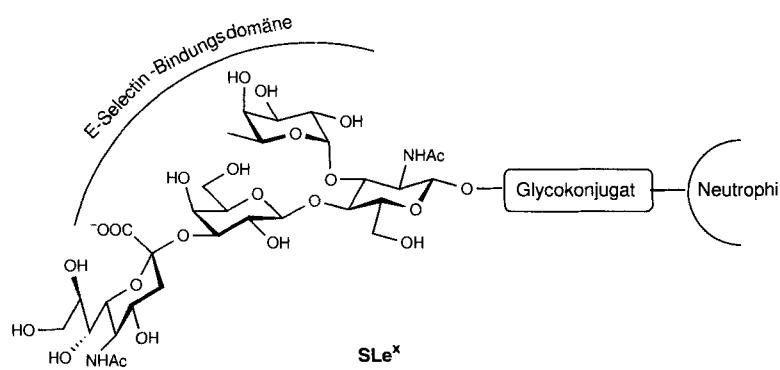


Synthese von Fucopeptiden als Sialyl-Lewis^x-Mimetica**

Shih-Hsiung Wu, Makoto Shimazaki, Chun-Cheng Lin, Lei Qiao, Wilna J. Moree, Gabriele Weitz-Schmidt und Chi-Huey Wong*

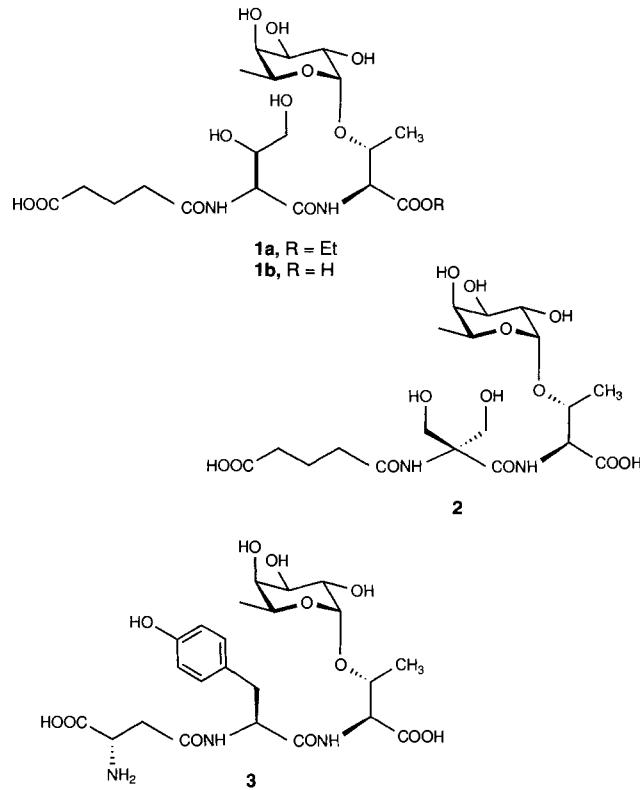
Die Ca^{2+} -abhängige Wechselwirkung zwischen E-Selectin in Endothelzellen und Sialyl-Lewis^x (SLe^x) von Neutrophilen ist eine entscheidende Kohlenhydrat-Protein-Erkennung in der frühen Phase nach Gewebeverletzungen und führt zu akuten oder chronischen Entzündungen^[1]. Die Expression von E-Selectin wird als Reaktion auf Entzündungsfaktoren wie Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-1 β , Leukotrien B₄, Neurotoxine und Endotoxine induziert, während SLe^x ein Bestandteil



von Glycoproteinen und/oder Glycolipiden auf der Oberfläche der Neutrophile ist. Die Unterdrückung der Wechselwirkung zwischen SLe^x und E-Selectin wird als ein effizienter Weg zur Behandlung von Entzündungskrankheiten betrachtet, die von Neutrophilen vermittelt werden^[2]. SLe^x ist als Entzündungshemmer vorgeschlagen worden. Das Tetrasaccharid kann allerdings nur bei akuten Symptomen angewendet werden, da es im Blut instabil und bei oraler Applikation inaktiv ist. Außerdem ist es grundsätzlich schwierig, Tetrasaccharide in großem Maßstab zu synthetisieren. Es ist deshalb von großem Interesse, Oligosaccharid-Mimetica zu entwickeln, die stabiler und aktiver sind, eine höhere Bioverfügbarkeit aufweisen und leichter hergestellt werden können.

Die Konformation von SLe^x in Lösung^[3] und die dreidimensionale Struktur des humanen E-Selectins^[4] sind bekannt. Auch die für die Erkennung durch E-Selectin entscheidenden Strukturmerkmale von SLe^x wurden bestimmt^[5]. Wesentlich sind der L-Fucose-, der D-Galactose- (Gal) und der Sialinsäurerest von SLe^x , während die Funktion der N-Acetylglucosamineinheit nur darin besteht, L-Fucose und Sialylgalactose zu verbinden. Sechs funktionelle Gruppen des SLe^x -Moleküls, die 2-, 3- und 4-Hydroxygruppen von L-Fucose, die 4- und 6-Hydroxygruppen von

Galactose und die Carboxylatgruppe der Sialinsäure, sind für die Erkennung von E-Selectin notwendig. Verbindungen, die diese funktionellen Gruppen in einer räumlichen Anordnung enthalten, die der der aktiven Konformation von SLe^x entspricht, wurden bereits entworfen und synthetisiert^[6]. Zwei davon weisen in Bindungsstudien mit E-Selectin ähnliche Aktivitäten wie SLe^x auf^[6d]. So weist das C-verknüpfte Fucopeptid^[6d] eine hohe Aktivität auf, doch scheinen sich hier die Fucose- und die Galactoseeinheit nicht in der gleichen räumlichen Position zu befinden wie die in SLe^x . Wir stellen hier den Entwurf und die Synthese eines einfachen Fucopeptids als SLe^x -Mimeticum vor, das im E-Selectin-Bindungstest die gleiche Aktivität aufweist wie SLe^x , und vergleichen die Bindungsaktivität dieses Mimeticums mit den Aktivitäten von Verbindungen mit ähnlichen Strukturen. Das Fucopeptid **1a** enthält einen L-Fucoserest, zwei Hydroxygruppen von (2S,3R)-2-Amino-3,4-dihydroxybuttersäure, die den 4- und 6-Hydroxygruppen des Galactoserestes entsprechen, und die Carboxylatgruppe eines Glutarats als Äquivalent für die negativ geladene Gruppe der Sialinsäureeinheit. Mit L-Threonin statt N-Acetylglucosamin sollte die Orientierung der Glycosidbindungen imitiert werden können. Tatsächlich ergaben Molecular-Modeling-Rechnungen, daß die räumliche Anordnung der sechs funktionellen Gruppen von **1a** mit der bei SLe^x übereinstimmt. Die Verbindungen **2** und **3** wurden aufgrund ähnlicher Überlegungen entworfen, wobei hier die Dihydroxyaminoäure durch andere Aminosäuren ersetzt wurde, um deren Rolle bei der Erkennung zu untersuchen.



Die Synthese von **1a** ist in Schema 1 gezeigt. L-Fucose wurde zunächst nach einer bekannten Methode^[7] in das Tribenzylfucosylphosphit überführt und mit Trifluormethansulfonsäure (TfOH) oder Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf)

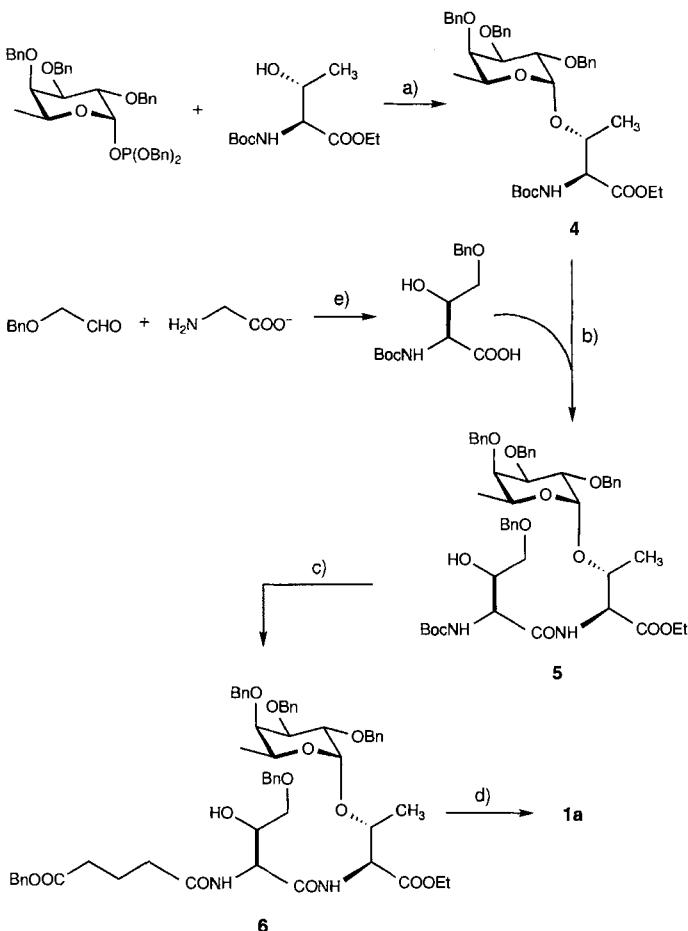
[*] Prof. Dr. C.-H. Wong, Dr. M. Shimazaki, Dipl.-Chem. C.-C. Lin, Dr. L. Qiao, Dr. W. J. Moree

Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/554-6731

Prof. Dr. S.-H. Wu
Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica, Taipei (Taiwan)

Dr. G. Weitz-Schmidt
Sandoz Pharmaceuticals, Preclinical Research, Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (USA) und Sandoz Pharmaceuticals (Schweiz) gefördert. S.-H. W. dankt dem National Science Council (Taiwan) für finanzielle Unterstützung und W. J. M. der NATO für ein Forschungsstipendium.



Schema 1. a) TfO_2 , CH_2Cl_2 , -15°C , 1 h, 84%; b) 1. 30proz. TFA in CH_2Cl_2 , 25 °C, 30 min; 2. 1.5 Äquiv. HOBT, 1.5 Äquiv. EDCI, CH_2Cl_2 , 0 °C, 30 h, 60%; c) 1. 30proz. TFA in CH_2Cl_2 , 25 °C, 30 min; 2. Monobenzylglutarat, 1.5 Äquiv. HOBT, 1.5 Äquiv. EDCI, CH_2Cl_2 , 25 °C, 20 h, 70%; d) H_2 (1 atm), 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH , 24 h, 50%; e) 1. Threonin-Aldolase, 86%; 2. BocN_3 , 90%. $\text{Bn} = \text{PhCH}_2$; $\text{Boc} = \text{tert-Butoxycarbonyl}$; $\text{Tf} = \text{CF}_3\text{SO}_2$; $\text{TFA} = \text{Trifluoressigsäure}$; $\text{HOBT} = \text{Hydroxybenzotriazol}$; $\text{EDCI} = \text{N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid}$.

als Katalysator an Boc-L-Thr-OEt zu $\text{Boc-(}\alpha\text{Fuc3,4,5Bn}_3\text{)-L-Thr-OEt}$ gekuppelt (80 % Ausbeute). Die Boc -Schutzgruppe von **4** wurde ohne Spaltung der fucosidischen Bindung mit 30proz. TFA in CH_2Cl_2 entfernt und das entstandene Amin mit $(2S,3R)$ -*N*-Boc-2-amino-4-benzylxylo-3-hydroxybuttersäure^[8] zu **5** umgesetzt. Nach Abspaltung der Boc -Schutzgruppe wurde durch Kupplung an Monobenzylglutarat Verbindung **6** erhalten. Die Benzylgruppen von **6** wurden durch Hydrierung an 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ in MeOH entfernt, und **1a** aus dem Rohprodukt durch Chromatographie an Biogel P-2 in 54 % Ausbeute isoliert. Verbindung **1a** und andere Schlüsselintermediate wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und hochauflösende Massenspektrometrie charakterisiert (Tabelle 1). Die Verbindungen **2** und **3** wurden analog aus **4** dargestellt (Tabelle 1).

Bei einem E-Selectin-Inhibierungsassay wurden folgende IC_{50} -Werte bestimmt: **1a**: 0.55 mM; **2**: 1.0 mM; **3**: 1.3 mM^[9]. Die freie Säure **1b** weist eine geringere Aktivität ($\text{IC}_{50} = 1.0 \text{ mM}$) als der Ester **1a** auf. Da sich die biologischen Aktivitäten von **1a** und SLe^α nicht deutlich unterscheiden, sollten alle funktionellen Gruppen, die für die SLe^α -E-Selectin-Wechselwirkung notwendig sind, in **1a** vorhanden sein. Die etwas geringeren Aktivitäten von **1b** und **2** lassen sich vermutlich auf die Anwesenheit der freien Carboxygruppe in der Threonineinheit zurückführen. Die

Tabelle 1. NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Daten von **1**–**6**.

- 1** (amorph): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 4.98$ (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.61 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.56 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.46–4.44 (dd, $J = 2.2, 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.28–4.13 (m, 3 H), 4.02–3.98 (m, 1 H), 3.86–3.59 (m, 5 H), 2.42–2.22 (m, 4 H), 1.90–1.79 (m, 2 H), 1.30–1.18 (m, 9 H); Negativ-Ionen-ES-MS (-80 eV): m/z : 523 [$(M - \text{H})^-$; ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{13}$: 524].
- 2** (amorph): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 4.96$ (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.68–4.37 (m, 3 H), 4.07–3.63 (m, 7 H), 2.43–2.37 (m, 4 H), 1.85–1.75 (m, 2 H), 1.23–1.13 (m, 6 H); Negativ-Ionen-ES-MS (-80 eV): m/z : 495 [$(M - \text{H})^-$; ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{13}$: 496].
- 3** (amorph): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): $\delta = 7.02$ (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.69 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 4.81 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.57 (dd, $J = 4.8, 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.29–4.07 (m, 3 H), 3.85 (q, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H), 3.74–3.55 (m, 3 H), 3.05–2.99 (m, 1 H), 2.81–2.72 (m, 2 H), 2.58–2.50 (m, 1 H), 1.01 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H), 0.97 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3 H); Negativ-Ionen-ES-MS (-80 eV): m/z : 542 [$(M - \text{H})^-$; ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{12}$: 543].
- 4**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.25$ –7.40 (m, 15 H; 3 \times Ph), 5.34 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1 H; NH), 4.92 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1 H; PhCH), 4.84 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H; Fuc-1-H), 4.79 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H; PhCH), 4.76 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H; PhCH), 4.67 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1 H; PhCH), 4.62 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1 H; PhCH), 4.60 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1 H; PhCH), 4.32–4.28 (m, 2 H; Thr- α - und - β -H), 4.18 (dd, $J = 7.2, 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; Fuc-2-H), 4.10–3.99 (m, 1 H; Fuc-5-H), 3.80 (dd, $J = 2.8, 10.1 \text{ Hz}$, 1 H; Fuc-3-H), 3.69 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.60 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H; Fuc-4-H), 1.48 (s, 9 H; tBu), 1.24 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.21 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H; Thr-Me), 1.06 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H; Fuc-6-H); HR-MS für $(\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{NO}_9 + \text{Cs})^+$ [$M + \text{Cs}^+$]: ber. 796.2462, gef. 796.2485.
- 5**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.21$ –7.50 (m, 20 H; 4 \times Ph), 5.38 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1 H; NH), 4.95–4.57 (m, 9 H; 4 \times PhCH₂), 4.35–3.99 (m, 5 H; Thr- α - und - β -H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OBn}$, Fuc-2- und -5-H), 3.80–3.60 (m, 7 H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OBn})$, Fuc-3- und -4-H), 1.48 (s, 9 H; tBu), 1.24 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.21 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H; Thr-Me), 1.06 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H; Fuc-6-H); HR-MS für $(\text{C}_{49}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{12} + \text{Cs})^+$ [$M + \text{Cs}^+$]: ber. 1003.3357, gef. 1003.3315.
- 6**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.28$ –7.64 (m, 25 H; 5 \times Ph), 5.09 (s, 2 H; COOCH_2Ph), 4.97–4.54 (m, 9 H; 4 \times PhCH₂, Fuc-1-H), 4.27–4.15 (m, 3 H; Thr- α - und - β -H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OBn}$), 4.05–3.98 (m, 2 H; Fuc-2- und -5-H), 3.80 (dd, $J = 2.8, 10.2 \text{ Hz}$, 1 H; Fuc-3-H), 3.67–3.52 (m, 6 H; $\text{NHCH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OBn})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, Fuc-4-H), 2.47–2.33 (m, 4 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.01–1.91 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.24 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.21 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H; Thr-Me), 1.07 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H; Fuc-6-H); HR-MS für $(\text{C}_{56}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_{13} + \text{Cs})^+$ [$M + \text{Cs}^+$]: ber. 1107.3614, gef. 1107.3667.

Aktivität von **3** ist allerdings überraschend, da die räumliche Orientierung der Hydroxygruppe des Tyrosinrestes in **3** nicht genau der der essentiellen Hydroxygruppe des Galactoserestes von SLe^α entspricht. Es ist unklar, ob die hydrophobe Arylgruppe oder die zusätzliche Aminosäure zur Bindung beträgt. Ein Austausch der Dihydroxyaminosäure durch L-Thr, L-Ser, Phe, Ala oder Gly führt zu einem fast vollständigen Verlust der Aktivität ($\text{IC}_{50} > 10 \text{ mM}$). Damit bestätigt diese Untersuchung, welche Strukturelemente für die Erkennung von E-Selectin minimal erforderlich sind, und bietet eine neue Perspektive zur Entwicklung von SLe^α -Mimetica. Im Vergleich zur Synthese von SLe^α ist die von **1a** sehr einfach und kann leicht in größerem Maßstab durchgeführt werden. Es wird bereits versucht, ein Arg-Gly-Asp(RGD)-enthaltendes Peptid an die Carboxygruppe des Threoninrestes von **1b** zu koppeln, um so zu möglichen Inhibitoren von P- und L-Selectin zu gelangen^[10].

Ein eingegangen am 21. Juli 1995 [Z 8235]

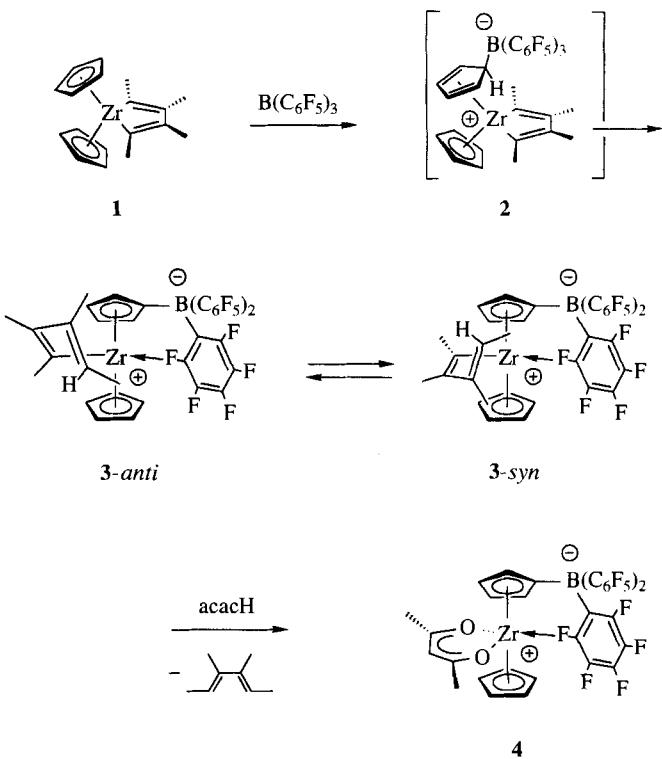
Stichworte: Glycopeptide · Selectine · Sialyl-Lewis^x

- [1] a) M. L. Phillips, E. Nudelman, F. C. A. Gaeta, M. Perez, A. K. Singhal, S. Hakomori, J. C. Paulson, *Science* **1990**, *250*, 1130; b) J. B. Lowe, L. M. Stoolman, R. P. Nair, R. D. Larsen, T. L. Berhend, R. M. Marks, *Cell* **1990**, *63*, 475; c) T. Feizi, *Trends Biochem. Sci.* **1991**, *16*, 84; d) M. Tiemeyer, S. J. Swidler, M. Ishihara, M. Moreland, H. Schweingruber, P. Hirtzer, B. K. Brandley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 1138; e) J. H. Müsser, *Ann. Rep. Med. Chem.* **1992**, *27*, 301; f) L. A. Lasky, *Science* **1992**, *258*, 964; g) T. A. Springer, L. A. Lasky, *Nature* **1991**, *349*, 196.

- [2] M. Buerke, A. S. Weyrich, Z. Zheng, F. C. A. Gaeta, M. J. Forrest, A. M. Lefer, *J. Clin. Invest.* **1994**, 1140.
- [3] a) Y. C. Lin, C. W. Hummel, D.-H. Huang, Y. Ichikawa, K. C. Nicolaou, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5452; b) Y. Ichikawa, Y. C. Lin, D. P. Dumas, G. J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *ibid.* **1992**, *114*, 9283; c) G. E. Ball, R. A. O'Neill, J. E. Schultz, J. B. Lowe, B. W. Weston, J. O. Nagy, E. G. Brown, C. J. Hobbs, M. D. Bednarski, *ibid.* **1992**, *114*, 5449.
- [4] B. J. Graves, R. L. Crowther, C. Chandran, J. M. Rumberger, S. Li, K. S. Huang, D. H. Presky, P. C. Familletti, B. A. Wolitzky, D. K. Burns, *Nature* **1994**, *367*, 532.
- [5] a) B. K. Brandley, M. Kiso, S. Abbas, P. Nikrad, O. Srivastava, C. Foxall, Y. Oda, A. Hasegawa, *Glycobiology* **1993**, *3*, 633; b) S. A. DeFrees, F. C. A. Gaeta, Y. C. Lin, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7549; c) J. Y. Rampal, Z.-L. Zheng, C. Perez, L. E. Walker, S. A. DeFrees, F. C. A. Gaeta, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3459; d) D. Tyrrell, P. James, B. N. Narasinga Rao, C. Foxall, S. Abbas, F. Dasgupta, M. Nashed, A. Hasegawa, M. Kiso, D. Asa, J. Kidd, B. K. Brandley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 10372; e) R. M. Nelson, S. Dolish, A. Aruffo, O. Ceconi, M. P. Bevilacqua, *J. Clin. Invest.* **1993**, *91*, 1157; f) A. Giannis, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 178.
- [6] a) N. M. Allanson, A. D. Davidson, F. M. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3945; b) J. A. Ragan, K. Cooper, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2563; c) S. Hanessian, H. Prabhanjan, *Synlett* **1994**, 868; d) T. Uchiyama, V. P. Vassilev, T. Kajimoto, W. Wong, H. Huang, C.-C. Lin, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5395; e) H. Huang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3100; f) J. C. Prodger, M. J. Bamford, P. M. Gore, D. S. Holmes, V. Saez, P. Ward, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2339; g) B. N. Narasinga Rao, M. B. Anderson, J. H. Musser, J. H. Gilbert, M. E. Schaefer, C. Foxall, B. K. Brandley, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 19663.
- [7] a) T. Müller, G. Hummel, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 325; b) H. Kondo, S. Aoki, Y. Ichikawa, R. L. Halcomb, H. Ritzen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 864.
- [8] Diese ungewöhnliche Aminosäure wurde aus Glycin und *O*-Benzylglycolaldehyd L-Threonin-Aldolase-katalysiert hergestellt: V. P. Vassilev, T. Uchiyama, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4081. α -Hydroxymethylserin für die analoge Synthese von **2** wurde nach der Vorschrift von Otani und Winitz hergestellt: T. T. Otani, M. Winitz, *Arch. Biochem. Biophys.* **1960**, *90*, 254.
- [9] Die Inhibierungsanalyse basiert auf einem zellfreien Kompetitionsassay. Einzelheiten hierzu werden an anderer Stelle veröffentlicht.
- [10] Ein SLE^a-RGD-Konjugat wurde als wirksamer Inhibitor von P-Selectin beschrieben: U. Sprengard, G. Kretzschmar, E. Bartnik, C. Hüls, H. Kunz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1104; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 990.

vorstufen – hergestellt werden müssen^[2]. Dabei wäre die Erschließung synthetischer Zugänge zu Cp-funktionalisierten Derivaten aus den einfachen Metallocenen wegen des Katalysatorpotentials dieser Gruppe-4-Metallkomplexe^[3] von großer Bedeutung. Wir haben jetzt ein Beispiel für eine Reaktion eines Zirconocenkomplexes gefunden, die man als eine Funktionalisierung eines Cp-Liganden im Sinne einer elektrophilen aromatischen Substitution, ähnlich der elektrophilen Funktionalisierung des Ferrocens, auffassen kann. Dabei entstehen neuartige Metallocen-Betain-Komplexe, die für Katalysatorenentwicklungen interessant sein könnten^[4].

Wir haben 1,1-Bis(cyclopentadienyl)-2,3,4,5-tetramethylzirconacyclopentadien **1** mit Tris(pentafluorophenyl)boran bei Raumtemperatur in Toluol umgesetzt. Dabei entsteht in glatter Reaktion das Produkt **3**, das als hellgelber Feststoff in 78% Ausbeute isoliert wurde. Aus Ether wurden Einkristalle von **3** für die Kristallstrukturanalyse erhalten.



Die Röntgenstrukturanalyse zeigt, daß bei der Reaktion von **1** mit $B(C_6F_5)_3$ eine Zirconium-Kohlenstoff- σ -Bindung gespalten wurde (Abb. 1). Der Komplex **3** enthält jetzt einen σ -gebundenen Trimethylpentadienyl-Liganden am Zirconium. Die C1-C2-Doppelbindung (Numerierung siehe Abb. 1) befindet sich in der σ -Bindungsebene des Metallocens (Diederwinkel Zr-C1-C2-C3 – 8.6(5) $^\circ$). Die C3-C4-Doppelbindung ist dagegen fast vollständig aus dieser Ebene herausgedreht (Diederwinkel C1-C2-C3-C4 – 66.9(5) $^\circ$, C6-C2-C3-C7 – 61.0(5) $^\circ$). Trotzdem wird die C3-C4-Doppelbindung vermutlich höchstens sehr schwach an das sehr elektrophile Zirconiumatom koordiniert sein (Abstände C3-Zr 2.932(4) \AA , C4-Zr 3.040(4) \AA)^[5]. Daneben enthält Verbindung **3** noch einen η^5 -gebundenen Cp-Liganden [η^5 -C₅H₅] am Zirconium und als charakteristisches Merkmal ein Tris(pentafluorophenyl)boran-substituiertes Cyclopentadienylsystem [η^5 -C₅H₄B(C₆F₅)₃]^[6, 7]. Somit liegt bei **3** formal eine Betain-Struktur vor, mit positiver Partialladung am Zirconium und negativer Partialladung am Bor. Das so resultierende Elek-

Bildung eines Zirconocen-Betain-Systems durch elektrophile Substitutionsreaktion mit $B(C_6F_5)_3$ am Cyclopentadienylliganden**

Johannes Ruwwe, Gerhard Erker* und Roland Fröhlich

Cyclopentadienylkomplexe von Metallen der rechten Seite des Periodensystems gehen oft sehr leicht Reaktionen an den Cp-Ringen analog der elektrophilen aromatischen Substitution ein. Die Substitutionsreaktionen des Ferrocens sind dafür das bekannteste allgemeine Beispiel^[1]. Entsprechende Reaktionen an den gewinkelten Metallocenen des Titans, Zirconiums und Hafniums sind unseres Wissens bisher wenig bekannt, so daß die gewinkelten Metallocene dieser Metalle mit Substituenten und funktionellen Gruppen am Cp-Liganden auf anderen Wegen – meist über bereits entsprechend funktionalierte Liganden

[*] Prof. Dr. G. Erker, Dipl.-Chem. J. Ruwwe, Dr. R. Fröhlich

Organisch-chemisches Institut der Universität

Corrensstraße 40, D-48149 Münster

Telefax: Int. + 251/83-9772

E-mail: erker@uni-muenster.de

** Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Alfried-Krupp-von-Bohlen-und-Halbach-Stiftung und vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert.