

Reversible Templataktivierung äquatorialer Doppelbindungen des C_{60} -Gerüsts: regioselektive Direktsynthese, Struktur und aromatische Eigenschaften von T_h - $C_{66}(\text{COOEt})_{12}$ **

Iris Lamparth, Cäcilia Maichle-Mössmer und Andreas Hirsch*

Mehrfachadditionen an das C_{60} -Gerüst sind bemerkenswert regioselektiv^[1, 2]; durch sukzessive Cyclopropanierung äquatorialer (*e*) 6-6-Doppelbindungen entsteht das T_h -symmetrische Hexaaddukt $C_{66}(\text{COOEt})_{12}$ **1**^[2, 3]. 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^[2]. Hexaaddukte mit analogen Additionsmustern wurden inzwischen auch von Diederich et al.^[4] durch Spacer-kontrollierte Funktionalisierung sowie von Kräutler et al.^[5] 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 Hexamalonsäure **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^[2]. Verläuft die Adduktbildung reversibel, dann gewinnt neben der kinetischen auch die thermodynamische Kontrolle^[6] der Additionen zunehmend an Bedeutung. Im Gleichgewicht werden bevorzugt Addukte mit unvollständig

* Prof. Dr. A. Hirsch, I. Lamparth
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Wilstätter-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-Gedächtnissiftung GmbH gefördert.

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 Templatzwischenstufen haben wir nun gefunden, daß die Reaktion von C_{60} mit Dimethylantranen (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

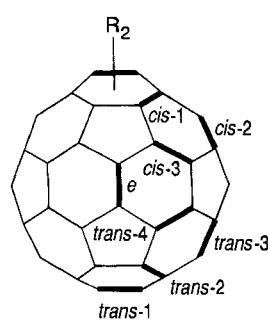
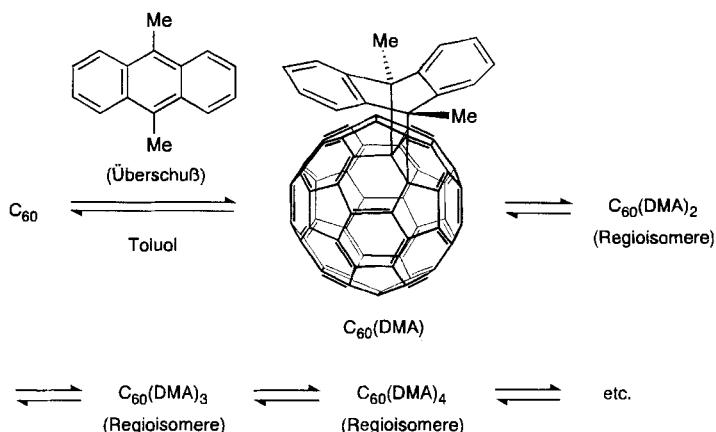


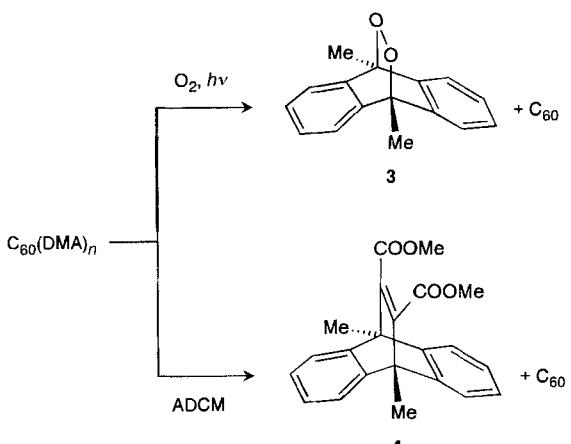
Abb. 1. Positionsbeziehungen der verschiedenen Doppelbindungen in einem C_{60} -Monoaddukt relativ zu der 6-6-Bindung, die den ersten Addenden R_2 (z.B. Methylen) trägt.



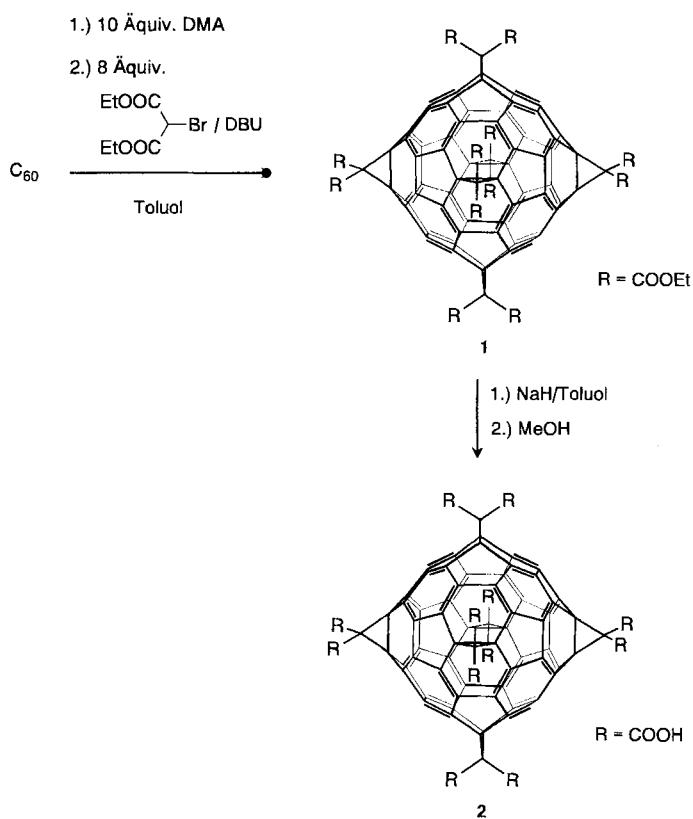
Schema 1.

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^[1, 2] mit simultan aufgenommenen Diioden-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 Singulette-sauerstoffsensibilisatoren^[7] zu wirken.

Die Synthese von **1** durch sukzessive Cyclopropanierung^[1, 2, 8] 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).



Schema 2. ADCM = Acetyldicarbonsäuredimethylester.



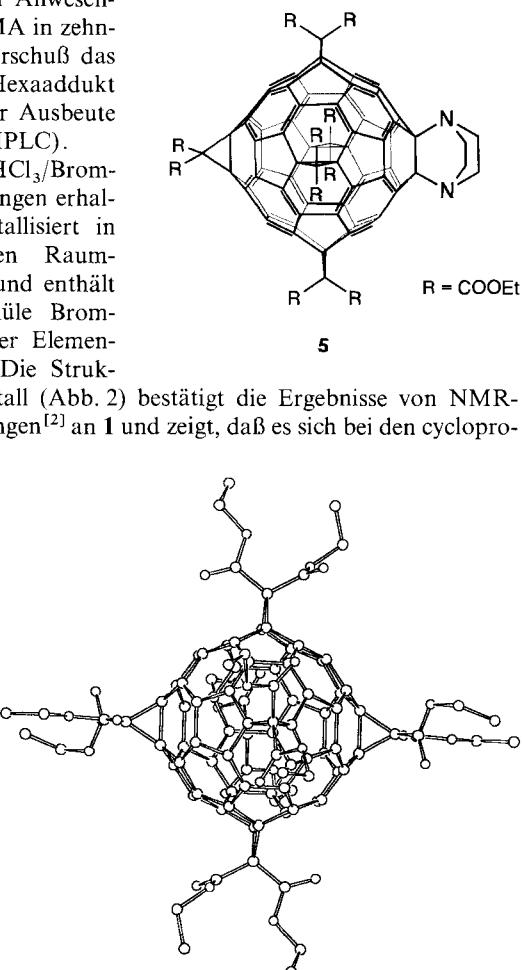
Schema 3.

Daneben liegt noch ein beträchtlicher Anteil an $C_{2v}\text{-}C_{65}(\text{COOEt})_{10}$ ^[2] und $C_s\text{-}C_{64}(\text{COOEt})_8$ ^[2] 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 $\text{CHCl}_3/\text{Brombenzol}$ (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 C_{60} .

Die direkte Reaktion von 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^[19]. Ohne Templataktivierung läuft die sukzessive Cyclopropanierung von 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^[11]. Dabei entsteht zwar von den acht denkbaren Regioisomeren das *e*-Regioisomer $\text{C}_s\text{-}\text{C}_{62}(\text{COOEt})_4$, 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 %^[10]. Der entscheidende Vorteil der Templataktivierung von C_{60} mit DMA liegt also darin, daß aufgrund der reversiblen Adduktbildung von vorne herein große Mengen an *e,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 $\text{C}_{2v}\text{-}\text{C}_{60}(\text{N}_2\text{C}_4\text{H}_8)$ **5**^[11] („Fulleropiperazin“) mit Brommalonsäurediethylester/DBU ($\text{DBU} = 1,5\text{-Diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en}$) in Anwesenheit von DMA in zehnfachem Überschuß das gemischte Hexaaddukt **5**^[12] in einer Ausbeute von 27 % (HPLC).

Aus $\text{CHCl}_3/\text{Brombenzol-Lösungen}$ erhaltenes **1** kristallisiert in der triklinen Raumgruppe $P\bar{1}$ und enthält zwei Moleküle Brombenzol in der Elementarzelle^[13]. Die Struktur im Kristall (Abb. 2) bestätigt die Ergebnisse von NMR-Untersuchungen^[2] 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 Fullerengerüst nicht geöffnet ist. Besonders bemerkenswert sind die Bindungsverhältnisse in dem verbleibenden π -Elektronensystem von **1**, bei dem es sich um einen neuen Typ eines Polycyclophans^[2, 4, 5, 6] handelt (Abb. 3). Die für freies C_{60} charakteristische Bindungslängenalternanz^[14] zwischen 6-6- und 5-6-Bindungen halbiert sich bei **1**

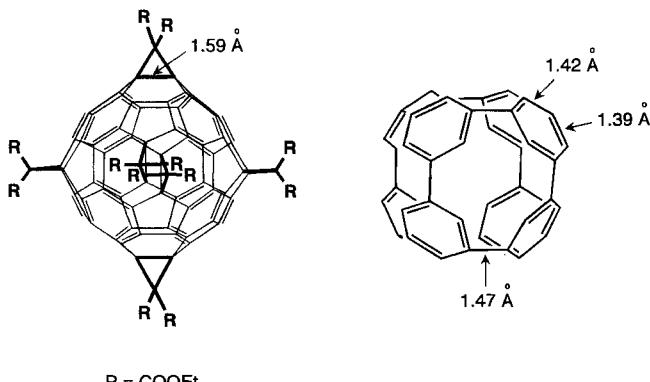


Abb. 3. Schematische Darstellungen von **1** mit ausgewählten Bindungslängen und dem verbleibenden benzoiden π -Elektronensystem.

auf etwa 0.03 \AA . Eine daraus resultierende Erhöhung des benzoiden 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 $C_1\text{-}C_{67}(\text{COOEt})_{14}$ wieder orange, da sich hier keine rein benzoiden Substrukturen innerhalb des C_{60} -Gerüsts bilden können. Der Hexamalonäureester $C_{66}(\text{COOEt})_{12}$ **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^[15] in das entsprechende, sehr gut wasserlösliche Hexamalonäuredervat **2**^[16] 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 · Fullerene · Isomerie

- [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 $C_1\text{-}C_6(\text{COOEt})_{14}$ in einer Ausbeute von 17%, aber keine isolierbaren Mengen an.
- [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 (CH_2Cl_2): λ_{max} [nm] = 245, 268, 286, 312, 334 sh; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2939, 2874, 1738, 1585, 1493, 1452, 1407, 1390, 1327, 1313, 690, 561, 507; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 4.30 (m, 20H; CH_2), 3.89 (m, 4H; CH_2), 3.11 (m, 4H; CH_2), 1.30 (m, 30H; CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 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 Polarisationseffekte (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^2 -Werten. $R_1 = 0.066$, $R_2 = 0.174$, 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, D_2O 25 °C): δ = 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^[1]. Parallel zum Konzept, neue Naturstoffe durch gezielte genetische Veränderung von Polyketidproduzenten der Gattung *Streptomyces* zu erzeugen^[2], verfolgen wir auch den oft schnelleren Weg der ungezielten genetischen Veränderung ausgesuchter Streptomyceten-Stämme^[3], 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.