

263. Racematspaltung und Bestimmung der absoluten Konfiguration von 2,6-disubstituierten Bicyclo[3.3.1]nonanen

von Hans Gerlach

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich,
CH-8092 Zürich

(2. X. 78)

Resolution and Determination of the Absolute Configuration of 2,6-Disubstituted Bicyclo[3.3.1]nonanes

Summary

($\pm$)-*endo,endo*-Bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-diol was resolved *via* diastereomeric camphanic acid esters. Conversion of the (+)-enantiomer **2** *via* (+)-**5** and (+)-**6** as key intermediates gave (+) methyl 3-(3-oxocyclohexyl)-propionate (**7**) which independently could be prepared also from the known (+)-(*R*)-3-oxo-cyclohexanecarboxylic acid (**8**). These chemical correlations establish the absolute configuration of (+)-**2**, (+)-**5** and (+)-**6** as well as that of (+)-bicyclo[3.3.1]nonane-2,6-dione (**1**) obtained by oxidation of (+)-**2**. The chiroptical properties of **1** and **6** are discussed.

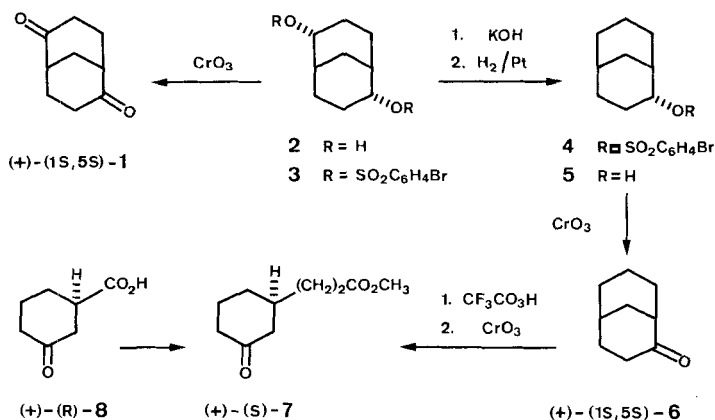
In einer früheren Arbeit [1] wurde die absolute Konfiguration der enantiomeren 2,6-Adamantandiole durch ihre chemische Verknüpfung mit (–)-(1*R*,5*R*)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion bestimmt. Die für diese Korrelation verwendete (1*R*,5*R*)-Konfiguration des linksdrehenden Dions liess sich aus dem negativen Circular dichroismus dieser Verbindung durch Anwendung der Oktantenregel ableiten. In der vorliegenden Arbeit wird diese vorläufige Zuordnung durch eine chemische Verknüpfung von (+)-(1*S*,5*S*)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion (**1**) mit (+)-(*R*)-3-Oxo-cyclohexancarbonsäure (**8**)¹⁾ (vgl. *Schema*) bestätigt.

Das *rac. endo,endo*-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-diol²⁾ liess sich über die diastereomeren Ester³⁾ mit (–)-Camphansäure leicht in die Enantiomeren trennen. Für die Verknüpfung wurde ausschliesslich das rechtsdrehende Enantiomere verwendet. Durch Oxydation mit Chromsäure entsteht aus dem (+)-Diol **2** das (+)-Bicyclo-

¹⁾ (+)-(*R*)-**8** ist seinerseits von Noyce & Denny [2] über die *cis*-(1*R*,3*S*)-3-Hydroxycyclohexancarbonsäure mit (–)-(*S*)-2-Methoxyadipinsäure und (+)-(*R*)-3-Methylcyclohexanon verknüpft worden.

²⁾ Hergestellt durch Reduktion von *rac.* Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion mit LiAlH₄ in Äther. Das *rac.* Dion wurde nach Meerwein & Schürmann [3] über 1,3,5,7-Tetracarbomethoxy-bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion als Zwischenprodukt aus Malonsäuredimethylester und Formaldehyd hergestellt.

³⁾ Hergestellt aus *rac.* **2** und (–)-Camphansäurechlorid [4] in Pyridin. Das aus (+)-Camphersäure leicht zugängliche Reagens hat sich bei der Enantiomeren-Trennung von Alkoholen mehrfach (vgl. [5]) bewährt.



[3.3.1]nonan-2,6-dion (**1**). Beim Kochen des bis(4-Brombenzolsulfonats) **3** des (+)-Diols **2** mit Kaliumhydroxid in Dioxan wird selektiv eine der Sulfonsäureestergruppen eliminiert⁴) und es entsteht das 4-Brombenzolsulfonat des Bicyclo[3.3.1]non-6-en-2-ols, dessen Doppelbindung katalytisch hydriert wurde. Bei dieser Umwandlung bildet sich (+)-**4**, dessen Verseifung das (+)-endo-Bicyclo[3.3.1]nonan-2-ol (**5**)⁵) ergab. Durch Oxydation mit Chromsäure wird (+)-**5** in das (+)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (**6**) übergeführt.

Das (+)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (**6**) lässt sich durch *Baeyer-Villiger*-Spaltung mit Trifluorperessigsäure, Verseifung des gebildeten Lactons, Oxydation des sekundären Alkohols mit Chromsäure und Veresterung der Carbonsäure mit Diazomethan in den (+)-3-(3-Oxocyclohexyl)-propionsäuremethylester (**7**) umwandeln. Der Ester (+)-**7** liess sich andererseits auf eindeutige Weise aus der (+)-(*R*)-3-Oxocyclohexancarbonsäure (**8**), deren absolute Konfiguration¹) früher bestimmt wurde, aufbauen. Dazu wurde der Methylester von **8** in das Äthylenacetal übergeführt, mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, die entstandene primäre Alkoholgruppe tosyliert und die Tosyloxygruppe durch Natriumdiäthylmalonat substituiert. Hydrolyse und Decarboxylierung des gebildeten substituierten Malonesters ergab nach Veresterung mit Diazomethan den Ester (+)-(*S*)-**7**, der im optischen Drehsinn und Drehvermögen mit dem Ester übereinstimmte, der durch Ringöffnung und Oxydation aus (+)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (**6**) entstanden war (vgl. oben). Durch diese chemische Verknüpfung ergibt sich für (+)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion (**1**) und für (+)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (**6**) die im Schema angegebene (1*S*,5*S*)-Konfiguration.

Die chiroptischen Eigenschaften von (+)-(1*S*,5*S*)-**1** und (+)-(1*S*,5*S*)-**5** sind erwähnenswert. Unerwarteterweise unterscheiden sich die beiden Verbindungen in Dioxan sehr stark in der spezifischen Drehung, $[\alpha]_D = +191^\circ$ (**1**) und $+6^\circ$ (**6**), und

⁴) Der erstaunlich grosse Unterschied in den Eliminierungsgeschwindigkeiten der beiden Sulfonsäureestergruppen in **3** lässt sich erklären, wenn angenommen wird, dass die für eine *anti*-Eliminierung notwendige Twistwannen-Konformation beim gespannten **3** leichter erreicht wird als beim weniger gespannten primären Eliminierungsprodukt.

⁵) (+)-**5** liess sich auch aus *rac.* **5** durch Enantiomeren-Trennung über die diastereomeren Ester³) mit (–)-Camphansäure erhalten (vgl. exper. Teil).

im Circular dichroismus, $\Delta\epsilon_{\max} = +3,2$ (**1**) und $+0,15$ (**6**) bei 295 nm. Das CD.-Spektrum von **6** ist sehr stark strukturiert und weist sogar 2 Minima mit negativem Vorzeichen auf. Die Hüllkurve (Envelope) des CD.-Spektrums entspricht einem schwachen, positiven Cotton-Effekt. Aufgrund der Oktantenregel ist für die Ketone (+)-(1*S*,5*S*)-**1** und (+)-(1*S*,5*S*)-**6** ein positiver Cotton-Effekt zu erwarten, da in beiden Verbindungen der untere rechte Oktant durch eine Methylengruppe besetzt ist. Diese Voraussage wird durch das Experiment nur qualitativ bestätigt. (+)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion (**1**) besitzt ein CD.-Maximum in der zu erwartenden Größenordnung, während dasjenige von (+)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2-on (**6**) viel schwächer als erwartet ausfällt (vgl. oben).

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen s. [5d].

rac. endo,endo-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-diol. In einer Soxhlet-Extraktionsapparatur wurde eine Lösung von 12 g LiAlH₄ in 600 ml Äther gekocht und mit dem aus dem Kühler zurückfließenden Äther innerhalb 12 Std. 23 g rac. Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion²⁾ aus einer Hülse extrahiert. Dann wurde der Extraktionsaufsatz entfernt und das Gemisch unter Rühren tropfenweise mit 72 ml ges. K₂CO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag mehrmals mit Äther gekocht und das Filtrat i.V. eingedampft: 21 g, Smp. 223–224°, umkristallisiert aus der 35fachen Menge Essigester, Smp. 225–226° (Lit. [3] Smp. 219°).

Diastereomere Ester der (–)-Camphansäure mit (–)- und (+)-endo,endo-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-diol. 17 g rac. Diol wurden mit 47,5 g (–)-Camphansäurechlorid [4] verestert (vgl. [5]). Das Gemisch der diastereomeren Camphansäureester (56 g, Smp. 185–200°, Rf 0,50 und 0,55 (Benzol/Essigester 4:1)) wurde in 100 ml Methylenchlorid, 250 ml Essigester und 250 ml Cyclohexan gelöst und 150 ml Lösungsmittel abdestilliert. In den ersten 8 Std. kristallisierten an der Glasoberfläche der eine Ester in kleinen Prismen, in den nächsten 24 Std. aus der abdekantierten Mutterlauge der andere Ester in feinen Nadelbüscheln. Umkristallisieren der Prismen (19,5 g, Smp. 200–203°) aus Benzol/Essigester 4:1 ergab 16,5 g Ester aus (–)-Diol **2** und (–)-Camphansäure, Smp. 203,0–203,5°, Rf 0,55. – MS.: 516 (*M*⁺).

Umkristallisieren der feinen Nadelbüschel (29 g, Smp. 205–212°) aus 300 ml Benzol ergab 18 g Ester aus (+)-Diol **2** und (–)-Camphansäure, Smp. 214–215°, Rf 0,50. – MS.: 516 (*M*⁺).

(–)-(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-diol (**2**). Der Camphansäureester vom Smp. 203–203,5° wurde 48 Std. mit 2*N* KOH in Äthanol gekocht und das Gemisch anschliessend i.V. eingengt und mit Äther kontinuierlich extrahiert: (–)-Diol⁶⁾, Smp. 222–224°, $[\alpha]_D = -56^\circ$ (*c* = 1, C₂H₅OH).

(+)-(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-diol (**2**). Verseifung des Camphansäureesters vom Smp. 214–215° wie oben ergab (+)-Diol **2**⁶⁾, Smp. 222–224°, $[\alpha]_D = +55^\circ$ (*c* = 1, C₂H₅OH). Reaktion mit 4-Brombenzolsulfonylchlorid in Pyridin (4 Std.) ergab das bis(4-Brombenzolsulfonat), Smp. 134–135° (Zers.).

(+)-(1*S*,5*S*)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion (**1**). Die Lösung von 1,11 g (7,1 mmol) (+)-Diol **2** in 100 ml Aceton wurde mit 4,5 ml 9*N* CrO₃/H₂SO₄ behandelt. Nach 10 Min. Rühren wurde mit CHCl₃ verdünnt, durch Celite filtriert und i.V. eingedampft: 1,07 g **1**⁶⁾ im HV. sublimiert, Smp. 148–149°, $[\alpha]_D = +191^\circ$ (*c* = 1,36, Dioxan). – CD. (Dioxan): $\Delta\epsilon_{\max} = +3,2$ (297 nm), $+3,2$ (302 nm), Lit. [6] $\Delta\epsilon_{\max} = +0,02$ (298 nm), opt. Reinheit 2%.

(+)-(1*S*,2*R*,5*S*)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2-ol-4-brombenzolsulfonat (**4**). 1200 mg (2 mmol) bis(4-Brombenzolsulfonat) des (+)-Diols **2** und 2 ml 2*N* KOH in 12 ml Dioxan wurden 16 Std. gekocht, dann das Gemisch zwischen Benzol und H₂O verteilt und der Rückstand der organischen Phasen in Essigester gelöst mit PtO₂-Katalysator hydriert. Nach Beendigung der H₂-Aufnahme wurde filtriert, das Filtrat i.V. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Benzol chromatographiert: 380 mg, umkristallisiert aus Hexan, Smp. 83–85°, Misch-Smp. mit dem 4-Brombenzolsulfonat, das aus (+)-**5** hergestellt worden war (vgl. unten), keine Depression, $[\alpha]_D = +29,0^\circ$ (*c* = 2,7, Benzol).

Diastereomere Ester von (–)-Camphansäure mit (+)-endo-Bicyclo[3.3.1]nonan-2-ol. 8 g rac. endo-Bicyclo[3.3.1]nonan-2-ol [3] wurden mit (–)-Camphansäurechlorid [4] verestert (vgl. [5]). Das Gemisch der diastereomeren Ester (9,1 g, Smp. 82–118°) wurde in 50 ml CH₂Cl₂/Hexan 3:7 gelöst und 20 ml Lö-

⁶⁾ Chromatographische und spektrale Eigenschaften gleich wie diejenigen der betreffenden rac.-Verbindung.

zungsmittel abdestilliert. Nach 14 Std. bei 8° kristallisierten 3,07 g Nadelbüschel, die nochmals aus CH_2Cl_2 /Hexan 3:7 umkristallisiert wurden: 2,12 g, Smp. 138–138,5°.

(+)-(1*S*,2*R*,5*S*)-*Bicyclo*[3.3.1]*nonan*-2-ol (5). Der Camphansäureester vom Smp. 138–138,5° wurde 48 Std. mit 2*N* KOH in Äthanol gekocht, das Gemisch anschliessend i. V. eingengt und mit Äther kontinuierlich extrahiert: (+)-5⁶, Smp. 177–178°, $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($c = 3,8$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Reaktion mit 4-Brombenzolsulfonylchlorid in Pyridin (4 Std.) ergab das 4-Brombenzolsulfonat, Smp. 84–85° aus Hexan.

(+)-(1*S*,5*S*)-*Bicyclo*[3.3.1]*nonan*-2-on (6). Aus (+)-5 durch Oxydation mit $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ in Aceton (vgl. oben): (+)-6⁶, Smp. 135–138°, $[\alpha]_D = +6,0^\circ$ ($c = 6$, Benzol), $+6,0^\circ$ ($c = 5,9$, Dioxan). - CD. (Dioxan): $\Delta\epsilon_{\text{max}} = +0,01$ (328 nm), $+0,06$ (314 nm), $+0,12$ (303 nm), $+0,15$ (292 nm), $+0,135$ (285 nm), $\Delta\epsilon_{\text{min}} = -0,04$ (322 nm), $-0,01$ (310 nm), $+0,08$ (299 nm), $+0,12$ (288 nm).

(+)-(1*S*)-3-(3-Oxocyclohexyl)-propionsäuremethylester (7) aus (+)-(1*R*)-3-Oxocyclohexancarbonsäure. 4,62 g (32,5 mmol) (+)-(1*R*)-3-Oxocyclohexancarbonsäure⁷ wurden mit Diazomethan verestert und mit Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol in das Äthylenketal übergeführt und anschliessend mit LiAlH_4 in Äther reduziert. Das Reduktionsprodukt (5,0 g) wurde mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin umgesetzt und das rohe Tosylat nach der Isolierung (9,5 g) zu einer siedenden Lösung von 820 mg (35 mmol) Natrium in 50 ml Äthanol und 5,6 g (35 mmol) Malonsäurediäthylester getropft. Nach 14 Std. Kochen wurden 20 ml 10*N* KOH zugegeben und 48 Std. weitergekocht, dann das Gemisch zwischen Benzol und H_2O verteilt, die wässrigen Schichten mit Schwefelsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Der Rückstand der organischen Schichten (4,4 g) wurde 5 Min. auf 170° erhitzt (CO_2 -Entwicklung), dann mit ätherischer Diazomethanolösung behandelt, i. V. eingedampft und der Rückstand an 300 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 4:1 chromatographiert: 1,34 g, Rf 0,45, Sdp. 100°/0,01 Torr, $[\alpha]_D = +13^\circ$ ($c = 1,3$, Cyclohexan). - IR. (CCl_4): u. a. 1715 (s) und 1750 (s). Umsetzung mit Brommagnesiumanilid ergab das Anilid der (+)-(1*S*)-3-(3-Oxocyclohexyl)-propionsäure, Smp. 91–92° aus Hexan, $[\alpha]_D = +11^\circ$ ($c = 1,0$, C_6H_6).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ (245,33) Ber. C 73,44 H 7,81 N 5,71% Gef. C 73,46 H 7,78 N 5,66%

(+)-3-(3-Oxocyclohexyl)-propionsäuremethylester (7) aus (+)-*Bicyclo*[3.3.1]*nonan*-2-on. 345 mg (2,5 mmol) (+)-6 wurden mit einer Trifluorperessigsäure-Lösung (aus 200 mg 73proz. H_2O_2 , 10 ml CH_2Cl_2 und 1550 mg Trifluorperessigsäureanhydrid) 6 Std. gekocht. Dann wurde i. V. eingedampft und der Rückstand in 20 ml 2*N* KOH heiss gelöst, anschliessend mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Rückstand der organischen Phasen wurde in 10 ml Aceton gelöst und mit 0,4 ml 9*N* $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ oxydiert. Nach 10 Min. Rühren wurde mit Benzol verdünnt und durch *Celite* filtriert. Das Filtrat wurde i. V. eingedampft und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung verestert. Chromatographie an 50 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 3:1 ergab 128 mg (+)-7, $[\alpha]_D = +13^\circ$ ($c = 1,6$, Cyclohexan), mit gleichen Eigenschaften (Dünnschichtchromatographie, IR-, NMR- und Massenspektren) wie eine Vergleichsprobe (vgl. oben).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Gerlach, *Chimia* 26, 660 (1972).
- [2] D. S. Noyce & D. B. Denny, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 5912 (1952); *ibid.* 76, 768 (1954).
- [3] H. Meerwein & W. Schürmann, *Liebigs Ann. Chem.* 398, 196 (1913); H. Meerwein, *J. prakt. Chem.* 104, 161 (1922).
- [4] H. Gerlach, *Helv.* 51, 1587 (1968).
- [5] a) H. Gerlach & W. Müller, *Helv.* 55, 2277 (1972); b) P. Ackermann, H. Tobler & C. Ganter, *ibid.* 55, 2731 (1972); c) H. J. Wüthrich, A. Siewinski, K. Schaffner & O. Jeger, *ibid.* 56, 239 (1973); d) H. Gerlach, K. Oertle & A. Thalman, *ibid.* 59, 755 (1976).
- [6] G. Snatzke & B. Wolfram, *Tetrahedron* 28, 655 (1972).
- [7] A. Numata, T. Suzuki, K. Ohno & S. Uyeo, *Yakugaku Zasshi* 88, 1298 (1968).
- [8] R. Grewe, A. Heinke & C. H. Sommer, *Chem. Ber.* 89, 1978 (1956).

⁷) (1*R*)-3-Oxocyclohexancarbonsäure wurde nach [7] aus dem in Äthanol schwerer löslichen Brucinsalz erhalten, Smp. 71–72°, $[\alpha]_D = +6,5^\circ$ ($c = 1$, Dioxan), $\Delta\epsilon_{\text{max}} = +0,75$ (294 nm, Dioxan); $[\alpha]_D = -8^\circ$ nach 10 Min., $-1,5^\circ$ nach 4 Std. ($c = 4$, CH_3OH). Die *rac*-3-Oxocyclohexancarbonsäure wurde nach [8] durch Addition von Brom an 3-Cyclohexancarbonsäure und Kochen der gebildeten 3,4-Dibromcyclohexancarbonsäure mit KOH hergestellt.