anzahl ähnlich gebauter Verbindungen deren optische Eigenschaften abgeklärt. Schema 2 gibt die untersuchten cyclischen Amide und einige Substitutionsprodukte wieder, während die Messresultate in Tabelle II zusammengestellt sind.

Schema 2: *Cyclische Amide und Substitutionsprodukte*

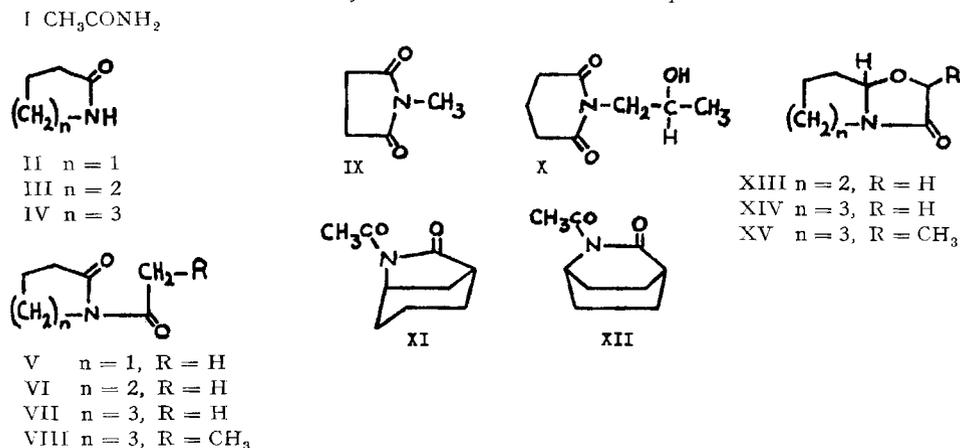


Tabelle II. *Absorptionsmaxima der Verbindungen I bis XV*

Verbindung*	Smp/Sdp ²⁾ °C	λ_{max}	ϵ	Verbindung*	Smp/Sdp ²⁾ °C	λ_{max}	ϵ	Verbindung*	Smp/Sdp ²⁾ °C	λ_{max}	ϵ
I	82	184,5	8700	VI	221	11000		XI ³⁾		217	8700
II		190	7070	VII	221,5	10020		XII ³⁾		218	10100
III		195	6600	VIII	222	8900		XIII	95/0,1	197	8300
IV		197,5	7750	IX ³⁾	202	5000		XIV	66/0,01	192,5	7600
V		217	12900	X	211	15000		XV	82/0,03	197	7600

*) Siehe Schema 2.

Aus Tabelle II ergeben sich die fünf folgenden charakteristischen Befunde:

- Offenkettige Amide (I) absorbieren kurzwelliger als Lactame (II, III und IV).
- Die unsubstituierten Lactame (II, III, IV sowie Tabelle III: XXIX, XXX) haben ein Absorptionsmaximum zwischen 190 und 197 $m\mu$ mit einer molaren Extinktion ϵ von etwa 7000.

²⁾ Alle Temperaturangaben sind in °C, Drucke in Torr angegeben; alle Smp. sind korrigiert.

³⁾ CALVIN M. LEE & W. D. KÜMLER, J. Amer. chem. Soc. 83, 4593 (1961). Die Autoren machen keine Angaben über das Lösungsmittel.

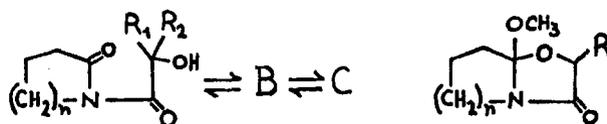
c) Die acylierten Lactame (V bis VIII, XI, XII) zeigen, gegenüber ihren Grundkörpern, eine bathochrome Verschiebung um zirka 25 μ bei praktisch doppelter Extinktion.

d) N-alkylierte Oxazolidinone (XIII, XIV, XV) absorbieren ähnlich den vergleichbaren Lactamen (siehe b).

e) Das substituierte Glutarimid X mit dem zur Diskussion stehenden Chromophoren in einem einzigen Ring absorbiert bei 211 μ mit einem $\log \epsilon$ von 4,18.

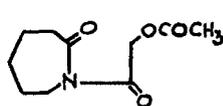
Es kann somit festgehalten werden, dass an Hand der Aussagen des UV.-Spektrums zwischen A und B oder A und C entschieden werden kann.

Schema 3. Cyclische Amide – Cyclole – grosse Ringe

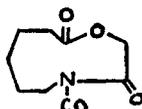


- XIX $n = 1, R_1 = H, R_2 = CH_3$
- XX $n = 2, R_1 = H, R_2 = CH_3$
- XXI $n = 3, R_1 = H, R_2 = CH_3$
- XXII $n = 2, R_1 = CH_3, R_2 = CH_3$
- XXIII $n = 3, R_1 = CH_3, R_2 = COOEt$
- XVI $n = 1, R_1 = H, R_2 = H$
- XVII $n = 2, R_1 = H, R_2 = H$
- XVIII $n = 3, R_1 = H, R_2 = H$
- XVIIIa $n = 3, R_1 = H, R_3 = H$

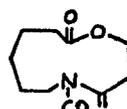
- XXIV $n = 3, R = H$
- XXV $n = 3, R = CH_3$



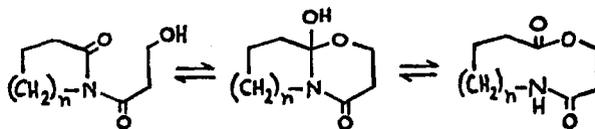
XXVI



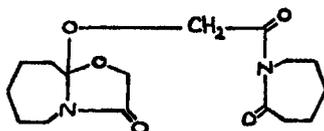
XXVII



XXXI



- XXVIII $n = 1$
- XXIX $n = 2$
- XXX $n = 3$



XXXII

Über die uns hauptsächlich interessierende Frage, wann einer Verbindung unserer Versuchsserie eine Cyclolstruktur (B) zugeordnet werden darf, geben die Schemata 1 und 3 und Tabelle III Auskunft.

In Analogie zu den Werten, die in der Tabelle II zu finden sind, muss für XVI, XIX, XXVI und XXVIII die *offene Form A* zutreffen (λ_{max} im Bereich von zirka 220 m μ , $\epsilon \sim 10000$). Die zweite Gruppe (XVII, XVIII, XVIIIa, XX bis XXIII), deren Absorptionsmaxima im Bereich der einfachen cyclischen Amide (II bis IV, XIII bis XV) liegen, muss in der *Cyclolstruktur B* vorliegen, wobei die dritte Möglichkeit, die *Form C*, dadurch ausgeschlossen werden kann, dass im IR.-Spektrum weder NH-Valenzschwingungen noch die typisch erkennbare Amid-II-Bande beobachtet werden können.

Tabelle III. *Absorptionsmaxima der Verbindungen XVI bis XXXII*

Verbindung*)	Smp/ Sdp. ²⁾ °C	Offene Form Typ A		Cyclol Typ B		Grosser Ring Typ C	
		λ_{max}	ϵ	λ_{max}	ϵ	λ_{max}	ϵ
XVI	65	216,5	11700	—	—	—	—
XVII	88	[220	1200]	190	8300	—	—
XVIII	76	—	—	192	9400	—	—
XVIIIa) ⁴⁾	89	[220	2300]	192	8000	—	—
XIX	45	219	10700	—	—	—	—
XX	103	—	—	191	9100	—	—
XXI	137	—	—	192,5	7800	—	—
XXII	—	—	—	189	9800	—	—
XXIII	86 ⁵⁾	[220	2500]	192,5	6500	—	—
XXIV	90/0,05	[220	800]	191,5	7600	—	—
XXV	—	—	—	192	7950	—	—
XXVI	65	220	8900	—	—	—	—
XXVII	110/0,01	—	—	—	—	221	6450
XXVIII	162/12	218	10000	—	—	—	—
XXIX	108	—	—	—	—	193,5	6750
XXX	139	—	—	—	—	192	7200
XXXI	—	—	—	—	—	227	7100
XXXII	133	219	8900	197	8300	—	—

*) Siehe Schemata 1 und 3.

Als Vertreter der *Form C* kommen XXIX und XXX in Betracht. Ihre UV.-Spektren sind mit demjenigen eines cyclischen Amids einfacher Art (II bis IV, XIII bis XV) zu vergleichen, wobei in diesem Fall das IR.-Spektrum das Vorhandensein der NH-Gruppe mit ihrer NH-Valenzschwingung sowie der Amid-II-Bande anzeigt.

An Hand der Figur 1 kann gezeigt werden, dass gewissen Vertretern mit *vorwiegend* Cyclolstruktur, je nach Reinigungsmethode, in festem Zustand schon ein Anteil an offener Form beigemischt sein kann. Von zwei Substanzproben stellt die eine (XVIII), nach relativ langer Lagerzeit, immer noch die reine Cyclolform dar, während in der anderen (XVIIIa) eine Mischung von Cyclol und offener Form vorliegt.

In der Gruppe der acetylierten tautomeren Formen kann XXVI direkt mit Acetylcaprolactam verglichen werden, womit eine offene Form auch sichergestellt

⁴⁾ XVIII aus Äther kristallisiert.

XVIIIa aus Cyclohexan kristallisiert, mit $\frac{1}{6}$ Mol. Kristalllösungsmittel.

⁵⁾ Racemat.

wird. Dem N-Acetylderivat XXXI muss auf Grund eines Absorptionsmaximums bei 227 $m\mu$ eine Makroringstruktur mit Diacylamin-Chromophor zugewiesen werden. Durch Vergleich mit XXVI kann eine ebenfalls denkbare O-Acetylverbindung ausgeschlossen werden (Fig. 2).

In der Verbindung XXVII liegt ein interessanter Vertreter eines 10-gliedrigen Ringes vor. Eine frische Lösung des Produktes in Wasser zeigt ein Spektrum, das zwischen demjenigen von XXVI und XXXI liegt (Fig. 3). Beim Stehenlassen der wässrigen Lösung macht nun offensichtlich der CO–N–CO-Chromophor demjenigen des einfachen Amides Platz. (Verschiebung des Maximums von 223 nach 221 $m\mu$ und Erscheinen einer Bande bei zirka 192 $m\mu$.) Dies kann so erklärt werden, dass in pseudomonomolekularer Reaktion durch transannulare Nachbargruppenbeteiligung die Hydrolyse der N-Acetylgruppierung begünstigt wird (Schema 4) und

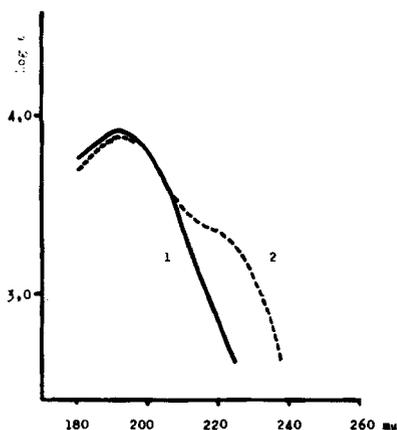


Fig. 1.

Fern-UV.-Spektrum von Verbindung XVIII

- 1 = reine Cycloform B
- 2 = Gemisch A + B (XVIIIa)

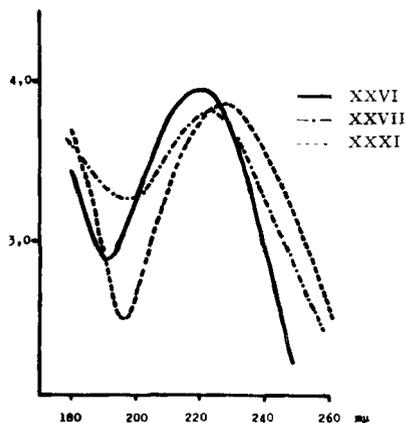


Fig. 2.

Vergleich der Fern-UV.-Spektren von Acylierungsprodukten

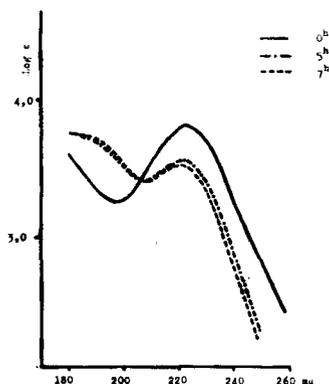
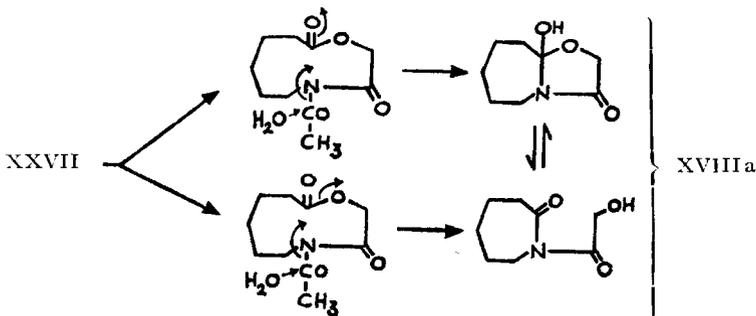


Fig. 3. Kinetische Studie der Verseifung von Acylderivat XXVII an Hand des Fern-UV.-Spektrums

man in einem Schritt sowohl zu XVIII als auch zu XVIIIa gelangen kann, wobei das beobachtete Gleichgewichtsgemisch erhalten wird.

Schema 4. Mechanismus der Hydrolyse der N-Acetylverbindung XXVII



Beim Acetylderivat XXXI dagegen, kann selbst nach tagelangem Stehen in wässriger Lösung keine Hydrolyse beobachtet werden. Dies so vollständig unterschiedliche Verhalten von XXVII und XXXI kann allenfalls damit erklärt werden, dass im 10-gliedrigen Ring eine für Nachbargruppenbeteiligung günstige Lage vorliegt, während dies beim Homologen XXXI nicht zuzutreffen scheint (vgl. XXX). Diese Überlegungen führen dazu, die extrem langwellige Absorptionsbande von XXXI auch mit den besondern sterischen Verhältnissen im 11-Ring in Zusammenhang zu bringen.

Als letztes Beispiel kann noch am Spektrum von XXXII gezeigt werden, dass es sehr wohl möglich ist, in der gleichen Molekel sowohl die offene Form A als auch die Cyclolstruktur B nachzuweisen (Fig. 4).

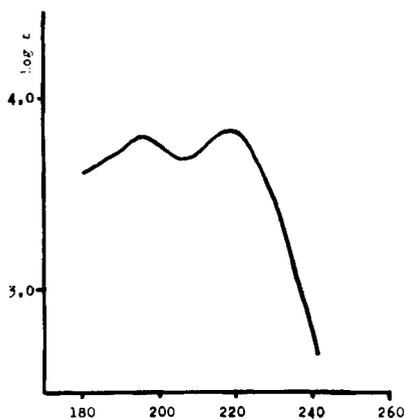


Fig. 4. Fern-UV.-Spektrum von XXXII

Auf Grund der Tabelle III kann das Absorptionsmaximum bei 219μ dem Diacylamid-Chromophor zugewiesen werden, während dasjenige bei 197μ durch die Cyclolform B hervorgerufen wird.

Die Strukturen der Verbindungen XXVI, XXVII und XXXI konnten ausserdem durch Interpretation der entsprechenden NMR.-Spektren untermauert werden.

SUMMARY

The present paper shows that it is possible to elucidate the tautomerism in the case of hydroxyacyl-cyclopeptides (open forms-cyclols-large rings) with the aid of absorption measurements in the far ultra-violet spectral range.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien SANDOZ AG, Basel

130. Recherches dans la série des cyclitols XXXIII¹⁾²⁾ Sur quelques cyclitols dérivés du cyclopentane

par H. Z. Sable, Thelma Anderson, Bernadine Tolbert et Th. Posternak

(5 IV 63)

La plupart des travaux sur les cyclitols concernent des dérivés du cyclohexane. La chimie des cyclitols dérivés du cyclopentane est beaucoup moins développée; les quelques substances décrites dans la littérature sont les suivantes:

Les cyclopentanediois-1,2 *cis* et *trans*³⁾, ainsi que les cyclopentènediois-3,4 *cis* et *trans*⁴⁾⁵⁾, sont connus depuis longtemps. Il existait des contradictions dans la littérature au sujet de la configuration des cyclopentènediois-3,5 et des cyclopentanediois-1,3 obtenus à leurs dépens par hydrogénation; la question a pu être éclaircie récemment⁶⁾⁷⁾. D'autre part, il y a 4 ans, GAONI⁸⁾ avait obtenu, à partir du dibenzoate de cyclopentènediol-3,5 *trans*, par la réaction de PRÉVOST, un cyclopentanetétrol; en outre, il avait préparé, à partir du dibenzoate du cyclopentènediol-3,4 *trans*, par l'intermédiaire d'un dérivé bromé en position allylique, un cyclopentènetriol, pour lequel il avait établi la configuration 1,3/4 (XXIX).

Nous avons entrepris la préparation de divers cyclitols dérivés du cyclopentane, essentiellement dans le but de comparer leurs propriétés chimiques et biologiques à celles des polyalcools correspondants de la série du cyclohexane.

On peut prévoir 10 stéréo-isomères d'un cyclopentanetétrol, qui se laissent grouper en quatre racémiques et deux formes symétriques. Pour obtenir ces substances, nous avons recouru à des méthodes analogues à celles employées autrefois pour la préparation de cyclohexanetétrols-1,2,3,4⁹⁾: hydroxylation *cis* ou *trans* de la double liaison de cyclopentènediois. Quatre des cinq cyclopentanetétrols ainsi préparés ont été obtenus par deux voies indépendantes l'une de l'autre qui confirment les configurations attribuées.

¹⁾ Communication préliminaire: H. Z. SABLE & TH. POSTERNAK, Abstr. Papers 141st Meeting Amer. chem. Soc. 6D (1962).

²⁾ Communication II de la série «Studies on Cyclic Polyols» des auteurs de Cleveland. Communication I: H. Z. SABLE & TH. POSTERNAK, Helv. 45, 370 (1962).

³⁾ W. MEISER, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, 2049 (1899); M. GODCHOT & F. TABOURY, Bull. Soc. chim. France [4] 73, 536 (1913).

⁴⁾ R. CRIEGEE, Liebigs Ann. Chem. 487, 263 (1930).

⁵⁾ W. G. YOUNG, H. K. HALL & S. WINSTEIN, J. Amer. chem. Soc. 78, 4338 (1956).

⁶⁾ A. C. DARBY, H. B. HENBEST et I. McCLENAGHAN, Chemistry & Ind. 1962, 462.

⁷⁾ H. C. BROWN & G. ZWEIFEL, J. org. Chemistry 27, 4708 (1962).

⁸⁾ Y. GAONI, Bull. Soc. chim. France 1959, 705.

⁹⁾ TH. POSTERNAK & H. FRIEDLI, Helv. 36, 251 (1953).