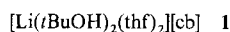


Schema 1.

ein Lithiocarbazol-Dimer liefert^[4], erhielten wir unter den gegebenen Bedingungen eine monomere Spezies mit komplexiertem *t*BuOH, aber ohne Li-N-Kontakt ($d_{\text{Li-N}} = 3.636 \text{ \AA}$).



Die Kristallstrukturanalyse von **1** ergab für das übertragene Proton eine Besetzungsfehlordnung. Bei 200 K folgt aus der Strukturverfeinerung ca. 40% Besetzungswahrscheinlichkeit des Protons am Carbazol-Stickstoffatom (H1a') und ca. 60% Besetzungswahrscheinlichkeit an einem *tert*-Butylalkohol-Sauerstoffatom (H1a). Aus den Besetzungswahr-

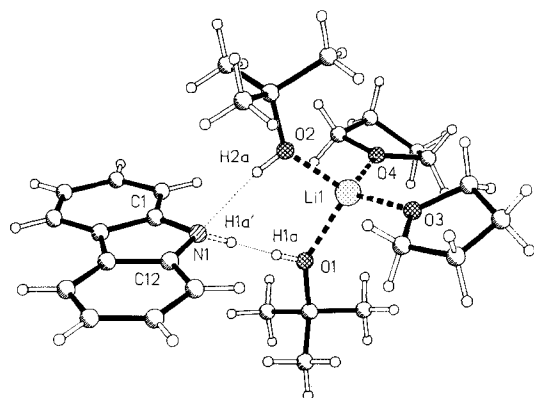


Abb. 1. Struktur von **1** im Kristall. Ausgewählte Bindungslängen [\AA] und -winkel [$^\circ$]: Li1-O1 1.924(12), Li1-O2 1.896(10), Li1-O3 1.939(11), Li1-O4 1.929(10), N1-O1 2.727(7), N1-O2 2.770(7), N1-Li1 3.636(10), O2-H2a 0.860(57), N1...H2a 1.913(56), O1-H1a 0.945(120), N1...H1a 1.844(103), N1-H1a' 0.851, O1...H1a' 1.877; O1-Li1-O2 95.8(4), O3-Li1-O4 101.0(4), O1-Li1-O3 111.4(5), O2-Li1-O4 112.7(4), O1-Li1-O4 114.0(7), O2-Li1-O3 112.4(7), Li1-O2-H2a 103.9(4.0), Li1-O1-H1a 86.1(8.0), C1-N1-C12 105.7(5), C1-N1-H1a' 120.9, C12-N1-H1a' 125.5, N1-H2a-O2 174.8, N1-H1a-O1 154.4, N1-H1a'-O1 175.4

scheinlichkeiten läßt sich ein schwach asymmetrisches Doppelminimum-Potential mit einer ΔG -Differenz der beiden Minima von ca. $-0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ableiten. Wir folgern hieraus, daß die Aciditäten von Carbazol und *tert*-Butylalkohol im Festkörper sehr ähnlich sein müssen. Tatsächlich sind die Aciditätsdifferenzen in protischen Medien sehr klein: pK_a (Carbazol) = 17.06 in DMSO/ H_2O (DMSO = Dimethylsulfoxid)^[5]; pK_a (*t*BuOH) = 16.54 in EtOH/ EtO^- ^[6]. Komplex **1** ist daher sowohl für den Vorläuferkomplex **II** als auch für den Produktkomplex **IV** ein gutes Modell. Das zweite

tert-Butylalkohol-Molekül, welches in der Struktur eingebaut ist, stabilisiert die Komplexe **II** und **IV** (wie auch den postulierten Übergangszustand **III**), indem eine sechsgliedrige, durch Wasserstoffbrücken stabilisierte Anordnung gebildet wird. Aus der Röntgenstrukturanalyse folgt, daß Wasserstoffbrückenbindungen nicht nur zur Stabilisierung anionischer Zentren wichtig sind^[7], sondern auch am Protonentransfer beteiligt sein können. In Lösung könnte nach erfolgtem Protonentransfer (erster Schritt) eine Umlagerung stattfinden (zweiter Schritt), die schrittweise und nicht konzentriert zu *N*-lithiiertem Carbazol (Schema 1: **V**) führt.

Bisher sind nur wenige Strukturen von ROH-komplexierten lithiierten NH- oder CH-aciden Verbindungen bekannt^[8]. Keine dieser Strukturen zeigt jedoch einen partiellen Protonentransfer zum anionischen (lithiierten) Zentrum. Auch die Kristallstrukturanalyse eines wasserkomplexierten Lithiomalonsäuredinitrils, über die wir kürzlich berichteten^[8e], ergab eine Fehlordnung. Hier sind jedoch nur die H_2O -Protonen und ein Ligand beteiligt und nicht das anionische Zentrum.

Bei **1** handelt es sich um ein solvensverbrücktes Ionenpaar und nicht, wie meist bei lithiierten Aminen, um ein Kontaktionenpaar^[9]. Dies ist insofern bemerkenswert, als infolge der größeren elektrostatischen N-Li-Wechselwirkungen (stärkere N-Li-Bindung im Vergleich zur C-Li-Bindung^[10]) die Bildung solvensverbrückter bzw. solvensgetrennter Ionenpaare bei Lithiumamiden weniger leicht möglich sein sollte als bei Lithium-Kohlenstoff-Verbindungen^[11]. Tatsächlich sind nur wenige Kristallstrukturen solvensgetrennter Lithiumamide bekannt^[12]. In diesen Fällen wird die Trennung der Ionen jedoch durch die Komplexierung des Li^+ -Ions mit Kronenethern erzwungen, was gegenüber der Koordination mit einzähnigen Liganden wie Wasser, Alkoholen oder Ether entropisch begünstigt ist^[13].

Unser direkter experimenteller Nachweis eines Reaktionspfades für einen Protonentransfer sollte dazu ermutigen, nach weiteren Beispielen zu suchen.

Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung aus 669 mg (4 mmol) Carbazol in 4 mL THF tropft man bei 0°C eine Mischung aus 2.5 mL (4 mmol) 1.6 M *n*BuLi/Hexan und 1.5 mL (16 mmol) *tert*-Butylalkohol in 4 mL THF (die Mischung wurde bei 0°C hergestellt und enthält 1 Äquivalent *t*BuOLi). Die farblose Lösung wird bei Raumtemperatur für 1 d gerührt. Nach Stehenlassen bei 5°C für 1 d und bei -18°C für 1 d bilden sich farblose Kristalle.

Eingegangen am 27. April 1992 [Z 5324]

CAS-Registry-Nummern:

1, 143143-34-4; Hcb, 86-74-8; *t*BuOLi, 1907-33-1.

[1] F. Hibbert, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, 22, 113.

[2] a) R. Huisgen, J. Sauer, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 91; b) J. I. Eisch, W. C. Kaska, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3745; c) G. Wittig, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1352; d) P. West, R. Waack, J. I. Purmont, *J. Organomet. Chem.* **1969**, 19, 267; e) D. Liotta, M. Saindane, L. Waykole, J. Stephens, J. Grossman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2667; f) E. Kaufmann, P. von R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 437; g) E. Kaufmann, S. Sieber, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 121.

[3] Kristalldaten: $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{LiNO}_4$, $M = 465.6$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 10.282(5)$, $b = 11.050(5)$, $c = 14.397(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 71.53(3)$, $\beta = 73.72(3)$, $\gamma = 73.11(4)^\circ$, $V = 1452.3(12) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $\rho_{\text{ver}} = 1.065 \text{ Mg m}^{-3}$, 7967 gesammelte ($3.0^\circ < 2\theta < 55.0^\circ$), 6710 unabhängige und 2063 beobachtete Reflexe ($F > 4.0\sigma(F)$), 318 verfeinerte Parameter, $R = 0.0869$, $wR = 0.0637$; alle Daten wurden auf einem Nicolet-R3m/V-Diffraktometer bei 200 K mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) gesammelt. Die Struktur wurde mit direkten Methoden (SHELXTL + 4.11/V) gelöst. Alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert, die Wasserstoffatome hingegen isotrop in festgehaltenen, idealisierten Positionen (Reitermodell), mit Ausnahme von H1, H1a' und H2a. H2a und H1a wurden unabhängig und isotrop verfeinert; H1a' wurde in einer Differenzelektronendichtekarte lokalisiert und mit festen isotropen thermalen Auslenkungsparametern in der lokalisierten Position verfeinert. Weitere Einzelheiten zur Kristall-

- strukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56397, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [4] R. Hacker, E. Kaufmann, P. von R. Schleyer, W. Mahdi, H. Dietrich, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1533.
- [5] R. Gaboriaud, J.-C. Halle, P. Letellier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 1093.
- [6] W. Reeve, C. M. Erikson, P. F. Aluotto, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2747.
- [7] S. Buchholz, K. Harms, M. Marsch, W. Massa, G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 57; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 72.
- [8] a) G. Klebe, K. H. Böhn, M. Marsch, G. Boche, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 62; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 78; b) D. Barr, P. R. Raithby, P. von R. Schleyer, R. Snaith, D. S. Wright, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 643; c) D. R. Armstrong, D. Barr, P. R. Raithby, R. Snaith, D. S. Wright, P. von R. Schleyer, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *185*, 163; d) [Lithio-2-mercaptobenzoxazol · MeOH · HMPA]₂: M. Davidson, C. P. G. S. Theiss, Cambridge, **1991**; e) C. Lambert, P. von R. Schleyer, U. Pieper, D. Stalke, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 77; f) Wir fanden kürzlich ein wasserkomplexiertes Lithio-*p*-nitrophenoxid, das ebenfalls eine Fehlordnung des übertragenen Protons aufweist: F. Hampel, P. von R. Schleyer, unveröffentlicht.
- [9] a) K. Gregory, P. von R. Schleyer, R. Snaith, *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 47; b) R. E. Mulvey, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 167.
- [10] C. Lambert, M. Kaupp, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, eingereicht.
- [11] a) R. A. Bartlett, H. V. R. Dias, H. Hope, B. D. Murray, M. M. Olmstead, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6921; b) P. P. Power, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 147.
- [12] a) R. A. Bartlett, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6509; b) G. E. Underiner, R. P. Tan, D. R. Powell, R. West, *ibid.* **1991**, *113*, 8437.
- [13] E. Kaufmann, J. Gose, P. von R. Schleyer, *Organometallics* **1989**, *8*, 2577.

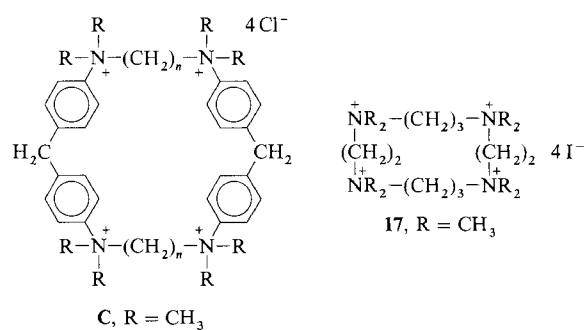
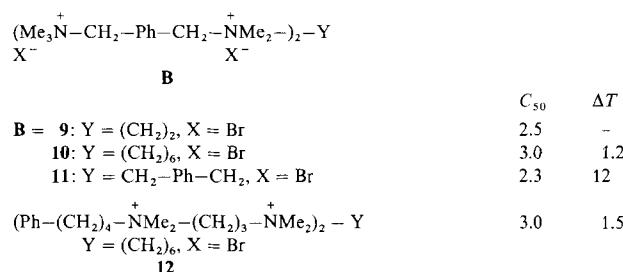
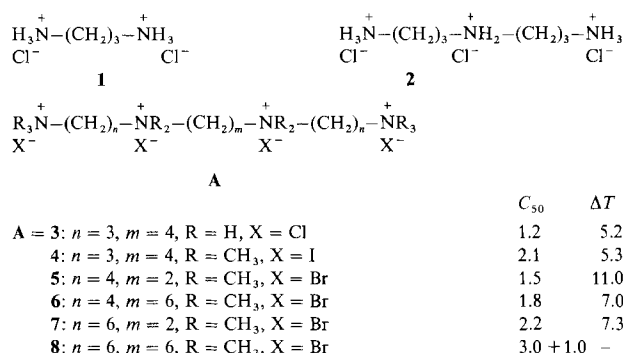
Wechselwirkungen zwischen acyclischen und cyclischen Peralkylammoniumverbindungen und DNA**

Von Hans-Jörg Schneider* und Thomas Blatter

Die Quantifizierung elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen DNA^[1] und positiv geladenen Effektoren ist für das Verständnis der biologischen Funktionen von biogenen Aminen^[2], Proteinen und Peptiden^[3] ebenso von Bedeutung wie für die Entwicklung von cytostatischen Wirkstoffen^[4]. Polyamine werden vorwiegend in der stärker negativ geladenen größeren Furche der Doppelhelix durch Coulomb-Wechselwirkungen mit den Ribosephosphatgruppen und unter Umständen auch durch Wasserstoffbrücken zu den Nucleobasen^[5] gebunden. Wir hofften, durch systematische Variation der Polyaminstrukturen – wobei auch bisher noch kaum^[5d] untersuchte peralkylierte Amine sowie Amine, die durch Ringschluß konformativ weitgehend fixiert sind, miteinander verglichen werden sollten – weitere Hinweise auf die hier relevanten Mechanismen der molekularen Erkennung zu gewinnen.

Auf der Grundlage des Prinzips additiver Inkremente^[6], mit welchen wir bei bisher über 50 synthetischen Komplexen eine erstaunliche einheitliche Coulomb-Wechselwirkungsenergie von $\Delta G_{ES} = (5 \pm 1) \text{ kJ mol}^{-1}$ pro Salzbrücke (bei Ionenstärke ≈ 0) fanden^[6b], haben wir zunächst bekannte Gleichgewichtskonstanten^[7] für die Komplexbildung der biogenen Amine **1** ($K = 3.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$), **2** ($K = 5.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) und **3** ($K = 2.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) mit DNA analysiert, (Schema 1). Berücksichtigt man die in computergestützten Molekülmodellierungen^[5c] sichtbaren unterschiedlichen Zahlen *n* der beteiligten Salzbrücken zwischen N⁺ (Amin) und P-O⁻ (DNA), so findet man als Coulomb-Inkrement ΔG_{ES} bei **1** (*n* = 3, $\Delta G_{exp} = 20$) 6.7, bei **2** (*n* = 6, $\Delta G_{exp} = 27$) 4.5 und

bei **3** (*n* = 7, $\Delta G_{exp} = 30$) 4.3 (alle ΔG -Werte in kJ mol^{-1}). Damit liegt für Wechselwirkungen mit der DNA der mittlere Wert von 5.2 kJ mol^{-1} im Bereich aller früher analysierten^[6] Salzbrücken, obwohl Molekülsimulationen^[5c] die Präsenz von jeweils zwei bis drei N⁺-H-Wasserstoffbrücken mit den Nucleobasen indizieren. Das Vorliegen eines weitgehend konstanten Bindungsinkrements pro N⁺-Gruppe ist in Einklang mit Wechselwirkungen zwischen der DNA und protonierten Polyaminen^[8] wie auch zwischen Polylysin und Polynucleotiden^[9].



	<i>C</i> ₅₀	ΔT
C = 13 : <i>n</i> = 3	7.2	2.2
14 : <i>n</i> = 4	0.27	5.1
15 : <i>n</i> = 5	8.5	1.4
16 : <i>n</i> = 6	1.5	3.0
17 :	3.4	–

Schema 1. Strukturen der untersuchten Polyammoniumderivate **1**–**17**. *C*₅₀-Werte der Derivate mit B-DNA (Kalbsthymus) in 10⁶ M-Einheiten, bestimmt durch Titration mit Ethidiumbromid sowie Änderungen des Schmelzpunktes ΔT der DNA-Komplexe in °C (mit 10⁻⁶ M Polyammoniumverbindung). DNA-Konzentration jeweils entsprechend A₂₆₀ = 0.5 DNA, 0.01 SHE-Puffer (9.4 mM NaCl, 10 mM EDTA, 2 mM HEPES (2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethansulfonsäure)), pH 7.

Vergleicht man die Ergebnisse von Messungen mit peralkylierten Polyammonium-Ionen (Schema 1) mit denen der analogen Verbindungen mit protonierten Stickstoffatomen, so kann der Beitrag der zusätzlich vorhandenen Wasserstoffbrückenbindungen bei den protonierten Verbindungen zur Bindung mit der DNA abgeschätzt werden. In Analogie zu vergleichbaren Untersuchungen von Stewart et al.^[8] mit protonierten Polyaminen benutzten wir als Maß für die

[*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, Dipl.-Chem. T. Blatter
Fachrichtung Organische Chemie der Universität
W-6600 Saarbrücken 11

[**] Wirt-Gast/Supramolekulare Chemie, 33. Mitteilung. Diese Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 32. Mitteilung: H.-J. Schneider, I. Theis, *J. Org. Chem.*, im Druck.