

Regio- und stereoselektive spacergesteuerte Fernfunktionalisierung von C₆₀ durch Derivate der Trögerschen Base**

Sergey Sergeyev und François Diederich*

In memoriam Orville L. Chapman

Die spacergesteuerte Fernfunktionalisierung von Fullerenen, erstmals 1994 beschrieben, ist eine wertvolle Methode zur hoch regio- und stereoselektiven Synthese einer Vielzahl mehrfach substituierter C₆₀-Addukte.^[1] Insbesondere *cis*-3-, *trans*-2- und *trans*-3-Bisaddukte von C₆₀ wurden wegen ihres inhärent chiralen Additionsmodells ausführlich untersucht,^[2] und *cis*-3-Bisaddukte sind mithilfe von chiralen Spacern stereoselektiv synthetisiert worden.^[3] Eine Übertragung dieser Strategie auf die Synthese von C₂-symmetrischen *trans*-2-Bisaddukten mit inhärent chiraalem Additionsmodell und mit Addenden in gegenüberliegenden Hemisphären von C₆₀ war bislang nicht bekannt.^[4] Hauptsächlicher Grund war das Fehlen ausgedehnter, konformativ starrer und zugleich chiraler Spacer. Hier beschreiben wir nun die erste regio- und stereoselektive spacergesteuerte Synthese von *trans*-2-Bisaddukten des Fullerenes C₆₀ mit chiralen, von der Trögerschen Base abgeleiteten Spacern. Mit der gleichen Methode konnten auch *trans*-4- und *trans*-1-Bisaddukte von C₆₀ regioselektiv und in hohen Ausbeuten hergestellt werden.

Die Trögersche Base (**1**) ist ein chirales Amin mit zwei stereogenen Stickstoff-Zentren (Abbildung 1).^[5] Derivate der Trögerschen Base werden wegen einer einzigartigen Kombination struktureller Eigenschaften (C₂-Symmetrie und eine steife V-förmige Geometrie mit nahezu rechtem Winkel zwischen den Ebenen der aromatischen Ringe) in der

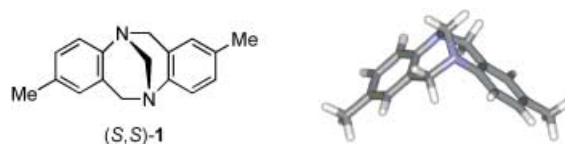


Abbildung 1. Strukturformel und optimierte Geometrie eines Enantiomers der Trögerschen Base (S,S)-1.

[*] Dr. S. Sergeyev, Prof. Dr. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Hönggerberg, HCI
8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-1109
E-mail: diederich@org.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Wir danken Dr. C. Thilgen für hilfreiche Diskussionen.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (spektroskopische Daten von (±)-**6**, (±)-**7**, (±)-**8** und (±)-**12**; CD-Spektren der enantiomerenreinen Verbindungen **1** und **5**) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

supramolekularen Chemie und für molekulare Erkennungsprozesse verwendet.^[6] Aus diesem Grund haben wir von der Trögerschen Base abgeleitete Bismalonate in der spacerge- steuerten Fernfunktionalisierung von C_{60} getestet.

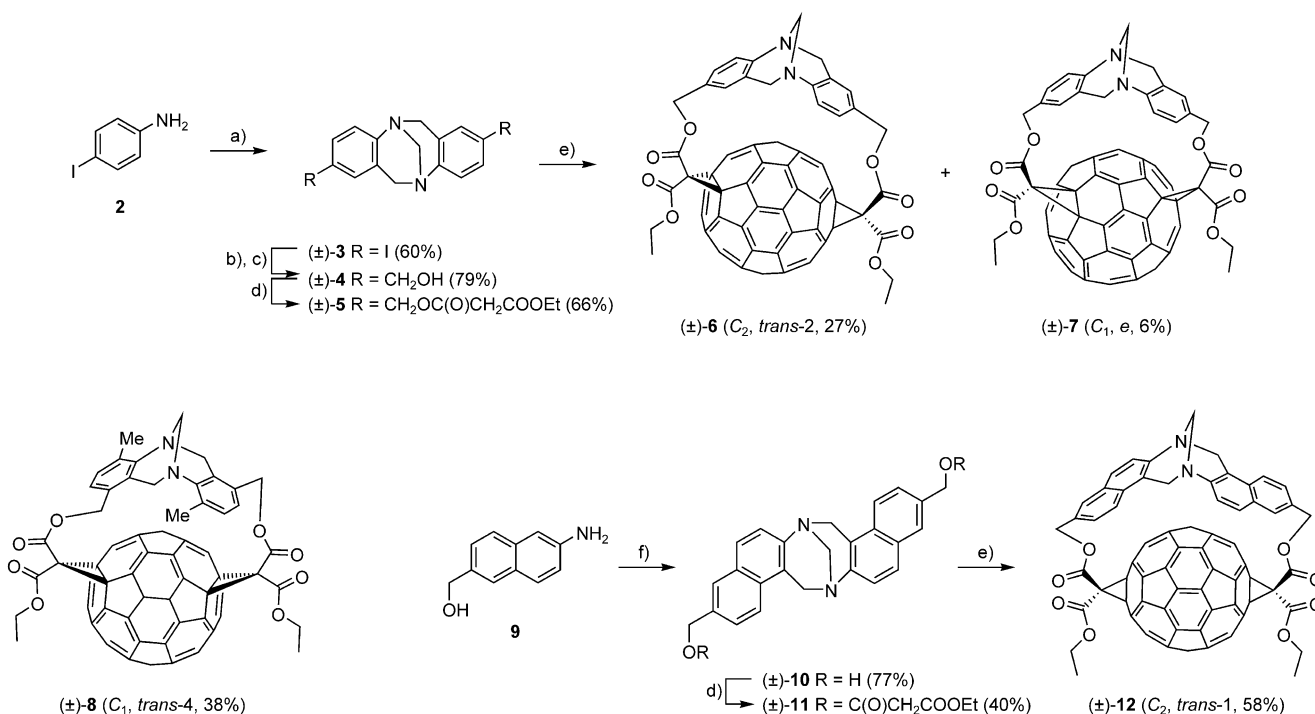
Die gängigste Methode zur Herstellung von Derivaten der Trögerschen Base ist die direkte Kondensation der entsprechenden aromatischen Amine mit Formaldehyd oder einem synthetischen Formaldehyd-Äquivalent.^[7] Auf diese Weise wurde das Diiod-Derivat (\pm) -**3** aus 4-Iodanilin (**2**) nach dem Verfahren von Wärmarm et al. erhalten (Schema 1).^[8] Lithium-Iod-Austausch und nachfolgende Reaktion des Dilithium-Intermediats mit DMF lieferte den entsprechenden Dialdehyd, der zum Diol (\pm) -**4** reduziert ($LiAlH_4$) und schließlich mit EtO_2CCH_2COCl in Gegenwart von DMAP in das Bismalonat (\pm) -**5** überführt wurde. Eine modifizierte Bingel-Reaktion^[9] von (\pm) -**5** mit C_{60} lieferte das *trans*-2-Bisaddukt (\pm) -**6** als Hauptprodukt (27%) neben einer kleineren Menge (6%) des Bisaddukts (\pm) -**7** mit *e*-Additionsmuster. Die beiden Isomere wurden durch einfache Säulenchromatographie auf Kieselgel getrennt. Auf ähnliche Weise wurde das Bisaddukt (\pm) -**8** mit *trans*-4-Additionsmuster ausgehend von 5-Iod-2-methylanilin hergestellt.

Das Naphthalin-Analogon der Trögerschen Base, (\pm) -**10**, wurde durch direkte Kondensation von Aminoalkohol **9** mit Formaldehyd in HCl ^[7] erhalten und danach in das Bismalonat (\pm) -**11** überführt. Eine Bingel-Reaktion von (\pm) -**11** mit C_{60} lieferte ausschließlich das *trans*-1-Bisaddukt (\pm) -**12** in der bemerkenswert hohen Ausbeute von 58%.^[10]

Die Additionsmuster der C_{60} -Bisaddukte (\pm) -**6**, (\pm) -**7**, (\pm) -**8** und (\pm) -**12** wurden durch UV/Vis- und NMR-Spektroskopie eindeutig ermittelt. Die Absorptionsspektren der C_{60} -

Bisaddukte werden im Bereich zwischen 400 und 800 nm hauptsächlich durch den Fulleren-Chromophor bestimmt und sind von der Struktur der Addenden praktisch unabhängig. Demzufolge können sie als „Fingerprints“ zur Ermittlung der Additionsmuster herangezogen werden.^[4] Die Absorptionsspektren aller synthetisierten Derivate (\pm) -**6**, (\pm) -**7**, (\pm) -**8** und (\pm) -**12** sind mit denen entsprechender, bereits beschriebener Bis(diethylmalonate) $C_{60}(COOEt)_4$ nahezu identisch.^[11] Die 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sind mit der C_2 -Symmetrie von (\pm) -**6** und (\pm) -**12** bzw. der C_1 -Symmetrie von (\pm) -**7** und (\pm) -**8** perfekt in Einklang (siehe Hintergrundinformationen).

Da das *trans*-2-Additionsmuster chiral ist, war es naheliegend, die Synthese von entsprechenden Bisaddukten auch mit enantiomerenreinem **5** durchzuführen. Durch Bingel-Addition der optisch reinen Bismalonate (S,S) -**5** und (R,R) -**5** an C_{60} wurden entsprechend die beiden enantiomeren Addukte $(S,S,^{fs}A)$ -**6** bzw. $(R,R,^{fs}C)$ -**6** erhalten. Ihre absolute Konfiguration wurde anhand der CD-Spektren bestimmt (Abbildung 2).^[12] Dem Addukt $(+)$ -**5** wurde aufgrund der Ähnlichkeit zwischen seinem CD-Spektrum und dem von $(+)$ - (S,S) -**1** die absolute Konfiguration (S,S) zugeordnet. Die absolute Konfiguration von $(+)$ -**1** war bereits früher anhand der Röntgenkristallstruktur eines Salzes mit $(-)$ -1,1'-Dinaphthalin-2,2'-diyl-hydrogenphosphat zweifelsfrei bestimmt worden.^[13] Die doppelte Addition von (S,S) -**5** an C_{60} führte zum (^{fs}A) -Fulleren-Bisaddukt, wobei sich die Konfiguration aus dem Vergleich seines CD-Spektrums (Abbildung 2) mit den Spektren bereits beschriebener optisch reiner *trans*-2-Derivate von C_{60} ergab.^[4] Entsprechend lieferte die zweifache Addition von (R,R) -**5** ausschließlich $(R,R,^{fs}C)$ -**6**.



Schema 1. Synthese der Bisaddukte (\pm) -**6**, (\pm) -**7**, (\pm) -**8** und (\pm) -**12**. a) $(H_2CO)_m$, CF_3COOH , $0^\circ C$, 48 h; b) $nBuLi$, THF, $-78^\circ C$, 10 min, dann DMF, THF, $-78^\circ C \rightarrow RT$, 30 min; c) $LiAlH_4$, THF, RT, 1 h; d) $EtOOCCH_2COCl$, DMAP, DMF, $0^\circ C$, 16 h; e) C_{60} , I_2 , DBU, Toluol, $0^\circ C$, 1 h; f) H_2CO/H_2O , HCl , $EtOH$, RT, 24 h. DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

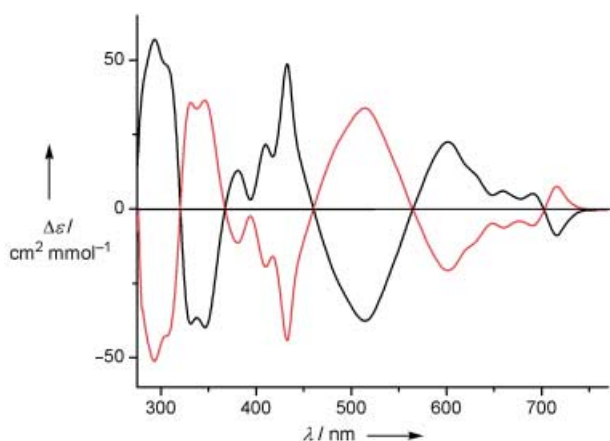


Abbildung 2. CD-Spektren von $(S,S,^{fs}A)$ -**6** (schwarz) und $(R,R,^{fs}C)$ -**6** (rot) in CHCl_3 .

Die asymmetrische Induktion bei der doppelten Addition von (S,S) -**5** und (R,R) -**5** an C_{60} ist beachtlich hoch, besonders angesichts der großen Entfernung zwischen den beiden spacerverbrückten Fulleren-Bindungen. Die Ursache hierfür wurde anhand der berechneten optimierten Geometrien und Bildungswärmen der möglichen Bisaddukte untersucht.^[14] Den Rechnungen zufolge ist das Bisaddukt $(S,S,^{fs}A)$ -**6** gegenüber seinem denkbaren Diastereoisomer $(S,S,^{fs}C)$ -**6** (Abbildung 3) thermodynamisch stark bevorzugt ($\Delta\Delta H = 29.4 \text{ kcal mol}^{-1}$), wobei die berechnete Stereoselektivität mit dem experimentellen Befund hervorragend übereinstimmt. Dabei wird vorausgesetzt, dass sich die thermodynamische Stabilität der Bisaddukte im Übergangszustand der zweiten Cyclopropanierung, die zur Makrocyclisierung führt und für die absolute Konfiguration des Additionsmodells ausschlaggebend ist, widerspiegelt.^[3a]

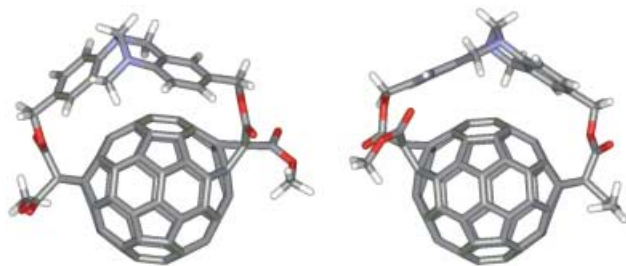


Abbildung 3. Energienominierte Strukturen von $(S,S,^{fs}A)$ -**6** (links) und $(S,S,^{fs}C)$ -**6** (rechts). Die Ethylester sind der Klarheit halber durch Methylester ersetzt.

Zusammengefasst haben wir die erste diastereoselektive Synthese von enantiomeren C_{60} -Bisaddukten mit dem inhärent chiralen *trans*-2-Additionsmuster beschrieben. Dies ist unseres Wissens auch das erste Beispiel für eine Verwendung der Trögerschen Base als chirales Auxiliar in einer asymmetrischen Synthese. Darüber hinaus wurden Derivate der Trögerschen Base bei der spacergesteuerten Fernfunktionalisierung von C_{60} zur Bildung von *trans*-4- oder *trans*-1-Bisaddukten in bemerkenswert hohen Ausbeuten eingesetzt.

Experimentelles

Die Enantiomere von **1** und **5** wurden durch präparative HPLC getrennt (Säule Chiralcel OJ, Laufmittel EtOH, UV-Detektion (254 nm)).

Synthese von $(S,S,^{fs}A)$ -**6** (typisches Protokoll): Eine vollständig entgaste Lösung von (S,S) -**5** (44 mg, 0.086 mmol) und C_{60} (54 mg, 0.075 mmol) in Toluol (100 mL) wurde bei 0°C mit einer Lösung von I_2 (48 mg, 0.19 mmol) in Toluol (5 mL) und anschließend mit DBU (0.07 mL, 0.45 mmol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt, dann filtriert und auf eine Kieselgelsäule aufgetragen. Elution mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (5:1) lieferte $(S,S,^{fs}A)$ -**6** (25 mg, 27%), gefolgt von (S,S) -**7** (5 mg, 6%). Charakterisierung von $(S,S,^{fs}A)$ -**6**: HR-MALDI-MS (DCTB): 1226.1696 $[M^+]$; berechnet für $\text{C}_{87}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$: 1226.1689. Weitere Daten sind den Hintergrundinformationen zu entnehmen.

Eingegangen am 13. Januar 2004 [Z53743]

Stichwörter: Chirale Auxiliare · Cycloadditionen · Fullerene · Regioselektivität · Templatsynthesen

- [1] Übersichtsartikel: a) F. Diederich, R. Kessinger, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 537–545; einige neuere Beispiele: b) T. Hino, K. Saigo, *Chem. Commun.* **2003**, 402–403; c) U. Reuther, T. Brandmüller, W. Donaubauer, F. Hampel, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2261–2273; d) G. A. Burley, P. A. Keller, S. G. Pyne, G. E. Ball, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8316–8330.
- [2] a) A. Hirsch, I. Lamparth, H. R. Karfunkel, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 453–455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 437–438; b) C. Thilgen, I. Gosse, F. Diederich, *Top. Stereochem.* **2003**, 23, 1–124.
- [3] a) R. Kessinger, C. Thilgen, T. Mordasini, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 3069–3096; b) H. Isobe, H. Tokuyama, M. Sawamura, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5034–5041; c) J.-F. Nierengarten, V. Gramlich, F. Cardullo, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2242–2244; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2101–2103; d) K. Yoshida, S. Osawa, K. Monde, M. Watanabe, N. Harada, *Enantiomer* **2002**, 7, 23–32.
- [4] Ausgewählte Beispiele zur Herstellung optisch reiner *trans*-2-Bisaddukte von C_{60} durch HPLC-Trennung von Diastereomeren oder Enantiomeren: a) Y. Nakamura, K. O-kawa, T. Nishimura, E. Yashima, J. Nishimura, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3251–3257; b) F. Djojo, A. Hirsch, S. Grimme, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3027–3039; c) F. Djojo, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 344–356.
- [5] a) J. Tröger, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225–245; b) M. A. Spielman, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 583–585; c) V. Prelog, P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **1944**, 27, 1127–1134.
- [6] Ausgewählte Beispiele: a) C. Bailly, W. Laine, M. Demeunynck, J. Lhomme, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, 273, 681–685; b) K. Adbo, H. S. Andersson, J. Ankarloo, J. G. Karlsson, M. C. Norell, L. Olofsson, J. Svenson, U. Örtengren, I. A. Nicholls, *Bioorg. Chem.* **1999**, 28, 363–371; c) E. Kim, S. Paliwal, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11192–11193; d) J. C. Adrian, Jr., C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8055–8057; e) C. S. Wilcox, M. D. Cowart, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5563–5566.
- [7] a) I. Sucholeiki, V. Lynch, L. Phan, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 98–104; b) C. S. Wilcox, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5749–5752.
- [8] a) J. Jensen, J. Tejler, K. Wärnmark, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6008–6014; b) J. Jensen, K. Wärnmark, *Synthesis* **2001**, 1873–1877.
- [9] C. Bingel, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1957–1959.

- [10] Die hier beschriebene spacergesteuerte doppelte Addition an C_{60} kann theoretisch verschiedene Diastereoisomere bezüglich der Orientierung der beiden Ethoxycarbonylgruppen an den beiden Methano-Brückenatomen liefern. Bei *trans*-2- und *trans*-4-Addukten gibt es im Prinzip je drei mögliche Diastereoisomere (*in-in*, *in-out* und *out-out*), bei *trans*-1-Addukten zwei (*out-out* und *in-out*); bei *e*-Addukten können zwei *out-out*- und zwei *in-out*-Diastereoisomere entstehen. Zur detaillierten Diskussion der *in-out*-Isomerie von überbrückten Fulleren-Derivaten siehe: a) J.-P. Bourgeois, P. Seiler, M. Fibbioli, E. Pretsch, F. Diederich, L. Echegoyen, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1572–1595; b) J.-F. Nierengarten, T. Habicher, R. Kessinger, F. Cardullo, F. Diederich, V. Gramlich, J.-P. Gisselbrecht, C. Boudon, M. Gross, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2238–2276. Alle hier beschriebenen Bisaddukte ((\pm)-**6**, (\pm)-**7**, (\pm)-**8**, (\pm)-**12**) wurden jedoch als einzelne Racemate isoliert, und allen wurde die in Schema 1 gezeigte *out-out*-Konfiguration zugeordnet.
- [11] a) Q. Lu, D. I. Schuster, S. R. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4764–4768; b) F. Djojo, A. Herzog, I. Lamparth, F. Hampel, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1537–1547.
- [12] Zur Definition der Stereodeskriptoren ^{ts}C und ^{ts}A (f = Fulleren, s = systematische (nicht triviale) Bezifferung, C = clockwise, A = anticlockwise) siehe: a) C. Thilgen, A. Herrmann, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 183–199; b) W. H. Powell, F. Cozzi, G. P. Moss, C. Thilgen, R. J.-R. Hwu, A. Yerin, *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 629–695. Die Konfiguration von Fulleren-Derivaten mit chiralem Additionsmuster kann über die interaktive WWW-Seite <http://www.diederich.chem.ethz.ch/chirafull> ermittelt werden.
- [13] S. H. Wilen, J. Z. Qi, P. G. Williard, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 485–487.
- [14] PM3-Rechnungen: Spartan (SGI Version 5.1.3, Wavefunction Inc., 18401 Von Karman Ave., Irvine, CA 92612 USA, **1998**).