

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 e Å<sup>–3</sup>. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur faktoren) 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).

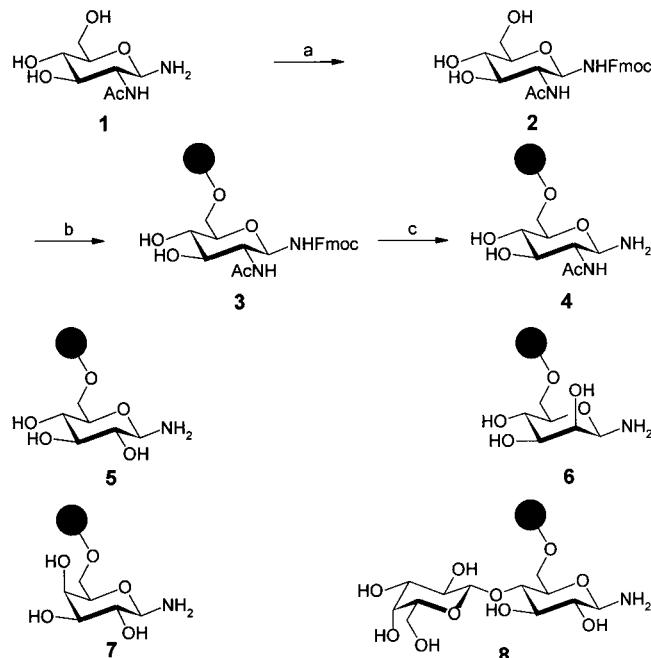
- [12] G. M. Sheldrick, SADABS, Universität Göttingen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *24*, 435.
- [14] G. M. Sheldrick, SHELX93, Program for the Refinement of Crystal 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  $[NbBu_4]_2[2] \cdot xC_6H_{14}$ : Raumgruppe  $P2(1)/n$ ,  $a = 20.449(4)$ ,  $b = 18.066(4)$ ,  $c = 29.392(6)$  Å,  $\beta = 97.659(4)^\circ$ ,  $V = 10762(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ . 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 Röhren in einem Gemisch aus Wasser und Dichlormethan als Feststoffe isolieren und wurden an mit Triphenylmethyl(Trityl)-chlorid funktionalisiertem Polystyrol-Harz (1.6 mmol g<sup>–1</sup>) 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

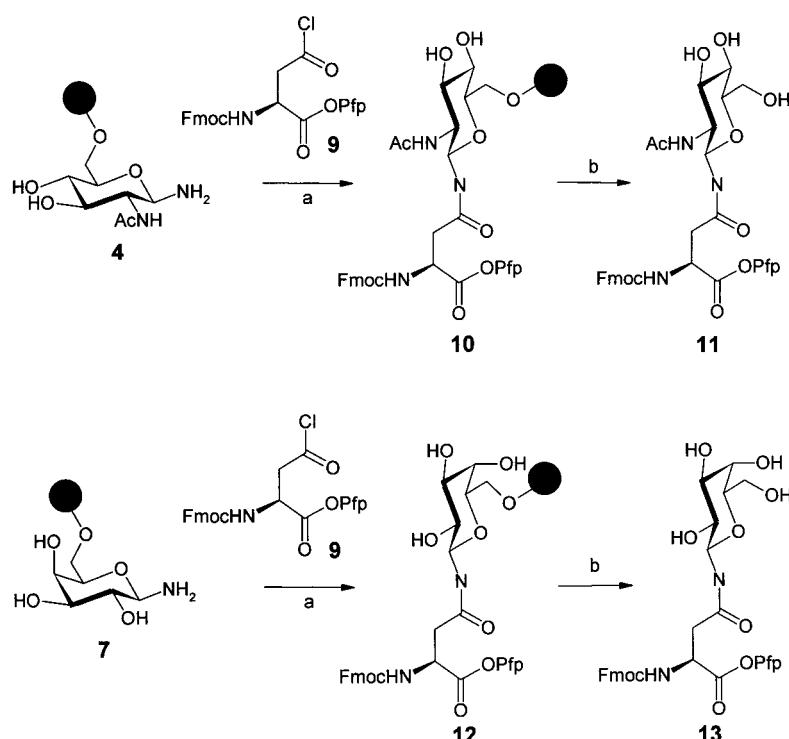
Jerini Bio Tools GmbH  
Rudower Chaussee 29, 12489 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-6392-6395  
E-mail: hummel@jerini.de

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 = Pentafluorophenyl) 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 glycosyierte 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(*i*Bu)OPfp, Abspaltung vom Harz, sowie Spaltung des *i*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.

**11:** <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (m, 2H, Asp-H<sub>β</sub>, -H<sub>β</sub>), 3.63 (m, 1H, Fmoc-CH), 3.80 (m, 2H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 4.19 (m, 1H, 6-H), 4.37 (m, 1H, Asp-H<sub>α</sub>), 4.46 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 9.3 Hz, 1-H), 7.33, 7.65, 7.78 (m, 8H, Fmoc, arom. H); MS: m/z: 723.9 [M<sup>+</sup>]

**13:** <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.85 (m, 2H, Asp-H<sub>β</sub>, -H<sub>β</sub>), 3.60 (m, 1H, Fmoc-CH), 3.87 (m, 2H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 4.20 (m, 1H, 6-H), 4.38 (m, 1H, Asp-H<sub>α</sub>), 4.40 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 7.4 Hz, 1-H), 7.34, 7.65, 7.78 (m, 8H, Fmoc, arom. H); MS: m/z: 682.8 [M<sup>+</sup>]

**16:** <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.04 (m, 2H, Glu-H<sub>β</sub>, -H<sub>β</sub>), 2.39 (m, 2H, Glu-H<sub>γ</sub>, -H<sub>γ</sub>), 3.65 (m, 1H, Fmoc-CH), 3.81 (m, 2H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 4.19 (m, 1H, 6-H), 4.24 (m, 1H, Gly-H<sub>α</sub>), 4.40–4.48 (m, 2H, Gly-H<sub>α</sub>, Glu-H<sub>α</sub>), 4.96 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 9.7 Hz, 1-H), 7.35, 7.68, 7.79 (m, 8H, Fmoc, arom. H); MS: m/z: 629.0 [M<sup>+</sup>]

**17:** <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.96 (m, 1H, Glu-H<sub>β</sub>), 2.06 (m, 1H, Glu-H<sub>β</sub>), 2.40 (m, 2H, Glu-H<sub>γ</sub>, -H<sub>γ</sub>), 3.60 (m, 1H, Fmoc-CH), 3.80 (m, 2H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 4.09 (m, 1H, 6-H), 4.23 (m, 1H, Gly-H<sub>α</sub>), 4.37–4.50 (m, 2H, Gly-H<sub>α</sub>, Glu-H<sub>α</sub>), 4.90 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8.3 Hz, 1-H), 7.35, 7.69, 7.79 (m, 8H, Fmoc, arom. H); MS: m/z: 587.9 [M<sup>+</sup>]

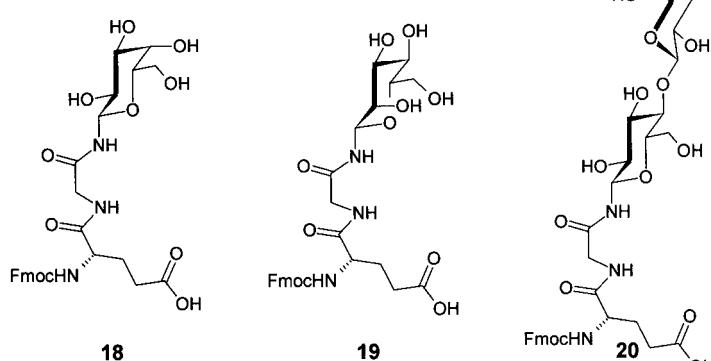
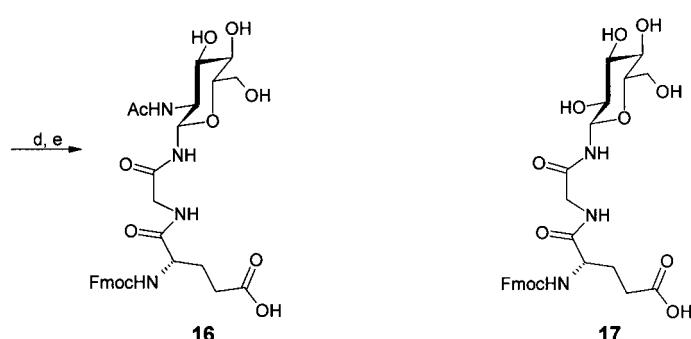
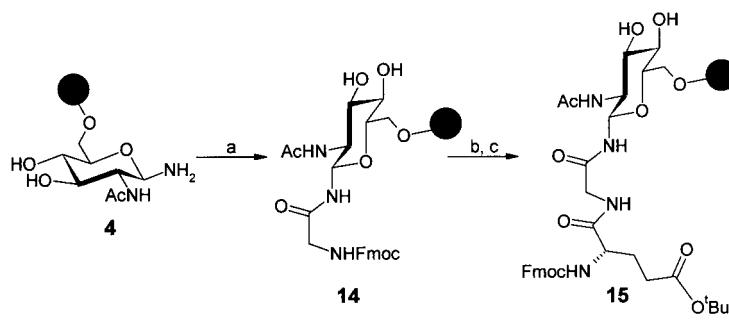
**18:** <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.00 (m, 1H, Glu-H<sub>β</sub>), 2.06 (m, 1H, Glu-H<sub>β</sub>), 2.32 (m, 2H, Glu-H<sub>γ</sub>, -H<sub>γ</sub>), 3.68 (m, 1H, Fmoc-CH), 4.00 (m, 2H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 4.18 (m, 1H, 6-H), 4.22 (m, 1H, Gly-H<sub>α</sub>), 4.34–4.44 (m, 2H, Gly-H<sub>α</sub>, Glu-H<sub>α</sub>), 4.42 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8.0 Hz, 1-H), 7.34, 7.66, 7.79 (m, 8H, Fmoc, arom. H); MS: m/z: 587.9 [M<sup>+</sup>]

**19:** <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.96 (m, 1H, Glu-H<sub>β</sub>), 2.07 (m, 1H, Glu-H<sub>β</sub>), 2.40 (m, 2H, Glu-H<sub>γ</sub>, -H<sub>γ</sub>), 3.30 (m, 1H, Fmoc-CH), 3.90 (m, 2H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 4.14 (m, 1H, 6-H), 4.22 (m, 1H, Gly-H<sub>α</sub>), 4.34–4.44 (m, 2H, Gly-H<sub>α</sub>, Glu-H<sub>α</sub>), 4.74 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 1.0 Hz, 1-H), 7.35, 7.69, 7.79 (m, 8H, Fmoc, arom. H); MS: m/z: 587.9 [M<sup>+</sup>]

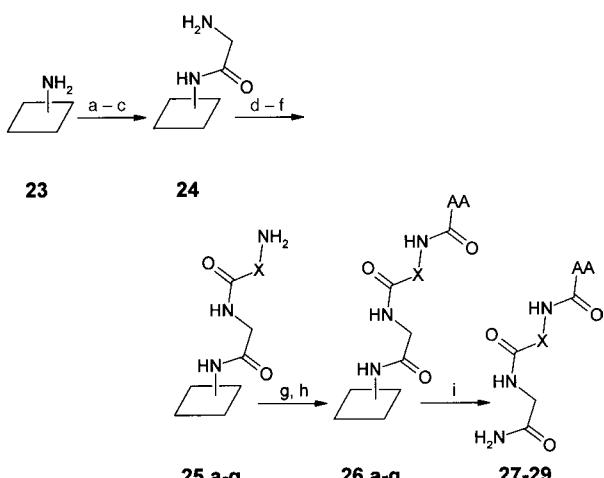
**20:** <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.98 (m, 1H, Glu-H<sub>β</sub>), 2.08 (m, 1H, Glu-H<sub>β</sub>), 2.40 (m, 2H, Glu-H<sub>γ</sub>, -H<sub>γ</sub>), 3.50 (m, 1H, Fmoc-CH), 3.90 (m, 2H, Fmoc-CH<sub>2</sub>), 4.08 (m, 1H, 6-H), 4.23 (m, 1H, Gly-H<sub>α</sub>), 4.34 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 7.3 Hz, 1-H<sub>b</sub>), 4.38–4.47 (m, 2H, Gly-H<sub>α</sub>, Glu-H<sub>α</sub>), 4.92 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 8.8 Hz, 1-H), 7.36, 7.70, 7.79 (m, 8H, Fmoc, arom. H); MS: m/z: 749.9 [M<sup>+</sup>]

auf Cellulose synthetisiert. Hierzu wurden Cellulose-Membranen (Whatman 50) mit Epibromhydrin und 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecanodiamin 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-ylmethylen]-*N*-methylmethanaminium-hexafluorophosphat-*N*-oxid (HATU) und *N*-Methyl-imidazol (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(OrBu)-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 × 15 min; b) 10-proz. Ac<sub>2</sub>O, MeOH, 20°C, 1 h; c) 20-proz. Piperidin, DMF, 20°C, 2 × 10 min; d) Kupplung der Zuckerbausteine: 1) als Pfp-Ester: 0.6 M in NMP, RT, 2 × 15 min; 2) als Säure: 0.6 M in NMP, PfpOH, DIC, 20°C, 2 × 15 min; e) 10-proz. Ac<sub>2</sub>O, MeOH, 20°C, 1 h; f) 20-proz. Piperidin, DMF, 20°C, 2 × 10 min; g)  $N^{\alpha}$ -Fmoc-AA-OPfp, 0.6 M in NMP, 20°C, 2 × 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.	$m/z [M^+]$
27a	743.1	28a	715.1	29a	777.1
27b	702.0	28b	674.1	29b	736.1
27c	841.1	28c	786.1	29c	848.1
27d	773.0	28d	745.0	29d	807.0
27e	773.0	28e	745.0	29e	807.0
27f	773.0	28f	745.0	29f	807.0
27g	935.1	28g	907.1	29g	969.1

Es wurde ein effizientes Verfahren zur stereoselektiven Synthese von ungeschützten  $N$ -Glycopeptid-Baustein 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 [Z 14224]

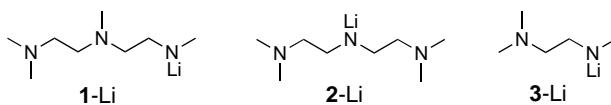
- [1] G. Arsequell, G. Valencia, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3045–3094.
- [2] L. Otvos, Jr., L. Urge, M. Hollosi, K. Wroblewski, G. Craczyk, G. D. Fasman, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5889–5892.
- [3] L. Urge, E. Kollat, M. Hollosi, I. Laczko, K. Wroblewski, J. Thurin, L. Otvos, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3445–3448.
- [4] L. Urge, L. Otvos, Jr., E. Lang, K. Wroblewski, I. Laczko, M. Hollosi, *Carbohydr. Res.* **1992**, *235*, 83–93.
- [5] L. Otvos, Jr., J. Thurin, L. Urge, E. Kollat, I. Laczko, 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. Likhoshерстов, О. С. Novikova, В. А. Derevitskaja, Н. К. 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-Brams, M. Meldal, K. Bock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **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\*

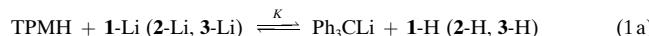
Lithiumamide ( $\text{LiNR}_2$ , LiA) sind die am häufigsten verwendeten Reagenzien zur Erzeugung von Enolaten und ähnlichen Spezies aus Carbonylverbindungen und verwandten CH-Säuren.<sup>[1]</sup> Diese große praktische Bedeutung hat zur Aufstellung umfangreicher Listen von  $pK$ -Werten sekundärer 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-Basitäten – 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*-methylamid **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 aggregateigene 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**·2 THF 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 konjuguierten 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  $\Delta H$ [Gl. (1a)] und  $\Delta S$ [Gl. (1a)] finden sich in Tabelle 1 (Einträge 1–3).<sup>[9]</sup>

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

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

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

[a]  $[\mathbf{1-Li}]_f - [\mathbf{3-Li}]_f \approx [\text{TPMH}] \approx 0.03 \text{ M}$ , 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 ( $\Delta pK_{\text{Li,THF},30^\circ\text{C}} = 4.1, 1.8^{[10]}$ ).

Die Werte von  $\Delta H$ [Gl. (1a)] und  $\Delta S$ [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-