

Thiolactame als Teil eines Penicillin-Gerüsts („Thiope-nam-Derivate“) durch Reaktion der leicht zugänglichen und gegenüber Nucleophilen hochreaktiven Alkynyl(silyl)sulfide **1a**, **b**^[4] mit den 4,5-Dihydrothiazolen **2a**, **b** und (*S*)-**2c**^[5] erhalten lassen.

Tabelle 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte und einige NMR-Daten der Verbindungen **5** und **6**.

Pro- dukt	Ausb. [%]	Fp [°C]	$\delta(=CH)$	NMR [a]			$\delta(^{13}C=S)$
				$\delta(H-5)$	$\delta(H-6)$		
5a	60	123	6.89 (d, 8.4)	—	—		217.5 [b]
5b	77	150	6.89 (d, 9)	—	—		212.7 [b]
5c	74	Öl	6.97 (d, 9)[b]	—	—		[c]
5d	50	135	7.05 (br. s)	—	—		[c]
5e	79	129 (Zers.)	7.03 (d, 9)	—	—		[c]
6a	80	Öl	—	2.82 (d, 1.5)	5.13 (d, 1.5)		215.0
6b	55	64	—	2.93 (d, 1.2)	5.53 (d, 1.2)		212.2

[a] Mit Angabe der Multiplizität, $^3J_{HH}$ [Hz]; in $CDCl_3$, wenn nicht anders angegeben. [b] In $(CD_3)_2SO$. [c] Nicht vermessen.

Die Alkine **1** reagieren mit den Heterocyclen **2** bei Raumtemperatur zu Addukten, die als Silylthio-Derivate **3** zu formulieren sein dürften. Desilylierung durch Hydrolyse, Caesiumfluorid oder Silicagel führt nicht zum Thiope-nam-System **6**, sondern unter Öffnung der S4—C5-Bindung über **4** zu Dihydro-1,4-thiazepinthonen **5**.

Diese Umlagerung ist für Penicilline bekannt^[6]. Dagegen läßt sich ausgehend vom *tert*-Butyl-substituierten Sulfid **1a** durch gleichzeitige Einwirkung von Caesiumfluorid und Ultraschall die Ringöffnung unterdrücken. Die Konstitution der mit **2a** bzw. (*S*)-**2c** stereochemisch einheitlich erhaltenen Thiopenam-Verbindungen **6a** bzw. **6b** wird durch die spektroskopischen Daten (Tabelle 1) und durch die Röntgen-Strukturanalyse von **6b** bewiesen (Abb. 1)^[7].

Die Röntgen-Strukturanalyse zeigt, daß die Carbonsäure-Funktion und H-5 wie in natürlichen Penicillinen *cis*-orientiert sind, während H-5 und H-6 die schon aufgrund

der relativ kleinen $^3J_{HH}$ -Kopplung (Tabelle 1) erwartete *trans*-Anordnung aufweisen; insgesamt ergibt sich so die (2*S*,5*R*,6*R*)-Konfiguration. Der N1—C7-Abstand (136.3(4) pm) ist kürzer als bei 33 röntgenographisch untersuchten Penam-Derivaten (Mittelwert 139.5 ± 2.6 pm^[8]). Die dadurch nahegelegte verstärkte Ringspannung in **6** wird durch eine flachere Stickstoffpyramide bestätigt: der Abstand von N1 zur Ebene C2—C5—C7 (3.61 pm) ist kleiner als bei entsprechenden β -Lactamderivaten (mittlerer Abstand 3.94 pm^[8]).

Eingegangen am 28. Februar,
ergänzt am 17. April 1984 [Z 726]

- [1] R. B. Morin, M. Gorman: *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*. Academic Press, New York 1982.
- [2] A. van Camp, D. Goossens, M. Moya-Portuguez, J. Marchand-Brynaert, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3081.
- [3] P. W. Wojtkowski, J. E. Dolfini, O. Kocy, C. M. Cimarusti, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 5628.
- [4] R. S. Sukhai, J. Meijer, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 96 (1977) 179; E. Schaumann, F.-F. Grabley, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3024; E. Schaumann, H. Behr, J. Lindstaedt, *ibid.* 116 (1983) 66; E. Schaumann, J. Lindstaedt, W.-R. Förster, *ibid.* 116 (1983) 509.
- [5] M. D. Bachi, O. Goldberg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1974, 1184.
- [6] Übersicht: R. J. Stoodley, *Tetrahedron* 31 (1975) 2321.
- [7] Kristalldaten: hexagonal, R3, $a = 2773.4(1)$, $c = 1081.7(1)$ pm, $Z = 18$ (2 unabhängige, stereochemisch identische Moleküle); $Cu_{K\alpha}$ -Strahlung, 2150 unabhängige Reflexe ($2^\circ < \theta < 60^\circ$, $F_0 > 3\sigma$). Strukturlösung mit MULTAN und Fourier-Methoden; Verfeinerung ohne H-Atome der Methyl-Gruppen: $R = 0.035$, $R_w = 0.035$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50780, der Autoren und des Zeitschriftentitels angefordert werden.
- [8] Auswertung der Cambridge Crystallographic Data Files; vgl. F. H. Allen, S. Bellard, M. D. Brice, B. A. Cartwright, A. Doubleday, H. Higgs, T. Hummelink, B. G. Hummelink-Peters, O. Kennard, W. D. S. Motherwell, J. R. Rodgers, D. G. Watson, *Acta Crystallogr. B* 35 (1979) 2331.

Ein photochemischer Zugang zu makrocyclischen Mono- oder Dilactonen**

Von Gerhard Quinkert*, Gerd Fischer,
Uta-Maria Billhardt, Jürgen Glenneberg, Ulrich Hertz,
Gerd Dürner, Erich F. Paulus und Jan W. Bats
Professor Jan Thesing zum 60. Geburtstag gewidmet

Bestrahlt man 2,4-Cyclohexadien-1-one bei tiefer Temperatur, kann man die resultierenden Dienylketene konservieren und spektroskopisch identifizieren^[1] – jedoch nur, wenn kein starkes Nucleophil zugegen ist. Anderenfalls tritt das charakteristische UV/VIS-Spektrum des betreffenden Dienylketens zugunsten einer neuen Absorption zurück (siehe Abb. 1).

Ist das starke Nucleophil protisch, entsteht letztlich das zugehörige Carbonsäure-Derivat. Ist das starke Nucleophil aprotisch, kann es helfen, die ansonsten zu langsame Addition eines zusätzlich anwesenden schwachen protischen Nucleophils zum entsprechenden Carbonsäure-Derivat zu beschleunigen (siehe Abb. 2 und 3).

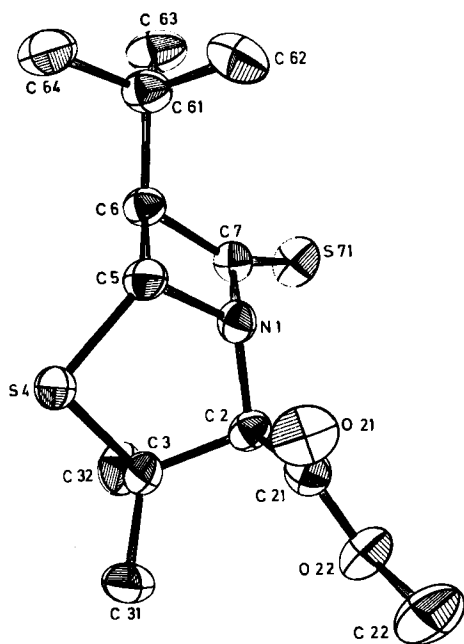


Abb. 1. ORTEP-Zeichnung der Struktur von **6b** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°] (Mittelwerte zweier unabhängiger Moleküle): N1—C5 146.8(4), N1—C7 136.3(4), C6—C7 152.7(5), C7—S71 162.6(3), C5—N1—C7 95.6(3), N1—C7—C6 92.0(2).

[*] Prof. Dr. G. Quinkert, Dr. G. Fischer, Dipl.-Chem. U.-M. Billhardt, Dipl.-Chem. J. Glenneberg, Dipl.-Chem. U. Hertz, Dr. G. Dürner
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

Dr. E. F. Paulus, Hoechst AG, Frankfurt am Main

Dr. J. W. Bats, Institut für Kristallographie, Universität Frankfurt

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Hoechst AG unterstützt. – Abkürzungen: DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan; MOM = Methoxymethyl; THP = Tetrahydropyran; TFE = 2,2,2-Trifluorethanol.

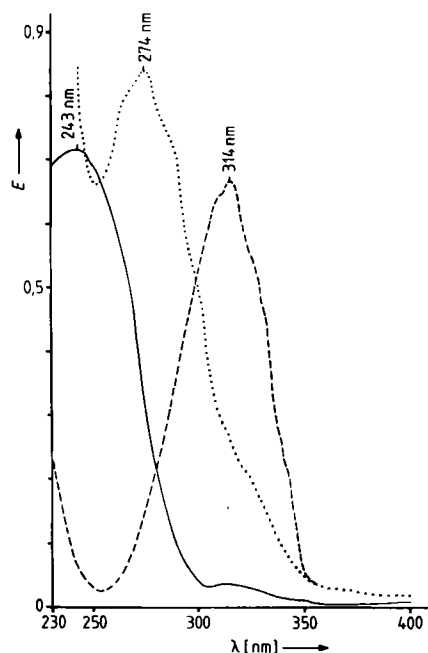


Abb. 1. UV/VIS-Spektren (bei -90°C in Methylcyclohexan/Isopentan (1:4)). Vor der Bestrahlung von **1** ($8,56 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) mit 313 nm-Licht (---); nach der Bestrahlung von **1** mit 313 nm-Licht in Abwesenheit von DABCO (—); nach der Bestrahlung von **1** ($8,36 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) mit 313 nm-Licht in Anwesenheit von DABCO (· · ·). E = dekadisches Absorptionsvermögen.

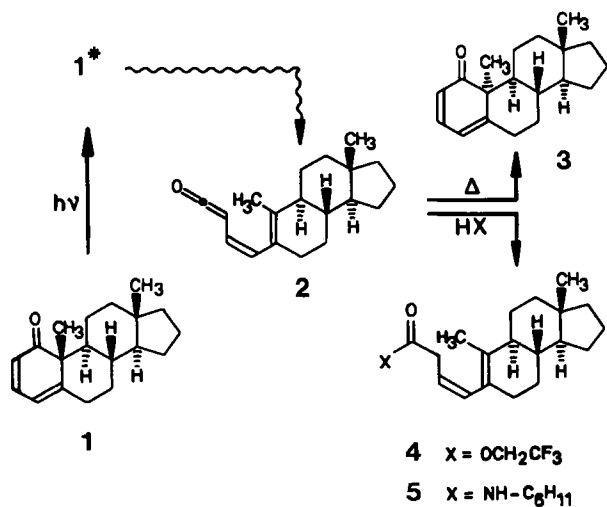


Abb. 2. Photoepimerisierung (zu **3** in TFE) oder Adduktbildung (zu **4** in TFE nach Zusatz von DABCO im Molverhältnis 1:12 oder zu **5** in Ether nach Zusatz von Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:110 statt DABCO) bei Einwirkung von Licht der Wellenlängen $> 340 \text{ nm}$ auf **1**.

DABCO tut hier gute Dienste^[2]. Es aktiviert das in Betracht kommende Keten, vielleicht auch den protischen Addenden. Die schließlich zu erwartende Acylammonium-Verbindung reagiert glatt mit dem (deprotonierten) Nucleophil (siehe Abb. 4).

Wendet man die Aktivierung durch DABCO auf Verbindungen vom Typ **12** an, die in größerem Abstand voneinander sowohl eine Keten- als auch eine Hydroxygruppe enthalten, gelangt man zu makrocyclischen Mono- oder Di- (und Tri-)lactonen (Schema 1).

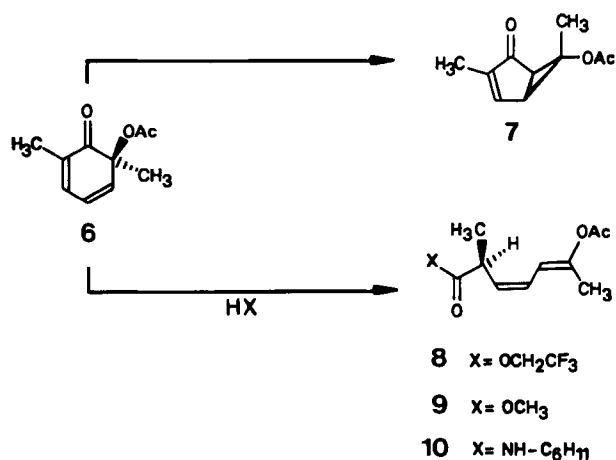


Abb. 3. Photobicyclisierung (zu *rac*-**7** in TFE) oder Photoadduktbildung (zu *rac*-**8** in TFE nach Zusatz von DABCO im Molverhältnis 1:1,2 oder zu *rac*-**9** in Methanol oder zu *rac*-**10** in Ether bei Gegenwart von Cyclohexylamin im Molverhältnis 1:21) bei Einwirkung von Licht der Wellenlängen $> 340 \text{ nm}$ auf *rac*-**6**.

Bestrahlt man eine etherische Lösung von *rac*-**11a**^[3] in Gegenwart von DABCO (Molverhältnis 1:1,3–5) mit Licht der Wellenlängen $> 340 \text{ nm}$, entsteht das 22gliedrige Dilacton **14**^[4] mit fast 30% und das 33gliedrige Trilacton **15**^[3] mit gut 6% Ausbeute. Unter den gleichen Bedingungen

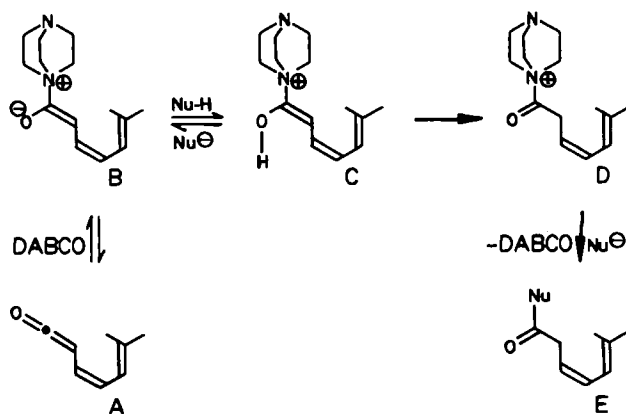
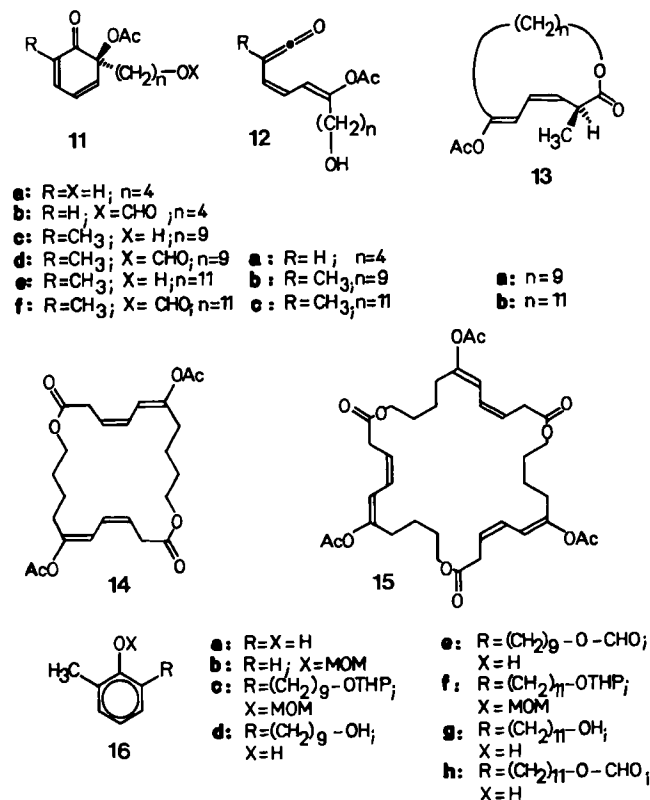
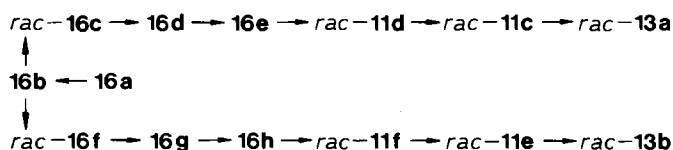


Abb. 4. DABCO-aktivierte Addition eines schwachen protischen Nucleophils (Nu–H) an ein Dienylketen. A: Dienylketen; B: zwitterionisches Addukt von DABCO an A, das die neue Absorption (siehe Abb. 1) verursacht; C: durch Übernahme eines Protons (von Nu–H) resultierendes Enol von D; D: Extrem reaktionsfähige Acylammonium-Verbindung; E: durch Austausch von DABCO gegen Nu^o (eventuell auch nach Deprotonierung von Nu–H durch DABCO) entstandenes Carbonsäure-Derivat.

reagiert *rac*-**11c**^[5] mit fast 30% Ausbeute zum 16gliedrigen Monolacton *rac*-**13a**^[6]. Daß die neue Cyclisierungsmethode mit bemerkenswerter Ausbeute (73%) zu Makroliden führen kann, belegt die Umsetzung von *rac*-**11e** zu *rac*-**13b**^[7]. Konstitution, Ligandenorientierung an den CC-Doppelbindungen und Konformation von *rac*-**13a** und **14** sind jeweils durch Einkristall-Strukturanalyse^[8–10] bestimmt worden. UV-, IR- und NMR-Daten von *rac*-**13a**, *rac*-**13b** und **14** stützen die in Schema 1 angegebene Konstitution und relative Konfiguration.



Schema 1.



Schema 2.

Schema 2 zeigt an, wie man *rac-13a*, *rac-13b*, letztlich aus *16a* und den entsprechenden ω -Bromalkanolen, erhält^[5].

Eingegangen am 20. Februar,
in veränderter Fassung am 26. April 1984 [Z 714/766]

[1] G. Quinkert in W. Bartmann, E. Winterfeldt: *Stereoselective Synthesis of Natural Products. Workshop Conferences Hoechst, Vol. 7*, Excerpta Medica, Amsterdam 1979, S. 151, dort weitere Literatur.

[2] Zur Verwendung von DABCO bei der Asymmetrie-induzierenden Esterbildung aus Ketenen und chiralen Alkoholen siehe J. Jähme, C. Rüchardt, *Angew. Chem.* 93 (1981) 919; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 885.

[3] G. Fischer, Dissertation, Universität Frankfurt am Main 1983.

[4] **14**: $\text{Fp}=124\text{--}125^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Pentan}$); UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)=235\text{ nm}$ (41366); IR (KBr): 1755 (Enolacetat), 1735 (Lacton), 1210 (C–O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1.48\text{--}1.70$ (m, 8 H, 9,10,20,21-H), 2.16 (s, 6 H, COCH_3), 2.37 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 4 H, 8,19-H), 3.14 (dd, $J_{\text{vic}}=7.8\text{ Hz}$, $J_{\text{allyl}}=1.4\text{ Hz}$, 4 H, 3,14-H), 4.13 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 4 H, 11,22-H), 5.59–5.63 (m, 2 H, 4,15-H), 6.02 (d, $J_{\text{vic}}=11.9\text{ Hz}$, 2 H, 6,17-H), 6.11–6.21 (m, 2 H, 5,16-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=20.95$ (q, CH_3), 23.51, 27.58, 29.18 (jeweils t, 8,9,10,19,20,21-C), 34.22 (t, 3,14-C), 64.00 (t, 11,22-C), 113.46, 122.78, 124.28 (jeweils d, 4,5,6,15,16,17-C), 152.55 (s, 7,18-C), 169.22 (s, C=O-Acetate), 170.88 (s, 2,13-C); MS: $m/z=448$ (M^+); M_r : 438 (Dampfdruckosm.), ber. 448.5.

[5] U.-M. Billhardt, geplante Dissertation.

[6] **rac-13a**: $\text{Fp}=73\text{--}74^\circ\text{C}$ (Pentan); UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)=242\text{ nm}$ (21970); IR (KBr): 1752 (Enolacetat), 1735 cm^{-1} (Lacton); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1.09\text{--}1.66$ (m, 14 H, 9- bis 15-H), 1.23 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 2.17 (s, 3 H, COCH_3), 2.35, 2.65 (jeweils m, 2 H, 8-H), 3.49 (m, 1 H, 3-H), 3.99, 4.20 (jeweils m, 2 H, 16-H), 5.32 (m, 1 H, 4-H), 6.20 (m, 2 H, 5,6-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=16.42$ (q, CH_3), 20.99 (q, CH_3 -Acetat),

24.76, 25.23, 25.76, 26.03, 26.71, 27.12, 28.20, 28.79 (jeweils t, 8- bis 15-C), 38.59 (d, 3-C), 64.94 (t, 16-C), 114.91, 123.79, 130.94 (jeweils d, 4- bis 6-C), 152.21 (s, 7-C), 169.42 (s, C=O-Acetate), 174.25 (s, 2-C); MS: $m/z=308$ (M^+); M_r : 302 (Dampfdruckosm.), ber. 308.4.

[7] **rac-13b**: $\text{Fp}=43\text{--}44^\circ\text{C}$ (Pentan); UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)=241\text{ nm}$ (23493); IR (KBr): 1755, 1730 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1.11\text{--}1.62$ (m, 18 H, 9- bis 17-H), 1.23 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 2.16 (s, 3 H, COCH_3), 2.29, 2.61 (jeweils m, 2 H, 8-H), 3.49 (m, 1 H, 3-H), 4.04, 4.19 (jeweils m, 2 H, 18-H), 5.40 (m, 1 H, 4-H), 6.15 (m, 2 H, 5-, 6-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=17.29$ (q, CH_3), 21.01 (q, CH_3 -Acetat), 24.42, 25.48, 26.35, 26.57, 27.55, 27.80, 27.95, 28.20, 28.46 (jeweils t, 8- bis 17-C), 38.78 (d, 3-C), 64.41 (t, 18-C), 114.57, 123.16, 130.57 (jeweils d, 4- bis 6-C), 152.36 (s, 7-C), 169.45 (s, C=O-Acetate), 174.50 (s, 2-C); MS: $m/z=336$ (M^+); M_r : 335 (Dampfdruckosm.), ber. 336.5.

[8] **14**: $a=8.383(2)$, $b=9.096(3)$, $c=9.489(1)\text{ \AA}$, $\alpha=111.53(1)$, $\beta=111.85(2)$, $\gamma=93.44(3)^\circ$; $V=608.3\text{ \AA}^3$; triklin, PT, $Z=1$; $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_8$; $\rho_{\text{ber}}=1.225\text{ g/cm}^3$, 22°C ; Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer; $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung; Kugel bis $2\theta=47^\circ$; 1731 unabhängige Reflexe mit $I>0.2\sigma$; $R(F)=0.048$; $R_w=0.052$; SDP-Programm-System.

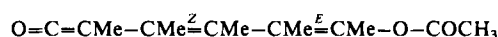
[9] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50829, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[10] **rac-13a**: $a=5.412(1)$, $b=17.300(4)$, $c=18.693(2)\text{ \AA}$; $\beta=92.02(1)^\circ$; $V=1749.1\text{ \AA}^3$ (-100°C); monoklin; $P2_1/n$; $Z=4$; $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$; $\rho_{\text{ber}}=1.171$ (-100°C), $\rho_{\text{exp}}=1.14$ (20°C) g/cm^3 ; R3-Diffraktometer (NiColet); $2\theta/\theta$ -Scan; $\text{MoK}\alpha$; -100°C ; 3163 [$F>\sigma(F)$] von 4230 unabhängigen Reflexen ($\theta_{\text{max}}=28^\circ$); $R_w=0.051$ [$W=1/\sigma^2(F)$]; G. M. Sheldrick: *SHELXTL, An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data*, Universität Göttingen 1983.

Addukte aus dem Keten (1E,3Z)-1,2,3,4,5-Pentamethyl-6-oxo-1,3,5-hexatrienylacetat

Von Gerhard Quinkert*, Uta-Maria Billhardt,
Erich F. Paulus, Jan W. Bats und Hartmut Fuess

Die Struktur von Addukten aus Dienylketenen und protischen Nucleophilen ist in Einzelfällen zweifelsfrei bestimmt worden: durch chemische Umwandlung in bekannte Verbindungen^[1], durch gezielte Synthese^[2] oder durch Röntgen-Strukturanalyse^[3]. Sonst wurde die Struktur aus den spektroskopischen Daten, welche für definierte Teilstrukturen anerkannt sind, abgeleitet. Wenn das lineare Addukt stark verzweigt ist, sind derartige spektroskopische Zuordnungen nur mit Vorsicht zu verwenden: so z. B. bei den Addukten aus der unter normalen Bedingungen kinetisch instabilen Titelverbindung



Nach Einwirkung von UV-Licht ($>340\text{ nm}$) auf cyclohexylaminhaltige Etherlösungen von *rac-1*^[4] isoliert man die beiden kristallinen Addukte *rac-2b*^[5] und *rac-3*^[6,7]. Mit den üblichen Daten verschiedener spektroskopischer Methoden läßt sich nicht einmal entscheiden, ob es sich bei den beiden Isomeren um 1,2-, 1,4- oder 1,6-Addukte handelt. *rac-2b* besteht in Lösung nach den NMR-Spektren aus zwei Rotameren^[8]. Aus den Ozonolyseprodukten^[9] geht hervor, daß es durch 1,2-Addition an die Titelverbindung entstanden ist. Die Einkristall-Strukturanalyse^[10,11] bestätigt diese Aussage und legt darüber hinaus die Ligandenorientierung an den CC-Doppelbindungen fest (siehe Abb. 1).

Welchen Einfluß die Methylgruppen auf die Konformationen haben, geht aus dem Vergleich der Kristallstruktu-

* Prof. Dr. G. Quinkert, Dipl.-Chem. U.-M. Billhardt
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50
Dr. E. F. Paulus, Hoechst AG, Frankfurt am Main
Prof. Dr. H. Fuess, Dr. J. W. Bats
Institut für Kristallographie, Universität Frankfurt