

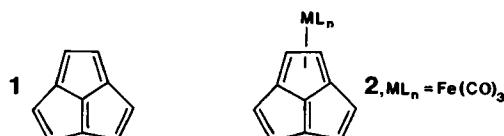
- [7] F. Straus, L. Kollek, W. Heyn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 63 (1930) 1868.
[8] V. L. Heasley, D. F. Shellhamer, L. E. Heasley, D. B. Yaeger, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4649.
[9] S. Uemura, H. Okazaki, M. Okano, S. Sawada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51 (1978) 1911.
[10] S. I. Miller, G. R. Ziegler, R. Wieleske, *Org. Synth. Coll. Vol. V* (1973) 921.
[11] G. Sturtz, C. Charrier, H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, 1707.
[12] G. S. Lewandos, J. W. Maki, J. P. Ginnebaugh, *Organometallics* 1 (1982) 1700.
[13] H. H. Inhoffen, W. Logemann, W. Hohlweg, A. Serini, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 71 (1938) 1024.
[14] C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 4092.
[15] F. B. Colton, US-Pat. 2725389 (29. November 1955) Searle; *Chem. Abstr.* 50 (1956) 9454e.
[16] G. Sauer, U. Eder, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, *Angew. Chem.* 87 (1975) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 417.
[17] H. Hofmeister, R. Wiechert, K. Annen, H. Laurent, H. Steinbeck, DBP 2546062 (10. Oktober 1975) Schering AG; *Chem. Abstr.* 87 (1977) 168265k.
[18] A. J. Van den Broek, C. Van Bokhoven, P. M. J. Hobbelen, J. Leemhuis, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 94 (1975) 35.
[19] H. B. Henbest, E. R. H. Jones, I. M. S. Walls, *J. Chem. Soc.* 1950, 3646.

Neuartige

Tricarbonyl(η^4 -dihydroacepentalen)eisen-Komplexe und Tricarbonyl-(η^2 -dihydroacepentalen)ferrate(-2)*

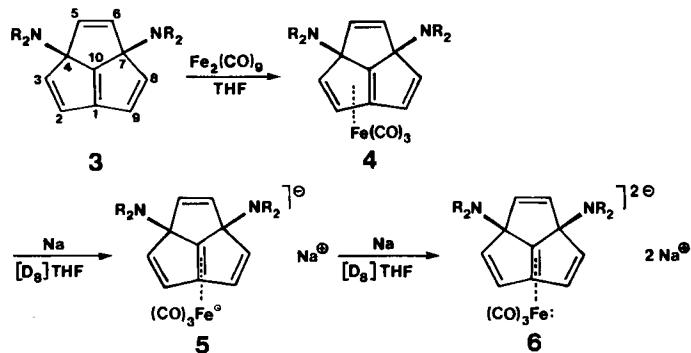
Von Holger Butenschön und Armin de Meijere*

Normalerweise extrem instabile und/oder reaktive cyclische Polyene wie Cyclobutadien und Pentalen sind als Übergangsmetall-Komplexe isolierbar^[1,2]. Bisher ist über die Anwendung dieses Prinzips auf Acepentalen **1** (Cyclopenta[cd]pentalen) nicht berichtet worden. Während für **1** vor langem ein Triplett-Grundzustand vorhergesagt wurde^[3], sollten Komplexe des Typs **2** Systeme mit geschlossenen Schalen sein^[4].



Da die 4,7-Bis(dialkylamino)tricyclo[5.2.1.0^{4,10}]decalin(10),2,5,8-tetraene (2a,6a-Bis(dialkylamino)-2a,6a-dihydroacepentalene) **3** aus 1,4,7-Trichlor- und 1,4,7-Tribrom-triquinacen und sekundären Aminen leicht zugänglich sind^[5], wurde getestet, ob die Verbindungen **3** komplexiert und anschließend defunktionalisiert werden könnten. Tatsächlich erhielt man Tricarbonyl(η^4 -dien)eisen-Komplexe **4** mit $Fe_2(CO)_9$ in Tetrahydrofuran (THF) als gelbe und orange Öle, isoliert durch Säulenchromatographie und vollständig charakterisiert durch IR-, Massen-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie (siehe Tabelle 1). Obwohl bisher nicht schlüssig bewiesen, ist die $Fe(CO)_3$ -Gruppe höchstwahrscheinlich *trans* zu den beiden Dialkylamino-

gruppen angeordnet. Die Komplexe **4** sind neue Verbindungen mit gekreuzt-konjugierten Trieneinheiten; ihre ¹H-NMR-Daten sind im Einklang mit denen der wenigen bekannten Beispiele^[6]. Die denkbare entartete metallotrope



a, $NR_2 = NEt_2$; **b**, $NR_2 =$ Piperidino; **c**, $NR_2 =$ 3,5-Dimethylpiperidino; **d**, $NR_2 =$ Morpholino; **e**, $NR_2 = NMe_2$

Umlagerung^[4] von **4** wurde an **4b** bis 150°C nicht beobachtet; oberhalb 150°C trat Zersetzung ein.

Tabelle 1. Dihydroacepentalen-Komplexe: Reaktionsbedingungen, Ausbeute, charakteristische Daten (δ_{TMS}).

4a: $3a + 7.5 Fe_2(CO)_9$, THF, 25°C, 3 d, 64%, hellgelbes Öl. – IR (Film): 3050, 2975, 2045 (CO), 1985 (CO), 1955 (CO), 1205, 1070, 760 cm^{-1} . – UV (THF): $\lambda_{max}(\lg \epsilon) = 238$ (sh, 3.982), 313 (4.011), 361 (3.807). – ¹ H-NMR (270 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.97$ (t, 6 H, 2'-H, ³ J(1',2') = 6.8 Hz), 1.05 (t, 6 H, 2''-H, ³ J(1',2'') = 7.2 Hz), 2.40–2.75 (m, 8 H, 1'-H, 1''-H), 3.70 (d, 1 H, 3-H, ³ J(2,3) = 3.1 Hz), 5.23 (d, 1 H, 2-H), 5.76 (d, 1 H, 6-H, ³ J(5,6) = 6.0 Hz), 5.93 (d, 1 H, 5-H), 6.51 (d, 1 H, 8-H, ³ J(8,9) = 5.5 Hz, AB-System), 6.56 (d, 1 H, 9-H). – ¹³ C-NMR (100.63 MHz, CDCl ₃): $\delta = 14.0$ (q, C-2', ¹ J(C,H) = 125.3 Hz), 14.8 (q, C-2'', ¹ J(C,H) = 125.3 Hz), 44.2 (t, C-1', ¹ J(C,H) = 131.0 Hz), 45.4 (t, C-1'', ¹ J(C,H) = 131.0 Hz), 77.0 (dd, C-2, ¹ J(C,H) = 177.7 Hz, ² J(C,H) = 4.1 Hz), 78.3 (s, C-4), 78.4 (dd, C-3, ¹ J(C,H) = 168.7 Hz, ² J(C,H) = 6.5 Hz), 83.5 (s, C-7), 88.6 (s, C-10), 116.1 (bs, C-1), 125.5 (dd, C-6, ¹ J(C,H) = 170.9 Hz, ² J(C,H) = 2.8 Hz), 137.0 (dd, C-5, ¹ J(C,H) = 167.1 Hz, ² J(C,H) = 2.6 Hz), 141.2 (d, C-8, ¹ J(C,H) = 164.2 Hz), 147.3 (d, C-9, ¹ J(C,H) = 164.9 Hz), 212.3 (s, CO). – MS (70 eV): m/z 410 (M^+ , 2%), 255 ($M^+ - 3CO - NEt_2 + H$, 100%)
4b: $3b + 5 Fe_2(CO)_9$, THF, 25°C, 1 d, 70%, hellgelbes Öl
4c: $3c + 5.5 Fe_2(CO)_9$, THF, 25°C, 1 d, 24%, orangefarbener Öl
4d: $3d + 7.5 Fe_2(CO)_9$, THF, 25°C, 3 d, 26%, gelbes Öl
4e: $3e + 5 Fe_2(CO)_9$, THF, 25°C, 3 d, 4% (nicht optimiert; Verluste bei der Säulenchromatographie), hellgelbes Öl
5b: grün, persistent. – ESR (9.236 GHz, $[D_6]THF$): $g = 2.01598$ (bs)
6a: gelb. – ¹ H-NMR (270 MHz, $[D_6]THF$): $\delta = 0.99$ (t, 12 H, 2'-H, ³ J(1',2') = 7.0 Hz), 2.73 (mc, 4 H, 1'-H, ² J(1',1'b) = -14.2 Hz), 3.38 (mc, 4 H, 1'-H), 4.70 (d, 3(8)-H, ³ J(3(8),2(9)) = 4.9 Hz), 5.97 (s, 5(6)-H), 6.11 (d, 2(9)-H). – ¹³ C-NMR (67.92 MHz, $[D_6]THF$): $\delta = 14.2$ (q, C-2', ¹ J(C,H) = 124.1 Hz), 43.7 (t, C-1', ¹ J(C,H) = 133.7 Hz), 68.7 (bs, C-10), 78.7 (bs, C-1), 86.6 (bs, C-4(7)), 122.3 (dd, C-5(6), ¹ J(C,H) = 158.8 Hz, ² J(C,H) = 4.4 Hz), 136.8 (d, C-2(9), ¹ J(C,H) = 160.2 Hz), 142.8 (C-3(8), ¹ J(C,H) = 160.1 Hz), 237.6 (s, CO)
6b: gelb. – ¹ H-NMR (80 MHz, $[D_6]THF$): $\delta = 1.20$ –1.60 (m, 2'-H, 3'-H), 2.10–3.20 (m, 1'-H), 4.72 (d, 3(8)-H, ³ J(2(9),3(8)) = 4.8 Hz), 5.90 (s, 5(6)-H), 6.16 (d, 2(9)-H)

Um einen Austritt der Dialkylaminogruppen zu ermöglichen, wurden die Komplexe **4a** und **4b** unter NMR-Kontrolle mit Natrium reduziert^[7]. In beiden Fällen änderte sich die gelbe Farbe innerhalb 3 h zu einem tiefen Grün, und auf dieser Stufe waren keine NMR-Signale registriert. Die so aus **4b** erzeugte, offensichtlich paramagne-

[*] Prof. Dr. A. de Meijere, Dr. H. Butenschön
Institut für Organische Chemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

[**] Diese Arbeit wurde durch die Stiftung Volkswagenwerk, den Fonds der Chemischen Industrie sowie die Firmen Hoechst AG und BASF AG unterstützt. H. B. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Stipendium.

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 ^{13}C -NMR-Signale deuten auf eine Symmetrieebene hin. Die Zahl, die chemischen Verschiebungen und die Multiplizität der ^{13}C -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 Radikalaniions, 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 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 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]

- [1] G. F. Emerson, L. Watts, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 131.
- [2] W. Weidmüller, 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. Zahradník, J. Michl, J. Koutecký, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **29** (1964) 1932; c) R. Zahradník, 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. Lillya, P. A. Dobosh, *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. Hogenveen, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2383; B. R. Bonazza, C. P. Lillya, *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-Radikalaniions, 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. Godelski, *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. Polyarogr., Tezisy Dokl. Vses. Soveshch. Polyarogr.* **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.

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 ($\text{P-388-Leukämie-Zellen: ED}_{50} = 1 \cdot 10^{-4}$ bis $1 \cdot 10^{-7}$ $\mu\text{g}/\text{mL}$). 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 eindeutigem 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 [(1*S*,2*S*)-2-Methyl-1-thiocarbamoylbutyl]acetat (,(2*S*,3*S*)-2-Acetoxy-3-methylvaleriansäurethioamid“) kein Thiazol mit (1*R*,2*S*)-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-thiazolcarbonsäure-estern. (*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.