

## ULRICH SCHMIDT

Totalsynthese der Antibiotika Thiolutin und Holomycin, II<sup>1)</sup>

## Notiz zur verbesserten Einführung von Mercaptogruppen in Pyrrolone

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

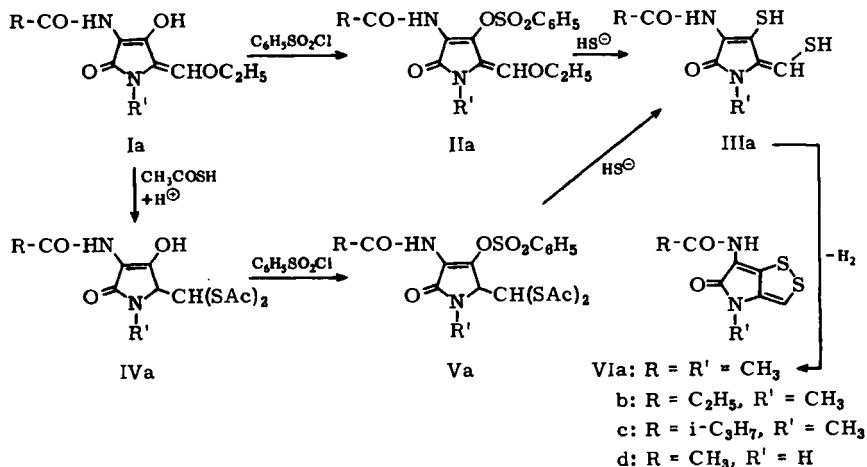
(Eingegangen am 12. Dezember 1963)

Über die Totalsynthese der Antibiotika der Thiolutingruppe [Thiolutin (VIa), Aureothricin (VIb), Butyrylpyrrothrin (VIc), Holomycin (VID)] wurde von uns vor einiger Zeit berichtet<sup>2)</sup>. Ein Jahr später haben G. BÜCHI und G. LUKAS<sup>3)</sup> die Synthese des Holomycins (VID) auf einem Wege beschrieben, der mit unserem lediglich die Umwandlung der 3-OH-Gruppe am Pyrrolonkern in eine SH-Gruppe über einen Enolbenzolsulfonsäureester gemeinsam hat.

Die Ausbeuten auf den Stufen des von uns eingeschlagenen Weges waren durchweg gut und ließen nur bei der Umwandlung der Benzolsulfonyloxy-alkoxymethylen-Verbindung IIa in ein Mercapto-mercaptomethylen-pyrrolon IIIa (Dihydroverbindung des Thiolutins) zu wünschen übrig. Dafür waren zwei Ursachen denkbar:

a) Das Enol-benzolsulfonat IIa reagiert mit dem Sulfhydryl-Ion nicht nur über Addition von  $\text{SH}^-$  an die Doppelbindung und Abspaltung des Benzolsulfonat-Ions, sondern es tritt daneben Thiolyse der O—S-Bindung zu Enol und Thiosulfonsäure ein.

b) Das Gleichgewicht zwischen IIa und VII in (1) liegt zugunsten der linken Seite, d. h. aus der Alkoxy-mercaptid-Verbindung VII spaltet sich ein Alkoholat-Ion viel schwerer ab als  $\text{SH}^-$ , so daß IIa zurückgebildet wird.

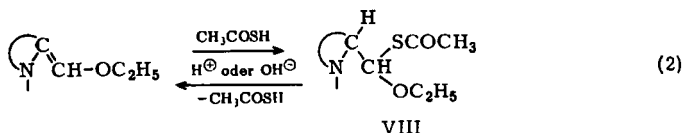
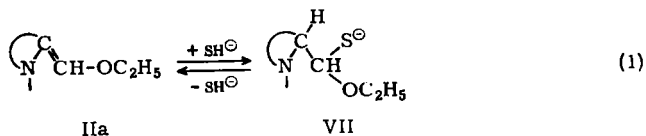


<sup>1)</sup> Als I. Mitteil. soll gelten: U. SCHMIDT und F. GEIGER, Liebigs Ann. Chem. **664**, 168 [1963].

<sup>2)</sup> Kurzmitteil.: U. SCHMIDT und F. GEIGER, Angew. Chem. **74**, 328 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 265 [1962].

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. **85**, 647 [1963].

Ein ganz ähnliches Verhalten zeigte auch die Alkoxy-acetylmercapto-methyl-Verbindung VIII, die in saurer und alkalischer Lösung leicht wieder Thiolessigsäure verlor (2) und sich nur unter sehr energischen Bedingungen bei großem Thiolessigsäureüberschuß zur Bis-[acetylmercapto]-methyl-Verbindung IVa umsetzen ließ<sup>1)</sup>.



Die Komplikation a) sollte sich eventuell durch Verwendung des 3-Enoläthers anstelle des 3-Enolsulfonsäureesters IIa umgehen lassen. 3-Hydroxy-pyrrolon-äther sind ja leicht alkalisch verseifbar, was nur über Addition eines Hydroxyl-Ions an die aktivierte Doppelbindung und folgende Abspaltung eines Alkoxy-Ions möglich erscheint. Die entsprechende „Thiolyse“ des 3-Enoläthers müßte zur 3-Mercapto-Verbindung führen. — Um die Schwierigkeit b) zu umgehen, bot sich die Einführung des Schwefels über die Bis-[acetylmercapto]-methyl-Verbindung IVa<sup>1)</sup> als geeigneter Umweg an.

Der Versuch zeigte, daß sich der aus Ia mit Diazomethan erhaltene, rohe Enolmethyläther mit  $\text{SH}^\ominus$  nicht wie gewünscht zu IIIa und VIa umsetzen ließ. Die Bis-[acetylmercapto]-methyl-Verbindung Va ergab dagegen nach Reaktion mit Natriumhydrogensulfid und folgender Dehydrierung in 38-proz. Ausbeute Thiolutin (VIa). Für die mangelhaften Ergebnisse bei der Umsetzung von IIa zu IIIa und VIa (6% VIa aus IIa) ist also hauptsächlich die geringe Reaktionsfähigkeit der Alkoxymethylen-Gruppe verantwortlich.

Der Firma E. MERCK AG, Darmstadt, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG, Ludwigshafen, danken wir für finanzielle Unterstützung.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**Thiolutin (VIa):** 750 mg 4-Acetamino-3-hydroxy-N-methyl-2-[bis-acetylmercapto-methyl]- $\Delta^3$ -pyrrolon-(5) (IVa)<sup>1)</sup> werden in einem Gemisch aus 0.9 ccm 2.79*n*  $\text{KHCO}_3$  und 4 ccm Methanol gelöst. Nach Zugabe von 440 mg Benzolsulfochlorid in der Kälte läßt man 1 Stde. stehen, dampft i. Vak. ein und nimmt den Sulfonsäureester Va in Chloroform auf. Nach dem Trocknen der Lösung ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) dampft man i. Vak. ein, löst den i. Hochvak. völlig von Chloroform befreiten Rückstand in 30 ccm Äthanol, versetzt mit 10 ccm 2*n* Äthanol.  $\text{NaSH}$ , läßt unter Stickstoff 30 Min. bei 50° stehen, kocht noch 20 Min. unter Rückfluß und dampft dann i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit halbkonz. Salzsäure stark angesäuert und sofort mit 500 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird zur Entfernung gelösten Schwefelwasserstoffs i. Vak. weitgehend eingedampft, wieder verdünnt und — wie in l. c.<sup>1)</sup>, S. 187, bei der Darstellung des Thiolutins beschrieben — mit wäßr.  $\text{KJ}_3$ -Lösung dehydriert und durch Chromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  aufgearbeitet. Ausb. 200 mg reines Thiolutin (VIa) vom Schmp. und Misch-Schmp. 273—276°.