

tische Spezies zeigte allerdings ein breites, unaufgelöstes ESR-Signal bei $g = 2.01598$, was auf eine hohe Spindichte des ungepaarten Elektrons am Eisen hinweist^[8]. Das grüne Radikal war wochenlang beständig, wenn die Lösung vom Natrium ferngehalten wurde. Im Kontakt mit dem Metall schlug die Farbe nach ca. 15 h wieder nach gelb um und blieb nach 3 d noch unverändert.

Die ¹H-NMR-Spektren der neuen Spezies (siehe Tabelle 1) sind einfacher als die der Edukte **4a** und **4b**. Dies und die Zahl der ¹³C-NMR-Signale deuten auf eine Symmetrieebene hin. Die Zahl, die chemischen Verschiebungen und die Multiplizität der ¹³C-NMR-Signale können konsistent nur den 1,10- η^2 -Komplexen **6** zugeordnet werden. Insbesondere die Resonanzen der quartären olefinischen Atome C-1/C-10 bei 78.7/68.7 und der Tieffeldwert der Carbonyl-C-Atome bei $\delta = 237.6$ ^[9] beweisen eindeutig die Struktur als Tricarbonyl(η^2 -olefin)ferrate(-2) **6**. Alle Versuche, diese extrem sauerstoffempfindlichen, ionischen Komplexe kristallin zu isolieren, sind bisher gescheitert.

6a und **6b** sind die ersten spektroskopisch charakterisierten Verbindungen dieser Klasse. Die spärlichen Berichte über die Reduktion von Tricarbonyl(dien)eisen-Komplexen enthalten nur indirekte Hinweise anhand von Cyclovoltammetrie und Polarographie^[10]. Das Cyclovoltammogramm von **4a** zeigt zwei irreversible Reduktionsstufen bei -2.19 und -2.63 V (vs. SCE). Dies beweist das intermediäre Auftreten eines Radikalanions, wie es bei den Reduktionen mit Natrium beobachtet wurde.

Bemerkenswert erscheint, daß bei der Reduktion von **4** nur 1,10- η^2 -Komplexe **6** entstehen und nicht die weniger symmetrischen 2,3- η^2 -Isomere. Dies könnte auf eine besonders günstige Stabilisierung der symmetrischen Zwischenstufe **5** zurückzuführen sein. Die bekannte Reduktion von Fe(CO)₅ mit Natrium zum Dinatriumtetracarbonylferrat(-2)^[11] in Gegenwart von Benzophenon als Elektronentransfer-Katalysator^[12] findet so ihr Gegenstück in der Bildung von **6** aus **4**, wobei der Tetraenligand selbst als Elektronentransfer-Katalysator fungieren könnte.

Eingegangen am 2. April 1984 [Z 785]

Synthesestudien zur Ermittlung von Struktur und Konfiguration des Dolastatins 3**

Von Ulrich Schmidt* und Roland Utz

Professor Karl Schlögl zum 60. Geburtstag gewidmet

Dolastatin 3 aus *Dolabella auricularia* des Indischen Ozeans zeigt in vitro starke antineoplastische Wirkung (P-388-Leukämie-Zellen: ED₅₀ = $1 \cdot 10^{-4}$ bis $1 \cdot 10^{-7}$ µg/mL). Pettit et al.^[1], die etwa 1 mg Dolastatin 3 isolierten, schlugen anhand der Aminosäureanalyse und des Massenspektrums die Struktur **16** ohne Konfigurationsfestlegung vor. Die (S)-Konfiguration der Aminosäuren wurde vermutet; die umgekehrte „Ringrichtung“ (entsprechend **17**) wurde nicht ausgeschlossen, aber aus biogenetischen Betrachtungen als weniger wahrscheinlich bezeichnet. – Da der Naturstoff nur in sehr geringer Menge und schwierig zugänglich ist, werden sich Struktur und Konfiguration nur durch Vergleich mit einem Syntheseprodukt aufklären lassen, das auf eindeutigen Wege gewonnen ist.

Charakteristische Bausteine des Cyclopeptids sind zwei 2-(Aminoalkyl)-4-thiazolcarbonsäuren. Analoge Verbindungen mit (R)-Konfiguration haben Ireland et al. in Cyclopeptiden aus anderen niederen Meerestieren nachgewiesen^[2]. Da aus Thioamiden von optisch aktiven α -Acylaminosäuren racemische Thiazolderivate erhalten werden^[3], haben wir α -Acyloxysäuren wie **1** eingesetzt, deren Thioamide **4** mit Brombrenztraubensäure-ethylester optisch aktive Hydroxyalkylthiazolcarbonsäureester wie **6** und **7** ergeben (Schema 1). Diese Thiazolsynthese verläuft ohne Racemisierung: So entsteht aus [(1S,2S)-2-Methyl-1-thiocarbamoylbutyl]acetat („(2S,3S)-2-Acetoxy-3-methylvaleriansäurethioamid“) kein Thiazol mit (1R,2S)-konfigurierter Seitenkette.

Die Mitsunobu-Reaktion^[4] von **7** führt zum Azidoalkylthiazolcarbonsäureester **8**, der sich leicht zur Aminoverbindung **9** hydrieren läßt. Da die Einführung des Azids unter Inversion abläuft, die optisch aktiven Hydroxysäuren (Vorgänger von **1**) aber aus α -Aminosäuren unter Retention gebildet werden, gelangt man von natürlichen (S)-Aminosäuren zu (R)-Aminoalkyl-thiazolcarbonsäureestern. (R)-2-(1-Amino-3-cyanpropyl)-4-thiazolcarbonsäure-ethylester **9** ist so aus (S)-Glutaminsäure zugänglich.

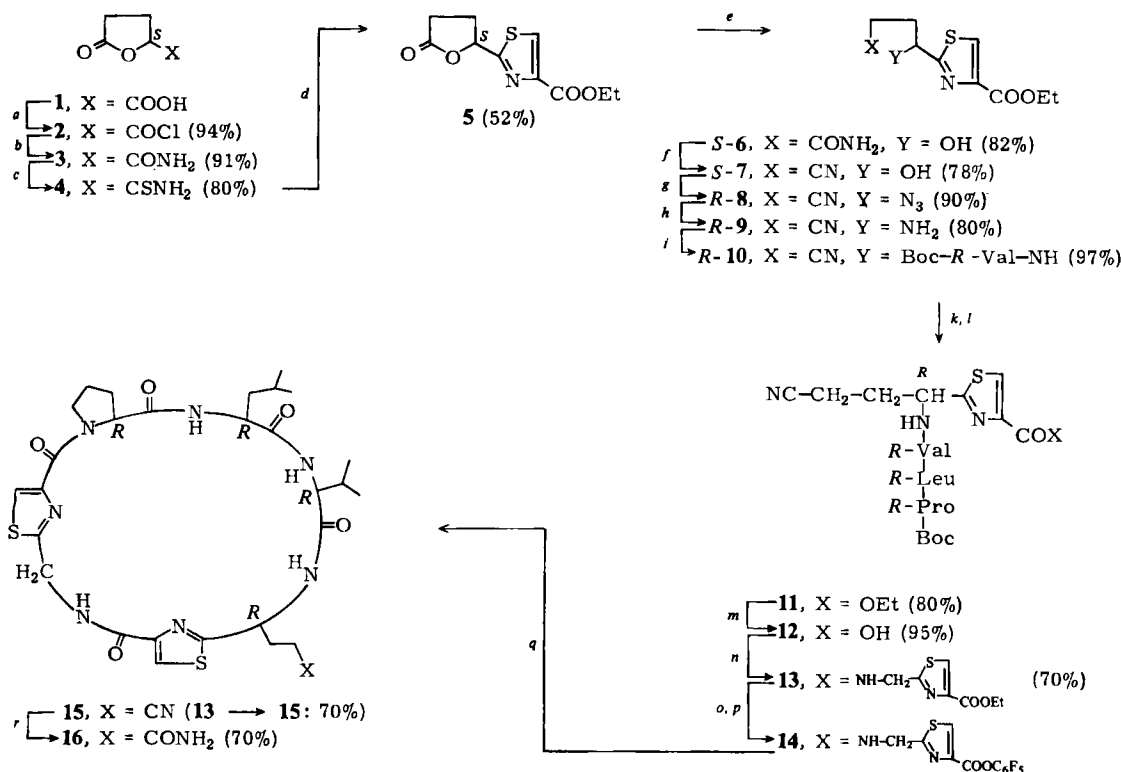
9 wird nach Schema 1 mit einem R-Val-Derivat zu **10** umgesetzt, an welches das Dipeptid Boc-R-Pro-R-Leu angebaut wird. Das so erhaltene **11** verknüpft man (nach Hydrolyse der Ethylestergruppe) mit 2-Aminomethyl-4-thiazolcarbonsäure-ethylester zu **13**. Der daraus hergestellte Pentafluorphenylester **14** diente als lineares Edukt für den Ringschluß. Die Cyclisierung gelang nach Abspaltung der Boc-Gruppe durch sehr langsames Einspritzen des Tris(trifluoracetats) von **14** in eine Lösung von Pyrrolidinopyridin (Molverhältnis 1:3) in alkoholhaltigem Dioxan bei 95°C (70% Ausbeute). Hydrolyse des Nitrils **15** zum Amid ergab ein Produkt **16**^[5], das mit Dolastatin 3 nicht identisch ist. Auch die Spektren^[6] der sieben anderen Diastereomere stimmen nicht mit den für Dolastatin 3 publizierten Daten überein.

* Prof. Dr. U. Schmidt, Dipl.-Chem. R. Utz

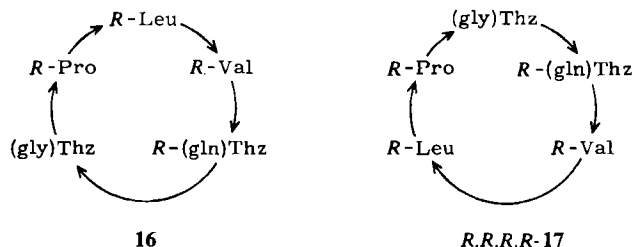
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

** Über Aminosäuren und Peptide, 47. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der BASF AG, vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Wir danken Prof. G. Jung für die Konfigurationsbestimmungen von Aminosäuren im Hydrolysat. – 46. Mitteilung: U. Schmidt, U. Schanbacher, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1205.

- [1] G. F. Emerson, L. Watts, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 131.
- [2] W. Weidemüller, K. Hafner, *Angew. Chem.* 85 (1973) 958; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 925.
- [3] a) A. Streitwieser, Jr.: *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*, Wiley, New York 1961, S. 290f; b) R. Zahradnik, J. Michl, J. Koutecký, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 29 (1964) 1932; c) R. Zahradnik, J. Michl, *ibid.* 30 (1965) 3529; d) F. Tomas, J. I. Fernandez-Alonso, *An. Quim.* 72 (1976) 122.
- [4] Vgl. T. A. Albright, P. Hoffmann, R. Hoffmann, C. P. Lilly, P. A. Dosh, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3396.
- [5] H. Butenschön, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1693.
- [6] R. Aumann, *J. Organomet. Chem.* 76 (1974) C32; J. Elzinga, H. Hogveen, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2383; B. R. Bonazza, C. P. Lilly, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2298.
- [7] Methode beschrieben bei: A. Minsky, A. Y. Meyer, M. Rabinovitz, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2475.
- [8] ESR-Untersuchung eines Tricarbonyl(olefin)eisen-Radikalanions, das durch Reduktion mit Kalium-Natrium-Legierung aus einem Tricarbonyl(dien)eisen-Komplex gebildet wurde: P. J. Krusic, J. San Filippo, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2645.
- [9] Vgl. M. H. Chisholm, S. Godolski, *Prog. Inorg. Chem.* 20 (1976) 299 ff.; G. C. Levy: *Topics in Carbon-13-NMR-Spectroscopy*, Vol. 2, Wiley, New York 1976, S. 294 ff.; L. J. Todd, J. R. Wilkinson, *J. Organomet. Chem.* 77 (1974) 1.
- [10] N. El Murr, M. Rivecci, P. Dixneuf, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 552; N. El Murr, M. Rivecci, E. Laviron, G. Deganello, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3339; L. I. Denisovich, I. A. Suskina, S. P. Gubin, *Nov. Polyogr., Tezisy Dokl. Vses. Soveshch. Polyogr.* 6 (1975) 133; *Chem. Abstr.* 86 (1977) 23505h; L. I. Denisovich, S. P. Gubin, *Usp. Khim.* 46 (1977) 50; *Russ. Chem. Rev.* 46 (1977) 27.
- [11] H. Behrens, R. Weber, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 281 (1955) 190.
- [12] J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 342.



Schema 1. a: SOCl_2 ; b: NH_3 ; c: Lawessons Reagents (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2 λ^5 , 4 λ^5 -diphosphetan-2,4-dithion); d: $\text{BrCH}_2\text{-CO-COOEt}$; e: NH_3 ; f: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Pyridin; g: HN_3 , Azodicarbonsäure-diethylester, Ph_3P ; h: Pd/H_2 ; i: Boc-R-Val-S- $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$; k: CF_3COOH ; l: Boc-R-Pro-R-Leu-OH, $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$; m: $\text{NaOH/H}_2\text{O}$; n: 2-Aminomethyl-4-thiazolcarbonsäure-ethylester, $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$; o: $\text{NaOH/H}_2\text{O}$; p: $\text{CF}_3\text{COOC}_6\text{F}_5$, Pyridin; q: CF_3COOH , 4-Pyrrolidinopyridin; r: H_2O_2 , NaOH , pH \approx 10.



Auf analogem Weg haben wir auch die acht Diastereomere mit inverser Anordnung der Aminosäuren im Ring (17) synthetisiert^[7]. Auch diese Verbindungen waren mit Dolastatin 3 nicht identisch. Die charakteristischen Unterschiede in den NMR-Spektren der insgesamt 16 Diastereomere und des Dolastatins 3 zeigten sich: 1. in abweichender chemischer Verschiebung und Kopplung der Amidprotonen; 2. in abweichender chemischer Verschiebung und Kopplung der beiden Methylenprotonen in 2-Position der einen Thiazoleinheit; 3. in stets größerer Differenz der chemischen Verschiebung der beiden 5-Thiazolprotonen und 4. in abweichender chemischer Verschiebung aller Methylenprotonen.

Die vorgeschlagene Struktur für Dolastatin 3 kann daher nicht zutreffen. Das beschriebene Synthesemuster zum Aufbau von 16 Isomeren der Strukturen 16 und 17 in guten Ausbeuten kann zur rationellen Herstellung weiterer Isomere mit abweichender Reihenfolge der Aminosäuren herangezogen werden.

Eingegangen am 15. Februar,
ergänzt am 6. Juni 1984 [Z 710]

[1] G. R. Pettit, Y. Kamano, P. Brown, D. Gust, M. Inoue, C. L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 905.

[2] J. E. Biskupiak, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2302.

[3] B. M. Dean, M. P. V. Mijović, J. Walker, *J. Chem. Soc.* 1961, 3394; Y. Seto, K. Torii, K. Bori, K. Inabata, S. Kuwata, H. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 47 (1974) 151.

[4] Übersicht: O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1; H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 2100.

[5] **16**: $[\alpha]_D^{20} -44.8$ ($c=0.11$, Methanol); TLC $R_F=0.16$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1); MS (hochaufgelöst): M_r (gef.) 660.2519 ($\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$), M_r (ber.) 660.2512; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=9.22$ (t, $J=6$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=10$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.12 (br. s, 1H), 6.0 (br. s, 1H), 5.62 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.23 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.44–1.82 (m, 12H), 0.93 (t, $J=7$ Hz, 6H), 0.65 (d, $J=6$ Hz, 3H), 0.46 (d, $J=6$ Hz, 3H).

[6] Die Spektren wurden in $5 \cdot 10^{-3}$ M Lösung gemessen. Konzentrationsvariation ergab keine signifikante Änderung.

[7] **R,R,R,R-17**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3/TMS): $\delta=9.35$ (t, $J=6$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.32 (br. s, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 4.97 (dd, $J=6.6$ u. 14.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=5.5$ u. 14.2 Hz, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.9–1.3 (m, 12H), 1.06 (m, 6H), 0.9 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.8 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

Überraschende Stabilität nucleophiler Cr^{III} -Alkylierungs- und -Allylierungsreagentien gegen Ethanol und Wasser**

Von Thomas Kauffmann*, Renate Abeln und Dorothea Wingbermühle

Kürzlich fanden wir, daß die Methylenmolybdän-Reagentien ClMo(O)=CH_2 und $\text{Cl}_2\text{Mo=CH}_2$ sogar in ethanol- und in wasserhaltigem Medium (70 bis 220 mol protisches

* Prof. Dr. T. Kauffmann, R. Abeln, D. Wingbermühle
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

** Übergangsmetallaktivierte organische Verbindungen, 17. Mitteilung.
Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 16. Mitteilung: [1b].