

- [1] A. K. Cheetham, A. P. Wilkinson, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1594; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1557.
- [2] K. D. M. Harris, M. Tremayne, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 2554.
- [3] D. M. Poojary, A. Clearfield, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 414.
- [4] K. D. M. Harris, M. Tremayne, P. Lightfoot, P. G. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3543.
- [5] J. M. Newsam, M. W. Deem, C. M. Freeman, *NIST Spec. Publ.* **1992**, *846*, 80 (*Accuracy in Powder Diffraction II*).
- [6] R_{wp} ist gemäß Gleichung (1) definiert, wobei $y_i(\text{exp})$ die Intensität des i -ten Datenpunktes im experimentellen, $y_i(\text{ber})$ die im berechneten Pulverbeugungsprofil und w_i ein Gewichtungsfaktor für den i -ten Datenpunkt ist. R_{wp} berücksichtigt also das vollständige digitalisierte Intensitätsprofil und nicht die integrierten Intensitäten individueller Beugungsmaxima.
- $$R_{wp} = 100 \times \left(\frac{\sum_i^t w_i (y_i(\text{exp}) - y_i(\text{ber}))^2}{\sum_i^t w_i (y_i(\text{exp}))^2} \right)^{1/2} \quad (1)$$
- [7] B. M. Kariuki, D. M. S. Zin, M. Tremayne, K. D. M. Harris, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 565.
- [8] D. Ramprasad, G. P. Pez, B. H. Toby, T. J. Markley, R. M. Pearlstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10694.
- [9] M. Tremayne, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, *J. Appl. Crystallogr.* **1996**, *29*, 211.
- [10] M. Tremayne, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, *J. Mater. Chem.* **1996**, *6*, 1601.
- [11] M. Tremayne, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 770.
- [12] M. Tremayne, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, K. Shankland, K. S. Knight, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 968.
- [13] L. Elizabé, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, M. Tremayne, M. Epple, J. M. Thomas, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 8827.
- [14] Y. G. Andreev, P. Lightfoot, P. G. Bruce, *Chem. Commun.* **1996**, 2169.
- [15] Y. G. Andreev, G. S. MacGlashan, P. G. Bruce, *Phys. Rev. B* **1997**, *55*, 12011.
- [16] W. I. F. David, K. Shankland, N. Shankland, *Chem. Commun.* **1998**, 931.
- [17] B. M. Kariuki, H. Serrano-González, R. L. Johnston, K. D. M. Harris, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *280*, 189.
- [18] K. D. M. Harris, R. L. Johnston, B. M. Kariuki, M. Tremayne, *J. Chem. Res.* **1998**, 390.
- [19] K. D. M. Harris, R. L. Johnston, B. M. Kariuki, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1998**, *54*, 632.
- [20] K. Shankland, W. I. F. David, T. Csoka, *Z. Kristallogr.* **1997**, *212*, 550.
- [21] K. Shankland, W. I. F. David, T. Csoka, L. McBride, *Int. J. Pharm.* **1998**, *165*, 117.
- [22] T. Csoka, W. I. F. David, K. Shankland, *Mater. Sci. Forum* **1998**, *278–281*, 294.
- [23] B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, D. Philp, J. M. A. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12679.
- [24] P. Calzagno, B. M. Kariuki, S. J. Kitchin, J. M. A. Robinson, D. Philp, K. D. M. Harris, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [25] Meßtemperatur 22°C, Siemens-D5000-Diffraktometer, Transmissionsmodus, Ge-monochromatisierte CuK_{α1}-Strahlung, linearer positionsempfindlicher Detektor, der 8° in 2θ abdeckte. Der Gesamtbereich von 2θ war 5° bis 60°; er wurde in Schritten von 0.02° durchmessen, und die Daten wurden über 6 h gesammelt.
- [26] Das Pulver-Röntgenbeugungsmuster wurde mit dem Programm ITO^[27] indiziert (unter Verwendung der ersten 20 beobachtbaren Peaks); für die Elementarzelle ergab sich: $a = 12.59$, $b = 10.20$, $c = 22.89$ Å, $\beta = 105.5^\circ$. Die systematischen Auslösungen sind mit der monoklinen Raumgruppe $P2_1/n$ in Einklang. Aufgrund der Dichte der Verbindung dürfte sich ein Molekül in der asymmetrischen Einheit befinden.
- [27] J. W. Visser, *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, *2*, 89.
- [28] F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1.
- [29] R. L. Johnston, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, GAPSS, Genetic Algorithm for Powder Structure Solution, University of Birmingham, 1997.
- [30] A. C. Larson, R. B. Von Dreele, Los Alamos Lab. Report No. LA-UR-86-748, **1987**.

Eine starke Wasserstoffbrücke zu einem Amid-Stickstoffatom in einem „Amid-Protonenschwamm“: Konsequenzen für Struktur und Reaktivität**

Christopher Cox, Harald Wack und Thomas Lectka*

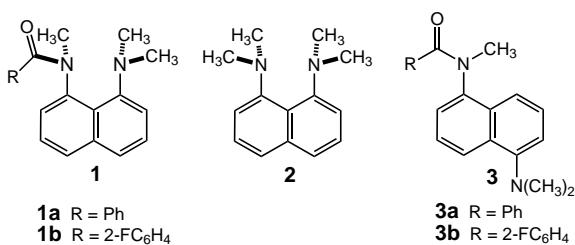
Man nimmt allgemein an, daß das Carbonylsauerstoffatom in einer Carbonsäureamidgruppe die thermodynamisch bevorzugte Stelle für die Protonierung ist.^[1] Es wurde allerdings auch vorgeschlagen, daß in biologisch wichtigen Reaktionen von Peptiden und Proteinen, z.B. bei der säurekatalysierten Peptidhydrolyse^[2] und der *cis-trans*-Isomerisierung an einer C-N-Bindung,^[3] die N-Protonierung eine Schlüsselrolle spielt. Ausgiebige Untersuchungen der säurekatalysierten Amidhydrolyse führten bisher zu der Ansicht, daß im allgemeinen die O-protonierte Form die entscheidende Zwischenstufe auf dem Reaktionsweg zur Hydrolyse ist.^[4] Doch immer wieder wurde auch von Anhaltspunkten für eine N-Protonierung berichtet,^[2] was ebenso für die bei Cysteinproteasen bedeutsame thiolkatalysierte Amidhydrolyse gilt.^[5] N-protonierte Amide sind bis jetzt kaum charakterisiert worden, wahrscheinlich weil sie im Vergleich zur O-protonierten Form in wässriger Lösung um ca. 7 pK_S-Einheiten thermodynamisch begünstigt sind.^[6] Nicht einmal Spezies mit starken H-Brücken zwischen einem Donor und einem Amid-N-Atom sind bisher bekannt.^[7] Hier berichten wir über die erste spektroskopische und kristallographische Charakterisierung einer starken H-Brücke zwischen einem geladenen Donor (einem protonierten Amin) und einem Amid-N-Atom in einem Modellsystem und beschreiben eine ungewöhnliche Reaktivität der Amidgruppe, die aus dieser Wechselwirkung herröhrt.

Wir stellten hierzu die Verbindungen **1** her, in denen eine protonierte Aminogruppe als Donor in geeigneter Stellung eher eine starke intramolekulare H-Brücke zum Amid-N-Atom als zum Carbonyl-O-Atom einer Carbonsäureamidgruppe eingeht [Gl. (1)].^[8] **1** hat Ähnlichkeit mit dem bekannten „Protonenschwamm“ **2**, dessen außergewöhnliche Basizität von der Destabilisierung der freien Base herröhrt, was wiederum auf die Elektron-Elektron-Abstoßung in der freien Base und auf die Bildung einer starken H-Brücke nach deren Protonierung zurückzuführen ist.^[9] Der „Amid-Pro-

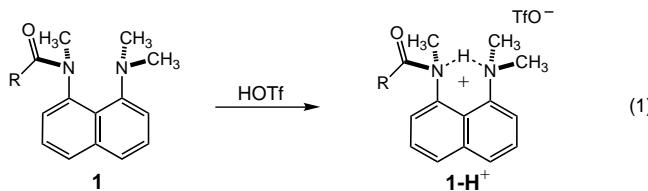
[*] Prof. Dr. T. Lectka, C. Cox, H. Wack
Department of Chemistry, Johns Hopkins University
Baltimore, MD 21218 (USA)
Fax: (+1)410-516-8420
E-mail: lectka@jhunix.hcf.jhu.edu

[**] T.L. dankt den NIH (R29 GM54348) und der American Cancer Society für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und Eli Lilly für einen Young Faculty Grantee Award. C.C. dankt der Organic Division der ACS für ein Forschungsstipendium (1997–1998), dessen Finanzierung von Organic Reactions übernommen wurde, und JHU für ein Kilpatrick-Forschungsstipendium (1998–1999). Wir danken Professor John Toscano für die Möglichkeit, seine FT-IR- und UV/VIS-Spektrometer zu nutzen, und Dr. Victor G. Young, Jr., Direktor der kristallographischen Abteilung an der University of Minnesota, für die Lösung der Kristallstrukturen von **1b** und **1b-H⁺**.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



tonenschwamm“ **1** lässt sich in zwei Stufen aus 1,8-Diaminonaphthalin herstellen.^[10] Um nachzuweisen, daß induktive Effekte der elektronenziehenden protonierten Aminogruppe entlang den Bindungen keine Rolle spielen, haben wir die isomeren 1,5-Naphthaline **3** als Vergleichssubstanzen synthetisiert.



Das ¹H-NMR-Spektrum von **1a** in [D₃]Acetonitril in Gegenwart von 1 Äquiv. Trifluormethansulfonsäure (HOTf) enthält ein breites Signal bei $\delta = 11.0$ für ein Proton. In der Vergleichssubstanz **3a** tritt das analoge Signal unter gleichen Bedingungen bei $\delta = 9.4$ auf. Dieser Unterschied deutet auf eine intramolekulare H-Brücke zwischen der protonierten Aminogruppe und dem Amid-N-Atom in **1a-H⁺** [Gl. (1)] hin.^[11] Einen weiteren Hinweis auf eine N-Koordination erhält man aus dem ¹³C-NMR-Spektrum von **1a-H⁺**, in dem das Carbonyl-C-Atom ¹³C-markiert ist: Ohne Zusatz von Säure weist das Spektrum von markiertem **1a** Signale für das Carbonyl-C-Atom bei $\delta = 170.2$ und 171.3 auf für die *cis*- und die *trans*-Form des Amids. Nach der Protonierung koaleszieren beide Peaks zu einem Signal, das zu tieferem Feld ($\delta = 175.0$) verschoben ist.^[12] Dies ist damit in Einklang, daß die Carbonylgruppe eher Ketoncharakter hat. Daß **1a** und **3a** in Acetonitril mit 1 Äquiv. HOTf vollständig protoniert werden, ist durch die UV/Vis-Spektren sichergestellt.^[10]

Daß unter diesen Bedingungen eine H-Brücke zum Amid-N-Atom gebildet wird, wird auch durch die IR-Spektren gestützt. Nach der Protonierung von **1a** in [D₃]Acetonitril wird die Bande für die Amid-C=O-Streckschwingung um 47 cm^{-1} von 1637 nach 1684 cm^{-1} verschoben. Es wurde bereits vorgeschlagen, daß eine Verschiebung dieser sogenannten Amid-I-Streckschwingung zu höheren Wellenzahlen ein starker Hinweis auf eine N-Koordination ist, sofern die Absorptionsbanden mit Sicherheit richtig zugeordnet sind.^[13] Um unsere Interpretation abzusichern, untersuchten wir ¹³C-markiertes **1a** unter gleichen Bedingungen. Dabei wird die ¹³C=O-Bande – wieder um 47 cm^{-1} – von 1597 nach 1644 cm^{-1} verschoben, was unsere Zuordnung bestätigt. Nach Protonierung von **3a** verschiebt sich die Bande der C=O-Streckschwingung lediglich um $<5\text{ cm}^{-1}$, was anzeigt, daß die Verschiebung um 47 cm^{-1} für **1a-H⁺** nicht von induktiven Effekten herrührt.

Wir konnten auch eine Röntgenstrukturanalyse an einem Einkristall von **1b-H⁺** durchführen (Abbildung 1). Daraus geht die Plazierung des H-Atoms (H1A) zwischen dem Amin-N-Atom (N1A) und dem Amid-N-Atom (N2A) klar hervor.^[14] Mit dem N2A-H1A-Abstand von 2.17 \AA und dem

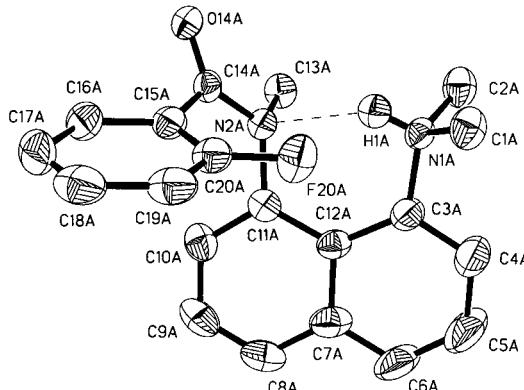
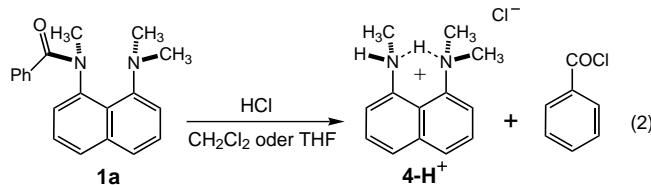


Abbildung 1. Struktur von **1b-H⁺** im Kristall (Gegenion Triflat; Ellipsoide für 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit).^[14] Die Elementarzelle enthält zwei Moleküle **1b-H⁺**, zwei Triflat-Gegenionen und ein Molekül Wasser. Alle H-Atome mit Ausnahme von H1A wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Die gestrichelte Linie zeigt die H-Brücke zwischen H1A und N2A. Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°]: N2A-H1A 2.17(4), N1A-N2A 2.869(5), C14A-N2A 1.369(5); N2A-H1A-N1A, 136(3)°.

N2A-H1A-N1A-Winkel von 136° in **1b-H⁺** (nach der isotropen Verfeinerung der Position von H1A') ist diese Wechselwirkung nach Jeffreys Kriterien eine mäßig starke H-Brücke.^[15] Weitere Hinweise auf eine starke H-Brücke erhielten wir bei der Überprüfung, ob das Amid-N-Atom (N2A) bei der Protonierung die pyramidale Geometrie annimmt und dem Vergleich mit der Geometrie der freien Base **1b**, deren Struktur im Kristall ebenfalls gelöst wurde.^[16] **1b** enthält wie erwartet eine planare Amidgruppe, was aus der Summe der drei Valenzwinkel um N2 mit $\Theta = 359.9^\circ$ (im Idealfall 360°) und der Abweichung von der Planarität von $\alpha = 7.5^\circ$ (im Idealfall 0°) hervorgeht.^[17] Dagegen ermittelt man bei **1b-H⁺** die Werte $\Theta = 349.4^\circ$ und $\alpha = 36.0^\circ$, was einem Amid mit pyramidaler Geometrie sehr nahekommt, wenn man gespannte bicyclische Systeme zugrunde legt.^[17] **1b-H⁺** ist also einer der seltenen Fälle eines stark verdrillten Amids, dessen pyramidale Struktur nicht von einem gespannten Grundgerüst herrührt.

Einen ersten Anhaltspunkt für die interessante Reaktivität von **1-H⁺** erhielten wir beim Versuch, für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle des Hydrochlorids von **1a** zu erhalten. Nachdem wir eine Minute wasserfreies HCl in eine Lösung von **1a** in CH₂Cl₂ geleitet und dann das Reaktionsgefäß drei Tage unter Lichtausschluß aufbewahrt hatten, stellten wir statt der Kristallisation die Bildung von Benzoylchlorid fest [Gl. (2)]. Der Umsatz war zwar gering, doch als wir die Reaktion 30 h in THF bei 50°C durchführten, war danach der Umsatz bezogen auf das isolierte Hydrochlorid **4-H⁺** quantitativ.^[18] Unter gleichen Bedingungen ist die Vergleichsverbindung **3a** inert, was die Bedeutung der günstig



positionierten H-Brücke in **1a**-H⁺ unterstreicht. Nach unserer Kenntnis ist dies der einzige Fall, bei dem HCl ein Amid in ein Säurechlorid und ein Ammoniumsalz umwandelt, eine Reaktion, die man als Rückreaktion der üblichen Bildung einer Peptidbindung betrachten kann.

Eine zweite neuartige Reaktion von **1** ist die durch PhSH vermittelte Umsetzung zu **4** und zum Thioester **5** [Gl. (3)]. Wenn wir **1a** mit 10 Äquiv. PhSH in einer vollkommen entgasten 50/50-Mischung aus tBuOH und Wasser in einem Druckgefäß unter N₂ bei 125 °C 48 h erhitzen, betrug der Umsatz von **1a** zu **4** gemäß der HPLC-Analyse des Rohproduktes 55 %.

Die folgenden Kontrollreaktionen wurden ebenfalls unter diesen Bedingungen durchgeführt: 1) Zusätzlich zu **1a** und PhSH 1 Äquiv. HOTf; 2) statt **1a** wurde die Vergleichsverbindung **3a** eingesetzt, einmal mit und einmal ohne 10 Mol-% Triethylamin. Bei keiner dieser Kontrollversuche gab es Anzeichen für eine Reaktion. Dies legt einen Mechanismus nahe, bei dem ein kleiner Anteil PhSH durch **1a** deprotoniert wird, PhS⁻ anschließend die Carbonylgruppe des Amids angreift und auf diesem Weg dann die Produkte entstehen. Unseres Wissens ist dies das erste Beispiel für eine Thiolyse eines nicht gespannten und nicht aktivierten Amids unter neutralen Bedingungen mit einem monofunktionellen Thiol. Damit wird auch die mechanistische Hypothese von Brown et al. gestützt, daß die Spaltung von Amiden mit Thiolen über einen geschwindigkeitsbestimmenden Protonentransfer von einer geeignet orientierten allgemeinen Base auf die tetraedrische Zwischenstufe verläuft.^[19] Das System **1**-PhSH kann demnach als Modell für das aktive Zentrum in den Cysteinproteasen angesehen werden, in denen Cys25 und His159 ein stark nucleophiles Thiolat/Imidazolium-Ionenpaar bilden, das man für die aktive Spezies in diesen Enzymen hält.^[20]

Im Gegensatz zu den Ergebnissen mit HCl in organischen Lösungsmitteln ging das protonierte Amid **1a**-H⁺ als Triflat in wässriger Lösung überraschenderweise keine Reaktion ein. In Gegenwart von 1 Äquiv. HOTf in einer 50/50-Mischung aus EtOH und H₂O reagiert **1a** nicht, selbst wenn man die Mischung in einem Druckgefäß 24 h auf 150 °C erhitzt. Das Ausbleiben einer Reaktion in diesem Fall stützt die Hypothese, daß auf dem Reaktionsweg der säurekatalysierten Amidhydrolyse die O-protonierte Form als Zwischenstufe entsteht.^[4] Weitere Studien zur Protonierung des Amid-N-Atoms und zur neuartigen Reaktivität der Amid-Protonenschwämme **1** sind zur Zeit im Gange.^[21]

Ein eingegangen am 21. Oktober 1998 [Z12556]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 798–800

Stichwörter: Amide • Naphthaline • Protonenschwämme • Wasserstoffbrücken

- [1] R. B. Homer, C. D. Johnson in *The Chemistry of Amides* (Hrsg.: J. Zabicky), Wiley, New York, **1970**, Kap. 3.
- [2] a) C. J. Giffney, C. J. O'Connor, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 307–314; b) L. M. Jackman, T. E. Kavanagh, R. C. Haddon, *Org. Magn. Reson.* **1969**, *1*, 109–123; c) Brown et al. konnten ebenfalls für stark verdrillte Amide zeigen, daß bei niedrigem pH-Wert ein Angriff von H₂O auf ein N-protoniertes Amid wahrscheinlich ist: Q.-P. Wang, A. J. Bennet, R. S. Brown, B. D. Santarsiero, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5757–5765, zit. Lit.
- [3] a) R. L. Stein, *Adv. Protein Chem.* **1993**, *44*, 1–24; b) J. T. Gerig, *Biopolymers* **1971**, *10*, 2435–2443; c) I. Z. Steinberg, W. F. Harrington, A. Berger, M. Sela, E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5263–5279.
- [4] R. S. Brown, A. J. Bennet, H. Slebocka-Tilk, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 481–488.
- [5] a) B. A. Kellogg, A. A. Neverov, A. M. Aman, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10829–10837; b) G. A. Dafforn, D. E. Kosland, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7246–7257.
- [6] Der pK_a-Wert des O-protonierten Amids liegt nahe bei 0, der des N-protonierten Amids etwa bei –7: A. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5645–5651.
- [7] Texter et al. überprüften 42 Proteine, deren Kristallstruktur mit hoher Auflösung bestimmt wurde, auf H-Brücken und fanden acht Beispiele mit stark basischen Resten (Lys, Arg, His) in einem Abstand bis zu 4 Å von einem Prolin-N-Atom, bei denen sich eine H-Brücke zu einem Amid-N-Atom bilden könnte: F. L. Texter, D. B. Spencer, R. Rosenstein, C. R. Matthews, *Biochemistry* **1992**, *31*, 5687–5691.
- [8] Kirby berichtete von ähnlichen 1,8-disubstituierten Naphthalinen, die die Hydrolyse von Acetalen und Enolethern durch intramolekularen Protonentransfer katalysieren: A. J. Kirby, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 290–296.
- [9] a) F. Hibbert, J. Emsley, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 255–379; b) R. W. Alder, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1215–1223; c) H. A. Staab, T. Saupe, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 895–909; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 865–879; d) die Originalpublikation, in der die außergewöhnlichen Eigenschaften von **2** beschrieben werden: R. W. Alder, P. S. Bowman, W. R. S. Steele, D. R. Winterman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 723–724.
- [10] Für Details siehe Hintergrundinformationen.
- [11] Das Ausmaß der Tieffeldverschiebung eines Protonensignals als Folge einer H-Brückebildung steht in Beziehung zur Stärke der H-Brücke: J. Emsley, *J. Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 91–125. In **1a**-H⁺ konnte zwischen dem N-H-Proton und den Methylenprotonen der Dimethylaminogruppe keine Kopplung beobachtet werden, was für den protonierten Protonenschwamm **2** schon mehrfach berichtet wurde.^[9]
- [12] Daß die Signale für das *cis*- und das *trans*-Isomer nach Protonierung koaleszieren, ist in Einklang mit früheren Arbeiten, die eine Herabsetzung der Energiebarriere für die Rotation um die C-N-Bindung vorhersagen für den Fall, daß das Amid über das N-Atom an eine Lewis-Säure koordiniert ist. Siehe z.B.: a) C. Cox, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10660–10668; b) C. Cox, V. G. Young, Jr., T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2307–2308; c) C. Cox, D. Ferraris, N. N. Murthy, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5332–5333.
- [13] a) G. A. Olah, A. M. White, D. H. O'Brien, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 561–591; b) die Amid-I-Absorptionsbande entspricht in erster Linie einer C=O-Streckschwingung, deren Frequenz man in Beziehung zur C=O-Bindungslänge setzen konnte: A. J. Bennet, V. Somayaji, R. S. Brown, B. D. Santarsiero, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7563–7571.
- [14] a) Kristallstrukturanalyse von **1b**-H⁺: Die Elementarzelle enthält zwei Moleküle **1b**-H⁺, zwei Triflat-Gegenionen und ein Molekül Wasser. Gelbe Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse von **1b**-H⁺ erhielt man durch langsames Eindiffundieren von Et₂O in eine Lösung von **1b**-H⁺ in Aceton. C₂₁H₂₁F₄N₂O_{4,50}S, M_r=481.46, Kristallabmessungen 0.30 × 0.26 × 0.21 mm, triklin, Raumgruppe P $\bar{1}$, a=12.5179(2), b=12.9868(1), c=14.3698(2) Å, α =87.722(1), β =66.638(1), γ =89.306(1) $^\circ$, V=2142.84(5) Å³, Z=4, $\rho_{\text{ber.}}$ =1.492 Mg m⁻³, F(000)=996, Siemens-SMART-CCD-Diffraktometer, Mo $K\alpha$ -Strahlung, λ =0.71073 Å, T=173(2) K, 10567 gemessene Reflexe, davon 7152 unabhängig. Strukturlösung mit Direkten Methoden, Differenz-Fouriersynthese, Volle-Matrix-kleinste-Quadrat-Verfeinerung gegen F² (SHELXTL-V5.0). R1=0.0704, wR2=0.1688 für 4744 Reflexe; die Wasserstoffatome an N1A und N1B wurden auf der Fourierdifferenz-

- karte lokalisiert und isotrop verfeinert, alle anderen H-Atome wurden auf ideale Positionen gesetzt und nach dem Reitermodell verfeinert; eines der Triflat-Anionen war aufgrund einer Schaukelbewegung stark fehlgeordnet. b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-104129 (**1b-H⁺**) und CCDC-104130 (**1b**) 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).
- [15] Die Definition einer „mäßig starken H-Brücke“ nach Jeffrey trifft für die meisten biologisch relevanten H-Brücken zu, z.B. für die bekanntere Art von H-Brücken bei Amiden, bei der das O-Atom der Acceptor ist: G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford, New York, **1997**, Kap. 2.
- [16] Kristallstrukturanalyse von **1b**:^[14b] Farblose Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse von **1b** erhielt man aus Et₂O durch langsames Verdampfen des Lösungsmittels. C₂₀H₁₉FN₂O, M_r = 322.37, Kristallabmessungen 0.33 × 0.24 × 0.20 mm, monoklin, Raumgruppe P2₁/c, a = 8.1527(2), b = 10.2495(3), c = 19.5690(6) Å, β = 90.305(1)°, V = 1635.18(8) Å³, Z = 4, ρ_{ber.} = 1.309 Mg m⁻³, F(000) = 680, Siemens-SMART-CCD-Diffraktometer, Mo_{Kα}-Strahlung, λ = 0.71073 Å, T = 173(2) K, 7755 gemessene Reflexe, davon 2819 unabhängig. Strukturlösung mit Direkten Methoden, Differenz-Fouriersynthese, Volle-Matrix-kleinste-Quadrate-Verfeinerung gegen F² (SHELXTL-V5.0). R1 = 0.0554, wR2 = 0.1196 für 2063 Reflexe; alle Wasserstoffatome wurden auf ideale Positionen gesetzt und nach dem Reitermodell verfeinert; das Fluoratom war fehlgeordnet.
- [17] T. Ohwada, T. Achiwa, I. Okamoto, K. Shudo, K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 865–868.
- [18] Es wurden keine Umesterungsprodukte nachgewiesen, die einer Ringöffnung von THF zuzuordnen wären.
- [19] a) J. W. Keillor, A. A. Neverov, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4669–4673; b) J. W. Keillor, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7983–7989; c) J. W. Keillor, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5114–5116.
- [20] H.-H. Otto, T. Schirmeister, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 133–171.
- [21] Wir haben kürzlich gezeigt, daß der Protonenschwamm **1b-H⁺** in wäßriger Lösung eine intramolekulare katalysierte Amidisomerasierung eingeht: C. Cox, H. Wack, T. Lectka, unveröffentlichte Ergebnisse.

Entdeckung und Optimierung von Heterogenkatalysatoren durch kombinatorische Chemie**

Selim M. Senkan* und Sukru Ozturk

Festkörperkatalysatoren werden zur Herstellung sehr vieler Chemikalien und Brennstoffe verwendet und tragen dabei beträchtlich zu wirtschaftlichem Wohlstand und hohen Le-

[*] Prof. Dr. S. M. Senkan, S. Ozturk
University of California, Los Angeles
Department of Chemical Engineering
Los Angeles, CA 90095-1592 (USA)
Fax: (+1) 310-206-4107
E-mail: senkan@seas.ucla.edu

[**] Wir danken der Firma LCS für finanzielle Unterstützung und die Erlaubnis, firmeneigene Einrichtungen zu nutzen, sowie Scott Deskin, Kevin Krantz und Anna Ly für die Herstellung der Katalysatorkörper und die Hilfe bei der Durchführung des Screenings.

bensstandards bei.^[1] Darüber hinaus liefern Katalysatoren bedeutende Beiträge zur umweltfreundlichen Energienutzung, etwa in Form von Autoabgaskatalysatoren. Die Entwicklung neuer Katalysatoren ist allerdings ein schwieriger und kaum vorhersagbarer Versuch- und Irrtum-Prozeß. Katalysatoren werden traditionell mit mühsamen, zeitaufwendigen Methoden hergestellt, bei denen pro Arbeitsgang häufig nur ein Parameter verändert wird. Man charakterisiert sie, testet die katalytische Aktivität und modifiziert dann, um erneut zu charakterisieren und die Aktivität zu bestimmen. Diese Vorgänge werden wiederholt, bis keine Verbesserungen mehr angebracht sind. Solche Untersuchungen werden häufig unabhängig von mehreren Forschungsgruppen durchgeführt, so daß es schwierig ist, Katalysatoraktivitäten zu vergleichen. Diese Methode ist, obgleich zeitaufwendig, während vieler Jahrzehnte erfolgreich bei der Entwicklung etlicher Festkörperkatalysatoren verwendet worden.^[2] Allerdings gibt es noch große, unerforschte Bereiche bei binären, ternären, quaternären Feststoffen und solchen höherer Ordnung sowie anderen komplexen Metallverbindungen, die bessere Katalysatoreigenschaften aufweisen könnten. Konventionelle Verfahren sind für zeitsparende Synthesen und zum schnellen Screening dieser vielen verschiedenen Katalysatormaterialien eindeutig nicht geeignet. Daher werden neue Verfahren, mit denen die Katalysatorentwicklung und -optimierung beschleunigt sowie das Verständnis der Funktionsweise von Heterogenkatalysatoren schneller erlangt wird, bedeutende Einflüsse auf Katalyse und Ingenieurwissenschaften haben.

Die kombinatorische Chemie ist ein besonders interessantes Verfahren zur Entwicklung und Optimierung von Heterogenkatalysatoren. Dabei werden viele verschiedene chemische Verbindungen schnell synthetisiert und weiterverarbeitet, und die entstehenden Verbindungsbibliotheken können dann sehr schnell auf die gewünschten Eigenschaften hin durchsucht und zur Identifizierung geeigneter Leitverbindungen verwendet werden. Derzeit sind im wesentlichen zwei Methoden zur Herstellung von Feststoffbibliotheken bekannt: 1) Auf der Abscheidung von dünnen Filmen basierende Synthesen^[3–6] und 2) Synthesen in Lösung.^[7, 8] Diese Methoden wurden zur Entwicklung von supraleitenden,^[3] magnetoresistenten^[4] und lumineszenten^[5–7, 9] Materialien sowie elektrochemisch arbeitenden Katalysatoren verwendet.^[8]

Die Entdeckung von Heterogenkatalysatoren ist eine Herausforderung, da das Screening dieser Katalysatoren (anders als die Untersuchungen bezüglich Supraleitfähigkeit, Magnetoresistenz, elektrochemischer Aktivität und nicht-spezifischer Lumineszenz/Fluoreszenz, die unter Verwendung von Kontaktproben geprüft werden können) den eindeutigen Nachweis eines speziellen Moleküls, z.B. des Produktmoleküls, in der Nähe einer kleinen katalytisch aktiven Stelle erfordert. Bis heute sind drei Methoden des Katalysator-screenings beschrieben worden: 1) Optisches In-situ-Screening mit Infrarot(IR)-Thermographie^[10, 11] oder auf Säure-Base-Reaktionen beruhenden Fluoreszenzindikatoren.^[8] 2) Massenspektrometrische Analyse von Mikroproben.^[12] 3) In-situ-Resonanz-verstärkte-Multiphotonenionisations(REMPI)-Spektroskopie mit Mikroelektrodennachweis.^[13] Die optischen Methoden liefern zwar schnell Informationen über die Katalysatoraktivitäten, sind aber wenig aufschlußreich, was