

## Die Chemie der Fullerene: ein Überblick

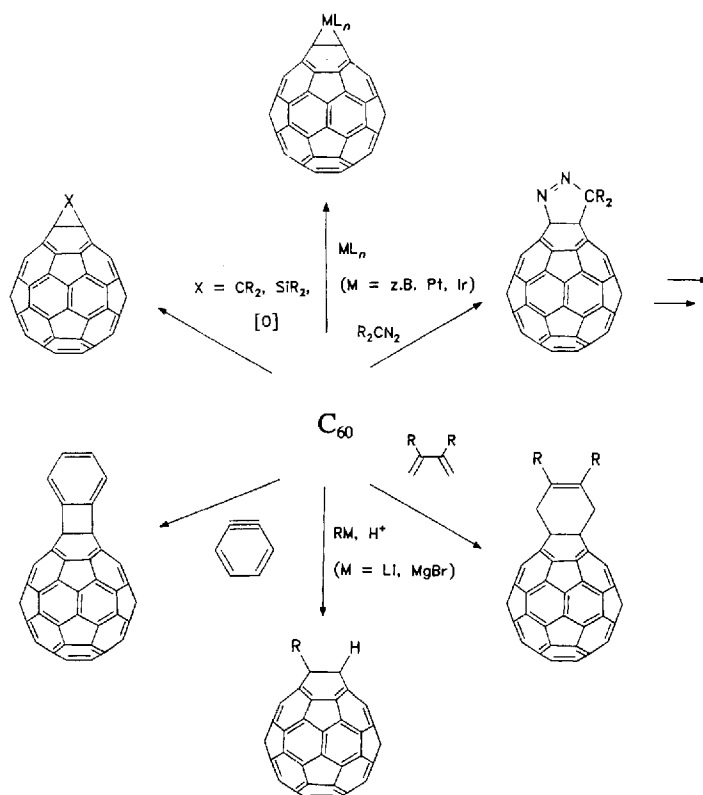
Von Andreas Hirsch\*

Die Fullerene, die neuen, löslichen Formen des Kohlenstoffs, sind nicht nur wegen der geometrischen Schönheit ihrer Moleküle faszinierend. Seitdem es möglich wurde, diese sphärischen Hohlraumoleküle in präparativen Mengen herzustellen<sup>[1]</sup>, entdeckte man immer wieder neue, herausragende Eigenschaften an ihnen und ihren chemisch modifizierten Formen. Dabei stand das fußballförmige Buckminsterfulleren  $C_{60}$  im Vordergrund des Interesses. Auffällig an  $C_{60}$  ist die leichte, reversible Aufnahme von bis zu sechs Elektronen<sup>[2]</sup>. Diese hohe Elektronenaffinität machte man sich bei den frühen chemischen Modifizierungen von  $C_{60}$  zunutze. Durch Ladungsübertragungen mit elektropositiven Metallen oder organischen Donormolekülen gelang es zum Beispiel, Supraleiter wie  $K_3C_{60}$ <sup>[3]</sup> oder Ferromagneten wie  $[TDAE]C_{60}$  (TDAE = Tetraakis(dimethylamino)ethylen)<sup>[4]</sup> herzustellen. Der Hohlraum im Innern des Käfigs bietet die Möglichkeit, Atome einzulagern. So wurden Helium<sup>[5a]</sup> und andere Edelgase<sup>[5b,c]</sup> nachträglich sowie Metallatome während der Fullerenbildung<sup>[6]</sup> eingebaut.

Für den Chemiker ist es sehr reizvoll, Fullerene durch Additionsreaktionen exohedral in drei Dimensionen zu modifizieren und eine präparative Fullerenchemie zu entwickeln. Dabei können Materialien mit vielversprechenden Eigenschaften erwartet werden. Die Fullerenstruktur ermöglicht prinzipiell den Zugang zu einer extrem großen Zahl von Reaktionsprodukten und Regioisomeren. Dies kann sich allerdings bei der Isolierung und Charakterisierung von Fullerenen unter anderem folgende Fragen: Welche Reaktivität zeigen die Fullerene? Verhalten Sie sich wie ein dreidimensionales „Superbenzol“? Welche Strukturen haben exohedrale Fullerenderivate und wie stabil sind sie? Inzwischen wurde eine ganze Reihe von erfolgreichen Reaktionen mit  $C_{60}$  und auch mit  $C_{70}$  unter Bildung wohldefinierter Fullerenderivate durchgeführt (Schema 1). Dabei lassen sich schon deutlich Gesetzmäßigkeiten erkennen, was ein Resümee der Fullerenreaktivität nahelegt. Um das Problem multipler, schwierig zu trennender Derivate zu umgehen, wurden zunächst hauptsächlich Monoaddukte hergestellt.

Als erstes charakterisierbares Monoaddukt wurde von Hawkins et al.  $[C_{60}(OsO_4)(4\text{-}tert\text{-butylpyridin})_2]$  erhalten<sup>[7]</sup>. Dessen Kristallstrukturanalyse bestätigte die Fußballform von  $C_{60}$ <sup>[7b]</sup>. Die O-Os-O-Einheit addierte dabei regioselektiv ausschließlich an eine Doppelbindung, die zwei annellierten Sechsringen des Fullerenengerüsts gemeinsam ist (6-6-Bindung). Die Analyse der Molekülstruktur ergab zusätzlich den wichtigen Befund, daß die 6-6-Bindungen (Doppelbindungen) kürzer sind als die einem Fünfring und einem Sechsring gemeinsamen 5-6-Bindungen mit Einfachbindungscharakter.  $C_{60}$  läßt sich demnach topologisch mit annellierten Cyclohexatrien- und [5]Radialeneinheiten beschreiben. Dies

wurde durch Kristallstrukturanalysen<sup>[8]</sup> und Rechnungen<sup>[9]</sup> an nicht derivatisiertem  $C_{60}$  bestätigt. Der Olefincharakter kommt auch bei den von Fagan et al. und Balch et al. durchgeführten Umsetzungen mit koordinativ ungesättigten Übergangsmetallkomplexen  $ML_n$  ( $M = \text{z.B. Pt, Ir}$ ) zum Ausdruck<sup>[10]</sup>. Die Bildung von Monoaddukten erfolgt immer an einer 6-6-Doppelbindung (Schema 1).

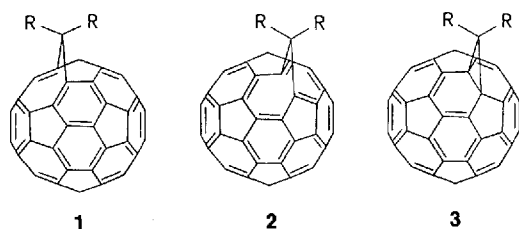


Schema 1. Synthesen exohedraler Fullerenderivate. Zur besseren Übersicht sind in diesem Beitrag nur die Vorderseiten der Fullerene abgebildet.

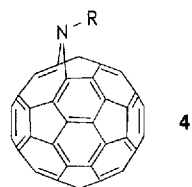
Aus ersten Untersuchungen der Reaktivität von  $C_{60}$  gegenüber organischen Reagentien<sup>[11]</sup> ging hervor, daß es einen ausgesprochen elektrophilen und dieno/dipolarophilen Charakter aufweist. In einer Reihe von Arbeiten<sup>[12]</sup> konnten Wudl et al. und Diederich et al. zeigen, daß stöchiometrisch kontrollierte Umsetzungen mit Diazoalkanen und Diazoacetaten  $\sigma$ - oder  $\pi$ -homoaromatische, methanoüberbrückte Fullerene liefern. In einigen Fällen ließ sich nachweisen, daß der Primärschritt dabei eine [3 + 2]-Cycloaddition unter Bildung eines Dihydropyrazols ist<sup>[12c]</sup>. Als thermisch stabile Endprodukte entstehen bei diesen Reaktionen geöffnete,  $\pi$ -homoaromatische, 5-6-ringüberbrückte Verbindungen **1**, die entsprechenden geöffneten, 6-6-ringüberbrückten Verbindungen **2** oder geschlossene,  $\sigma$ -homoaromatische, 6-6-ringüberbrückte Fullerene **3**. Zum Teil werden zunächst mehrere Valenzisomere simultan gebildet, die dann durch Erhitzen in das stabilste Derivat äquilibriert werden können<sup>[12e]</sup>. Die genaue spektroskopische Untersuchung dieser methano-

[\*] Dr. A. Hirsch

Institut für Organische Chemie der Universität  
Auf der Morgenstelle 18, D-72074 Tübingen



überbrückten Fullerene („Fulleroide“) zeigt eine beeindruckende Analogie zu den methanoüberbrückten Annulenen. Umsetzungen mit geeigneten Diazoalkanen ermöglichen die Synthese von verbrückten Fullerenen und auch von Polymeren<sup>[127]</sup> mit Fullerenen in der Seitenkette. Durch [3 + 2]-Cycloadditionen und sich anschließende Stickstoffabspaltung können mit organischen Aziden geöffnete Azafulleroide **4** erhalten werden<sup>[13]</sup>.



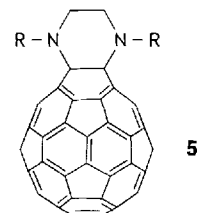
Definierte, stabile Diels-Alder-Addukte (Schema 1) von  $C_{60}$  lassen sich mit geeigneten Dienen<sup>[14]</sup> oder mit Isobenzofuran<sup>[15]</sup> erhalten. Sie bilden sich mit sehr hoher Regioselektivität ausschließlich durch Addition an eine 6-6-Doppelbindung, was sowohl mit Hilfe der  $^{13}C$ -NMR-Spektroskopie<sup>[14]</sup> als auch durch Röntgenstrukturanalyse<sup>[14b]</sup> gezeigt wurde.

Hinsichtlich der Reaktivität von  $C_{60}$  sehr aufschlußreich sind die nucleophilen Additionen von Grignard- oder lithiorganischen Verbindungen und die nachfolgende Protonierung unter Bildung von 1-Organo-1,9-dihydrofullerenen-60 (Schema 1)<sup>[16, 17]</sup>. Selbst bei diesen Zweistufenprozessen erhält man isomerenreine Verbindungen. Um gute Ausbeuten an Monoaddukten zu erreichen, müssen die Umsetzungen mit den reaktiven carbanionischen Nucleophilen sehr kontrolliert durchgeführt werden. Das Nucleophil wird daher schrittweise zugegeben, und die Umsetzungen werden hochdruckflüssigkeitschromatographisch verfolgt (Titration)<sup>[16a, b]</sup>. Daß als stabile Endprodukte ausschließlich die 1,9-Derivate isoliert wurden, zeigt deutlich, daß die negative Ladung in den intermediär gebildeten Anionen  $RC_{60}^-$  ( $C_s$ -Symmetrie) hauptsächlich am Kohlenstoffatom 9 lokalisiert ist. Entsprechend ist das ans Fullerenengerüst gebundene Proton in diesen Verbindungen sehr azid. Für  $C_{60}H/Bu$  wurde ein  $pK_a$ -Wert von 5.7 bestimmt.<sup>[16c]</sup> Inzwischen wurde auch die Stammverbindung der 1,9-Dihydrofullerene-60, das  $C_{60}H_2$ , synthetisiert<sup>[18]</sup>. Dieses einfachste Kohlenwasserstoffderivat von  $C_{60}$  läßt sich durch Addition von  $BH_3$  und Hydrolyse des primären Hydroborierungsprodukts  $C_{60}H(BH_2)$  mit Essigsäure erhalten. Bei Deuterierungsexperimenten konnte  $^1H$ -NMR-spektroskopisch gezeigt werden, daß regioselektiv nur das 1,9-Isomer gebildet wird.

Die Umsetzung von  $C_{60}$  mit Benzin<sup>[19]</sup> führt nicht zu einem [4 + 2]-Cycloaddukt, sondern formal zu einem [2 + 2]-Addukt (Schema 1). Bei einem hypothetischen [4 + 2]-Addukt müßte eine 5-6-Doppelbindung eingeführt werden, was für das Fullerenensystem energetisch ungünstig ist<sup>[20]</sup>.

Carbene<sup>[21]</sup>, Silandiyle<sup>[22]</sup> und Sauerstoff<sup>[23]</sup> reagieren mit den Doppelbindungen von  $C_{60}$  (Schema 1), und die erhaltenen Monoaddukte ließen sich vollständig charakterisieren. In all diesen Fällen bilden sich geschlossene, 6-6-ringüberbrückte Fullerene. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel hierfür ist die Addition von Glycosylen-Carbenen unter Bildung von Fulleren-Zuckerderivaten<sup>[21]</sup>.

Inzwischen ist es auch gelungen, definierte Diaminofullerene **5** durch Umsetzung von  $C_{60}$  mit sekundären Diaminen wie  $N,N'$ -Dimethylethylendiamin zu erhalten<sup>[24]</sup>. Dabei ist bemerkenswert, daß in diesen Fällen dehydrierte  $C_{60}$ -Derivate entstanden. Die Produkte sind Monoaddukte, bei denen der von den Diamineinheiten eingebrachte Wasserstoff eliminiert worden ist.



Die bislang vorgestellten Additionsreaktionen ermöglichen es, bausteinartig viele verschiedene Reste kovalent an das Fullerenengerüst zu binden. Mit dieser präparativen Organischen Fullerenchemie lassen sich Derivate herstellen, in denen die Eigenschaften der Fullerene mit denen anderer Stoffklassen kombiniert sind. Es werden durchweg hohe Regioselektivitäten und in den meisten Fällen befriedigende bis gute Ausbeuten erzielt.

Umfangreiche Untersuchungen zur Reaktion von Radikalen mit  $C_{60}$  und  $C_{70}$  wurden in situ mit Hilfe der ESR-Spektroskopie durchgeführt<sup>[25]</sup>. Dabei wurde eine Reihe von Alkylradikalen entweder thermisch oder photochemisch erzeugt. Man beobachtete die leichte Bildung von Mehrfachaddukten  $C_{60}R_n$ . Es konnten aber auch gezielt Monoalkylradikaladdukte hergestellt werden. Die Analyse der Spektren von  $RC_{60}^*$  ( $C_s$ -Symmetrie) ergab, daß, ähnlich wie bei den Anionen  $RC_{60}^-$ , das hier ungepaarte Elektron vorwiegend in direkter Nachbarschaft zum R-substituierten C-Atom auf Position 9 lokalisiert ist. Die Monoalkylradikaladdukte liegen im Gleichgewicht mit ihren diamagnetischen Dimeren  $R-C_{60}-C_{60}-R$  vor.

Mehrfachadditionen an Fullerene führen wegen der Polyfunktionalität leicht zu schwierig zu trennenden Reaktionsgemischen. Inzwischen sind jedoch schon einige Beispiele für definierte Mehrfachaddukte von  $C_{60}$  und  $C_{70}$  bekannt<sup>[26]</sup>. In den metallorganischen Derivaten  $[C_{60}\{M(PEt_3)_2\}_6]$  ( $M = Ni, Pd, Pt$ ) ist das  $C_{60}$ -Gerüst oktaedrisch durch sechs  $\eta^2-(Et_3P)_2M$ -Einheiten koordiniert<sup>[26a, b]</sup>. Dies führt unter Vernachlässigung der Ethylgruppen zur selten beobachteten annähernd idealen  $T_h$ -Punktgruppe. Die Umsetzung von  $C_{60}$  mit einem Überschuß an  $[Ir(CO)Cl(PMe_2Ph)_2]$  liefert zwei Konformationsisomere von  $[C_{60}\{Ir(CO)Cl(PMe_2Ph)_2\}_2]$ <sup>[26c]</sup>. In beiden Isomeren sind die Iridiumatome an einander genau gegenüberliegende 6-6-Doppelbindungen des Fullerenengerüsts gebunden, das heißt, die Zweitaddition erfolgt in der gegenüberliegenden Hemisphäre. Die Bisosmylierung von  $C_{60}$  liefert fünf Regioisomere von  $[C_{60}\{OsO_4(py_2)\}_2]$ <sup>[26e]</sup>, die alle isoliert werden konnten. Aus elektronischen und ste-

rischen Gründen erfolgt der Zweitangriff auch hier jeweils in der gegenüberliegenden Hemisphäre.

Während die Fluorierung<sup>[27]</sup> und Chlorierung<sup>[28]</sup> von  $C_{60}$  zu nicht charakterisierbaren Reaktionsmischungen führte, konnten die Bromide  $C_{60}Br_6$ ,  $C_{60}Br_8$  und  $C_{60}Br_{24}$  kristallisiert und charakterisiert werden<sup>[29]</sup>. In den zuvor besprochenen Beispielen handelte es sich vorwiegend um 1,2-Additionen an 6-6-Bindungen. Aus sterischen Gründen treten bei der Bromaddition dagegen bevorzugt 1,4-Additionen auf. Die regelmäßige Anordnung der 24 Bromatome in  $T_h$ - $C_{60}Br_{24}$  entsteht aus je zwei 1,4-Additionen an zwei annellierte Sechsringe, was als nächste Nachbarschaft zweier Bromatome 1,3-Positionen zur Folge hat<sup>[29b]</sup>. Jede weitere Addition von  $Br_2$  ist ungünstig, weil dann die Bromatome an direkt benachbarte C-Atome gebunden wären. Die 1,4-Addition ergibt sich aus dem großen Platzbedarf von Bromatomen. Das Fullerenengerüst muß dafür die energetisch ungünstige Bildung einer 5-6-Doppelbindung in Kauf nehmen<sup>[20]</sup>. Das Verhältnis von 1,2- zu 1,4-Additionen (Abb. 1) hängt allgemein vom Wechselspiel zwischen dem Platzbedarf des gebundenen Liganden und der Destabilisierung durch das Einführen von 5-6-Doppelbindungen ab. Die Bromide  $C_{60}Br_6$  und  $C_{60}Br_8$  sind verhältnismäßig instabil<sup>[29a]</sup> ( $C_{60}Br_{24}$  ist etwas stabiler) und spalten  $Br_2$  unter Rückbildung von  $C_{60}$  ab.

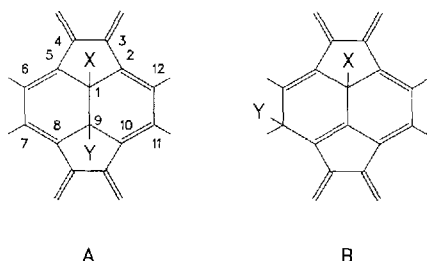
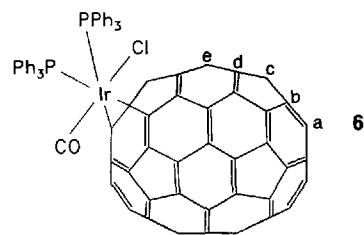


Abb. 1. 1,2-Additionsprodukt (A) und 1,4-Additionsprodukt (B) von Fullerene-60 mit systematischer Bezifferung der Kohlenstoffatome.

Weitere erfolgreiche Umsetzungen von  $C_{60}$  sind zum Beispiel Hydroaminierungen mit primären und sekundären Aminen<sup>[11]</sup>, die Addition von Triethylphosphit<sup>[11]</sup>, die Addition von Hydroxid<sup>[30]</sup>, die Reaktion mit Lithium und die sich anschließende Methylierung<sup>[31]</sup>, die Hydrierung<sup>[32]</sup>, die Reaktion mit Lewis-Säuren<sup>[33]</sup> und die Reaktion mit  $NO_2^+$ <sup>[34]</sup>. In all diesen Fällen wurden die Reaktionsprodukte bislang nicht getrennt oder strukturell vollständig charakterisiert. Häufig sind die durchgeführten Additionen reversibel.

Die Umsetzung von Fullerene-60 mit Polymeren, die  $NH_2$ -Gruppen in der Seitenkette enthalten, ist eine elegante Methode zur Synthese von polymergebundenem  $C_{60}$ <sup>[35]</sup>. Einige dieser Polymere sind löslich, was eine günstige Voraussetzung für die Verarbeitbarkeit dieser Materialien darstellt.

Während in  $C_{60}$  alle Positionen identisch sind, liegen in  $C_{70}$  fünf Sätze von C-Atomen vor. Es ist zu erwarten, daß die verschiedenen Bindungen eine unterschiedliche Reaktivität aufweisen<sup>[36]</sup>. Die Umsetzung von  $C_{70}$  mit  $[Ir(CO)Cl(PPh_3)_2]$  zu  $[(\eta^2-C_{70})Ir(CO)Cl(PPh_3)_2]$  **6**<sup>[37]</sup> oder Hydroalkylierungen von  $C_{70}$ <sup>[16b]</sup> führen jeweils zu einem Angriff auf die a-b-Bindungen an den Polen. Dies sind die  $C_{60}$ -ähnlichsten Bindungen im Molekül. Bei der Bildung des Bisaddukts aus  $C_{70}$  und  $[Ir(CO)Cl(PPh_3)_2]$  erfolgt der Zweitangriff in der gegenüberliegenden Hemisphäre an der a'-b'-Bindung<sup>[26d]</sup>.



Mit den bisher erhaltenen Ergebnissen kann die Chemie der Fullerene<sup>[38]</sup> folgendermaßen zusammengefaßt werden:

- $C_{60}$  reagiert als ein elektronenarmes Olefin mit wenig delokalisierten Doppelbindungen.
- Additionen erfolgen bevorzugt an einer 6-6-Doppelbindung.
- Bei methanoüberbrückten Fullerenen können sowohl  $\sigma$ - als auch  $\pi$ -homoaromatische Strukturen auftreten.
- 1,4-Additionen treten bei sterisch anspruchsvollen Liganden auf, wobei die energetisch ungünstige Einführung von 5-6-Doppelbindungen in Kauf genommen werden muß.
- Zweitadditionen erfolgen in der Regel in der gegenüberliegenden Hemisphäre.
- Additionen an  $C_{70}$  erfolgen selektiv an den reaktivsten Doppelbindungen an den Polen.

- [1] W. Krätschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos, D. R. Huffman, *Nature* **1990**, 347, 354.
- [2] Q. Xie, E. Perez-Cordero, L. Echegoyen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3978.
- [3] R. C. Haddon, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 127.
- [4] P.-M. Allemand, K. C. Khemani, A. Koch, F. Wudl, K. Holczer, S. Donovan, G. Grüner, J. D. Thompson, *Science* **1991**, 253, 301.
- [5] a) T. Weiske, D. K. Böhme, J. Hrusak, W. Krätschmer, H. Schwarz, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 898; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 884; b) K. A. Caldwell, D. E. Giblin, C. S. Hsu, D. Cox, M. L. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8519; c) M. Saunders, H. A. Jimenez-Vazquez, R. J. Cross, R. J. Poreda, *Science* **1993**, 259, 1428–1430.
- [6] a) R. D. Johnson, M. S. de Vries, J. Salem, D. S. Bethune, C. S. Yannoni, *Nature* **1992**, 355, 293; b) E. G. Gillan, C. Yeretizian, K. S. Min, M. M. Alvarez, R. L. Whetten, R. B. Kaner, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 6869.
- [7] a) J. M. Hawkins, T. A. Lewis, S. D. Loren, A. Meyer, J. R. Heath, Y. Shibato, R. J. Saykally, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6250; b) J. M. Hawkins, A. Meyer, T. Lewis, S. Loren, F. J. Hollander, *Science* **1991**, 252, 312; c) J. M. Hawkins, S. Loren, A. Meyer, R. Nunlist, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7770.
- [8] a) W. I. F. David, R. M. Ibberson, J. C. Matthewman, K. Prassides, T. J. S. Dennis, J. P. Hare, H. W. Kroto, R. Taylor, D. R. Walton, *Nature* **1991**, 353, 147; b) K. Hedberg, L. Hedberg, D. S. Bethune, C. A. Brown, H. C. Dorn, R. D. Johnson, M. de Vries, *Science* **1991**, 254, 410; c) S. Liu, Y.-J. Kappers, J. A. Ibers, *ibid.* **1991**, 254, 408.
- [9] a) R. Sachidanandam, A. B. Harris, *Phys. Rev. Lett.* **1991**, 67, 1447; b) M. Haeser, J. Almhöf, G. E. Scuseria, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 181, 497.
- [10] a) P. J. Fagan, J. C. Calabrese, B. Malone, *Science* **1991**, 252, 1160; b) *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 134; c) A. L. Balch, V. J. Catalano, J. W. Lee, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 3980; d) A. L. Balch, V. J. Catalano, J. W. Lee, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5455.
- [11] F. Wudl in *Fullerenes: Synthesis, Properties, and Chemistry of Large Carbon Clusters* (ACS Symp. Ser. **1992**, 481), S. 161–176.
- [12] a) T. Suzuki, Q. Li, K. C. Khemani, F. Wudl, Ö. Almarsson, *Science* **1991**, 254, 1186; b) T. Suzuki, Q. Li, K. C. Khemani, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7300; c) *ibid.* **1992**, 114, 7301; d) F. Wudl, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 157; e) L. Isaacs, A. Wehrsig, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1993**, im Druck; f) S. Shi, K. C. Khemani, Q. Li, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10656.
- [13] M. Prato, Q. Li, F. Wudl, V. Lucchini, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1148.
- [14] a) P. Belik, A. Gügel, J. Spikermann, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 95; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 78; b) Y. Rubin, S. Khan, D. I. Freedberg, C. Yeretizian, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 344; S. I. Khan, A. M. Oliver, M. N. Paddon-Row, Y. Rubin, *ibid.* **1993**, 115, 4919.
- [15] M. Prato, T. Suzuki, H. Foroudian, Q. Li, K. Khemani, F. Wudl, J. Leonetti, R. D. Little, T. White, B. Rickborn, S. Yamago, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [16] a) A. Hirsch, A. Soi, H. R. Karfunkel, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 808; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 766; b) A. Hirsch, T. Grösser, A.

- Skiebe, A. Soi, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1061; c) P. J. Fagan, P. J. Krusic, D. H. Evans, S. A. Lerke, E. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9697.
- [17] Bezifferung der Fulleren-C-Atome nach P. R. Birkett, P. B. Hitchcock, H. W. Kroto, R. Taylor, *Nature* **1992**, 357, 479.
- [18] C. C. Henderson, P. A. Cahill, *Science* **1993**, 259, 1885–1887.
- [19] S. H. Hoke II, J. Molstad, D. Dilettato, M. J. Jay, D. Carlson, B. Kahr, R. G. Cooks, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5069.
- [20] a) D. A. Dixon, N. Matsuzawa, T. Fukunaga, F. N. Tebbe, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 6107; b) N. Matsuzawa, D. A. Dixon, T. Fukunaga, *ibid.* **1992**, 96, 7594; c) N. Matsuzawa, T. Fukunaga, D. A. Dixon, *ibid.* **1992**, 96, 10747.
- [21] A. Vasella, P. Uhlmann, C. A. A. Waldruff, F. Diederich, C. Thilgen, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1383; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1388.
- [22] T. Akasaka, W. Ando, K. Kobayashi, S. Nagase, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1605.
- [23] a) K. M. Creegan, J. L. Robbins, W. K. Robbins, J. M. Millar, R. D. Sherwood, P. J. Tindall, D. M. Cox, J. M. McCauley, Jr., D. R. Jones, R. Gallagher, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1103; b) Y. Elemes, S. K. Silverman, C. Sheu, M. Kao, C. S. Foote, M. M. Alvarez, R. L. Whetten, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 364; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 351.
- [24] K.-D. Kampe, N. Egger, M. Vogel, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1203; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, Nr. 8.
- [25] a) P. J. Krusic, E. Wasserman, P. N. Keizer, J. R. Morton, K. F. Preston, *Science* **1991**, 254, 1183; b) J. R. Morton, K. F. Preston, P. J. Krusic, S. A. Hill, E. Wasserman, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 3576; c) *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5454; d) P. N. Keizer, J. R. Morton, K. F. Preston, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1259; e) P. J. Krusic, D. C. Roe, E. Johnston, J. R. Morton, K. F. Preston, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 1736.
- [26] a) P. J. Fagan, J. C. Calabrese, B. Malone, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9408; b) *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 134; c) A. L. Balch, J. W. Lee, B. C. Noll, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10984; d) A. L. Balch, J. W. Lee, M. M. Olmstead, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1400; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1356; e) J. M. Hawkins, A. Meyer, T. A. Lewis, U. Bunz, R. Nunlist, G. E. Ball, T. W. Ebbesen, K. Tanigaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7954.
- [27] a) J. H. Holloway, E. G. Hope, R. Taylor, G. J. Langley, A. G. Avent, T. J. Dennis, J. P. Hare, H. W. Kroto, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 966; b) H. Selig, C. Lifshitz, T. Peres, J. E. Fisher, A. R. McGhie, J. W. Romanov, J. P. McCauley, Jr., A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5475.
- [28] G. A. Olah, I. Buci, C. Lambert, R. Anizfeld, N. J. Trivedi, D. K. Sen Sharma, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9358.
- [29] a) F. N. Tebbe, R. L. Harlow, D. B. Chase, D. L. Thorn, G. C. Campbell, J. C. Calabrese, N. Herron, R. J. Young, E. Wasserman, *Science* **1992**, 256, 822; b) P. R. Birkett, P. B. Hitchcock, H. W. Kroto, R. Taylor, D. R. M. Walton, *Nature* **1992**, 357, 479.
- [30] A. Naim, P. B. Shevlin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7097.
- [31] J. W. Bausch, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, D. S. Tse, D. C. Lorents, Y. K. Bae, R. Malhorta, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3205.
- [32] a) R. E. Haufler, I. Conceicao, L. P. F. Chibante, Y. Chai, N. E. Byrne, S. Flanagan, M. M. Haley, S. C. O'Brian, C. Pan, Z. Xiao, W. E. Billups, M. A. Ciufolini, R. H. Hauge, J. L. Margrave, L. J. Wilson, R. F. Curl, R. E. Smalley, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 8634; b) C. Rüchardt, M. Gerst, J. Ebenhoch, H.-D. Beckhaus, E. E. B. Campbell, R. Tellmann, H. Schwarz, T. Weiske, S. Pitter, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 584.
- [33] G. A. Olah, I. Buci, C. Lambert, R. Anizfeld, N. J. Trivedi, D. K. Sen Sharma, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9387.
- [34] L. Y. Chiang, R. B. Upasani, J. W. Swirczewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10154.
- [35] a) A. O. Patil, G. W. Schriver, B. Carstensen, R. D. Lundberg, *Polym. Bull.* **1993**, 30, 187–190; b) K. E. Geckeler, A. Hirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3850–3851.
- [36] H. R. Karfunkel, A. Hirsch, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1529; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1468.
- [37] A. L. Balch, V. J. Catalano, J. W. Lee, M. M. Olmstead, S. R. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8953.
- [38] Siehe auch: R. Taylor, D. R. M. Walton, *Nature* **1993**, 363, 685.

## Vorhersage der Sekundärstruktur von Proteinen aus der Aminosäuresequenz mit künstlichen neuronalen Netzen

Von Gisbert Schneider und Paul Wrede\*

Wie faltet sich eine Aminosäuresequenz in ihre native, d. h. für die korrekte biologische Funktion des Proteins benötigte dreidimensionale Struktur? Eine umfassende Antwort auf diese Frage kann bis heute nicht gegeben werden. Zu viele Faktoren beeinflussen den Faltungsvorgang in vivo und in vitro. Ein möglicher Lösungsansatz ist die Betrachtung der räumlichen Struktur eines Proteinmoleküls als ein hierarchisch aufgebautes System (Aminosäuresequenz → Sekundärstruktur → Strukturdomänen → Tertiärstruktur und gegebenenfalls Quartärstruktur<sup>[1]</sup>) mit dem Ziel, systematisch die Teilschritte des Faltungsvorgangs bei diesem modularen Konzept zu verstehen, wobei ein erster wichtiger Schritt die Vorhersage von Sekundärstrukturen aus Aminosäuresequenzen ist.

Eine dafür häufig angewendete Methode ist das Verfahren von P. Chou und G. Fasman, das auf einer statistischen Analyse bekannter Sekundärstrukturen aufbaut<sup>[2]</sup>. Die so errechneten Präferenzen für jede Aminosäure, Teil einer Helix, einer Faltblattstruktur oder einer Schleife zu sein, können dann für die Vorhersage dieser Strukturen in neuen Sequenzen

verwendet werden. Die Vorhersage erfolgt dabei nach einem Konzept, das die Bildung einer Sekundärstruktur als ein lokales, d. h. auf einen kurzen Abschnitt der Aminosäuresequenz („window“) beschränktes Ereignis auffaßt. Ein sich über die Sequenz bewegendes Ausschnitt („moving window“) wird für die Vorhersage der Sekundärstruktur an einzelnen Positionen herangezogen. Dies hat vor allem den Vorteil, daß die Sekundärstruktur an einer bestimmten Sequenzposition im Kontext zu benachbarten Aminosäuren gesehen wird. So können auch Wechselwirkungen zwischen den innerhalb des betrachteten Sequenzausschnitts liegenden Aminosäureresten mit in die Vorhersage eingehen. Es wurden viele verschiedene Konzepte zur Sekundärstrukturvorhersage entwickelt, die überwiegend auf dem Moving-window-Konzept aufbauen. Ein konsequenter Ansatz entstammt dem interdisziplinären Gebiet der molekularen Bioinformatik: Sequenzanalyse mit künstlichen neuronalen Netzen.

Neuronale Netze sind ideal für eine parallele Verarbeitung der Sequenzinformation und werden verstärkt zur Untersuchung biologischer Makromoleküle verwendet. Im Mittelpunkt steht dabei zum einen die Klassifizierung von Nucleinsäure- und Aminosäuresequenzen, zum anderen die Vorhersage von räumlichen Strukturen und deren Funktionen. Zur Klassifizierung werden überwiegend selbstorganisierende Kohonen-Netzwerke<sup>[3]</sup> und mehrschichtige Perzeptrons<sup>[4]</sup>

[\*] Priv.-Doz. Dr. P. Wrede, Dipl.-Biochem. G. Schneider  
Freie Universität Berlin  
FB Physik, AG Biophysik  
Arnimallee 14, D-14195 Berlin  
Telefax: Int. + 30/838-5186