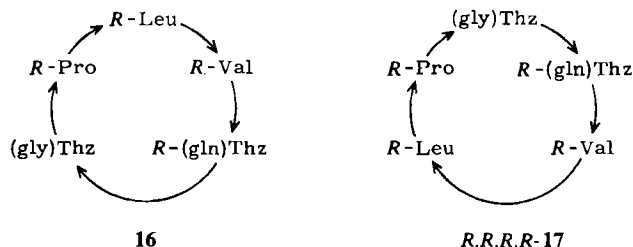


Schema 1. *a*: SOCl_2 ; *b*: NH_3 ; *c*: Lawessons Reagents (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2 λ^5 , 4 λ^5 -diphosphetan-2,4-dithion); *d*: $\text{BrCH}_2\text{-CO-COOEt}$; *e*: NH_3 ; *f*: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Pyridin; *g*: HN_3 , Azodicarbonsäure-diethylester, Ph_3P ; *h*: Pd/H_2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



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

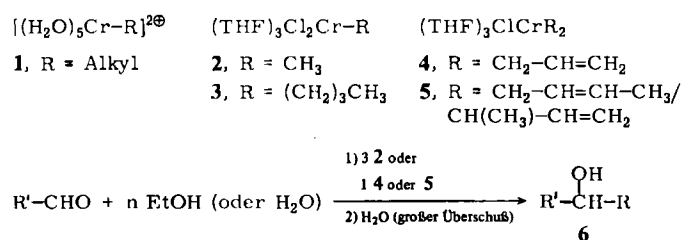
Kürzlich fanden wir, daß die Methylenmolybdän-Reagentien $\text{ClMo}(\text{O})=\text{CH}_2$ und $\text{Cl}_2\text{Mo}=\text{CH}_2$ sogar in ethanol- und in wasserhaltigem Medium (70 bis 220 mol protisches

* 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].

Lösungsmittel pro mol Mo=C-Verbindung) Carbonyle olefinieren^[1]; es fragte sich nun, ob es auch Alkylübergangsmetall-Verbindungen gibt, mit denen in alkohol- oder wasserhaltigem Medium Carbonyle alkyliert werden können^[2]. OH-Gruppen-inerte nucleophile Alkylierungsreagentien wären besonders für die Alkylierung von Hydroxyaldehyden und -ketonen interessant.

Die in Wasser bei Raumtemperatur stabilen Chrom(III)-Verbindungen **1**^[3] alkylieren Aldehyde nicht. Die Alkylchrom(III)-Reagentien **2** und **3**, die in Tetrahydrofuran (THF) Aldehyde alkylieren^[4], tun dies auch dann noch, wenn man Ethanol oder Wasser zusetzt. Wie eine Versuchsreihe mit Heptanal zeigt (Abb. 1), steigert der Zusatz von Ethanol oder Wasser sogar die alkylierende Wirkung der Methylverbindung **2**. Die besten Ausbeuten wurden bei Umsetzungen der Bisallylverbindung **4**^[5] mit Heptanal und Benzaldehyd in Gegenwart von Ethanol gefunden. Die Bis-2-butenyl-Verbindung **5** reagiert mit Ethanol im Molverhältnis 1:1 zu einer protolysebeständigen aktiveren Spezies.



Schema 1.

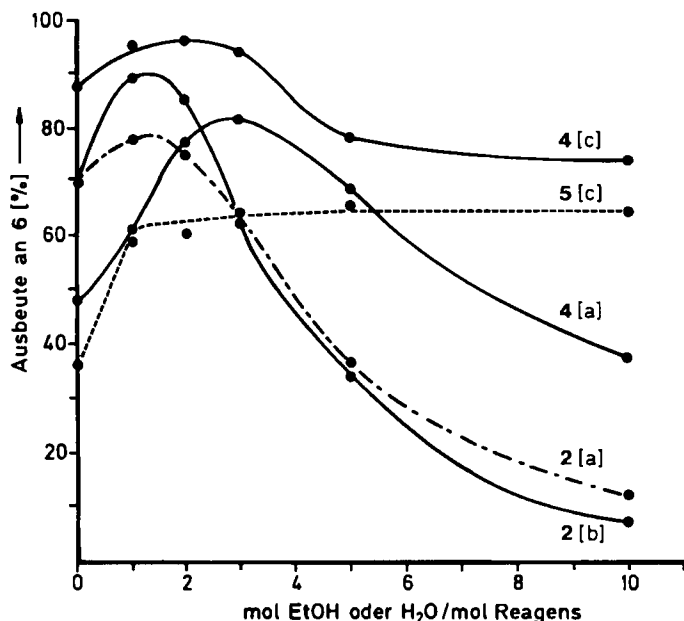
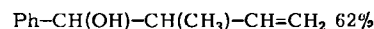
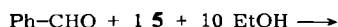
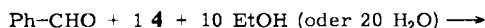
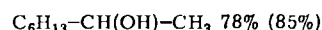
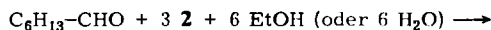


Abb. 1. Umsetzungen nach Schema 1 in THF. [a] Heptanal/EtOH bei -70°C der Reagenslösung zugesetzt und innerhalb von ca. 15 h auf 20°C erwärmt. [b] Heptanal/H₂O bei 0°C der Reagenslösung zugesetzt, dann wie bei [a] verfahren. [c] Wie bei [a] umgesetzt, aber mit Benzaldehyd statt Heptanal.

Die Umsetzungen (Abb. 1, Schema 2) zeigen, daß Aldehyde trotz eines 2- bis 10fachen Überschusses an protischem Lösungsmittel, bezogen auf Cr-Alkylreste (Allyl und 2-Butenyl = spezielles Alkyl), noch in hohem Maße alkyliert werden.

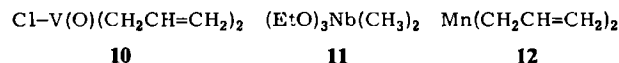
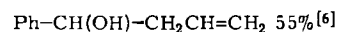
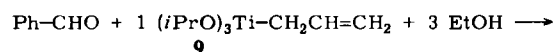
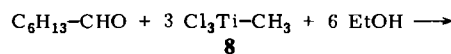


7 [5]

Schema 2.

Der Befund, daß bei Zugabe von 1-3 mol protischem Lösungsmittel die Ausbeute maximal ist (oder wie bei Reagens **5** erhöht und bei weiterer Zugabe des protischen Lösungsmittels konstant), deutet darauf hin, daß 1-3 Lösungsmittelmoleküle in die Ligandensphäre eines Reagensmoleküls ohne Spaltung der Cr-C-Bindung eingebaut werden. Hierbei dürften THF-Moleküle verdrängt oder Cr-Ligand-Cr-Brücken gesprengt werden. Triebkraft der Reaktion ist wahrscheinlich die Bildung einer stabileren Solvathülle.

Die Alkylierung von Heptanal in ethanolhaltigem Medium war auch mit den Ti^{IV}-Reagentien **8** und **9**^[5] möglich (Schema 3). Ethanol führte aber zu keiner Steigerung, sondern zur deutlichen Reduzierung der Ausbeute an Alkylierungsprodukt. Dennoch zeigen diese Experimente, daß auch die Spaltung einer Ti-Alkyl-Bindung durch alkoholische Gruppen im Vergleich zur Aldehydalkylierung überraschend langsam ist. Ähnliche Ergebnisse wurden mit den Reagentien **10-12**^[5] erzielt.



Schema 3.

Eingegangen am 7. Mai,
in veränderter Fassung am 22. Juni 1984 [Z 821]

[1] a) T. Kauffmann, P. Fiegenbaum, R. Wieschollek, *Angew. Chem.* 96 (1984) 500; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 531; b) T. Kauffmann, G. Kieper, *ibid.* 96 (1984) 502 bzw. 23 (1984) 532.

[2] In diesem Zusammenhang sei auf wasserstabile Alkylübergangsmetall-Komplexe hingewiesen: I. Feinstein-Jaffe, S. F. Pederson, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7176, zit. Lit.

[3] Vgl. A. Segnitz in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. 13/7, Thieme, Stuttgart 1975, S. 384.

[4] T. Kauffmann, A. Hamsen, C. Beirich, *Angew. Chem.* 94 (1982) 145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 144.

[5] Alle Alkylübergangsmetall-Reagentien wurden in situ hergestellt: **2** aus CrCl₃ und Methylolithium, **4** und **5** aus CrCl₃ und Allyl- bzw. 2-Butenylmagnesiumbromid, **8-12** analog aus TiCl₄, (iPrO)₃TiCl, V(O)Cl₃, (EtO)₃NbCl₂ bzw. MnCl₂. - **4** reagiert außer mit Aldehyden auch glatt mit Ketonen. Das aus **5** und Benzaldehyd erhaltene Produkt **7** ist ein *threo-erythro*-Gemisch (1:1.2): T. Kauffmann, C. Beirich, unveröffentlicht. - Zur Diastereoselektivität einer 2-Butenylchrom-Verbindung unbekannter Struktur (aus CrCl₃ und 2-Butenylbromid) siehe C. T. Buse, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1685.

[6] T. Kauffmann, C. Pahde, unveröffentlicht.