

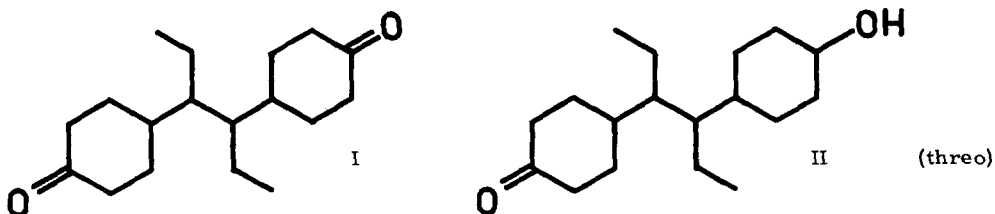
UNTERSUCHUNGEN AN HOCHSUBSTITUIERTEN ÄTHYLENEN UND GLYKOLEN, XIII¹⁾

RACEMATSPALTUNG UND ABSOLUTE KONFIGURATION DES
3, 4-BIS-(4-OXO-CYCLOHEXYL)-HEXANS

W. Kreiser und G. Neef

Institut für Organische Chemie - Technische Universität Braunschweig

Zur Fortführung unserer Untersuchungen an hydrierten Stilben-Abkömmlingen¹⁾ benötigten wir größere Mengen beider Antipoden des rac. 3, 4-Bis-(4-oxo-cyclohexyl)-hexans²⁾ I.

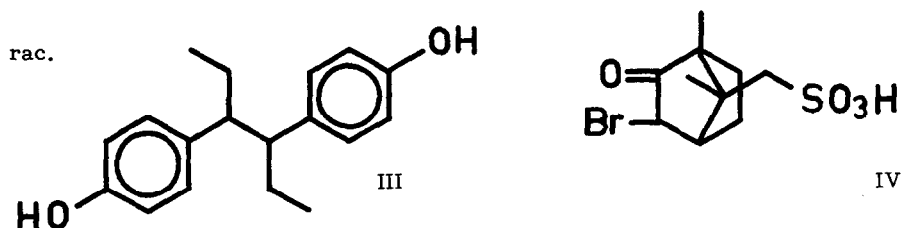


Zahlreiche Versuche, diastereomere Derivate von I oder seinem partiell reduzierten Analogon II zu isolieren, führten über Jahre zu keinem Erfolg. Als Carbonyl-Reagenzien wurden dabei eingesetzt: Phenyl-äthyl-semioxamazid, Campherhydrazon, Campherhydrazin, Tartramidsäurehydrazid, Mandelsäurehydrazid, Menthydrazid, Weinsäureester und davon abgeleitete Amide und Threitol, die Semicarbazide von Phenyl-äthylamin, Dehydro-abietylamin und Ephedrin, sowie Bornandiol.

Die Funktionalisierung der Hydroxyl-Gruppe bewirkte man mittels der Brucin-, Strychnin- und Ephedrinsalze von Bernsteinsäure-, Phthalsäure- und Tetrachlor-phthalsäure-halbestern. Darüber hinaus wurden die Ester der 3, 7, 12-Triketo-cholansäure, der 3, 7-Diketocholansäure, der 3-Acetoxy-ätio-cholansäure, der Menthoxyessigsäure, der Camphersulfonsäure und der Bis-acetyl-weinsäure hergestellt. Desgleichen wurde II mit Phenyl-äthyl-isocyanat umgesetzt.

Das Scheitern all dieser Bemühungen ist wohl auf die konformative Beweglichkeit von I und II, sowie auf den großen Abstand der für die Diastereomerenbildung eingesetzten funktionellen Gruppen von den Chiralitätszentren zurückzuführen.

Da eine teilweise Racematspaltung des bei 129^o schmelzenden Hexoestrols III schon vor langer Zeit dessen racemische Natur **bewiesen** hatte³⁾ - und es uns darüber hinaus gelungen war, die Enantiomerentrennung mit α -Brom-campher- \bar{T} -sulfonsäure(IV) von Wessely wesentlich zu verbessern⁴⁾ - suchten wir unser Ziel schließlich auf dem Umweg über die optisch aktiven Hexoestrole III zu erreichen.



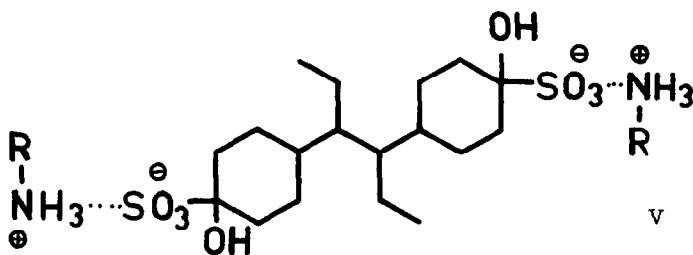
Vorbedingung hierfür war allerdings, daß die Asymmetriezentren unter den energischen Bedingungen der Aromaten-Perhydrierung (Raney-Nickel, 165 Atm. H₂, 175^o) ihre Konfiguration beibehielten. Glücklicherweise konnte mit 64% Ausbeute ein optisch aktives Hydrierprodukt isoliert werden⁵⁾.

Trotz des Einsatzes großer Mengen (mehrere kg) der diastereomeren Diester des rac. Hexoestrols gestaltete sich die Darstellung entsprechend großer Mengen optisch aktiven Diketons I als schwierig, so daß wir letztlich erneut versuchten, die Racematspaltung an I direkt vorzunehmen.

Angeregt durch die erfolgreiche Racemattrennung am 3-Methyl-cyclohexanon von Eisenbraun⁶⁾ und Adams⁷⁾ hofften wir, die vorstehend beschriebenen Schwierigkeiten durch Verwendung stark polarer Substituenten zu überwinden.

Zunächst überprüften wir, ob I in ein kristallines Bisulfit-Addukt zu überführen war. Nachdem diese Frage bejaht werden konnte (Fp.: 127^o Zers.), wurde zur Salzbildung zunächst ein achirales Amin eingesetzt. In 40-proz. wäßriger NaHSO₃-Lösung legte man Benzylamin vor und stellte den pH-Wert durch Zusatz von wenig Eisessig auf 7 ein. Nachdem das Dion I, in Äther gelöst, zugefügt worden war, rührte man bei Raumtemperatur, bis sich nach 10 Min. ein voluminöser Niederschlag ausschied, der abgesaugt sowie mit Äther und Wasser gewaschen wurde. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser resultierten feine farblose Nadeln (Fp.: 145-148^o), die IR-spektroskopisch als die gewünschte Amin-Bisulfit-Additionsverbindung Va identifiziert wurden (kein C=O).

Der Einsatz optisch aktiver Amine wie Ephedrin und Dehydro-abietylamin gestaltete sich zunächst schwierig: Die Adduktbildung ließ sich zwar problemlos vornehmen, jedoch konnten wegen der Löslichkeitseigenschaften und der thermischen Labilität von Vb und Vc keine geeigneten Bedingungen zur Umkristallisation gefunden werden.



- a) R = Benzylamin
 b) R = Dehydro-abietylamin
 c) R = Ephedrin
 d) R = α -Phenyl-äthylamin

Dies änderte sich bei Versuchen mit L-(-)- α -Phenyl-äthylamin. Das hiermit entstandene Addukt Vd zersetzte sich erst oberhalb 162^o und ließ sich bequem aus THF/Wasser umkristallisieren. Auf diese Weise resultierten aus 22, 5 g Amin und 50 g rac. Dion I nach zweimaligem Umkristallisieren 27, 9 g Addukt Vd (IR: 3100, 1600, 1510 cm⁻¹). Vd ließ sich bei 30-40^o mit 20-proz. Schwefelsäure spalten. Nach Beendigung der SO₂-Entwicklung extrahierte man opt. aktives I mit Äther. Nach einmaligem Umkristallisieren wurden 8, 5 g (34% d. Th.) (-)-3R, 4R-Bis-(4-oxo-cyclohexyl)-hexan I mit folgenden Drehwerten gewonnen:

λ (nm)	$[\alpha]^{25}$
364	- 21, 3 ^o
405	- 20, 3 ^o
436	- 20, 3 ^o
546	- 12, 2 ^o
578	- 11, 1 ^o

c = 0, 9856 g I/100 ml Äthanol.

Die vereinigten Mutterlaugen lieferten nach Schwefelsäurebehandlung quantitativ ein schwach rechtsdrehendes Ausgangsmaterial I zurück. Da beide Enantiomeren des α -Phenyl-äthylamins käuflich sind, kann I aus den Mutterlaugen mit dem D-(+)-Antipoden der opt. aktiven Hilfsbase umgesetzt werden. Auf diese Weise gelingt eine vollständige Racematspaltung, bei der man das opt. aktive Amin zurückgewinnt.

Die spezifischen Drehungen und der Schmelzpunkt (76^o) des linksdrehenden 3R, 4R-Diketons I sind identisch mit den entsprechenden Werten des aus (-)-Hexoestrol (III) erhaltenen Präparats⁵⁾. Somit verfügen (-)-I und (-)-III über gleichartig konfigurierte asymmetrische Kohlenstoffatome im Zentrum. Die absolute Konfiguration von (-)-III ist kürzlich durch Korrelation mit 2, 3-Diäthyl-bernsteinsäure zu 3S, 4S bestimmt worden⁴⁾, (im Gegensatz zu⁸⁾!). Daraus resultiert für das linksdrehende Diketon I die R-Konfiguration beider Chiralitätszentren.

LITERATUR

- 1) H.H. Inhoffen, W. Kreiser und N.-J. Myung;
Liebigs Ann. Chem. 739, 108 (1970).
- 2) W. Schoeller, H.H. Inhoffen, K. Steinruck und O. Höss;
DRP Nr. 743005 (1943).
- 3) F. v. Wessely und H. Welleba;
Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 777 (1941).
- 4) H.H. Inhoffen, D. Kopp, S. Marić, J. Bekurdtts und R. Selimoglu;
Tetrahedron Letters 1970, 999.
- 5) S. Marić;
Dissertation Braunschweig, 1970.
- 6) G. Adolphsen und E. J. Eisenbraun;
Org. Preparation and Procedures (New York), 2 (1970), 2, 93.
- 7) R. Adams und J.D. Garber;
J. Am. Chem. Soc. 71, 522 (1949).
- 8) D.J. Collins und J.J. Hobbs;
Aust. J. Chem. 23, 1605 (1970).