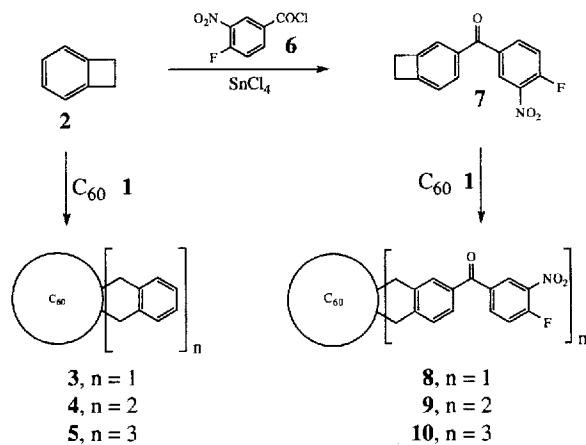


Buckminsterfulleren-Addukte von *ortho*-Chinodimethanen **

Andreas Gügel, Alexander Kraus,
Jochen Spickermann, Pavel Belik und Klaus Müllen *

Kovalent gebundene Fulleren-Addukte lassen sich durch Umsetzung des Fullerenes C₆₀ **1** mit Arinen^[1], Carbenen^[2] oder metallorganischen Reagentien^[3] synthetisieren. Als besonders vorteilhaft erweist sich die von uns beschriebene Diels-Alder-Reaktion von **1** mit *o*-Chinodimethan, bei der die gut löslichen und thermisch sehr stabilen Cycloaddukte **3**^[6], **4**^[6] und **5**^[6] entstehen. Es lag nun nahe, durch Verwendung von funktionalisierten *o*-Chinodimethanen modifizierte Fullerenen zu gewinnen, welche durch nachgeschaltete nucleophile aromatische Substitution ein breites Spektrum von stabilen Fulleren-Addukten zugänglich machen. Damit wird es in einfacher Weise möglich, C₆₀ **1** über Brückengruppen mit chromophoren, elektrophoren oder ionophoren Einheiten zu verknüpfen.

Funktionalisierte Derivate von *o*-Chinodimethan^[4] lassen sich unter Reaktionsbedingungen, die von **1** toleriert werden, durch Thermolyse entsprechender Derivate von 3-Isochromanon^[5], 1,2-Dihydrocyclobutabenzol **2** oder 1,3-Dihydrobenzo[c]thiophen-2,2-dioxid^[5] gewinnen. Die Thermolyse ist somit eine gute Alternative zur Iodid-induzierten Brom-Eliminierung aus 1,2-Bis(brommethyl)benzol-Derivaten^[6].



Wird C₆₀ **1** mit 1.5 Äquivalenten unsubstituiertem **2**, welches über Flash-Vakuum-Pyrolyse von 2-Methylbenzylchlorid zugänglich ist^[7], in siedendem 1,2,4-Trichlorbenzol 8 h umgesetzt, so entstehen das Monoaddukt **3** (70 %), das Bisaddukt **4** (27 %), jeweils bezogen auf umgesetztes C₆₀, sowie Spuren des Trisaddukts **5**. Etwa 10 % nicht umgesetztes C₆₀ werden zurückgewonnen. Die Trennung der Buckminsterfulleren-Addukte **3–5** gelingt durch Chromatographie an Polystyrolgel unter Verwendung von Toluol oder Chloroform als Eluenten^[5]. Die Regioisomere von **4** und **5** sind auf diesem Wege jedoch nicht zu trennen.

Verbindung **2** lässt sich durch Friedel-Crafts-Reaktion mit dem leicht zugänglichen Carbonsäurechlorid **6**^[8] (Zinntetrachlorid als Katalysator und Lösungsmittel) in **7** überführen. Die

Umsetzung von **7** mit **1** liefert in quantitativer Ausbeute (bezogen auf umgesetztes C₆₀) ein Gemisch von Mono- **8** und Bisaddukt **9** sowie Spuren des Trisaddukts **10**. Die [4 + 2]-Cycloaddition erfolgt ausschließlich unter Beteiligung der 6-6-Bindungen, ohne daß es zu nachträglichen Ringöffnungen kommt (Abb. 1). Die Produkte werden durch Chromatographie an Polystyrolgel mit Chloroform als mobiler Phase getrennt. Die sehr gute Löslichkeit der Addukte in Chloroform (ca. 20 mg mL⁻¹) sowie die gute Peakseparation erlauben die Trennung von bis zu 30 g Rohmaterial in 24 h auf einer 20 × 600 mm – 100 Å-Polystyrolgelsäule. Alle Addukte **8–10** sind thermisch sehr stabil, wie durch die thermogravimetrische Analyse von **9** untermauert wird. Eine Zersetzung findet erst oberhalb von 400 °C statt. Durch Feld-Desorptions-Massenspektrometrie läßt sich **8** nahezu unfragmentiert detektieren.

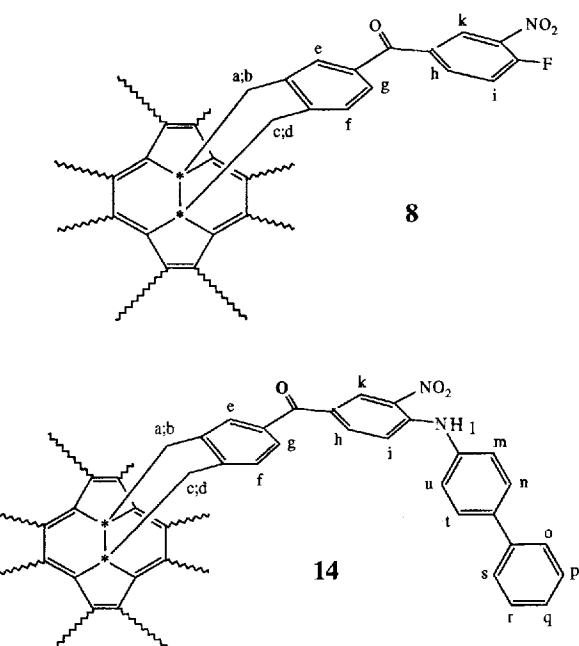


Abb. 1. Ausschnitte aus **8** und **14** mit den Protonen a-k bzw. a-u.

Die starke Aktivierung des Fluor-substituierten Phenylrings durch die Nitro- und Ketogruppe ermöglicht eine nucleophile aromatische Substitution an den Addukten **8–10** in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten^[9]. Dabei reagieren die stark nucleophilen aliphatischen Amine wie 7,16-Diaza-[18]krone-6 **11** oder 1,6-Bis(methylamino)hexan **12** bereits bei Raumtemperatur binnen weniger Minuten mit **8**, während die weniger nucleophilen aromatischen Amine wie 4-Aminobiphenyl **13** deutlich längere Reaktionszeiten benötigen. Die gebildeten Mono- oder Bis-Fullerenaddukte **14** und **16** bzw. **15** sind wie das Edukt **8** stabil. Sie lassen sich ebenfalls leicht über Polystyrolgel chromatographisch von den Edukten abtrennen. Die Reaktion von **8** mit **11** verläuft kinetisch sehr ungewöhnlich. Im Gegensatz zur Reaktion von **12** mit **8** entsteht das Bis-Substitutionsprodukt **15** auch dann nahezu ausschließlich, wenn das Diamin **11** in 100fachem Überschuß vorgelegt und **8** sehr langsam zugegeben wird. Das Mono-Substitutionsprodukt von **11** entsteht dagegen immer nur in Spuren. Neben den beschriebenen Verbindungen wurden noch zahlreiche andere aromatische Amine wie z.B. 4-Aminoazobenzol **17** und 4,4'-Diaminobiphenyl **18** mit **8** unter Entstehung der Addukte **19** und **20** umgesetzt.

Der von uns gewählten Funktionalisierungsmethode werden durch die elektronischen Eigenschaften von C₆₀ **1** Grenzen ge-

[*] Prof. Dr. K. Müllen, Dipl.-Chem. A. Gügel, Dipl.-Chem. A. Kraus, Dipl.-Chem. J. Spickermann, Dipl.-Chem. P. Belik
Max-Planck-Institut für Polymerforschung
Ackermannweg 10, D-55128 Mainz
Telefax: Int. + 6131/379 350

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (Förderzeichen 13N6076) gefördert.

setzt. So ergibt die Reaktion von **8** mit 1,3-Benzoldithiol nicht das erwartete Substitutionsprodukt, sondern führt durch oxidative Kupplung zu Oligophenylendisulfiden (C_{60} und seine Derivate sind schwache Oxidationsmittel). Die Umsetzung von 4-

bedeutsam, den Elektronenacceptor C_{60} mit Elektronendonoren zu verknüpfen, da sich dann Substrate für die Untersuchung von Elektronen- und Energietransfer-Prozessen ergeben. In **15** sind zwei C_{60} -Einheiten durch einen Ionophor verbunden. Weiterhin eignen sich die Mono- und Bisaddukte **8** und **9** aufgrund ihrer Funktionalisierung dazu, C_{60} als aktive Einheit in Seiten- und Hauptkettenpolymere einzubauen.

Experimentelles

*Umsetzung von **I** mit **7**:* C_{60} **1** und 1.5 Äquivalente **7** werden in 1,2,4-Trichlorbenzol (1 mL pro 6 mg) 1 h unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbt. Der Ansatz wird bei 100 °C 10⁻² Torr zur Trockene eingegangen, der braune Feststoff in Chloroform aufgenommen und die braune Lösung durch einen 0.25 µm-Teflon-Membran-Filter filtriert. Nach der Chromatographie über Polystyrolgel werden die Fraktionen mit Methanol ausgefällt und der braune Feststoff 4 h bei 100 °C und 10⁻² Torr getrocknet. Die Addukte **8–10** wurden üblicherweise in einem Maßstab von ca. 1–2 g dargestellt. Die Ausbeute an **8** beträgt 65%, an **9** 31% (jeweils bezogen auf umgesetztes C_{60}). Etwa 10% C_{60} (bezogen auf eingesetztes C_{60}) können zurückgewonnen werden. **10** entsteht in Spuren.

UV/VIS: Das UV/VIS-Spektrum aller beschriebenen Verbindungen ähnelt dem von C_{60} . Monoaddukte zeigen eine charakteristische Absorptionsbande bei 435 nm; bei den höheren Addukten fehlt sie. **15** zeigt eine zusätzliche schwache Absorptionsbande bei 701 nm.

MS (FD) (Molekülpunktspektren, *m/z*): **8**: 720 (1⁺, 30%), 991.1 (**8**, M^+ , 100%), 1262 (**9**, 10%); **9**: 720 (1⁺, 30%), 991 (8⁺, 7%), 1262.2 (**9**, M^+ , 100%); **10**: 1262 (9⁺, 10%), 1536 (10, M^+ , 100%); **14**: 570.2 (**14**, M^{2+} , 15%), 720 (1⁺, 5%), 1139.6 (**14**, M^+ , 100%).

¹H-NMR (δ -Werte, 500 MHz, $C_6D_2Cl_4$, 28 °C; zu **8** und **14** siehe Abb. 1): **8**: arom. H: 7.45 (t, 1H, 9 und 10 Hz, *i*), 7.8 (d, 1H, 8 Hz, *f*), 7.89 (d, 1H, 8 Hz, *g*), 8.04 (s, 1H, *e*), 8.18 (m, 1H, *h*), 8.53 (dd, 1H, 2 und 7 Hz, *k*); benzyl. H: 4.48 (b, 2H, *H*), 4.81 (b, 2H). **14**: N-H: 9.85 (s, 1H); arom. H: 7.3–7.43 (m, 6H, *i*, *o*, *p*, *q*, *r*, *s*), 7.57 (d, 2H, 7 Hz, *m*, *u*), 7.65 (d, 2H, 8 Hz, *n*, *t*), 7.78 (d, 1H, 8 Hz, *f*), 7.89 (dd, 1H, 2 und 8 Hz, *g*), 7.98 (dd, 1H, 2 und 8 Hz, *h*), 8.02 (s, 1H, *e*), 8.75 (d, 1H, 2 Hz, *k*); benzyl. H: 4.48 (b, 2H), 4.82 (b, 2H). **15**: arom. H: 7.26 (d, 1H, 9 Hz), 7.76 (d, 1H, 8 Hz), 7.87 (d, 1H, 8 Hz), 7.96 (dd, 1H, 2 und 9 Hz), 8.0 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, 2 Hz); benzyl. H: 4.46 (b, 2H), 4.80 (b, 2H); aliph. H: 3.54 (b, 8H, $O-CH_2$), 3.66 (b, 4H, $N-CH_2$). **16**: N-H: 4.07 (m, 1H); arom. H: 7.05 (d, 2H, 9 Hz), 7.81 (d, 1H, 7.5 Hz), 8.05 (dd, 1H, 2 und 9 Hz), 8.09 (b, 2H), 8.36 (d, 1H, 2 Hz); benzyl. H: 4.55 (b, 2H), 4.89 (b, 2H); aliph. H: 0.93 (b, 8H, CH_2), 2.34 (d, 3H, $N-CH_3$, 9 Hz), 2.94 (b, 3H, $N-CH_2$), 3.65 (s, 3H, $N-CH_3$), 4.23 (t, 2H, $N-CH_2$, 5 Hz).

¹³C-NMR (δ -Werte, 125 MHz, $C_6D_2Cl_4$, 28 °C): * bedeutet: mehrere Signale überlagert. **8**: CO: 195.90; quart. nicht-aliph. C: 136.75, 137.5, 137.52, 138.69, 141.06, 142.20, 143.20* (b), 144.69* (b), 145.11* (b), 145.17, 145.19, 145.64, 146.16* (b), 147.42, 147.72, 147.75, 148.52* (b), 149.32, 149.53, 149.55, 150.75, 150.77; quart. arom. C: 119.4, 119.65, 126.65; arom. CH: 122.08, 122.25, 128.49, 131.23, 131.40, 131.60, 132.23, 132.29, 132.83 (b), 133.06, 140.10, 140.18; quart. aliph. C_{60} : 68.51, 68.56; aliph. C: 47.97, 48.19. **14**: CO: 196.37; quart. nicht-aliph. C: 139.61, 139.99, 141.06, 141.80, 142.77, 142.86, 143.24* (b), 144.66* (b), 145.11, 145.21, 145.25, 145.61, 146.16* (b), 146.27, 147.72, 147.77, 148.51, 149.01, 149.29* (b), 149.54* (b), 150.73, 150.76; quart. arom. C: 129.75, 134.96; arom. CH: 119.3, 128.42, 128.49, 130.11, 130.88, 131.4, 131.7, 132.12, 132.23, 132.65, 133.62, 139.87; quart. aliph. C_{60} : 68.63, 68.68; aliph. C: 48.04, 48.01.

Chromatographie [10]: Elutionspumpe: Masterpumpe: M 305 mit Pumpenkopf 25 SC; Injektionspumpe: M 306 mit Pumpenkopf 25 SC; Detektor: UV-DAD-Detektor L-3000 mit präparativer Durchflusssäule (Lichtweg: 0.1 mm) und DAD-Manager Software; Fraktionssammler: 201 C; Säule: 20 × 600 mm gefüllt mit Polystyrolgel (5 µm, 100 Å); Injektionsmenge: 2–6 mL einer gesättigten Lösung der Addukte in der mobilen Phase; mobile Phase: 7 mL min⁻¹ $CHCl_3$; Retentionsvolumina (Injektion: 1 mL einer gesättigten Lösung) für alle beschriebenen Verbindungen: **1**: 129.3 mL; **3**: 112.9 mL; **4**: 105.7 mL; **5**: 101.1 mL; **8**: 100.5 mL; **9**: 89.4 mL; **10**: 84.1 mL; **14**: 92.9 mL; Mono-Substitutionsprodukt von **11**: 91.4 mL; **15**: 85.9 mL.

Eingegangen am 25. August 1993 [Z 6268]

- [1] S. H. Hoke, J. Molstad, D. Dilettato, M. J. Jay, D. Carlson, B. Kahr, R. G. Cooks, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5069–5071; J. Spickermann, Diplomarbeit, **1993**, Universität Mainz.
- [2] 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; T. Suzuki, Q. Li, K. C. Khemani, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7300–7301; F. Wudl, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 157–161; S. Shi, K. C. Khemani, Q. „Chan“ Li, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10656–10657.
- [3] A. L. Balch, V. J. Catalano, J. W. Lee, M. M. Olmsted, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5455–5457; J. M. Hawkins, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 150–156; A. Hirsch, A. Soi, H. R. Karfunkel, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 808–810; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 766–768.
- [4] a) Übersichten über *o*-Chinodimethane: J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 113–138; b) *o*-Chinodimethane und ihre Anwendung: J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 139–158.

trahedron **1987**, *43*, 2873–2889; P. G. Sammes, *ibid.* **1976**, *32*, 405–422; K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 525–541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539–556; J. J. McCullough, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 270–276; b) o-Chinodimethane aus 1,2-Dihydrocyclobutabenzol-Derivaten: T. A. Upshaw, J. K. Stille, J. P. Droske, *Macromolecules* **1991**, *24*, 2143–2150; R. P. Thummel, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 70–76; I. L. Klundt, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 471–486; c) o-Chinodimethane aus 1,3-Dihydrobenzo[c]thiophen-2,2-dioxid-Derivaten: W. Oppolzer, D. A. Roberts, T. G. C. Bird, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2017–2021; W. Oppolzer, D. A. Roberts, *ibid.* **1980**, *63*, 1703–1705; K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1463–1470; d) o-Chinodimethane aus 3-Isochromanone-Derivaten: R. J. Spangler, B. G. Beckmann, J. H. Kim, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2989–2996.

[5] Durch Umsetzung von C₆₀ mit 3-Isochromanon und dessen kernsubstituierten Derivaten sowie mit 1,3-Dihydrobenzo[c]thiophen-2,2-dioxid und dessen Derivaten wurden von uns zahlreiche andere Buckminsterfulleren-Addukte in durchweg guter Ausbeute dargestellt und voneinander getrennt: A. Gügel, K. Müllen, *Chromatographia* **1993**, *37*, 387–391.

[6] P. Belik, A. Gügel, J. Spickermann, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 95–97; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *105*, 78–80; ähnliche Umsetzungen: Y. Rubin, S. I. Khan, D. I. Freedberg, C. J. Yeretzian, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 344–345; S. I. Khan, A. M. Oliver, M. N. Paddon-Row, Y. Rubin, *ibid.* **1993**, *115*, 4919–4920.

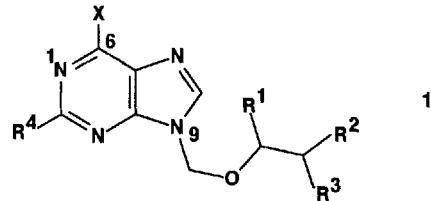
[7] K. A. Walker, L. J. Markoski, J. S. Moore, *Synthesis* **1992**, 1265–1268.

[8] 6 ist durch Umsetzung der kommerziell erhältlichen Carbonsäure (Aldrich-Chemie) mit Thionylchlorid unter Rückfluß erhältlich.

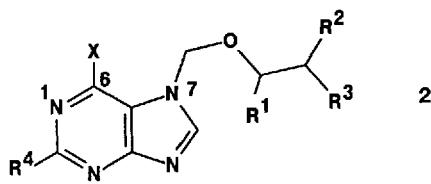
[9] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1985**, 576–607.

[10] Trennung von Fullerenen: A. Gügel, M. Becker, D. Hammel, L. Mindach, J. Räder, T. Simon, M. Wagner, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 666–667; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 644–645; A. Gügel, K. Müllen, *J. Chromatogr.* **1993**, *628*, 23–29.

dem acyclischen Rest hingearbeitet, da die natürlichen Purinnucleoside an N9 substituiert sind, und man stillschweigend davon ausging, daß die entsprechenden N7-Regioisomere keine antivirale Wirkung zeigen würden. Diese Annahme traf für die wenigen bislang isolierten und charakterisierten N7-substituierten Purine auch durchaus zu^[7]. Im folgenden berichten wir über einen regioselektiven Zugang zu an N7 acyclisch substituierten Purinnucleosid-Analoga und über die antivirale Aktivität einer Verbindung dieser neuen Wirkstoffklasse.



X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1a [1]	OH	H	H	NH ₂
1b [2]	OH	CH ₂ OH	H	NH ₂
1c [3]	OH	H	OH	CH ₂ OH
1d	OH	CH ₂ O <i>i</i> Pr	H	O <i>i</i> Pr
1e [16]	H	CH ₂ O <i>i</i> Pr	H	O <i>i</i> Pr
1f [7b]	NH ₂	CH ₂ OH	H	OH
1g [14]	H	H	H	OH
1h [7b]	H	CH ₂ OH	H	OH



X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2a	OH	CH ₂ O <i>i</i> Pr	H	O <i>i</i> Pr
2b	Cl	CH ₂ O <i>i</i> Pr	H	O <i>i</i> Pr
2c	Cl	CH ₂ O <i>i</i> Pr	H	OCH ₂ Ph
2d	Cl	CH ₂ OCH ₂ Ph	H	OCH ₂ Ph
2e	Cl	CH ₂ OEt	H	OEt
2f	Cl	H	OCH ₂ Ph	CH ₂ O <i>i</i> Pr
2g	Cl	H	O <i>i</i> Pr	H
2h	H	CH ₂ O <i>i</i> Pr	H	O <i>i</i> Pr
2i	H	CH ₂ O <i>i</i> Pr	H	O <i>i</i> Pr
2k	H	CH ₂ OH	H	OH
2l	H	CH ₂ OH	H	OH
2m [7b]	OH	CH ₂ OH	H	OH

Carboacyclisch substituierte Guanine, bei denen das Sauerstoffatom der C1'-O-C4'-C5'-Kette an N7 durch eine Methylenegruppe ersetzt ist, lassen sich mäßig regioselektiv herstellen^[8]. Dieser Syntheseweg ist jedoch nicht auf an N7 acyclisch substituierte Purinnucleoside übertragbar. Hingegen ist eine regioselektive Herstellung des N7-Isomers von Guanosin bekannt; dabei wird persilyliertes *N*²-Acetylguanin mit Tetra-*O*-acetyl-β-D-ribofuranose in Acetonitril bei Raumtemperatur mit einem 5fachen molaren Überschuß an Zinntrichlorid bei Raumtemperatur umgesetzt^[9].

Als erstes versuchten wir unter analogen Reaktionsbedingungen persilyliertes *N*²-Acetylguanin mit 1,3-Diisopropoxy-2-methylthiomethoxypropan oder mit 2-Acetoxymethoxy-1,3-diisopropoxypropan 3^[10] umzusetzen. Dabei entstand in guter

Regioselektive Synthese und antivirale Wirksamkeit von an N7 acyclisch substituierten Purinnucleosid-Analoga **

Gerhard Jähne*, Herbert Kroha, Armin Müller, Matthias Helsberg, Irvin Winkler, Gerhard Gross und Thomas Scholl

Die klassischen antivirale aktiven Purinnucleosid-Analoga wie 9-[2-Hydroxyethoxy]methylguanin (Aciclovir, ACV) **1a**^[1], 9-[1,3-Dihydroxy-2-propoxy]methylguanin (Ganciclovir, GCV) **1b**^[2] und 9-[2,3-Dihydroxy-1-propoxy]methylguanin **1c**^[3], haben anstelle des D-Ribofuranoseres von Guanosin acyclische Seitenketten an der N9-Position des natürlichen Heterocyclus Guanin gebunden: eine C1'-O-C4'-C5'-Kette^[***] im Falle von **1a** oder eine verzweigte C1'-O-C4'-(C5',C3')-Kette^[***] im Falle von **1b**. Die Guaninderivate **1a**, **b** haben große Bedeutung in der Chemotherapie von Herpesvirus-Erkrankungen mit dem Herpes-simplex-Virus-1 (HSV-1), Herpes-simplex-Virus-2 (HSV-2), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und dem humanen Cytomegalo-Virus erlangt^[4].

Seit der Entdeckung der selektiven antiherpetischen Wirkung von **1a**^[5] sind eine Vielzahl von Purin- und Pyrimidinnucleosid-Analoga beschrieben worden^[6]. Dabei hat man bei Synthesen von acyclischen Purinnucleosiden immer auf eine möglichst hohe N9-Regioselektivität bei der Kupplung des Heterocyclus mit

[*] Dr. G. Jähne, H. Kroha, A. Müller, Dr. M. Helsberg, Dr. I. Winkler
Hoechst AG, SGE Antivirale-Forschung, G 838
D-65926 Frankfurt am Main
Telefax: Int. + 69/305-331 399

Dr. G. Gross, Dr. T. Scholl
Hoechst AG, Radiochemisches Labor

[**] Dr. H.-W. Fehlhaber, Dr. H. Kogler und M. Weber, Hoechst AG, Allgemeine Pharma-Forschung, Analytisches Labor, danken wir für die Messung der ¹H-, ¹³C-NMR- und Massenspektren der neuen Verbindungen.

[***] Die Positionsangaben beziehen sich auf Ribofuranose.