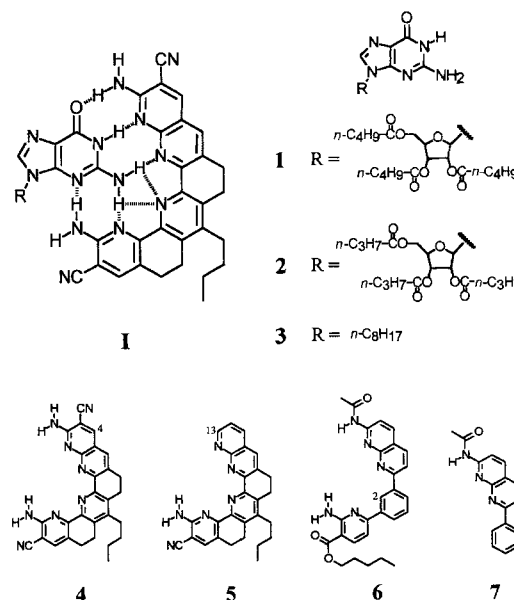


- [12] W. J. Evans, D. K. Drummond, R. L. Chamberlain, R. J. Doedens, S. G. Bott, H. Zhang, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4983.
- [13] a) V. Chebolou, R. R. Whittle, A. Sen, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3082; b) J. P. White, H. Deng, E. P. Boyd, J. Gallucci, S. G. Shore, *ibid.* **1994**, *33*, 1683; c) T. D. Tilley, R. A. Andersen, A. Zalkin, *ibid.* **1984**, *23*, 2271; d) W. J. Evans, I. Bloom, W. E. Hunter, J. L. Atwood, *Organometallics* **1985**, *4*, 112; e) G. W. Watt, E. W. Gillow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 775; f) A. Recknagel, A. Steiner, S. Brooker, D. Stalke, F. T. Edelmann, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *415*, 315; g) A. Recknagel, A. Steiner, M. Noltemeyer, S. Brooker, D. Stalke, F. T. Edelmann, *ibid.* **1991**, *414*, 327.
- [14] a) W. J. Evans, J. W. Grate, H. W. Coi, I. Bloom, W. E. Hunter, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 941; b) J. Takats, X. W. Zhang, V. W. Day, T. A. Eberspacher, *Organometallics* **1993**, *12*, 4286; c) M. Wedler, A. Recknagel, J. W. Gilje, F. T. Edelmann, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *426*, 295; d) W. J. Evans, H. Anwander, M. A. Ansari, J. W. Ziller, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5; e) L. Lee, D. J. Berg, G. W. Bushnell, *ibid.* **1994**, *33*, 5302.
- [15] a) R. D. Shannon, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1976**, *32*, 751; b) F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 5. Aufl., Wiley, Interscience, New York, **1988**.
- [16] a) J. H. Wengrovius, R. R. Schrock, C. S. Day, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 184; b) F. A. Cotton, M. Shang, W. A. Wojtczak, *ibid.* **1991**, *30*, 3670; c) F. A. Cotton, M. P. Diebold, P. A. Kibala, *ibid.* **1988**, *27*, 799; d) M. Y. Chiang, S. Gambarotta, F. van Bolhuis, *Organometallics* **1988**, *7*, 1864; e) Y. Wielstra, S. Gambarotta, M. Y. Chiang, *ibid.* **1988**, *7*, 1866; f) Y. Wielstra, S. Gambarotta, A. L. Meetsma, J. deBoer, *ibid.* **1989**, *8*, 250; g) Y. Wielstra, S. Gambarotta, A. L. Spek, *ibid.* **1989**, *8*, 2948; h) Y. Wielstra, S. Gambarotta, A. L. Spek, W. J. J. Smets, *ibid.* **1990**, *9*, 2142; i) Y. Wielstra, S. Gambarotta, A. Meetsma, S. Khan, *ibid.* **1990**, *9*, 876.
- [17] a) M. Benard, M. M. Rohmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4785; b) *Organometallics* **1991**, *10*, 157; c) R. L. DeKock, M. A. Teterson, L. E. L. Reynolds, L. H. Chen, J. Baerends, P. Vernooijs, *ibid.* **1993**, *12*, 2794.
- [18] S. Gambarotta, unveröffentlicht.

dungen fest binden können. Die Komplexe werden schwächer, wenn Zahl und Vororientierung der Wasserstoffbrückendonoren- und -acceptorstellen im Rezeptor abnehmen.

Für diese Studie wurden die Guanidinderivate **1–3**^[17] als Gäste gewählt und dazu die Wirtverbindungen **4–7** entworfen, um – wie in Struktur **I** für **4** gezeigt – über Wasserstoffbrücken gebundene Komplexe zu bilden. Die Rezeptoren **4–7** sind unter-



schiedlich flexibel und differieren in der Zahl ihrer Wasserstoffbrückenbindungsstellen. Dadurch wird es möglich, die entropischen und enthalpischen Anteile der Freien Bindungsenergien abzuschätzen^[8]. Mit den Wirten **4** und **5** wird das Gerüst aus kondensierten Pyridineinheiten der hexagonal bindenden Rezeptoren für Harnstoff^[64, f], Guanidinium^[6d, e] und Benamidinium^[6c] mit Wasserstoffbrückendonoren vom *o*-Aminonitril-typ^[6a] verknüpft. Diese sind damit komplementär zu den Acceptorstellen des Guanins. Die vororientierten Rezeptoren **4** und **5** wurden nach Schema 1 aus dem Benzylidenketon **8** dargestellt^[6b, e]. Schema 2 zeigt die Synthese des flexibleren Derivats **6**. Analog dazu wurde der Rezeptor **7** aus Acetophenon und 2,6-Diamino-3-pyridincarbaldehyd^[17] erhalten^[18].

Binäre Mischungen aus CDCl₃ und [D₆]DMSO erwiesen sich aus den folgenden Gründen als gute Lösungsmittel für ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen des Komplexbungsverhaltens: 1) Die Gastmoleküle **1–3** und die Wirtmoleküle **4–7** sind darin über einen weiten Konzentrationsbereich löslich. 2) Das Verhältnis von [D₆]DMSO zu CDCl₃ kann herabgesetzt werden, um Aggregationen zwischen Wirt- und Gastmolekülen zu beobachten^[19], und kann dann erhöht werden, um Bindungsstudien ohne konkurrierende Aggregationen durchzuführen. 3) Das [D₆]DMSO/CDCl₃-Verhältnis kann heraufgesetzt werden, um die Stabilität von 1:1-Komplexen zu erniedrigen und mit Titrations- und Verdünnungsmethoden Bindungskonstanten zu bestimmen^[20]. Die Stabilitätskonstanten der Komplexe in Tabelle 1 wurden durch Zugabe der Guanidin-Gastmoleküle zu Lösungen der Wirtmoleküle oder durch Zugabe der Wirtmoleküle zu Lösungen der Gäste ermittelt, wobei jeweils die chemischen Verschiebungen der Verbindung, deren Konzentrationen konstant waren, zur Modellierung der Komplexbierungsgleichgewichte verwendet wurden. Die Stabilitätskonstanten wurden durch Verdünnung der 1:1-Komplexe oder durch

Hocheffektive, über Wasserstoffbrücken bindende Rezeptoren für Guanidinderivate**

Thomas W. Bell*, Zheng Hou, Steven C. Zimmerman* und Paul A. Thiessen

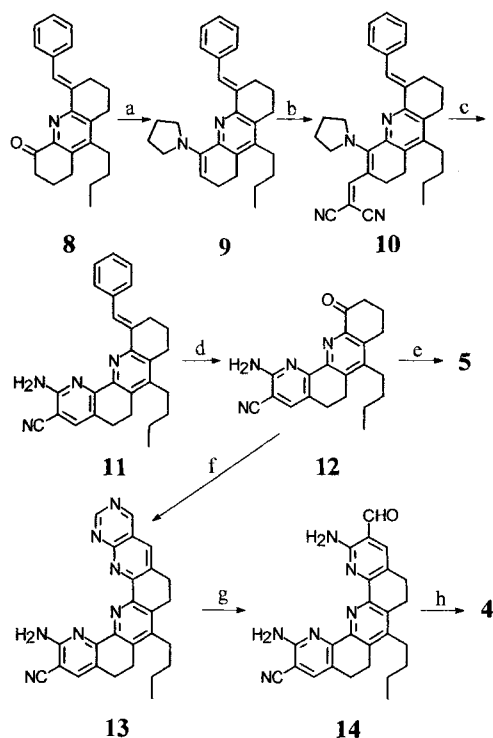
Zahlreiche künstliche Rezeptoren zur Erkennung von Nucleobasen wurden entworfen und synthetisiert^[1–4]. Rezeptoren, die Wasserstoffbrückenbindungen bilden, vermögen Derivate von Nucleobasen in unpolaren organischen Lösungsmitteln fest zu binden^[1, 2]. In polaren Lösungsmitteln werden jedoch normalerweise ionische oder solvophobe Wechselwirkungen zur starken Komplexierung von Nucleosiden und Nucleotiden benötigt^[1a, b, 3, 4]. Kontakte über Wasserstoffbrückenbindungen, die entscheidend für die biomolekulare Erkennung von Guanosinphosphat^[5] und anderen Nucleotiden sind, werden aber in polaren Lösungsmitteln deutlich geschwächt. Wir zeigen hier, daß Rezeptoren, die ein hexagonales Gitter bilden^[6], sogar in solch kompetitiven Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid (DMSO) Guanidinderivate ausschließlich über Wasserstoffbrückenbin-

[*] Prof. T. W. Bell^[†], Z. Hou
Department of Chemistry, State University of New York
Stony Brook, NY 11794-3400 (USA)

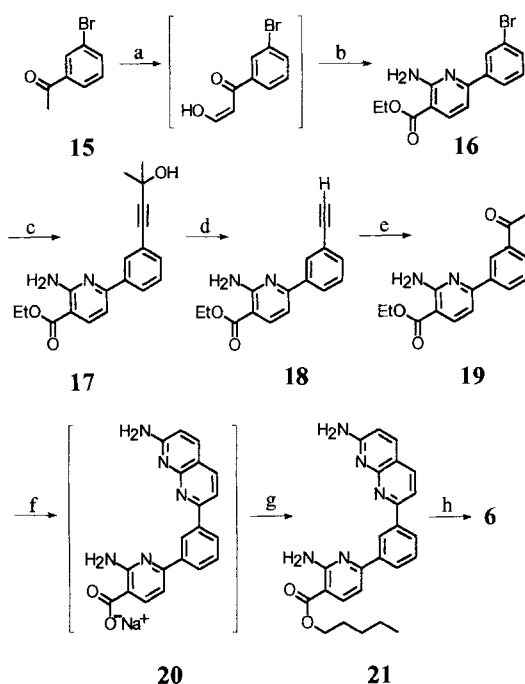
Prof. S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen
Department of Chemistry, University of Illinois at Urbana-Champaign
600 South Mathews Avenue, Urbana, IL 61801 (USA)
E-mail: Zimmerma@aries.scs.uiuc.edu

[†] Neue Adresse: Department of Chemistry/216, University of Nevada, Reno, NV 89557-0020 (USA)
Telefax: Int. +702/784-6804

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert (GM 32937 und GM 38010).



Schema 1. Synthese der vororientierten Rezeptoren **4** und **5**: a) Pyrrolidin, Benzol, Rückfluß, 24 h, 64%; b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{C}(\text{CN})_2$, THF, -20°C , 0.5 h; c) konz. NH_3 aq., THF, Rückfluß 4 h, 61% **9** [9]; d) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, O_3 , -78°C , 76%; e) 2-Aminonicotinaldehyd [10], $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Toluol}$ (5:3 v/v), 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBU), Rückfluß, 24 h, 73%; f) 4-Amino-1,3-pyrimidin-5-carbaldehyd [11], $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Toluol}$ (3:2 v/v), 15% $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{OH}$, Rückfluß, 30 h, 36%; g) 0.2 N HCl , Rückfluß, 12 h, 100%; h) $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Toluol}$ (3:2 v/v), Piperidin, Rückfluß, 24 h, 79% [12].



Schema 2. Synthese des flexiblen Rezeptors **6**: a) HCO_2Et , NaH , $\text{EtOH}/\text{Benzol}$, Rückfluß, 22 h; b) Ethyl-3,3-diamino-2-propenoat-hydrochlorid [13], EtOH , 50% **15**; c) 2-Methyl-3-buten-2-ol, $[(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2]$, CuI , PPh_3 , Triethylamin (TEA), Rückfluß, 2 h, 92% [14]; d) NaH , Toluol, destillieren, 80% **15**; e) konz. HCOOH , Bombenrohr, 150°C , 10 h, 92% [16]; f) 2,6-Diamino-3-pyridincarbaldehyd [17], 20% NaOH/MeOH , Toluol, Rückfluß, 1 h; g) n -Pentanol, H_2SO_4 , Rückfluß, 15 h, 67% **19**; h) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , Raumtemperatur, 15 min, 67%.

Tabelle 1. Stabilitätskonstanten [M^{-1}] und Freie Assoziationsenthalpien [kcal mol^{-1}], in Klammern, für 1:1-Komplexe der Rezeptoren **4**–**7** mit den Guaninderivaten **1**–**3** (298 K) [a]. Diese Werte wurden aus den Änderungen $\Delta\delta$ der ^1H -chemischen Verschiebungen nach Komplexbildung berechnet.

Komplex $\Delta\delta_{\text{max}}$ [b]	Lösungsmittel ($[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$, v/v)			
	1:0	1:1	1:4	1:19
4 · 2 0.14 [c]	140 ± 20 (– 2.9)	3800 ± 300 (– 4.8)	>190000 [d] (< -7.1)	
5 · 2 0.47 [e]		380 ± 50 (– 3.5)	19000 ± 3000 (– 5.7)	
5 · 3 0.47 [e]			9000 ± 1000 (– 5.3)	
6 · 1 0.19, –0.25, –0.21 [f]			180 (– 3.0)	4600 (– 4.9)
6 · 2 1.57 [g]			170 ± 10 (– 3.0)	
6 · 3 2.21 [h]			190 (– 3.1)	5000 (– 5.0)
7 · 1 2.52, 1.33 [i]			ca. 14 (– 1.5)	360 (– 3.4)

[a] Die Fehlerangaben sind σ -Werte des Durchschnitts der K_a -Werte, berechnet für jeden Datenpunkt; wiederholte Bestimmungen durch nichtlineare Regression lagen innerhalb von 20% der K_a -Werte, für die ein Fehler angegeben ist. [b] Außer wenn anders angegeben, wurden die Verschiebungen nach Komplexbildung für die Verbindung mit konstanter Konzentration in $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ (1:4) aus der Analyse der Titrationskurven berechnet. [c] $\text{H}(4)$ von **4**, $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ (1:1). [d] Abgeschätzt unter der Annahme, daß der Unterschied der Assoziationsenthalpien von **4** · **2** und **5** · **2** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ für 1:4 größer ist als für 1:1. [e] $\text{H}(13)$ von **5**. [f] $\text{H}(1')$, $\text{H}(2')$ und $\text{H}(3')$ von **1**. [g] $\text{H}(2')$ von **6**. [h] NH von **3**. [i] NH und NH_2 von **1**.

Mehrfachtitration überprüft. Als bestes Lösungsmittel für den Vergleich der Bindungseigenschaften aller vier Rezeptoren erwies sich eine 1:4-Mischung aus $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ und CDCl_3 . Für den stärksten Komplex (**4** · **2**) konnte in diesem Lösungsmittelgemisch jedoch nur die untere Grenze der Stabilitätskonstante abgeschätzt werden.

Die Änderungen der chemischen Verschiebung nach der Komplexbildung und die relativen Stabilitätskonstanten in Tabelle 1 sind alle konsistent mit dem in Struktur **1** gezeigten Bindungsmodell. Zum Beispiel führt die Erweiterung der Rezeptoren **5** zu **4** oder **7** zu **6**, zu einer merklichen Erhöhung von K_a und legt den Schluß nahe, daß die Aminopyridineinheit an der Bindung beteiligt ist. Darüber hinaus sind die Stabilitätskonstanten umgekehrt proportional zur Menge von $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ im Lösungsmittelgemisch. Die Desolvatation von Wirt- und Gastmolekülen sollte demnach bei der Bindungsbildung eine wichtige Rolle spielen. Schließlich waren die in Illinois gemessenen K_a -Werte für die Komplexe aus den Rezeptoren **4**–**6** und dem Gast **1** identisch mit den in Stony Brook bestimmten Werten für die analogen Komplexe aus **4**–**6** und dem Gast **2**. Diese Ergebnisse zeigen, daß die kleinen Strukturunterschiede zwischen den Gastmolekülen **1** und **2** für die Bindungsstärke nicht relevant sind und daß der Einfluß leicht variiert experimenteller Arbeitsweisen in den beiden Laboratorien auf die Bindungsanalyse vernachlässigt werden kann.

Das bemerkenswerteste Resultat in Tabelle 1 ist, daß der Rezeptor **4** das triacylierte Guanidin **2** in einem 1:1-Gemisch aus DMSO und CDCl_3 nur über Wasserstoffbrückenbindungen mit einem K_a -Wert von mehr als 3000 M^{-1} bindet. Sogar in reinem DMSO ist der Komplex **4** · **2** noch mäßig stabil. Der flexible Rezeptor **6** kann zwar dieselbe Zahl primärer Wasserstoffbrückenbindungen zum Guanidin **2** bilden, doch ist der Komplex **6** · **2** in $\text{DMSO}-\text{CDCl}_3$ (1:4) mindestens $4.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ schwächer als **4** · **2**. Die Ursache für die unterschiedliche Stabilität dieser beiden Komplexe läßt sich nicht vollständig klären, da die Rezeptoren **4** und **6** mehrere Strukturunterschiede aufweisen.

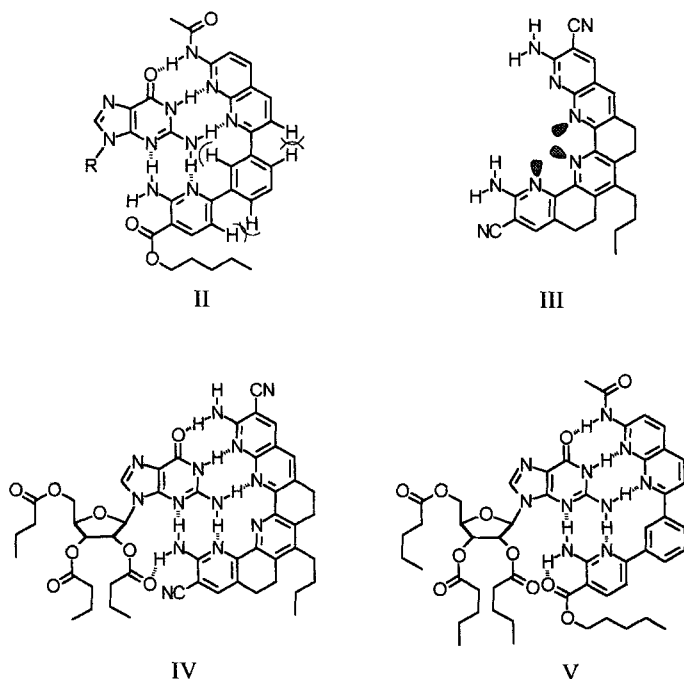
Trotzdem erscheint es sinnvoll, die einzelnen Faktoren näher zu betrachten^[8]. Der Rezeptor **6** verliert bei der Komplexbildung zwei Rotationsfreiheitsgrade. In einer ähnlichen Wirt-Gast-Studie wurden der Energieaufwand für das Ausfrieren einer Aryl-Aryl-Bindung zu $0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ bestimmt^[21]. Dieser Wert ist in Einklang mit Jencks' Abschätzung von jeweils $0.5\text{--}1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ für eine eingeschränkte Rotation^[8d]. Dieser Entropieverlust erklärt weniger als die Hälfte der Differenz zwischen den Stabilitäten der beiden Komplexe **4** · **2** und **6** · **2**. Der Rest kann enthalpischen Faktoren zugeschrieben werden. Dazu gehören auch sekundäre elektrostatische Wechselwirkungen^[22], die **4** · **2** stabilisieren (Struktur **I**), und konformative Spannungen aufgrund abstoßender sterischer Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Wasserstoffatomen, die **6** · **2** destabilisieren (Struktur **II**). Darüber hinaus sollte die konvergente Orientierung der freien Elektronenpaare (Struktur **III**) die Sol-

benden Beitrag zur bemerkenswerten Stabilität des Komplexes liefern.

Diese vergleichende Studie synthetischer Rezeptoren für Guanosinderivate zeigt, daß über Wasserstoffbrücken gebundene Komplexe zwischen neutralen organischen Molekülen in hochgradig kompetitiven Lösungsmitteln stabil sein können, wenn ein Teil des Energetikaufwandes bereits während der Synthese der Rezeptoren aufgebracht wird. Der Synthesaufwand für die vororientierten Rezeptoren ähnelt dem für die flexibleren Analoga, die in dieser Arbeit untersucht wurden. Offen bleiben die Fragen, ob derartige Wirtmoleküle zwischen verschiedenen Nucleosiden selektieren können oder ob Chromophore oder Fluorophore in die Strukturen integriert werden können, um damit den Bindungsvorgang mit optischen Methoden nachweisen zu können^[6a, 23].

Eingegangen am 20. März,
veränderte Fassung am 29. Mai 1995 [Z 7812]

Stichworte: Molekulare Erkennung · Nucleoside · Wasserstoffbrücken



vatisierung des Rezeptors **4** pro Wasserstoffbrückenacceptor abschwächen und damit die Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen im Komplex **4** · **2** stärken. Der starke Anstieg der Bindungsenergie durch die Erweiterung des Liganden **5** auf **4** reflektiert offensichtlich die von Jencks beschriebene „intrinsische Energie“^[8d] und zeigt, daß ein großer Teil des entropischen Aufwands zur Bildung von **4** · **2** bereits bei der Bildung von **5** · **2** beglichen wurde.

Acetamido-, *o*-Aminoester- und *o*-Aminonitrilgruppen sind alle gute Wasserstoffbrückendonoren. Die Reihe der Wirte **4**–**7** erlaubt jedoch keinen Vergleich der relativen Donoreigenschaften. Um zu bestimmen, ob **4** · **2** und **5** · **2** zusätzlich durch Wechselwirkungen zwischen der 2'-Estergruppe von **2** und der *o*-Aminonitrilgruppe stabilisiert sein könnten (Struktur **IV**), wurden die Komplexbildungsexperimente mit 9-Octylguanin **3** wiederholt. Interessanterweise ist **5** · **2** $0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler als **5** · **3**, wogegen der Rezeptor **6** 9-Octylguanin **3** ebenso stark bindet wie **1** oder **2**. Es scheint vorstellbar, daß durch Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung an der *o*-Aminoestergruppe von **6** diese zusätzliche Wechselwirkung abgeschwächt wird (Struktur **V**), die in **4** · **2** den abschlie-

- [1] Übersichten: a) S. C. Zimmerman, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 71–102; b) A. D. Hamilton, *Adv. Supramol. Chem.* **1991**, *1*, 1–64; c) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 399–404.
- [2] a) M. Inouye, K. Kim, T. Kitao, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 778–780; b) F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 433–436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 442–444; c) S. C. Zimmerman, Z. Zeng, W. Wu, D. E. Reichert, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 196–201; d) K. S. Jeong, T. Tjivikua, A. Muehl-dorf, G. Deslongchamps, M. Famulok, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1991**, *113*, 201–209.
- [3] a) V. Král, J. L. Sessler, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 539–554; b) M. M. Conn, G. Deslongchamps, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3548–3557; c) E. B. Schwartz, C. B. Knobler, D. J. Cram, *ibid.* **1992**, *114*, 10775–10784; d) H. Furuta, D. Magda, J. L. Sessler, *ibid.* **1991**, *113*, 978–985.
- [4] a) P. Schiessl, F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.* **1994**, 509–511; b) A. V. Eliseev, H.-J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6081–6088; c) M. Dhaenens, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1379–1381; d) V. M. Rotello, E. A. Viani, G. Deslongchamps, B. A. Murray, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 797–798.
- [5] a) T. S. McConnell, T. R. Cech, *Biochemistry* **1995**, *34*, 4056–4067; b) E. F. Pai, W. Kabsch, U. Krengel, K. C. Holmes, J. John, A. Wittinghofer, *Nature* **1989**, *341*, 209–214.
- [6] a) D. Beckles, J. Maioriello, V. J. Santora, T. W. Bell, E. Chapoteau, B. P. Czech, A. Kumar, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 363–376; b) T. W. Bell, Y.-M. Cho, A. Firestone, K. Healy, J. Liu, R. Ludwig, S. D. Rothenberger in *Organic Syntheses, Collective, Vol. VIII* (Hrsg.: J. P. Freeman), Wiley, New York, **1993**, S. 87–93; c) T. W. Bell, V. J. Santora, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8300–8302; d) T. W. Bell, J. Liu, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 931–933; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 923–925; e) T. W. Bell, A. Firestone, J. Liu, R. Ludwig, S. D. Rothenberger in *Inclusion Phenomena and Molecular Recognition* (Hrsg.: J. L. Atwood), Plenum, New York, **1990**, S. 49–56; f) T. W. Bell, J. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3673–3674.
- [7] Synthese von **1** und **2**: A. Matsuda, M. Shinozaki, M. Suzuki, K. Watanabe, T. Miyasaka, *Synthesis* **1986**, 385–386. Synthese von **3**: F. Seela, A. Kehne, H.-D. Winkler, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 137–146; J. Kjellberg, M. Lilj-berg, N. G. Johansson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 877–880.
- [8] a) D. H. Williams, M. S. Searle, P. Groves, J. P. Mackay, M. S. Westwell, D. A. Beauregard, M. F. Cristofaro, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1975–1982; b) D. H. Williams, M. S. Searle, J. P. Mackay, U. Gerhard, R. A. Maplestone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 1172–1178; c) A. R. Fersht, *Trends Biochem. Sci.* **1987**, *12*, 301–304; d) W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 4046–4050.
- [9] H. Kurihara, H. Mishima, *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 1077–1079.
- [10] T. G. Majewicz, P. J. Caluwe, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 720–721.
- [11] J. Baddiley, B. Lythgoe, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.* **1943**, 386–387.
- [12] E. W. Hawes, D. K. J. Gorecki, D. D. Johnson, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 849–853.
- [13] S. M. McElvain, B. E. Tate, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2760–2764; H. Meyer, F. Bossert, H. Horstmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1895–1908.
- [14] E. T. Sabourin, A. Onopchenko, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5135–5137.
- [15] S. J. Havens, P. M. Hergenrother, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1763–1765.
- [16] N. Menashe, Y. Shvo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7434–7439.
- [17] E. E. Fenlon, T. J. Murray, M. H. Baloga, S. C. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6625–6628.

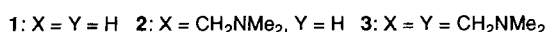
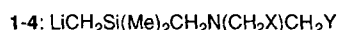
- [18] Alle neuen Verbindungen ergaben Elementaranalysen und Spektren in Übereinstimmung mit den zugeordneten Strukturen.
- [19] ^1H -NMR-Experimente bei verschiedenen Konzentrationen deuten darauf hin, daß **1** und **2** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ -Mischungen mit weniger als 5 Vol.-% $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ aggregieren. Guanosin dimerisiert wenig in reinem DMSO.
- [20] a) C. S. Wilcox in *Frontiers of Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, 1990, S. 123–143; b) T. Wang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *J. Heterocycl. Chem.* 1994, 31, 1097–1114.
- [21] S. C. Zimmerman, M. Mrksich, M. Baloga, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8528–8530.
- [22] a) S. C. Zimmerman, T. J. Murry, *Computational Approaches in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: W. Wipfl) (NATO ASI Ser. 1994, 426, 109–115); b) W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2008–2010.
- [23] T. W. Bell, D. L. Beckles, P. J. Cragg, J. Liu, J. Maiorillo, A. T. Papoulis, V. J. Santora, *Fluorescent Chemosensors of Ion and Molecule Recognition* (Hrsg.: A. W. Czarnik) (ACS Symp. Ser. 1993, 538, 85–103).

Zum Einfluß von Lewis-Base-Komplexierung und Aggregationsgrad von Alkylolithiumverbindungen auf das Verhältnis, in dem sie mit Ketonen Additionsprodukt und Enolat bilden

Hendrikus Luitjes, Marius Schakel, Robert F. Schmitz und Gerhard W. Klumpp*

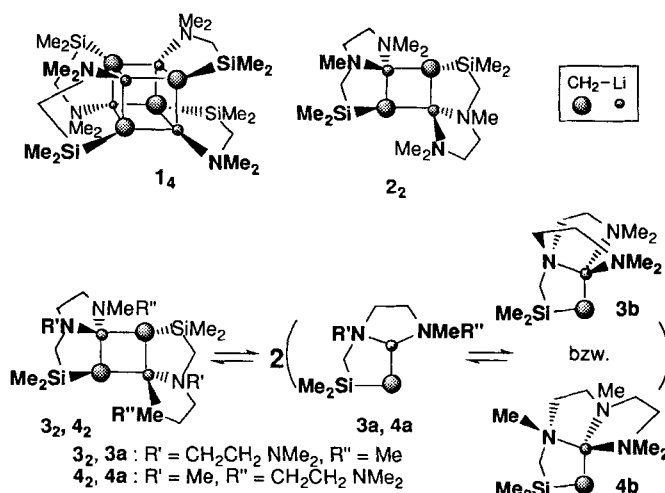
Obwohl sich die Bedeutung der σ -Organolithiumverbindungen ($\sigma\text{-RLi}$) in der synthetischen Chemie kaum überbewerten läßt, spielen bei ihren Anwendungen Empirie und sich darauf gründende Faustregeln noch immer eine große Rolle. So gilt für eine ihrer wichtigsten Umsetzungen, die Reaktion mit Aldehyden und Ketonen^[1]: „Enolization is favoured by steric hindrance in either the carbonyl compound or the organometallic reagent^[2] [...] Addition is favoured [...] by non-polar solvents.“ Detaillierte Reaktionsmechanismen, die eigentlichen Wegweiser bei der Reaktionsplanung, lassen sich wegen der dynamischen Natur von $\sigma\text{-RLi}$ nur schwer ermitteln: In Gegenwart häufig verwendeter Lewis-Basen [LB (Ether, tertiäre Amine)] liegen diese Reagentien als Gemische mehrerer Komplexe $\text{R}_m\text{Li}_m \cdot n\text{LB}$ (m, n : 4, 1–4; 2, 4; 1, 3)^[3] vor. Da die Einstellung von Gleichgewichten zwischen diesen Komplexen oft schneller ist als die zu untersuchende Reaktion, können Einzelbeiträge der verschiedenen Teilchen zur Reaktionsgeschwindigkeit und zu Chemo-, Regio- oder Stereoselektivität nicht bestimmt werden; die jeweiligen Anteile der Komplexe am Gemisch sind während des Experiments konstant^[4].

Beim Studium der Organolithiumverbindungen **1**–**3**^[6], **4** und *tert*-Butyllithium erhielten wir nun erstmals Daten zum Einfluß der LB-abhängigen Aggregation von $\sigma\text{-RLi}$ auf das Verhältnis, in dem sie mit Ketonen Additionsprodukt und Enolat bilden.



[*] Prof. Dr. G. W. Klumpp, Dr. Ing. H. Luitjes, Dr. M. Schakel, R. F. Schmitz
Scheikundig Laboratorium Vrije Universiteit
De Boelelaan 1083, NL-1081 HV Amsterdam (Niederlande)
Telefax: Int. + 20/4447488

Ihre NMR-Spektren zeigen, daß **1** ($\text{Li}/\text{N} = 1/1$) und **2** ($\text{Li}/\text{N} = 1/2$) unter den Reaktionsbedingungen (-70°C , Pentan) als Tetramer **1₄** bzw. Dimer **2₂** vorliegen und allenfalls langsam auf der NMR-Zeitskala an Austauschprozessen mit nicht detektierbaren Mengen anderer Spezies teilnehmen^[6]. Dagegen liegen **3**^[6] und sehr wahrscheinlich auch **4** ($\text{Li}/\text{N} = 1/3$) bei -70°C als Gleichgewichtsgemische von schnell austauschenden Monomeren **3a** und **3b** (**4a** und **4b**) und Dimeren **3₂** (**4₂**)^[7] vor.



Da sich Strukturunterschiede zwischen **1**, **2**, **3** und **4** nur weitab vom anionischen Kohlenstoffatom, jenseits des gemeinsamen Bausteins $^-\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2-)_2$ finden, nehmen wir an, daß Unterschiede in der Reaktivität (nahezu) ausschließlich auf Unterschiede im Aggregationsgrad zurückgeführt werden können.

Bei -70°C gab man zu den leicht gelben Lösungen von **1**–**4** in Pentan jeweils die äquivalente Menge eines Ketons $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{O}$, was zu augenblicklicher Entfärbung führte. Nach 0.5 h fügte man Chlortrimethylsilan im Überschuß hinzu, ließ das Gemisch auf Raumtemperatur kommen, arbeitete auf übliche Weise auf und ermittelte das Verhältnis von Enolat zu Additionsprodukt (E/A) durch gaschromatographische Bestimmung des Verhältnisses **5**:**6** ($\text{R} = \text{H}$) + **6** ($\text{R} = \text{SiMe}_3$). Tabelle 1 enthält die Resultate der quantitativen Umsetzungen.

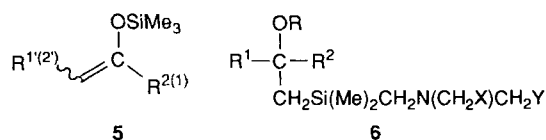


Tabelle 1. Verhältnis von Enolat zu Additionsprodukt (E/A) in den Reaktionen von **1**, **2**, **3** und **4** mit Ketonen $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{O}$ in Pentan bei -70°C (siehe Schema 1).

$\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{O}$	1	1 [a]	2	3	4
Pinakolon	5:95	68:32	44:56	45:55	96:4
Cyclohexanon	29:71 [18]	56:44	40:60	69:31	94:6
3-Hexanon [b]	5:95	50:50	35:65	48:52	86:14
2-Hexanon [b]	5:95	46:54	5:95 [18]	46:54	62:38 [18]

[a] In THF/Pentan (3:1). [b] Mit allen Lithiumverbindungen wurden mehrere Enolate gebildet. Strukturen wurden nicht ermittelt.