

EIN RASCHER ZUGANG ZU OPTISCH AKTIVEN ADAMANTAN-DERIVATEN

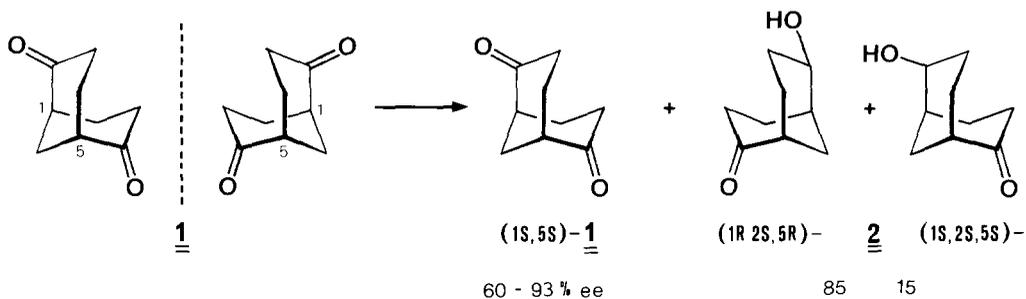
Gerhard Hoffmann und Rainer Wiartalla

Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität  
 Postfach 102148, D-4630 Bochum

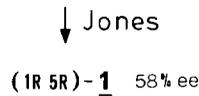
**Abstract:** The stereospecific reduction using baker's yeast is a easy and efficient method for the resolution of bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione in a preparative scale from which optically active adamantane compounds are readily available.

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 1 und seine Derivate stellen wichtige Zwischenstufen auf dem Weg zur Synthese von Adamantan-Verbindungen dar<sup>1</sup>. In optisch aktiver Form ist Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion bisher über folgende Reaktionsschritte synthetisiert worden<sup>2,3</sup>: Reduktion von 1 zum Dialkohol, Veresterung mit Camphansaurechlorid, fraktionierte Kristallisation der diastereomeren Camphansaureester, Spaltung der Ester und Rückoxidation der optisch aktiven Dirole zu den enantiomeren Diketonen.

Ein wesentlich einfacherer Zugang zu optisch angereichertem Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion ist durch die enzymatische Reduktion von 1 mit Backerhefe möglich. Der dabei zu erzielende Enantiomerenüberschuß des unumgesetzten Diketons hängt von den Reaktionsbedingungen ab: Eine Reaktionszeit von 18 Stunden ergab eine optische Anreicherung von etwa 60%<sup>4</sup>. Bei Verlängerung der Reaktionsdauer auf sechs Tage erreichte die optische Reinheit Werte über 90%.



In dem von der Hefe nur wenig angegriffenen Enantiomeren des Bicyclononandions haben die Chiralitätszentren S-Konfiguration<sup>2</sup>. Der aus dem (1R,5R)-Diketon 1 durch Reduktion überwiegend entstandene Ketoalkohol 2 hat die Konfiguration 1R,2S,5R. Bei sechstägiger Reaktionszeit konnte auch (1S,2S,5S)-konfiguriertes Ketol 2 (15% der Gesamtmenge an 2) erhalten werden. Die Konfiguration an C-2 und C-5 läßt sich bei 2 durch Rückoxidation zum (1R,5R)-Diketon beweisen, setzt man dazu das nach einer eintägigen Reaktionsdauer isolier-



te Ketoalkoholgemisch 2 ein, ergibt sich Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion in einer optischen Ausbeute von 58%. Die Konfiguration an C-2 ließ sich mit Hilfe der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie ermitteln. Dazu wurden Additivitätsberechnungen ausgehend vom Dion 1 herangezogen unter Berücksichtigung der Änderung von Substituenteneffekten beim Übergang von Ketonen zu sekundären Alkoholen. Der Hauptunterschied besteht für das Signal von C-9: Im Falle des endo-Produktes ergibt sich 28.9ppm, bei der exo-Verbindung hingegen 23.4ppm. Die experimentellen Werte 30.4 und 24.4ppm entstammen dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des 85:15 Gemisches 2. Das reine endo-Produkt zeigt folgende Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum:  $\delta = 19.6(\text{C-8}), 28.3(\text{C-4}), 28.7(\text{C-3}), 30.4(\text{C-9}), 33.1(\text{C-1}), 38.2(\text{C-7}), 43.6(\text{C-5}), 72.0(\text{C-2})$  und  $217.4(\text{C-6})$  ppm.

Neben den auf andere Weise nur schwer zugänglichen Ketoalkoholen 2 entsteht im Verlauf der Hefereduktion in geringer Menge auch Dialkohol. Bei der Fermentation von bereits angereichertem Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion (60% ee) wies das nach 24 Stunden unumgesetzte Diketon eine optische Reinheit von 96% auf.

Zur Fermentation werden 30g Saccharose mit 2.5g Hefe in 3ml Wasser pro mmol Bicyclonandion<sup>6</sup> suspendiert und nach 30min mit 3g 1 sowie weiterer Saccharose versetzt. Nach sechstägigem Rühren wird die Hefe durch Zentrifugieren abgetrennt und die Reaktionsprodukte durch kontinuierliche Etherextraktion isoliert. Die beim Hefestoffwechsel gebildete Bernsteinsäure wird durch Lösen des Produktgemisches in Dichlormethan abfiltriert. Die Säulenchromatographie mit Petrolether/Essigester 2:1 ergab 0.73g Bicyclonandion ( $[\alpha]_D = 203.9$   $c=1.3$  Dioxan, entspricht 93% ee), 1.76g Ketoalkohol 2 und 0.15g Diol.

Nach nur 18 stündiger Reaktionszeit ließen sich aus 3g Racemat 1 0.78g Diketon ( $[\alpha]_D = 131.7$   $c=1.34$  Dioxan, entspricht 61% ee), 1,4g Ketoalkohol und 0.15g Dialkohol isolieren.

Setzt man 20g Racemat 1 in 500ml Wasser mit 65g Hefe und 100g Saccharose um, wobei täglich 50g Zucker neu vergoren werden, ergibt sich für das Diketon nach zwei Tagen eine optische Ausbeute von 66%. Nach insgesamt sechs Tagen konnten 6.2g Bicyclonandion mit einem Enantiomerenüberschuß von 83% erhalten werden.

Wir danken Herrn Professor Dr. G. Snatzke, der das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglichte, und Herrn Priv. Doz. Dr. H. Duddeck für die Aufnahme und Interpretation der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren.

#### LITERATUR

- 1 J.Janku, S.Landa, Coll. Czech. Chem. Commun. 35, 375 (1970); H.Stetter, H.Thomas, Chem. Ber. 99, 920 (1970); H.Stetter, U.P.Dorsch, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1406, H.Klein, G.Snatzke, R.Wiartalla, noch unveröffentlicht.
- 2 H.Gerlach, Helv. Chim. Acta 61, 2773 (1979).
- 3 G.Graf, H.Klein, G.Snatzke, noch unveröffentlicht.
- 4 Der Drehwert des optisch reinen Enantiomeren beträgt  $[\alpha]_D = 212$  ( $c = 1.3$  Dioxan)<sup>5</sup>.
- 5 G.Graf, Privatmitteilung.
- 6 H. Meerwein, W.Schurmann, Liebigs Ann. Chem. 398, 196 (1913); H.Meerwein, Germ. Patent 177467 (1913); Chem. Zentralblatt 1914 / II, 740  
H. Stetter, H.Thomas, Chem. Ber. 99, 920 (1970).

(Received in Germany 28 April 1982)