

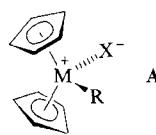
- [1] Zwei kurze Oligonucleotidderivate ähnlicher Struktur sind vor wenigen Jahren synthetisiert worden [2].
- [2] A. Sood, B. R. Shaw, B. F. Spielvogel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9000–9001.
- [3] F. Eckstein, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 431–447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 423–439; *Annu. Rev. Biochem.* **1985**, *54*, 362–402.
- [4] G. Gish, F. Eckstein, *Science* **1988**, *240*, 1520–1522; K. L. Nakamaye, G. Gish, F. Eckstein, H.-P. Vosberg, *Nucleic Acids Res.* **1988**, *16*, 9947–9959; D. B. Olsen, F. Eckstein, *ibid.* **1989**, *17*, 9613–9620.
- [5] K. L. Nakamaye, F. Eckstein, *Nucleic Acids Res.* **1986**, *14*, 9679–9698; J. R. Sayers, W. Schmidt, F. Eckstein, *ibid.* **1988**, *16*, 791–802.
- [6] A. T. Haase, D. Walker, L. Stowring, P. Ventura, A. Geballe, H. Blum, M. Brahic, R. Goldberg, K. O'Brien, *Science* **1985**, *227*, 189–192; S. Bahmanyar, G. A. Higgins, D. Goldgaber, D. A. Lewis, J. H. Morrison, M. C. Wilson, S. K. Shankar, D. C. Gajdusek, *ibid.* **1987**, *237*, 77–80.
- [7] A. H. Soloway in *Progress in Boron Chemistry* (Hrsg.: H. Steinberg, A. L. McCloskey), Macmillan, New York, **1964**, S. 203.
- [8] T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5039–5042; C. W. Heitsch, J. G. Verkade, *Inorg. Chem.* **1962**, *1*, 392–398; J. G. Verkade, C. W. Heitsch, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 512–515.
- [9] S. L. Beauchage, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1859–1862; T. Dorper, E.-L. Winnacker, *Nucleic Acids Res.* **1983**, *11*, 2575–2584; N. D. Sinha, J. Biernat, J. McManus, H. Koster, *ibid.* **1984**, *12*, 4539–4557; N. Usman, K. K. Ogilvie, M.-Y. Jiang, R. J. Cedergren, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7845–7854.
- [10] Ausgewählte physikalische Daten von 4: $^1\text{H-NMR}$: $\delta = -0.079$ – -0.739 (2 br.m, 3H; BH_3), 0.973, 0.981, 0.997, 1.021, 1.105, 1.127 (6s, 12H; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.764, 1.772 (2s, 3H; CH_3), 2.142–2.244 (m, 2H; 2'-H), 3.269–3.402 (m, 2H; 5'-H), 3.720–3.795 (m, 2H; N-CH), 3.973–4.027, 4.375–4.455 (2m, 1H; 3'-H), 6.154, 6.230 (2t, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.1$ Hz, 1H; 1'-H), 7.481, 7.519 (2d, $^4J(\text{H}, \text{H}) = 1.0$ Hz, 1H; 6-H); $^{31}\text{P}(\text{H})\text{-NMR}$: $\delta = 92.2$, 93.2 (2q, $^1J(\text{P}, \text{B}) = 147$ Hz). $^{11}\text{B-NMR}$: $\delta = -36.8$; DC: $R_{\text{dTMP}} = 1.42$. Siehe [a], [b] in Tabelle 1.
- [11] Für die Empfindlichkeit der P-N-Bindung gegenüber Säuren siehe z.B.: R. F. Hudson, *Structure and Mechanism in Organo-Phosphorus Chemistry*, Academic Press, New York, **1965**, S. 274; A. J. Kirby, S. G. Warren, *The Organic Chemistry of Phosphorus*, Elsevier, Amsterdam, **1967**, S. 294.
- [12] J. Tomasz, *Nucleosides Nucleotides* **1983**, *2*, 63–79.
- [13] Ausgewählte Veröffentlichungen zur Synthese von Nucleosid-5'-triphosphaten aus Nucleosid-5'-phosphoramidaten: J. G. Moffatt, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 649–658; J. G. Moffatt, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 559–604; J. H. van Boom, R. Creu, W. C. Luyten, A. B. Vink, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2779–2782; J. Tomasz, A. Simonscits, M. Kajtár, R. M. Krug, A. J. Shatkin, *Nucleic Acids Res.* **1978**, *5*, 2945–2957.
- [14] J. Emsley, D. Hall, *The Chemistry of Phosphorus*, Harper & Row, London, **1976**, S. 311, zit. Lit.
- [15] W. W. Butcher, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2420–2424; P. W. C. Barnard, C. A. Bunton, D. R. Llewellyn, K. G. Oldham, B. L. Silver, C. A. Vernon, *Chem. Ind. (London)* **1955**, 760–763; S. L. Buchwald, J. M. Friedman, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4911–4916; J. M. Friedman, S. Freeman, J. R. Knowles, *ibid.* **1988**, *110*, 1268–1275.
- [16] Beispielsweise wird 5 bei pH 4.8 und 37°C innerhalb 22 h vollständig zu dT umgewandelt, während dTMP nicht reagiert.
- [17] F. Eckstein, H. Sternbach, *Biochim. Biophys. Acta* **1967**, *146*, 618–619.
- [18] P. M. J. Burgers, F. Eckstein, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 6889–6893; P. J. Romaniuk, F. Eckstein, *ibid.* **1982**, *257*, 7684–7688.

Kationische Metallocen-Polymerisationskatalysatoren: das erste basenfreie Zirconocenhydrid**

Von Xinmin Yang, Charlotte L. Stern und Tobin J. Marks*

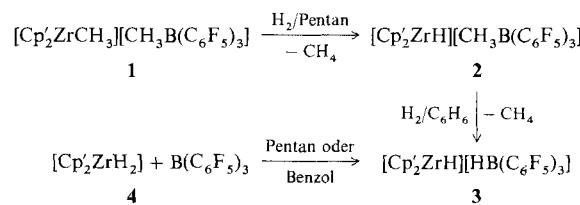
Immer mehr Befunde aus der spektroskopischen Verfolgung von Reaktionen und den Studien an Modellverbindungen^[1] weisen darauf hin, daß die aktiven Bestandteile hoch wirksamer^[2] und hoch stereoselektiver^[3] homogener und heterogener Olefin-Polymerisationskatalysatoren auf der Basis von Metallocenen der Gruppe 4 und Lewis-Säuren wie Al_2O_3 ^[4], Aluminoxan^[2, 5] und Organoboranen^[6] elektro-

phile, basenfreie, Kation-artige Alkykomplexe des Typs **A** sind ($\text{M} = \text{Ti}, \text{Zr}, \text{Hf}; \text{R} = \text{Alkyl}$)^[7, 8]. Da Hydrogenolyse



und β -Hydrid-Eliminierung essentiell für die Molekulargewichtskontrolle und die Kettenübertragung bei Olefinpolymerisationen mit Metallocen-Katalysatoren sind, ist es von großem Interesse, die chemischen Eigenschaften und die Struktur der entsprechenden kationischen „Metallocenhydride“ (Bis(cyclopentadienyl)hydridometall(IV)-Kationen) zu ermitteln. Wir berichten nun von der Synthese, Reaktivität und röntgenographisch bestimmten Struktur des ersten basenfreien kationischen Zirconocenhydrids^[9]. Dieses ist hoch elektrophil und polymerisationsaktiv; darüber hinaus sind damit auch Einblicke in strukturelle und dynamische Aspekte der Ionenpaarung bei derartigen Verbindungen möglich.

Die Hydrogenolyse des Kations in **1** ($\text{Cp}' = \eta^5\text{-}(\text{CH}_3)_5\text{C}_5$)^[6] führt rasch und in zwei aufeinanderfolgenden Schritten zu den Mono- und Dihydridokomplexen **2** bzw. **3** (Schema 1). Alternativ dazu ist **3** auch durch Hydridabstrak-



Schema 1. Hydrogenolyse (**1** \rightarrow **2** \rightarrow **3**) und Hydridabstraktion (**4** \rightarrow **3**) als Wege zu den kationischen Hydridokomplexen **2** und **3**.

tion aus **4** zugänglich^[10]. **2** und **3** wurden spektroskopisch und elementaranalytisch charakterisiert (siehe Experimentelles). Deutliche Hinweise auf die Struktur sind die tieffeldverschobenen Signale der Zr-gebundenen H-Atome ($\delta = 7.70$ (**2**), 8.18 (**3**) gegenüber $\delta = 7.46$ (**4**)). Das Signal des B-gebundenen H-Atoms in **3** ist, wie aufgrund des ^{11}B -Quadrupoleffekts zu erwarten^[11], verbreitert; falls ein Zr-H/B-H-Austausch stattfindet, so ist er bei 0°C auf der NMR-Zeitskala langsam. Die sehr hohe Elektrophilie kommt darin zum Ausdruck, daß **2** und **3** in deuterierten aromatischen Lösungsmitteln leicht Zr-H/C-D-Austauschreaktionen eingehen ($t_{1/2}$ für das Verschwinden des Zr-H-Signals beträgt in C_6D_6 12 h bzw. 6 min). Die Banden der $\nu_{\text{Zr}-\text{H}}$ -Schwingungen sind zu deutlich höheren Wellenzahlen verschoben: $\nu_{\text{Zr}-\text{H}}$ erscheint im Falle von **2** bei 1642 ($\nu_{\text{Zr}-\text{D}}$ bei 1174) und im Falle von **3** bei 1663 und 1604 cm^{-1} ^[12] (Nujol-Verreibungen); die entsprechenden Werte für **4** und $[\text{Cp}'_2\text{Zr}(\text{H})(\text{OtBu})]$ ^[10] betragen 1555 bzw. 1582 cm^{-1} .

Die Röntgenstrukturanalyse von **3** (Abb. 1)^[13] zeigt ein $[\text{Cp}'_2\text{ZrH}]^+$ -Ion mit gewinkeltem Sandwichanordnung ohne strukturchemische Besonderheiten^[6, 10a, 14], das schwach an ein $[\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]^-$ -Ion koordiniert ist. Der weitauß interessanteste Aspekt dieser Ionenpaarung ist, daß die a priori zu erwartende Koordinationsbeteiligung der B-H-Gruppe ausbleibt (Struktur **B** wäre in Analogie zu einigen bekannten Strukturen **C** zu erwarten gewesen^[6, 14]). Dies kann auf eine Kombination aus sterischen und elektronischen Faktoren

[*] Prof. T. J. Marks, Dr. X. Yang, C. L. Stern
Department of Chemistry, Northwestern University
Evanston, IL 60208-3113 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von der Division of Chemical Sciences, Office of the Basic Energy Sciences, Office of Energy Research, U.S. Department of Energy (Grant DE-FG02-86ER13511) und Akzo Chemicals gefördert.

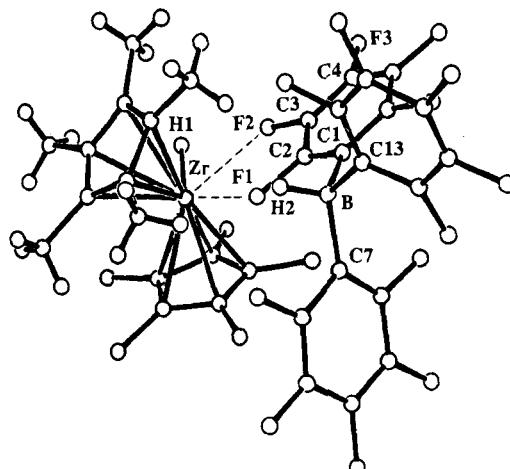
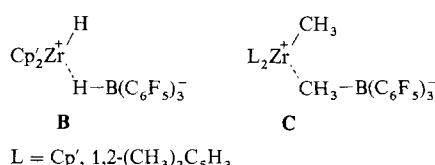


Abb. 1. Struktur von 3 im Kristall. Wichtige Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$]: Zr-H1 2.00(5), Zr-H2 4.87(5), Zr-F1 2.416(3), Zr-F2 2.534(3), B-H2 1.06(6); H2-B-C1 104(3), H2-B-C7 109(3), H2-B-C13 105(3), C1-B-C7 112.9(4), C1-B-C13 111.9(4), H1-Zr-F1 128(1), H1-Zr-F2 65(1). Nur eine der beiden möglichen Orientierungen des fehlgeordneten Cp'-Ringes ist gezeigt.

zurückgeführt werden, wobei die letzteren schwache, jedoch nicht zu vernachlässigende Zr \cdots F-C-Wechselwirkungen



beinhalten^[15]. Man kann daher die Abstände Zr-F1 und Zr-F2 mit 2.416(3) bzw. 2.534(3) \AA durchaus mit den Zr-F-Abständen in $[\text{Cp}'_2\text{ZrF}_2]$ ^[16] und im Kation von 5 verglichen, die 1.98(1) bzw. 2.108(2) und 2.118(2) \AA betragen.

$[\text{Cp}'_2\text{Zr}(\text{CH}_3)(\mu\text{-F})\text{Zr}(\text{CH}_3)\text{Cp}'_2][\text{CH}_3\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]$ 5

Die Bindung C2-F1 ist mit 1.396(5) \AA zwar nur wenig, jedoch signifikant länger als eine durchschnittliche C-F-Bindung, deren Länge 1.354(4) \AA beträgt. Die Bindungswinkel am Boratom entsprechen annähernd Tetraederwinkeln. Das ^{19}F -NMR-Spektrum von 3 bei tiefer Temperatur (-75°C) ist in Einklang mit der Molekülsymmetrie, wie sie auch im Kristall (Abb. 1) gefunden wird; bei Temperaturerhöhung auf -20°C tauschen die Fluorsubstituenten rasch ihre Plätze, dies gilt sowohl zwischen den Ringen als auch innerhalb der Ringe.

2 und 3 sind aktive Homogenkatalysatoren für die Olefinpolymerisation. Bei $25^\circ\text{C}/1\text{ atm}$ wird Ethylen rasch polymerisiert, wobei lineares Polyethylen gebildet wird, wie NMRspektroskopische Untersuchungen^[17] zeigen ($M_w = 4.34 \times 10^5$; $M_n = 1.54 \times 10^5$ (Gelpermeationschromatographie, GPC)). Die Turnover-Zahl N_t beträgt ca. 32 s^{-1} ($3.2 \times 10^6\text{ g Polyethylen (mol Zr)}^{-1}\text{h}^{-1}\text{atm}^{-1}$). Bei 0°C in Toluol wird Propylen zu ataktischem Polypropylen (^{13}C -NMR)^[17] polymerisiert ($M_w = 3900$; $M_n = 2500$ (GPC)); $N_t \approx 2.1\text{ s}^{-1}$ ($3.2 \times 10^5\text{ Polypropylen (mol Zr)}^{-1}\text{h}^{-1}$); die ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Endgruppenanalyse des Polypropylens zeigt, daß zu 90% Vinyl/Isopropyl- und zu 10% Vinyliden/n-Propyl-Struktureinheiten vorliegen. Sowohl die kinetischen Daten als auch die Mikrostruktur der Produkte

ähneln also denen, wie sie bei $[\text{Cp}'_2\text{Zr}(\text{CH}_3)_2]/\text{Methylaluminoxan-Katalysatorsystemen}$ gefunden werden^[2, 6, 18].

Diese Ergebnisse werfen ein erstes Licht auf die Eigenschaften basenfreier Zirconocenhydride. Bemerkenswert sind ihre Elektrophilie, ihre Polymerisationsaktivität und das Auftreten von Ionenpaarungseffekten, die nicht auf verbrückenden Wasserstoffatomen beruhen.

Experimentelles

Alle Arbeiten wurden unter rigorosem Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt.

2: In einen mit $[\text{Cp}'_2\text{Zr}(\text{CH}_3)_2]$ (82 mg, 0.21 mmol) und $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (123 mg, 0.24 mmol) beschickten, auf -78°C gekühlten 25 mL-Kolben wurden 15 mL Pentan kondensiert. Der Kolben wurde dann bis zu einem Druck von 1 atm mit H_2 gefüllt. Die entstandene Suspension wurde 2 h bei -78°C und danach 15 h bei 25°C gerührt. Anschließend wurde filtriert und das Produkt, ein hellgelber Feststoff, mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet; Ausbeute 80%. ^1H -NMR (300 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = 7.70$ (s, 1 H; ZrH), 1.48 (s, 30 H; Cp'), 0.10 (brs, 3 H; BCH_3); ^{19}F -NMR (282 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = -132.94$ (d, $^3J = 22.6\text{ Hz}$, 6 F; o-F); -159.80 (t, $^3J = 20.6\text{ Hz}$, 3 F; p-F), -176.02 (m, 6 F; m-F). IR (Nujol): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 1642$ (Zr-H), 1174 (Zr-D). – Korrekte C,H-Analyse.

3: Verfahren A: In diesem Fall wurde ähnlich wie für 2 beschrieben gearbeitet; als Lösungsmittel wurde jedoch Toluol verwendet (worin 2 löslich ist). Verfahren B: $[\text{Cp}'_2\text{ZrH}_2]$ (150 mg, 0.41 mmol) und $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (230 mg, 0.45 mmol) wurden zunächst 0.5 h bei -78°C in 15 mL Toluol in einem 25 mL-Kolben umgesetzt, danach 1 h bei 25°C . Die entstandene Lösung wurde filtriert, und 25 mL Pentan in das Filtrat kondensiert. Dabei fiel ein gelbes Pulver (3) aus, das durch Filtration abgetrennt, mit Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde; Ausbeute 75%. ^1H -NMR (300 MHz, $[\text{D}_8]\text{Toluol}$, 0°C): $\delta = 8.18$ (s, ZrH), 3.98 (brd, BH), 1.50 (s, Cp'); ^{19}F -NMR (282 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = -137.08$ (brs, 6 F; o-F), -160.75 (t, $^3J = 20.6\text{ Hz}$, 3 F; p-F), -168.36 (brs, 6 F; m-F). IR (Nujol): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 1663$, 1604 (Zr-H); 2364 (B-H). – Korrekte C,H-Analyse.

Ethylen- und Propylenpolymerisationen wurden wie bereits beschrieben^[6, 19] durchgeführt. Typisches Experiment zur Ethylenpolymerisation: Eine Lösung von 3 (7.5 mg in 5 mL Toluol) wurde unter starkem Rühren rasch mit einer gasdichten Spritze in 50 mL mit vorgereinigtem Ethylen gesättigtes Toluol injiziert, das sich in einem 250 mL-Kolben unter Ethylen befand. Nach kurzer Zeit (78 s) wurde die Reaktion durch Zugabe von CH_3OH beendet. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich bereits eine beträchtliche Menge Polymer gebildet. Das ausgefallene Polymer wurde mit Standardmethoden isoliert; Ausbeute 0.61 g. Typisches Experiment zur Propylenpolymerisation: Ein ausgeheiztes Druckgefäß aus Quarz wurde mit 7.5 mg 3, 4 mL Toluol und 10–15 mL vorgereinigtem Propylen beschickt. Nach 2 h starken Röhrens bei 0°C wurde nicht umgesetztes Monomer im Vakuum entfernt. Das Polymer wurde mit Standardmethoden isoliert; Ausbeute 5.5 g. Polymerisationen im größeren Maßstab (1 L-Reaktor) und über längere Zeiträume hinweg ergaben ähnliche Polymerisationsaktivitäten^[20].

Eingegangen am 22. April 1992 [Z 5317]

- [1] T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 57–65, zit. Lit.
- [2] a) H. Sinn, W. Kaminiski, *Adv. Organomet. Chem.* **1980**, *18*, 99–149; b) W. Kaminiski, M. Miri, H. Sinn, R. Woldt, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1983**, *4*, 417–421; c) L. Resconi, S. Bossi, L. Abis, *Macromolecules* **1990**, *23*, 4489–4491, zit. Lit.
- [3] a) W. Kaminiski, K. Küller, H. H. Brintzinger, F. R. W. P. Wild, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 507–508; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 507–508, zit. Lit.; b) L. Resconi, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4953–4954; c) J. A. Ewen, M. J. Elder, R. L. Jones, L. Haspelagh, J. L. Atwood, S. G. Bott, K. Robinson, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1991**, *48/49*, 253–295, zit. Lit.
- [4] K.-H. Dahmen, D. Hedden, R. L. Burwell, Jr., T. J. Marks, *Langmuir* **1988**, *4*, 1212–1214.
- [5] a) C. Sishta, R. Hathorn, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1112–1114; b) E. Giannetti, G. M. Nicoletti, R. Mazzocchi, *J. Polym. Sci. Chem. Ed.* **1985**, *23*, 2117–2133.
- [6] a) X. Yang, C. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3623–3625; b) J. A. Ewen, M. J. Elder, CA 2027 145, **1991**; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 136998 g.
- [7] a) R. F. Jordan, *Adv. Organomet. Chem.* **1991**, *32*, 325–387, zit. Lit.; b) M. Bochmann, A. J. Jaggar, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *424*, C5–C7, zit. Lit.; c) J. J. Eshuis, Y. Y. Tan, J. H. Teuben, J. Renkema, *J. Mol. Catal.* **1990**, *62*, 277; d) G. G. Hlatky, H. W. Tuner, R. R. Eickman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2728–2729; e) H. W. Turner, G. G. Hlatky, EP-B 277 004, **1988**; *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 58 290a; f) R. Taube, L. Krukowa, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *347*, C9; g) Z. Lin, J.-F. L. Marechal, M. Sabat, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4127–4129.
- [8] a) J. J. Eisch, K. R. Caldwell, S. Werner, C. Krüger, *Organometallics* **1991**, *10*, 3417–3419; b) P. G. Gassmann, M. R. Callstrom, *J. Am. Chem. Soc.*

- 1987, 109, 7875–7876; c) J. J. Eisch, A. M. Piotrowski, S. K. Brownstein, E. J. Gabe, F. L. Lee, *ibid.* 1985, 107, 7219–7200; d) F. S. D'yachkovskii, A. K. Shilova, A. Y. Shilov, *J. Polym. Sci. Part C Polym. Symp.* 1967, 2333–2339; e) D. S. Breslow, N. R. Newburg, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 5072.
- [9] Synthese Lewis-Basen-stabilisierter Hydridokomplexe: a) R. F. Jordan, C. S. Bajgur, W. E. Dasher, A. L. Rheingold, *Organometallics* 1987, 10, 1041–1051; b) R. J. Jordan, R. E. LaPointe, P. K. Bradley, N. Baenziger, *ibid.* 1989, 8, 2892–2903; c) R. B. Grossman, R. A. Doyle, S. L. Buchwald, *ibid.* 1991, 10, 1501–1506.
- [10] a) L. E. Schock, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7701–7715; b) J. M. Manríquez, D. R. McAlister, R. D. Sanner, J. E. Bercaw, *ibid.* 1978, 100, 2716.
- [11] a) H. Nöth, B. Wrackmeyer in *NMR, Grundlagen und Fortschritte*, Vol. 14 (Hrsg.: P. Diehl, E. Fluck, R. Kostfeld), Springer, Berlin, 1978, Kap. 4 und 7; b) T. J. Marks, J. R. Kolb, *Chem. Rev.* 1977, 77, 263–293.
- [12] Zwei annähernd gleich starke Zr-H-Schwingungen wurden beobachtet, möglicherweise eine Folge von Cp'-Rotameren [13] und/oder Festkörpereffekten.
- [13] Kristallstrukturanalyse von 3: $ZrF_{15}C_{39}BH_{32}$; monoklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $a = 11.89(4)$, $b = 12.643(4)$, $c = 13.681(4)$ Å, $\alpha = 84.47(2)$, $\beta = 76.12(3)$, $\gamma = 65.34(3)$ ° bei -120 °C; $V = 1816(2)$ Å 3 ; $\rho_{ber.} = 1.601$ g cm $^{-3}$; $Z = 2$; Enraf-Nonius CAD-4-Diffraktometer ($Mo_K\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 0.71069$ Å, $2\theta = 48.9$ °). Strukturlösung mit einer Kombination aus Patterson- und Direkten Methoden (SHELXS-86), 5136 Reflexe mit $I > 3.00$ (I). Zr- und B-gebundene Wasserstoffatome wurden auf der Elektronendichtekarte lokalisiert und verfeinert. Einer der Cp'-Ringe war fehlgeordnet mit Besetzungswahrscheinlichkeiten von 59 und 41 %. Die Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert (Texsan) mit Ausnahme der Kohlenstoffatome des fehlgeordneten Cp'-Rings, die isotrop verfeinert wurden; $R = 0.060$, $R_w = 0.082$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [14] $[Cp'_2ZrCH_3][CH_3B(C_6F_5)_3]$, $[Cp'_2Zr(CH_3)(\mu-F)Zr(CH_3)Cp'_2][CH_3B(C_6F_5)_3]$ (5): X. Yang, Dissertation, Northwestern University, 1991.
- [15] Ein anderes Beispiel für den NMR-spektroskopischen Nachweis eines schwach koordinierenden Arylfluorborat-Gegenions: A. D. Horton, A. G. Orpen, *Organometallics* 1991, 10, 3910–3918.
- [16] M. A. Bush, G. A. Sim, *J. Chem. Soc. A* 1971, 2225.
- [17] a) F. A. Bovey, *Chain Structure and Confirmation of Macromolecules*, Academic Press, New York, 1982, S. 78–91; b) A. E. Tonelli, *NMR Spectroscopy and Polymer Microstructure*, VCH Publishers, New York, 1989.
- [18] L. Resconi, F. Piemontesi, G. Franciscono, L. Abis, T. Fiorani, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1025–1032.
- [19] G. Jeske, H. Lauke, H. Mauermann, P. N. Sweptson, H. Schumann, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 8091–8103.
- [20] G. M. Smith (Akzo Chemicals), persönliche Mitteilung.

Synthese und biologische Aktivität von D-3-Desoxy-3-fluorphosphatidylinosit, ein neuer Weg zu nicht auf DNA zielenden Cytostatica**

Von Alan P. Kozikowski*, Werner Tückmantel und Garth Powis

Ligandenaktivierte Wachstumsfaktoren und mitogene Rezeptoren aktivieren Phosphatidylinosit(PtdIns)-Phospholipase C, die Phosphatidylinosit-4,5-bisphosphat zu Inositol-1,4,5-trisphosphat (Ins(1,4,5)P₃) und Diacylglycerin hydrolysiert^[1]. Ins(1,4,5)P₃ setzt Ca²⁺ aus nichtmitochondrialen Depots frei, wodurch die cytoplasmatische Konzentration an freien Ca²⁺-Ionen heraufgesetzt wird; Diacylglycerin ist ein Aktivator der Proteinkinase C (PKC)^[2]. Der Anstieg der cytoplasmatischen Konzentration an freien Ca²⁺-Ionen und der Anstieg der PKC-Aktivität bewirken eine Reihe von Abläufen, die in DNA-Synthese und Zellproliferation gipfeln^[3].

[*] Prof. Dr. A. P. Kozikowski, Dr. W. Tückmantel
Neurochemistry Research, Mayo Clinic Jacksonville
4500 San Pablo Road, Jacksonville, FL 32224 (USA)

Dr. G. Powis
Arizona Cancer Center

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Grants CA 42286 für G. P. und CA 50175 für A. P. K.) gefördert. Wir danken Dr. A. H. Fauq für hilfreiche Diskussionen.

In den letzten Jahren wurde ein weiterer Weg identifiziert, über den PtdIns als Signalmolekül wirken kann, und mit der Wirkungsweise einiger Wachstumsfaktoren und Onkogene in Zusammenhang gebracht^[4]. Es wurde eine Phosphatidylinosit-3'-kinase (PtdIns-3'-kinase) gefunden, die mit einer Reihe von Proteintyrosinkinasen, einschließlich der ligandenaktivierten Rezeptoren für Insulin, den blutplättchenabstammenden Wachstumsfaktor, den epidermalen Wachstumsfaktor und den Kolonie-stimulierenden Faktor sowie der onkogenen Proteintyrosinkinasen, assoziiert vorkommt. Die PtdIns-3'-kinase phosphoryliert die D-3-Position des myo-Inosittringes von PtdIns, was zur Klasse der PtdIns-3'-phosphate führt, die nicht durch die PtdIns-Phospholipase C hydrolysiert werden^[5] und daher anscheinend ihre Signalfunktion unabhängig vom Inositolphosphatweg ausüben. Die relativen Beiträge des Inositolphosphat- und des PtdIns-3'-kinase-Signalweges zur Steuerung der Wirkung von Wachstumsfaktoren und Onkogenen auf die Zellproliferation bleiben noch zu bestimmen^[6].

Wir haben kürzlich über die Synthese und biologische Aktivität einer Reihe von 3-substituierten 3-Desoxy-myoinositol-Derivaten berichtet^[7]. Einige dieser Verbindungen wirken sowohl gegenüber normalen als auch gegenüber transformierten Zelllinien antiproliferativ, einige hemmen selektiv das Wachstum von onkogentransformierten Zellen. Aufgrund von Befunden, die in Studien mit tritierten Derivaten von D-3-Azido-3-desoxy-myoinositol erhalten wurden^[8], glauben wir, daß diese Analoga ihre Funktion der Hemmung mittäglicher Signale verdanken, die durch die Wirkung der PtdIns-3'-kinase ausgelöst werden. Da aber die antiproliferative Aktivität aller bis jetzt synthetisierten Analoga in Gegenwart von Inositol in normalen Serumkonzentrationen (40 μM) signifikant abnimmt, ist es unwahrscheinlich, daß diese Verbindungen in vivo aktiv sind^[7]. Wir wollten daher versuchen, ein Phosphatidylinositderivat herzustellen, das an der 3-Position des myo-Inosittringes substituiert ist, um dessen inhibitorische Wirkungen auf das Zellwachstum zu untersuchen. Die Fähigkeit eines Inositolesters, die Wirkung von PtdIns-3'-phosphat zu blockieren, sollte von seinem Einbau in membranassoziiertes Phosphatidylinositol abhängen – eine Transformation, die eine Konkurrenz zwischen Isoster und endogenem Inositol bei der Aufnahme in die Zelle und der Reaktion mit PtdIns-Synthetase zur Folge hätte. Eine direkte Gabe von PtdIns-Isosteren würde die Notwendigkeit eines Durchlaufens dieser ersten Schritte auf dem Weg zur gewünschten aktiven Struktur umgehen (Abb. 1).

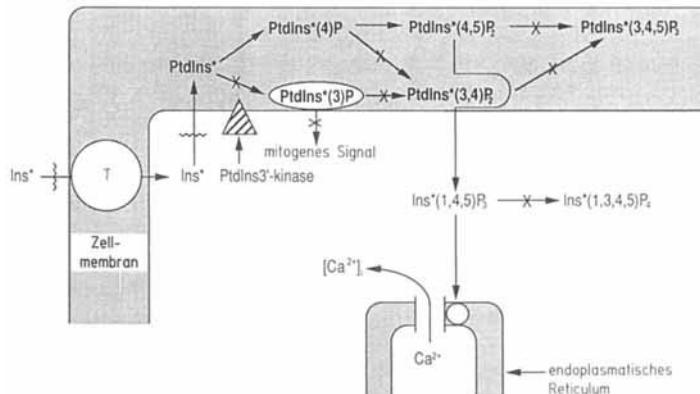


Abb. 1. Mögliche Wege für D-3-substituierte myo-Inositol-Analoga in der Zelle. Ins* ist das Analogon, das beim myo-Inositol-Transportprozeß aufgenommen wird. Es wird dann in Inositolphospholipide eingebaut und kann zu D-3-substituierten Inositolphosphaten oder D-3'-substituierten Phosphatidylinositen führen. Die Bildung einiger Phosphatidylinositolphosphate und von Inositol-1,3,4,5-tetrakisphosphat ist wegen der Substituenten an der D-3-Position blockiert (durchgestrichene Pfeile). T = Transportprotein. Die Schlangenlinien kennzeichnen die Stellen, an denen Ins* und Ins konkurrieren.