

THF-Monoaddukt, Fp = 234°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 (CH₂Cl₂-Monoaddukt), Fp = 210–212°C (Zers.), Ausb. 63%. – b) Kristalldaten: C₃₇H₃₀ClCuP₂ (635.5983); P2₁/c, Z = 4; a = 9.540(2), b = 18.741(3), c = 17.935(1) Å, β = 100.663(7)°, V = 3151.35 Å³, ρ_{ber.} = 1.3396 g cm⁻³; Mo_{Kα}, λ = 0.71069 Å, T = 21°C, Scan ω = 2θ, 1.0 < θ < 28.9°, 8289 unabhängige Reflexe, davon 2895 unbeobachtet (I < 2σ(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, der 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.

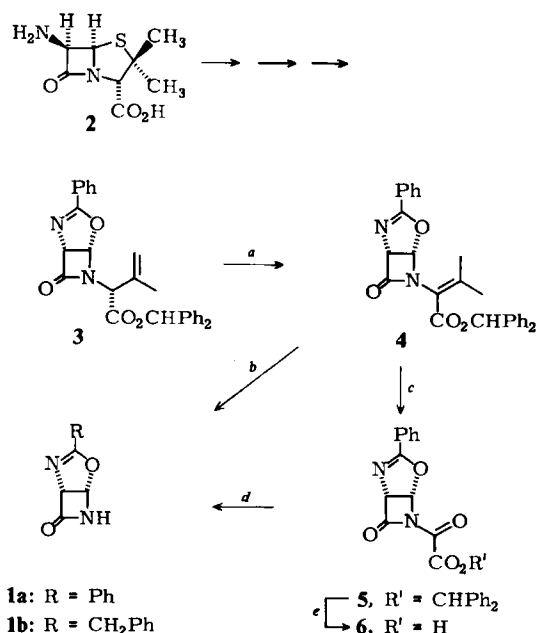
Synthese des chiralen Bausteins (1*R*,5*S*)-3-Phenyl-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on aus 6-Aminopenicillansäure

Von Dieter Häbich*

Die Isolierung und Strukturaufklärung von Thienamycin und die Entdeckung der Monobactam-Antibiotica gaben 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 Thiazolidinen^[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 Oxacephemen^[8]. Woodward et al. nutzten



Schema 1. a: Kat. NEt₃, CH₂Cl₂, 6 h RT (84%). b: KMnO₄-Aceton-Wasser, pH 7 (19%). c: O₃, CH₂Cl₂, –70°C; Me₂S (70%). d: SiO₂, CH₃OH, 8 min RT (62%) oder kat. NaOCH₃, CH₃OH, 15 min RT (46%). e: CF₃COOH, Anisol, CH₂Cl₂, 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 (1*R*,5*S*)-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. Methanolyse von 5 in Gegenwart von Silicagel oder Natriummethanolat als Katalysator ergibt das kristalline Oxazolin 1a, [α]_D²⁰ –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 [Fp = 148–150°C (Zers.)] ist beständig, in Lösung (DMSO-D₂O-NaHCO₃) 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**

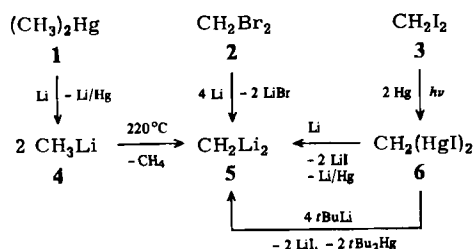
Von Adalbert Maercker*, Manfred Theis, Alexander J. Kos und Paul von Ragué Schleyer

Als einziges geminales Dilithioalkan war bisher Dilithioethan 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 Polyolithioverbindungen, die sich nicht trennen ließen. Die beste Synthese für 5 ist die Pyrolyse von salzfreiem Methyllithium 4 nach Ziegler et al.^[1c]. Leider eignet sie sich nicht zur Herstellung höherer Dilithioalkane.

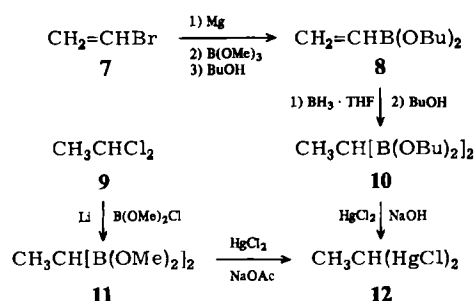
In der Umsetzung von Bis(iodomercuro)methan 6^[2] mit Lithiumpulver fanden wir jetzt einen Zugang zu 5, der

[*] 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

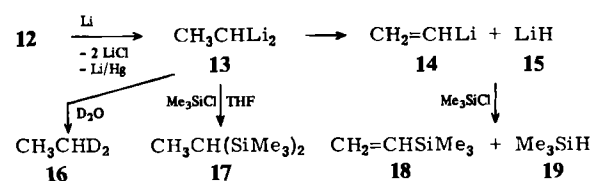
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.
Professor Dr. D. Seebach, Zürich, danken wir für Diskussionsbeiträge.



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 D_2O nahezu quantitativ reines 1,1-Dideuteroethan **16** und Quecksilber^[4]. 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**.

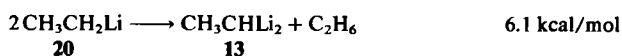


Filtrierte man das Reaktionsprodukt aus **12** und Lithium zuvor ab und setzt es dann ohne Lösungsmittel unter Rückfluß mit Chlortrimethylsilan um, so entstehen ausschließlich **18** und **19**. Unter diesen Bedingungen wird **18** nicht reduziert, obwohl auch hier ein reichlicher Überschuß an Lithium 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 Vinylolithium **14** löst sich bekanntlich in Diethylether. Anders als 1,1-Dilithioethan **13** zerfällt Dilithiomethan **5** nur sehr langsam, da eine 1,2-

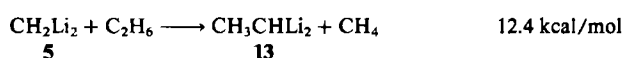
Eliminierung von Lithiumhydrid nicht möglich ist; dabei entstehen Lithiumhydrid **15** und Lithiumacetylid^[1c].

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 Vinylolithium **14**.

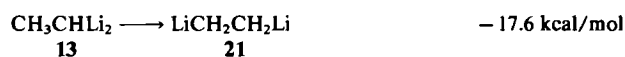
Die thermodynamische Stabilität und die Struktur von **13** können anhand hypothetischer Gasphasen-Monomere diskutiert werden, die sich zufriedenstellend durch ab-initio-Rechnungen mit dem 3-21G-Basisatz beschreiben lassen^[5]. Durch das zweite Lithiumatom wird **13** gegenüber Ethyllithium **20** destabilisiert,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



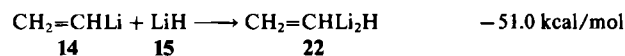
Die Methylgruppe, die Ethyl- gegenüber Methyllithium destabilisiert, wirkt sich in **13** ebenfalls ungünstig aus^[6a]:



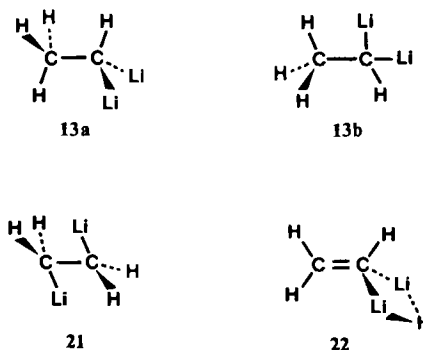
Die Schwierigkeiten bei der Präparation von **13** sind zum Teil auf diese destabilisierenden Effekte zurückzuführen. Das isomere 1,2-Dilithioethan **21** ist aufgrund von Lithium-Wasserstoff-Wechselwirkungen, die zur Bildung einer teilweise doppelt überbrückten Struktur führen, wesentlich stabiler^[6b]:



13 zerfällt innerhalb von 8 h bei Raumtemperatur quantitativ in Lithiumhydrid und Vinylolithium. 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 $\text{Li} \cdots \text{H}$ - oder $\text{Li} \cdots \text{Li}$ -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 $\text{Li} \cdots \text{H}$ -Wechselwirkung hin.

Das 1,1-Dilithioethan-Konformer **13b** ist nur um 1.1 kcal/mol weniger stabil als **13a** und zeigt eine kräftige Li...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 rührt 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 Rühren in 20 mL D₂O ein und fängt das entstandene 1,1-Dideuterioethan **16** in einer Kühlfalle 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. Kaufmann, *ibid.*, im Druck.

Photooxygenierung von Östrogenen: Eine neue 19-Norsteroid-Synthese

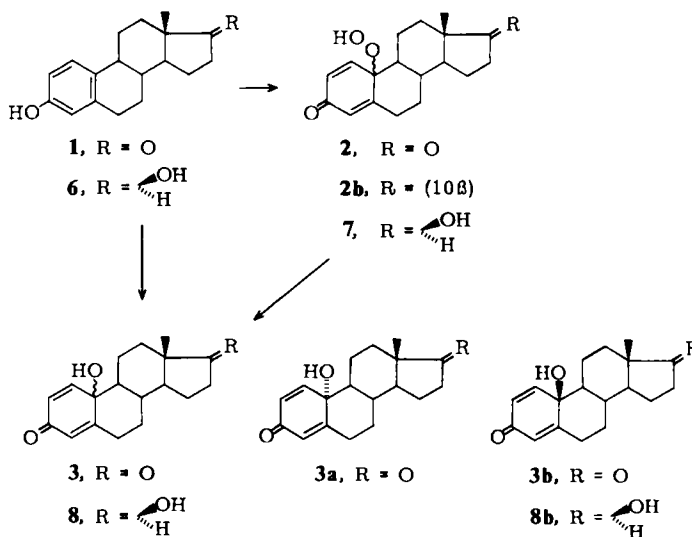
Von Pilar Lupón, José Gómez und Juan-Julio Bonet*
Professor Günther O. Schenck zum 70. Geburtstag
gewidmet

Seit der Pionierarbeit von G. O. Schenck sind Photooxygenierungen als Schlüsselschritte vieler Synthesen genutzt worden^[1]; einige werden sogar im technischen Maßstab durchgeführt. Klassische Beispiele sind die Synthese des Anthelminticums Ascaridol durch 1,4-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an α -Terpinen^[2] und die En-Reaktion von Citronellol mit Singulett-Sauerstoff bei der Herstellung von Rosenoxid^[3].

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^[4] – ein sehr gutes Verfahren, das dennoch seine Grenzen hat^[5].

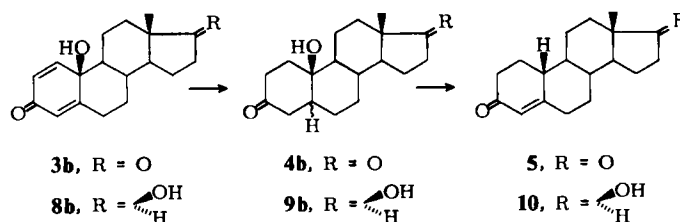
Unsere Synthese geht von der bekannten Photooxygenierung von *p*-substituierten Phenolen zu 4-Hydroperoxy-2,5-cyclohexadienonen aus^[12]; diese Reaktion haben wir auf Östrogene übertragen. Hauptvorteile dieser Synthese sind, daß freie Phenole umgesetzt werden können, daß es keine Löslichkeitsprobleme 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** bildeten 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 10 α -Isomer **3a** (2.5%) isoliert. Die Ausbeuten sind nicht optimiert.



Schema 2.

Die Umwandlung der ungesättigten Alkohole in 19-Norsteroiden gelang in zwei Schritten (Schema 2). Katalytische Hydrierung (PtO₂) 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 Sarrià
Barcelona-17 (Spanien)