

REAKTIONEN AROMATISCHER THIACYCLOLE ¹⁾

Manfred Rothe und Rolf Steinberger

Organisch-Chemisches Institut der Universität Mainz

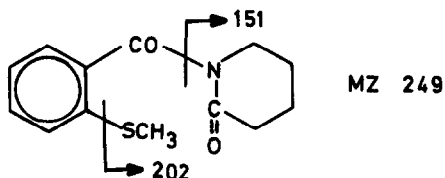
(Received in Germany 22 April 1970; received in UK for publication 18 May 1970)

Aromatische o-Mercaptoacyl-lactame (I) isomerisieren spontan zu Thiacyclolen (II) und Cyclo-thiodepsipeptiden (III) mittlerer Ringgröße^{1,2)}. Die Lage des Gleichgewichts $I \rightleftharpoons II \rightleftharpoons III$ wird überwiegend durch die Größe des Lactamrings bestimmt, läßt aber innerhalb dieser Grenzen noch eine Abhängigkeit von der Dielektrizitätskonstanten des Lösungsmittels sowie einen Säure- und Baseneinfluß erkennen.

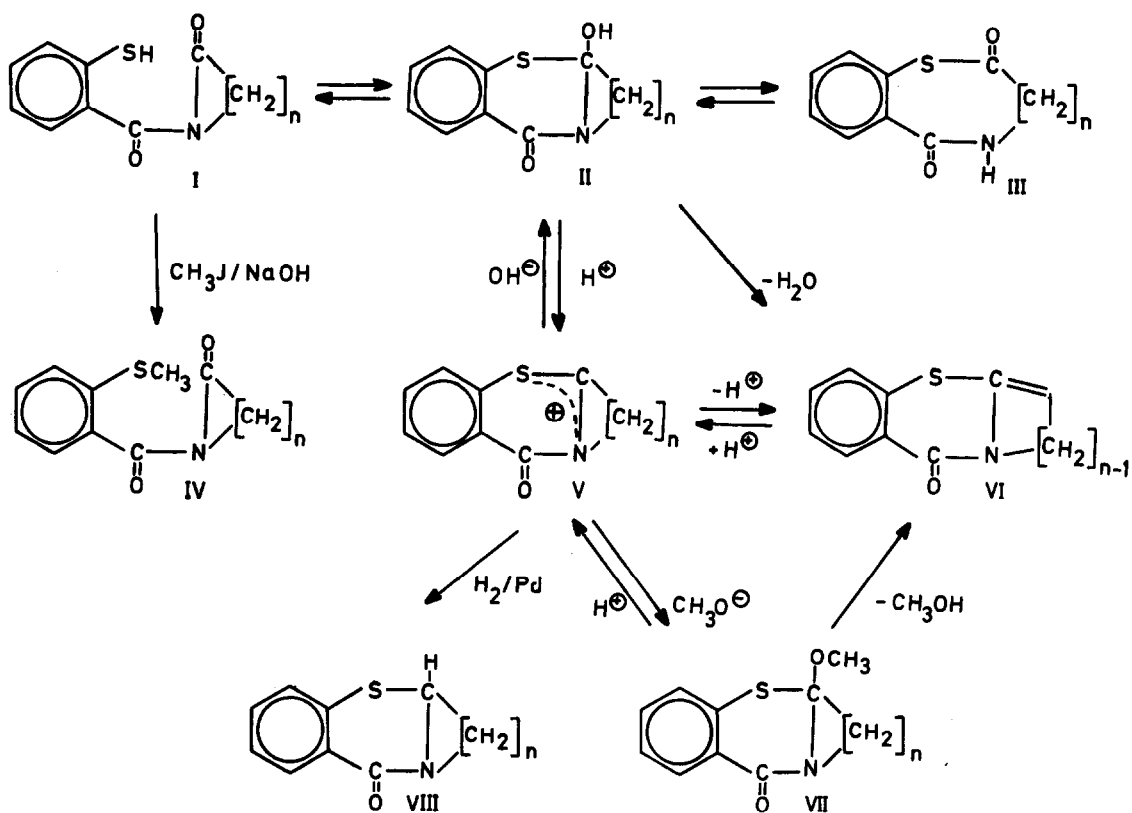
Die Anwesenheit geringer Mengen an Acyllactam (I), die sich aus dem IR-Spektrum in Lösung nur andeutungsweise ergibt, läßt sich durch Gleichgewichtsverschiebung mit geeigneten Reagenzien eindeutig nachweisen. Hierzu zählen die Hydroxamsäurereaktion, die bei nicht isomerisierungsfähigen Cycloolderivaten, z.B. den Thiacyclol-O-methyläthern (VII), negativ verläuft, sowie die Umsetzung mit überschüssigem H_2O_2 , die zu den Disulfiden der Thio-salicyl-lactame (I) führt. Ihre Struktur wurde am Beispiel des Caprolactamderivats ($n = 5$) durch Vergleich mit einem authentischen Präparat, erhalten aus Diphenyldisulfid-o.o-dicarbon säurechlorid und Trimethylsilyl-caprolactam nach l.c.³⁾, durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt ($132 - 134^\circ C$), Dünnschichtchromatographie und Identität der IR-Spektren ($\nu_{CO} = 1721, 1675 \text{ cm}^{-1}$) bewiesen.

In wäßrig-alkalischer Lösung liegt ein Gleichgewicht zwischen den Anionen von II und I vor⁴⁾. Bei der Methylierung mit $CH_3J/NaOH$ entstehen wegen der hohen Nucleophilie des Mercaptidanions ausschließlich die S-Methyläther der Acyllactame (IV). Ihre Struktur ergibt sich aus der alkalischen Hydrolyse (Bildung von S-Methyl-thiosalicylsäure), der positiven Hydroxamsäurereaktion, der massenspektrometrischen Fragmentierung nach

⁴⁾ In einer früheren Mitteilung²⁾ wurden hier irrtümlich Mesomeriepfeile angeführt.



und durch Synthese auf eindeutigen Wege aus dem entsprechenden Säurechlorid und Trimethylsilyl-lactam.



a: $n=3$; b: $n=4$; c: $n=5$;

Mit starken Säuren bildet sich aus den Thiacyclolen unter Wasserabspaltung ein mesomeriestabilisiertes Oniumion (V); besonders stabil sind die Perchlorate. Ihre Konstitution folgt aus spektroskopischen Messungen und chemischen Umsetzungen. Die Carbonylabsorption ist gegenüber II infolge der benachbarten positiven Ladung stark nach kürzeren Wellenlängen

gen verschoben ($\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$); die $\text{C}=\text{N}^+$ -Bande liegt bei $1536 - 1529 \text{ cm}^{-1}$. Aus den UV- und NMR-Spektren ergibt sich wie bei II¹⁾ Coplanarität des Benzol- und des Thiazinonringes.

Die katalytische Hydrierung von V mit Pd-Schwarz führt zu den Desoxy-thiacyclolen (VIII). Sie stellen den Grundkörper aller Cyclolderivate dar und liefern somit die Grundlage für die Spektrenzuordnung. Charakteristisch sind starke IR-Banden bei 1639 cm^{-1} (tert. Amid) und bei 1587 und 1563 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}, \text{konj.}}$) sowie die UV-Absorption bei $\lambda_{\text{max}} = 230 - 232 \text{ nm}$ ($\epsilon = 25\,400$ für $n = 4$ bzw. $21\,300$ für $n = 5$) und im NMR-Spektrum eine Verschiebung des zur CO-Gruppe ortho-ständigen aromatischen Protons nach tieferem Feld ($\tau = 1.90 \text{ ppm}$).

Diese Daten zeigen das Vorliegen eines eingeebneten Benzothiazinongerüsts.

Mit nucleophilen Reagenzien gehen die Salze V wieder in Cyclole bzw. deren Derivate oder Umlagerungsprodukte über. So liefert V, c mit wäßrig-methanolischer NaOH in 91-proz. Ausbeute über die Zwischenstufe des Cyclols das Cyclo-thiodepsipeptid (III, c). Analog werden Methylat und sogar Methanol in Gegenwart von Na-acetat unter Bildung der Thiacyclol-O-methyläther (VII) addiert. Aus Salzen mit kleinerem Lactamring werden dabei leicht unter Eliminierung eines benachbarten aliphatischen H-Atoms die Anhydro-thiacyclole (VI) erhalten. Noch instabiler als die Thiacyclole sind ihre O-Methyläther, die schon nach kurzer Zeit bei Raumtemperatur quantitativ Methanol abspalten. Sie zeigen die für das Cyclolgerüst typischen UV- und NMR-Banden (VII, c: $\lambda_{\text{max}} = 228 \text{ nm}$, $\epsilon = 26\,700$; 1 $\text{H}_{\text{arom.}}$, zur CO-Gruppe benachbart, bei $\tau = 1.89 \text{ ppm}$) sowie eine charakteristische Fragmentierung im Massenspektrometer mit Peaks bei M^+ , $(\text{M}-31)^+$ (OCH_3) und der Massenzahl des O-Methyl-lactams. Als Amid-O,S-acetale gehen sie mit starken Säuren in die Oniumsalze (V) über.

Die Bildung der Anhydroverbindungen (VI) aus den Thiacyclolen erfolgt schon bei längerem Stehen bei Raumtemperatur oder thermisch wenig oberhalb des Schmelzpunkts sowie im Massenspektrometer. Präparativ erhält man sie am besten aus Lösungen von II durch Dehydratisierung mit saurem Al_2O_3 oder durch Erhitzen der V-Chloride in indifferenten Lösungsmitteln auf 60°C (VI, c: Ausbeute 77 % d.Th.). Ihre Struktur als Keten-S,N-acetale ergibt sich aus dem IR- und NMR-Spektrum ($\text{C}=\text{C}_{\text{olef.}}$: $\tilde{\nu} = 1623 \text{ cm}^{-1}$; 1 Vinylproton bei $\tau = 4.49 \text{ ppm}$, Triplet $J = 5.5 \text{ Hz}$, in CDCl_3 mit TMS als innerem Standard). Chemisch bemerkenswert ist ihre Luftempfindlichkeit und die Addition von Perchlorsäure, die zu den Salzen (V) führt (Ausbeute 78 bzw. 91 % d.Th. für VI, b bzw. VI, c).

Sämtliche physikalischen Eigenschaften (vgl. Tab. 1) und chemischen Reaktionen der Thia-

cyclole stehen also mit ihrer Struktur als N-acylierte Orthocarbonsäure-monothiolester-monoamide im Einklang. Analoge Befunde erhält man bei den aromatischen Oxa-^{4,6)} und Azacyclolen^{4,5,6)}.

Tab. 1. Physikalische Eigenschaften aromatischer Thiacyclol-Derivate.

| | Schmp. [°C] | Lösungs- mittel ⁺⁾ | Ausbeute [% d.Th.] | IR - Spektrum | | $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] | | (KBr) |
|---------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|---------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| | | | | CO-N-CO | CO _{thiazinon} | C=N ⁺ | C=C _{arom.} | C=C _{olef.} |
| IV a | 52-53 | Ae/PAe | 62 | 1748, 1667 | | | | |
| b | 87-88 | Ae/PAe | 80 | 1706, 1667 | | | | |
| c | 88-89 | Ae/PAe | 70 | 1715, 1669 | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | |
| V-ClO ₄ ⁻ | | | | | | | | |
| a | 218-219 | | 73 | 1721 | 1536 | 1592, 1572 | | |
| b | 226-227 | | 98 | 1721 | 1536 | 1592, 1582 | | |
| c | 223-224 | Me/Ae | 92 | 1721 | 1529 | 1592, 1582 | | |
| <hr/> | | | | | | | | |
| VI b | 60.5-61.5 | A/W | 95 | 1653 | | 1592, 1567 | 1623 | |
| c | 80-81 | A/W | 77 | 1650 | | 1590, 1563 | 1623 | |
| <hr/> | | | | | | | | |
| VII b | 66-70 | Ae/PAe | 45 | 1642 | | 1590, 1572 | | |
| c | 88-89 | Ae/PAe | 69 | 1642 | | 1590, 1567 | | |
| <hr/> | | | | | | | | |
| VIII b | 53.5-54.5 | Ae/PAe | 90 | 1639 | | 1587, 1563 | | |
| c | 91.5-92.5 | Ae/PAe | 80 | 1639 | | 1587, 1563 | | |

⁺⁾ Ae = Aether, PAe = Petrolaether, Me = Methanol, A = Aceton, W = Wasser

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) Reaktionen mit aktivierten Säureamiden. XVI.;
XV. Mitteilung: M. Rothe und R. Steinberger, Tetrahedron Letters 1970, 649.
- 2) M. Rothe und R. Steinberger, Angew. Chem. 80, 909 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 884 (1968).
- 3) M. Rothe, T. Toth und R. Daser, Chem. Ber. 99, 3820 (1966).
- 4) M. M. Shemyakin, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. J. Shchelokov und Z. E. Agadzhanian, Tetrahedron 21, 3537 (1965).
- 5) A. M. Shkrob, Yu. J. Krylova, V. K. Antonov und M. M. Shemyakin, Tetrahedron Letters 1967, 2701.
- 6) T. Toth, Dissertation, Universität Mainz, 1967.