

Hydrazon (0.833 g, 90%). Das Produkt wurde IR-, ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-spektroskopisch und durch Elementaranalyse vollständig charakterisiert.

Statt **D** mit Wasser umzusetzen, wurde **D** durch Zugabe von $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.5 Äquiv.) und dann Allylbromid (3 Äquiv.), anschließendes 3 h Rühren und wäßrige Aufarbeitung wie oben in situ allyliert (81% Gesamtausbeute, Tabelle 1, Nr. 3). Das entstandene Hydrazon wurde durch 9 h Rühren eines Gemisches aus dem Hydrazon (1 mmol), CuCl_2 (1 mmol), Phosphatpuffer (3 mL, 0.05 N), Wasser (5 mL) und THF (15 mL) bei 25–35 °C nach Lit. [5d] unter milden Bedingungen zum Keton hydrolysiert, das in 85% Ausbeute isoliert wurde.

Eingegangen am 8. April,
veränderte Fassung am 14. Juli 1997 [Z10326]

Stichwörter: Alkene · Hydrazone · Ketone · Zink

- [1] A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, *Org. React.* **1968**, *16*, 1–438; T. Mukaiyama, *ibid.* **1982**, *28*, 203–331.
- [2] Die Schwierigkeit dieser Reaktion besteht darin, daß sie endotherm ist (26.5 kcal mol $^{-1}$, berechnet für freies Acetonenolat + Ethylen, HF/3-21 + G).
- [3] Diese sehr ungünstigen thermodynamischen Verhältnisse können dadurch verbessert werden, daß a) die Ringspannung eines cyclischen Olefins genutzt wird (E. Nakamura, K. Kubota, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 792–793) sowie b) die Reaktion durch Verwendung eines BrZn^{II} -Kation-stabilisierten Enolats intramolekular geführt wird (P. Karoyan, G. Chassaing, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 85–88; E. Lorthiois, I. Marek, J. F. Normant, *ibid.* **1997**, *38*, 89–92).
- [4] Dieses Problem wurde kürzlich (formal ganz ähnlich) durch die Verwendung von Vinylmagnesiumbromid als einer „aktivierten Form“ von Ethylen gelöst (E. Nakamura, K. Kubota, G. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5457–5458). Diese Reaktion, die über eine Metalla-Claisen-Umlagerung abläuft, ist aber möglicherweise mit der vorliegenden Reaktion mechanistisch nicht verwandt.
- [5] Die Verwendbarkeit von metallierten Hydrazonen zur Synthese von Carbonylverbindungen ist gut dokumentiert: a) G. Stork, J. Benaim, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5938–5939; b) E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337–1361 und **1978**, *111*, 1362–1383; c) D. E. Bergbreiter, M. Momongan in Lit. [7b], S. 503–526; d) E. J. Corey, S. Knapp, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *41*, 3667–3668.
- [6] Die Struktur des Zink-Hydrazons ist bis jetzt noch nicht bekannt. Strukturen von Lithium-Hydrazonen: D. B. Collum, D. Kahne, S. A. Gut, R. T. DePue, F. Mohamadi, R. A. Wanat, J. Clardy, G. V. Duyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4865–4869; R. A. Wanat, D. B. Collum, *ibid.* **1985**, *107*, 2078–2082; D. Enders, G. Bachstädter, K. A. M. Kremer, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1522–1524.
- [7] a) Übersicht über die verwandte Chemie von Homo-enolaten: I. Kuwajima, E. Nakamura in Lit. [7b], S. 441–454; b) *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**.
- [8] Es ist bemerkenswert, daß die Azaenolateinheit in **C** eher als die scheinbar reaktivere Butylgruppe vorzugsweise mit dem Olefin reagiert. Diese fehlende Reaktivität einer Alkyl-Zink-Bindung stimmt mit dem Ausbleiben einer Weiterreaktion des Produktes **E** mit dem eingesetzten Olefin überein.
- [9] Die MeZn - und $t\text{BuZn}$ -Analoga von **C** sind weniger reaktiv als **C**.
- [10] Siehe auch: K. Sekiya, E. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5155–5156; M. Arai, T. Kawasuji, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5121–5129, zit. Lit.
- [11] D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. M. Morrison), Academic Press, **1984**, S. 275–339.
- [12] Die Konfiguration des neuen Chiralitätszentrums wurde in Analogie zu der bei Reaktionen mit SAMP-Hydrazonen zugeordnet [11].
- [13] Nach der Theorie ist bei der Carbometallierung von Olefinen die elektrophile Aktivierung des Olefins durch das Metallation wichtig: E. Nakamura, Y. Miyachi, N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6686–6692; M. Nakamura, E. Nakamura, N. Koga, K. Morokuma, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *29*, 1789–1798; E. Nakamura, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 123.
- [14] Konkurrenzversuche ergaben, daß 1-Octen und das Allylstannan etwa gleich schnell reagieren.
- [15] Unbeantwortet bleibt die Frage, warum das Zink-Hydrazon viel schneller mit Olefinen reagiert als mit der polarisierten $\text{C}=\text{N}$ -Bindung, z. B. mit der im Produkt.
- [16] M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8489–8490; M. Nakamura, M. Arai, E. Nakamura, *ibid.* **1995**, *117*, 1179–1180.

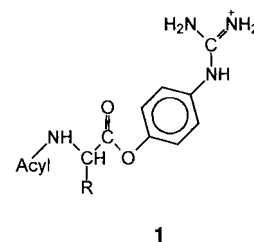
Substratmimetica-vermittelte Peptidsynthese: eine Strategie zur spezifitätsunabhängigen, irreversiblen Ligation**

Frank Bordusa, Dirk Ullmann, Christian Elsner und Hans-Dieter Jakubke*

Die nicht durchgängig zu gewährleistende Racemisierungssicherheit bei chemischen Peptidsynthesen und der hohe experimentelle Aufwand beim reversiblen Schutz von Drittfunktionen der zu verknüpfenden Aminosäurebausteine fordern zwangsläufig die Erprobung enzymatischer Alternativen.^[1] Trotz unbestrittener Vorteile solcher enzymatischer Strategien sind die Grenzen der Protease-katalysierten Peptidsynthese in der restriktiven Substratspezifität und der potentiellen Gefahr unerwünschter proteolytischer Spaltungen in Edukten und Produkt bei Segmentverknüpfungen zu suchen.

Bereits 1991 berichteten wir in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Mitin erstmals über die Anwendung von Acyl-aminosäure-4-guanidinophenylestern **1** für Trypsin-katalysierte Peptidsynthesen und zeigten, daß auf diesem Wege sogar Acyldonor-ester mit Prolin sowie mit den nichtproteinogenen Aminosäuren D-Alanin und β -Alanin in der spezifitätsdeterminierenden P_1 -Position verknüpft werden können.^[2] Bei dieser Abgangsgruppenmanipulation wird das kationische Zentrum der 4-Guanidinophenylester(OGP)-Einheit in das aktive Zentrum von Trypsin gleichsam als ein Mimeticum für trypsinspezifische Aminosäureseitenkettenreste (Arg, Lys) eingepaßt, so daß eine spezifitätsunabhängige, irreversible Peptidbindungsknüpfung erfolgt. Aus diesem Grunde halten wir die hier gewählte Bezeichnung „Substratmimetica“ für zutreffender als die ältere Bezeichnung „inverse Substrate“. [3] Die in der letzten Zeit insbesondere von der Arbeitsgruppe von Tanizawa beschriebenen Fortschritte bei der chemischen Synthese von Guanidino- und Amidinophenylestern und deren Einsatz bei Trypsin-katalysierten Peptidsynthesen^[4] initiierten eine intensivere Beschäftigung mit dieser interessanten Ligationstrategie.

Hier stellen wir Studien über die Eignung von Substratmimetica des 4-Guanidinophenylester-Typs für Segmentkondensationen unter der Katalyse von Trypsin im Vergleich zu den erstmalig für diese Zielstellung eingesetzten Proteasen Thrombin und Clostripain vor. Die eine Primärspezifität für basische Seitenkettenfunktionen aufweisenden Enzyme binden, wie am Beispiel von Trypsin mit dem Programm Autodock^[5, 6] gezeigt wurde (Abb. 1), die 4-Guanidinophenylester-Abgangsgruppe statt der spezifitätsdeterminierenden basischen Seitenkettenfunktion optimal im S_1 -Bindungsort des aktiven Zentrums. Infolgedessen findet nach Bildung des Acylenzyms eine von der Primärspezifität der Protease unabhängige Desacylierung durch



* Prof. Dr. H.-D. Jakubke, F. Bordusa, Dr. D. Ullmann, C. Elsner
Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie
Institut für Biochemie der Universität
Talstraße 33, D-04103 Leipzig
Telefax: Int. + 341/9736998
E-mail: jakubke@rz.uni-leipzig.de

** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (JA 559/9-1 und INK 23) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Prof. Dr. H.-J. Hofmann und Dipl.-Biochem. M. Thormann (Leipzig) danken wir für die Durchführung der Autodock-Analysen, Dr. J. Stürzebecher (Erfurt) für die Bereitstellung von Thrombin sowie der Fluka Chemie AG für Clostripain und der ASTA Medica AG für spezielle Chemikalien.

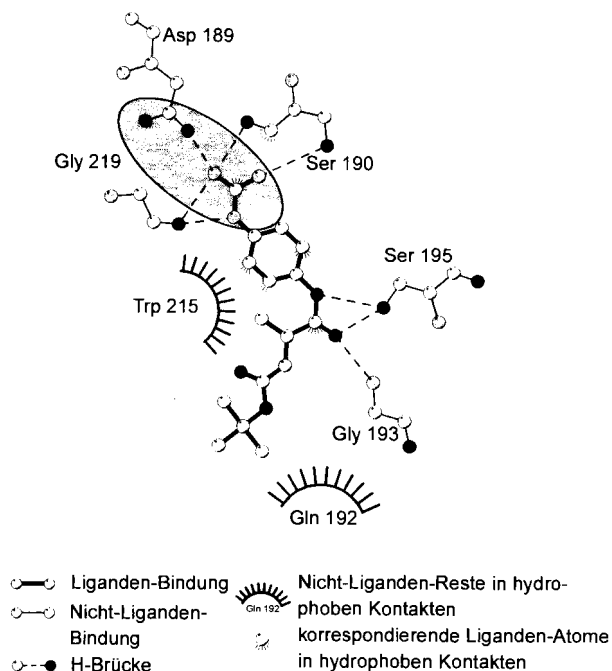


Abb. 1. Ligplot-Darstellung der Einpassung von Boc-Ala-OGp im aktiven Zentrum der Serinprotease Trypsin [6, 7].

die zugesetzte Aminokomponente statt. Die geknüpfte neue Peptidbindung kann daher nicht mehr vom Enzym als Substrat erkannt werden und unterliegt keiner Sekundärhydrolyse. Der in Abbildung 2 gezeigte Verlauf einer (3 + 5)-Segmentkondensation des Modellpeptides Boc-Phe-Gly-Gly-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) belegt die vorzügliche

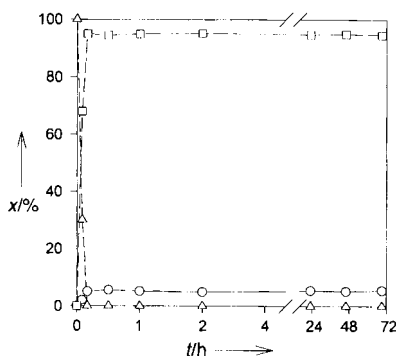


Abb. 2. Verlauf der Clostripain-katalysierten (3 + 5)-Segmentkondensation von Boc-Phe-Gly-Gly-OGp und H-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH (Boc-Phe-Gly-Gly-OGp (Δ); Boc-Phe-Gly-Gly-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH (\square); Boc-Phe-Gly-Gly-OH (\circ)). Bedingungen wie in Lit. [8] beschrieben.

Eignung von Substratmimetica für die Clostripain-katalysierte Ligation. Die schon nach wenigen Minuten erreichte optimale Produktbildung bleibt nach 72 Stunden nahezu unverändert und belegt nachdrücklich die Irreversibilität der Ligation. In einem präparativen Syntheseansatz wurden aus 122 mg (0.174 mmol) Boc-Phe-Gly-Gly-OGp und 157 mg (0.286 mmol) H-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH 177 mg (91 %) des Boc-geschützten Octapeptides erhalten.^[9]

Aus den in Tabelle 1 aufgeführten Daten ist zu entnehmen, daß alle drei Enzyme die (3 + 5)-Segmentkondensation katalysieren, wenngleich die Ausbeuten sich doch recht deutlich unterscheiden. Die besten Resultate wurden durchgängig mit der

Tabelle 1. Produktausbeute x bei der Thrombin-, Trypsin- und Clostripain-katalysierten Segmentkondensation von Boc-Phe-Gly-Gly-OGp (2 mM) mit H-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH in Abhängigkeit von der Konzentration der Aminokomponente [a].

AFAAG [mM]	Thrombin	x [%] Trypsin	Clostripain
2.4	n. b. [b]	n. b. [b]	83
4	10	21	94
6	14	29	96
8	18	38	98

[a] Bedingungen wie in Lit. [8] beschrieben. [b] n. b.: nicht bestimmt.

bisher noch nicht für diesen Zweck eingesetzten Cysteinprotease Clostripain erreicht, die auch mit anderen Acylaminosäure-4-guanidinophenylestern Produktausbeuten von über 90 % liefert. So wurden bei der Umsetzung von Boc-Xaa-OGp mit H-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH unter Variation der P_1 -Aminosäure Xaa die in Klammern angegebenen Ausbeuten erzielt: Gly (93 %), Ala (95 %), Leu (91 %), Phe (91 %) und Pro (90.5 %).^[8] Der entscheidende Vorteil von Clostripain bei Substratmimetica-vermittelten Peptidsynthesen ist offensichtlich die zu vernachlässigende P_1' -Spezifität für den N-terminalen Aminosäurerest der eingesetzten Aminokomponente. So unterstreichen die in Abbildung 3 gezeigten Resultate nachdrücklich, daß der Aus-

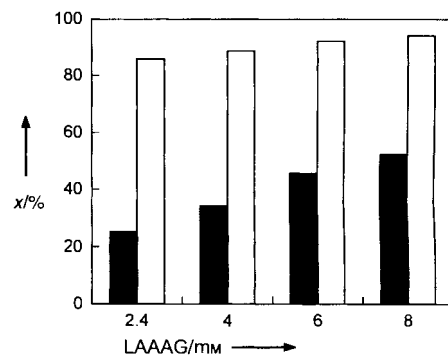


Abb. 3. Produktausbeuten x bei der Clostripain- (\square) und der Trypsin-katalysierten Segmentkondensation (\blacksquare) von Boc-Phe-Gly-Gly-OGp (2 mM) mit H-Leu-Ala-Ala-Ala-Gly-OH in Abhängigkeit vom Überschuß der Aminokomponente. Bedingungen wie in Lit. [8] beschrieben.

tausch der N-terminalen Aminosäure Ala gegen Leu in der Aminokomponente im Falle des Trypsins, wie bekannte P_1' -Spezifitätsdaten^[10] verdeutlichen, einen positiven, wenn auch nicht signifikanten Einfluß auf die Ausbeute hat, während bei der Clostripain-katalysierten Segmentkondensation nahezu unverändert hohe Kupplungsausbeuten resultieren. Die für präparative Segmentkondensationen erwünschte breite Spezifität eines eingesetzten Enzyms für die N-terminale Aminosäure der Aminokomponente wird nur vom Clostripain gewährleistet, wie die Ergebnisse der Acyltransferreaktionen mit unterschiedlichen Aminokomponenten belegen.^[11]

Anhand der hier vorgestellten Befunde wird deutlich, daß neben Trypsin auch die Serinprotease Thrombin für Substratmimetica-abhängige Segmentkondensationen eingesetzt werden kann. Von genereller praktischer Bedeutung für irreversible, spezifitätsunabhängige Ligationen ist allerdings die Cysteinprotease Clostripain wegen der gezeigten hohen Ausbeuten und der wenig ausgeprägten P_1' -Spezifität für Aminokomponenten. Der universelle Einsatz dieser neuen enzymatischen Ligungsstrategie unter der Katalyse von Clostripain wird nur beim Vorliegen von Arg-Bausteinen in den Edukten bei Segmentligationen ein-

geschränkt. In diesen Fällen sollte sich bei Festlegung der Schnittstellen dieser Rest am C-Terminus von Aminokomponenten befinden, oder man bedient sich des Katalysepotentials von Zymogenen, die als proteolyseinaktive Biokatalysatoren wirken und auch Substratmimetica bei Peptidsynthesen akzeptieren.^[12] Mit dieser neuartigen Methode wurde ein Beitrag für die Weiterentwicklung praxisrelevanter enzymatischer Ligationen in der Peptid- und Proteinchemie geleistet.

Eingegangen am 14. Mai 1997 [Z 10440]

Stichwörter: Bioorganische Chemie · Clostripain · Enzymatische Katalyse · Substratmimetica · Serinproteasen

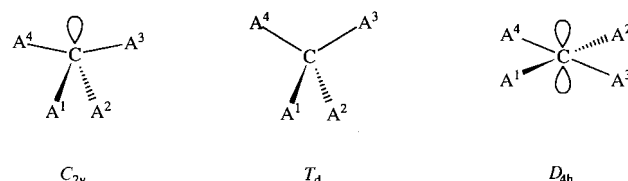
- [1] H.-D. Jakubke, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 189–191; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 175–177.
- [2] V. Schellenberger, H.-D. Jakubke, N. P. Zapevalova, Y. V. Mitin, *Biotechnol. Bioeng.* **1991**, *38*, 104–108; *38*, 319–321; Y. V. Mitin, V. Schellenberger, U. Schellenberger, H.-D. Jakubke, N. P. Zapevalova, *Peptides 1990* (Hrsg.: E. Giralt, D. Andreu), ESCOM, Leiden, **1991**, S. 287–288.
- [3] Die Bezeichnung „inverse Ester“ wurde erstmalig von G. Wagner und H. Horn (*Pharmazie* **1973**, *28*, 428–431) für 4-Amidinophenylester aromatischer Carbonsäuren anstelle von 4-Amidinobenzoessäureestern bei Inhibitionsstudien von Trypsin und anderen Serinproteasen verwendet, worauf der enzymologische Begriff „inverse Substrate“ (K. Tanizawa, Y. Kasaba, Y. Kanaoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4484–4488) zurückzuführen ist.
- [4] H. Sekizaki, K. Itoh, E. Toyota, K. Tanizawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1577–1579, 1585–1587; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1777–1780.
- [5] G. M. Morris, D. S. Goodsell, R. Huey, A. J. Olson, *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **1996**, *10*, 293–303.
- [6] Einzelheiten zur Durchführung des Autodock-Verfahrens: Ausgehend von der Röntgenkristallstruktur des Trypsins 2TPN (J. Walter, W. Steigemann, T. P. Singh, H. Bartunik, W. Bode, R. Huber, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, *38*, 1462–1470) und der modellierten Struktur von Boc-Ala-OGP wurden 125 Mio. Enzym-Substrat-Anordnungen in einem $80 \times 72 \times 72 \text{ \AA}^3$ -Grid mit einer Auflösung von 1 Å erzeugt. Die energieärmste Anordnung war Ausgangspunkt für ein weiteres Autodocking mit erneut 125 Mio. Enzym-Substrat-Anordnungen in einem $80 \times 80 \times 80 \text{ \AA}^3$ -Grid mit einer Auflösung von 0.35 Å. Als Ladungen wurden die CHARMM-23.1-Template-Ladungen verwendet (F. A. Momany, R. Rone, H. Kunz, R. F. Frey, S. Q. Newton, L. Schäfer, *J. Mol. Strukt. (Theochem)* **1993**, *286*, 1–18). Alle relevanten Torsionswinkel wurden freigegeben.
- [7] A. C. Wallace, R. A. Laskowsky, J. M. Thornton, *Protein Eng.* **1995**, *8*, 127–132.
- [8] Die enzymatischen Reaktionsansätze wurden in 0.05 M 2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethansulfonsäure (HEPES)-Puffer (pH = 8.0) durchgeführt, der 0.1 M an NaCl und 0.01 M an CaCl_2 war. Die Konzentration von Boc-Phe-Gly-Gly-OGP betrug in allen analytischen Ansätzen 2 mM. Die Konzentration von H-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH bei der Umsetzung mit Boc-Phe-Gly-Gly-OH (Abb. 2) betrug 4 mM und in allen anderen Ansätzen sowie im Fall von H-Leu-Ala-Ala-Ala-Gly-OH wie jeweils angegeben. Die verwendeten Enzyme wurden in Konzentrationen von [Trypsin] = 9.6×10^{-6} , [Thrombin] = 2.2×10^{-5} und [Clostripain] = 1.6×10^{-6} M sowie im Fall von Boc-Leu-OGP und Boc-Pro-OGP in einer Konzentration von 1.3×10^{-5} M eingesetzt. Alle Reaktionen wurden durch Umkehrphasen-HPLC unter jeweils optimierten Bedingungen analysiert. Verwendet wurden eine $4.6 \times 250\text{-mm-} \mu\text{m-RP-18-Vydac-218TP54}$ -Säule (The Separations Group), eine $\text{SG-120-}\mu\text{m-RP-18-Crom-Capcell}$ -Säule (Grom) gleicher Dimension und eine $4.6 \times 125\text{-mm-RP-4-Kromasil}$ -Säule (EKA-NOBEL). Die Detektion erfolgte bei 254 nm für die Phenylalanin-enthaltenden Substratmimetica Boc-Phe-Gly-Gly-OGP und Boc-Phe-OGP und bei 220 nm für alle anderen Mimetica Boc-Xaa-OGP. In den letztgenannten Fällen wurde die Ausbeute über Eichkurven nach vollständigem Umsatz des Esters bestimmt.
- [9] Im präparativen Ansatz zur Synthese von Boc-Phe-Gly-Gly-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH betrug die Konzentration von Boc-Phe-Gly-Gly-OGP 3 mM und die von H-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH 4 mM. Das Gesamtvolumen des Reaktionsansatzes betrug 58 mL. Alle übrigen Reaktionsparameter entsprechen den unter Lit. [8] angegebenen. Nach Abstoppen der enzymatischen Reaktion durch Zugabe von 1proz. wäßriger TFA-Lösung fiel das gewünschte Peptidprodukt aus, wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Boc-Phe-Gly-Gly-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH $\cdot 2.5 \text{ TFA} \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ ($\text{C}_{43}\text{H}_{58.5}\text{F}_{7.5}\text{N}_9\text{O}_{18}$, 1117.98): Elementaranalyse (%): ber.: C 46.20, H 5.27, N 10.02; gef.: C 45.22, H 5.80, N 10.81; MALDI-TOF: m/z : 819.29 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.
- [10] V. Schellenberger, C. W. Turck, L. Hedstrom, W. J. Rutter, *Biochemistry* **1993**, *32*, 4349–4353.
- [11] D. Ullmann, H.-D. Jakubke, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *223*, 865–872.
- [12] H.-D. Jakubke, U. Eichhorn, M. Hänsler, D. Ullmann, *Biol. Chem.* **1996**, *377*, 455–464.

Stabilisierung eines C_{2v} -verzernten Methanderivats in einem Organometallgerüst**

Jörg Schottek, Gerhard Erker* und Roland Fröhlich

Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

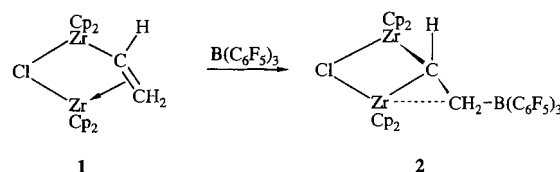
Das stabile Gerüst des tetraedrischen Methans (T_d -Methan) kann man formal in verschiedener Weise verzerren.^[1] Denken wir uns eine gleichsinnige Öffnung der Winkel $\text{A}^1\text{-C-A}^2$ und $\text{A}^3\text{-C-A}^4$ von 109° auf 180° , bei der sich die vier Substituenten paarweise auf eine Ebene zubewegen (Schema 1): Wir erhalten



Schema 1. Symmetrien von Methanderivaten.

planares Methan (D_{4h} -Methan), das anders als natürliches T_d -Methan ein Elektronendefizit- σ -System und ein Elektronenpaar im senkrecht dazu angeordneten p-Orbital aufweist. Eine elektronische Stabilisierung solcher Spezies ist möglich,^[2] und es gibt heute eine große Zahl von stabilen Verbindungen mit planar-tetrakoordinierten Kohlenstoffatomen (Anti-van't-Hoff/Le-Bel-Verbindungen).^[3] Beim Öffnen nur der $\text{A}^3\text{-C-A}^4$ -Winkel gelangt man hingegen zu C_{2v} -Methanen, wobei schließlich bei $\text{A}^3\text{-C-A}^4$ -Winkeln $> 180^\circ$ eine invertierte Tetraoordination des Kohlenstoffatoms resultiert.^[4] Vor allem im $\text{A}^3\text{-C-A}^4$ -Teil des Moleküls entsteht auf dem Weg zum C_{2v} -Methan ein Elektronendefizit im σ -System, an der Rückseite der $\text{A}^1\text{-C}$ - und $\text{A}^2\text{-C}$ -Vektoren hingegen zunehmend Überschusselektronendichte.^[5] Wie bei der Stabilisierung des planar-tetrakoordinierten Kohlenstoffatoms muß also bei den C_{2v} -Methanen für einen Ausgleich des σ -Elektronendefizits durch Elektronendonorsubstituenten und eine konjugative Verteilung des entstandenen Elektronenpaares durch Acceptorsubstituenten gesorgt werden, allerdings müssen die Substituenten anders angeordnet sein als bei den D_{4h} -Methanen.

Wir haben mit **2** ein stabiles, organometallisches C_{2v} -Methanderivat hergestellt und strukturell charakterisiert, bei dem eine intramolekulare Ionenpaarwechselwirkung in einem starren metallorganischen Gerüst entscheidend zur Stabilisierung beiträgt. Die Verbindung **2** haben wir durch regioselektive Addition der Organometall-Lewis-Säure Tris(pentafluorphenyl)boran an den zweikernigen Biszirconocen-Komplex **1**^[6] in ca. 60% Ausbeute



[*] Prof. Dr. G. Erker, Dipl.-Chem. J. Schottek, Dr. R. Fröhlich
Organisch-chemisches Institut der Universität
Corrensstraße 40, D-48149 Münster
Telefax: Int. + 251/83-39772
E-mail: erker@uni-muenster.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Volkswagen-Stiftung und vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert.