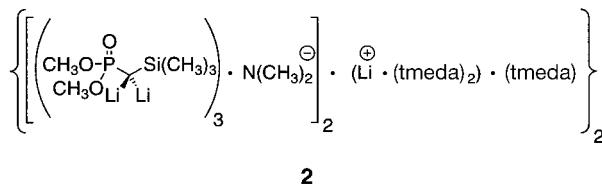
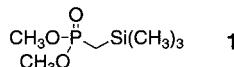


## Die Struktur eines dilithiierten Phosphonats im Festkörper

Jürgen F. K. Müller,\* Markus Neuburger und Bernhard Spingler

Die strukturelle Charakterisierung von Reaktionsintermediaten in der Chemie von Phosphor(v)-stabilisierten Anionen wurde durch die herausragenden Einsatzmöglichkeiten dieser Reagentien in der Synthese nachhaltig stimuliert.<sup>[1]</sup> In den letzten Jahren wurde eine große Menge an Informationen über Festkörper- und Lösungsstrukturen von Phosphor-stabilisierten Anionen zusammengetragen, z. B. von lithiierten Phosphonaten,<sup>[2]</sup> Phosphonoxiden,<sup>[3]</sup> Phosphonamiden und Thiophosphonamiden.<sup>[4]</sup> Obwohl dank dieser Untersuchungen detailliertere Vorstellungen über die Strukturen entwickelt und wichtige Schlüsse bezüglich der Reaktivität gezogen werden konnten, bleiben immer noch offene Fragen. So bereitet die Umsetzung von solchen monolithiierten Reagentien mit Elektrophilen, die zu acideren Produkten führt, immer noch Schwierigkeiten: In der Regel treten unerwünschte Nebenprodukte auf. Um dies zu verhindern, wurde eine attraktive Strategie entwickelt, die ein dianionisches Intermediat verwendet.<sup>[5]</sup> In mehreren Fällen wurden Dicarbanionen bereits als Supernucleophile, selbst in asymmetrischen Reaktionen, eingesetzt.<sup>[6]</sup> Trotz der präparativen Bedeutung dieser Reagentien fehlen noch wichtige Strukturinformationen.<sup>[6, 7]</sup> Unser Interesse an den Dilithiophosphonaten entsprang dem Wunsch, chiral substituierte Dianionen zu entwickeln und in asymmetrischen Synthesen einzusetzen.<sup>[6]</sup> Hier präsentieren wir die erste im Festkörper bestimmte Struktur eines geminal dilithiierten Phosphonats.

Eine klare Lösung von **1** in tmeda bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gab nach Versetzen mit 2.5 Äquivalenten *n*BuLi in Hexan eine gelb-grüne Lösung, aus der sich innerhalb von 24 h bei Raumtemperatur gelbe Kristalle abschieden, die sich bei längerer



Lagerung und bei Kontakt mit feuchter Luft pyrophor zersetzen. Eine Kristallstrukturanalyse<sup>[8]</sup> ergab, daß es sich um den Lithium-Cluster **2** handelte. Dieser kristallisiert in der Raumgruppe  $P\bar{1}$  als ein hexameres Aggregat aus sechs

[\*] Dr. J. F. K. Müller, M. Neuburger, B. Spingler  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Spitalstrasse 51, CH-4056 Basel (Schweiz)  
Fax: (+41) 61-267-10-18  
E-mail: muellerju@ubaclu.unibas.ch

dilithiierten Phosphonateinheiten und zwei Molekülen Di-methylamid. Zusätzlich sind zwei Li-Kationen in einer verzerrt tetraedrischen Koordinationsgeometrie an vier tmeda-Liganden gebunden, um die verbleibenden zwei negativen Ladungen auszugleichen (Abbildung 1). Das Innere des

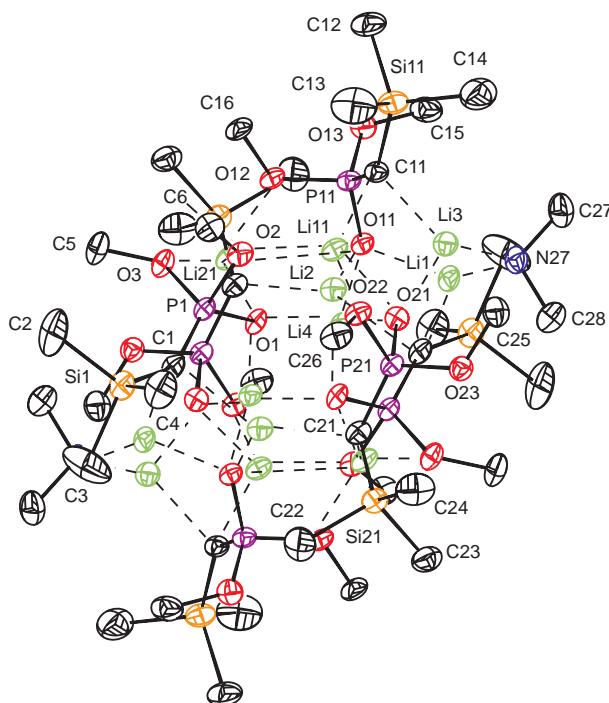
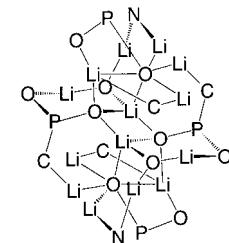


Abbildung 1. Molekülstruktur von **2** im Kristall. Alle Wasserstoffatome, zwei tmeda-Moleküle und zwei  $[\text{Li}(\text{tmeda})_2]^+$ -Komplexe wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Die thermischen Ellipsoide entsprechen 30 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

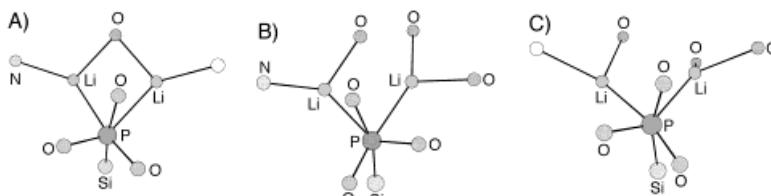
Aggregats ist charakterisiert durch einen Li-O-Li-O-Vierring und enthält das kristallographische Inversionszentrum. Dieses Strukturmotiv ist ein essentielles Merkmal in monolithiierten Phosphonaten, die keine C-Li-Bindungen enthalten.<sup>[2]</sup> Bis zu sechs Sechsringe (Li4-O11-Li1-C1-P1-O1, Li4-O11-Li2-C1-P1-O1, O1-Li2-C21-P21-O21-Li4, Li1-O11-Li4-O21-Li3-N27, Li4-O21-Li11-O2-P1-O1, Li2-O11-P11-O12-Li21-C21) sind an die Seiten dieses zentralen Vierlings geknüpft (Schema 1) und bilden eine gefaltete Leiterstruktur, wie sie von einigen Lithium-siloxiden bereits bekannt ist.<sup>[9]</sup>

In der asymmetrischen Einheit findet man drei verschiedene dilithierte C-Atome, wovon jedes an zwei Li<sup>+</sup>-Ionen gebunden und deshalb deutlich pyramidalisiert ist. Diese geminal gebundenen Li<sup>+</sup>-Ionen koordinieren in ähnlicher Weise an benachbarte Phosphonatsauerstoffatome und bilden so C-Li-O-Li-Vierringe. Ihre sonstigen Koordinationsmodi unterscheiden sich aber erheblich: Li3 und Li21 zeigen wei-



Schema 1. Schematische Darstellung der Umgebung des zentralen Li-O-Li-O-Vierrings in **2**. Tmeda-, Methyl-, Methoxy- und Trimethylsilylgruppen wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen; nur ausgewählte Konnektivitäten sind wiedergegeben.

tere Heteroatomkoordination ( $N, O$  bzw.  $O, O$ ), die anderen  $Li^+$ -Ionen eine zusätzliche C-Li-Bindung und Li-N- bzw. Li-O-Kontakte. Im zweiten Fall verbrückt ein  $Li^+$ -Ion zwei dimetallierte C-Atome, was zu einer O1-Li21-C21-Li2-C1-Li1-N27-Zickzackkette führt. Das  $Li^+$ -Ion in der Brückenposition vervollständigt seine Dreifachkoordination durch Komplexierung an ein Phosphonatsauerstoffatom. Eine ähnliche Dreifachkoordination findet man für Li1 und Li3. Ein anderer ungewöhnlicher Koordinationsmodus wird für Li21 beobachtet; dieses ist umgeben von vier O-Atomen und einem dianionischen C-Atom, was schließlich zu einer verzerrten trigonal-bipyramidalen Geometrie führt. Der Einbau von Lithiumdimethylamid in den Cluster ist auf den Einsatz von  $nBuLi$  im Überschuß in tmeda zurückzuführen, aus dem bei höheren Temperaturen die Zerfallsprodukte  $N,N$ -Dimethylvinylamin und Lithiumdimethylamid entstehen.<sup>[10]</sup> Das Lithiumdimethylamid ist allerdings essentiell für die Bildung des Aggregats, weil es die beiden trigonal koordinierten Atome Li1 und Li3 verbrückt. Die Li-C-Abstände (2.13(1)–2.28(1) Å) ähneln denen in monolithierten Phosphonaten, in denen sie 2.21–2.26 Å betragen.<sup>[2]</sup> Die Li-O-Abstände innerhalb eines C-Li-O-Li-Chelats (1.95(1)–2.85(1) Å) sind signifikant länger als die im zentralen (Li-O)<sub>2</sub>-Vierring (1.895(9) bzw. 1.903(9) Å). Besonders erwähnenswert sind die gegenüber den neutralen (1.80 Å) und monolithierten Phosphonaten (ca. 1.68 Å)<sup>[2]</sup> extrem verkürzten P-C-Bindungen (1.587(6), 1.604(5) und 1.619(6) Å). Diese zusätzliche Kontraktion kann mit der dre- oder vierfachen  $Li^+$ -Koordination eines jeden Phosphonatsauerstoffatoms und der zusätzlichen Komplexierung der Methoxygruppen durch  $Li^+$ -Ionen erklärt werden, was zu einer verstärkten Coulomb-Anziehung des negativ geladenen  $C^{\alpha}$ -Atoms führt.<sup>[6, 7]</sup> Eine genauere Betrachtung der C-P-Bindung ergibt, daß das Phosphonatsauerstoffatom eine *gauche*-Konformation zwischen den geminal gebundenen  $Li^+$ -Ionen einnimmt, was ein beträchtliches Maß an Pyramidalisierung anzeigen (Schema 2). Dieser Eindruck bestätigt sich beim Überprüfen der Diederwinkel (Li21-C21-



Schema 2. Newman-Projektionen entlang der P1-C1- (A), P11-C11- (B) und P21-C21-Bindungen (C) in 2.

P21-O21 25.7°, Li2-C21-P21-O21 65.2°, Li2-C1-P1-O1 27.4°, Li1-C1-P1-O1 48.8°, Li11-C11-P11-O11 58.1°, Li3-C11-P11-O11 19.7°.

Es bleibt letztlich die Frage, wie der Aufbau einer solch hochaggregierten Spezies zustande kommt. Der Grundstein für das Aggregat scheint der zentrale (Li-O)<sub>2</sub>-Kern zu sein, der eng mit der in mehreren Monolithiumphosphonaten gefundenen fundamentalen Struktureinheit in Zusammenhang steht. Darauf basierend ziehen wir den Schluß, daß nach der Bildung des typischen Vierringmotivs der Einbau des zweiten Lithiumions ausschließlich die Aggregationssphäre

außerhalb des (Li-O)<sub>2</sub>-Kerns beeinflußt. Dies wird dadurch gestützt, daß mit Ausnahme des Phosphonat-O-Atoms im Zentrum jeder verfügbare Koordinationspartner mindestens an ein Li-Kation koordiniert, was schließlich zum hexameren Aggregat führt. In diesem Zusammenhang ist es interessant festzuhalten, daß tmeda trotz des großen Überschusses nicht in das Aggregat eingebaut wurde.<sup>[11]</sup>

### Experimentelles

Synthese von 2: Eine Lösung von 1 (236 mg, 1.2 mmol) in tmeda (2 mL) wurde mit  $nBuLi$  in Hexan (1.2 mL, 2.48 M, 3 mmol) bei –78 °C versetzt. Nach 24 h bei Raumtemperatur hatten sich gelbe Kristalle von 2 gebildet, die sich für eine Röntgenstrukturanalyse eigneten (211 mg, 63%).

Ein eingegangen am 25. August 1998 [Z 12326]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 92–94

**Stichwörter:** Aggregation · Dianionen · Lithium · Phosphor · Strukturaufklärung

- [1] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63; b) W. S. J. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738; c) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927; d) J. Clayden, S. Warren, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 261–291; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 241–270.
- [2] a) W. Zarges, M. Marsch, K. Harms, F. Haller, G. Frenking, G. Boche, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 861–866; b) S. E. Denmark, K. A. Swiss, P. C. Miller, S. R. Wilson, *Heteroatom Chem.* **1998**, *9*, 209–218.
- [3] a) S. E. Denmark, K. A. Swiss, S. R. Wilson, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2686–2688; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2515–2517; b) J. E. Davies, R. P. Davies, L. Dunbar, P. R. Raithby, M. G. Russell, R. Snaith, S. Warren, A. E. H. Wheatley, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2428–2430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2334–2335.
- [4] a) S. E. Denmark, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 864–866; b) S. E. Denmark, P. C. Miller, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1468–1470; c) S. E. Denmark, K. A. Swiss, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3826–3827; d) M. Kranz, S. E. Denmark, K. A. Swiss, S. R. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8551–8563.
- [5] a) B. Iorga, F. Eymery, P. Savignac, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3693–3696; b) C. M. Thomson in *Dianion Chemistry in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, **1994**, S. 1–250.
- [6] a) S. Brenner, M. Bovete, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 153–158; b) E. M. Kaiser, J. D. Petty, P. L. A. Knutson, *Synthesis* **1977**, 509–550; c) C. J. Kowalsky, M. L. O'Dowd, M. C. Burke, K. W. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5411–5412; d) H.-H. Vogt, R. Gompper, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2884–2897; e) D. Seebach, M. Pohmako, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4047–4058; f) J. Vollhardt, H.-J. Gais, L. Lukas, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 607–609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 608–610; g) H.-J. Gais, J. Vollhardt, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1529–1532; h) A. Maercker, M. Theis, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *138*, 1–62; i) F. Caturia, C. Nájera, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2833–2836; j) P. Bonete, C. Nájera, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4111–4122; k) I. Marek, J.-F. Normant, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3241–3267; l) J. F. K. Müller, M. Neuburger, M. Zehnder, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2182–2190.
- [7] a) H.-J. Gais, J. Vollhardt, H. Günther, D. Moskau, H. J. Lindner, S. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 978–980; b) G. Boche, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 186–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277–297; W. Zarges, M. Marsch, K. Harms, G. Boche, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1307–1311.
- [8] Röntgenstrukturdaten von 2:  $C_{38}H_{99}Li_7N_7O_9P_3Si_3$ ,  $M_r = 1024.01$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 14.359(4)$ ,  $b = 14.555(4)$ ,  $c = 16.465(5)$  Å,  $\alpha = 78.02(3)$ ,  $\beta = 71.00(2)$ ,  $\gamma = 77.33(2)$ °,  $V = 3139.7(16)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $F(000) = 1112$ ,  $\rho = 1.08$  Mg m<sup>-3</sup>,  $\mu = 1.79$  cm<sup>-1</sup>, Kristallgröße = 0.3 × 0.4 × 0.5 mm,  $T = 193$  K, Strahlung  $CuK\alpha$  ( $\lambda = 1.54180$  Å), Meßmodus

$\omega/2\Theta$ ,  $\Theta_{\max} = 74.33^\circ$ , Zahl gemessener Reflexe = 10510, Zahl unabhängiger Reflexe = 10170, Zahl der Reflexe in der Verfeinerung = 6117,  $I > 3.00\sigma(I)$ , Parameterzahl = 660,  $R = 0.0792$ ,  $R_w = 0.0955$ , Gewichtungsschema  $\omega(1 - (\delta F/6\sigma F)^2)^2$ ,  $\Delta\rho = 0.45/ - 1.10 \text{ e \AA}^{-3}$ ,  $R = \Sigma(|F_o| - |F_c|)/\Sigma|F_o|$ ,  $R_w = \{\Sigma(|F_o| - |F_c|)^2\omega/\Sigma F_o^2\omega\}^{1/2}$ . Ein Kristall von **2** wurde mit Perfluorpolyether auf einen Glasfaden geklebt und auf dem Diffraktometer montiert. Die Elementarzellenparameter wurden durch Zentrieren von 21 unabhängigen, starken Reflexen mit  $11^\circ \leq \Theta \leq 20^\circ$  bestimmt. Die Messung wurde auf einem Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer mit einem Graphitmonochromator durchgeführt. 10510 Reflexe mit  $2.88^\circ \leq \Theta \leq 74.33^\circ$  wurden gemessen. 3 Reflexe, im Intervall von 2 h aufgenommen, zeigten eine Intensitätsabnahme von 24.60%. Die üblichen Korrekturen wurden angewendet; Absorptionskorrektur mit  $\varphi$ -Scans (minimale/maximale Transmission: 0.51/1.00). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden (Programm SIR92) gelöst;<sup>[12]</sup> anisotrope Verfeinerung (Methode der kleinsten Fehlerquadrate) mit dem Programm CRYSTALS für alle Nichtwasserstoffatome.<sup>[13]</sup> Die Positionen der Wasserstoffatome wurden geometrisch bestimmt. Der fehlgeordnete tmeda-Ligand wurde mit geeigneten „Restraints“ verfeinert. Chebychevs polynomische Gewichtungen wurden verwendet, um die Verfeinerung abzuschließen.<sup>[14]</sup> Die Streufaktoren sind den International Tables, Vol. IV, Tabelle 2.2B entnommen. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-102686“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [9] a) M. B. Hursthouse, M. A. Hossain, M. Motevali, M. Sangane, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, 293–297; b) F. Pauer, P. P. Power in *Lithium Chemistry* (Hrsg.: A. M. Sapse, P. von R. Schleyer), Wiley, New York, **1995**, S. 295–392.
- [10] G. G. Eberhardt, W. A. Butte, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2928–2932.
- [11] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448–454.
- [12] A. Altomare, G. Cascarano, G. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435–435.
- [13] D. J. Watkin, R. J. Carruthers, P. Betteridge, *Crystals*, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, **1985**.
- [14] J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1979**, *35*, 698–699.

aktiven Zentren von Enzymen als Ausgangspunkt dienen.<sup>[1, 2]</sup> Oftmals befindet sich im aktiven Zentrum ein Metallion. Der Erfolg beim Modellieren eines Metalloenzymes – und bei der Konstruktion eines neuartigen Metallkomplex-Katalysators im allgemeinen – hängt stark von der Abstimmung zwischen Metall, Ligand und Substrat ab. Obwohl dies lange bekannt ist, hat die Parallelsynthese von Liganden und die Entwicklung schneller Screening-Methoden erst in den letzten Jahren Einzug in die Katalysatorforschung gehalten.<sup>[3–6]</sup>

Wir beschreiben hier unseren Ansatz zur Auffindung künstlicher Hydrolaseaktivität, der aus folgenden Schritten bestand: a) Split-Mix-Synthese<sup>[7]</sup> einer Ligandenbibliothek, bestehend aus 625 festphasengebundenen Undecapeptiden, b) Komplexierung der Komponenten der Ligandenbibliothek mit Lewis-sauren Übergangsmetallionen, c) Screening der Bibliothek mit chromogenen Testsubstraten. Auf diese Weise konnten festphasengebundene Peptide identifiziert werden, die als Liganden die Hydrolyse von Phosphaten beschleunigen. Hierbei wurden die Sequenzen der aktivsten Peptide (und inaktiver Kontrollpeptide) durch Edman-Abbau bestimmt. Die Aktivität oder Inaktivität der festphasengebundenen Peptide konnte auch in homogener Lösung bestätigt werden.

Die allgemeine Struktur der Bibliothek ist in Abbildung 1 gezeigt. Zunächst wurde Fmoc-L-Phe mit PyBOP<sup>[8]</sup> als Kupplungsreagens an TentaGel S-NH<sub>2</sub> gebunden (Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl). Nach Aufteilung in fünf Fraktionen wurde die zweite Aminosäure eingeführt. An der



Abbildung 1. Allgemeine Struktur der Undecapeptid-Bibliothek. PEG = Polyethylenglykol.

Position **X** befindet sich nach diesem Schritt L-Arg, L-His, L-Tyr, L-Trp oder L-Ser. Nach dem Zusammenfassen der Fraktionen wurde zweimal Gly angeknüpft. Sieben weitere Kupplungsschritte, darunter der dreifache „Split-mix“-Einbau von **X** und eine abschließende Entschützung, vervollständigten die Synthese. Insgesamt wurden so 625 festphasengebundene Undecapeptide kombinatorisch aufgebaut, die an vier Positionen L-Arg, L-His, L-Tyr, L-Trp oder L-Ser enthalten. Diese vier Positionen sind durch drei Gly-Gly-Einheiten voneinander getrennt. Arginin wurde gewählt, da z. B. in der Staphylokokken-Nuclease<sup>[9]</sup> oder in anderen Phosphorylgruppen übertragenden Enzymen<sup>[10]</sup> die Aktivierung des anionischen Phosphatrests gegenüber dem nucleophilen Angriff von Wasser durch Ionenpaarbildung mit der kationischen Guanidinium-Einheit erfolgt. Auf dieser Basis wurde bereits eine ganze Reihe von Mono- und Bis-Guanidiniumrezeptoren entworfen, die als Enzymmodelle für die Hydrolyse von Phosphorsäureestern dienen.<sup>[11, 12]</sup> Der Imidazolrest des Histidins fungiert in vielen Metalloenzymen als Ligand, ebenso wie Tyrosin.<sup>[12, 13]</sup> Vom elektronenreichen Indolsystem des Tryptophans wurde erwartet, daß es mit aromatischen Estern, die als Testsubstrate zum Einsatz kommen sollten,  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen eingeht. Schließlich sollte die Hydroxygruppe des Serins als Phosphorylgruppen-Acceptor bei einer Phosphatübertragung fungieren.<sup>[10–12]</sup>

## Identifizierung von Peptid-Zirconium-Komplexen, die die Phosphathydrolyse beschleunigen, durch „On-bead-screening“ einer kombinatorischen Undecapeptid-Bibliothek\*\*

Albrecht Berkessel\* und David A. Héroult

Professor Bernt Krebs zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Suche nach neuen niedermolekularen Katalysatoren ist ein faszinierendes Teilgebiet der modernen Organischen Chemie. Bei der Planung biomimetischer Katalysatoren kann die räumliche Anordnung funktioneller Gruppen in den

[\*] Prof. Dr. A. Berkessel, Dr. D. A. Héroult  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Greinstrasse 4, D-50939 Köln  
Fax: (+49) 221-470-5102  
E-mail: berkessel@uni-koeln.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir bedanken uns bei der BASF AG, namentlich bei den Herren Dr. H. Platsch, T. Brugger und W. Weishaar, für die Edman-Sequenzierungen.