

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 proteolytische 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]

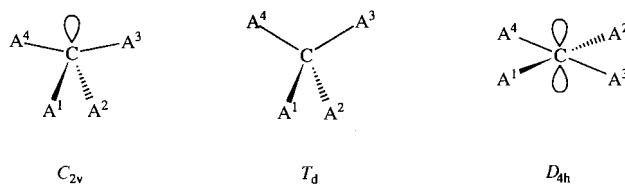
Stichwörter: Bioorganische Chemie · Clostripain · Enzymatische Katalyse · Substratmimetica · Serinproteasen

- [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-Amidinobenzoesäurearylestern bei Inhibitionstudien 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] C. A. 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-piperazinylethansulfosäure(HEPES)-Puffer (pH = 8.0) durchgeführt, der 0.1 M an NaCl und 0.01 M an CaCl₂ 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 × 250-mm-RP-18-Vydac-218TP54-Säule (The Separations Group), eine SG-120-5μm-RP-18-Crom-Capcell-Säule (Grom) gleicher Dimension und eine 4.6 × 125-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 Gesamtvolume des Reaktionsansatzes betrug 58 mL. Alle übrigen Reaktionsparameter entsprechen den unter Lit. [8] angegebenen. Nach Abstoppen der enzymatischen Reaktion durch Zugabe von 1 proz. wäßriger TFA-Lösung fiel das gewünschte Peptidprodukt aus, wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Boc-Phe-Gly-Gly-Ala-Phe-Ala-Ala-Gly-OH: 2.5TFA: 2H₂O (C₄₃H_{58.5}F_{7.5}N₈O₁₈, 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 [M + 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} -verzerrten Methan-derivats in einem Organometallgerüst**

Jörg Schottek, Gerhard Erker* und Roland Fröhlich
Professor Dieter Seebach zum 60. Geburtstag gewidmet

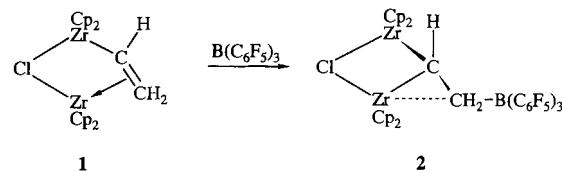
Das stabile Gerüst des tetraedrischen Methans (T_d -Methan) kann man formal in verschiedener Weise verzerrn.^[1] Denken wir uns eine gleichsinnige Öffnung der Winkel $A^1\text{-C-A}^2$ und $A^3\text{-C-A}^4$ von 109° auf 180° , bei der sich die vier Substituenten paarweise auf eine Ebene zubewegen (Schema 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 $A^3\text{-C-A}^4$ -Winkel gelangt man hingegen zu C_{2v} -Methanen, wobei schließlich bei $A^3\text{-C-A}^4$ -Winkeln $> 180^\circ$ eine invertierte Tetraordination des Kohlenstoffatoms resultiert.^[4] Vor allem im $A^3\text{-C-A}^4$ -Teil des Moleküls entsteht auf dem Weg zum C_{2v} -Methan ein Elektronendefizit im σ -System, an der Rückseite der $A^1\text{-C}$ - und $A^2\text{-C}$ -Vektoren hingegen zunehmend Überschusslektronendichte.^[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 Acceptor-substituenten gesorgt werden, allerdings müssen die Substituenten anders angeordnet sein als bei den D_{4h} -Methanen.

Wir haben mit 2 ein stabiles, organometallisches C_{2v} -Methan-derivat 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.

erhalten, dabei wird eine B-C-Bindung am $=\text{CH}_2$ -Terminus der verbrückenden Vinyleinheit gebildet. Die Ausgangsverbindung **1** ist leicht zugänglich durch Hydrozirconierung von Acetylen und anschließende Addition des photochemisch aus Diphenylzirconocen gebildeten Bausteins $[\text{Cp}_2\text{Zr}]^{[7]}$.

Für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle von **2** wurden aus Toluol bei -50°C erhalten. In Abb. 1 ist die Struktur des zweikernigen, chlorverbrückten Metallkomplexes im

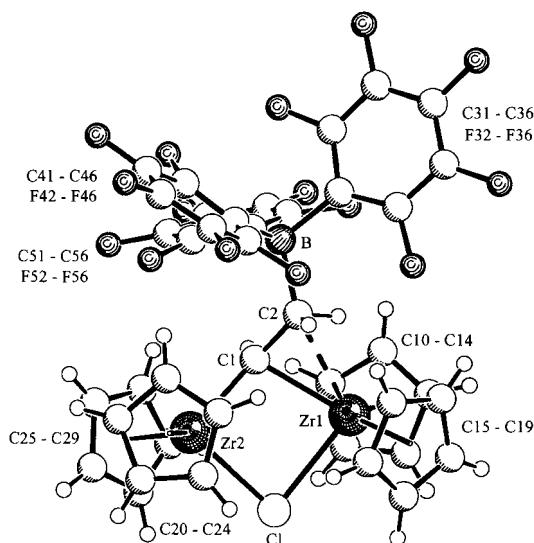


Abb. 1. Molekülstruktur von **2** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: $\text{Zr}^1\text{-Cl}$ 2.6409(7), $\text{Zr}^2\text{-Cl}$ 2.5422(7), $\text{Zr}^1\text{-Zr}^2$ 3.5373(5), $\text{Zr}^1\text{-C}^1$ 2.396(3), $\text{Zr}^2\text{-C}^1$ 2.156(3), $\text{Zr}^1\text{-C}^2$ 2.600(3), $\text{C}^1\text{-C}^2$ 1.502(3), $\text{C}^1\text{-H}^1$ 0.98(3), $\text{C}^2\text{-H}^{2a}$ 0.94(3), $\text{C}^2\text{-H}^{2b}$ 0.99(3), $\text{C}^2\text{-B}$ 1.695(4), B-C^{31} 1.669(4), B-C^{41} 1.664(4), B-C^{51} 1.647(4); $\text{Zr}^1\text{-Cl-Zr}^2$ 86.05(2), $\text{Cl-Zr}^1\text{-C}^1$ 81.89(6), $\text{Zr}^1\text{-C}^1\text{-Zr}^2$ 101.86(10), $\text{Zr}^1\text{-C}^2\text{-Cl}$ 89.06(7), $\text{Zr}^2\text{-C}^1\text{-C}^2$ 145.9(2), $\text{Zr}^1\text{-C}^1\text{-C}^2$ 80.11(14), $\text{Zr}^1\text{-C}^2\text{-C}^1$ 65.22(13), $\text{Zr}^1\text{-C}^2\text{-B}$ 155.0(2), $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-B}$ 119.2(2). Weitere Werte sind im Text angegeben.

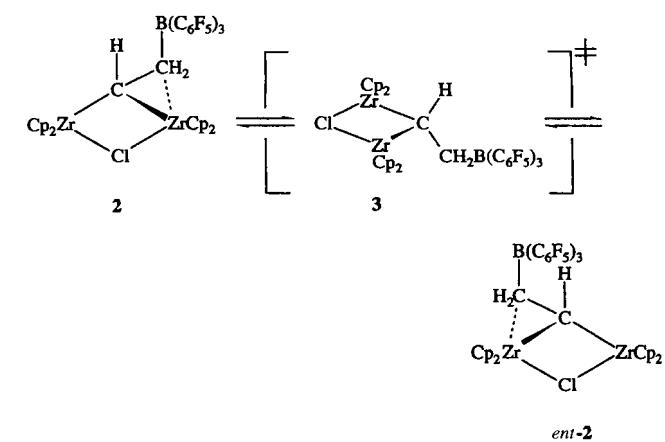
Kristall gezeigt. Das $\text{Zr}^1\text{-Cl-Zr}^2$ -Dreieck ist unsymmetrisch, wobei die $\text{Zr}^2\text{-Cl}$ -Bindung deutlich kürzer ist (2.5422(7) Å) als die sehr lange $\text{Zr}^1\text{-Cl}$ -Bindung (2.6409(7) Å, Winkel $\text{Zr}^2\text{-Cl-Zr}^1$ 86.05(2)°). Der $\text{Zr}^1 \cdots \text{Zr}^2$ -Abstand beträgt 3.5373(5) Å, eine direkte Metall-Metall-Wechselwirkung in **2** kann also ausgeschlossen werden. Die beiden Metalloceneinheiten sind so angeordnet (Diederwinkel $\text{D}^1\text{-Zr}^2\text{-Cl-Zr}^1$ 117.0°, $\text{D}^3\text{-Zr}^1\text{-Cl-Zr}^2$ 111.6°), daß die $\text{Zr}^2\text{-Cl-Zr}^1$ -Ebene die gemeinsame σ -Bindungsebene^[8] dieser Einheiten ist. Das Kohlenstoffgerüst des $\mu\text{-CHCH}_2\text{-B}$ -Liganden befindet sich demnach in dieser Ebene vor der $\text{Zr}^1 \cdots \text{Zr}^2$ -Kante des zentralen $\text{Zr}^1\text{-Cl-Zr}^2$ -Dreiecks, soweit die Bindungswinkel am Kohlenstoffatom dies zulassen. Aus der Wechselwirkung der $\mu\text{-CHCH}_2$ -Einheit mit den beiden Übergangsmetallzentren ergeben sich die sehr ungewöhnlichen Struktureigenschaften der Verbindung **2**. Die Qualität der Röntgenstrukturanalyse ermöglicht auch die Einbeziehung der Wasserstoffatome an C^1 und C^2 .

Das Kohlenstoffatom C^1 ist vierfach koordiniert, und die Koordinationsgeometrie ist stark C_{2v} -verzerrt (siehe Schema 1). C^1 ist an C^2 (1.502(3) Å), H^1 (0.98(3) Å), Zr^1 (2.396(3) Å) und Zr^2 (2.156(3) Å) gebunden. Die Bindungswinkel in dieser Einheit weichen erheblich vom Tetraederwinkel ab: Der $\text{Zr}^2\text{-C}^1\text{-C}^2$ -Winkel beträgt 145.9(2)° (er entspricht dem aufgeweiteten $\text{A}^3\text{-C-A}^4$ -Winkel in der C_{2v} -Methanstruktur in Schema 1); die Winkel $\text{Zr}^2\text{-C}^1\text{-H}^1$ und $\text{C}^2\text{-C}^1\text{-H}^1$ betragen 105(2)° bzw. 109(2)°. Die anderen Gerüstwinkel an C^1 sind dagegen viel kleiner ($\text{Zr}^1\text{-C}^1\text{-Zr}^2$ 101.86(10)°, $\text{Zr}^1\text{-C}^1\text{-C}^2$ 80.11(14)°); der $\text{Zr}^1\text{-C}^1\text{-H}^1$ -Winkel beträgt 101(2)°. Auffallend ist der extrem kurze

$\text{Zr}^2\text{-C}^1$ -Abstand von 2.156(3) Å, unseres Wissens die kürzeste Bindung eines Zirconocens zu einem vierfach koordinierten Kohlenstoffzentrum.^[9] Dies deutet auf eine zusätzliche bindende Wechselwirkung hin zwischen dem Elektronenpaar, das aus der Verzerrung der Bindungsgeometrie an der „Rückseite“ des C_{2v} -Methan-Kohlenstoffatoms C^1 hervorgeht, und dem dazu coplanar orientierten Acceptororbital an der benachbarten Metalloceneinheit (siehe Abb. 2). Diese Kohlenstoff→Metall-Donorwechselwirkung könnte wesentlich zur elektronischen Stabilisierung der verzerrten Geometrie des tetrakoordinierten Kohlenstoffzentrums C^1 beitragen.

Die Bindungen am benachbarten Kohlenstoffatom C^2 sind ebenfalls ungewöhnlich. Formal scheint C^2 zunächst verzerrt trigonal-bipyramidal pentakoordiniert zu sein,^[10] doch liegt eine geringfügig gestörte tetraedrische $\text{C}^1\text{-C}^2\text{H}_2\text{B}$ -Einheit vor (Bindungswinkel $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-B}$ 119.2(2)°, $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-H}^{2a}$ 113(2)°, $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-H}^{2b}$ 110(2)°, $\text{B-C}^2\text{-H}^{2a}$ 109(2)°, $\text{B-C}^2\text{-H}^{2b}$ 102(2)°) mit einem weiteren Bindungskontakt zu Zr^1 (Abstand $\text{C}^2\text{-Zr}^1$ 2.600(3) Å). Dabei weisen die $\text{C}^2\text{-H}^{2a}/\text{H}^{2b}$ -Bindungen auf Zr^1 hin, der $\text{C}^2\text{-B}$ -Vektor von Zr^1 weg (Winkel $\text{Zr}^1\text{-C}^2\text{-B}$ 155.0(2)°); der $\text{B-C}^1\text{H}_2\text{C}^2 \cdots \text{Zr}^1$ -Kontakt hat somit alle Merkmale einer elektrostatischen Wechselwirkung. In **2** liegt eine intramolekulare Ionenpaarbindung zwischen der positivierten Metalloceneinheit und der negativ polarisierten Boratmethylengruppe dieses zweikernigen Metallocen-Borat-Betains vor.^[11]

Die Struktur von **2** in Lösung entspricht den NMR-Spektren zufolge der im Festkörper. Bei 233 K treten in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren ($[\text{D}_8]\text{Toluol}$) je vier Signale der beiden Paare diastereotoper Cp-Liganden auf ($\delta = 5.44, 5.36, 5.26, 4.78$ bzw. 111.1, 110.2, 108.5, 107.1) sowie ein Signal (C^1H) bei $\delta = 7.12$ bzw. 174.7 ($^1\text{J}(\text{C},\text{H}) = 122$ Hz). Das $\text{C}^2\text{H}_2\text{B}$ -Signal im ^1H -NMR-Spektrum ($\delta = 2.75$) ist breit. Die NMR-Spektren von **2** sind temperaturabhängig: Bei Erhöhung der Meßtemperatur koaleszieren die Cp-Signale paarweise. Bei 298 K treten in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren nur noch zwei Cp-Signale auf ($\delta = 5.42, 5.18$ bzw. 111.6, 110.7). Das Signal des Kohlenstoffatoms C^2 liegt bei $\delta = 21.8$. Die dynamischen NMR-Spekt-



tren deuten auf eine intramolekulare Enantiomerenumwandlung hin. Vermutlich wird dabei die intramolekulare $Zr^1 \cdots C^2H_2B$ -Ionenpaarbindung geöffnet und die intermedäre Struktur **3** mit einer „normalen“ tetraedrischen Umgebung des Kohlenstoffatoms C^1 durchlaufen. Die Gibbs-Aktivierungsenergie bei der Temperatur der Cp-Koaleszenz (273 K) für diese thermisch induzierte Umlagerung wurde aus den temperaturabhängigen 1H -NMR-Spektren zu $\Delta G_{\text{enant}}^{\ddagger} \approx 12.1 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ abgeschätzt.^[12]

Auf der Grundlage des temperaturabhängigen NMR-Verhaltens kann man die energetischen Verhältnisse am C_{2v} -Methan-Kohlenstoffatom C^1 in der Verbindung **2** qualitativ abschätzen. Im Verlauf der Topomerisierung $\mathbf{2} \rightleftharpoons \text{ent-2}$ wird vermutlich das intramolekulare $Zr^1 \cdots C^2H_2B$ -Ionenpaar aufgelöst. Setzt man dafür ähnliche energetische Verhältnisse voraus wie bei acyclischen $[\text{Cp}_2\text{ZrR}]^+ \cdots [\text{CH}_3\text{B}(\text{fluoraryl})_3]^-$ -Ionenpaaren,^[11a] so beträgt die Bindungsdissoziationsenergie für $Zr^1 \cdots \text{CH}_2\text{B}$ ca. 16–18 kcal mol⁻¹. Vergleicht man diesen Wert mit der Gibbs-Aktivierungsenergie $\Delta G_{\text{enant}}^{\ddagger}$ von **2**, so ergibt sich, daß die verzerrte C_{2v} -Geometrie an C^1 im Komplex **2** trotz der günstigen Voraussetzungen für ihre elektronische Stabilisierung um ca. 5 kcal mol⁻¹ ungünstiger ist als die normale Tetraedergeometrie, wie sie vermutlich in **3** durchlaufen wird. Die ungewöhnlich verzerrte Koordinationsgeometrie von C^1 in **2** wird also erst dadurch beobachtbar, daß die intramolekulare Ionenpaarwechselwirkung zwischen Zr^1 und der C^2H_2B -Gruppierung das ansonsten energetisch benachteiligte Molekül **2** gegenüber **3** stabilisiert, und zwar so weit, daß **2** zum globalen Minimum wird.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung von Metall-Ligand-Ionenpaarbindungen als wichtige, aber bisher selten gezielt verwendete Strukturelemente zum Aufbau organometallischer Gerüste. Die Bindungsstärke dieser Ionenpaarbindungen liegt etwa in der Mitte zwischen denen der schwachen Wechselwirkungen^[13] und der kovalenten Bindungen entsprechender Verbindungen.^[14] Solche Bindungen werden vermutlich eine zunehmend wichtige Rolle in der Organometallchemie und Katalyse spielen.

Experimentelles

Synthese von **1**: Vinylzirconocenchlorid^[6] (0.70 g, 2.47 mmol) und Diphenylzirconocen (0.93 g, 2.48 mmol) werden in 20 mL Toluol gelöst und 6 h bei –78 °C belichtet (Philips HPK 125, Pyrex-Filter). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt mit Pentan gewaschen. Ausbeute an **1**: 660 mg (53%), Schmp. = 204 °C (durch Differential Scanning Calorimetry (DSC) bestimmt; Zers.). 1H -NMR (200 MHz, 300 K, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$): $\delta = 7.15, 3.92, 2.64$ (ABX-System, $^3J = 13.5, 17.8 \text{ Hz}$, $^2J = 1.8 \text{ Hz}$, je 1 H; Vinyl), 5.61, 5.32, 5.25, 5.07 (s, je 5 H; Cp); ^{13}C -NMR (90 MHz, 300 K, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$): $\delta = 178.8, 63.1$ (Vinyl), 106.5, 105.2, 104.5, 103.6 (Cp).

Synthese von **2**: Zu einer festen Mischung aus **1** (120 mg, 0.24 mmol) und $B(C_6F_5)_3$ (122 mg, 0.24 mmol) werden bei 0 °C 30 mL Toluol gegeben. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur wird das Produkt **2** durch Zugabe von 20 mL Pentan gefällt. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und der Rückstand durch mehrstündiges Röhren mit Pentan verfestigt. Ausbeute an **2**: 150 mg (61%), Schmp. = 100 °C (DSC). C-H-Analyse (%): ber. für $C_{40}H_{23}\text{BClF}_5\text{Zr}_2$ (1018.9): C 47.23, H 2.28; gef.: C 47.01, H 2.74; 1H -NMR (600 MHz, 223 K, $[\text{D}_6]\text{Toluol}$): $\delta = 7.12$ (m, 1 H; $C^1\text{H}$), 5.44, 5.36, 5.26, 4.78 (s, je 5 H; Cp), 2.75 (br., 2 H; $C^2\text{H}_2$); ^{13}C -NMR (150 MHz, 298 K, $[\text{D}_6]\text{Toluol}$): $\delta = 174.7$ ($^1J(\text{C},\text{H}) = 122 \text{ Hz}$; C^1), 148.3 ($^1J(\text{C},\text{F}) = 234 \text{ Hz}$), 139.4 ($^1J(\text{C},\text{F}) = 244 \text{ Hz}$), 136.8 ($^1J(\text{C},\text{F}) = 243 \text{ Hz}$; o , p , $m\text{-C}_6\text{F}_5$), 125.1 (*ipso*-C von $C_6\text{F}_5$), 111.6, 110.7 (Cp), 21.8 (br.; $C^2\text{H}_2$); ^{19}F -NMR (564 MHz, 213 K, $[\text{D}_6]\text{Toluol}$): $\delta = -130.7, -161.4, -166.0$ (o , m , p - $C_6\text{F}_5$); ^{11}B -NMR (64 MHz, 300 K, $[\text{D}_6]\text{Toluol}$): $\delta = -11.3$.

Kristallstrukturanalyse von **2**: Einkristalle aus Toluol, $C_{40}H_{23}\text{BClF}_5\text{Zr}_2\text{C}_2\text{H}_2$, $M_r = 1201.55$, $0.8 \times 0.6 \times 0.3 \text{ mm}$, $a = 16.256(1)$, $b = 18.248(1)$, $c = 16.497(1) \text{ \AA}$, $\beta = 98.42(1)^\circ$, $V = 4840.9(5) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.649 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 0.582 \text{ mm}^{-1}$, $Z = 4$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$ (Nr. 14), $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, $T = 223 \text{ K}$, $\omega/20$ -Scans, 10176 gemessene Reflexe ($\pm h, -k, \pm l$), $[(\sin \theta)/\lambda] = 0.62 \text{ \AA}^{-1}$, 9828 unabhängige und 7694 beobachtete Reflexe [$I \geq 2 \sigma(I)$], 669 verfeinerte Parameter, $R = 0.032$, $wR^2 = 0.078$, max./min. Restelektronendichte 0.62/–0.38 e \AA^{-3} , Wasserstoffatome an C^1 und C^2 aus der Differenzfourieranalyse entnommen und isotrop verfeinert, Wasserstoffatome an den Cp-Ringen und an den zwei Toluol-Solvat-Molekü-

len berechnet und als reitende Atome verfeinert. Datensammlung auf einem Enraf-Nonius-MACH3-Diffraktometer. Folgende Programme wurden verwendet: Datenreduktion: MOLEN, Strukturlösung: SHELXS-86, Strukturverfeinerung: SHELXL-93, graphische Darstellung: SCHAKAL-92. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100458“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Telefax: Int. +1223/336-033, E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).

Eingegangen am 30. Mai 1997 [Z10495]

Stichwörter: Anti-van't Hoff/Le Bel-Verbindungen · Betaine · Innere Ionenpaare · Sandwichkomplexe · Zirconium

- [1] H. J. Monkhorst, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1111; S. Durmaz, J. N. Murrell, J. B. Pedley, *ibid.* **1972**, 933; W. Luef, R. Keese, *Adv. Strain Org. Chem.* **1993**, 3, 229; M. S. Gordon, M. W. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7486; K. Sorger, P. von R. Schleyer, *J. Mol. Struct.* **1995**, 338, 317.
- [2] R. Hoffmann, R. W. Alder, C. F. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4992; R. Hoffmann, *Pure Appl. Chem.* **1971**, 28, 181; J. B. Collins, J. D. Dill, E. D. Jemmis, Y. Apeloig, P. von R. Schleyer, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5419.
- [3] D. Rötger, G. Erker, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 812.
- [4] W. C. Agosta in *The Chemistry of Alkanes and Cycloalkanes* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, New York, **1992**, S. 928, zit. Lit.
- [5] M. P. McGrath, L. Radom, H. F. Schaefer III, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4847; H. Dodzink, *J. Mol. Struct.* **1990**, 239, 167.
- [6] G. Erker, K. Kropp, J. L. Atwood, W. E. Hunter, *Organometallics* **1983**, 2, 1555; K. Kropp, Dissertation, Universität Bochum, **1981**.
- [7] G. Erker, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 134, 189; G. Erker, J. Wicher, K. Engel, F. Rosenfeldt, W. Dietrich, C. Krüger, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6344; G. Erker, J. Wicher, K. Engel, C. Krüger, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 3300; G. Erker, C. Krüger, G. Müller, *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, 24, 1.
- [8] H. H. Bräntzinger, L. S. Bartell, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1105; J. W. Lauher, R. Hoffmann, *ibid.* **1976**, 98, 1729.
- [9] a) In Zirconocen-Carbonyl-Komplexen können $\{\text{Cp}_2\text{Zr}\}$ -C(sp)-Bindungen ca. 2.16 Å lang sein: D. J. Cardin, M. F. Lappert, C. L. Raston, *Chemistry of Organo-Zirconium and -Hafnium Compounds*, Wiley, New York, **1986**, zit. Lit.; J. L. Atwood, R. D. Rodgers, W. E. Hunter, C. Floriani, G. Fachinetto, A. Chiesi-Villa, *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 3812; D. J. Sikora, M.-D. Rausch, R. D. Rodgers, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1265; G. Erker, U. Dorf, C. Krüger, K. Angermann, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 301, 299; b) für ungewöhnlich kurze $\{\text{Cp}_2\text{Zr}\}$ -C(sp²)-Bindungen siehe z. B.: G. Erker, *Comments Inorg. Chem.* **1992**, 13, 111, zit. Lit.; c) für typische $\{\text{Cp}_2\text{Zr}\}$ -C(sp³)-σ-Bindungslängen siehe: J. L. Atwood, G. K. Barker, J. Holton, W. E. Hunter, M. F. Lappert, R. Pearce, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6645; J. Jeffrey, M. F. Lappert, N. T. Luong-Thi, M. Webb, J. L. Atwood, W. E. Hunter, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1981**, 1593; J. L. Atwood, W. E. Hunter, D. C. Hrnčir, V. Bynum, R. A. Penttila, *Organometallics* **1983**, 2, 750; C. Krüger, G. Müller, G. Erker, U. Dorf, K. Engel, *ibid.* **1985**, 4, 215; A. G. Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, S1; d) Ein der Verbindung **2** ähnlicher Komplex mit einer sehr kurzen Zr-CH₂-Bindung (2.191(2) Å) wurde kürzlich beschrieben: G. J. Pindado, M. Thornton-Pett, M. Bochmann, *Chem. Commun.* **1997**, 609.
- [10] G. A. Olah, G. K. S. Prakash, R. E. Williams, L. D. Field, K. Wade, *Hypercarbon Chemistry*, Wiley, New York, **1987**; ausgewählte Beispiele: W. Kaminsky, J. Kopf, H. Sinn, H.-J. Vollmer, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 688; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 629; C. McDade, V. C. Gibson, B. D. Santarsiero, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1988**, 7, 1; H. Yamamoto, H. Yasuda, K. Yokota, A. Nakamura, Y. Kai, N. Kasai, *Chem. Lett.* **1988**, 1963; S. L. Buchwald, E. A. Lucas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 397; R. W. Waymouth, K. S. Potter, W. P. Schaefer, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1990**, 9, 2843; A. R. Siedle, R. A. Newmark, J. N. Schroeper, P. A. Lyon, *ibid.* **1991**, 10, 400, zit. Lit.; F. R. Lemke, D. J. Szalda, R. M. Bullock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8466; F. R. Lemke, R. M. Bullock, *Organometallics* **1992**, 11, 4261; T. Takashashi, K. Kasai, N. Suzuki, K. Nakajima, E. Negishi, *ibid.* **1994**, 13, 3413; U. Radius, S. J. Silverio, R. Hoffmann, R. Gleiter, *ibid.* **1996**, 15, 3737; Y. Sun, W. E. Piers, S. J. Rettig, *ibid.* **1996**, 15, 4110; F. J. Fernández, P. Gómez-Sal, A. Manzanares, P. Royo, H. Jacobsen, H. Berke, *ibid.* **1997**, 16, 1553; siehe auch: F. Scherbaum, A. Grohmann, G. Müller, H. Schmidbaur, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 464; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 463.
- [11] a) X. Yang, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10015; L. Jia, X. Yang, A. Ishihara, T. J. Marks, *Organometallics* **1995**, 14, 3135; P. A. Deck, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6128; b) B. Temme, J. Karl, G. Erker, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 919; J. Karl, G. Erker, *J. Mol. Catal.*, im Druck; *Chem. Ber.*, **1997**, 130, 1261.

- [12] M. L. H. Green, L.-L. Wong, A. Seela, *Organometallics* **1992**, *11*, 2660, zit. Lit.
 [13] Übersichtsartikel: R. J. Kulawiec, R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *99*, 89; S. H. Strauss, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 927; J. L. Kiplinger, T. G. Richmond, C. E. Osterberg, *ibid.* **1994**, *94*, 373; M. Brookhart, M. L. H. Green, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 395; M. Brookhart, M. L. H. Green, L.-L. Wong, *Prog. Inorg. Chem.* **1988**, *36*, 1.
 [14] J. A. Connor, *Top. Curr. Chem.* **1977**, *71*, 71; J. K. Kochi, *Organometallic Mechanisms and Catalysis*, Academic Press, New York, **1978**, S. 237–245; siehe auch: S. P. Nolan, D. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7844, zit. Lit.

Tabelle 1. Palladiumkatalysierte Cyclisierung von **1a** zu **2a** [Gl. (a)][a].

Nr.	Additiv	T [°C]	Ausb. [%][b]
1	–	70	33
2	PPh_3	RT	35
3	1-Octen	70	64 [c]
4	1-Octen	100	84
5	cod	RT	89
6	cod	RT	85 [d]

[a] **1a** (0.3 mmol) wurde in 3 mL Ethanol in 12–36 h in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.06 mmol, 20 Mol-%) und eines Additivs (PPh_3 0.12 mmol, 1-Octen 0.6 mmol, cod 0.12 mmol) umgesetzt. [b] NMR-spektroskopisch bestimmt mit *p*-Xylol als internem Standard. [c] Signifikante Mengen an **1a** wurden zurückerhalten. [d] Mit 5 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 20 Mol-% cod.

Alkenpalladiumkomplex-katalysierte intramolekulare Hydrocarbonierung von ε -Alkinmalonsäurenitrilen

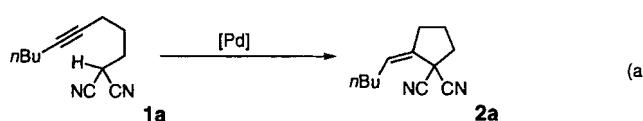
Naofumi Tsukada und Yoshinori Yamamoto*

Die Addition eines Kohlenstoffnucleophils an eine C-C-Mehrachbindungs ist in der organischen Synthese eine der wichtigsten Methoden zur C-C-Verknüpfung. Die Michael-Addition ist eine klassische und standardmäßig zu diesem Zweck angewandte Reaktion, bei der eine anionische Organometallspezies (NuM) an aktivierte Alkene addiert wird, die eine elektronenziehende Gruppe (Michael-Acceptor) tragen.^[1] Die Addition von NuM an nichtaktivierte Alkene^[2a, b] und die Addition von Pro-nucleophilen (NuH) an Michael-Acceptoren^[3] finden in Gegenwart bestimmter Übergangsmetallkatalysatoren statt. So wurde festgestellt, daß mit Übergangsmetallkatalysatoren die „Hydrocarbonierung“ nichtaktivierter C-C-Mehrachbindungen über die Aktivierung von C-H-Bindungen reaktiver Methylen und Methine,^[4] terminaler Alkine,^[5] Aldehyde^[6] und aromatischer Ringe^[7] möglich ist. Dagegen sind Hydrocarbonierungen einfacher Alkine mit reaktiven Methylenen und Methinen abgesehen von der Gore-Balme-Carbocyclisierung^[8] unter basischen Bedingungen nach unserem Wissen nicht bekannt. Wir berichten hier über die intramolekulare Hydrocarbonierung von Alkinen mit aktiven Methinen, die unter neutralen und milden Bedingungen in Gegenwart eines 1,5-Cyclooctadien-Pd-Katalysators^[9] sehr gut möglich ist.

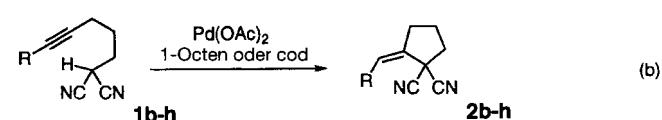
Zunächst untersuchten wir die palladiumkatalysierte Cyclisierung des Alkins **1a**, das eine Malonsäurenitrilgruppe am Ende der Kohlenstoffkette enthält [Gl. (a); Tabelle 1, 3]. Das ε -Al-

Ausbeute war unter diesen Bedingungen aber nicht besser (Nr. 2). Führte man diese Reaktion bei 70 °C durch, so verringerte sich die Ausbeute auf 25%. Bei Verwendung von 1-Octen als Additiv wurde **2a** stereoselektiv in 64% Ausbeute erhalten (Nr. 3); die Reaktion verlief allerdings nicht vollständig, und Palladiumschwarz bildete sich in einem frühen Stadium der Reaktion.^[10] Bei höheren Temperaturen war die Ausbeute an **2a** höher (Nr. 4), wahrscheinlich weil die Reaktion schneller war und abgeschlossen war, bevor sich das „ $\text{Pd}^{0\text{--}}$ -Intermediat zu Palladiumschwarz umsetzte. Die Verwendung von 1,5-Cyclooctadien (cod) als Additiv führte zu den besten Ergebnissen (Nr. 5). Die Reaktion verlief sogar bei Raumtemperatur glatt und lieferte **2a** in 89% Ausbeute, ohne daß sich Palladiumschwarz bildete. Es scheint, daß cod als Chelatligand für Palladium(0)-Zentren fungiert.^[11] Weiterhin konnte bei Verwendung von cod die Katalysatormenge von 20 auf 5 Mol-% verringert werden (Nr. 6). Es entstand ausschließlich das *Z*-Isomer **2a**, und in keinem Fall konnte das *E*-Isomer nachgewiesen werden. Die Alkenstruktur ließ sich durch NOE-NMR-Experimente zweifelsfrei bestimmen. Mit $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ und dppf wurden **2a** in sehr geringer Ausbeute sowie mehrere nicht identifizierte Verbindungen erhalten (dba = Dibenzylidenaceton, dppf = 1,1-Bis(oliphenylphosphanyl)ferrocen). In Gegenwart von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3] \cdot \text{CHCl}_3$ und $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ lief die Reaktion gar nicht ab. Setzte man **1a** in Toluol/Ethanol (5/1) und in THF/Ethanol (5/1) in Gegenwart einer Mischung aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 Mol-%) sowie cod (20 Mol-%) um, erhielt man **2a** glatt in 88 bzw. 83% Ausbeute.

Die Ergebnisse der Cyclisierungen mit unterschiedlichen ε -Alkinmalonsäurenitrilen **1** sind in Tabelle 2 zusammengefaßt [Gl. (b); Tabelle 3]. Die Reaktion von **1b**, das eine endständige Dreifachbindung enthält, war langsam und lieferte das Methylenyclopantan **2b** in 39% Ausbeute (Nr. 1). Der Grund für die



kinmalonsäurenitril **1a** cyclisierte in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Ethanol bei 70 °C zum Alkylidencyclopantan **2a** in 33% Ausbeute, wobei auch nichtidentifizierte Produkte entstanden (Nr. 1). Die Verwendung von Ethanol als Solvens war unbedingt erforderlich; in nichtprotischen Lösungsmitteln wie Toluol und THF lief die Reaktion nicht ab. In Gegenwart von PPh_3 cyclisierte **1a** bei Raumtemperatur ebenfalls zu **2a**, die



langsame Reaktion und die niedrige Ausbeute könnte die oxidative Addition einer Pd^0 -Spezies an die C-H-Bindung der terminalen Dreifachbindung sein.^[5] Das Methylacetylenederivat **1c** reagierte zu **2c** in guter Ausbeute (Nr. 2). Die Reaktion von **1d**, das eine Hydroxygruppe aufweist, führte zu **2d** in ebenfalls hoher Ausbeute (Nr. 3), ohne daß Furan- und Pyranderivate entstanden, die bei palladiumkatalysierten Cyclisierungen von Hydroxyacetylenen die Hauptprodukte waren.^[12] Interessant ist, daß **1d** und **1e**, die eine freie bzw. eine geschützte Hydroxy-

[*] Prof. Dr. Y. Yamamoto, Dr. N. Tsukada

Department of Chemistry, Graduate School of Science
 Tohoku University
 Sendai 980-77 (Japan)
 Telefax: Int. +22/217-6784