

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), $F_p = 215^\circ\text{C}$, 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^[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 $F_p = 198\text{--}200^\circ\text{C}$ 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; $F_p = 187\text{--}188^\circ\text{C}$.

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

[8] Diese Abstraktion verläuft leicht, da das 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.

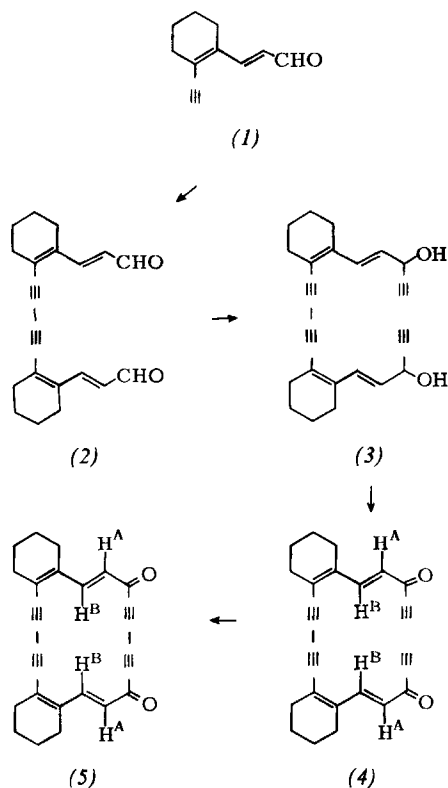
Die oxidative Kupplung von (1)^[4] mit Kupfer(II)-acetat in Pyridin (55°C , 2 Std.) führte zum „Dimeren“ (2) (hellgelbe Kristalle aus Chloroform/Äthanol, $F_p = 184\text{--}185^\circ\text{C}$ ^[5], 55% Ausb.). Die Umsetzung von (2) in Tetrahydrofuran

[*] 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.

mit Äthynylmagnesiumbromid^[6] 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^[5]. Durch Oxidation von (3) mit Mangandioxid^[7] 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 cm⁻¹ (C=O); λ_{max} (C₂H₅OH) = 236 (ε = 22900), 273 (14800), 332 (20200), 372 (19800), 383 (20000), 420 Sch nm (14600); NMR (60 MHz, CDCl₃): τ = 1.78 (2H/d, J = 17 Hz, H^B), 3.69 (2H/d, J = 17 Hz, H^A), 6.58 (2H/s, acetylen. H), 7.4–7.9 (8H/m, allyl. CH₂), 8.0–8.5 (8H/m, nicht-allyl. CH₂).



Mit Kupfer(II)-acetat in Pyridin ließ sich das Diketon (4) nicht oxidativ kuppeln, da es von Pyridin zersetzt wird. Die gewünschte Reaktion konnte jedoch mit Sauerstoff, Kupfer(I)-chlorid und Ammoniumchlorid in wäßrigem Äthanol und Benzol (65°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 Molekulation-Massenlinie bei m/e = 364). Das IR-Spektrum [2140 m (C≡C), 1625 st cm⁻¹ (C=O)] ähnelte dem von (4), außer daß die Bande bei 3200 cm⁻¹ (C≡CH) fehlte. Im Elektronenspektrum von (5) [λ_{max} (C₂H₅OH) = 275 (ε = 9500), 293 (16900), 312 (29000), 333 (29400), 460 (2900), Absorption > 550 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, CDCl₃) zeigte Signale bei τ = 0.94 (2H/d, J = 17 Hz, H^B), 3.82 (2H/d, J = 17 Hz, H^A), 7.4–7.9 (8H/m, allyl. CH₂) und 8.1–8.5 (8H/m, nicht-allyl. CH₂). Der Hauptunterschied der NMR-Spektren von (4) und (5) (abgesehen vom Signal des acetylenischen Protons) ist die Verschiebung des Signals des „inneren“ Protons H^B in (5) um ca. 0.8 ppm nach niedrigerem Feld. Dies ist vermutlich auf die Tatsache zurückzuführen, daß H^B 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^[8].

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

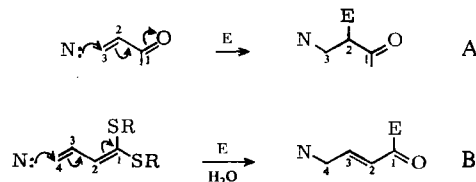
Eingegangen am 18. September 1972 [Z 728]

- [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. Suzuki 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 ¹H-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^[**]

Von Dieter Seebach, Michael Kolb und Bengt-Thomas Gröbel^[*]

Unter Michael-Addition verstehen wir den für Synthesen außerordentlich wertvollen nucleophilen Angriff an C-3 der Kette einer α,β-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^[1] und α,β-ungesättigten Aldehyden (Acrolein, Crotonaldehyd) oder Ketonen (Methylvinylketon, Cyclohexanon^[1]) 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.