

1-azetidinyl)-3-butensäure-methylester (*3a*) besteht, die sich in der Konfiguration am Schwefel unterscheiden<sup>[5]</sup>.

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*),  $F_p = 215^\circ\text{C}$ , 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<sup>[6]</sup> mit *m*-Chlorperbenzoësäure 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 geführt. Das Rohprodukt wird isoliert und aus Äthylacetat umkristallisiert; man erhält (*4b*) in Form hellbrauner Kristalle vom  $F_p = 198\text{--}200^\circ\text{C}$  in guter Ausbeute<sup>[7]</sup>.

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  $\alpha$ -Protons als erster Schritt erklärt werden<sup>[8]</sup>, wodurch die Nucleophilie der Doppelbindung zunimmt. Gleichzeitig wird die aktivierte Sulfinylgruppe schnell nucleophil substituiert<sup>[9]</sup>; 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<sup>[10]</sup>, verfolgten wir die Reaktion von (*3a*) mit Triäthylamin in Chloroform IR- und NMR-spektroskopisch<sup>[11]</sup>. Wir konnten jedoch keinen Hinweis auf eine Sulfin-Zwischenstufe unter den angewandten Bedingungen finden<sup>[12]</sup>. 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. Luente, P. G. Sammes u. W. G. E. Underwood, Chem. Commun. 1970, 1059; D. H. R. Barton, D. G. T. Greig, G. Luente, 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. Luente 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. 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 ( $\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{S}^{\oplus}\text{X}^{\ominus}$ ), Sulfoxide ( $\text{R}^1\text{R}^2\text{SO}$ ), Sulfinsäureester ( $\text{R}^1\text{SOOR}^2$ ) und Sulfinylhalogenide ( $\text{RSOHal}$ ) 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. Terney 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;  $F_p = 187\text{--}188^\circ\text{C}$ .

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

[8] Diese Abstraktion verläuft leicht, da das  $\alpha$ -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  $1019\text{--}1078$  und  $1065\text{--}1128\text{ cm}^{-1}$ , die der  $\text{C}=\text{S}=\text{O}$ -Gruppierung zugeschrieben werden [10].

[12] Das NMR-Spektrum von (*3a*) wurde zuerst in  $\text{CDCl}_3$  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)cyclooctadeca-7,9,15,17-tetraen-2,4,11,13-tetraen-1,6-dion, einem tetraalkylierten Tetrahydro[18]-annulendion<sup>[11][\*\*\*]</sup>

Von Koji Yamamoto und Franz Sondheimer<sup>[\*]</sup>

Ob sich vollständig konjugierte makrocyclische Diketone („Annulendione“) wie Chinone verhalten, ist eine interessante Frage. Solche Verbindungen scheinen unbekannt zu sein, obwohl gewisse benzo-anellierte<sup>[12]</sup> und überbrückte<sup>[3]</sup> [10] Annulendione hergestellt worden sind. Wir beschreiben jetzt die Synthese des tetraalkylierten Tetrahydro[18]annulendions (*5*), des ersten makrocyclischen Diketons dieses Typs.

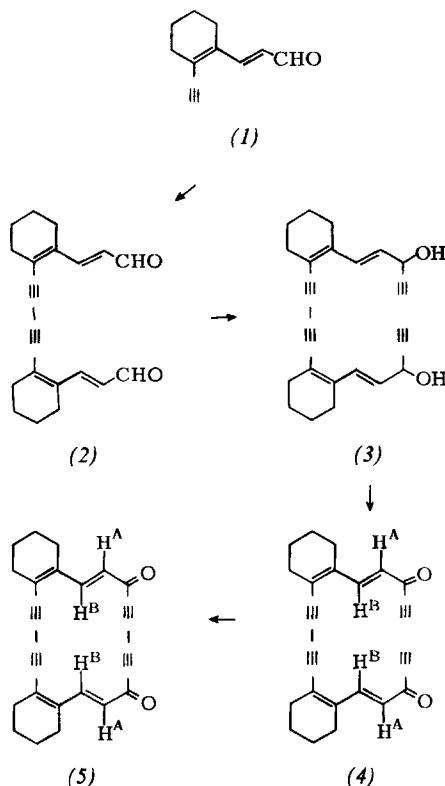
Die oxidative Kupplung von (*1*)<sup>[14]</sup> mit Kupfer(II)-acetat in Pyridin ( $55^\circ\text{C}$ , 2 Std.) führte zum „Dimeren“ (*2*) (hellgelbe Kristalle aus Chloroform/Äthanol,  $F_p = 184\text{--}185^\circ\text{C}$ <sup>[5]</sup>, 55% Ausb.). Die Umsetzung von (*2*) in Tetrahydrofuran

[\*] 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.

mit Äthynylmagnesiumbromid<sup>[6]</sup> in hohem Überschuß (ca. 25 Äquivalente; Raumtemperatur, 16 Std.) ergab in 95% Ausbeute das hellgelbe Diol (3) (durch Chromatographie an Silicagel isoliert), vermutlich als Mischung von *meso*- und *racemischen* Formen<sup>[5]</sup>. Durch Oxidation von (3) mit Mangandioxid<sup>[7]</sup> in Äther (Raumtemperatur, 1 Std.) entstand das Diketon (4) in 60% Ausbeute in Form gelber Prismen (aus Chloroform/Pentan), die sich beim Versuch der Schmelzpunktsbestimmung zersetzen; IR (KBr): 3200 m (C≡CH), 2100 m (C≡C), 1620 st  $\text{cm}^{-1}$  (C=O);  $\lambda_{\text{max}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})=236$  ( $\epsilon=22900$ ), 273 (14800), 332 (20200), 372 (19800), 383 (20000), 420 Sch nm (14600); NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau=1.78$  (2H/d,  $J=17\text{ Hz}$ , H<sup>B</sup>), 3.69 (2H/d,  $J=17\text{ Hz}$ , H<sup>A</sup>), 6.58 (2H/s, acetylen. H), 7.4–7.9 (8H/m, allyl.  $\text{CH}_2$ ), 8.0–8.5 (8H/m, nicht-allyl.  $\text{CH}_2$ ).



Mit Kupfer(II)-acetat in Pyridin ließ sich das Diketon (4) nicht oxidativ kuppln, da es von Pyridin zersetzt wird. Die gewünschte Reaktion konnte jedoch mit Sauerstoff, Kupfer(I)-chlorid und Ammoniumchlorid in wäßrigem Äthanol und Benzol ( $65^\circ\text{C}$ , 2 Std.) durchgeführt werden. Durch Chromatographie an Silicagel und Kristallisation aus Chloroform/Pentan ließ sich das cyclische Diketon (5) in 25% Ausbeute in Form relativ stabiler, leuchtendroter Kristalle erhalten [50% (4) wurden zurückgewonnen], die sich beim Versuch der Schmelzpunktsbestimmung zersetzen.

Die Tatsache, daß (5) ein cyclisches „Monomeres“ ist, wurde durch das Massenspektrum bewiesen (starke Molekülion-Massenlinie bei  $m/e=364$ ). Das IR-Spektrum [2140 m (C≡C), 1625 st  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)] ähnelte dem von (4), außer daß die Bande bei  $3200\text{ cm}^{-1}$  (C≡CH) fehlte. Im Elektronenspektrum von (5) [ $\lambda_{\text{max}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})=275$  ( $\epsilon=9500$ ), 293 (16900), 312 (29000), 333 (29400), 460 (2900), Absorption  $>550\text{ nm}$ ] waren die intensivsten Maxima gegenüber denen von (4) hypsochrom verschoben, während die Bande bei der höchsten Wellenlänge eine bathochrome Verschiebung aufwies.

Das NMR-Spektrum von (5) (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Signale bei  $\tau=0.94$  (2H/d,  $J=17\text{ Hz}$ , H<sup>B</sup>), 3.82 (2H/d,  $J=17\text{ Hz}$ , H<sup>A</sup>), 7.4–7.9 (8H/m, allyl.  $\text{CH}_2$ ) und 8.1–8.5 (8H/m, nicht-allyl.  $\text{CH}_2$ ). Der Hauptunterschied der NMR-Spektren von (4) und (5) (abgesehen vom Signal des acetylenischen Protons) ist die Verschiebung des Signals des „inneren“ Protons H<sup>B</sup> in (5) um ca. 0.8 ppm nach niedrigerem Feld. Dies ist vermutlich auf die Tatsache zurückzuführen, daß H<sup>B</sup> in der relativ starren Struktur (5) durch die umgebenden Äthylen- und/oder Acetylenbindungen stärker als in (4) entschirmt ist, wo freie Rotationen um die Einfachbindungen stattfinden können<sup>[8]</sup>.

Wir versuchen derzeit, Aufschluß über die mögliche chinoide Natur von (5) zu erlangen.

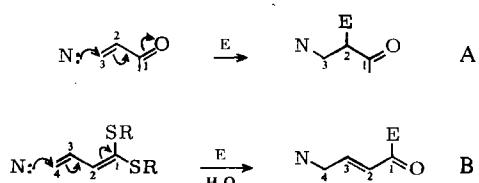
Eingegangen am 18. September 1972 [Z 728]

- [1] Ungesättigte makrocyclische Verbindungen, 99. Mitteilung. – 98. Mitteilung: K. Grohmann, P. D. Howes, R. H. Mitchell, A. Monahan u. F. Sondheimer, J. Org. Chem., im Druck.
- [2] J. Suszko u. R. Schillak, Roczniki Chem. 14, 1216 (1934); K. Suzuki, Bull. Chem. Soc. Jap. 35, 735 (1962).
- [3] E. Vogel, E. Lohmar, W. A. Böll, B. Söhngen, K. Müllen u. H. Günther, Angew. Chem. 83, 401 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 398 (1971); E. Vogel, W. A. Böll u. E. Lohmar, Angew. Chem. 83, 403 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 399 (1971).
- [4] R. H. McGirk u. F. Sondheimer, Angew. Chem. 84, 897 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 834 (1972).
- [5] Die vorgeschlagene Struktur wurde durch IR-, UV- und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren gesichert.
- [6] E. R. H. Jones, L. Skattebøl u. M. C. Whiting, J. Chem. Soc. 1956, 4765; Org. Synth. 39, 56 (1959).
- [7] J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen u. T. Walker, J. Chem. Soc. 1952, 1094.
- [8] P. J. Beeby u. F. Sondheimer, J. Amer. Chem. Soc. 94, 2128 (1972).

### „Michael-artige“ Addition an konjugierte Keten-thioacetale<sup>[\*\*]</sup>

Von Dieter Seebach, Michael Kolb und Bengt-Thomas Gröbel<sup>[\*]</sup>

Unter Michael-Addition verstehen wir den für Synthesen außerordentlich wertvollen nucleophilen Angriff an C-3 der Kette einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung (Prozeß A, wobei das Elektrophil E gewöhnlich ein Proton ist). Wir beschreiben hier erste Beispiele für den komplementären Prozeß B, bei dem ein Nucleophil an C-4 eines Carbonylderivates addiert wird.



Die aus 2-Lithio-2-trimethylsilyl-1,3-dithian<sup>[1]</sup> und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden (Acrolein, Crotonaldehyd) oder Ketonen (Methylvinylketon, Cyclohexenon<sup>[1]</sup>) in hohen

[\*] Prof. Dr. D. Seebach, Dipl.-Chem. M. Kolb und Dipl.-Chem. B.-Th. Gröbel  
Fachbereich 14 Chemie, Institut für Organische Chemie der  
Universität  
63 Gießen, Ludwigstraße 21

[\*\*] Die Arbeit wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie unterstützt; B.-Th. G. und M. K. danken der Studienstiftung des Deutschen Volkes für Stipendien.