

# Reversible Templataktivierung äquatorialer Doppelbindungen des $C_{60}$ -Gerüsts: regioselektive Direktsynthese, Struktur und aromatische Eigenschaften von $T_h$ - $C_{60}(\text{COOEt})_{12}$ \*\*

Iris Lamparth, Cäcilia Maichle-Mössmer und Andreas Hirsch\*

Mehrfachadditionen an das  $C_{60}$ -Gerüst sind bemerkenswert regioselektiv<sup>[1, 2]</sup>; durch sukzessive Cyclopropanierung äquatorialer (*e*) 6-6-Doppelbindungen entsteht das  $T_h$ -symmetrische Hexaaddukt  $C_{60}(\text{COOEt})_{12}$ <sup>[12, 31]</sup>. Der bevorzugte Angriff von 6-6-Doppelbindungen, die sich in *e*-Positionen (Abb. 1) zu bereits gebundenen Addenden befinden, läßt sich mit einer kombinierten Betrachtung der thermodynamischen Stabilität der jeweiligen Regioisomere und der erhöhten Koeffizienten von Grenzorbitalen an den *e*-Positionen der betreffenden Vorläufermoleküle erklären<sup>[2]</sup>. Hexaaddukte mit analogen Additions-

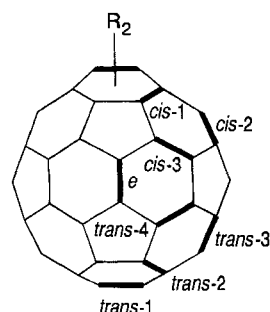
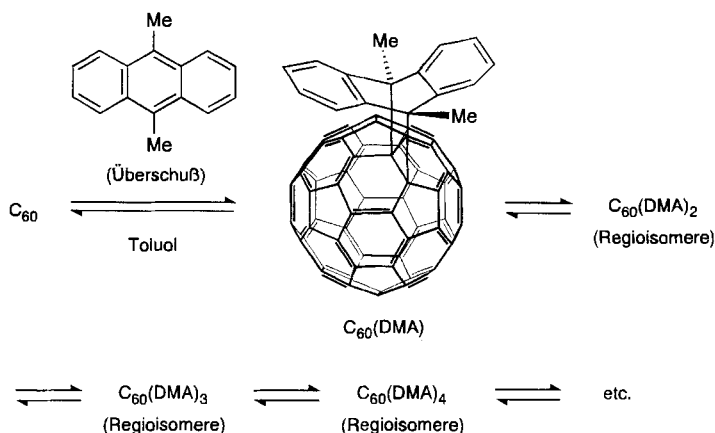


Abb. 1. Positionsbeziehungen der verschiedenen Doppelbindungen in einem  $C_{60}$ -Monoaddukt relativ zu der 6-6-Bindung, die den ersten Addenden  $R_2$  (z.B. Methyl) trägt.

mustern wurden inzwischen auch von Diederich et al.<sup>[4]</sup> durch Spacer-kontrollierte Funktionalisierung sowie von Kräutler et al.<sup>[5]</sup> durch sechsfache  $[4 + 2]$ -Cycloaddition dargestellt. Die leichte Zugänglichkeit von stabilen, hochsymmetrischen und weiter funktionalisierbaren  $C_{60}$ -Mehrfachaddukten in hohen Ausbeuten spielt zum Beispiel für materialwissenschaftliche oder biologische Anwendungen von Fullerenderivaten eine sehr wichtige Rolle und ist immer noch eine der großen präparativen Herausforderungen innerhalb der Fullerenchemie. Wir berichten nun erstmalig über ein neues und sehr einfaches Konzept einer templatgesteuerten Aktivierung des  $C_{60}$ -Gerüsts, was eine Direktsynthese von **1** mit einer sehr hohen Regioselektivität und Ausbeuten bis zu fast 50% ermöglicht, sowie über die Struktur von **1** im Kristall und dem gegenüber  $C_{60}$  erhöhten aromatischen Charakter. Darüber hinaus zeigen wir, daß sich die stabile Verbindung **1** quantitativ in die entsprechende Hexamalonensäure **2** überführen läßt, was für weitere Modifizierungen in den Seitenketten von großer Bedeutung ist.

Die Regioselektivität von Angriffen an *e*-Doppelbindungen wird durch eine wachsende Zahl von bereits in *e*-Positionen gebundenen Gruppen beträchtlich gesteigert, was zum Beispiel in den zusätzlich erhöhten Orbitalkoeffizienten sowohl der LUMOs als auch der HOMOs in den betreffenden Positionen begründet ist<sup>[2]</sup>. Verläuft die Adduktbildung reversibel, dann gewinnt neben der kinetischen auch die thermodynamische Kontrolle<sup>[6]</sup> der Additionen zunehmend an Bedeutung. Im Gleichgewicht werden bevorzugt Addukte mit unvollständig

oktaedrischen Additionsmustern vorliegen, die dann als Template oder Matrizen für weitere, auch irreversible *e*-Additionen oder Addendenaustauschreaktionen, zur Verfügung stehen können. Auf der Suche nach geeigneten Platzzwischenstufen haben wir nun gefunden, daß die Reaktion von  $C_{60}$  mit Dimethylantracen (DMA) schon bei Raumtemperatur reversibel verläuft. Die Zugabe von DMA zu einer toluolischen  $C_{60}$ -Lösung führt zu einer langsamen Farbveränderung von lila nach kastanienbraun, wobei sich die entsprechenden Diels-Alder-Addukte  $C_{60}(\text{DMA})_n$  bilden (Schema 1). Die Verteilung der jeweiligen



Schema 1.

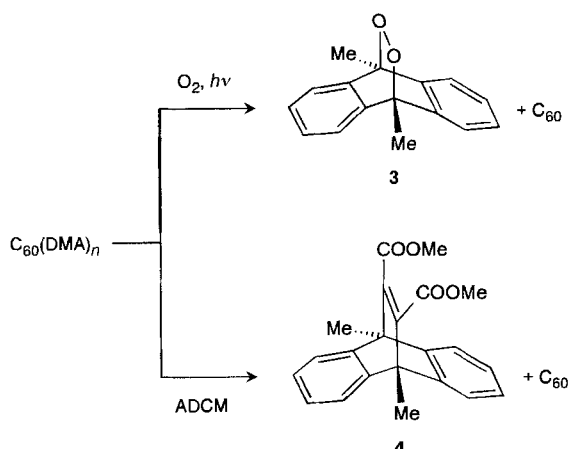
Addukte im Gleichgewicht in Abhängigkeit von der Konzentration an DMA haben wir quantitativ mit HPLC untersucht. Die Peaks in den Elugrammen lassen sich anhand der UV/Vis-Spektren der betreffenden Addukte<sup>[1, 2]</sup> mit simultan aufgenommenen Dioden-Array-Scans zuordnen. Dabei zeigt sich, daß mit zunehmender Konzentration an DMA das Gleichgewicht in Richtung der höheren Addukte verschoben wird. Während bei Zugabe von nur 1 Äquiv. DMA als Hauptkomponenten freies  $C_{60}$  (40%) und Monoaddukt  $C_{60}(\text{DMA})$  (48%) neben Spuren von  $C_{60}(\text{DMA})_2$  (7%) vorliegen, verschiebt sich das Gleichgewicht zum Beispiel bei Zugabe von 10 Äquiv. DMA in Richtung der höheren Addukte  $C_{60}(\text{DMA})_2$  (52%) und  $C_{60}(\text{DMA})_3$  (24%), und es ist kein freies  $C_{60}$  mehr detektierbar. Die entsprechenden Addukte  $C_{60}(\text{DMA})_n$  liegen als Mischungen von Regioisomeren vor, wobei zum Beispiel im Fall von  $C_{60}(\text{DMA})_3$  das  $C_3$ -symmetrische *e,e,e*-Isomer bei weitem überwiegt, wie die UV/Vis-Spektren zeigen. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur werden die entsprechenden Gleichgewichte in Richtung freies  $C_{60}$  verschoben. DMA läßt sich aus dem Gleichgewicht durch Reaktion mit Sauerstoff bei Laborlicht oder mit Acetylendicarbonsäuredimethylester unter Bildung der entsprechenden Cycloaddukte **3** und **4** und von freiem  $C_{60}$  entfernen (Schema 2). Die leichte Bildung des Endoperoxids **3** wird vermutlich durch die Fähigkeit von  $C_{60}$  und  $C_{60}$ -Derivaten begünstigt, als sehr effektive Singulett-Sauerstoffsensibilisatoren<sup>[7]</sup> zu wirken.

Die Synthese von **1** durch sukzessive Cyclopropanierung<sup>[1, 2, 8]</sup> von  $C_{60}$  mit Brommalonsäurediethylester und NaH ohne Templataktivierung verläuft unter Aufarbeitung aller Zwischenprodukte in einer Gesamtausbeute von nur 0.2%. Dagegen erhält man nach Templataktivierung mit 10 Äquiv. DMA und unter Verwendung von DBU als Base in einem Schritt (8 Äquiv. Brommalonsäurediethylester) **1** als einziges regioisomeres Hexaaddukt in einer Ausbeute von 37% (HPLC), was einer Erhöhung um den Faktor 120 entspricht (Schema 3).

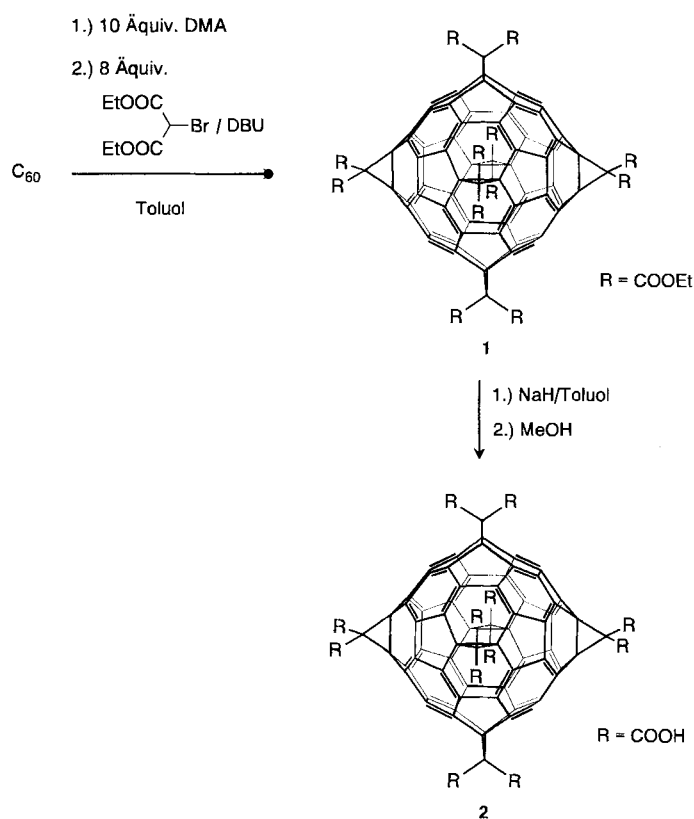
[\*] Prof. Dr. A. Hirsch, I. Lamparth  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76131 Karlsruhe  
Telefax: Int. + 0721/698 305  
E-mail: hirsch@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

Dr. C. Maichle-Mössmer  
Institut für Anorganische Chemie der Universität Tübingen

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT), der Hoechst AG und der Dr.-Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung GmbH gefördert.



Schema 2. ADCM = Acetylendicarbonsäuredimethylester.



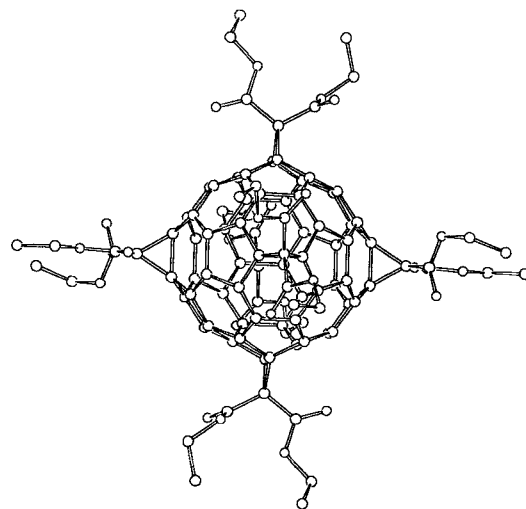
Schema 3.

Daneben liegt noch ein beträchtlicher Anteil an  $C_{2v}$ - $C_{65}(\text{COOEt})_{10}$ <sup>[2]</sup> und  $C_s$ - $C_{64}(\text{COOEt})_8$ <sup>[2]</sup> mit unvollständig oktaedrischen Additionsmustern vor, aus denen sich durch anschließende Cyclopropanierung weitere 11 % **1** gewinnen lassen (Gesamtausbeute 48 %). Für die Isolierung von **1** aus dem Reaktionsgemisch kann eine einfache Flash-Chromatographie und eine sich anschließende Umkristallisation aus  $\text{CHCl}_3$ /Brombenzol (1:1) herangezogen werden, wodurch der Hauptanteil an freiem DMA wieder zurückgewonnen wird. Man erhält auf diese Weise hellgelbe rhombische Kristalle von **1** in einer Gesamtausbeute von 23 %, bezogen auf eingesetztes  $\text{C}_{60}$ .

Die direkte Reaktion von  $\text{C}_{60}$  mit 8 Äquiv. Brommalonsäurediethylester/DBU ohne Templataktivierung verläuft wesentlich weniger regioselektiv und in deutlich geringeren Ausbeuten an **1** (14 %). Dabei entsteht ein beträchtlicher Anteil an

$\text{C}_{65}(\text{COOEt})_{10}$  mit „falschem“, nicht oktaedrischem Additionsmuster und an  $\text{C}_{67}(\text{COOEt})_{14}$  als  $C_1$ -symmetrisches Regioisomer, welches nicht aus **1** entstanden ist<sup>[9]</sup>. Ohne Templataktivierung läuft die sukzessive Cyclopropanierung von  $\text{C}_{60}$  daher wesentlich ausgeprägter in anderen Reaktionskanälen ab. Dies ist auch verständlich, weil zum Beispiel der Schritt mit der vergleichsweise niedrigsten Regioselektivität ohne Templataktivierung die Bildung der Bisaddukte  $\text{C}_{62}(\text{COOEt})_4$  ist<sup>[11]</sup>. Dabei entsteht zwar von den acht denkbaren Regioisomeren das *e*-Regioisomer  $C_s$ - $\text{C}_{62}(\text{COOEt})_4$ , welches ein Vorläufermolekül von **1** ist, als Hauptprodukt (relative Ausbeute 38 %), jedoch beträgt der relative Anteil von fünf anderen Isomeren, aus denen **1** nicht gebildet werden kann, 60 %<sup>[10]</sup>. Der entscheidende Vorteil der Templataktivierung von  $\text{C}_{60}$  mit DMA liegt also darin, daß aufgrund der reversiblen Adduktbildung von vorne herein große Mengen an *e*- $\text{C}_{60}(\text{DMA})_2$  und *e,e,e*- $\text{C}_{60}(\text{DMA})_3$  vorliegen, aus welchen dann **1** mit sehr hoher Regioselektivität aufgebaut werden kann. Dazu kommt, daß sich zum Beispiel im Falle einer Cyclopropanierung von *e,e,e*- $\text{C}_{60}(\text{DMA})_3$  in einer Nicht-*e*-Position die DMA-Addenden wegen der leichten Reversibilität der Adduktbildung umgruppieren können und dabei wieder ein Isomer mit vollständig oktaedrischem Additionsmuster entstehen kann. Mit dieser Methode der Templataktivierung lassen sich auch gemischte Addukte mit oktaedrischem Additionsmuster in vergleichsweise hohen Ausbeuten aufbauen. So erhält man zum Beispiel durch Umsetzung des Monoadduktes  $\text{C}_{2v}$ - $\text{C}_{60}(\text{N}_2\text{C}_4\text{H}_8)$  **5**<sup>[11]</sup> („Fulleropiperazin“) mit Brommalonsäurediethylester/DBU (DBU = 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en) in Anwesenheit von DMA in zehnfachem Überschuß das gemischte Hexaaddukt **5**<sup>[12]</sup> in einer Ausbeute von 27 % (HPLC).

Aus  $\text{CHCl}_3$ /Brombenzol-Lösungen erhaltenes **1** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$  und enthält zwei Moleküle Brombenzol in der Elementarzelle<sup>[13]</sup>. Die Struktur im Kristall (Abb. 2) bestätigt die Ergebnisse von NMR-Untersuchungen<sup>[2]</sup> an **1** und zeigt, daß es sich bei den cyclopro-

Abb. 2. Struktur von **1** im Kristall. Die beiden Moleküle Brombenzol pro Elementarzelle sind der besseren Übersichtlichkeit halber nicht abgebildet.

panierten Bindungen von  $C_{60}$  tatsächlich um Einfachbindungen handelt ( $d = 1.59 \text{ \AA}$ ) und daher das Fullerenegerüst nicht geöffnet ist. Besonders bemerkenswert sind die Bindungsverhältnisse in dem verbleibenden  $\pi$ -Elektronensystem von **1**, bei dem es sich um einen neuen Typ eines Polycyclophans<sup>[2, 4, 5, 6]</sup> handelt (Abb. 3). Die für freies  $C_{60}$  charakteristische Bindungslängensalternanz<sup>[14]</sup> zwischen 6-6- und 5-6-Bindungen halbiert sich bei **1**

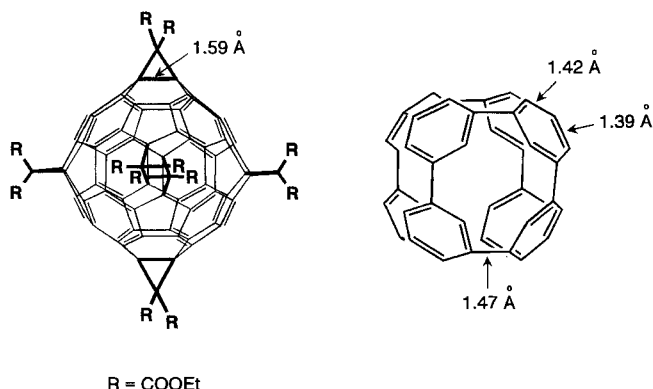


Abb. 3. Schematische Darstellungen von **1** mit ausgewählten Bindungslängen und dem verbleibenden benzoïden  $\pi$ -Elektronensystem.

auf etwa  $0.03 \text{ \AA}$ . Eine daraus resultierende Erhöhung des benzoïden Charakters macht sich auch in den optischen Eigenschaften der Verbindung **1** bemerkbar. Gegenüber den Lösungen von  $C_{60}$  (lila) oder auch denen der Addukte  $C_{61}(\text{COOEt})_2$  bis  $C_{65}(\text{COOEt})_{10}$  (rot bis orange) weisen die hellgelben Lösungen von **1** nur sehr schwache Absorptionen im sichtbaren Bereich des Spektrums auf ( $\epsilon_{\text{vis}} < 2400$ ). Das gemischte Addukt **5** hat analoge optische Eigenschaften. Interessanterweise ist  $C_{1-}C_{67}(\text{COOEt})_{14}$  wieder orange, da sich hier keine rein benzoïden Substrukturen innerhalb des  $C_{60}$ -Gerüsts bilden können. Der Hexamalon säureester  $C_{66}(\text{COOEt})_{12}$  **1** ist licht-, luft- und feuchtigkeitsunempfindlich. Dies ist eine sehr wichtige Voraussetzung für weitere Modifikationen in den Seitenketten sowie für mögliche praktische Anwendungen. In der Tat lässt sich **1** leicht und quantitativ durch Behandlung mit NaH und Methanol<sup>[15]</sup> in das entsprechende, sehr gut wasserlösliche Hexamalon säurederivat **2**<sup>[16]</sup> überführen (Schema 3). Diese Verbindung bietet ideale Voraussetzungen als Kernstück für den Aufbau von Dendrimeren, für den Einsatz als Puffersystem oder als Edukt für die Synthese von biologisch aktiven Fullerenderivaten.

Eingegangen am 20. Februar 1995 [Z 7726]

**Stichworte:** Cyclopropanierungen · Fullereene · Isomerie

- [1] A. Hirsch, I. Lamparth, H. R. Karfunkel, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 437.
- [2] A. Hirsch, I. Lamparth, T. Grösser, H. R. Karfunkel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9385.
- [3] In **1** sind alle möglichen *e*- und *trans*-1-Positionsbeziehungen besetzt (vollständig „oktaedrisches“ Additionsmuster, siehe auch Abb. 1–3).
- [4] L. Isaacs, R. F. Haldimann, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2435; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2339.
- [5] B. Kräutler, J. Maynollo, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 66; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 87.
- [6] P. J. Fagan, J. C. Calabrese, B. Malone, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9408.
- [7] a) J. W. Arbogast, A. P. Darmanyan, C. S. Foote, Y. Rubin, F. Diederich, M. M. Alvarez, S. J. Anz, R. L. Whetten, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 11; b) Y.-Z. An, J. L. Anderson, Y. Rubin, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4799.
- [8] C. Bingel, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1957.

- [9] Dies wurde bewiesen, indem wir Mischungen von Trisaddukten einer weiteren Cyclopropanierung unterzogen haben, die nicht das  $C_3$ -symmetrische *e,e,e*- $C_{63}(\text{COOEt})_6$  und allenfalls Spuren von *e,e,trans*-1- $C_{63}(\text{COOEt})_6$  enthalten (Vorläufermoleküle von **1**); sondern deren Hauptbestandteil das  $C_1$ -symmetrische Isomer *trans*-3,*trans*-4,*e*- $C_{63}(\text{COOEt})_6$  ist, aus welchem **1** nicht gebildet werden kann. Dabei erhielten wir ebenfalls  $C_1$ - $C_{66}(\text{COOEt})_{14}$  in einer Ausbeute von 17%, aber keine isolierbaren Mengen an **1**.
- [10] Das *cis*-1-Isomer wird nicht gebildet und das Isomer *trans*-1- $C_{62}(\text{COOEt})_4$ , welches neben *e*- $C_{62}(\text{COOEt})_4$  ebenfalls ein mögliches Vorläufermolekül von **1** ist, entsteht nur in Spuren (2%, siehe auch Lit. [1]).
- [11] K.-D. Kampe, N. Egger, M. Vogel, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1203; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1174.
- [12]  $M = 1595.55$ ; MS (FAB):  $m/z$  1595 ( $M^+$ , 59%), 1510 ( $M^+ - C_4H_8N_2$ , 100%); UV/VIS ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  [nm] = 245, 268, 286, 312, 334 sh; IR (KBr):  $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 2939, 2874, 1738, 1585, 1493, 1452, 1407, 1390, 1327, 1313, 690, 561, 507$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 4.30$  (m, 20H;  $\text{CH}_2$ ), 3.89 (m, 4H;  $\text{CH}_2$ ), 3.11 (m, 4H;  $\text{CH}_2$ ), 1.30 (m, 30H;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 164.15, 163.92, 163.68, 163.36, 150.16$  (4C), 146.42 (4C), 146.36 (4C), 146.19 (4C), 145.45 (4C), 145.15 (4C), 144.86 (4C), 142.13 (4C), 142.02 (4C), 140.04 (4C), 138.81 (4C), 138.11 (4C), 75.38, 69.86, 69.51, 68.95, 67.37, 62.91, 62.82, 62.73, 62.67, 45.96, 45.59, 44.81, 40.05, 14.01.
- [13] Kristallstrukturdaten von **1**: triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 13.512(3)$ ,  $b = 14.262(3)$ ,  $c = 14.889(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 116.631(10)$ ,  $\beta = 96.498(13)$ ,  $\gamma = 113.841(9)^\circ$ ,  $V = 2188.6(8) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.505 \text{ g cm}^{-3}$ , Messung bei  $T = 293 \text{ K}$  mit einem Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer,  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 1.54056$ ,  $\mu = 14.555$ ,  $F(000) = 1016$ , 8467 gemessene Reflexe, von denen 7423 unabhängig waren, ( $R_{\text{int}} = 0.043$ ),  $hkl$ -Bereich  $-1 \rightarrow 15$ ,  $\pm 16$ ,  $\pm 17$ . Die Daten wurden für Lorentz- und Polarisierungseffekte (SDP) korrigiert. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (SHELXS86), Absorptionskorrektur mit PSI-Scan. Mit Ausnahme der H-Atome, die nach idealer Geometrie berechnet wurden, konnten alle Atome in der Differenz-Fourier-Synthese lokalisiert und anisotrop verfeinert werden. Die Verfeinerung von 631 Parametern erfolgte an allen unabhängigen  $F_o^2$ -Werten.  $R_1 = 0.066$ ,  $R_2 = 0.174$ ,  $\text{GOF} = 1.024$  (SHELXL93). Die abschließende Differenz-Fourier-Synthese zeigte keine Besonderheit,  $\Delta\rho_{\text{fin}} = 1.042$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58937 angefordert werden.
- [14] A. Hirsch, *The Chemistry of the Fullerenes*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [15] I. Lamparth, A. Hirsch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1727.
- [16]  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 169.91$  (br, 12C), 141.49 (24C), 141.25 (24C), 72.70 (12C), 47.30 (6C).

## Biosynthese neuartiger Emycine aus dem Mutanten-Stamm *Streptomyces cellulosae* ssp. *griseoincarnatus* 1114-2\*\*

Martin Gerlitz, Györgyi Udvarnoki und Jürgen Rohr\*

Das Entwickeln von Konzepten für die Suche nach möglichst neuartig strukturierten Naturstoffen, die als Leitstrukturen für pharmazeutische oder andere Indikationen in Frage kämen, ist – verschärft durch die Resistenzproblematik – eine ständige Herausforderung, insbesondere an akademische Forschungsinstitutionen, da der Industrie genügend Testsysteme zur Verfügung stehen<sup>[1]</sup>. Parallel zum Konzept, neue Naturstoffe durch gezielte genetische Veränderung von Polyketidproduzenten der Gattung *Streptomyces* zu erzeugen<sup>[2]</sup>, verfolgen wir auch den oft schnelleren Weg der ungezielten genetischen Veränderung ausgesuchter *Streptomyces*-Stämme<sup>[3]</sup>, wobei wir uns auf solche Polyketidproduzenten konzentrieren, deren (bekanntes) Produktspektrum auf interessante Oxidoreduktaseaktivitäten hin-

[\*] Priv.-Doz. Dr. J. Rohr, Dipl.-Chem. M. Gerlitz, Dipl.-Ing. G. Udvarnoki  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. + 551/39-9660  
E-mail: jrohr@gwdg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der Hoechst AG, Frankfurt/Main, für die Überlassung des Wildstammes FH-S 1114.