

Abb. 7. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines durch Polymerisation von **1** auf einer Pt-Kathode erhaltenen Films (100 Cyclen), Vergrößerung:  $3 \times 10^3$ ,  $3 \text{ mm} \equiv 1 \mu\text{m}$ .

Über die reduktive elektrochemische Polymerisation einfacher Alkine<sup>[21]</sup> sowie einiger Metallkomplexe mit Alkinylpyridinliganden<sup>[18, 22]</sup> wurde berichtet, aber im allgemeinen fand dieser Typ der Elektropolymerisation bisher wenig Beachtung<sup>[23]</sup>.

Eingegangen am 7. Juni 1994 [Z 7010]

- [1] F. Diederich, L. Isaacs, D. Philip, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, im Druck.  
 [2] a) E. Vogel, *Isr. J. Chem.* **1980**, *20*, 215–224; b) *Pure Appl. Chem.* **1969**, *20*, 237–262; c) *ibid.* **1993**, *65*, 143–152.  
 [3] a) T. Suzuki, Q. Li, K. C. Khemani, F. Wudl, Ö. Almarsson, *Science (Washington DC 1883 -)* **1991**, *254*, 1186–1188; b) F. Wudl, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 157–161; c) S. Shi, K. C. Khemani, Q. C. Li, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10656–10657.  
 [4] Zur Durchnumerierung: R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 813–824.  
 [5] a) E. Vogel, T. Scholl, J. Lex, G. Hohneicher, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 878–879; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 869–870; b) H. B. Bürgi, E. Shefter, J. D. Dunitz, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 3089–3092; c) R. Bianchi, T. Pilati, M. Simonetta, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6426–6431.  
 [6] a) A. Vasella, P. Uhlmann, C. A. A. Waldraff, F. Diederich, C. Thilgen, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1383–1385; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1388–1390; b) L. Isaacs, A. Wehrsig, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1231–1250; c) L. Isaacs, F. Diederich, *ibid.* **1993**, *76*, 2454–2464.  
 [7] M. Prato, V. Lucchini, M. Maggini, E. Stimpfli, G. Scorrano, M. Eiermann, T. Suzuki, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8479–8480.  
 [8] a) K. Raghavachari, C. Sosa, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *209*, 223–228; b) F. Diederich, L. Isaacs, D. Philip, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 391–394.  
 [9] H. L. Anderson, R. Faust, Y. Rubin, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1427–1429; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1366–1368.  
 [10] Zunächst versuchten wir, die Kristallstruktur von 61,61-Bis(trimethylsilyl-ethinyl)-1,2-dihydro-1,2-methanofulleren[60] zu lösen. Aus Cyclohexan wurden die großen kubischen Einkristalle gezüchtet, aber diese waren hochgradig fehlerhaft und führten bei der Röntgenbeugung nur zu einer Auflösung von etwa 2.5 Å, so dass keine akkurate Struktur erhalten wurde. Orientierungsfehlerordnungen treten in derartigen Verbindungen häufig auf. Wir versuchten, dieses Problem durch Verlängerung der acetylenischen Substituenten zu umgehen, was uns zur Züchtung geeigneter Kristalle der Verbindung **1** veranlasste. Kristallstrukturdaten für **1a** bei 100 K [ $(C_{75}H_{18}Si_2) \cdot 1/2(CS_2)$ ,  $M_r = 1031.2$ ]: Monoklin, Raumgruppe  $P2_1/c$  (Nr. 14),  $\rho_{\text{ber.}} = 1.57 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $Z = 4$ ,  $\alpha = 10.230(3)$ ,  $b = 22.720(12)$ ,  $c = 19.316(11)$  Å,  $\beta = 103.37(4)^\circ$ ,  $V = 4368(4)$  Å<sup>3</sup>. Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, Cu $K\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 1.5418$  Å. Einkristalle von **1a** wurden durch langsames Verdampfen einer CS<sub>2</sub>-Lösung erhalten. Bei Raumtemperatur und an der Luft verloren die Kristalle das Lösungsmittel sehr schnell; deshalb wurden sie bei etwa 250 K geschnitten und montiert. Alle untersuchten Kristalle lagen hauptsächlich als Zwillinge vor. Um den daraus resultierenden systematischen Fehler zu reduzieren, wurden alle Reflexe bei mindestens zwei unterschiedlichen Kristallorientierungen gemessen. Einige der stark kontaminierten Reflexe wurden nach der Datensammlung erneut auf dem Diffraktometer untersucht. Für die meisten konnte der Fehler beträchtlich reduziert werden; 15 Reflexe konnten nicht zufriedenstellend korrigiert werden und wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und nach dem Verfahren der kleinsten Fehlerquadrate mit einer isotropen Extinktionskorrektur und einem exponentiell modifizierten Gewichtungsfaktor  $r = 4$  Å<sup>2</sup> verfeinert.  $R(F) = 0.053$ ,  $wR(F) = 0.068$  für 722 Variable und 2872 Reflexe mit  $F > 4\sigma(F)$  und  $\theta < 55^\circ$  (Schweratome anisotrop, H-Atome isotrop; die Positionen letzterer beruhen auf stereochemischen Betrachtungen). Kristallstrukturdaten für **1b** bei 100 K [ $(C_{75}H_{18}Si_2) \cdot 2(C_6H_6)$ ,  $M_r = 1159.3$ ]: triklin, Raumgruppe  $P\bar{I}$  (Nr. 2),  $\rho_{\text{ber.}} = 1.42 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $Z = 2$ ,  $\alpha = 12.580(1)$ ,  $b = 13.547(2)$ ,  $c = 17.984(2)$  Å,  $\gamma = 109.08(1)$ ,  $\beta = 90.37(1)$ ,  $\gamma = 109.16(1)^\circ$ ,  $V = 2714(1)$  Å<sup>3</sup>. Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, Cu $K\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 1.5418$  Å. Einkristalle von **1b** wurden durch langsame Verdampfen einer Toluollösung erhalten. Um das Verdampfen des Lösungsmittels aus den Kristallen zu vermeiden, wurde ein Einkristall geschnitten und bei etwa 250 K montiert. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit voller Matrix nach dem Verfahren der kleinsten Fehlerquadrate mit einer isotropen Extinktionskorrektur und einem exponentiell modifizierten Gewichtungsfaktor  $r = 5$  Å<sup>2</sup> verfeinert.  $R(F) = 0.049$ ,  $wR(F) = 0.052$  für 857 Variable und 8722 Reflexe mit  $F > 6\sigma(F)$  und  $\theta < 75^\circ$  (Schweratome anisotrop, H-Atome isotrop; die Positionen letzterer ergaben sich aus stereochemischen Betrachtungen). Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturen können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [11] Bei **1b** betragen die geschätzten Standardabweichungen 0.002–0.004 Å für die Bindungslängen sowie die Abstände der C-Atome zum Schwerpunkt Z<sub>o</sub> der Fullerenkugel und 0.1–0.3° für die Bindungswinkel. Die Standardabweichung s der Mittelwerte (in Klammern) wurde nach folgender Gleichung berechnet:  $s = [\sum_m (x_m - \langle x \rangle)^2 / (m-1)]^{1/2}$ .
- [12] Wir danken Prof. E. Vogel, D. J. Lex, H. Wrubel und C. König (Köln) für bisher unveröffentlichte Strukturdaten von **2**.
- [13] P. Chakrabarti, P. Seiler, J. D. Dunitz, A.-D. Schlüter, G. Szeimies, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7378–7380; P. Seiler, J. Belzner, U. Bunz, G. Szeimies, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2100–2110.
- [14] a) A. Hirsch, I. Lamparth, H. R. Karfunkel, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 453–455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 437–439; b) C. C. Henderson, C. M. Rohlfing, R. A. Assink, P. A. Cahill, *ibid.* **1994**, *106*, 803–805 und **1994**, *33*, 786–788.
- [15] a) J. M. Hawkins, A. Meyer, T. A. Lewis, S. Loren, F. J. Hollander, *Science (Washington DC 1883 -)* **1991**, *252*, 312–313; b) H. Irngartinger, C.-M. Köhler, U. Huber-Patz, W. Krätschmer, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 581–584.
- [16] a) G. Wegner, *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 443–454; b) J. D. Wright, *Molecular Crystals*, Cambridge University Press, **1987**, S. 116.
- [17] Für die elektrochemischen Messungen in wasserfreiem Dichlormethan ( $Bu_4N^+PF_6^-$  (0.1 M) als Leitsalz) wurde ein mit einem Ifélec-IF3802-x-y-Plotter verbundener Bruker-E130M-Potentiostat verwendet. Die Elektrolyse wurde in einer klassischen Dreielektrodenzelle durchgeführt. Als Arbeitselektrode wurde eine Platinbeschichtete Elektrode, als Gegenelektrode ein Platindraht und als Bezugselektrode eine wäßrige Ag/AgCl-Elektrode benutzt. Die Potentiale wurden auf Ferrocen als internen Standard bezogen.
- [18] J. M. Calvert, D. L. Peebles, R. J. Nowak, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3111–3119.
- [19] So zeigen beispielsweise Cyclovoltammogramme des Ferrocen/Ferricinium-Paares in  $Bu_4N^+PF_6^-$  (0.1 M)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, aufgenommen mit einer vom Film überzogenen Pt-Elektrode, Maxima bei  $+0.44$  V [ $(E_p + E_{pc})/2$ ] gegen Ag/AgCl mit  $\Delta E_p = E_p^{ox} - E_p^{red} = 100$  mV bei  $0.1 \text{ Vs}^{-1}$ , mit einer blanken Pt-Elektrode wurde  $(E_p + E_{pc})/2 = +0.41$  V gegen Ag/AgCl und  $\Delta E_p = 60$  mV erhalten.
- [20] Mit unpolymeriisiertem C<sub>60</sub> modifizierte Elektroden sind beschrieben: a) C. Jehoulet, Y. S. Obeng, Y. T. Kim, F. Zhou, A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4237–4247; b) W. Koh, D. Dubois, W. Kutner, M. T. Jones, K. M. Kadish, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 4163–4165; c) R. G. Compton, R. A. Spackman, D. J. Riley, R. G. Wellington, J. C. Eklund, A. C. Fisher, M. L. H. Green, R. E. Doothwaite, A. H. H. Stephens, J. Turner, *J. Electroanal. Chem.* **1993**, *344*, 235–247.
- [21] C. I. Simionescu, M. Grovu, *Angew. Macromol. Chem.* **1983**, *111*, 149–163; C. I. Simionescu, M. Grovu, A. Duca, *ibid.* **1983**, *115*, 47–59.
- [22] P. D. Beer, O. Kocian, R. J. Mortimer, C. Ridgway, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1460–1463.
- [23] J. Simonet, J. Rault-Berthelot, *Prog. Solid State Chem.* **1991**, *21*, 1–48.

## Eine Antikörper-katalysierte 1,2-Umlagerung unter Beteiligung von C-C-Bindungen\*\*

Yuanwei Chen, Jean-Louis Reymond\* und Richard A. Lerner\*

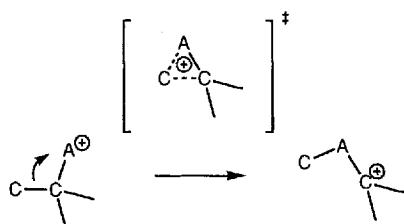
Katalytische Antikörper erhält man durch Immunreaktion mit stabilen Analoga von Übergangszuständen chemischer Reaktionen. Mit dieser Methode, die erfolgreich auf eine Reihe

[\*] Prof. J.-L. Reymond, Prof. R. A. Lerner, Dr. Y. Chen  
Departments of Molecular Biology and Chemistry  
The Scripps Research Institute  
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Telefax: Int. + 619/554-9899

[\*\*] Wir danken den National Institutes of Health (GM 49736, J.-L. R.) für die finanzielle Unterstützung.

chemischer Umwandlungen angewendet wurde, gelangt man bequem und schnell zu neuen Protein-Katalysatoren<sup>[1]</sup>. Bisher ließen sich nur wenige Reaktionen, an denen C-C-Bindungen beteiligt sind, durch Antikörper katalysieren<sup>[2]</sup>, z.B. die Diels-Alder-Reaktion<sup>[3]</sup>, die Claisen- und die Oxy-Cope-Umlagerungen<sup>[4]</sup> sowie Decarboxylierungen<sup>[5]</sup>. Wir berichten hier über die erste Antikörper-katalysierte 1,2-Umlagerung unter Beteiligung von C-C-Bindungen, eine Dienon-Phenol-Umlagerung.

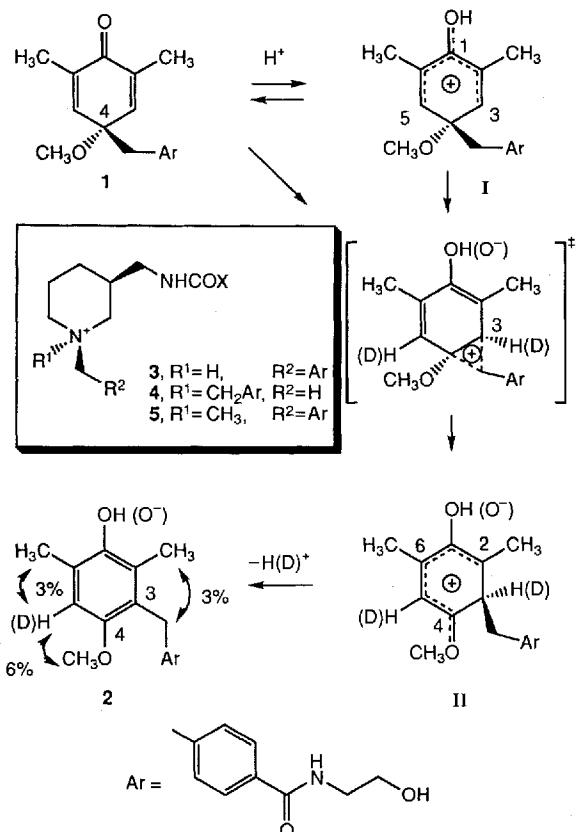
Viele Umlagerungen unter Beteiligung von C-C-Bindungen sind nucleophile 1,2-Verschiebungen. Hierzu induziert ein an einem Kohlenstoffatom-gebundenen Atom A gebildetes Elektronensextett die Wanderung eines benachbarten Kohlenstoffatoms mit dem Elektronenpaar der C-C-Bindung zu diesem Zentrum A, das dann acht Valenzelektronen aufweist (Schema 1). Das dabei gebildete Carbenium-Ion stabilisiert sich, in-



Schema 1. Nucleophile 1,2-Verschiebung unter Beteiligung einer C-C-Bindung. Das Atom A mit einem Elektronensextett kann dabei positiv geladen ( $A = \text{Kohlenstoff, Sauerstoff}$ ) oder neutral ( $A = \text{Stickstoff}$ ) sein.

dem einer seiner Substituenten ein Elektronenpaar bereitstellt. Dieser Mechanismus ist weit verbreitet und kommt bei vielen wichtigen Syntheseschritten vor<sup>[6]</sup>. Ist A ein Sauerstoff- oder ein Stickstoffatom, handelt es sich z.B. um eine Baeyer-Villiger-Oxidation von Ketonen bzw. eine Beckmann-Umlagerung von Oximen oder um einen Curtius- oder Hofmann-Abbau von Carbonsäuren. Für den Fall, daß A ein Kohlenstoffatom ist, liegt z.B. eine Pinakol-, eine Dienon-Phenol- oder eine Wagner-Meerwein-Umlagerung vor.

Die Dienon-Phenol-Umlagerung ist die säurekatalysierte Umwandlung eines 4,4-disubstituierten Cyclohexadienons in ein 3,4-disubstituiertes Phenol<sup>[7]</sup>. Dabei wandert z.B. in Verbindung **1** bevorzugt die Arylmethylgruppe unter Bildung von Phenol **2** (Schema 2). In einem vorgelagerten Gleichgewicht wird das Carbonylsauerstoffatom durch den sauren Katalysator unter Bildung von **I** protoniert. Durch die geschwindigkeitsbestimmende Wanderung der Arylmethylgruppe wird **II** gebildet, das anschließend an C-3 unter Aromatisierung und Regenerierung des sauren Katalysators deprotoniert wird. Bei der Wanderung kommt es zu strukturellen und elektronischen Veränderungen: 1) Die Kohlenstoffatome C-3 und C-4 ändern ihren Hybridisierungszustand und bilden mit dem wandernden Benzylkohlenstoffatom im Übergangszustand einen Dreiring; 2) die im Intermediat **I** über C-1, C-3, C-5 und das Carbonylsauerstoffatom delokalisierte positive Ladung wird dabei in diesem Dreiring „lokaliert“. Da die Piperidinium-Haptene **3–5** die Ladungsverteilung im Übergangszustand der Reaktion durch ihr Ammoniumzentrum in der homobenzylischen Position zur wandernden aromatischen Gruppe imitieren, könnten sie Analoga des Übergangszustand dieser Umsetzung sein. Die den Hapteten und dem Übergangszustand gemeinsamen Strukturmerkmale sind tatsächlich die bedeutendsten für die immunogenen Eigenschaften der Haptene **3–5**. Sie könnten daher die Immunantwort prägen, so daß die gebildeten Antikörper möglicherweise die Umlagerung von **1** in **2** katalysieren.



Schema 2. Dienon-Phenol-Umlagerung von **1** in **2** und die als Haptene verwendeten Übergangszustands-Analoga **3–5**. Die NOE-Effekte von **2** bestätigen, daß die Arylmethylgruppe zur Position 3 wanderte. – X steht für die Brücke zum Trägerprotein.

Das Dienon **1** wurde als Nebenprodukt bei der Alkylierung von 4-Methoxy-2,6-dimethylphenol erhalten<sup>[8]</sup>. Bei Behandlung mit wäßriger Säure wurde **1** quantitativ zum Phenol **2** umgesetzt. Für die Katalyse der Umlagerung von **1** in **2** wurden vierzehn Anti-3-, zweieundzwanzig Anti-4- und einundzwanzig Anti-5-Antikörper<sup>[9]</sup> bei pH = 5.75 und 37 °C untersucht: Ein Anti-3- und ein Anti-4-Antikörper katalysierten die Reaktion. Die Katalyse folgte einer Michaelis-Menten-Kinetik, und die Reaktion wurde bei Zugabe der entsprechenden Haptene quantitativ inhibiert. Dies zeigt, daß die Umlagerung an der Bindungsstelle des Antikörpers abläuft. Der Antikörper 62C7 (Anti-3) wurde genauer untersucht (Abb. 1, Tabelle 1).

Unterhalb von pH = 5.75 ist sowohl die durch den Antikörper 62C7 katalysierte als auch die „Hintergrund“-Reaktion Oxonium-Ionen-katalysiert ( $k_{\text{kat.}, \text{H}^+} = 0.176 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ,  $k_{\text{H}^+} = 1.51 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ). Diese weisen einen großen inversen Lösungsmittel-Isotopeneffekt auf ( $k_{\text{H}^+}/k_{\text{D}^+} = 0.32$ ), entsprechend einem vorgelagerten Protonierungsgleichgewicht zwischen **1** und **I**<sup>[10, 11]</sup>. Oberhalb von pH = 5.75 ist die Umlagerung vom pH-Wert unabhängig; der Lösungsmittel-Isotopeneffekt der „Hintergrund“-Reaktion beträgt ca. 1 ( $k_{\text{kat.}}^0 = 1.23 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ ,  $k^0 = 1.33 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ , Abb. 1, Tabelle 1)<sup>[10, 12]</sup>. Möglicherweise spiegelt diese Reaktion die direkte Umlagerung von **1** in die konjugierte Base des Intermediates **II** und von dem Antikörper(Ak)-Hapten-Komplex [Ak · **1**] in die entsprechende konjugierte Base von [Ak · **II**] wider. Von Bedeutung ist, daß in allen Fällen ein kleiner inverser sekundärer Isotopeneffekt an der 3-Position des Dienons auftritt ( $k_{\text{kat.}, \text{H}^+}/k_{\text{kat.}, \text{D}^+} = 0.89$  bei pH = 5.75,  $k_{\text{H}^+}/k_{\text{D}^+} = 0.88–0.94$  bei pH = 2.93–9.54). Dies zeigt, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Ände-

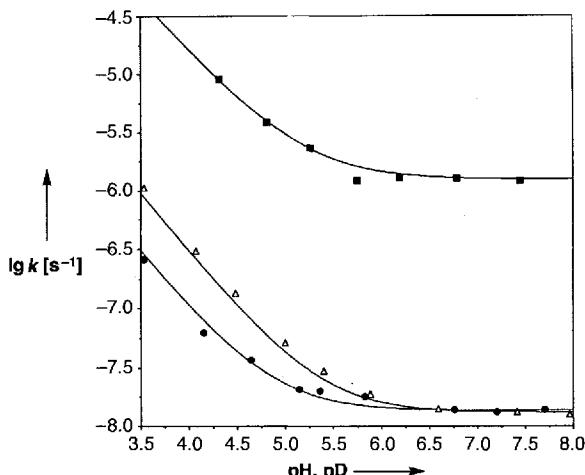


Abb. 1. Auftragung von  $\lg k$  gegen den pH- oder den pD-Wert für die vom Antikörper 62C7 (Anti-3) katalysierte (■) und die „Hintergrund“- (● in  $H_2O$  und A in  $D_2O$ ) Umlagerung von **1** in **2**. Die Kurven wurden jeweils mit der folgenden Gleichung berechnet:  $k_{\text{kat.}} = k_{\text{kat.}}^0 + k_{\text{kat.}, \text{H}^+} [\text{H}_3\text{O}^+]^{0.92}$ ;  $k(H_2\text{O}) = k^0 + k_{\text{H}^+}$ ,  $[\text{H}_3\text{O}^+]$ ,  $k(D_2\text{O}) = k^0 + k_{\text{D}^+}$ ,  $[\text{D}_3\text{O}^+]$ .

Tabelle 1. Isotopeneffekte bei den Antikörper-62C7-katalysierten (kat.) und den „Hintergrund“-Umlagerungen (unkat.) von **1** in **2** [10].

| Verbindung          | pH        | $K_m$ [ $\mu\text{M}$ ] | $k_{\text{kat.}}$ [ $\text{s}^{-1}$ ] | $k_{\text{unkat.}}$ [ $\text{s}^{-1}$ ] | $k_{\text{kat.}}/k_{\text{unkat.}}$ |
|---------------------|-----------|-------------------------|---------------------------------------|---|-------------------------------------|
| <b>1</b>            | 5.75      | 670                     | $1.22 \times 10^{-6}$                 | $1.51 \times 10^{-8}$                   | 80                                  |
| [ $D_2$ ] <b>1</b>  | 5.75      | 770                     | $1.37 \times 10^{-6}$                 | $1.71 \times 10^{-8}$                   | 80                                  |
| <b>1</b>            | 7.07      | 1200                    | $1.25 \times 10^{-6}$                 | $1.38 \times 10^{-8}$                   | 90                                  |
| <b>1</b> ( $D_2O$ ) | 7.07 (pD) | 1300                    | $1.25 \times 10^{-6}$                 | $1.31 \times 10^{-8}$                   | 90                                  |

rung des Hybridisierungszustands an C-3 von  $sp^2$  nach  $sp^3$  und damit die Wanderung der Arylmethylgruppe unter Beteiligung der C-C-Bindungen ist<sup>[11]</sup>. Obwohl die C-3-H-Bindung schließlich unter Bildung des Phenols **2** gebrochen wird, ist sie nicht am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt, da dies einen großen, primären Isotopeneffekt zur Folge gehabt hätte<sup>[10]</sup>.

Unsere Untersuchungen über die pH-Abhängigkeit und die Isotopeneffekte zeigen, daß der Antikörper 62C7 in gleichem Maße sowohl die Oxonium-Ion-katalysierte als auch die direkte Umlagerung von **1** in **2** ohne Veränderung ihrer Mechanismen katalysiert und somit kein einfacher Säurekatalysator ist. Da bei beiden Wegen eine positive Ladung neben der wandernden Gruppe lokalisiert ist, könnte 62C7 tatsächlich durch selektive Stabilisierung der Ladungsverteilung im Übergangszustand gegenüber der in **I**<sup>[13]</sup> eine Katalyse erreichen. Zwischen pH 5 und 8 ist der katalytische Effekt pH-unabhängig. Eine positive Ladung könnte entweder durch ein Carboxylat mit  $pK_a < 5$  oder durch aromatische Reste stabilisiert werden<sup>[14]</sup>.

Bei der hier beschriebenen, ersten Antikörper-katalysierten 1,2-Umlagerung unter Beteiligung von C-C-Bindungen wurde die elektrostatische Komplementarität zum Übergangszustand als ein Leitprinzip für das Design von Hapteten genutzt. Ein generelles Merkmal für nucleophile 1,2-Verschiebungen ist die Bildung einer transienten positiven Ladung unter Beteiligung der wandernden Gruppe. Dies sollte sich auch bei neuen Analoga von Übergangszuständen anderer Umlagerungen anwenden lassen. Zur Zeit untersuchen wir verbesserte Haptene, die weitere Eigenschaften des Übergangszustandes aufweisen: Mit einem Cyclopropanrest soll die Dreiring-Struktur im Verlauf der Umlagerung imitiert werden.

## Experimentelles

4-Methoxy-2,6-dimethylphenol wurde in 87% Ausbeute aus 2,6-Dimethylhydrochinon mit konz.  $H_2SO_4$  in Methanol unter Rückfluß synthetisiert [8a]. 4-Methoxy-2,6-dimethyl[3,5-D<sub>2</sub>]phenol (96% D<sub>2</sub>, 85% Ausbeute) wurde analog mit D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und [D<sub>1</sub>]Methanol hergestellt. Mit 4-Chlormethyl-N-hydroxyethylbenzamid und Natriumhydroxid wurden die Cyclohexadienone **1** in Wasser unter Rückfluß (2.5%) [8b] neben den Produkten der O- (38%) und der 2-Alkylierung (25%) aus den Phenolen erhalten. **1** wurde durch präparative HPLC gereinigt (>98% Reinheit, Umkehrphase C-18,  $H_2O/CH_3CN$ -Gradient).

**1:** Schmp. 130–131.0 °C; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.66, 7.16$ , (2 × d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2 × 2H), 6.88 (t,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.78 (t,  $^3J = 4.7$  Hz, 2H), 3.58 (dt,  $^3J = 4.7$  Hz, 5.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 1.84 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 186.4, 168.3, 145.4, 139.5, 137.9, 132.5, 130.8$ , 126.5, 75.4, 62.1, 52.8, 46.3, 42.7, 15.8, 15.7.

**2:** Schmp. 147.0–148.0 °C; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $CD_3CN$ ):  $\delta = 7.66, 7.16$  (2 × d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2 × 2H), 7.08 (bs, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (t,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 2.21, 2.06 (2 × s, 2 × 3H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $CD_3CN$ ):  $\delta = 168.6, 152.1, 147.6, 146.2, 132.8$ , 129.1, 128.0, 126.1, 125.7, 123.8, 112.0, 61.6, 56.6, 43.1, 32.2, 17.0, 12.9.

Bedingungen des Assays: 50–1500  $\mu\text{M}$  **1**, 8  $\mu\text{M}$  Antikörper in 100 mM NaCl-Lösung, 50 mM BIS-TRIS (Bis(hydroxyethyl)aminotri(hydroxymethyl)methan) oder 1,3-Bis[tris(hydroxymethyl)methylamino]propan, 37 °C. Die Produktbildung wurde mit Umkehrphasen-HPLC verfolgt (Vydac C-18 218TP54, 0.45 × 22 cm, 1.5 mL min<sup>-1</sup>,  $t_R(1) = 5.02$  min,  $t_R(2) = 7.14$  min,  $CH_3CN$  (28%),  $H_2O$  (72%),  $CF_3COOH$  (0.1%). Die pD-Werte (98% D<sub>2</sub>O) wurden durch Addition von 0.4 zu den mit der pH-Elektrode bestimmten Werten erhalten.

Ein eingegangen am 28. März 1994 [Z 6807]

- [1] 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.
- [2] D. Hilvert, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 552.
- [3] a) D. Hilvert, K. W. Hill, K. D. Nared, M.-T. M. Auditor, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261; b) A. C. Braisted, P. G. Schultz, *ibid.* **1990**, *112*, 7430; c) V. E. Gouverneur, K. N. Houk, B. de Pacual-Teresa, B. Beno, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science* **1993**, *262*, 204.
- [4] a) D. Hilvert, K. D. Nared, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5593; b) D. Y. Jackson, J. W. Jacobs, R. Sugiyama, S. H. Reich, P. A. Bartlett, P. G. Schultz, *ibid.* **1988**, *110*, 4841; c) D. Y. Jackson, M. N. Liang, P. A. Bartlett, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 196; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 182; e) A. C. Braisted, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2211.
- [5] a) C. Lewis, T. Kramer, S. Robinson, D. Hilvert, *Science* **1991**, *253*, 1019; b) J. A. Ashley, C.-H. L. Lo, G. P. McElhaney, P. Wirshing, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2515.
- [6] Allgemeine Diskussion: J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley, New York, 1992, S. 1051–1156.
- [7] Übersicht: B. Miller, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 245; Anwendung: R. Cassis, M. Scholz, R. Tapiá, J. A. Valderrama, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6281; F. M. Hauser, K.-H. Park, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 113; S. M. Kupchan, C.-K. Kim, K. Miyano, *Heterocycles* **1976**, *4*, 235; U. Eder, G. Haffer, G. Neef, K. Prezewowsky, G. Sausser, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 939; D. J. Hart, A. Kim, R. Krishnamurthy, G. H. Merriman, A. M. Waltos, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8179.
- [8] a) H. Greuter, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2382; b) J. Borgulya, R. Madeja, P. Fahrni, H. J. Hansen, H. Schmid, *ibid.* **1973**, *56*, 34.
- [9] J.-L. Reymond, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1690; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1711.
- [10] K. B. Wiberg, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 713.
- [11] V. P. Vitullo, N. Grossman, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *94*, 3844.
- [12] A. R. Becker, D. J. Richardson, J. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5058.
- [13] Andere Anti-3-, -4- und -5-Antikörper können möglicherweise die Reaktion nicht katalysieren, weil sie das Intermediat **I** gleich gut oder besser binden als den Übergangszustand.
- [14] S. K. Burley, G. A. Petsko, *FEBS Lett.* **1986**, *203*, 139; M. Levitt, M. F. Perutz, *J. Mol. Biol.* **1988**, *201*, 751.