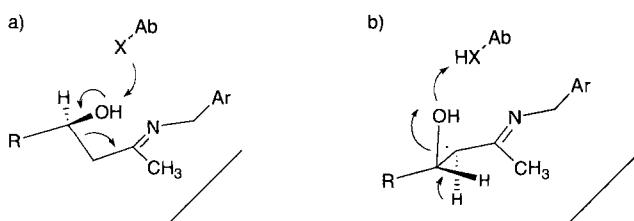


Selektivität zugunsten von **(4S,5S)-4** ($> 95\% de$) bei der Aldolspaltung. Durch die **(4S)**-Konfiguration am β -Kohlenstoffatom wird somit die Aldolspaltung und durch die **(4R)**-Konfiguration die β -Eliminierung begünstigt.

Die beiden Konformationen, die bei den Aldoladdukten **4** zur Aldolspaltung (Diederwinkel $\theta(N=C-C_x-C_\beta) = 90^\circ$) bzw. zur β -Eliminierung ($\theta = 180^\circ$) führen, unterscheiden sich deutlich. Deshalb ist wahrscheinlich eine Konformationskontrolle durch den Antikörper-Amin-Katalysator der Grund für die Chemoselektivität. So könnte ein Aminosäurerest über eine lokale Wasserstoffbrückenbindung einen Protonentransfer an der 4-OH-Gruppe unterstützen und auf diese Weise einem Paar enantiomischer Aldoladdukte unterschiedliche Konformationen aufzwingen (Schema 2).



Schema 2. Die Konformationen, die für die Aldolspaltung (a) oder die β -Eliminierung (b) günstig sind, (**(4S)** bzw. **(4R)**), werden durch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen einem Rest X des Antikörpers Ab und der C_β-OH-Gruppe des Schlüsselintermediats I fixiert.

In Folge dieser Chemoselektivität wird bei der Aldoladdition durch die selektive Entfernung der **(4R)**-konfigurierten Aldoladdukte durch β -Eliminierung die Katalyse zugunsten der **(4S)**-konfigurierten Aldoladdukte verstärkt. Diese doppelte Induktion gemäß dem hier vorgeschlagenen Konformationsmodell könnte auch bei anderen Aldolase-Biokatalysatoren wirksam sein. Ein derartiger Mechanismus könnte in präbiotischer Zeit zum Auftreten der optischen Aktivität bei einfachen Kohlenhydraten beigetragen haben^[8].

Wir haben hier über die erste Untersuchung einer Antikörperkatalysierten reversiblen Reaktion berichtet. Wahrscheinlich als Folge einer Konformationskontrolle verläuft die Aldolspaltung (**S**)-selektiv und die β -Eliminierung von Wasser (**R**)-selektiv. Von Vorteil ist, daß das Reaktivitätsprofil des Aldolprodukts nicht nur einfach untersucht werden kann, sondern darüber hinaus informativer ist als eine Beschreibung der Aldoladdition durch die Enantio- und die Chemoselektivität des Katalysators. Allgemein ist die Verfolgung der Rückreaktion mit isolierten Produktstereoisomeren eine attraktive Methode für die Suche nach neuen enantioselektiven Katalysatoren. Dies gilt besonders dann, wenn sehr viele Tests im kleinen Maßstab durchgeführt werden müßten^[9]. In weiteren Untersuchungen werden wir uns mit der Anwendung dieses Prinzips auf die Aldoladdition und auf andere reversible Synthesereaktionen beschäftigen.

Experimentelles

Trennung der Isomere: Eine Probe chemisch synthetisierten Aldoladdukts [3] **4** ($4 \times 250 \mu\text{g}$) wurde auf einer Chiralcel-OJ-Säule (Daicel; $0.45 \times 22 \text{ cm}$; 1.0 mL min^{-1} , 2-Propanol/Hexan (3/1); Detektion bei 250 nm) in drei Fraktionen getrennt: $t_R = 10-12 \text{ min}$ (F1, enthielt **(4S,5S)-4**), $t_R = 14-15 \text{ min}$ (F2) und $t_R = 15-17 \text{ min}$ (F3). Eine weitere Reinigung jeder Fraktion auf einer Chiraldpak-AS-Säule (Daicel) führte zu $t_R = 23.3$ (**(4R,5S)-4**), 25.0 (**(4S,5R)-4**), 28.5 (**(4S,5S)-4**) und 29.3 min (**(4R,5R)-4**). Die vereinigten Fraktionen mit $t_R = 25.0 \text{ min}$ (**(4S,5R)-4**) wurden auf derselben Säule erneut gereinigt. Jedes Stereoisomer war zu $> 95\%$ rein (auf der Säule wurde kein weiteres Stereoisomer nachgewiesen). Nach Entfernung des Lösemittels wurde jedes Isomer in $100 \mu\text{L}$ Acetonitril/Wasser (1/1) gelöst. Diese Lösungen enthielten bei Konzentrationen von $1.5-2.5 \text{ mM}$ gemäß RP-HPLC zu $> 99.5\%$ reines Aldol **4** und wurden so für die kinetischen Tests eingesetzt.

Testbedingungen: $50-350 \mu\text{M}$ **4**, $100-800 \mu\text{M}$ **1**, $18 \mu\text{M}$ Antikörper 72D4 in 100 mM NaCl, 50 mM Bicin (Bis(hydroxyethyl)glycin), pH = 9.2, 20°C . Die Bildung des Produkts wurde durch RP-HPLC verfolgt (Microsorb-MV C-18, $0.45 \times 22 \text{ cm}$, 1.5 mL min^{-1} , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (3/1), 0.1 Vol.-% CF_3COOH , $t_R(\mathbf{4}) = 3.9$, $t_R(\mathbf{3}) = 4.8$, $t_R(\mathbf{5}) = 11.6 \text{ min}$.

Eingegangen am 24. Mai 1995 [Z 8024]

Stichworte: Aldolasen · Aldolreaktionen · Katalytische Antikörper · Katalyse

- [1] Katalytische Antikörper: a) R. A. Lerner, S. J. Benkovic, P. G. Schultz, *Science* **1991**, *252*, 659-667; b) P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 391. Katalytische Peptide: c) K. Johansson, R. K. Allemand, H. Widmer, S. A. Benner, *Nature* **1993**, *365*, 530; d) B. Imperiali, R. S. Roy, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12083; weitere biomimetische Ansätze: e) L. G. Mackay, R. S. Wylie, J. K. M. Sanders, *ibid.* **1994**, *116*, 3141, zit. Lit.
- [2] Die absoluten Konfigurationen sind nicht bekannt; sie wurden willkürlich zugeordnet, um die Diskussion zu erleichtern. Zur Bestimmung der relativen Konfiguration siehe Lit. [3].
- [3] a) J.-L. Reymond, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2575; b) *J. Org. Chem.* **1995**, im Druck.
- [4] Aldolase-Enzyme: a) D. J. Hupe, *Enzyme Mechanisms* (Hrsg.: M. I. Page, A. Williams), **1987**, S. 317-344; b) C.-H. Wong, G. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, **1994**; neueres Beispiel zur Anwendung von Aldolasen: c) H. J. M. Gijsen, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8422.
- [5] Eine ausführliche Diskussion des Aldol-Gleichgewichts findet sich in a) J. P. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7249; b) *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 962. Die Gleichgewichtskonstante für die Reaktion Aceton + Acetaldehyd \rightleftharpoons 4-Hydroxy-2-pentanol wird mit 25 M^{-1} und die für die Reaktion $(R)-3 + \text{Aceton} \rightleftharpoons (4S,5R)-4$ unter chemoselektiver Katalyse durch Antikörper 72D4 + 1 mit 23 M^{-1} angegeben.
- [6] Untersuchungen zu Imin-vermittelten Aldol- β -Eliminierungen: a) T. A. Spencer, M. C. R. Kendall, D. J. Hupe, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1254; *ibid.* **1973**, *95*, 2272; b) T. A. Spencer, M. J. Gula, H. E. Ferran, R. D. Roberts, *ibid.* **1980**, *102*, 7054; siehe auch: c) P. G. Gassman, J. A. Gerlt, *ibid.* **1993**, *115*, 11552.
- [7] Durch Antikörper katalysierte Aldol- β -Eliminierungen: a) T. Uno, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6573; b) T. Koch, J.-L. Reymond, R. A. Lerner, *ibid.*, im Druck. Antikörper-katalysierte β -Fluoreliminierungen: c) K. M. Shokat, C. J. Leumann, R. Sugawara, P. G. Schultz, *Nature* **1989**, *338*, 269; d) K. Shokat, T. Uno, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2261; e) B. Cravatt, J. Ashley, K. D. Janda, D. L. Boger, R. A. Lerner, *ibid.* **1994**, *116*, 6013.
- [8] Zu Kohlenhydratsynthesen mit Aldolasen siehe Lit. [4c]. Zu präbiotischen Aspekten der Kohlenhydratchemie siehe S. Pitsch, S. Pombo-Villar, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *77*, 2251.
- [9] Screening-Methode für die Katalyse: a) D. S. Tawfik, B. S. Green, R. Chap, M. Sela, Z. Eshhar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 373; b) G. MacBeath, D. Hilvert, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6101; c) J. W. Lane, X. Hong, A. W. Schwabacher, *ibid.* **1993**, *115*, 2078; d) H. Fenniri, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 2278, zit. Lit.

C_{59}N^+ und C_{69}N^+ : isoelektronische Hetero-Analoga von C_{60} und C_{70}^{**}

Iris Lamparth, Berthold Nuber, Georg Schick,
Andreas Skiebe, Thomas Grösser und Andreas Hirsch*
Professor Hans Jürgen Bestmann zum 70. Geburtstag gewidmet

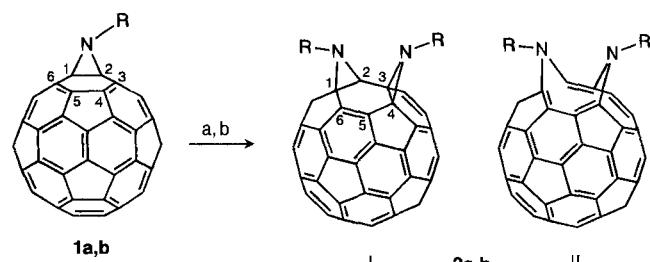
Will man die Strukturen von Fullerenen verändern, so stehen im Prinzip drei Möglichkeiten zur Verfügung: 1) die Synthese von exohedralem Addukten, 2) die Bildung von Heterofullerenen, bei denen eines oder mehrere C-Atome des Fullerengerüsts beispielsweise durch N- oder B-Atome substituiert werden und 3) das Erzeugen von endohedralem Komplexen. Während so-

[*] Prof. Dr. A. Hirsch, I. Lamparth, B. Nuber, G. Schick, A. Skiebe, T. Grösser
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Wilstätter-Allee 2, D-76131 Karlsruhe
Telefax: Int. + 721/698 305

[**] Diese Arbeit wurde von dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Hoechst AG und der Dr.-Otto-Röhm-Gedächtnissstiftung gefördert.

wohl exohedrale als auch endohedrale Derivate mit unterschiedlichen Methoden synthetisiert und isoliert werden können^[1], war man bisher noch nicht in der Lage, Heterofullerene^[2] in makroskopischen Mengen herzustellen. Selbst der massenspektrometrische Nachweis von Heterofullerenen gelang bislang nur bei Borafullerenen wie $C_{60-n}B_n^+$ ($n = 1-6$), die in situ durch Laserverdampfung von Bor-imprägniertem Graphit erzeugt wurden^[3]. Wir berichten hier über die erstmalige Bildung der zu C_{60} und C_{70} isoelektronischen Stickstoff-Heterofullerene $C_{59}N^+$ bzw. $C_{69}N^+$. Diese Ionen entstehen bei der Fragmentierung (FAB-Massenspektrometrie) regioselektiv hergestellter Iminofullerenderivate, wobei – unterstützt durch die spezifische Anordnung der Stickstoffaddenden – ein C-Atom vom Fullerengerüst abgekoppelt und dafür ein N-Atom eingebaut wird.

Als Vorstufe von Substanzen, die die Bildung von $C_{59}N^+$ ermöglichen, haben wir das Bisazafulleroid **3**^[4] herangezogen und als Ausgangsverbindungen, die direkt zu diesem Heterofulleren-Ion fragmentieren, wurden die erstmals hergestellten, in Lösung grünen Bisaddukte **2** verwendet (Schema 1, Tabelle 1). Die C_s -symmetrischen Verbindungen **2** sind die ersten Dicycloaddukte, bei denen eine *cis*-*l*-Positionenbeziehung^[1] der ge-



Schema 1. a: R = COOEt; b: R = COO/Bu. Reaktionsbedingungen: a) N_3 , 1-Chlornaphthalin, 60°C ; b) Toluol, Rückfluß.

Tabelle 1. Ausgewählte spektroskopische Daten der neuen Verbindungen **2** und **4**.

^{[15]N}-**2a**: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CS}_2/10\%$ CDCl_3 , 250 MHz, 25°C): $\delta = 4.11$ (dq, $J=1.2, 7.0$ Hz), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CS}_2/10\%$ CDCl_3 , 62.9 MHz, 25°C): $\delta = 152.57$ (d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 27.6$ Hz), 146.46 (1C), 145.91, 145.55, 145.33, 144.53, 144.42 (1C), 144.25, 143.73, 143.18, 143.09, 143.02, 142.84, 142.78, 142.76, 142.58, 140.96, 140.83, 140.76 (1C), 140.71, 140.28, 139.95, 139.31 (d, $^2J(\text{C}, \text{N}) = 2$ Hz), 139.14 (1C), 138.96, 137.74, 137.18 (d, $^2J(\text{C}, \text{N}) = 1$ Hz), 134.92 (d, $^2J(\text{C}, \text{N}) = 3$ Hz), 128.09 (d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 14$ Hz), 114.73 (dd, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 15, 2J(\text{C}, \text{N}) = 3$ Hz), 62.65, 14.32; UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{\max} [nm] (ϵ) = 260 (90000), 338 (26000), 549 (1000); FAB-MS (NBA): m/z : 896 (M^+ , 25%), 723 ($C_{59}^{+15}\text{N}^+$, 100%), 720 (C_{60}^+ , 95%).

^{[14]N/^{[15]N}-**2a** ($C_{60}^{+15}\text{NCOOEt})(^{14}\text{NCOOEt})$): $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CS}_2/10\%$ CDCl_3 , 62.9 MHz, 25°C): $\delta = 152.57$ (s, d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 27.6$ Hz), 146.46 (1C), 145.91, 145.55, 145.33, 144.53, 144.42 (1C), 144.25, 143.73, 143.18, 143.09, 143.02, 142.84, 142.78, 142.76, 142.58, 140.96, 140.83, 140.76 (1C), 140.71, 140.28, 139.95, 139.31 (b), 139.14 (1C), 138.96, 137.74, 137.18 (b), 134.92 (b), 128.09 (s, d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 14$ Hz), 114.73 (d, d, $^1J(\text{C}, \text{N}) = 15, 2J(\text{C}, \text{N}) = 3$ Hz), 62.65, 14.32}

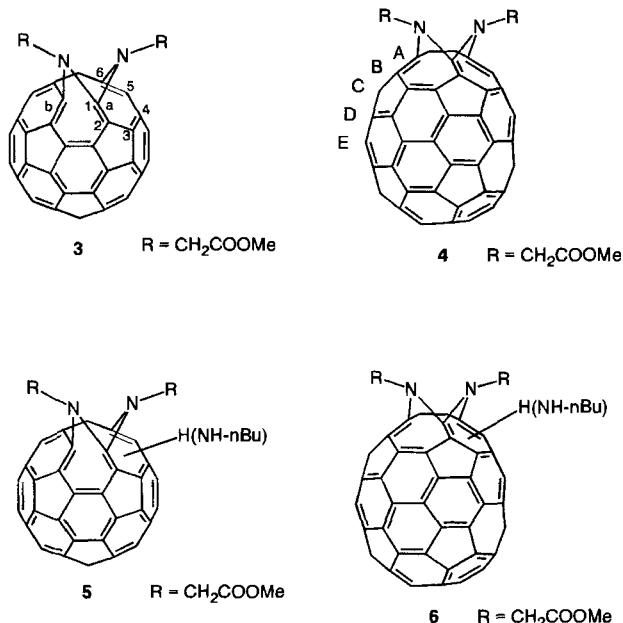
2b: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CS}_2/10\%$ CDCl_3 , 250 MHz, 25°C): $\delta = 1.44$ (s); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CS}_2/10\%$ CDCl_3 , 62.9 MHz, 25°C): $\delta = 151.43, 146.35$ (1C), 145.81, 145.40, 145.26, 144.48, 144.31 (1C), 144.18, 143.62, 143.17, 142.99, 142.97, 142.93, 142.86, 142.76, 142.74, 142.48, 142.42, 140.93, 140.76, 140.58, 140.42 (1C), 140.31, 139.83, 139.83, 139.48 (1C), 139.41, 138.96, 137.58, 137.28, 134.74, 128.09, 114.60, 82.16, 27.62; UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{\max} [nm] (ϵ) = 259 (90700), 337 (26000), 555 (1000); FAB-MS (NBA): m/z : 950 (M^+ , 20%), 722 ($C_{59}N^+$, 100%), 720 (C_{60}^+ , 95%), 698 ($C_{57}N^+$, 15%)

4: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CS}_2/20\%$ CDCl_3 , 250 MHz, 25°C): $\delta = 5.34$ (d), 4.57 (d), 3.93 (s); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CS}_2/20\%$ CDCl_3 , 62.9 MHz, 25°C): $\delta = 169.61, 154.82, 152.23, 150.55, 150.50, 148.89, 148.66, 148.34, 148.01, 147.83, 147.29, 147.21, 146.85, 146.54, 146.38, 145.55, 145.25, 145.16, 144.66, 144.63, 144.21, 144.11, 143.54, 142.74, 140.93, 138.55, 136.98, 135.81, 134.45, 133.03, 132.53, 130.76, 129.85, 129.52, 128.61, 124.76, 52.79, 52.23 (b), 51.86, 51.70 (b); UV/Vis (Cyclohexan): λ_{\max} [nm] (ϵ) = 212 (71000), 237 (76000), 328 (17000), 393 (12600), 458 (11500); FAB-MS (NBA): m/z : 1015 (M^+ , 20%), 928 ($M^+ - \text{NCH}_2\text{COOMe}$, 15%), 840 (C_{70}^- , 100%)$

bundenen Addenden vorliegt. Die Addukte **2** entstehen sehr regioselektiv bei der Umsetzung von **1**^[5] mit zwei Äquivalenten Azidoformiat in 1-Chlornaphthalin bei 60°C und anschließendem Verkochen des intermedial gebildeten Triazolins (Schema 1). Die Struktur von **2** wurde mit $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie aufgeklärt und kann insbesondere durch Verwendung von zu 100% ^{15}N -markiertem **2a** und von **2a**, bei dem nur eine Imino-brücke ^{15}N -markiert ist, zweifelsfrei bewiesen werden (Tabelle 1). Die Signale von C-1 und C-4 bei $\delta = 128$ ($^1J(\text{C}, {^{15}\text{N}}) = 14$ Hz) und von C-2 und C-3 bei $\delta = 114$ ($^1J(\text{C}, {^{15}\text{N}}) = 15$ Hz) sind ungewöhnlich tieffeldverschoben, was darauf hindeutet, daß die überbrückten 6-6-Bindungen geöffnet sind und die 5-6-Bindungen in dem betreffenden Sechsring Doppelbindungscharakter aufweisen. Nach AM1-Rechnung ist die offene Struktur II um 3 kcal mol⁻¹ energieärmer, obwohl hier formal drei Fünfringe eine Doppelbindung enthalten.

Als Vorstufe von Verbindungen, aus denen $C_{59}N^+$ generiert werden kann, haben wir das ebenfalls erstmals hergestellte, C_s -symmetrische Bisazafulleroid **4** verwendet – das C_{70} -Analogon von **3** – das bei der zweifachen Reaktion von C_{70} mit Azid als Hauptprodukt entsteht. Mit der bevorzugten Bildung von **4** konnte ebenfalls gezeigt werden, daß die regioselektive Bildung von Bisazafulleroiden^[4] auch auf C_{70} übertragbar ist. Genauso wie bei **3**^[4] beobachtet man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4** ein Quartett für die diastereotopen Methylenprotonen (Tabelle 1).

Während die FAB-Massenspektren der Bisaddukte **3** und **4** die typischen Charakteristika von Fullereneraddukten aufweisen



(vergleichsweise kleiner M^+ -Peak, Fragmentionenpeak des „nackten“ Fulleren-Ringes“ bei $m/z = 720$ oder 840 als intensivstes Signal), beobachtet man bei den Bisaddukten **2** ein völlig neuartiges Verhalten (Abb. 1 a). Hier tritt der Peak bei $m/z = 722$ als intensivstes Signal auf, der auf die erstmalige Bildung des freien Heterofulleren-Ions $C_{59}N^+$ zurückzuführen ist^[6]. Das durch herkömmliche Fragmentierung entstandene $^{12}\text{C}_{60}^+$ -Signal bei $m/z = 720$ ist intensitätsschwächer. Nach Isotopenkorrektur läßt sich aus dem Spektrum von **2b** ein Mengenverhältnis der Ionen $C_{59}N^+$ und C_{60}^+ von 5:4 ableiten. Daß es sich bei dem Ion mit $m/z = 722$ in der Tat um $^{12}\text{C}_{59}^{+14}\text{N}^+$ handelt, kommt ganz deutlich auch dadurch zum Ausdruck, daß nach dem ersten

Shrink-wrapping das Signal bei $m/z = 698$ ($^{12}\text{C}_{57}^{+}, ^{14}\text{N}^{+}$) wiederum intensiver als das bei $m/z = 696$ ($^{12}\text{C}_{58}^{+}$) ist. Shrink-wrapping entspricht der Fragmentierung des Fullerengerüsts unter sukzessiver Abspaltung von C_2 -Einheiten und Beibehaltung einer Fullerstruktur^[3c, 7]. Dieser Prozeß erfordert eine so hohe Energie (> 40 eV)^[17b], daß vorher alle exohedrale gebundenen Gruppen abgespalten werden. Somit kann es sich bei den Fragmentionen mit $m/z = 722$ und 698 nicht um exohedrale Fullerenederivate wie Dihydrofullerene handeln. Trisaddukte, die bei der Umsetzung von Azidoformiaten mit **1** oder mit den entsprechenden 5-6-überbrückten Azafulleroiden entstehen und gemischte 5-6/6-6-Additionsmuster aufweisen, zeigen ein zu **2** analoges Fragmentierungsverhalten^[8].

Die Tatsache, daß sich Heterofulleren-Ionen unter diesen Bedingungen bei **2** und höheren gemischten 5-6/6-6-Addukten bilden, nicht aber bei den Bisaddukten **3** und **4** oder bei 5-6- oder 6-6-Monoaddukten wie **1**^[4], veranlaßte uns, durch eine weitere regioselektive Modifikation des Fullerengerüsts ausgehend von **3** und **4** Vorläufer herzustellen, die ebenfalls zu Heterofulleren-Ionen fragmentieren können. Dafür haben wir **3** und **4**, bei denen der Angriff eines Nucleophils an die Bindungen *a* und *b* aufgrund der dort gemäß AM1-Rechnung signifikant höchsten Polarisierung stark bevorzugt ist, mit einem Äquivalent Butylamin in Gegenwart von DBU umgesetzt. Dabei erhielten wir einen Niederschlag, der sich durch Zugabe von Essigsäure wieder auflöst. Bei den Reaktionsprodukten handelt es sich um die Monohydroaminierungsprodukte **5** und **6**, die als Mischungen von Regiosomeren (Angriff an Bindung *a* oder *b*) mit identischen R_f -Werten anfallen. In Analogie zu gelöstem **2** ist zum Beispiel die CHCl_3 -Lösung des Hydroaminierungsprodukts **5** grün.

Unter FAB-massenspektrometrischen Bedingungen fragmentieren **5** und **6** tatsächlich sehr effektiv zu den Ionen $\text{C}_{59}\text{N}^{+}$ und $\text{C}_{69}\text{N}^{+}$ (Abb. 1 b), deren Signale jeweils die höchste Intensität in den Spektren aufweisen. Im Bereich der durch Shrink-wrapping entstandenen Ionen mit der Clustergröße von 58 Atomen zeigt sich eine völlige Analogie zum Fragmentierungsverhalten von **2**. Die allgemein etwas niedrigeren relativen Intensitäten der Signale von $\text{C}_{57}\text{N}^{+}$ und $\text{C}_{67}\text{N}^{+}$ gegenüber denjenigen der entsprechenden Ionen der Clustergröße von 60 und 70 Atomen (Abb. 1) deuten auf die effektivere Eliminierung von CN- im Vergleich zu C_2 -Einheiten hin. Die hochaufgelösten Signale zum Beispiel der Fragmentionen von **5** bei 721.997 (± 0.005) und von **6** bei 841.997 (± 0.006) zeigen klar, daß es sich dabei nicht um $^{12}\text{C}_{60}\text{H}_2^{+}$ bzw. $^{12}\text{C}_{70}\text{H}_2^{+}$ handeln kann, deren berechneter Wert weit außerhalb der Fehlergrenze bei 722.0157 bzw. 842.0157 liegt. Die berechneten Massen für alle möglichen Kombinationen von $^{12}\text{C}_{58}^{+}, ^{13}\text{C}_2$ und $^{12}\text{C}_{59}^{+}, ^{14}\text{N}^{+}$ liegen zwischen 722.0031 und 722.0067 und damit sehr nahe dem Bereich der experimentell ermittelten Werte. Analoges gilt für die Cluster aus 70 Atomen. Um schließlich zweifelsfrei zu zeigen, daß bei diesen Bedingungen ein Stickstoffatom in das Fullerengerüst eingebaut wird, haben wir zu 100% ^{15}N -markiertes **3** und **4** verwendet und diese mit unmarkiertem Butylamin in die entsprechenden Hydroaminierungsprodukte überführt. Wie in dem FAB-Spektrum von [^{15}N]-**2a** treten nun als intensivste Fragmentierungssignale die Clusterionen $^{12}\text{C}_{59}^{+}, ^{15}\text{N}^{+}$ ($m/z = 723$) bzw. $^{12}\text{C}_{69}^{+}, ^{15}\text{N}^{+}$ ($m/z = 843$) auf (Abb. 1 c und d).

Die Stammionen $\text{C}_{59}\text{N}^{+}$ und $\text{C}_{69}\text{N}^{+}$ sind isoelektronisch zu C_{60} und C_{70} . AM1-Rechnungen zeigen, daß $\text{C}_{59}\text{N}^{+}$ fast dieselbe Struktur wie C_{60} aufweist (Abb. 2). Auch hier tritt die typische Bindungslängenalternanz^[11] zwischen 5-6- und 6-6-Bindungen auf. Die 6-6-C-N-Bindung von $\text{C}_{59}\text{N}^{+}$ hat wie alle anderen 6-6-Bindungen Doppelbindungscharakter (1.37 Å) und ist sogar verkürzt gegenüber den übrigen C-C-Doppelbindungen

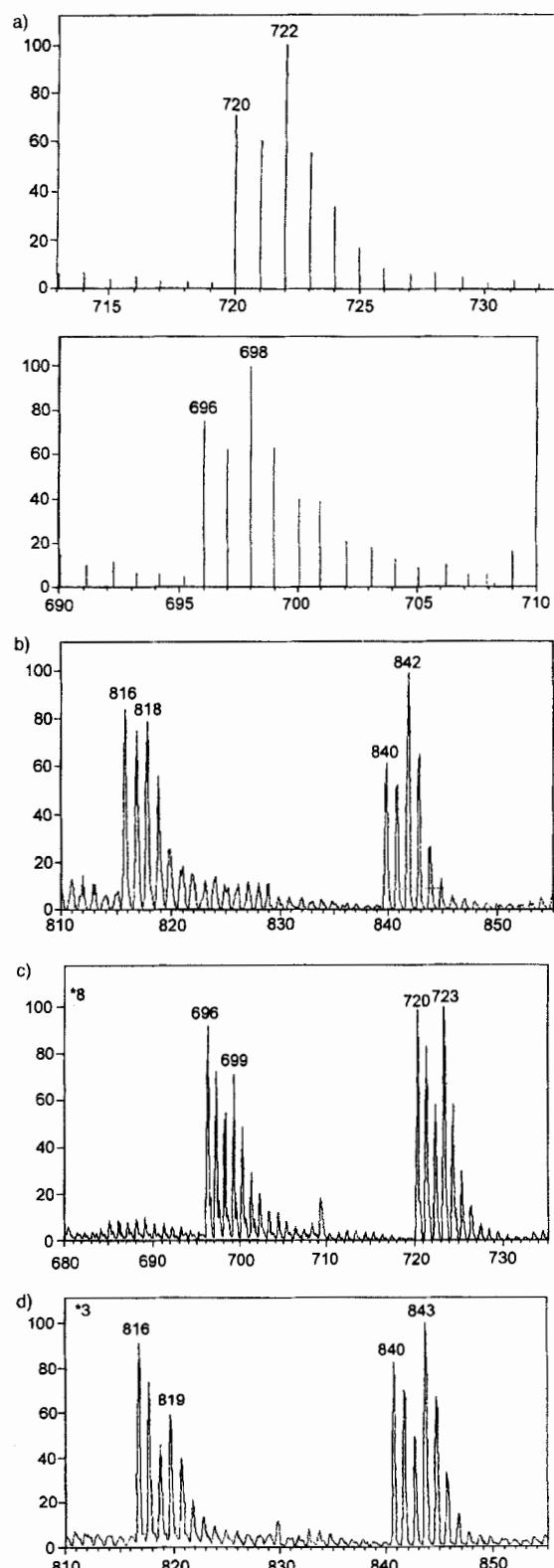


Abb. 1. FAB-Massenspektren (Finnigan MAT 90; Cs-Gun, Emissionstrom 2 μA , Beschleunigungsspannung 20 kV, Detektion durch einen Sekundärelektronenvervielfacher (SEV), Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol) im Bereich der Hauptfragmentierungssignale von a) **2b** (Strichspektrum), b) **6**, c) [^{15}N]-**5** und d) [^{15}N]-**6** (Profilmodus).

(1.38 Å). Die Pyramidalisierung am Stickstoffzentrum ist etwas größer als an den C-Atomen. Die höchste positive Ladungsdichte von 0.159 ist an C-2 lokalisiert und die nächst niedrigeren Ladungsdichten an C-4 (C-11) und C-6 (C-9). Daraus ergibt

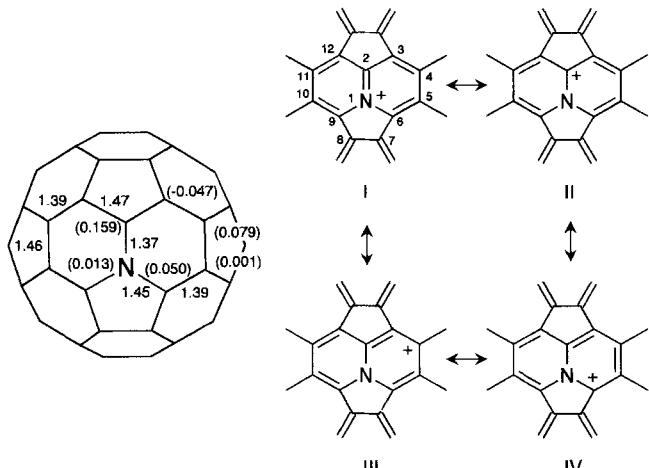


Abb. 2. Charakteristische Bindungslängen in Å, Mulliken-Partialladungen (in Klammern) sowie wichtigste Resonanzstrukturen von C₅₉N⁺.

sich, daß den Resonanzstrukturen I–IV (Abb. 2) das größte Gewicht zukommt, wobei insbesondere die Strukturen I und II maßgeblich sind.

Basierend auf dieser von uns erstmals entwickelten Methode zur Erzeugung der freien Ionen C₅₉N⁺ und C₆₉N⁺ arbeiten wir gegenwärtig an der Synthese und Isolierung von Heterofulleren-derivaten wie C₅₉NR in präparativen Mengen.

Eingegangen am 31. Mai 1995 [Z 8047]

Stichworte: Fullerene · Heterofullerene · Massenspektrometrie

- [1] A. Hirsch, *The Chemistry of the Fullerenes*, Thieme, Stuttgart, 1994.
- [2] a) H. R. Karfunkel, T. Dressler, A. Hirsch, *J. Comp. Aid. Mol. Des.* **1992**, *6*, 521; b) N. Kurita, K. Kobayashi, H. Kumahara, K. Tago, K. Ozawa, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *198*, 95; c) W. Andreoni, F. Gygi, M. Parrinello, *ibid.* **1992**, *190*, 159.
- [3] a) T. Guo, C. Jin, R. E. Smalley, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4948; b) V. Chai, T. Guo, C. Jin, R. E. Haufner, L. P. F. Chibante, I. Fure, L. Wang, J. M. Alford, R. E. Smalley, *ibid.* **1991**, *95*, 7564; c) R. E. Smalley in *Fullerenes: Synthesis, Properties, and Chemistry of Large Carbon Clusters ACS (ACS Symp. Ser.* **1992**, *481*, 141–159).
- [4] T. Grösser, M. Prato, V. Lucchini, A. Hirsch, F. Wudl, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1462; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1343.
- [5] M. R. Banks, J. I. G. Cadogan, I. Gosney, P. K. G. Hodgson, P. R. R. Langridge-Smith, D. W. H. Rankin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1365.
- [6] Unabhängig von diesen Untersuchungen konnte kürzlich Mattay zeigen, daß bei DCI(descriptive chemical ionization)-massenspektrometrischen Untersuchungen von 1,2-überbrücktem Azirinofulleren C₆₀NH unter Verwendung von Ammoniak als Reagensgas die Aza-Dihydro- und Aza-Monohydrofullerene C₅₉NH⁺ und C₅₉NH₂⁺ gebildet werden. Auch hier scheint eine weitere Stickstofffunktionalisierung, die in diesem Fall durch das Reagensgas Ammoniak verursacht wird, von entscheidender Bedeutung zu sein. Ein Zugang zu den Stammverbindungen C₅₉N⁺ und C₆₉N⁺, den wir durch FAB-Fragmentierung von gezielt aufgebauten Oligoaddukten geschaffen haben, ist mit diesem Verfahren jedoch nicht möglich. J. Averdung, H. Luftmann, I. Schlachter, J. Mattay, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6977.
- [7] a) S. C. O'Brien, J. R. Heath, R. F. Curl, R. E. Smalley, *J. Chem. Phys.* **1988**, *88*, 220; b) H. Schwarz, T. Weiske, D. K. Böhme, J. Hrusak in *Buckminsterfullerenes* (Hrsg.: W. E. Billups, M. A. Ciufolini), VCH, Weinheim, 1993.
- [8] Im FAB-Massenspektrum eines Polyiminoaddukts von C₆₀, das durch erschöpfende Azidaddition gefolgt von N₂-Abspaltung hergestellt worden ist, kann sogar der Einbau von mindestens drei N-Atomen in das Fullerengerüst nachgewiesen werden, was insbesondere bei den Fragmentionen der Clustergröße von 58 Atomen zum Ausdruck kommt.

Radiofrequenz-verschlüsselte kombinatorische Chemie**

K. C. Nicolaou*, Xiao-Yi Xiao*, Zahra Parandoosh, Andrew Senyei und Michael P. Nova*

Kombinatorische Chemie^[1] ist seit einiger Zeit der Oberbegriff für vielversprechende Methoden zur Entwicklung neuer Wirkstoffe^[2] und Werkstoffe^[3]. Während die Möglichkeiten dieser Methoden enorm sind, wird ihr derzeitiger Anwendungsbereich durch mehrere Faktoren eingeschränkt. Besonders hinderlich ist das Fehlen einer allgemeinen Verschlüsselungsmethode, um die Entstehung der chemischen Verbindungen verfolgen und somit die Strukturaufklärung erst ermöglichen zu können. Ungeachtet der Einführung mehrerer Verschlüsselungstechniken^[4], physikalischer Techniken^[5] und Dekonvolutionstechniken^[6] zur Identifizierung bestimmter Verbindungen in einer chemischen Bibliothek bleiben weiterhin schwerwiegende Probleme, so daß eine allgemeine und praktischere Lösung erforderlich ist.

Hier stellen wir ein neues Konzept zur Verschlüsselung kombinatorischer chemischer Bibliotheken vor, welches die Nutzung von Radiofrequenzsignalen und Halbleiter-Speichereinheiten sowie eines multifunktionalen Mikroreaktors vorsieht. Radiofrequenz-verschlüsselte kombinatorische Chemie (Radiofrequency Encoded Combinatorial Chemistry = REC-Chemie), wie diese neue Methode genannt werden soll, vereint neueste Fortschritte auf den Gebieten der Mikroelektronik, der Sensorik und der Chemie und verwendet ein einfacher oder mehrfach adressierbares „Radiofrequenzetikett“ (Single or Multiple Adressable Radiofrequency Tag, SMART), das ist eine Halbleitereinheit^[7], um die Verschlüsselung und andere relevante Informationen entlang des Syntheseweges aufzuzeichnen. Dies ermöglicht die Identifizierung von Verbindungen einer Bibliothek anhand der aufgezeichneten Entstehungsgeschichte und anderer spezifischer Informationen in bezug auf die Konstruktion jeder einzelnen Verbindung. Die Durchführbarkeit des Konzepts und die Gültigkeit der Grundlagen der REC-Chemie wurden anhand einer kleinen Radiofrequenz-verschlüsselten kombinatorischen Peptidbibliothek demonstriert, welche mit der „Split-and-Pool“-Methode^[8] generiert wurde.

Es wurde ein SMART-Mikroreaktor (Abb. 1) entwickelt, der aus folgenden Teilen besteht: 1) einer kleinen (8 × 1 × 1 mm) Halbleiter-SMART-Speichereinheit, die das unmittelbare Aufzeichnen, Speichern und Wiedergeben von Radiofrequenzsignalen aus einer Distanz von 75–150 mm erlaubt; 2) mehreren Tentagel-ähnlichen Polymerperlen, die einen durch Säure spaltbaren Linker aufweisen; 3) einer chemisch inerten, porösen Ummantlung. Schema 1 zeigt exemplarisch den Ablauf der REC-Chemie.

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou^[+]

Department of Chemistry
The Scripps Research Institute
10666 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)

und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)
Telefax: Int. + 619/534-6738
E-mail: knicolaou@ucsd.edu

Dr. M. P. Nova, Dr. X.-Y. Xiao, Dr. Z. Parandoosh, Dr. A. Senyei
IRORI Quantum Microchemistry
11588 Sorrento Valley Road, Suite 16, San Diego, CA 92121 (USA)
Telefax: Int. + 619/793-8535
E-mail: NOVAIRORI@AOL

[+] K. C. N. ist Berater der Firma IRORI Quantum Microchemistry.

[**] Wir danken Chris Claiborne für die Anfertigung der Computer-Graphiken.