

vor, daß die aneinandergrenzenden Sektoren zueinander äquivalent sind, ihre Polarisierbarkeits-Tensoren aber zu einander um 90° gedreht sind.

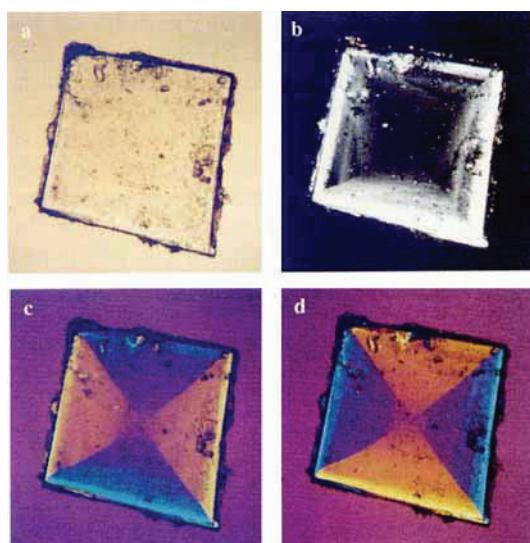


Abb. 3. Ansicht eines $\text{Br}\cdot\text{Br}$ -Kristalls mit 15% $\text{Br}\cdot\text{CH}_3$ (Größe $2.0 \times 2.0 \times 0.08$ mm) betrachtet entlang [001]. Der Kristall ist so ausgerichtet, daß zwischen den gekreuzten Polarisationsfiltern eine maximale Menge an Licht durchgelassen wird. Die Kristallkanten liegen in der Nähe von [100] und [010]. a)-c) entsprechen a)-c) in Abb. 2, d) wie c), aber das Violett-Filter um 45° im Uhrzeigersinn zur Vertikalen gedreht. Auffällig sind ein Anstieg der Doppelbrechung vom Mittelpunkt zum Rand (b-d), die leichten Wellenform der Sektorgrenzen (c, d) und der Farbwechsel zwischen c) und d).

Die Doppelbrechung in den einzelnen Sektoren wird durch unsymmetrischen Einbau von $\text{Br}\cdot\text{CH}_3$ -Molekülen verursacht^[12]. Die Wachstumszentren, die diesen selektiven Einbau bestimmen, sind – entsprechend den äußeren Kanten des Kristalls – von Sektor zu Sektor um jeweils 90° gedreht. *Die lokale Doppelbrechung eines Wirkstoffs, der eine geringe Menge einer Verunreinigung enthält, liefert somit einen permanenten optischen Nachweis für die Orientierung seiner Wachstumszentren*^[13]. Der $\text{Br}\cdot\text{Br}$ -Kristall von Abbildung 3 hat seinen Keimpunkt eindeutig an der Stelle, an der sich die Sektoren treffen, und der Kristall ist von dort in beide Richtungen entlang der a- und b-Achsen des tetragonalen Gitters gewachsen.

Wir haben viele Kristalle von X·Y-Verbindungen sowohl in reiner Form als auch in Form von Mischkristallen untersucht. Bei einigen Kombinationen ist die molekulare Erkennung, mit der während des Kristallwachstums X von Y unterschieden wird, sehr ausgeprägt, in anderen Fällen ist sie dagegen nur schwach. Die Doppelbrechungsmuster sind sehr unterschiedlich und liefern viele Informationen über das Wachstumsstadium des Kristalls. Für ein umfassendes Verständnis der Selektivität der Wachstumszentren sind gründliche Röntgenbeugungsexperimente wie die von Vaida et al.^[2] notwendig. Die optische Mikroskopie ist dagegen viel einfacher und empfindlicher zum Studium bestimmter Phänomene, z. B. der multiplen Keimbildung und der Keimbildung außerhalb des Zentrums, sowie für die Bestimmung der Wachstumsrichtung. Die optische Mikroskopie wird zur vergleichenden Betrachtung vieler verschiedener Kristalle, zur Katalogisierung ihres Wachstumsmusters und zur Identifizierung von Domänen, die für Röntgenbeugungsexperimente interessant sind, unerlässlich sein^[14].

Eingegangen am 10. Oktober 1988 [Z 2999]

- [1] L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Topics in Stereochemistry* 16 (1986) 1.
- [2] M. Vaida, L. J. W. Shimon, Y. Weisinger-Lewin, F. Frolow, M. Lahav, L. Leiserowitz, R. K. McMullan, *Science (Washington)* 241 (1988) 1475.
- [3] Für eine genauere Beschreibung siehe: N. H. Hartshorne, A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope*, Arnold, London 1970, S. 274-298.
- [4] I. Newton: *Opticks*, Dover, New York 1979, S. 233.
- [5] Die Brom- und die Methylgruppe haben effektive van-der-Waals-Radien von 1.9 bzw. 2.0 Å.
- [6] Das Symbol $\cdot\cdot$ steht für $-(\text{CH}_2)_{10}(\text{CO})\text{O}-\text{O}(\text{CO})(\text{CH}_2)_{10}\cdot\cdot$.
- [7] Die Züchtung der Kristalle erfolgt durch Lösen der Substanzen in einer minimalen Menge an Dichlormethan, Zugabe einer größeren Menge an Hexan/Essigester (2:1) und langsames Verdampfen des Lösungsmittels aus Flaschen, die mit durchbohrten Polyethylenstopfen verschlossen waren. Bei den Mischkristallen zeigten NMR-Spektren von Lösungen einzelner Einkristalle in CDCl_3 , daß die Zusammensetzung der Kristalle näherungsweise der der Lösung entsprach, aus der sie kristallisiert wurden. Wir danken Prof. J. Longi vom Institut für Geologie und Geophysik der Yale Universität dafür, daß wir sein Polarisationsmikroskop verwenden durften.
- [8] J. M. McBride, S. B. Bertman, D. Z. Cioffi, B. E. Segmuller, B. A. Weber, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Nonlinear Opt.* 161 (1988) 1.
- [9] Für $\text{Br}\cdot\cdot\text{CH}_3$ gilt: $a = 5.445(7)$, $b = 5.456(7)$, $c = 85.6(2)$ bei 25°C ; für $\text{Br}\cdot\cdot\text{Br}$ gilt: $a = b = 5.441(1)$, $c = 85.51(4)$ bei 25°C .
- [10] Die Größe der Doppelbrechung ist geringer als man für eine perfekt angeordnete alternierende Struktur erwarten sollte. Diese Abweichung wird derzeit mit optischen und Röntgenbeugungsmethoden untersucht.
- [11] Die Polarisationsebene wird in dünnen Kristallen um weniger als 1° gedreht [8].
- [12] Diese Schlussfolgerung konnte inzwischen durch Röntgenbeugung bestätigt werden. Ein zusätzlicher Hinweis auf Asymmetrie ergibt sich aus der Richtung der Polarisierbarkeitsmaxima in Abb. 3. Diese liegen nicht entlang der Zellachsen, die ihrerseits parallel zu den Kristallkanten verlaufen.
- [13] Dieses Phänomen ist kürzlich an Granaten und anderen Mineralien beobachtet worden: F. Allen, P. R. Busek, *Am. Mineral.* 73 (1988) 568. Wir danken Dr. Allen für einen Vorabdruck dieser Veröffentlichung sowie für anregende Diskussionen.
- [14] Zur vollständigen Charakterisierung richtungsabhängiger Unterschiede sind selbstverständlich Beugungsexperimente erforderlich, aber durch die Genauigkeit, mit der sich die Polarisierbarkeit eines Kristalls durch Addition der Bindungspolarisierbarkeiten voraussagen läßt, wird die Messung von Phasenverschiebungen auch quantitativ wertvoll (siehe [3], S. 152-157).

Totalsynthese des Antitumor-Antibioticums WF-3161**

Von Ulrich Schmidt*, Ulrich Beutler und Albrecht Lieberknecht

Über die Isolierung, biologische Aktivität und Strukturaufklärung von WF-3161 1 wurde 1983 berichtet^[1]. Die Konfiguration der Aminosäuren und die Konformation des Cyclopeptids in Lösung haben Rich et al. bestimmt^[2]. Der Wirkstoff 1 gehört zur Gruppe der biologisch hoch aktiven Cyclotetrapeptide Chlamydocin^[3] 2, HC-Toxine I^[4] 3, II^[5] 4, III^[6] 5, Cyl-1^[7] 6 und Cyl-2^[8] 7, die als charakteristischen Baustein (2S,9S)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodecansäure (Aoe) und eine (R)-Aminosäure enthalten. 3-7 sind Phytotoxine, 1 und 2 gehören zu den in vitro stärksten Cytostatica, wobei WF-3161 1 die biologisch aktiveren Verbindungen ist. Seine hohe cancerostatische Aktivität und die Schwierigkeit des Aufbaus der (S)-Pip-(S,S)-Aoe-Sequenz haben uns zur Synthese stimuliert (Pip = Pipericidin-2-carbonsäure).

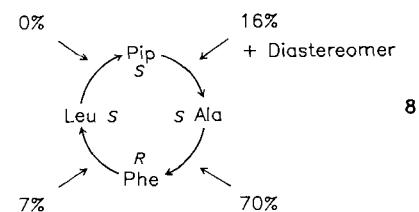
[*] Prof. Dr. U. Schmidt, Dipl.-Chem. U. Beutler, Dr. A. Lieberknecht
Institut für Organische Chemie,
Biochemie und Isotopenforschung der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

[**] Über Aminosäuren und Peptide, 69. Mitteilung; Cyclopeptide, 16. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der BASF AG, vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. – 68. und 15. Mitteilung: U. Schmidt, M. Kröner, H. Griesser, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4407.

- 1 cyclo(-(R)-Phe-(S)-Leu-(S)-Pip-(2S,9S)-Aoe-) (WF-3161)
- 2 cyclo(-Aib-(S)-Phe-(R)-Pro-(2S,9S)-Aoe-)
- 3 cyclo(-(R)-Pro-(S)-Ala-(R)-Ala-(2S,9S)-Aoe-)
- 4 cyclo(-Pro-Ala-Gly-Aoe-)
- 5 cyclo(-trans-3-HyPro-Ala-Ala-Aoe-)
- 6 cyclo(-(R)-OMeTyr-(S)-Ile-(S)-Pro-(2S,9S)-Aoe-)
- 7 cyclo(-(R)-OMeTyr-(S)-Ile-(S)-Pip-(2S,9S)-Aoe-)

Zwei stereoselektive Totalsynthesen in der Gruppe der Aoe enthaltenden Cyclotetrapeptide sind beschrieben: 1. Beim Aufbau^[9] des Chlamydocins **2** hat man die stereogenen Zentren von Aoe durch eine enantioselektive Hydrierung (Position 2) und aus L-Weinsäure (Position 9) erzeugt. 2. Bei der Synthese des HC-Toxins I **3**^[10] wurde (S,S)-Aoe durch Alkylierung eines chiralen Glycinderivates hergestellt; das stereogene Zentrum in Position 9 wurde mit kinetischer Steuerung bei der Sharpless-Oxidation erhalten. – Die letzte Methode ist auch zur Chlamydocinsynthese^[11] benutzt worden. Man ging dabei von racemischer 2-Amino-9-decensäure aus.

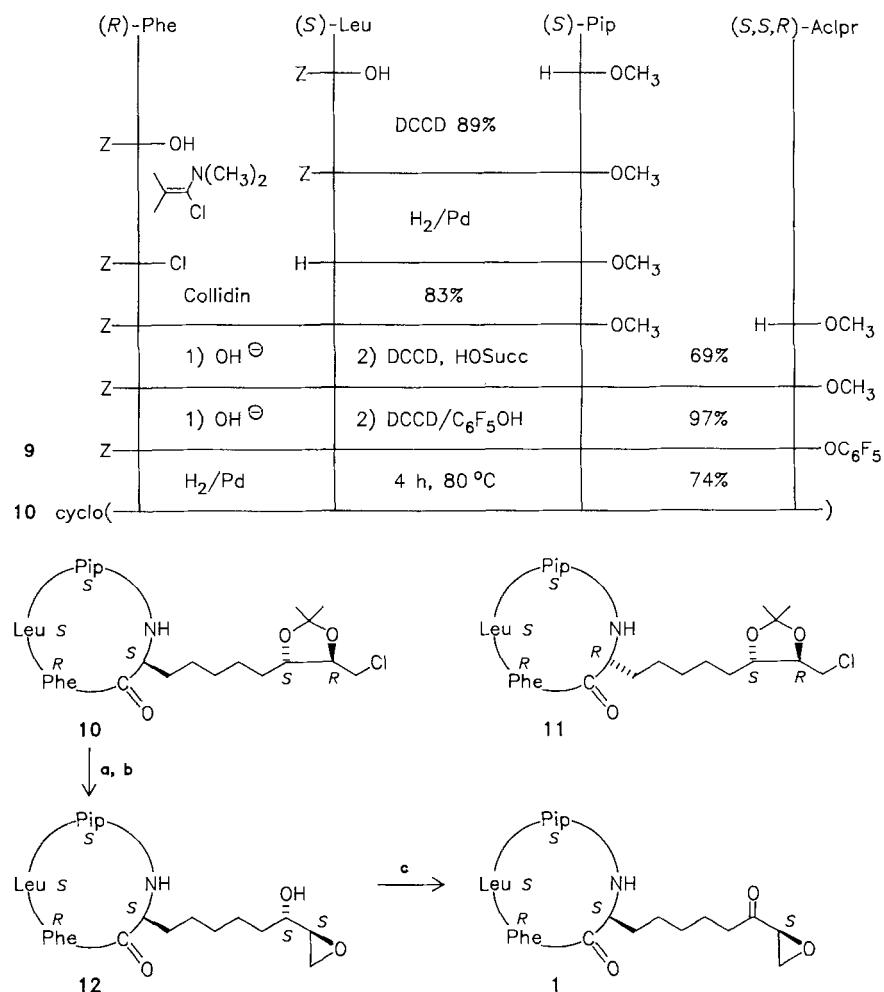
Die Methode der Wahl zur Cyclisierung von Tetrapeptiden ist die katalytische Hydrierung eines Benzyloxycarbonyl-tetrapeptid-pentafluorphenylesters. Bei der Synthese des Chlamydocins **2** konnte der Ring mit einer Ausbeute von 95% geschlossen werden^[9]. Entscheidend ist jedoch die richtige Auswahl der Verknüpfungsstelle. Wir haben deshalb zunächst Modellringschlüsse zum Aufbau von cyclo(-(R)-Phe-(S)-Leu-(S)-Pip-(S)-Ala-) **8** durchgeführt; diese Verbindung enthält (S)-Ala anstelle von (S,S)-Aoe (Schema 1).



Schema 1. Ringschlußausbeuten am Modell-Cyclotetrapeptid **8** in Abhängigkeit von der Verknüpfungsstelle.

Wie wir fanden (Schema 1), ergibt nur der Ringschluß unter *N*-Acylierung des Phenylalanins eine hohe Ausbeute an **8**. Bei der Synthese von WF-3161 **1** muß also die Carboxygruppe von Aoe aktiviert werden. Der Ringschluß zum Chlamydocin erforderte dagegen eine Acylierung der Stickstofffunktion dieser Aminosäure.

Als Synthon für Aoe wurde 8,9-*O*-Isopropyliden-geschützte (2S,8S,9R)-2-Amino-10-chlor-8,9-dihydroxydecanäure eingesetzt, deren stereoselektiver Aufbau im Rahmen der Chlamydocinsynthese entwickelt wurde^[9]. Das Edukt für den Ringschluß – der Tetrapeptid-pentafluorphenylester **9** – wurde nach Schema 2 hergestellt. Die Cyclisierung bei der katalytischen Hydrierung unter Verdünnungsbedingungen bei 80°C ergab 74% Cyclopeptid **10** neben 12% eines Ringdiastereomers **11**, das sich durch Mitteldruckchromatographie leicht abtrennen ließ. Dieses Isomer entsteht nahezu ausschließlich, wenn die Bildung



Schema 2. (S,S,R)-Aclpr = 8,9-*O*-Isopropyliden-geschützte (2S,8S,9R)-2-Amino-10-chlor-8,9-dihydroxydecanäure. a: Oxalsäure/Dioxan/H₂O, 80°C, 12 h; b: K₂CO₃/CH₃OH, RT, 4 h; c: DCCD/DMSO/Dichloressigsäure.

des Pentafluorphenylesters **9** mit 4-(Dimethylamino)pyridin katalysiert wird.

Dabei findet offenbar Inversion in α -Stellung des α -Aminodecansäurederivates statt. Beim Ringschluß – der ja auch durch 4-Pyrrolidinopyridin katalysiert wird – tritt diese Konfigurationsumkehr dagegen weitgehend zurück, da sich der konfigurationsstabile Ring sehr schnell schließt^[12]. Hydrolyse der Isopropylidenverbindung **10** und Epoxidbildung ergaben **12**, das mit DMSO/DCCD zum Epoxyketon **1** reagiert. NMR-Spektrum, Massenspektrum und α_D^{20} -Wert waren mit denen des Naturstoffs identisch.

Eingegangen am 10. Oktober 1988 [Z 3000]

- [1] K. Umehara, K. Nakahara, S. Kiyoto, M. Iwami, M. Okamoto, H. Tanaka, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* 36 (1983) 478.
- [2] M. Kawai, R. S. Pottorf, D. H. Rich, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 2409.
- [3] A. Closse, R. Huguenin, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 533.
- [4] M. Kawai, D. H. Rich, J. D. Walton, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 111 (1983) 398.
- [5] S.-D. Kim, H. W. Knoche, L. D. Dunkle, D. A. McCrery, K. B. Tomer, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 969.
- [6] S. P. Tanis, B. A. Horenstein, R. P. Scheffer, J. B. Rasmussen, *Heterocycles* 24 (1986) 3423.
- [7] S. Takayama, A. Isogai, M. Nakata, H. Suzuki, A. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.* 48 (1984) 839.
- [8] A. Hirota, A. Suzuki, K. Aizawa, S. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* 37 (1973) 955.
- [9] U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, F. Bartkowiak, *Angew. Chem.* 96 (1984) 310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 318.
- [10] R. Jacquier, R. Lazaro, H. Raniriseheno, P. Viallefond, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4735.
- [11] M. Kawai, J. H. Gardner, D. H. Rich, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1877.
- [12] Versuche zur Isomerisierung des Cyclopeptids **10** durch stundenlanges Erwärmen auf 80 °C mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en oder 4-Pyrrolidinopyridin verliefen negativ.

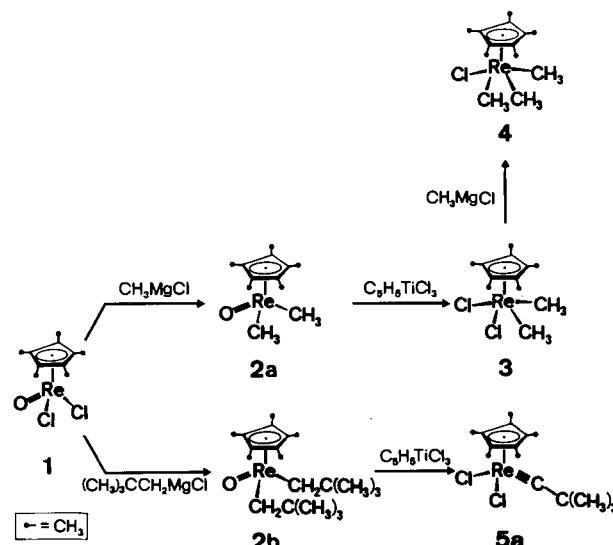
Alkyl- und Alkylidin-Komplexe des Rheniums**

Von Josef K. Felixberger, Paul Kiprof,
Eberhardt Herdtweck, Wolfgang A. Herrmann*,
Ralf Jakobi und Philipp Gütlich*

Wegen der Vielfalt seiner Oxidationsstufen ermöglicht das Element Rhenium die Fixierung zahlreicher Ligandentypen in stabilen Komplexen, und auch die katalytische Wirksamkeit einiger Rhenium-Komplexe gründet sich auf den leicht zu bewerkstelligenden reversiblen Wechsel der Oxidationsstufe des Metalls^[11]. Während Methylrhenium(VII)-oxid CH_3ReO_3 ^[2] ein wirksamer Katalysator für die Metathese funktionalisierter Olefine ist^[3], eignen sich der sterisch weniger gut zugängliche d^0 -Re^{VII}-Komplex ($\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$) ReO_3 und insbesondere sein reduziertes Derivat **1** (d^2 -Re^V) zur Gewinnung stabiler Modellverbindungen für solche Reaktionen. Wir berichten nun über schrittweise Alkylierungs- und Halogenierungsreaktionen (die sich sinn-

gemäß auch für andere Organometalloide anbieten), mit denen neue Alkylidin-Komplexe des Rheniums in hohen Oxidationsstufen erhalten werden.

Das Oxodichlorid **1** läßt sich nach Schema 1 mit Methylmagnesiumchlorid übersichtlich in das bekannte Dimethyl-Derivat **2a**^[1] überführen (75% Ausbeute). Die ReO-Gruppe wird dabei nicht methyliert. Über den Umweg einer Chlorierung eröffnet sich ohne Änderung der Metall-Oxidationsstufe die Möglichkeit zur Herstellung von Alkyl(halogen)-Derivaten. So reagiert das oxophile Chlorierungsmittel Trichloro(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV) mit **2a** zunächst zum isolierbaren *Dimethyl*-Zwischenprodukt **3**, das sich selektiv zum anderweitig nicht zugänglichen *Trimethyl*-Derivat **4** methylieren läßt (Schema 1). Die analoge *Tetramethyl*-Verbindung ist in einer weiteren Grignardierungsstufe zwar erhältlich, kann aber einfacher aus ($\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$) ReCl_4 durch erschöpfende Methylierung gewonnen werden^[4]. Somit ist jetzt die komplette Verbindungsreihe ($\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$) $\text{Re}(\text{CH}_3)_n\text{Cl}_{4-n}$ (n = 0...4) verfügbar.



Schema 1.

Die hier beschriebene Alkylierung und Chlorierung von **1** bzw. **2** kann zwar grundsätzlich auf höhere Alkyl-Derivate übertragen werden, doch sind spontane Folgereaktionen nicht ausgeschlossen. Ein Beispiel mit interessanten präparativen Konsequenzen liefert das Neopentyl-Derivat **2b**: Nach dem beabsichtigten Sauerstoff/Chlor-Austausch mit dem Organotitan(IV)-Reagens wird das Metall bei gleichzeitiger Abspaltung von Neopentan (GC/MS- und ¹H-NMR-Nachweis) oxidiert. Als isolierbares Endprodukt erhält man nach Schema 1 in 65% Ausbeute den blauen, paramagnetischen Alkylidin-Komplex **5a** (Re^V), dessen Identität elementaranalytisch, dampfdruckosmometrisch, massenspektrometrisch und ESR-spektroskopisch gesichert ist. Das ESR-Spektrum von **5a** (Toluol-Lösung) mit seinem Sextett-Signalmuster ($I = 5/2$; $^{185}\text{Re}/^{187}\text{Re}$, $\langle g \rangle = 2.050$, $\langle A \rangle = 233 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$; **5b**, $\langle g \rangle = 2.074$, $\langle A \rangle = 196 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$; **5c**, $\langle g \rangle = 2.104$) entspricht der Erwartung für ein d^1 -Spinsystem von hexavalentem Rhenium. Das ESR-Spektrum von **5c** – nicht von **5a** und **5b** – zeigt ein Singulett. Offenbar koppelt in diesem Komplex das ungepaarte Elektron *nicht* mit dem Rheniumatom. Der paramagnetische Charakter von **5a** wird durch eine magnetische Messung bestätigt. Der Komplex befolgt nicht nur näherungsweise das Curie-Gesetz (Abb. 1a), sondern kommt mit einem effektiven magnetischen Moment von ca. 1.65 B.M. dem theoretischen Wert eines d^1 -Systems von 1.73

[*] Prof. Dr. W. A. Herrmann, J. K. Felixberger, P. Kiprof,
Dr. E. Herdtweck

Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

Prof. Dr. P. Gütlich, R. Jakobi
Institut für Anorganische Chemie und Analytische Chemie
der Universität
Staudinger-Weg 9, D-6500 Mainz

[**] Mehrfachbindungen zwischen Hauptgruppenelementen und Übergangsmetallen, 63. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Merck'schen Stiftung für Kunst und Wissenschaft e.V. (Stipendium für J. K. F.), vom Fonds der Chemischen Industrie und der Degussa AG gefördert. – 62. Mitteilung: W. A. Herrmann, R. A. Fischer, E. Herdtweck, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.