

trans-2-tert-Butylcyclohexanol, ein einfaches, selektivitätsoptimiertes Cyclohexanol-Auxiliar**

Von Peter Esser, Helmut Buschmann, Markus Meyer-Stork und Hans-Dieter Scharf*

Durch systematische Untersuchungen der asymmetrischen Paternò-Büchi-Reaktion konnte das Isoinversionsprinzip^[1], ein allgemeines Selektionsmodell in der Chemie, hergeleitet werden. Mit dem Isoinversionsprinzip gelang es dann, an der gleichen Reaktion ein Modell zur Struktur-Selektivitäts-Beziehung für Cyclohexanol-Auxiliare^[2] zu entwickeln. Als Ergebnis dieser Studien ließ sich *trans*-2-tert-Butylcyclohexanol **1** als ein strukturminimiertes „Cyclohexanol-Auxiliar mit optimiertem Induktionspotential ableiten, dessen beide Enantiomere sich darüber hinaus kostengünstig und einfach in großen Mengen herstellen lassen.

trans-2-tert-Butylcyclohexanol **1** hat ein ähnliches Induktionspotential wie 8-Phenylmenthol **5**. Das Auxiliar **1** setzt sich dabei, wie in Tabelle 1 am Beispiel von vier Testreaktionen gezeigt, deutlich von Menthol **6** und *trans*-2-Phenylcyclohexanol^[3] **7** ab. Die *de*-Werte in Tabelle 1 beziehen sich

Tabelle 1. Vergleich der Diastereoselektivitäten (*de*-Werte in Prozent), die unter Verwendung der Auxiliare R*OH in vier Testreaktionen erreicht werden.

	7	6	1	5
$\text{R}^* = \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array}$				
1. $\text{Ph-C(=O)OC(=O)Ph} + \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COOR}^* \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{hv}, 14^\circ\text{C}} \text{Ph-C(=O)OC(=O)Ph-O-CH}_2\text{COOR}^*$	56	58	92	> 96
2. $\text{Ph-C(=O)OC(=O)Ph-O-CH}_2\text{COOR}^* \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}}$	47	26	72	76
3. $\text{Ph-C(=O)OC(=O)Ph-O-CH}_2\text{COOR}^* \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{EtZnCl}, -78^\circ\text{C}}$	> 96	66	> 96	> 96
4. $\text{Ph-C(=O)OC(=O)Ph-O-CH}_2\text{COOR}^* \xrightarrow[\text{THF}, -78^\circ\text{C}]{\text{LiAl(OBu)}_3\text{H}}$	35[a]	15	38	46

[a] Während bei den drei anderen Auxiliaren nahezu vollständiger Umsatz erzielt wird, liegt hier der Umsatz bei gleicher Reaktionszeit (3 h) bei 50%.

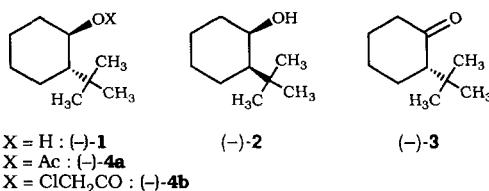
auf die dort angegebenen Temperaturen. Durch Temperatur-optimierung im Sinne des Isoinversionsprinzips lässt sich so in der Paternò-Büchi-Reaktion mit *trans*-2-tert-Butylcyclohexanol **1** der *de*-Wert bei 231 K auf 96% steigern.

Die Synthese von (–)-(1*R*,2*S*) und (+)-(1*S*,2*R*)-2-tert-Butylcyclohexanol (–)-**1** bzw. (+)-**1** ist über ein einfaches enzymatisches Verfahren im präparativen Maßstab mit preiswerten Edukten möglich. Das Edukt, racemisches 2-tert-Butylcyclohexanol, als Diastereomergemisch mit einem *cis/trans*-Verhältnis von 8:2, ist ein technisches Produkt aus der katalytischen Hydrierung von *ortho*-tert-Butylphenol^[4].

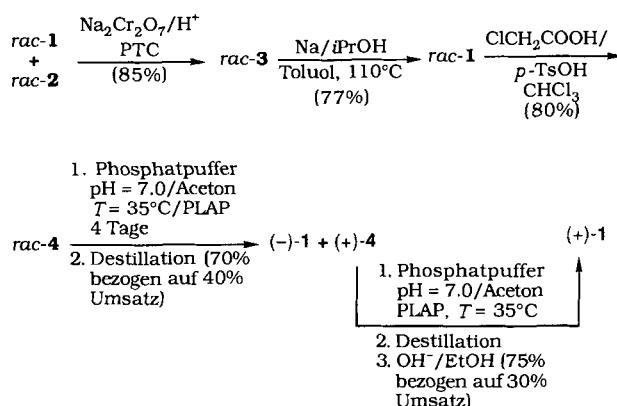
[*] Prof. Dr. H.-D. Scharf, Dipl.-Chem. P. Esser, Dr. H. Buschmann, M. Meyer-Stork

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Prof.-Pirlet-Straße 1, W-5100 Aachen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsanstalt für Luft und Raumfahrt e.V., Hauptabteilung Energietechnik, Köln, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Für technisches 2-tert-Butylcyclohexanol danken wir der Hüls AG (Marl). Wir danken Frau D. Gilliam für engagierte Mitarbeit bei den präparativen Arbeiten und Frau S. Diebel für die GC-Analytik.



Aus dem technisch zugänglichen Isomerengemisch lässt sich durch Chromatoxidation in schwefelsaurer Lösung^[5] und anschließende selektive Reduktion^[6] das *trans*-2-tert-Butylcyclohexanol **1** nach einmaliger Umkristallisation aus *n*-Hexan diastereomerenrein erhalten. **1** lässt sich zum Acetat^[7] **4a** oder zum Chloracetat **4b**^[8] verestern (Schema 1).



Schema 1. Die Darstellung von enantiomerenreinem (–)-**1** ausgehend von einem technischen, racemischen 1/2-Gemisch. PTC = Phasentransferkatalyse.

Enzymkatalysierte Veresterungen und Verseifungen racemischer Cyclohexanol-Derivate sind mehrfach beschrieben worden^[9, 10]. Trotz guter Enantioselektivitäten erwiesen sich aber eine nur geringe Substratkonzentration und zu lange Reaktionszeiten als nachteilig. Die enantioselektive Verseifung der Ester wurde mit PLAP (Pig Liver Aceton Powder)^[11] durchgeführt. Aufgrund der günstigen Verfügbarkeit wurde hierfür frische Schweineleber zerkleinert, mit Aceton extrahiert und, zur besseren Haltbarkeit, getrocknet. Die PLAP-katalysierte Verseifung im Wasser/Aceton-System^[12] erfolgt bei 35 °C und pH = 7. Um auf eine Autobürette zu verzichten, wurde ein Puffer mit hoher Kapazität verwendet. Bei pH-Werten unter 6.5 ist ein deutlicher Abfall in der Reaktionsgeschwindigkeit zu beobachten, während bei pH-Werten oberhalb 7.5 die Enantioselektivität deutlich schlechter wird. Das heterogene Substrat/Wasser/Aceton/Enzym-System war mit 40 g PLAP auf 900 mL wässrige Phase bezüglich der Enzymmenge gesättigt. Um eine optimale Reaktionsgeschwindigkeit zu erzielen, muß effizient gerührt werden. Das Chloracetat^[9] **4b** zeichnet sich im Vergleich zum Acetat **4a** durch eine zehnmal so hohe Reaktionsgeschwindigkeit bei gleichbleibender Enantioselektivität aus. Hiermit kann eine für eine enzymatische Reaktion recht beachtliche Raum-Zeit-Ausbeute erzielt werden. Die Verseifung wird aus kinetischen Gründen^[13] bis zu einem Umsatz von 40% betrieben. Nach Extraktion des Gemisches aus Ester und (–)-(1*R*,2*S*)-2-tert-Butylcyclohexanol (–)-**1** aus der wässrigen Phase wird durch Destillation (Chloracetat) oder Säulen-chromatographie (Acetat) und nach Kristallisation aus *n*-Hexan (–)-**1** enantiomerenrein isoliert. Die Enantioselektivitäten befinden sich in Übereinstimmung mit dem „Active-Site-Modell“ nach Toone et al.^[11c, 14]. Die Zuordnung der Enantiomere ist darüber hinaus in Übereinstimmung mit dem

Struktur-Selektivitäts-Modell für Cyclohexanol-Auxiliare^[2] und der stereochemischen Zuordnung nach Djerassi et al.^[1,5]. Der verbleibende, jetzt (+)-4 angereicherte Ester wird im gleichen enzymatischen System erneut bis zu einem Umsatz von 30% verseift. Aus dem dann enantiomerenreinen Ester (+)-4 erhält man nach Verseifung und Umkristallisation aus n-Hexan enantiomerenreines (+)-(1S,2R)-2-tert-Butylcyclohexanol (+)-1.

Experimentelles

GC: HP 5890 Serie II, FID-Detektor mit Integrator HP 3396A; für chirale GC-Analytik Siemens Sichromat, FID-Detektor mit Integrator Shimadzu CR3A. NMR, IR, MS und CH-Analyse sind in Übereinstimmung mit der Struktur [16].

tert-Butylcyclohexanon 3: *cis/trans*-2-*tert*-Butylcyclohexanol wird im 3 M Ansatz mit Natrium dichromat in schwefelsaurer Lösung nach Organikum [5] oxidiert. Nach Destillation erhält man das Keton in 85% Ausbeute. Kp = 76°C/10 Torr.

trans-2-*tert*-Butylcyclohexanol 1: Zu einer intensiv gerührten Suspension aus Natriumsand (128 g) und Toluol (4 L) (die Qualität der Suspension hat entscheidenden Einfluß auf die Qualität der *trans*-Selektivität) unter Rückfluß (Ölbadtemperatur ca. 160°C) gibt man zügig 154 g (1 mol) Keton 3 in 440 g 2-Propanol. Zu Anfang der Zugabe sollte das Ölbad entfernt werden. Nach 3 h Nachröhren bei einer Ölbadtemperatur von 140°C läßt man abkühlen und setzt nacheinander 110 g Natriumdihydrogenphosphat in 550 mL Wasser und 660 mL konzentrierte Salzsäure in 2.2 L Wasser zu. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert. Nach Trocknung wird eingeengt. Man erhält *trans*-2-*tert*-Butylcyclohexanol 1 mit einer *trans*-Selektivität von über 90% (GC: HP FFAP 25 m × 0.32 mm, T: 100°C/10 min, N₂ = 2 atm). Nach Kristallisation aus n-Hexan erhält man *trans*-2-*tert*-Butylcyclohexanol 1 mit über 99.9% Reinheit in einer Ausbeute von 120 g (77%).

trans-2-*tert*-Butylcyclohexylchloracetat 4b: 468 g (3 mol) *trans*-2-*tert*-Butylcyclohexanol 1 und 283.5 g (3 mol) Chloressigsäure werden azeotrop unter Zugabe von 0.5 g (2.6 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure in Chloroform vereistert. Nach Abschluß der Wasserabscheidung wäscht man die Katalysatorsäure mit Wasser, wäßriger Hydrogencarbonat- und nochmals wäßriger Lösung aus. Nach Destillation erhält man den Ester 4b in 80% Ausbeute. Kp = 60°C/0.19 Torr. (Die Acylierung des *trans*-2-*tert*-Butylcyclohexanols erfolgt im 1 M Ansatz mit Essigsäureanhydrid unter Protonenkatalyse analog zur Organikumschrift [8]. Nach Destillation erhält man den Ester 4a in 82% Ausbeute. Kp = 78°C/3 Torr.)

(-)-(1R,2S)-2-*tert*-Butylcyclohexanol (-)-1: In einen 1 L-Vierhalskolben mit KPG-Rührer, Ultratrurax-Rührer und pH-Elektrode wird in eine Lösung von 800 mL Wasser, 110 mL Aceton, 41.4 g Kaliumhydrogenphosphat, 22.4 g Kaliumdihydrogenphosphat, 0.5 g Albumin und 40 g PLAP 0.5 mol *trans*-2-*tert*-Butylcyclohexylester 4 (99 g Acetat 4a oder 116 g Chloracetat 4b) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf 35°C thermostasiert und der pH-Wert durch gelegentliche Zugabe von NaOH-Lösung auf pH = 7.0 ± 0.5 eingestellt. Die Reaktion wird bei einem Umsatz von 40% abgebrochen (beim Acetat 4a nach etwa 30 Tagen (Umsatzgeschwindigkeit ca. 0.006 mol pro Tag), beim Chloracetat 4b nach etwa 4 Tagen (Umsatzgeschwindigkeit ca. 0.05 mol pro Tag)). Die Aktivität des PLAPs ist von der Charge und der Frische der zur Herstellung verwendeten Leber abhängig. Die Reaktionslösung wird mit Ether perforiert, eingeengt und destillativ (Chloracetat; *trans*-2-*tert*-Butylcyclohexanol (-)-1, Kp = 88°C/8 Torr, Chloracetat (+)-4b, Kp = 84°C/0.2 Torr) oder chromatographisch (Acetat 4a) (Cyclohexan/Essigester = 9/1) aufgetrennt. *trans*-2-*tert*-Butylcyclohexanol 1 weist eine beachtliche Flüchtigkeit auf, weshalb beim Abdampfen der Lösungsmittel auf schonende Bedingungen geachtet werden muß. Nach Kristallisation aus n-Hexan erhält man (-)-(1R,2S)-2-*tert*-Butylcyclohexanol (-)-1 in 70% Ausbeute bezogen auf den Umsatz und > 99% ee (GC: 25 m × 0.25 mm Dimethylacetyl-β-cyclodextrin/Polysiloxan, T: 60–190°C (0.5 K min⁻¹ H₂ = 0.8 bar), [α]_D²³ = -41.1 (c = 1.1, CHCl₃).

(+)-(1S,2R)-2-*tert*-Butylcyclohexanol (+)-1: Die „Überverseifung“ erfolgt analog zur obigen Vorschrift. Bei einem erneuten Umsatz von 30% wird die Reaktion abgebrochen, die Reaktionslösung mit Ether perforiert, eingeengt und destillativ (Chloracetat) oder chromatographisch (Acetat) aufgetrennt. Der Ester wird in Ethanol/KOH verseift. Nach Einnengung wird in Ether/Wasser aufgenommen, die wäßrige Phase extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Trocknung über Magnesiumsulfat „einrotiert“. Der verbleibende Alkohol wird aus n-Hexan umkristallisiert. Man erhält (+)-(1S,2R)-2-*tert*-Butylcyclohexanol (+)-1 in 75% Ausbeute bezogen auf den Umsatz. > 99% ee, [α]_D²³ + 40.9 (c = 1.0, CHCl₃).

Eingegangen am 25. Oktober 1991,
ergänzte Fassung am 16. Mai 1992 [Z 4987]

[1] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem.* 1991, 103, 480; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 477.

- [2] H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, *Tetrahedron Asymmetry* 1991, 2, 1429.
- [3] a) J. K. Whitesell, J. F. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 2839; b) J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, H.-H. Chen, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4779; c) J. K. Whitesell, J. F. Carpenter, H. K. Yaser, T. Machajewski, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7653; d) J. K. Whitesell, H. K. Yaser, *ibid.* 1991, 113, 3526; e) D. Basavaiah, T. K. Bharathi, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 3417; f) A. E. Greene, F. Charbonnier, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4752; g) J. Castro, H. Sörensen, A. Riera, C. Morin, A. Mogano, M. A. Pericas, A. E. Greene, *ibid.* 1990, 112, 9388; h) N. A. Porter, J. K. Kaplan, P. H. Dussault, *ibid.* 1990, 112, 1266; i) G. Boireau, A. Deberly, D. Abenheim, *ibid.* 1988, 29, 2175; j) G. Boireau, A. Deberly, *Tetrahedron Asymmetry* 1991, 2, 771; k) C. A. Brown, S. Krishnamurti, S. C. Kim, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 391.
- [4] O. Werner, N. Rudolf, M. Zur Hausen (Chem. Werke Hüls AG), DE 3401343 Al(Kl. C 07 C35/08), 1985; *Chem. Abstr.* 1985, 104, 50586 g.
- [5] *Organikum*, 18. erweiterte Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1990, S. 360.
- [6] S. K. Pradhan, *Tetrahedron* 1986, 42, 6351.
- [7] Lit. [5], S. 403.
- [8] Lit. [5], S. 405.
- [9] a) K. Laumen, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 598; b) D. H. G. Crout, V. S. B. Goudet, K. Laumen, M. P. Schneider, *ibid.* 1986, 808; c) K. Laumen, M. P. Schneider, *ibid.* 1986, 1298; d) K. Laumen, D. Breitgoff, R. Seemayer, M. P. Schneider, *ibid.* 1989, 148.
- [10] a) H. Höning, P. Seufer-Wasserthal, *Synthesis* 1990, 1137; b) G. M. Whitesides, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* 1985, 97, 617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1985, 24, 617; c) G. Langrand, M. Secchi, G. Buono, J. Barattini, C. Triantaphylides, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1857; d) A. Y. Prah, *Chem. Br.* 1989, 282; e) C.-S. Chen, C.-J. Sih, *Angew. Chem.* 1989, 101, 711; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 695; f) H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1988, 36, 1114; g) H. J. Gais, H. Hemmerle, *Chem. Unserer Zeit* 1990, 24, 239; h) R. Seemayer, M. G. Schneider, *Recl. Trav. Chem. Pays-Bas* 1991, 110, 171.
- [11] a) J. Boutelje, M. Hjalmarsson, P. Szmulik, T. Norin, K. Hult, *Stud. Org. Chem.* 1987, 29, 361; b) L. M. Zhu, M. C. Tedford, *Tetrahedron* 1990, 46, 6587; c) J. B. Jones, *Pure Appl. Chem.* 1990, 62, 1445.
- [12] a) J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, *Chimia* 1986, 40, 318; b) A. Schwartz, P. Madan, J. K. Whitesell, R. M. Lawrence, *Org. Synth.* 1990, 69, 1.
- [13] C.-H. Wong, *Chemtracts Org. Chem.* 1990, 91.
- [14] a) E. J. Toone, M. J. Werth, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4946; b) E. J. Toone, J. B. Jones, *Tetrahedron Asymmetry* 1991, 2, 207.
- [15] C. Djerassi, P. A. Hart, E. J. Wareja, *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 78.
- [16] H. Buschmann, *Dissertation*, Aachen, 1992.

Photoschaltbare Assoziation eines Azobenzol-Bipyridinium-Paars mit Eosin: photostimulierte „Ein/Aus“-Gastbindung**

Von Itamar Willner*, Sharon Marx und Yoav Eichen

Photoschaltbare Funktionseinheiten sind für die Informationspeicherung und zur Verstärkung von Lichtsignalen von anhaltendem Interesse^[1, 2]. Neuere Untersuchungen zur Photoanregung von Makromolekülen^[3] haben gezeigt, daß physikalische Eigenschaften von photochromen Polymeren wie die Permeabilität^[4], das Volumen^[5] oder die Viskosität^[6] durch Bestrahlung beeinflußt werden können. Ähnlich können Proteine mit am Proteingerüst verankerten photochromen Komponenten durch Bestrahlung katalytisch aktiv werden^[7] und bestimmte Bindungseigenschaften erhalten^[8], d. h. sie können „photogetriggert“ werden.

Die photostimulierte, regelbare „Ein/Aus“-Reaktivität auf molekularer Ebene ist jedoch weniger erforscht. Ein photogetriggelter Vorgang ist beispielsweise die photokontrol-

[*] Prof. Dr. I. Willner, S. Marx, Y. Eichen
Institute of Chemistry and the Farkas Center for Light-Induced Processes
The Hebrew University of Jerusalem
Jerusalem 91904 (Israel)

[**] Diese Arbeit wurde von der Basic Research Foundation der Israel Academy of Sciences and Humanities gefördert. Das Farkas Center wird vom Bundesministerium für Forschung und Technologie und der Minerva-Gesellschaft unterstützt.