

Lorentz-, Polarisations- und Absorptionseffekten korrigiert (empirische Absorption SADABS,<sup>[12]</sup> Transmissionsfaktoren 0.398–0.696). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (SIR97<sup>[13]</sup>) und mit der Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methode verfeinert (SHELX93,<sup>[14]</sup> 7948 unabhängige Reflexe mit  $I > 2\sigma(I)$ ). Alle Atome des Anions wurden anisotrop verfeinert. Aufgrund hoher thermischer Auslenkungen sind einige C-C-Abstände der Tetrabutylammoniumkationen ungewöhnlich kurz. Der abschließende  $R$ -Wert betrug 0.0575 ( $wR = 0.1545$ ). Max. Restelektronendichte  $-1.19 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ . Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-134987“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

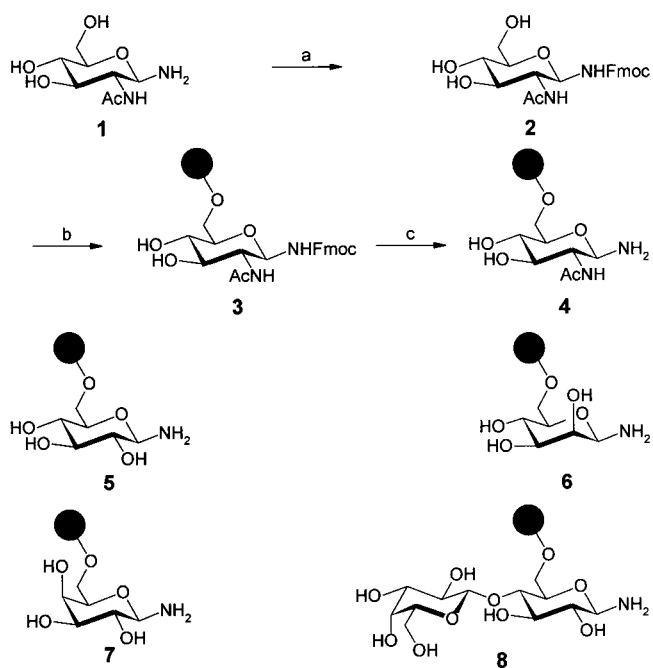
- [12] G. M. Sheldrick, SADABS, Universität Göttingen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *24*, 435.
- [14] G. M. Sheldrick, SHELX93, Program for the Refinement of Crystal Structures, Universität Göttingen, **1993**.
- [15] A. M. Bradshaw, F. M. Hoffman, *Surf. Sci.* **1978**, *72*, 513; A. Brown, J. C. Vickerman, *Surf. Sci.* **1983**, *124*, 267; H. Conrad, G. Ertl, J. Koch, E. E. Latta, *Surf. Sci.* **1974**, *43*, 462.
- [16] A. B. Anderson, M. K. Awad, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7854.
- [17] Kristallstrukturanalyse von  $[\text{NbBu}_4]_6[2] \cdot x \text{C}_6\text{H}_{14}$ ; Raumgruppe  $P2(1)/n$ ,  $a = 20.449(4)$ ,  $b = 18.066(4)$ ,  $c = 29.392(6) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 97.659(4)^\circ$ ,  $V = 10762(4) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ . Bei allen gemessenen Kristallen wurde während der Datensammlung eine rasche Intensitätsabnahme beobachtet. Einige terminale Carbonylgruppen zeigten eine anomale thermische Bewegung; zudem waren einige  $n$ -Butylketten der Kationen und die eingeschlossenen  $n$ -Hexanmoleküle teilweise fehlgeordnet. Die Struktur ließ sich nur bis zu den nicht zufriedenstellenden Faktoren  $R = 0.098$  und  $wR = 0.259$  verfeinern.
- [18] A. Ceriotti, F. Demartin, G. Longoni, M. Manassero, G. Piva, G. Piro, M. Sansoni, B. T. Heaton, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C5; F. Demartin, C. Femoni, M. C. Iapalucci, G. Longoni, P. Macchi, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 531; A. Ceriotti, F. Demartin, G. Longoni, M. Manassero, M. Marchionna, G. Piva, M. Sansoni, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 708; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 696.
- [19] C. Mealli, D. M. Proserpio, *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 399.
- [20] G. Longoni, C. Femoni, M. C. Iapalucci, P. Zanello in *Metal Clusters in Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: P. Braunstein, L. Oro, P. Raithby), WILEY-VCH, Weinheim, **1999**, S. 1137–1158.
- [21] F. Fabrizi de Biani, C. Femoni, M. C. Iapalucci, G. Longoni, P. Zanello, A. Ceriotti, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3721.
- [22] J. S. Bradley, J. M. Millar, E. W. Hill, S. Behal, B. Chaudret, A. Duteil, *Faraday Discuss.* **1991**, *92*, 255.

## Festphasensynthese ungeschützter *N*-Glycopeptidbausteine für die SPOT-Synthese von *N*-Glycopeptiden

Laurence Jobron und Gerd Hummel\*

Für die chemische Synthese von *N*-Glycopeptiden sind bereits zahlreiche Methoden bekannt.<sup>[1]</sup> Hauptsächlich werden dazu geschützte Glycosylamine eingesetzt,<sup>[2, 3]</sup> da die Verwendung ungeschützter Glycosylamine im Allgemeinen geringe Ausbeuten mit sich bringt<sup>[4, 5]</sup> und die erhaltenen Verbindungen aufwändig chromatographisch gereinigt werden müssen. Wir stellen hier eine neue, effiziente Methode für die Festphasensynthese ungeschützter *N*-Glycopeptidbausteine und deren Einsatz in der Synthese von *N*-Glycopeptidbibliotheken auf kontinuierlichen Oberflächen (SPOT-Synthese) vor. Die SPOT-Synthese auf Cellulose ist eine hocheffiziente Methode zur schnellen, örtlich gerichteten Synthese von Peptiden.<sup>[6]</sup>

D-Glucose, D-Mannose, D-Galactose, D-Lactose sowie *N*-Acetyl-D-Glucosamin wurden nach bekannten Verfahren zu den entsprechenden  $\beta$ -D-Glycosylaminen umgesetzt.<sup>[4, 7–10]</sup> Zur temporären Blockierung der Aminofunktion wurden sie mit 9-Fluorenylmethyl-*N*-succinimidylcarbonat (Fmoc-OSu) in Pyridin umgesetzt. Die entsprechenden Fmoc-geschützten Derivate ließen sich nach Rühren in einem Gemisch aus Wasser und Dichlormethan als Feststoffe isolieren und wurden an mit Triphenylmethyl(Trityl)-chlorid funktionalisiertem Polystyrol-Harz ( $1.6 \text{ mmol g}^{-1}$ ) immobilisiert (in Schema 1 für GlcNAc gezeigt).<sup>[11]</sup> Die chemische Beladung



Schema 1. a) Fmoc-OSu, Pyridin, 20 °C, 18 h; b) Tritylchlorid-Harz, Pyridin, 60 °C, 8 h; c) 20-proz. Piperidin, DMF, 20 °C, 30 min.

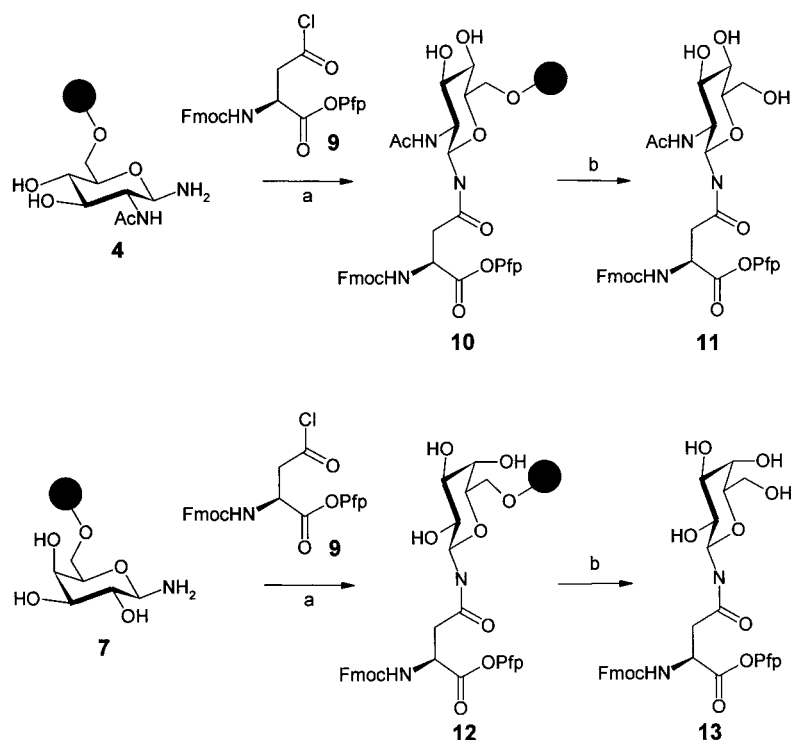
[\*] Dr. G. Hummel, Dr. L. Jobron  
Jerini Bio Tools GmbH  
Rudower Chaussee 29, 12489 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-6392-6395  
E-mail: hummel@jerini.de

der einzelnen Fmoc-geschützten Glycosylamine an der Festphase wurde durch UV-Absorption der 9-Fluorenylmethyl-Piperidin-Addukte bestimmt und lag zwischen 0.4 und 0.8 mmol g<sup>-1</sup>, abhängig vom jeweiligen Glycosylamin. Nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin in DMF ließen sich die Verbindungen **4–8** erhalten.

Für die Synthese glycosylierter Asparagin-Bausteine an der Festphase setzten wir das bereits von Bock et al. beschriebene Säurechlorid *N*<sup>α</sup>-Fmoc-Asp(Cl)-OPfp **9** (Pfp = Pentafluorphenyl) ein.<sup>[12, 13]</sup> Die Reaktion der ungeschützten Glycosylamine **4** und **7** mit **9** lieferte die Verbindungen **10** und **12**, wobei keine Reaktion mit dem Pfp-Ester beobachtet werden konnte (Schema 2). Die Durchführung dieser Reaktion in Lösung gelingt nur unter Verwendung Hydroxy-geschützter Glycosylamine. Nach Abspaltung vom Harz mit 2-proz. Trifluoressigsäure(TFA)-Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erhält man die beiden glycosylierten Asparagin-Bausteine **11** und **13** in guter Ausbeute (70–80 %) und Reinheit (> 90 %; NMR- und MS-Daten siehe Tabelle 1).

Um Diversität in der Präsentation von Sacchariden einzuführen wurden zusätzlich glycosylierte Glutamin-Bausteine synthetisiert (in Schema 3 für GlcNAc gezeigt). Die Glycosylamine **4–8** wurden mit kommerziell erhältlichem *N*<sup>α</sup>-Fmoc-Gly-OPfp in DMF kondensiert. Nach 3 h wurde das Harz gewaschen und durch Umsetzung mit Piperidin in DMF wurden die entsprechenden Amine erhalten. Nach Kupplung der zweiten Aminosäure mit *N*<sup>α</sup>-Fmoc-Glu(O*t*Bu)OPfp, Abspaltung vom Harz, sowie Spaltung des *t*Bu-Esters erhält man die Derivate **16–20** in guter Ausbeute (75–90 %) sowie hoher Reinheit (> 95 %; NMR- und MS-Daten siehe Tabelle 1).

Um die Eignung der neuen Bausteine zu erproben wurde eine Bibliothek von *N*-Glycopeptiden durch SPOT-Synthese



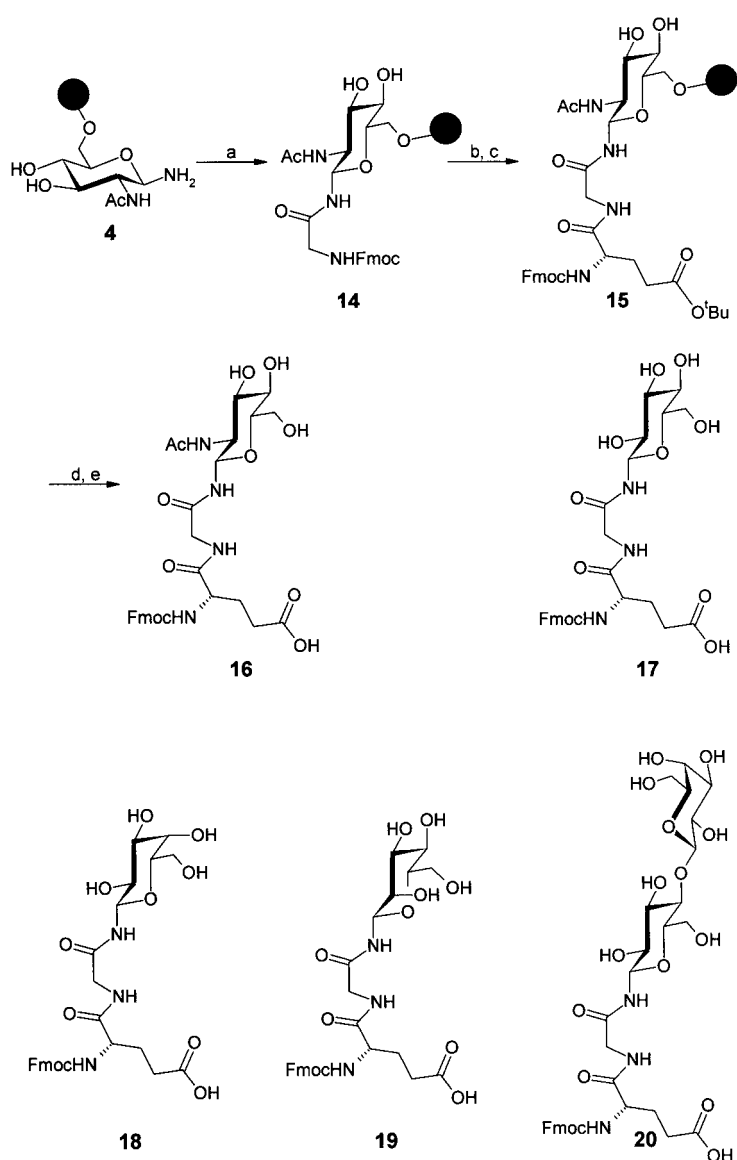
Schema 2. a) *N*-Ethylmorpholin, THF, 0°C–20°C, 2 h; b) 2-proz. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 10 min.

Tabelle 1. Ausgewählte <sup>1</sup>H-NMR-Signale (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) und Elektrosprayionisierungs(ESI)-MS-Daten.

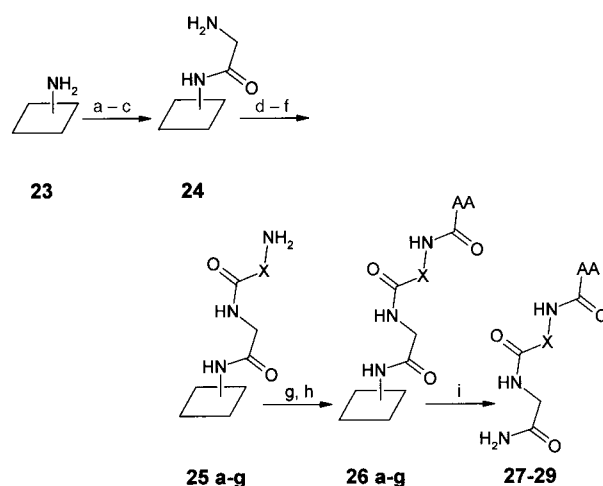
<b>11</b> : <sup>1</sup> H-NMR: δ = 1.93 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 2.05 (m, 2 H, Asp-H <sub>β</sub> , -H <sub>γ</sub> ), 3.63 (m, 1 H, Fmoc-CH), 3.80 (m, 2 H, Fmoc-CH <sub>2</sub> ), 4.19 (m, 1 H, 6-H), 4.37 (m, 1 H, Asp-H <sub>α</sub> ), 4.46 (d, 1 H, J <sub>1,2</sub> = 9.3 Hz, 1-H), 7.33, 7.65, 7.78 (m, 8 H, Fmoc, arom. H); MS: <i>m/z</i> : 723.9 [ <i>M</i> <sup>+</sup> ]
<b>13</b> : <sup>1</sup> H-NMR: δ = 1.85 (m, 2 H, Asp-H <sub>β</sub> , -H <sub>γ</sub> ), 3.60 (m, 1 H, Fmoc-CH), 3.87 (m, 2 H, Fmoc-CH <sub>2</sub> ), 4.20 (m, 1 H, 6-H), 4.38 (m, 1 H, Asp-H <sub>α</sub> ), 4.40 (d, 1 H, J <sub>1,2</sub> = 7.4 Hz, 1-H), 7.34, 7.65, 7.78 (m, 8 H, Fmoc, arom. H); MS: <i>m/z</i> : 682.8 [ <i>M</i> <sup>+</sup> ]
<b>16</b> : <sup>1</sup> H-NMR: δ = 1.95 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 2.04 (m, 2 H, Glu-H <sub>β</sub> , -H <sub>γ</sub> ), 2.39 (m, 2 H, Glu-H <sub>γ</sub> , -H <sub>γ</sub> ), 3.65 (m, 1 H, Fmoc-CH), 3.81 (m, 2 H, Fmoc-CH <sub>2</sub> ), 4.19 (m, 1 H, 6-H), 4.24 (m, 1 H, Gly-H <sub>α</sub> ), 4.40–4.48 (m, 2 H, Gly-H <sub>α</sub> , Glu-H <sub>α</sub> ), 4.96 (d, 1 H, J <sub>1,2</sub> = 9.7 Hz, 1-H), 7.35, 7.68, 7.79 (m, 8 H, Fmoc, arom. H); MS: <i>m/z</i> : 629.0 [ <i>M</i> <sup>+</sup> ]
<b>17</b> : <sup>1</sup> H-NMR: δ = 1.96 (m, 1 H, Glu-H <sub>β</sub> ), 2.06 (m, 1 H, Glu-H <sub>β</sub> ), 2.40 (m, 2 H, Glu-H <sub>γ</sub> , -H <sub>γ</sub> ), 3.60 (m, 1 H, Fmoc-CH), 3.80 (m, 2 H, Fmoc-CH <sub>2</sub> ), 4.09 (m, 1 H, 6-H), 4.23 (m, 1 H, Gly-H <sub>α</sub> ), 4.37–4.50 (m, 2 H, Gly-H <sub>α</sub> , Glu-H <sub>α</sub> ), 4.90 (d, 1 H, J <sub>1,2</sub> = 8.3 Hz, 1-H), 7.35, 7.69, 7.79 (m, 8 H, Fmoc, arom. H); MS: <i>m/z</i> : 587.9 [ <i>M</i> <sup>+</sup> ]
<b>18</b> : <sup>1</sup> H-NMR: δ = 2.00 (m, 1 H, Glu-H <sub>β</sub> ), 2.06 (m, 1 H, Glu-H <sub>β</sub> ), 2.32 (m, 2 H, Glu-H <sub>γ</sub> , -H <sub>γ</sub> ), 3.68 (m, 1 H, Fmoc-CH), 4.00 (m, 2 H, Fmoc-CH <sub>2</sub> ), 4.18 (m, 1 H, 6-H), 4.22 (m, 1 H, Gly-H <sub>α</sub> ), 4.34–4.44 (m, 2 H, Gly-H <sub>α</sub> , Glu-H <sub>α</sub> ), 4.42 (d, 1 H, J <sub>1,2</sub> = 8.0 Hz, 1-H), 7.34, 7.66, 7.79 (m, 8 H, Fmoc, arom. H); MS: <i>m/z</i> : 587.9 [ <i>M</i> <sup>+</sup> ]
<b>19</b> : <sup>1</sup> H-NMR: δ = 1.96 (m, 1 H, Glu-H <sub>β</sub> ), 2.07 (m, 1 H, Glu-H <sub>β</sub> ), 2.40 (m, 2 H, Glu-H <sub>γ</sub> , -H <sub>γ</sub> ), 3.30 (m, 1 H, Fmoc-CH), 3.90 (m, 2 H, Fmoc-CH <sub>2</sub> ), 4.14 (m, 1 H, 6-H), 4.22 (m, 1 H, Gly-H <sub>α</sub> ), 4.34–4.44 (m, 2 H, Gly-H <sub>α</sub> , Glu-H <sub>α</sub> ), 4.74 (d, 1 H, J <sub>1,2</sub> = 1.0 Hz, 1-H), 7.35, 7.69, 7.79 (m, 8 H, Fmoc, arom. H); MS: <i>m/z</i> : 587.9 [ <i>M</i> <sup>+</sup> ]
<b>20</b> : <sup>1</sup> H-NMR: δ = 1.98 (m, 1 H, Glu-H <sub>β</sub> ), 2.08 (m, 1 H, Glu-H <sub>β</sub> ), 2.40 (m, 2 H, Glu-H <sub>γ</sub> , -H <sub>γ</sub> ), 3.50 (m, 1 H, Fmoc-CH), 3.90 (m, 2 H, Fmoc-CH <sub>2</sub> ), 4.08 (m, 1 H, 6-H), 4.23 (m, 1 H, Gly-H <sub>α</sub> ), 4.34 (d, 1 H, J <sub>1,2</sub> = 7.3 Hz, 1-H <sub>b</sub> ), 4.38–4.47 (m, 2 H, Gly-H <sub>α</sub> , Glu-H <sub>α</sub> ), 4.92 (d, 1 H, J <sub>1,2</sub> = 8.8 Hz, 1-H), 7.36, 7.70, 7.79 (m, 8 H, Fmoc, arom. H); MS: <i>m/z</i> : 749.9 [ <i>M</i> <sup>+</sup> ]

auf Cellulose synthetisiert. Hierzu wurden Cellulose-Membranen (Whatman 50) mit Epibromhydrin und 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin derivatisiert (**22**, Schema 4).<sup>[14]</sup> Zu analytischen Zwecken wurde das photolabile Linkersystem 4-[4-(1-Fmoc-Aminoethyl)-2-methoxy-5-nitrophenoxyl]butansäure, nach Aktivierung mit *N*[(Dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]pyridin-1-ylmethyl]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat-*N*-oxid (HATU) und *N*-Methylimidazol (NMI), in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) eingefügt. Nach Acetylieren der verbliebenen Aminofunktionen wurde mit Piperidin in DMF die Verbindung **23** erhalten.

Als erste Aminosäure wurde *N*<sup>α</sup>-Fmoc-Gly-OPfp in NMP an die Celluloseoberfläche gekuppelt (Schema 5). Nach Acetylierung der verbliebenen Aminofunktionen mit 10-proz. Essigsäureanhydrid in Methanol und Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe erhält man **24**. Im zweiten Kupplungsschritt wurden die sieben beschriebenen Zuckerbausteine eingesetzt. Die beiden Pfp-aktivierten Zuckerbausteine **11** und **13** wurden direkt in NMP gekuppelt. Die Säuren **16–20** wurden in Gegenwart von PfpOH und Diisopropylcarbodiimid (DIC) in NMP eingesetzt. Nach Acetylierung und Abspaltung der Fmoc-Schutz



Schema 3. a)  $N^{\alpha}$ -Fmoc-Gly-OPfp, DMF, 20 °C, 3 h; b) 20-proz. Piperidin, DMF, 20 °C, 30 min; c)  $N^{\alpha}$ -Fmoc-Glu(OtBu)OPfp, DMF, 20 °C, 3 h; d) 2-proz. TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C, 10 min; e) 50-proz. TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C, 30 min.



Schema 5. a)  $N^{\alpha}$ -Fmoc-Gly-OPfp, 0.6 M in NMP, 20 °C, 2  $\times$  15 min; b) 10-proz.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , MeOH, 20 °C, 1 h; c) 20-proz. Piperidin, DMF, 20 °C, 2  $\times$  10 min; d) Kupplung der Zuckerbausteine: 1) als Pfp-Ester: 0.6 M in NMP, RT, 2  $\times$  15 min; 2) als Säure: 0.6 M in NMP, PfpOH, DIC, 20 °C, 2  $\times$  15 min; e) 10-proz.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , MeOH, 20 °C, 1 h; f) 20-proz. Piperidin, DMF, 20 °C, 2  $\times$  10 min; g)  $N^{\alpha}$ -Fmoc-AA-OPfp, 0.6 M in NMP, 20 °C, 2  $\times$  15 min; h) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C, 2 h30; i) UV-Licht 365 nm, 2 h. – X = Zuckerbausteine **11**, **13**, **16–20**; AA = unterschiedliche Aminosäuren  $N^{\alpha}$ -Fmoc-Glu(OH) **27a–g**,  $N^{\alpha}$ -Fmoc-Thr(OH) **28a–g**,  $N^{\alpha}$ -Fmoc-Tyr(OH) **29a–g**.

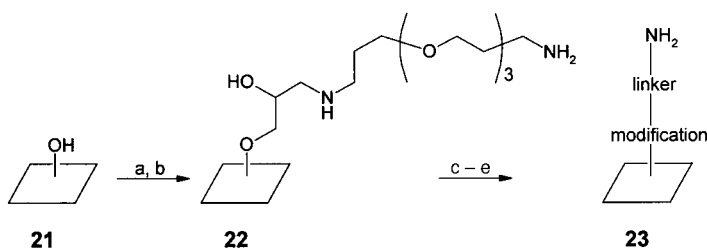
**27a–g**, **28a–g** sowie **29a–g** durch UV-Bestrahlung von der Oberfläche abgespalten und in hoher Reinheit erhalten (> 90%; MS-Daten siehe Tabelle 2).

Tabelle 2. ESI-MS-Daten.

Verb.	$m/z$ [ $M^+$ ]	Verb.	$m/z$ [ $M^+$ ]	Verb.	$m/z$ [ $M^+$ ]
<b>27a</b>	743.1	<b>28a</b>	715.1	<b>29a</b>	777.1
<b>27b</b>	702.0	<b>28b</b>	674.1	<b>29b</b>	736.1
<b>27c</b>	841.1	<b>28c</b>	786.1	<b>29c</b>	848.1
<b>27d</b>	773.0	<b>28d</b>	745.0	<b>29d</b>	807.0
<b>27e</b>	773.0	<b>28e</b>	745.0	<b>29e</b>	807.0
<b>27f</b>	773.0	<b>28f</b>	745.0	<b>29f</b>	807.0
<b>27g</b>	935.1	<b>28g</b>	907.1	<b>29g</b>	969.1

Es wurde ein effizientes Verfahren zur stereoselektiven Synthese von ungeschützten  $N$ -Glycopeptid-Bausteinen entwickelt. Die SPOT-Synthese auf planaren Oberflächen ermöglicht eine schnelle nanomolare Synthese von örtlich definierten  $N$ -Glycopeptid-Bibliotheken, die sowohl in Festphasen- als auch in Flüssigphasen-Assays eingesetzt werden können.

Eingegangen am 4. November 1999 [Z14224]



Schema 4. a) Epibromhydrin, 20 °C; b) 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin, 20 °C; c) Photolinker 0.5 M in NMP, HATU, NMI, 20 °C, 2  $\times$  15 min; d) 10-proz.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 20-proz. DIPEA, DMF, 20 °C, 30 min; e) 20-proz. Piperidin, DMF, RT, 2  $\times$  10 min. – DIPEA =  $N,N'$ -Diisopropylethylamin.

gruppen wurden die Verbindungen **25a–g** (**a–g** entsprechen den Derivaten der Verbindungen **11**, **13** sowie **16–20**) erhalten. Nach Kupplung der letzten Aminosäure wurden die Seitenkettenschutzgruppen mit TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abgespalten. Zu analytischen Zwecken wurden die Verbindungen

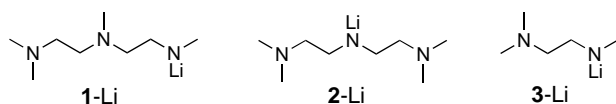
- [1] G. Arsequell, G. Valencia, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3045–3094.
- [2] L. Otvos, Jr., L. Urge, M. Hollosi, K. Wroblewski, G. Craczyk, G. D. Fasman, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5889–5892.
- [3] L. Urge, E. Kollat, M. Hollosi, I. Laczkó, K. Wroblewski, J. Thurin, L. Otvos, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3445–3448.
- [4] L. Urge, L. Otvos, Jr., E. Lang, K. Wroblewski, I. Laczkó, M. Hollosi, *Carbohydr. Res.* **1992**, *235*, 83–93.
- [5] L. Otvos, Jr., J. Thurin, L. Urge, E. Kollat, I. Laczkó, M. Hollosi, *Innovation and Perspectives in Solid-Phase Synthesis and Related Technologies: Peptides, Polypeptides and Oligonucleotides* (Hrsg.: R. Epton), Intercept, Andover, Großbritannien, **1992**, S. 185.

- [6] R. Frank, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9217–9232.  
 [7] L. M. Likhoshesterov, O. S. Novikova, V. A. Derevitskaja, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **1986**, *146*, C1–C5.  
 [8] E. Kallin, H. Lönn, T. Norberg, M. Elofsson, *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, *8*, 597–611.  
 [9] H. S. Isbell, H. L. Frush, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1309–1319.  
 [10] H. S. Isbell, H. L. Frush, *Methods Carbohydr. Chem.* **1980**, *8*, 255–259.  
 [11] Das Harz wurde von der Firma Novabiochem bezogen. Zur Immobilisierung wurde 8 h in Pyridin auf 60 °C erwärmt.  
 [12] M. Meldal, K. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6987–6990.  
 [13] I. Christiansen-Brans, M. Meldal, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 1461–1471.  
 [14] T. Ast, N. Heine, L. Germeroth, J. Schneider-Mergener, H. Wenschuh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4317–4318.

## Lithiumamide: Intra-Aggregat-Komplexierung von Lithium und Entropieabhängigkeit der Basizität

Gerbert L. J. van Vliet, Henri Luitjes, Marius Schakel und Gerhard W. Klumpp\*

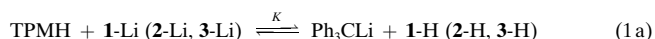
Lithiumamide ( $\text{LiNR}_2$ , LiA) sind die am häufigsten verwendeten Reagentien zur Erzeugung von Enolaten und ähnlichen Spezies aus Carbonylverbindungen und verwandten CH-Säuren.<sup>[1]</sup> Diese große praktische Bedeutung hat zur Aufstellung umfangreicher Listen von pK-Werten sekundärer Amine geführt.<sup>[2]</sup> Doch unterliegt die Interpretation von pK-Differenzen im Sinne von Enthalpie- und Entropieunterschieden – und damit das Verständnis spezifischer Grundlagen von LiA-Basizitäten – einer schwerwiegenden Einschränkung: Da pK-Werte im allgemeinen nur bei einer einzigen Temperatur (um 25 °C) ermittelt werden, kann  $\Delta pK$  nur Differenzen relativer Gibbs-Energien,  $\Delta G_{\text{rel}}(\text{LiA}(2), \text{LiA}(1))$ , bei dieser Temperatur zugeordnet werden.<sup>[3]</sup> Wir berichten nun über den maßgebenden Einfluss, den die Entropie auf die Basizität von Lithium-*N*-(3,6-diaza-3,6-dimethyl)-*N*-methylheptylamid **1-Li**, Lithium-bis(*N,N*-dimethyl-2-aminoethyl)amid **2-Li** und Lithium-*N*-(*N,N*-dimethyl-2-aminoethyl)-*N*-methylanid **3-Li** gegenüber Triphenylmethan (TPMH) in THF hat.<sup>[4]</sup> Trotz der etwas ungewöhnlichen Strukturen von **1-Li**–**3-Li** sind unsere Resultate in gewissem Sinn von allgemeiner Bedeutung für die Thermodynamik von Lithiumamiden.



[\*] Prof. Dr. G. W. Klumpp, Drs. G. L. J. van Vliet, Dr. H. Luitjes, Dr. M. Schakel  
 Scheikundig Laboratorium Vrije Universiteit  
 De Boelelaan 1083  
 1081 HV Amsterdam (The Netherlands)  
 Fax: (+31) 20-4447488  
 E-mail: Klumpp@chem.vu.nl

Von **1-Li** und **2-Li** haben wir gezeigt,<sup>[4]</sup> dass sie sowohl in Toluol als auch in THF ausschließlich als Dimere (**1-Li**)<sub>2</sub> bzw. (**2-Li**)<sub>2</sub> mit erschöpfender Komplexierung ihrer Lithiumatome durch aggregateneigene Aminogruppen vorliegen. Das verwandte Amid **3-Li** enthält eine Aminogruppe weniger als **1-Li** und **2-Li** und bildet daher ein Gleichgewichtsgemisch (THF, –108 °C: 2.3:1) eines Monomers und eines Dimers, für die aufgrund der Resultate von Titrationen mit THF,<sup>[4]</sup> MNDO-Berechnungen<sup>[5]</sup> und reaktionskinetischen Studien<sup>[6]</sup> die Strukturen **3-Li**·2THF und (**3-Li**)<sub>2</sub>·THF vorgeschlagen werden.

Die Gleichgewichte von **1-Li**, **2-Li** und **3-Li** mit Triphenylmethan [TPMH, Gl. (1a)] in THF wurden zwischen –20 und



15 °C bestimmt.<sup>[7]</sup> Werte des auf TPMH bezogenen pK der konjugierten Säuren **1-H**–**3-H** bei 30 °C [der Temperatur, bei der zahlreiche pK-Werte ermittelt wurden;<sup>[2]</sup>  $pK_{\text{Li,THF},30^\circ\text{C}}$ , Gl. (1b);  $30.4 = pK_{\text{Li,THF},30^\circ\text{C}}(\text{TPMH})$ <sup>[2]</sup>] sowie von  $\Delta H[\text{Gl. (1a)}]$  und  $\Delta S[\text{Gl. (1a)}]$  finden sich in Tabelle 1 (Einträge 1–3).<sup>[9]</sup>

$$pK_{\text{Li,THF},30^\circ\text{C}}(\mathbf{1-H} \text{ (2-H, 3-H)}) = 30.4 + \lg K(\mathbf{1-H} \text{ (2-H, 3-H)}, 30^\circ\text{C}) \quad (1b)$$

Tabelle 1.  $pK_{\text{Li,THF},30^\circ\text{C}}$ -Werte der konjugierten Säuren von **1-Li**–**3-Li** [Gl. (1b)];  $\Delta H[\text{Gl. (1a)}]$  [kJ mol<sup>–1</sup>] und  $\Delta S[\text{Gl. (1a)}]$  [J K<sup>–1</sup> mol<sup>–1</sup>].<sup>[a]</sup>

Eintrag		$pK_{\text{Li,THF},30^\circ\text{C}}$	$\Delta H[\text{Gl. (1a)}]$	$\Delta S[\text{Gl. (1a)}]$
1	<b>1-Li</b> <sup>[b]</sup>	$25.4 \pm 0.3$	$-36.9 \pm 3$	$-220 \pm 20$
2	<b>2-Li</b> <sup>[b]</sup>	$23.8 \pm 0.6$	$-35.7 \pm 10$	$-240 \pm 40$
3	<b>3-Li</b> <sup>[c]</sup>	$27.9 \pm 0.1$	$-33.8 \pm 6$	$-160 \pm 20$
4	<b>1-Li</b> + 1 Äquiv. <b>1-H</b> <sup>[d]</sup>	$27.7 \pm 0.4$	$-20.7 \pm 3$	$-120 \pm 20$
5	<b>1-Li</b> + 2 Äquiv. <b>1-H</b> <sup>[d]</sup>	$27.9 \pm 0.4$	$-22.6 \pm 3$	$-120 \pm 20$

[a]  $[\mathbf{1-Li}]_r - [\mathbf{3-Li}]_r \approx [\text{TPMH}] \approx 0.03 \text{ M}$ , THF. [b] Mittelwert aus drei Bestimmungen. [c] Mittelwert aus zwei Bestimmungen. [d] Einzelexperiment.

Ohne Berücksichtigung möglicher Effekte der Intra-Aggregat-Komplexierung von Lithium durch die Dimethylaminogruppen von **2-Li** und **3-Li** würde man für **2-H**, **3-H** und Dimethylamin die gleiche Reihenfolge der pK-Werte erwarten wie für Et<sub>2</sub>NH (31.7), EtMeNH (30.9) und Me<sub>2</sub>NH (29.7),<sup>[2]</sup> bei denen die Effekte des sukzessiven Ersatzes von Ethyl- durch Methylgruppen annähernd additiv sind ( $\Delta pK_{\text{Li,THF}} = -0.8, -1.2$ ). Tatsächlich aber sind die Werte von  $pK_{\text{Li,THF},30^\circ\text{C}}$  von **2-H** und **3-H** beträchtlich niedriger als die von Et<sub>2</sub>NH und EtMeNH, und ihre Reihenfolge ist der der einfachen Dialkylamine entgegengesetzt. Der Ersatz von CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub> durch Methyl hat auf den  $pK_{\text{Li,THF}}$ -Wert den umgekehrten Effekt, und die Größe des Effekts ist für die beiden Schritte verschieden ( $\Delta pK_{\text{Li,THF},30^\circ\text{C}} = 4.1, 1.8$ )<sup>[10]</sup>.

Die Werte von  $\Delta H[\text{Gl. (1a)}]$  und  $\Delta S[\text{Gl. (1a)}]$  deuten an, auf welche Art die Intra-Aggregat-Komplexierung von Lithium durch (Alkyl)(methyl)aminogruppen den Wert von  $pK_{\text{Li,THF}}$  beeinflusst.<sup>[11]</sup> Die stark negativen Reaktionsentropien sind am aufschlussreichsten. Sie zeigen, dass die Reaktionen von **1-Li**–**3-Li** mit TPMH in THF mit der Immobilisierung einer beträchtlichen Zahl von THF-Molekülen ein-