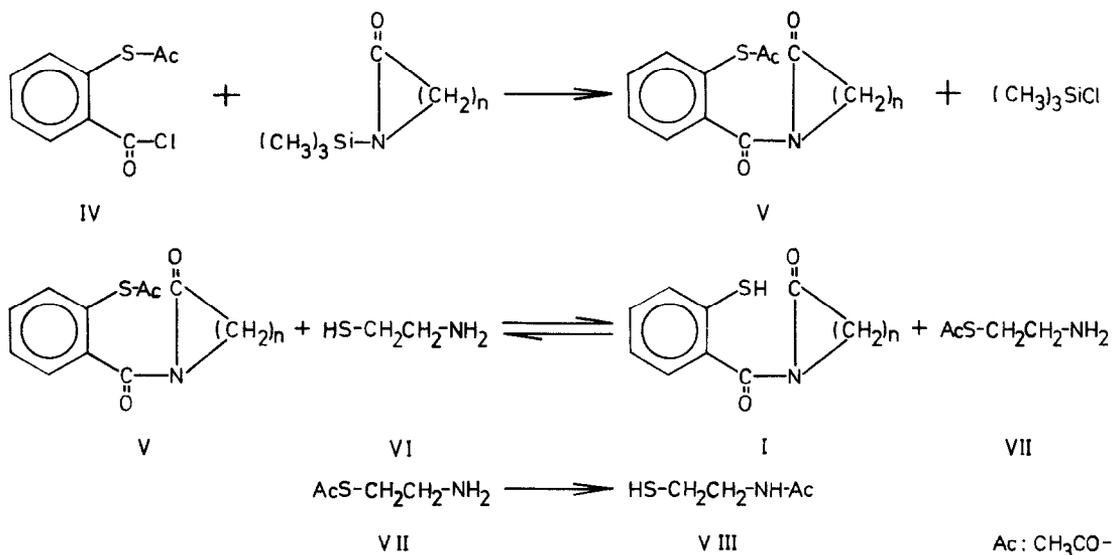




Wrinch <sup>6)</sup> als Thiacyclole bezeichnet - näher untersucht.

Ihre Gewinnung erfolgt durch spontane Isomerisierung der o-Mercaptobenzoyl-lactame (I, X = S, n = 3, 4, 5), die in Form ihrer S-geschützten Derivate beständig sind und bei der Abspaltung der Schutzgruppe intermediär auftreten. Als besonders geeignet zur Blockierung der SH-Gruppe erwies sich der Acetylrest. S-Acetyl-thiosalicoyl-lactame (V) werden durch Acylierung der N-Trimethylsilyl-lactame mit dem Säurechlorid (IV) bei 0°C in indifferenten Lösungsmitteln unter Abspaltung von Trimethylchlorsilan in chromatographisch reiner Form erhalten <sup>7)</sup>.



Die Schutzgruppe läßt sich anschließend z.B. mit Ag-acetat <sup>8)</sup> oder Aminen abspalten; besonders günstig ist jedoch die Verwendung von Cysteamin (VI). Dabei wird zunächst die S-Acetylgruppe in einer Gleichgewichtsreaktion auf die Thiolgruppe von (VI) übertragen, wobei das Gleichgewicht schon deutlich auf der Seite des aliphatischen Thioesters (VII) liegen dürfte, der weniger energiereich ist als der Thiophenylester (V). Oberhalb von pH 4 erfolgt dann nach Th. Wieland <sup>9)</sup> irreversible Umlagerung zum N-Acetylcysteamin (VIII), so daß eine quantitative Abspaltung erreicht wird. Da alle möglichen Nebenprodukte, einschließlich der evtl. durch Oxydation entstehenden Disulfide, leicht wasserlöslich sind, lassen sich die Umwandlungsprodukte der o-Mercaptobenzoyl-lactame leicht in reiner Form isolieren; Ausbeute bis zu 98 % d.Th.

Tab. 1. Eigenschaften der S-Acetyl-thiosalicyl-lactame (V)

n	Schmp. [°C]	Ausbeute [% d.Th.]	IR-Spektrum $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] (KBr)	
			C=O Diacylimid	C=O Thiolester
3	117-118	55	1748, 1706	1675
4	99-100	53	1704	1669
5	124-125	70	1701	1669

Die Strukturermittlung der Reaktionsprodukte und damit auch die Untersuchung des Tautomerie-Gleichgewichts (I)  $\rightleftharpoons$  (II)  $\rightleftharpoons$  (III) läßt sich besonders gut auf spektroskopischem Wege verfolgen. Die erhaltenen Produkte besitzen im IR-Spektrum (KBr) keine SH-Bande (bei 2550 cm<sup>-1</sup>) und nicht den für aromatische Diacylimide charakteristischen Carbonyl-Absorptionsbereich (bei 1730 - 1670 cm<sup>-1</sup>), sondern eine relativ langwellige Carbonylabsorption, die bei 1621 - 1605 cm<sup>-1</sup> (für n = 3 bis 5) liegt und der tertiären Amidgruppe des Thiazinonrings von (II) entspricht; ferner einen der OH-Gruppe zuzuordnenden intensiven Peak bei 3236 cm<sup>-1</sup>. Verlängert man die Reaktionszeit bei der Umlagerung von (I), so entstehen unter Spaltung der zentralen C-N - Bindung die makrocyclischen Cyclo-thiopeptide (III), deren Bildung einer intramolekularen Substitution an der Lactamcarbonylgruppe entspricht. Sie zeigen erwartungsgemäß zwei Carbonylabsorptionen, die der Thiolestergruppe bei etwa 1700 cm<sup>-1</sup> und einer Amidbande I bei 1645 cm<sup>-1</sup> zugeordnet werden können. Das Auftreten eines Peaks bei 1550 cm<sup>-1</sup> (Amidbande II) weist auf die trans-Konfiguration der Säureamidgruppe hin.

Außerdem unterscheiden sich die Tautomeren im UV-Spektrum. In den Cyclolen (II) erscheint die Absorption der Amidgruppe bei 230 m $\mu$ , bedingt durch die Konjugation mit dem aromatischen Kern. Diese ist im Makrocyclus (III) nicht möglich, da die Amidgruppe aus sterischen Gründen aus der Ebene des Benzolrings herausgedreht ist, entsprechend einer Endabsorption von  $\lambda < 198$  m $\mu$ .

Im Gegensatz dazu zeigt das Dreidimensionalmodell der Thiacyclole annähernd Coplanarität des Benzol- und des Thiazinonrings. Dementsprechend treten im IR-Spektrum zwei intensive Aromatenpeaks bei 1587 und 1567 cm<sup>-1</sup> auf. Aus dem gleichen Grunde ist eine Unterscheidung

beider Strukturen auch mit Hilfe des NMR-Spektrums möglich. Die magnetische Anisotropie der Carbonylgruppe muß bei Coplanarität eine Abschirmung des benachbarten aromatischen Protons bewirken ( $\tau = 2.0$  ppm). Dieser Effekt hat auch bei (II,  $n = 4, 5$ ) eine Verschiebung eines der beiden benachbarten aliphatischen Protonen nach tieferem Feld zur Folge. Außerdem gelingt auf diesem Wege der eindeutige Nachweis der tertiären OH-Gruppe von (II): Auftreten eines starken Singulett bei tieferem Feld ( $\tau = 2.9 - 2.7$  ppm) in  $\text{DMSO}_{d6}$ .

Die Massenspektren von (II) zeigen neben einem nur schwachen Molekülpeak einen starken Peak bei  $M^+ - 18$ , der einer Wasserabspaltung aus dem Cyclol-hydroxyl und einem nachbarständigen H-Atom des Lactamringes entspricht. Dieselbe Wasserabspaltung findet auch bei den 10- bzw. 11-gliedrigen Cyclo-thiodepsipeptiden (III,  $n = 4, 5$ ) statt und zeigt deren leichte Cyclolisierung unter transannularer Reaktion.

Tab. 2. Eigenschaften aromatischer Thiacyclole (II,  $X = S$ )

n	Schmp. [°C]	Ausbeute [% d.Th.]	IR - Spektrum $\tilde{\nu}$ [cm <sup>-1</sup> ] (KBr)				
			OH	C=O <sub>Thiazinon</sub>	C=C <sub>arom</sub>		
3	125-126	95	3236	1621	1590, 1560		
4	129-130	98	3236	1613	1587, 1563		
5	122-123	64	3236	1605	1585, 1555		
n	UV - Spektrum		NMR - Spektrum $\tau$ [ppm] ( $\text{DMSO}_{d6}$ )				
	$\lambda_{\text{max}}$ [m $\mu$ ]	$\epsilon$	O-H	H <sub>arom</sub>	H <sub>ali</sub>	-N-CH <sub>2</sub> -	-C-CH <sub>2</sub> -
3	229, 251 317	21500, 7320 2560	2.98	2.03 2.61	7.91	6.24	7.59
4	230, 251 319	24200, 7450 2460	3.02	2.65 2.00	8.25	5.75 7.05	7.78
5	230, 251 318	20500, 7500 2190	2.73	2.58 2.00	8.29	5.38 5.61	7.65

Die Isomeren (I) und (II) können reversibel ineinander überführt werden. Das IR-Spektrum von (II, X = S, n = 5) zeigt in methanolischer Lösung eine SH-Bande bei  $2532\text{ cm}^{-1}$  sowie zwei Schultern an der Carbonylbande bei  $1709$  und  $1675\text{ cm}^{-1}$ , die der Diacylimidgruppe von (I) zugeordnet werden können.

Die Lage des Gleichgewichts  $(I) \rightleftharpoons (II) \rightleftharpoons (III)$  ist abhängig von der DK des Lösungsmittels. Mit steigender DK verschiebt es sich zur Seite des Makrocyclus, wie sich aus Tab. 3 ergibt.

Tab. 3. Lösungsmittelabhängigkeit der Gleichgewichtslage  $(I) \rightleftharpoons (II) \rightleftharpoons (III)$

Lösungsmittel	DK (25°C)	% III (X = S, n = 5)
Aceton, abs.	20.5	0.4
Aceton/H <sub>2</sub> O (80 Gew.-%)	29.6	1.0
Methanol, abs.	32.6	2.3
Methanol/H <sub>2</sub> O (80 Gew.-%)	42.7	10.1
Aceton/H <sub>2</sub> O (50 Gew.-%)	48.2	20.5
Methanol/H <sub>2</sub> O (60 Gew.-%)	52.7	28.9

Das Gleichgewicht  $(I) \rightleftharpoons (II) \rightleftharpoons (III)$  ist außerdem von der Größe des Lactamringes abhängig. Mit steigendem n ist die Bildung des makrocyclischen Thiolester-amids (III) begünstigt. Thiacyclole sind immer dann bevorzugt, wenn die Konformationsspannung der zu ihnen tautomeren mittelgroßen Ringe eine enge räumliche Nachbarschaft der Säureamid- und der Thiolestergruppe erzwingt. Das gilt besonders für den 9- und 10-Ring; das Pyrrolidon-derivat (II, X = S, n = 3) läßt sich nicht in das Cyclo-thiodepsipeptid umlagern.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung, der Farbwerke Hoechst AG für die Gewährung des Karl-Winnacker-Stipendiums an M.R.

Literatur:

- 1) XIII. Mitteilung: M. Rothe und R. Steinberger, Angew. Chem. 80, 909 (1968); Angew. Chem. internat. Ed. 7, 884 (1968); XIV. Mitteilung: M. Rothe, W. Schindler, R. Pudill, T. Toth und D. Jacob, Tetrahedron Letters, im Druck.
- 2) M. M. Shemyakin, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. I. Shchelokov und Z. E. Agadzhanian, Tetrahedron 21, 3537 (1965); A. M. Shkrob, Yu. J. Krylova, V. K. Antonov und M. M. Shemyakin, Zhurn. Obs. Khim. 47, 1389 (1965).
- 3) A. M. Shkrob, Yu. J. Krylova, V. K. Antonov und M. M. Shemyakin, Tetrahedron Letters 1967, 2701.
- 4) M. Rothe, K.-D. Steffen und I. Rothe, Angew. Chem. 77, 1036 (1965); Angew. Chem. internat. Ed. 4, 988 (1965); T. Toth, Dissertation, Universität Mainz, 1967.
- 5) M. L. Bender, Chem. Rev. 60, 54 (1960).
- 6) D. Wrinch, "Chemical Aspects of Polypeptide chain structures and the Cyclol Theory", Munksgaard, Copenhagen, 1965.
- 7) M. Rothe, T. Toth und R. Daser, Chem. Ber. 99, 3820 (1966).
- 8) Vgl. R. Schwyzer, Helv. chim. Acta 37, 155 (1954); L. Zervas, I. Photaki und N. Ghelis, J. Amer. Chem. Soc. 84, 3887 (1962); 85, 1337 (1963).
- 9) Th. Wieland und E. Bokelmann, Liebigs Ann. Chem. 576, 20 (1952).