

THF-Monoaddukt, $F_p = 234^\circ\text{C}$, Ausb. 90%. – Aus (CO)AuCl und **2** entstehen in THF ebenfalls farblose Kristalle von **3c** als THF-Monoaddukt, Zers. 250°C , Ausb. 87%. – Die Herstellung von **4** erfolgt analog zu der von **3a**. Das Produkt ist in THF schwer löslich und wird aus Dichlormethan umkristallisiert, farblose Würfel (CH_2Cl_2 -Monoaddukt), $F_p = 210\text{--}212^\circ\text{C}$ (Zers.), Ausb. 63%. – b) Kristalldaten: $C_{31}\text{H}_{30}\text{ClCuP}_2$ (635.5983); P_2/c , $Z=4$; $a=9.540(2)$, $b=18.741(3)$, $c=17.935(1)$ Å, $\beta=100.663(7)$ °, $V=3151.35$ Å 3 , $\rho_{\text{ber.}}=1.3396$ g cm $^{-3}$; $\text{MoK}\alpha$, $\lambda=0.71069$ Å, $T=21^\circ\text{C}$, Scan $\omega=2.9$, $1.0 < \theta < 28.9^\circ$, 8289 unabhängige Reflexe, davon 2895 unbekannt ($I < 2\sigma(I)$); Schweratom-Methoden (SHELX-76), H-Atome beobachtet bei $R=0.059$; aus 490 verfeinerten Parametern $R=0.0395$, $R_w=0.0464$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50442, den Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

- [6] a) P. Leoni, M. Pasquali, C. A. Ghilardi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 240; b) R. Appel, F. Knoll, W. Michel, W. Morbach, H. D. Wihler, H. Veltmann, *Chem. Ber.* 109 (1976) 58; c) G. A. Bowmaker, C. Dörzbach, H. Schmidbaur, noch unveröffentlicht.

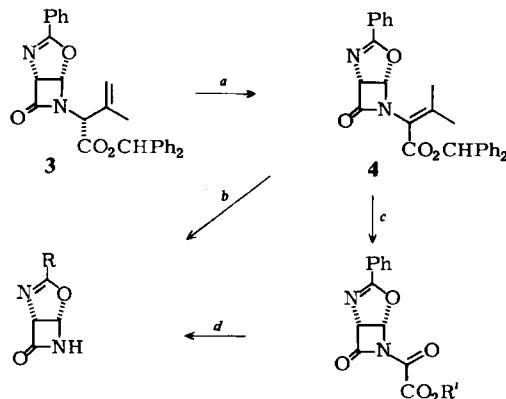
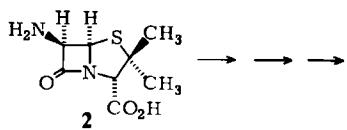
Synthese des chiralen Bausteins (*1R,5S*)-3-Phenyl-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on aus 6-Aminopenicillansäure

Von Dieter Häbich*

Die Isolierung und Strukturaufklärung von Thienamycin und die Entdeckung der Monobactam-Antibiotica geben der Synthese von β -Lactamen erneuten Auftrieb.

Die bisher nicht beschriebenen, an N-6 unsubstituierten chiralen Oxazoline **1** sollten besonders nützliche Bausteine für solche Synthesen sein und sich in Analogie zu entsprechenden Thiazolinen^[5] herstellen lassen. Das Synthesepotential der Verbindungen **1** wurde bereits erkannt. So berichtet Stoodley vom mißglückten Versuch der Isolierung des Enantiomers von **1b** auf einem anderen Weg^[7].

Aoki et al. verwendeten die stereoselektive intramolekulare Ringöffnung *N*-substituierter anellierter Oxazoline zum Aufbau von Oxacephem^[8]. Woodward et al. nutzten



1a: $R = \text{Ph}$

1b: $R = \text{CH}_2\text{Ph}$

Schema 1. a: kat. NEt_3 , CH_2Cl_2 , 6 h RT (84%). b: KMnO_4 -Aceton-Wasser, pH 7 (19%). c: O_3 , CH_2Cl_2 , -70°C ; Me_2S (70%). d: SiO_2 , CH_3OH , 8 min RT (62%) oder kat. NaOCH_3 , CH_3OH , 15 min RT (46%). e: CF_3COOH , Anisol, CH_2Cl_2 , 20 min 0°C (68%).

[*] Dr. D. Häbich

Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma der Bayer AG
Postfach 101709, D-5600 Wuppertal 1

die Reaktion freier Azetidinone mit Elektrophilen bereits bei der Totalsynthese von Cephalosporin C^[9]. Die Oxazoline **1** sollten Umsetzungen beider Art ermöglichen.

Wir synthetisierten nun (*1R,5S*)-3-Phenyl-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on **1a** (alternativ: 2-Phenyl-3a,5a-dihydroazet[3,2-d]oxazol-5-on) sowie einige seiner *N*-substituierten Derivate (Schema 1).

Das *epi*-Secopenicillin **3**, in vier Schritten aus 6-Aminopenicillansäure **2** zugänglich^[10], lässt sich nach Maki et al.^[11] basekatalysiert zu **4** isomerisieren. Die oxidative Abspaltung der Seitenkette zu **1a** gelingt direkt mit Kaliumpermanganat^[5]. Höhere Ausbeuten bringt der Weg über das Oxamid **5**, das durch Ozonolyse von **4** erhalten wird. Methanolysen von **5** in Gegenwart von Silicagel oder Natriummethanolat als Katalysator ergibt das kristalline Oxazolin **1a**, $[\alpha]_D^{20} = 114.8$ (0.836proz. in Aceton).

Erstaunlicherweise kann aus dem Ester **5** die Säure **6** freigesetzt werden, obwohl deren IR-Bande bei 1832 cm^{-1} auf einen sehr reaktiven β -Lactamring hinweist. Kristallines **6** [$F_p = 148\text{--}150^\circ\text{C}$ (Zers.)] ist beständig, in Lösung ($\text{DMSO-D}_2\text{O-NaHCO}_3$) bei 37°C zersetzt sich **6** jedoch innerhalb kurzer Zeit. Weder **6** noch **1a** zeigen antibakterielle Aktivität oder hemmen β -Lactamasen.

Eingegangen am 28. September,
in veränderter Fassung am 8. November 1982 [Z 160]
Auf Wunsch des Autors erst jetzt veröffentlicht
Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:
Angew. Chem. Suppl. 1983, 1035–1044

- [5] E. G. Brain, A. Eglington, J. H. C. Nayler, M. J. Pearson, R. Southgate, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 229.
[7] R. J. Stoodley, *Proc. Seventh Workshop Conf. Hoechst, Schloß Reisenburg 1978*, S. 193; R. J. Stoodley in J. Elks: *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, Chem. Soc. Spec. Publ. No. 28 (1977), S. 189.
[8] T. Aoki, M. Yoshioka, S. Kamata, T. Konoike, N. Haga, W. Nagata, *Heterocycles* 15 (1981) 409.
[9] R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gostelli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbrüggen, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 852.
[10] Y. Hamashima, S. Yamamoto, S. Uyeo, M. Yoshioka, M. Murakami, H. Ona, Y. Nishitani, W. Nagata, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2595.
[11] Y. Maki, N. Mitsumori, M. Sako, M. Suzuki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 2087.

1,1-Dilithioethan**

Von Adalbert Maercker*, Manfred Theis, Alexander J. Kos und Paul von Ragué Schleyer

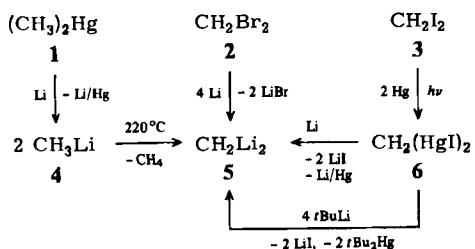
Als einziges geminales Dilithioalkan war bisher Dilithiomethan **5** bekannt. Es wurde erstmals von West und Rochow^[1a] aus Dibrommethan **2** und Lithium in 6% Ausbeute erhalten. Lagow et al.^[1b] konnten die Ausbeute verbessern, doch entstanden in ihrer speziellen Apparatur stets Gemische von Polylithioverbindungen, die sich nicht trennen ließen. Die beste Synthese für **5** ist die Pyrolyse von salzfreiem Methylolithium **4** nach Ziegler et al.^[1c]. Leider eignet sie sich nicht zur Herstellung höherer Dilithioalkane.

In der Umsetzung von Bis(iodomercuro)methan **6**^[2] mit Lithiumpulver fanden wir jetzt einen Zugang zu **5**, der

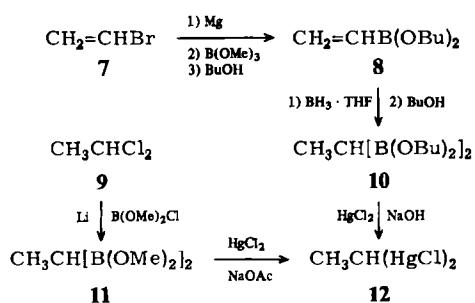
[*] Prof. Dr. A. Maercker, M. Theis
Institut für Organische Chemie der Universität
Adolf-Reichwein-Straße, D-5900 Siegen 21

Prof. Dr. P. von R. Schleyer, Dr. A. J. Kos
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

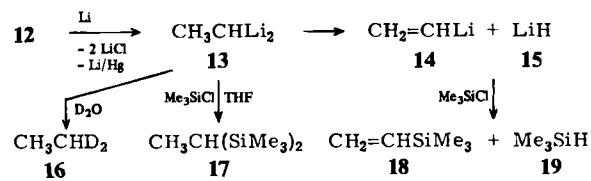
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.
Professor Dr. D. Seebach, Zürich, danken wir für Diskussionsbeiträge.



erstmalig auch die Synthese höherer 1,1-Dilithioalkane ermöglicht. Ausgangsmaterial für 1,1-Dilithioethan 13 ist 1,1-Bis(chloromercurio)ethan 12, das auf zwei Wegen zugänglich ist. Einfacher als aus Vinylbromid 7^[3a] lässt sich 12 in Anlehnung an bekannte Verfahren^[3b] aus 1,1-Dichlorethan erhalten.



12 ergibt bei Raumtemperatur in Diethylether unter Argon mit Lithiumpulver (Molverhältnis $\approx 1:20$) in 2 h eine schwarze Suspension aus 1,1-Dilithioethan **13**, Lithiumchlorid und Lithiumamalgam; sie bildet beim sofortigen Eintragen in D₂O nahezu quantitativ reines 1,1-Dideuteroethan **16** und Quecksilber⁴⁴. Das Ausgangsmaterial **12** oder auch mögliche Zwischenstufen wie Ethylquecksilberchlorid oder Diethylquecksilber reagieren unter diesen Hydrolysebedingungen nicht mit Lithium. Umsetzung der Suspension mit Chlortrimethylsilan/Tetrahydrofuran (ca. 1:1) direkt nach der Herstellung (Reaktionszeit 24 h bei Raumtemperatur) ergibt 30% 1,1-Bis(trimethylsilyl)ethan **17** neben 15% Trimethylsilan **19** und Reduktionsprodukten des Trimethylvinylsilans **18**. Dies spricht bereits für teilweise Zersetzung von **13** zu Vinylolithium **14** und Lithiumhydrid **15**.

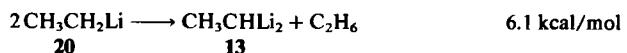


Filtriert man das Reaktionsprodukt aus **12** und Lithium zuvor ab und setzt es dann ohne Lösungsmittel unter Rückfluß mit Chlortrimethylsilan um, so entstehen ausschließlich **18** und **19**. Unter diesen Bedingungen wird **18** nicht reduziert, obwohl auch hier ein reichlicher Überschuß an Lithium vorhanden war. Da im Filtrat keine Organolithium-Verbindungen nachweisbar waren, muß sich **13** erst nach der Filtration unter Abspaltung von Lithiumhydrid **15** zersetzt haben, denn Vinyllithium **14** löst sich bekanntlich in Diethylether. Anders als 1,1-Dilithioethan **13** zerfällt Dilithiomethan **5** nur sehr langsam, da eine 1,2-

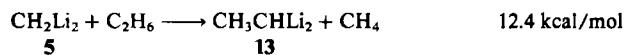
Eliminierung von Lithiumhydrid nicht möglich ist; dabei entstehen Lithiumhydrid **15** und Lithiumacetylid^[1c].

Frei von Lithiumamalgam erhält man Dilithiomethan 5, wenn man 6 nicht mit Lithiumpulver, sondern mit *tert*-Butyllithium im Überschuß in Hexan umsetzt. 1,1-Dilithioethan 13 ist dagegen auf diese Weise nicht zugänglich: Aus 12 entsteht sogleich Vinyllithium 14.

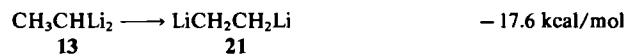
Die thermodynamische Stabilität und die Struktur von **13** können anhand hypothetischer Gasphasen-Monomere diskutiert werden, die sich zufriedenstellend durch ab-initio-Rechnungen mit dem 3-21G-Basisatz beschreiben lassen^[5]. Durch das zweite Lithiumatom wird **13** gegenüber Ethyllithium **20** destabilisiert, wie dies aus folgender formaler Gleichung hervorgeht:



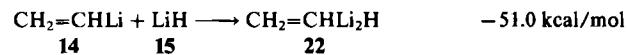
Die Methylgruppe, die Ethyl- gegenüber Methyllithium destabilisiert, wirkt sich in 13 ebenfalls ungünstig aus^[6a]:



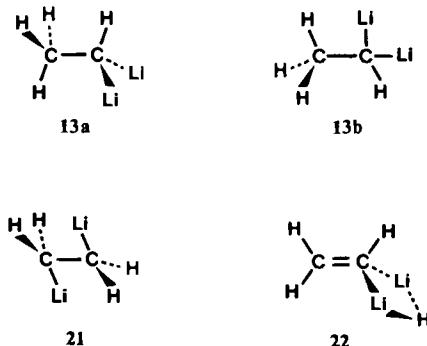
Die Schwierigkeiten bei der Präparation von 13 sind zum Teil auf diese destabilisierenden Effekte zurückzuführen. Das isomere 1,2-Dilithioethan 21 ist aufgrund von Lithium-Wasserstoff-Wechselwirkungen, die zur Bildung einer teilweise doppelt überbrückten Struktur führen, wesentlich stabiler^[6b]:



13 zerfällt innerhalb von 8 h bei Raumtemperatur quantitativ in Lithiumhydrid und Vinyllithium. Es wurde vorgeschlagen, daß diese Reaktion über einen Vinylolithium-Lithiumhydrid-Komplex 22 verläuft, der stabiler ist als die Monomere 14 und 15^[6c]:



13 und **21** sind gegenüber **22** um 47.5 bzw. 29.8 kcal/mol destabilisiert.



Die mit dem 3-21G-Basisatz optimierte Struktur von 13 ist „klassisch“ und zeigt keine besondere Li \cdots H- oder Li \cdots Li-Wechselwirkung. Die C-Li-Bindung in 13a (2.007 Å) ist demnach nur wenig kürzer als in Ethyllithium 20 (2.017 Å); die Länge der C-C-Bindung beträgt 1.581 bzw. 1.563 Å. Auch die Energiedifferenz zwischen der gestaffelten und der verdeckten Konformation von 13 weist auf keine besondere Li \cdots H-Wechselwirkung hin.

Das 1,1-Dilithioethan-Konformer **13b** ist nur um 1.1 kcal/mol weniger stabil als **13a** und zeigt eine kräftige Li \cdots H-Wechselwirkung. **13b** könnte daher eine Zwischenstufe der LiH-Eliminierung sein.

Eingegangen am 1. März,
in veränderter Fassung am 13. Juli 1983 [Z 296/315]

- [1] a) R. West, E. G. Rochow, *J. Org. Chem.* 18 (1953) 1739; b) J. A. Gurak, J. W. Chinn, Jr., R. J. Lagow, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2637; c) K. Ziegler, K. Nagel, M. Patheiger, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 282 (1955) 345.
- [2] J. Sakurai, *J. Chem. Soc.* 39 (1881) 485.
- [3] a) D. S. Matteson, J. G. Shdo, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 2742; b) R. B. Castle, D. S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* 20 (1969) 19; A. Mendoza, D. S. Matteson, *ibid.* 152 (1978) 1.
- [4] Arbeitsvorschrift: Zu 0.6 g (80 mmol) Lithiumpulver (2% Natrium) in 20 mL wasserfreiem Diethylether gibt man unter Argon 1.0 g (2 mmol) **12** und röhrt 2 h bei Raumtemperatur, wobei sich das anfänglich graue Gemisch schwarz färbt. Zur Derivatisierung trägt man das gesamte Gemisch sofort bei 0°C unter starkem Röhren in 20 mL D₂O ein und fängt das entstandene 1,1-Dideuterioethan **16** in einer Kühlzelle bei -196°C auf. Die Gasanalyse erfolgte mit einer GC/MS-Kopplung (Glassäule, Porapak Q 100/120 mesh, Ø 5 mm, Länge 70 cm). Das abgeschiedene Quecksilber (0.7 g, 88%) wurde gravimetrisch bestimmt.
- [5] J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 939; J. S. Binkley, R. Whiteside, R. Krishnan, R. Seeger, H. B. Schlegel, D. J. DeFrees, J. A. Pople, *QCPE* 11 (1981) 406.
- [6] a) P. von R. Schleyer, J. Chandrasekhar, A. J. Kos, T. Clark, G. W. Spitznagel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 882; b) A. J. Kos, E. D. Jemmis, P. von R. Schleyer, R. Gleiter, U. Fischbach, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4996; c) P. von R. Schleyer, A. J. Kos, E. Kauffmann, *ibid.*, im Druck.

Photooxygenierung von Östrogenen: Eine neue 19-Norsteroid-Synthese

Von Pilar Lupón, José Gómez und Juan-Julio Bonet*

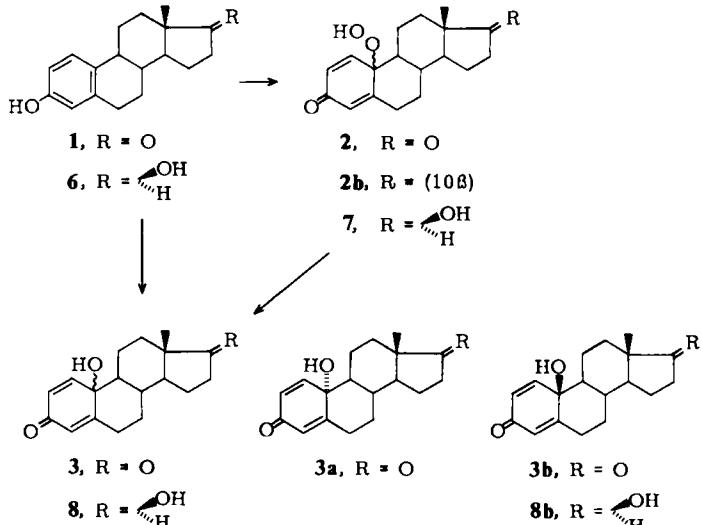
Professor Günther O. Schenck zum 70. Geburtstag
gewidmet

Seit der Pionierarbeit von G. O. Schenck sind Photooxygenierungen als Schlüsselschritte vieler Synthesen genutzt worden^[3]; einige werden sogar im technischen Maßstab durchgeführt. Klassische Beispiele sind die Synthese des Anthelmintikums Ascaridol durch 1,4-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an α -Terpinen^[5] und die En-Reaktion von Citronellol mit Singulett-Sauerstoff bei der Herstellung von Rosenoxid^[6].

Wir berichten nun über eine neue Anwendung der Photooxygenierung, und zwar zur Synthese von 19-Norsteroiden, die aufgrund ihrer biologischen Aktivität beträchtliche Bedeutung haben; sie werden üblicherweise durch Birch-Reduktion von Östradiol-Derivaten hergestellt^[8] – ein sehr gutes Verfahren, das dennoch seine Grenzen hat^[8].

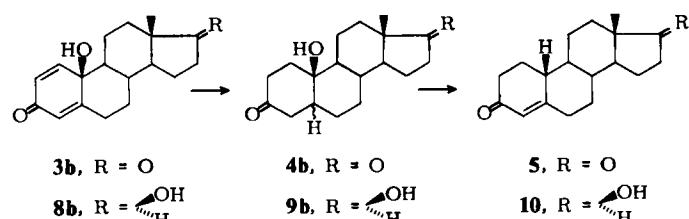
Unsere Synthese geht von der bekannten Photooxygenierung von *p*-substituierten Phenolen zu 4-Hydroperoxy-2,5-cyclohexadienonen aus^[12]; diese Reaktion haben wir auf Östrogene übertragen. Hauptvorteile dieser Synthese sind, daß freie Phenole umgesetzt werden können, daß es keine Löslichkeitsprobleme gibt, daß Ketogruppen nicht angegriffen werden, daß die Durchführung einfach ist und daß man gute Ausbeuten erhält.

Die Photooxygenierung von Östron **1** in Methanol mit Bengalrosa als Sensibilisator ergab eine Mischung des Hy-



Schema 1.

droperoxids **2** und des Alkohols **3** (Schema 1), die sich durch Chromatographie an Silicagel trennen ließen. Unter den gleichen Bedingungen wurde Östradiol **6** zu **7** und **8** photooxygeniert. Die isolierten Hydroperoxide **2** und **7** sind farblos und kristallin, zersetzen sich aber langsam bei Raumtemperatur. Die Alkohole **3** und **8** bilden stabile, farblose Kristalle. Wird das Rohprodukt der Photooxygenierung von **1** bzw. **6** mit Iod in Methanol reduziert, so erhält man vorzugsweise die Alkohole **3b** (76%) bzw. **8b** (78%); bei der Reduktion von **1** wurde ebenfalls das weniger stabile 10a-Isomer **3a** (2.5%) isoliert. Die Ausbeuten sind nicht optimiert.



Schema 2.

Die Umwandlung der ungesättigten Alkohole in 19-Norsteroide gelang in zwei Schritten (Schema 2). Katalytische Hydrierung (PtO_2) von **3b** und **8b** ergab praktisch quantitativ die gesättigten Alkohole **4b** bzw. **9b**. Ihre Dehydratisierung unter Verschiebung der entstandenen Doppelbindung wurde in methanolischer Lösung auf Silicagel in Gegenwart von Perchlorsäure (70%) als Katalysator bei 90°C erreicht. Die nicht optimierten Ausbeuten an 19-Nor-4-androsten-3,17-dion **5** und 19-Nortestosteron **10** betrugen 51 bzw. 60%.

Eingegangen am 27. April, ergänzt am 4. Juli 1983 [Z 362]
Das vollständige Manuskript dieser Zuschrift erscheint in:
Angew. Chem. Suppl. 1983, 1025–1034

- [3] A. Schönberg, G. O. Schenck, O.-A. Neumüller: *Preparative Organic Photochemistry*, Springer, Berlin 1968.
- [5] G. O. Schenck, K. Ziegler, *Naturwissenschaften* 32 (1944) 157.
- [6] F. Ohloff, E. Klein, G. O. Schenck, *Angew. Chem.* 73 (1961) 578.
- [8] H. L. Dryden, Jr., „Reductions of Steroids by Metal-Ammonia Solutions“ in J. Fried, J. A. Edwards: *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Vol. 1, Van Nostrand Reinhold, New York 1972; F. J. Kakis, „The Birch Reduction and the Partial Synthesis of 19-Norsteroids“ in C. Djerassi: *Steroid Reactions*, Holden-Day, San Francisco 1963.
- [12] I. Saito, T. Matsuura, „The Oxidations of Electron-Rich Aromatic Compounds“ in H. H. Wasserman, R. W. Murray: *Singlet Oxygen*, Academic Press, New York 1979.

* Prof. Dr. J.-J. Bonet, Dr. J. Gómez, P. Lupón
Department of Organic Chemistry, Instituto Químico de Sarriá
Barcelona-17 (Spanien)