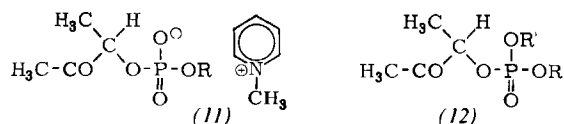
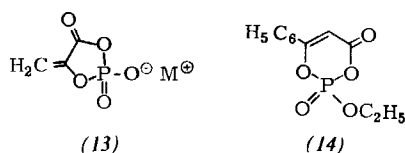


Das cyclische Acylphosphat (5) *N*-methyliert Pyridin zu (10), aus dem (5) mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat zurückerhalten wird. Daß der nucleophile Angriff des Pyridins am Methyl-Kohlenstoffatom von (5) – und nicht am elektrophilen Phosphoratom – stattfindet, ist laut Abschätzung der Aktivierungsenergie in Anlehnung an die Methode von Szabo^[7] darauf zurückzuführen, daß gleichzeitiges Lösen einer C—O-Bindung und Entstehen einer C—N-Bindung energetisch günstiger ist als die Knüpfung einer P—N-Bindung unter Spaltung einer P—O-Bindung.



Die Hydrolyse von (10) erfolgt bei 25°C rasch unter Decarboxylierung zu (11), R=H, während die Alkoholyse bzw. Phenolyse (11), R=Alkyl bzw. Aryl, ergibt, wobei primäre Alkohole erheblich rascher als sekundäre verestert werden.

Da die Phosphorsäureester von α -Hydroxycarbonylverbindungen besonders leicht hydrolysiert werden^[6], läßt sich die 1-Methyl-2-oxopropyl-Gruppe von (11) und (12) selektiv durch Wasserstoff ersetzen. Die Trialkylphosphate (12) werden aus den Verbindungen (11) nach bekannten Methoden erhalten. Die Recyclisierung von Verbindungen (7) und anschließende Umsetzung mit Alkoholen ist eine attraktive Alternative.



Unseres Wissens ist (5) das erste Beispiel eines isolierten fünfgliedrigen cyclischen Acylphosphates. Clark und Kirby^[8] postulierten die Bildung eines von enolisierter Brenztraubensäure abgeleiteten cyclischen Acylphosphates (13). Marecek und Griffith^[9] beschrieben die Isolierung des cyclischen Acylphosphates (14), eines Abkömmlings der Benzoylessigsäure.

Eingegangen am 14. August 1972 [Z 727]

[1] Siehe z. B. K. L. Agarwal, A. Yamazaki, P. J. Cashion u. H. G. Khorana, *Angew. Chem.* 84, 489 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 451 (1972).

[2] F. Ramirez, *Accounts Chem. Res.* 1, 168 (1968).

[3] F. Ramirez, S. L. Glaser, A. J. Bigler u. J. F. Pilot, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 496, 5696 (1969).

[4] F. Ramirez, S. B. Bhatia, A. J. Bigler u. C. P. Smith, *J. Org. Chem.* 33, 1192 (1968).

[5] F. Ramirez, O. P. Madan u. C. P. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 670 (1965); D. Swank, C. N. Caughlan, F. Ramirez, O. P. Madan u. C. P. Smith, *ibid.* 89, 6503 (1967).

[6] Siehe z. B. P. D. Gillespie, F. Ramirez, I. Ugi u. D. Marquarding, *Angew. Chem.*, im Druck.

[7] Z. G. Szabo, *Magy. Tud. Akad. Kem. Tud. Oszt. Kozlem.* 19, 291, 303 (1963); Z. G. Szabo, *Z. Phys. Chem. NF* 55, 1 (1967); Z. G. Szabo u. T. Berces, *ibid.* 57, 3, 8 (1968).

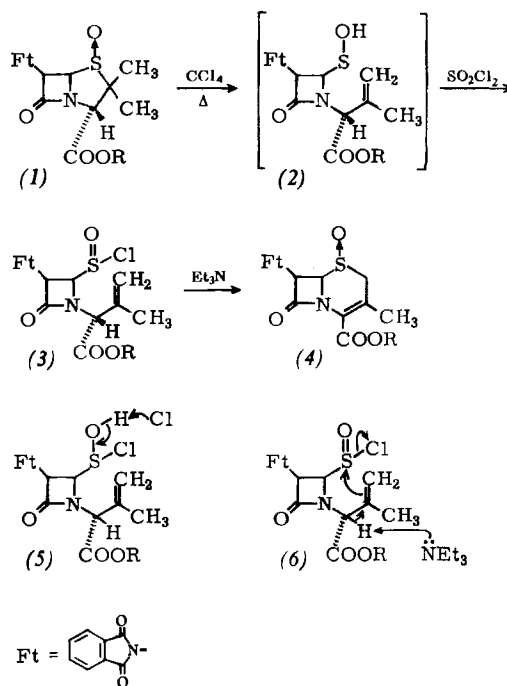
[8] V. M. Clark u. A. J. Kirby, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 3705 (1963).

[9] J. F. Marecek u. D. L. Griffith, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 917 (1970).

Synthese von Desacetoxycephalosporin-S-oxiden aus Penicillin-S-oxiden durch oxidativen Einfang der intermediär entstandenen Sulfensäure-Gruppierung^[1]

Von Stjepan Kukulja und S. R. Lammert^[*]

Frühere Untersuchungen haben ergeben, daß Sulfensäuren (2) durch Erhitzen von Penicillin-S-oxiden (1) erzeugt werden können^[2]. Die hochreaktiven Sulfensäuren (2) ließen sich nicht isolieren, sondern bis jetzt nur inter- oder intramolekular abfangen. Diese Reaktionen zeigten, daß protonierte Sulfensäuren elektrophile Eigenschaften haben. Das Schwefelatom der Sulfensäuren sollte auch etwas nucleophilen Charakter besitzen^[3]; um diese Möglichkeit zu überprüfen, haben wir den oxidativen Einfang dieser kurzlebigen Gruppierung untersucht.



(a), R = CH₃; (b), R = *p*-NO₂-C₆H₄CH₂

Durch Erhitzen von Methyl-7-phthalimidopenicillan-1-oxid (1a) mit einem Äquivalent Sulfurylchlorid (50 min in siedendem Tetrachlorkohlenstoff) erhielten wir zwei Isomere im Verhältnis 2:1, die nicht getrennt werden konnten. Die Mischung hat die Zusammensetzung C₁₇H₁₅ClN₂O₆; das IR-Spektrum enthält Banden bei 1075 und 1086 cm⁻¹, welche eine Sulfinylgruppe anzeigen^[4], sowie die charakteristische Azetidinonbande bei 1800 cm⁻¹. Aus dem NMR-Spektrum ergibt sich, daß die Isomere nahe verwandt sind. Die Hauptkomponente zeigt folgende Signale: 117 (s, C—CH₃), 231 (CO—OCH₃), 306 (2 Vinyl-H und H-2, J=1.5 Hz), 348 und 356 (d, 2 *cis*-Azetidinon-H, J=5.0 Hz), 470 Hz (4 arom. H). Die NMR-Signale der Nebenkompente liegen bei 119 (s, 3H), 228 (s, 3H), 313 (s, 1H), 315 (d, 2H, J=1.5 Hz), 343 (d, 1H, J=5.0 Hz), 356 (d, 1H, J=5.0 Hz), 470 Hz (m, 4 arom. H).

Diese Angaben und mechanistische Betrachtungen legen nahe, daß die Mischung aus zwei Diastereomeren der Verbindung 3-Methyl-2-(2-chlorsulfinyl-4-oxo-3-phthalimido-

[*] Dr. S. Kukulja und S. R. Lammert, M. S. The Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana 46206 (USA)

1-azetidinyl)-3-butensäure-methylester (3a) besteht, die sich in der Konfiguration am Schwefel unterscheiden^[5].

Auf der folgenden Reaktion, die auch die Struktur (3a) bestätigt, beruht der synthetische Wert dieser Verbindung: Die Behandlung von (3a) mit einem Äquivalent Triäthylamin in Dichlormethan oder Benzol (Raumtemperatur, 5 min) ergibt Methyl-3-methyl-7-phthalimido-3-cephem-4-carboxylat-1-oxid (4a), Fp=215°C, in guter Ausbeute. Das NMR-Spektrum von (4a) – mit dem charakteristischen AB-Muster der Methylenprotonen an C-2 bei 212 und 247 Hz (J=16.0 Hz) und dem Singulett der olefin-gebundenen Methylprotonen bei 143 Hz – deutet stark auf eine Desacetoxycephalosporin-Struktur. Der Vergleich von (4a) mit authentischem Material, das durch Oxidation von Methyl-3-methyl-7-phthalimido-3-cephem-1-carboxylat^[6] mit *m*-Chlorperbenzoesäure dargestellt wurde, stützt ebenfalls diese Strukturzuordnung.

Die mit dem Methylester (1a) durchgeführten Reaktionen wurden mit dem *p*-Nitrobenzylester (1b) wiederholt. Durch 55 min langes Erhitzen von (1b) mit einem Äquivalent Sulfurylchlorid in siedendem Benzol entstand die Verbindung (3b) in nahezu quantitativer Ausbeute. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der hellgelbe Schaum in Benzol gelöst, die Lösung mit einem Äquivalent Triäthylamin versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird isoliert und aus Äthylacetat umkristallisiert; man erhält (4b) in Form hellbrauner Kristalle vom Fp=198–200°C in guter Ausbeute^[7].

Wir nehmen an, daß das nucleophile Schwefelatom in der Sulfensäure-Gruppierung von Chlor (elektrophil und/oder radikalisch) angegriffen wird, wobei die Zwischenstufe (5) unter Eliminierung von Chlorwasserstoff in (3) übergeht. Wahrscheinlich wird der stereochemische Verlauf der Reaktion durch die Größe der benachbarten Phthalimido-gruppe bestimmt. Die absolute Konfiguration am Schwefel ist nicht bekannt. Die Cyclisierung von (3) zu (4) kann durch Abstraktion des α -Protons als erster Schritt erklärt werden^[8], wodurch die Nucleophilie der Doppelbindung zunimmt. Gleichzeitig wird die aktivierte Sulfinylgruppe schnell nucleophil substituiert^[9]; dabei wird die S–C-Bindung geknüpft, die den sechsgliedrigen Ring schließt [siehe (6)].

Es sind allerdings auch andere Reaktionswege vorstellbar. Da wir erwarteten, daß (3) mit der Base unter HCl-Eliminierung zum Sulfin reagiert^[10], verfolgten wir die Reaktion von (3a) mit Triäthylamin in Chloroform IR- und NMR-spektroskopisch^[11]. Wir konnten jedoch keinen Hinweis auf eine Sulfin-Zwischenstufe unter den angewendeten Bedingungen finden^[12]. Überdies scheidet ein Sulfin als Zwischenstufe auch deshalb aus, weil sich unter den Reaktionsprodukten kein 6-Epicephalosporin befand.

Unseres Wissens ist die Darstellung von Sulfinylchloriden durch oxidativen Einfang thermolytisch erzeugter Sulfensäure-Gruppierungen noch nicht beschrieben worden. Dank der Einfachheit der Reaktion und der hohen Ausbeuten sind Sulfinylchloride aus tertiären Sulfoxiden bequem zu erhalten. Die Cyclisierung der Sulfinylchloride zu Cephem-S-oxiden ist eine neue Synthesemethode für diese Verbindungsklasse. Die Kombination der beiden Reaktionen ergibt einen nützlichen präparativen Zugang zu Desacetoxycephalosporin-S-oxiden.

Eingegangen am 21. August 1972 [Z 729]

[1] Azetidinon-Antibiotika, 6. Mitteilung. – 5. Mitteilung: S. Kukolja u. S. R. Lammert, J. Amer. Chem. Soc. 94, 7169 (1972).

[2] R. B. Morin, B. G. Jackson, R. A. Mueller, E. R. Lavagnino, W. B. Scanlon u. S. L. Andrews, J. Amer. Chem. Soc. 85, 1896 (1963); 91, 1401 (1969); R. D. G. Cooper u. F. L. Jose, *ibid.* 92, 2575 (1970); R. D. G. Cooper, *ibid.* 92, 5010 (1970); D. H. R. Barton, F. Comer, D. G. T. Greig, G. Lucente, P. G. Sammes u. W. G. E. Underwood, Chem. Commun. 1970, 1059; D. H. R. Barton, D. G. T. Greig, G. Lucente, P. G. Sammes, M. V. Taylor, C. M. Cooper, G. Hewitt u. W. G. E. Underwood, *ibid.* 1970, 1683; D. H. R. Barton, P. G. Sammes, M. V. Taylor, C. M. Cooper, G. Hewitt, B. E. Looker u. W. G. E. Underwood, *ibid.* 1971, 1137; D. H. R. Barton, F. Comer, D. G. T. Greig, P. G. Sammes, C. M. Cooper, G. Hewitt u. W. G. E. Underwood, J. Chem. Soc. C 1971, 3549; D. O. Spry, J. Amer. Chem. Soc. 92, 5006 (1970); I. Ager, D. H. R. Barton, G. Lucente u. P. G. Sammes, J. C. S. Chem. Commun. 1972, 601.

[3] Die Nucleophilie des Schwefels in Sulfensäuren zeigten kürzlich E. Block, J. Amer. Chem. Soc. 94, 642 (1972); R. D. G. Cooper u. D. O. Spry in E. H. Flynn: Cephalosporins and Penicillins – Chemistry and Biology. Academic Press, New York 1972, Kap. 5.

[4] L. J. Bellamy in N. Kharasch: Organic Sulfur Compounds. Pergamon Press, Oxford 1961, Bd. 1, S. 28; J. L. Kice u. K. Ikura, J. Amer. Chem. Soc. 90, 7378 (1968).

[5] Trikoordinierte Schwefelverbindungen wie Sulfoniumsalze ($R^1R^2R^3S^+X^-$), Sulfoxide (R^1R^2SO), Sulfinssäureester (R^1SOOR^2) und Sulfinylhalogenide ($RSOHal$) sind asymmetrisch und können als epimere, bei Raumtemperatur meist stabile Formen vorkommen; siehe K. Mislow, M. M. Green, P. Laur, J. T. Melillo, T. Simmons u. A. L. Ternay Jr., J. Amer. Chem. Soc. 87, 1958 (1965); D. C. Garwood u. D. J. Cram, *ibid.* 92, 4575 (1970), und dort zit. Lit.

[6] Aus 7-Aminodesacetoxycephalosporansäure und Äthyl-phthalimidoformiat durch Veresterung mit Diazomethan dargestellt; Fp=187–188°C.

[7] Alle neuen Verbindungen gaben korrekte Elementaranalysen. Verbindung (4a) wurde außerdem spektroskopisch charakterisiert.

[8] Diese Abstraktion verläuft leicht, da das α -Proton durch die benachbarte Estergruppe und aufgrund seiner allylischen Natur stark aktiviert ist.

[9] J. L. Kice u. C. A. Walters, J. Amer. Chem. Soc. 94, 590 (1972).

[10] Zur Darstellung von Sulfinen durch Eliminierung von HCl aus Sulfinylchloriden siehe G. Opitz, Angew. Chem. 79, 161 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 107 (1967), und dort zit. Lit.

[11] Die Sulfine geben zwei starke IR-Banden bei 1019–1078 und 1065–1128 cm^{-1} , die der C=S=O-Gruppierung zugeschrieben werden [10].

[12] Das NMR-Spektrum von (3a) wurde zuerst in $CDCl_3$ gemessen; nach Zugabe von zwei Tropfen Triäthylamin und 5 s Schütteln wurde sofort das Spektrum zwischen 280 und 380 Hz aufgenommen. Die Signale der Azetidinon-Protonen von (3a) verschwanden und wurden in weniger als einer Minute durch diejenigen von (4a) ersetzt.

Synthese von 9,10:15,16-Bis(tetramethylen)cyclo-octadeca-7,9,15,17-tetraen-2,4,11,13-tetraen-1,6-dion, einem tetraalkylierten Tetradehydro[18]-annulendion^{[1][**]}

Von Koji Yamamoto und Franz Sondheimer^[**]

Ob sich vollständig konjugierte makrocyclische Diketone („Annulendione“) wie Chinone verhalten, ist eine interessante Frage. Solche Verbindungen scheinen unbekannt zu sein, obwohl gewisse benzo-anellierte^[2] und überbrückte^[3] [10]Annulendione hergestellt worden sind. Wir beschreiben jetzt die Synthese des tetraalkylierten Tetradehydro[18]annulendions (5), des ersten makrocyclischen Diketons dieses Typs.

Die oxidative Kupplung von (1)^[4] mit Kupfer(II)-acetat in Pyridin (55°C, 2 Std.) führte zum „Dimeren“ (2) (hellgelbe Kristalle aus Chloroform/Äthanol, Fp=184–185°C^[5], 55% Ausb.). Die Umsetzung von (2) in Tetrahydrofuran

[*] Dr. K. Yamamoto [**] und Prof. Dr. F. Sondheimer
Chemistry Department, University College, Gordon Street
London WC1H 0AJ (England)

[**] Auf Urlaub von der Universität Osaka (Japan).

[***] Wir danken dem Science Research Council für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.