

Diss. Nr. 4598

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER
«PSEUDOASYMMETRISCHE» ORGANISCHE
VERBINDUNGEN**

ABHANDLUNG

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

GÜNTER HELMCHEN

dipl. Chem. TH Hannover
geboren am 21. August 1940
deutscher Staatsangehöriger

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. V. Prelog, Referent
Prof. Dr. A. Eschenmoser, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich
1971

Meinen lieben Eltern und meiner lieben Frau

in Dankbarkeit gewidmet

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. V. Prelog,

unter dessen Leitung ich die vorliegende Arbeit ausführen durfte, danke ich für
sein stetes Wohlwollen und viele, für mich äusserst wertvolle Diskussionen.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für ein Stipendium.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	9
1. Theoretischer Teil	10
1.1. Stereochemische Grundlagen	10
1.1.1. Einführung in die Problematik; Einteilung der achiralen Molekeln	11
1.1.2. Kriterien zur Erkennung und Konstruktion von Mesoformen, welche gegen die Permutation enantiomorpher Liganden nicht invariant sind	23
1.1.3. Permutationsinvariante und nicht permutationsinvariante Mesoformen in den Punktsymmetriegruppen C_1 und S_4	29
1.1.4. Beziehungen zwischen den Begriffen "Stereotopie", "Prochiralität" und "nicht permutationsinvariante Mesoform"	33
1.1.5. Permutationsinvariante und nicht permutationsinvariante Mesoformen im zweidimensionalen Raum	37
1.1.6. Nicht permutationsinvariante Mesoformen mit einer pseudoasymmetrischen Achse und ebensolche mit einer pseudoasymmetrischen Ebene; experimentelle Ziele	38
1.2. <u>Synthese von Biphenyl-Derivaten mit einer pseudoasymmetrischen Achse und 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-Derivaten mit einer pseudoasymmetrischen Ebene</u>	41
1.2.1. <u>Synthese, Konfiguration und physikalische Eigenschaften von Biphenyl-Derivaten mit pseudoasymmetrischer Achse</u>	41
1.2.1.1. <u>Synthese der racemischen 6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (X)</u>	43
1.2.1.2. <u>Trennung und absolute Konfiguration der enantiomeren 6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäuren (X)</u>	46
1.2.1.3. <u>Synthese und Konfiguration der diastereomeren Bis-α-phenyläthylamide der 2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-2,6-dicarbonsäure</u>	53
1.2.1.4. <u>Physikalische Eigenschaften der Diastereomeren mit pseudoasymmetrischer Achse; Konformationsanalyse</u>	55
1.2.2. <u>Synthese und physikalische Eigenschaften von 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-Derivaten mit pseudoasymmetrischer Ebene</u>	66

1.2.2.1.	Synthese der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure (VII)	66
1.2.2.2.	Synthese der diastereomeren Bis- α -phenyl-äthylamide der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure	68
1.2.2.3.	Physikalische Eigenschaften der Diastereomeren mit pseudoasymmetrischer Ebene; Konformationsanalyse; Konfiguration	72
1.3.	<u>Uebersicht: Trennung diastereomerer Amide durch Chromatographie</u>	79
2.	Experimenteller Teil	83
2.1.	<u>Biphenyl-Reihe</u>	85
2.2.	<u>1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-Reihe</u>	109
3.	Zusammenfassung	124
4.	Literaturverzeichnis	125

EINLEITUNG

Eine der wichtigsten Erkenntnisquellen der "klassischen" Chemie war die Untersuchung von Isomeren verschiedener Art. Sie ermöglichte, mit der Atomhypothese als Basis, die Schaffung der Konzepte Bindung, Verbundenheit (Konstitution) und Konfiguration, sie war zumindest noch hilfreich bei der Entwicklung des Begriffes Konformation.

Speziell aus dem Studium der "optischen Isomeren" erwuchs die Disziplin der Stereochemie. Entsprechend beziehen sich Fragen, welche spezifisch stereochemische Probleme betreffen, auch heute noch meistens auf chirale Verbindungen, da diese einerseits von grosser Bedeutung sind, z.B. zur Aufklärung von Reaktionsmechanismen, andererseits, weil von ihnen eine besondere Faszination ausgeht.

Demgegenüber stehen die achiralen Verbindungen im Rahmen der Stereochemie eher im Hintergrund. Es existiert allerdings auch in diesem Bereich ein Isomeriephänomen, die "Pseudoasymmetrie", welches eine gewisse Verwandtschaft zur "optischen Isomerie" besitzt. Der Name bringt dieses, wenn auch sehr undeutlich, zum Ausdruck (man bedenke: Statt des Wortes "chiral" gebrauchte man früher den Ausdruck "asymmetrisch"). Obwohl viele Chemiker die pseudoasymmetrischen Stereoisomeren seit jeher als ein wenig rätselhaft empfunden haben, wurden sie anscheinend nicht zu eingehender Beschäftigung mit ihnen angereizt. Letzteres kann man aus der Tatsache folgern, dass nur wenige solche Stereoisomere in der Literatur beschrieben sind.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die wesentlichen Merkmale, welche den Inhalt des Begriffes "Pseudoasymmetrie" bestimmen, aufzuzeigen und die Stellung der Molekeln, auf die er zutrifft, im Bereich der achiralen Verbindungen abzugrenzen. Ausserdem wird die Synthese von Verbindungen beschrieben, welche pseudoasymmetrische Achsen bzw. Ebenen enthalten. Molekeln solcher Art sind unlängst von R.S. Cahn, C.K. Ingold und V. Prelog [1] als möglich erkannt worden. Da experimentell verwirklichte Beispiele nicht in der Literatur gefunden wurden, hat der Verfasser, als Schüler eines der genannten Autoren, die Aufgabe übernommen, diese Lücke auszufüllen.

1. THEORETISCHER TEIL

1.1. STEREOCHEMISCHE GRUNDLAGEN

Der Eindruck, dass das Phänomen der "Pseudoasymmetrie" vielen Chemikern stets als ein wenig rätselhaft erschienen sei, resultiert einerseits aus den persönlichen Erfahrungen des Verfassers, andererseits aus dem Studium der Literatur. Die Verwirrung begann schon bei der Entdeckung¹⁾ des dem Begriff zugrunde liegenden Sachverhaltes durch (wahrscheinlich) van't Hoff. Er leitete nämlich die Zahl der Stereoisomeren von Verbindungen des Typs $(A_1A_2A_3)C(B_1B_2)C(A_1A_2A_3)$ mit drei zunächst falsch ab. Das richtige Resultat (vier) wurde später von ihm selbst²⁾ und unabhängig von Emil Fischer erkannt. Letzterer stiess auf das Problem, als er sich im Verlaufe seiner meisterhaften Konfigurationsaufklärungen in der Zuckerreihe mit den Stereoisomeren der α, α', β -Trihydroxyglutarsäure (I, II, zusätzlich zwei chirale Isomere, s. S.12) befasste. Ein beredtes Zeugnis von den Schwierigkeiten, in die auch dieser hervorragende Kenner der Stereochemie geriet, ist uns in seiner Autobiographie [4] überliefert:

"In besonderer Erinnerung ist mir eine stereochemische Frage geblieben. Im vorausgegangenen Winter 1890/91 hatte ich mich mit der Aufgabe beschäftigt, die Konfiguration der Zucker aufzuklären, ohne ganz zum Ziele zu gelangen. Da kam mir in Bordighera der Gedanke, die Entscheidung über die Konfiguration der Pentosen durch ihre Beziehungen zu den Trihydroxyglutarsäuren zu treffen. Leider konnte ich wegen Mangel eines Modells nicht feststellen, wieviel solcher Säuren nach der Theorie möglich seien, und ich legte deshalb die Frage Baeyer³⁾ vor. Er griff solche Dinge mit grosser Wärme auf und konstruierte gleich aus Zahnstochern und Brotkügelchen Kohlenstoffatommodelle. Aber nach langem Probieren gab auch er die Sache auf, angeblich, weil es ihm zu schwer wurde. Es ist mir erst später in Würzburg durch lange Betrachtung von guten Modellen gelungen, die endgültige Lösung zu finden."

1) Zur Geschichte des Begriffes vgl. [2].

2) Vgl. [3], S. 1839, Fussnote 1.

3) Adolf von Baeyer, 1835-1917, berühmter organischer Chemiker, Lehrer von Emil Fischer.

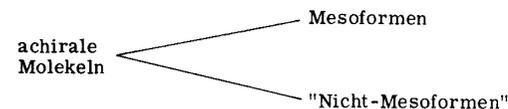
1.1.1. Einführung in die Problematik; Einteilung der achiralen Molekeln

Der Objektbereich der vorliegenden Arbeit ist die Menge der achiralen Molekeln. Man kann sie nach vielerlei Gesichtspunkten klassifizieren. Eine sehr zweckmässige Einteilung, die in den folgenden Abschnitten benutzt wird, bedient sich der Punktsymmetriegruppen. Eine andere, historisch und hinsichtlich der Terminologie wichtige, ist diejenige, in welcher die Begriffe Mesoform und "pseudoasymmetrische" Molekel vorkommen. Der Leser wird mit Recht über die verschwommene Formulierung des letzten Satzes erschüttert sein, doch entspricht der Inhalt ungefähr dem, was die meisten Lehrbücher der Stereochemie zum Thema "Einteilung der achiralen Molekeln" aussagen. Zusätzlich findet man stets einige Standardbeispiele, wie Mesoweinsäure (III) und die schon erwähnten α, α', β -Trihydroxyglutarsäuren (I, II) (vgl. S. 12).

Um zu einem Verständnis für den Begriff "Pseudoasymmetrie" zu gelangen, muss zunächst einmal der Rahmen, in den er gehört, präzise festgelegt werden. Dazu gelte für den vorliegenden Kontext als erste Definition:

Mesoform =_{def} achirale Molekel, welche Chiralitätselemente enthält¹⁾.

Diese Definition verhilft nun schon zu einer ersten Unterteilung der achiralen Molekeln:

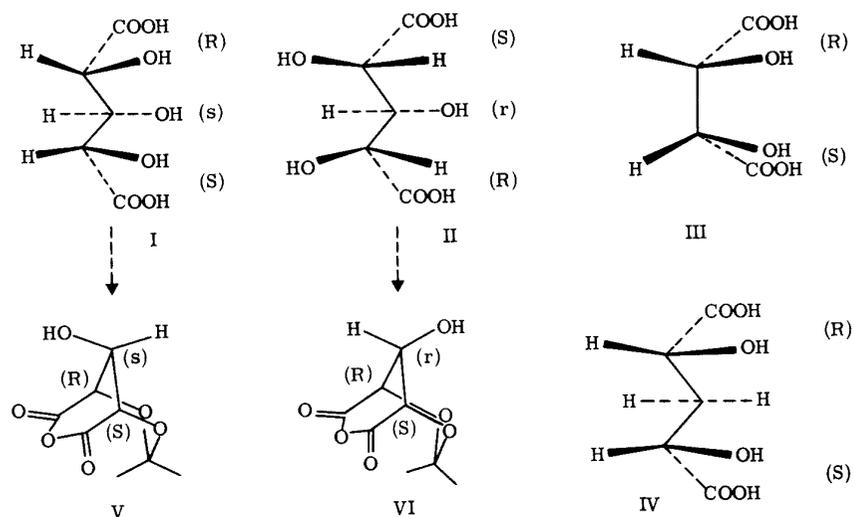


Der Ausdruck "Nicht-Mesoform" dient lediglich als Abkürzung für die etwas unständlichen Formeln "achirale Molekel, die nicht eine Mesoform ist" oder (synonym) "achirale Molekel, welche keine Chiralitätselemente enthält". Beispiele für Molekeln dieser Art sind: Norbornan, Cuban, Benzol, Cyclohexan, Methan. Sie werden im Folgenden nicht mehr systematisch behandelt.

Dagegen wird man sich eingehender mit den Mesoformen befassen müssen, da die "pseudoasymmetrischen" Molekeln zu ihnen gehören. Um zu erkennen, worin die Besonderheit von Molekeln dieser Art besteht, werden einige Beispiele kri-

1) Zur Bedeutung des Begriffes Chiralitätselement vergl. [1].

tisch analysiert, und zwar als "Prototypen" für "Pseudoasymmetrie" die nun schon oft zitierten Trihydroxyglutarsäuren (I, II), als typisch nichtpseudoasymmetrische Mesoform die achirale α, α' -Dihydroxyglutarsäure (IV). Im Schema 1 findet man eine Zusammenstellung der Formeln dieser Molekeln, daneben noch die Formeln der cyclischen Diastereomeren V und VI. Die Verschiedenheit dieser "pseudoasymmetrischen" Mesoformen ist wegen ihres starren Baues leicht zu erkennen.



Schema 1

Bevor jedoch mit der angekündigten Analyse begonnen werden kann, muss die anzuwendende Terminologie und Methodik geklärt werden. Einige Verabredungen sind nachfolgend stichwortartig in einer Liste zusammengestellt. Die Bemerkungen zur Methodik werden anschliessend in zusammenhängender Weise behandelt.

Liste 1

- (1) Die gezeichneten Formeln stellen starre Modelle der Molekeln dar. Will man freie Drehbarkeit um Bindungen zulassen, so wird dieses explizit als Zusatzbemerkung angegeben ¹⁾. Dementsprechend wird man nachfolgend nicht von Molekeln, sondern von Modellen bzw. Figuren ²⁾ sprechen. Diese Auffassung wurde durch die Verwendung des Wortes "Mesoform" statt "Meso-Molekel" schon vorweggenommen.
- (2) Im allgemeinen sind die Konformeren "achiraler" Molekeln in überwiegender Zahl chiral. Hier werden nur solche betrachtet, die tatsächlich achiral sind, d.h. ein Symmetrieelement zweiter Art aufweisen.
- (3) Ein Objekt A besitzt eine höhere Symmetrie als ein Objekt B, wenn die Punktsymmetriegruppe, zu der B gehört, Untergruppe von derjenigen ist, zu welcher A gehört.
- (4) Es kann als erwiesen gelten, dass auf Grund des RS-Systems [1] eine einheitliche und vollständige Behandlung der statischen Stereochemie bis tetraliganter organischer Verbindungen möglich ist. Da die hier zur Diskussion stehenden Probleme in diesen Bereich fallen, wird das RS-System allen Ueberlegungen zugrunde gelegt. Seine Kenntnis wird vorausgesetzt.

1) Diese Verabredung hat den Vorteil, dass sie eine rein geometrische Analyse ermöglicht. Bei Zulassung der freien Drehbarkeit, z. B. um Einfachbindungen, kompliziert sich der Sachverhalt wesentlich, da die Formeln nicht mehr eine Molekel in einem definierten Zustand darstellen, sondern Ueberlagerungen aller Molekeln eines Kollektivs unter gewissen makroskopischen Bedingungen repräsentieren. Aus diesem Grunde muss die Beobachtungsmethode, welche normalerweise die Bedingungen diktiert, schon in jeder solchen stereochemischen Betrachtung berücksichtigt werden, wodurch letztere natürlich, wenn sie präzise sein soll, ausserordentlich umständlich, wenn sie allgemeingültig sein soll, sogar verunmöglicht wird.

2) Diese sind aus Punkten, welche mittlere Lagen von Atomkernen darstellen, konstruierbar.

(5) Die Ausdrücke "enantiomer" und "diastereomer" bezeichnen Relationen zwischen Molekeln sowie den entsprechenden Verbindungen und werden auf Objekte anderer Art nicht angewendet. Von Molekeln verschiedene Objekte werden als "enantiomorph" bezeichnet, wenn sie in der Beziehung von Bild und Spiegelbild stehen. Von Molekeln verschiedene Objekte, die bei gleicher Verbundenheit weder deckungsgleich noch enantiomorph sind, heissen "diastereomorph" ¹⁾.

Die im Folgenden beabsichtigte Untersuchung der Beziehungen zwischen achiralen Diastereomeren ist auf prinzipiell zwei Arten möglich:

Die Formeln oder Modelle der interessierenden Molekeln können nebeneinandergestellt und verglichen werden, beispielsweise durch Spezifikation gemäss dem RS-System, Angabe der Punktsymmetriegruppen etc. Der Nachteil einer solchen Methode liegt hauptsächlich darin, dass die möglichen Diastereomeren - bzw. allgemeiner Stereoisomeren - schon bekannt sein müssen.

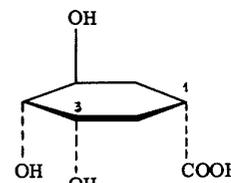
Bei den meisten Untersuchungen ist dieses jedoch nicht der Fall. Vielmehr stellt sich oft gerade das Problem, herauszufinden wieviele solche Isomere bei gegebener Konstitution möglich sind. Es empfiehlt sich dann eine "dynamische" Betrachtungsweise, die im vorliegenden Fall darin besteht, an einem vorgegebenen Stereoisomeren die Konfiguration gewisser Chiralitätselemente abzuändern und die dadurch entstandene Figur mit der ursprünglichen in geeigneter Weise zu vergleichen.

Was bedeutet der Ausdruck "die Konfiguration eines Chiralitätselementes abändern"? Allgemein soll darunter eine beliebige Operation verstanden werden, deren Effekt in einer Veränderung der Topographie besteht, derart, dass das dem Chiralitätselement zugeordnete Spezifikationsymbol umgekehrt wird.

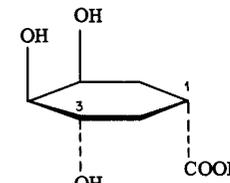
Bei einer genaueren Betrachtung dieses Vorganges ist zu beachten, dass zwischen den Chiralitätselementen Abhängigkeiten bestehen können. Zur Präzisierung des Begriffes "Abhängigkeit" sei ein "unabhängiges Chiralitätselement" definiert als ein "Chiralitätselement, dessen Spezifikationsymbol sich bei Inversion beliebiger anderer Chiralitätselemente nicht ändert. Man findet solche unabhängigen Chiralitätselemente beispielsweise in den Aminosäure-Resten einer Peptidkette. In der Hydroshikimisäure (VII) und in ihrem Diastereomeren VIII dagegen sind die

1) Dieser Ausdruck ist von V. Prelog vorgeschlagen worden. Der Begriff ist, wie die obige Definition zeigt, nur anwendbar auf Objekte, für die eine Verbundenheit erklärt werden kann. Der Ausdruck "enantiomorph" unterliegt keiner solchen Beschränkung.

Chiralitätszentren C(1) und C(4) abhängig ¹⁾:



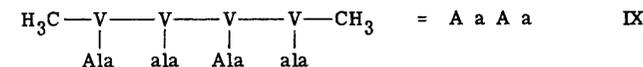
VII (1S, 3S, 4R, 5S)



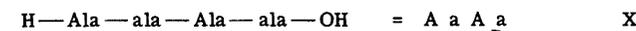
VIII (1R, 3S, 4S, 5S)

Im Folgenden wird man Strukturen mit abhängigen Chiralitätselementen nicht systematisch in die Diskussion einbeziehen.

Man wird aber ein verwandtes Phänomen - allerdings in sehr begrenzter Weise - untersuchen, welches an Hand zweier Beispiele von verschiedenem Typ erläutert werden soll. Typ 1: Vier Alanin-Reste vorerst beliebiger Konfiguration sind an einer achiralen Kette ohne Chiralitätselemente, die also aus achiralen Gliedern (V) besteht ²⁾, gebunden. Eines der möglichen Stereoisomeren sei etwa IX ³⁾:



Typ 2: Vier Alanin-Molekeln beliebiger Konfiguration sind zu einer Polypeptidkette verknüpft. Eines der Stereoisomeren ist, in wohl unmittelbar verständlicher Schreibweise, durch die Formeln X dargestellt:



1) Dieses Beispiel ist aus [1] entnommen.

2) Z. B.: V = -CH₂-N-CH₂-, mit planarem Stickstoff.

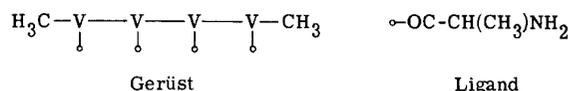
3) Ala = A = L-Alanin, ala = a = D-Alanin.

Obwohl in beiden Fällen vier unabhängige, genau spezifizierbare Chiralitätselemente vorliegen, unterscheidet sich die Zahl der insgesamt möglichen Stereoisomeren beiderlei Typs, Typ 1: 10 Stereoisomere ¹⁾, Typ 2: 16 Stereoisomere ²⁾.

Der "Grund" für die unterschiedliche Zahl der Stereoisomeren ist darin zu sehen, dass bei den beiden Modell-Typen die Anordnung der Alanin-Reste verschieden ist. Beim Typ 1 ist eine Symmetrie in dieser Anordnung zu erkennen, beim Typ 2 ist dieses nicht der Fall. Der hier vorerst nur sehr unscharf verwendete Begriff der "Anordnung" muss für das Folgende präzisiert werden, da er besonders wichtig für ein Verständnis der Mesoformen ist.

Für den Typ 1 kann man eine genaue Vorstellung gewinnen, indem man die Figuren, welche ihm angehören, in ein Gerüst und chirale Liganden aufgliedert. Da eine solche Aufgliederung, die im Folgenden als Zerlegung bezeichnet wird, willkürlich ist, muss genau angegeben werden, welcher Teil einer Figur als Gerüst und welcher als Ligand, bzw. Liganden, angesehen wird. Zur Einschränkung, aber nicht zur völligen Beseitigung dieser Willkür soll hier stets eine Regel gelten: Das Gerüst muss eine höhere oder mindestens die gleiche Symmetrie aufweisen wie das Gesamtmodell. Die Liganden dürfen ein-, zwei-, allgemein mehrzählig sein, je nach der Zahl der Bindungen zum Gerüst.

Eine für die Untersuchung des Beispiels vom Typ 1 günstige Zerlegung ist die folgende:



Gewisse Stellen des Gerüsts, an denen sich die einzähligen chiralen Liganden im Gesamtmodell befinden, werden durch die den Symmetrieelementen der Punktsymmetriegruppe des Gerüsts zugeordneten Symmetrieoperationen aufeinander abgebildet. Dieser Sachverhalt wird später oft kürzer ausgedrückt: Die chiralen Liganden befinden sich an Stellen des Gerüsts, welche äquivalent in bezug auf ein Symmetrieelement, bzw. Symmetrieelemente, sind.

Durch Permutation verschiedener Sätze von je vier chiralen Liganden am Gerüst können sämtliche Stereoisomeren vom Typ 1 "erzeugt" werden. Wegen der sym-

1) 4 Enantiomerenpaare, 2 Mesoformen.

2) 8 Enantiomerenpaare.

metrischen Lage der Gerüststellen führen einige dieser Permutationen zum gleichen Ergebnis. Dadurch ist die Zahl der Stereoisomeren kleiner als bei Modellen mit einem Gerüst, welches vier Stellen aufweist, die nicht äquivalent bezüglich Symmetrieelementen sind. Als Symmetrie in der Anordnung der Alanin-Reste bei den Beispielen vom Typ 1 kann also die Symmetrie in der Anordnung der Gerüststellen angesehen werden. Bemerkenswerterweise ist bisher anscheinend noch kein generell gültiger Algorithmus angegeben worden, der es gestattet, die Zahl der Stereoisomeren zu berechnen, wenn eine solche Symmetrie in der Anordnung von chiralen Liganden, bzw. allgemeiner Chiralitätszentren vorliegt.

Die relativ einfache Gerüst-Ligand-Konzeption ist in der obigen Form nur bei einem engen Kreis von Modellen anwendbar. Trotz dieser Einschränkung ist sie aber ausserordentlich nützlich, da mit ihrer Hilfe die Relationen zwischen Stereoisomeren in einer durchsichtigen Weise studiert werden können.

Während Figuren mit abhängigen Chiralitätselementen in diese Weise kaum untersucht werden können ¹⁾, scheint es doch möglich zu sein, die Grundidee des Gerüst-Ligand-Konzeptes in einer verallgemeinerten Form auch auf Modelle vom Typ 2 zu übertragen. Eine Zerlegung im obigen Sinne ist bei diesen natürlich nicht möglich. Hingegen kann eine Gliederung in Bereiche vorgenommen werden, die als chirale Gruppierungen bezeichnet werden sollen: Eine chirale Gruppierung ist der kleinste Teil einer Figur, durch den ein Chiralitätselement definiert wird. Beim Typ 2 stellen die Alanin-Reste solche chiralen Gruppierungen dar. Es können sogar Fälle zugelassen werden, bei denen sich die chiralen Gruppierungen überlappen. Ein einfaches Beispiel dafür findet man in den stereoisomeren Weinsäuren.

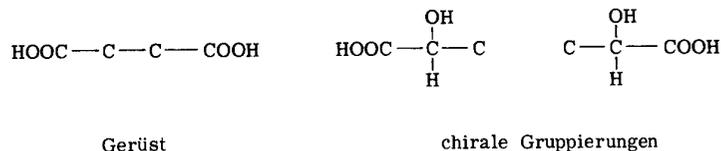
Offensichtlich entsprechen die chiralen Gruppierungen den chiralen Liganden. Zum Gerüst korrespondiert die Tatsache, dass die chiralen Gruppierungen untereinander verbunden und dadurch in einer gewissen Anordnung fixiert sind. Entfernt man aus den Alanin-Resten der Beispiele vom Typ 2 Methylgruppen und Wasserstoffatome, so resultiert ein achirales "Skelett":



Sämtliche Stereoisomeren können wieder erzeugt werden durch Ueberlagerung von chiralen Gruppierungen (Alanin-Reste) mit dem "Skelett". Es ist naheliegend,

1) Gewisse Aspekte solcher Figuren können natürlich dadurch behandelt werden, dass der "schwierige" Bereich in ein Gerüst einbezogen wird.

letzteres als Gerüst aufzufassen und auch so zu benennen. Zur Illustration sei die Faktorisierung der stereoisomeren Weinsäuren als ein weiteres Beispiel angeführt:



Wie die Gerüst-Ligand-Zerlegung ist auch die allgemeinere Aufgliederung willkürlich. Im Weinsäure-Fall hätte z. B. auch die Gruppierung HO-C-C-OH als Gerüst gewählt werden können.

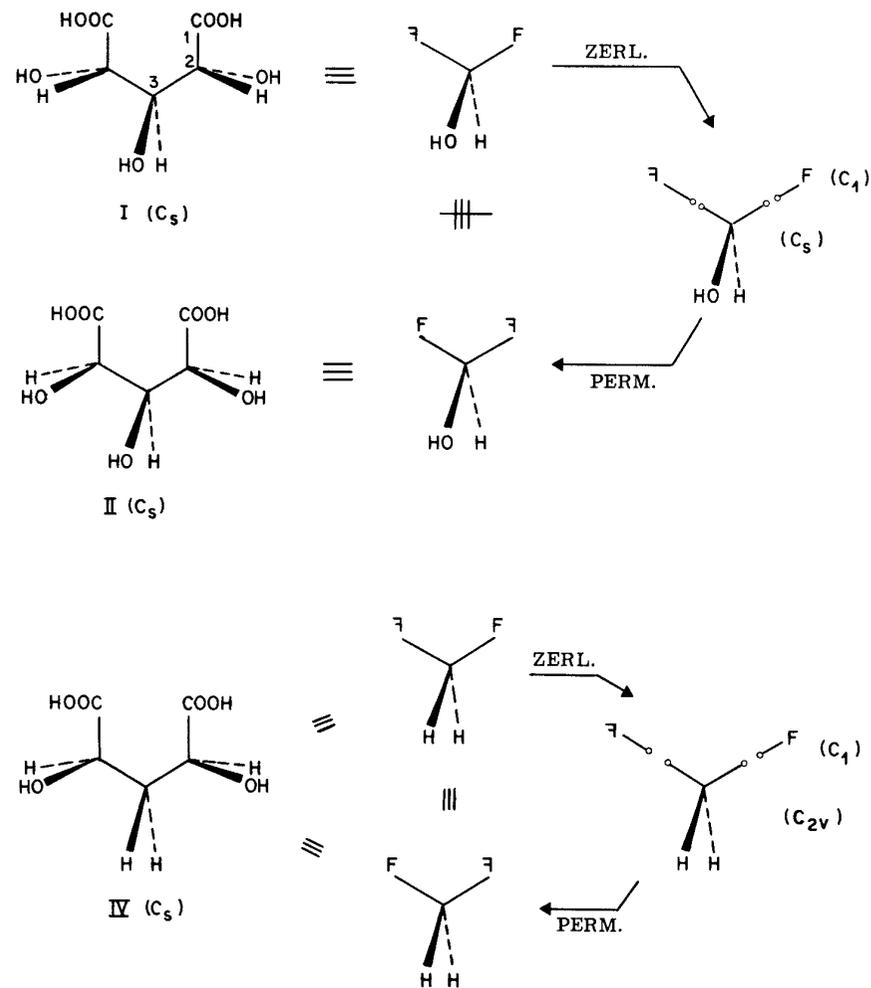
Im Folgenden kommt primär die Gerüst-Ligand-Methode zur Anwendung. Gelegentlich wird man aber auch Beispiele angeben, die sich nur mit Hilfe der erweiterten Form erfassen lassen. Chirale Liganden und Gruppierungen werden im allgemeinen durch zweidimensional chirale Buchstaben repräsentiert [5].

Nach der nunmehr erfolgten Abklärung der methodischen Gesichtspunkte kann die Analyse der Mesoformen I, II und IV durchgeführt werden. Es geschieht dieses auf zwei sich ergänzenden Wegen, einerseits anschaulich im Schema 2, andererseits abstrakt in der Liste 2:

Liste 2

- (1) Die Mesoformen I, II und IV enthalten je zwei enantiomorphe chirale Liganden (Gruppierungen) (C_1) und ein spiegelsymmetrisches Gerüst (C_s, C_{2v}).
- (2) Die Stellen des Gerüsts, an denen sich die enantiomorphen Liganden (Gruppierungen) befinden, sind äquivalent in bezug auf eine Symmetrieebene ¹⁾.
- (3) Im Falle IV sind diese Stellen zusätzlich äquivalent bezüglich einer zweizähligen Achse, d. h. nicht unterscheidbar. Eine Permutation der enantiomorphen Liganden (Gruppierungen) ergibt also wieder die gleiche, lediglich im Raum gedrehte, Mesoform. Man kann sagen: Diese Mesoform ist invariant gegen die Permutation enantiomorpher Liganden (Gruppierungen).

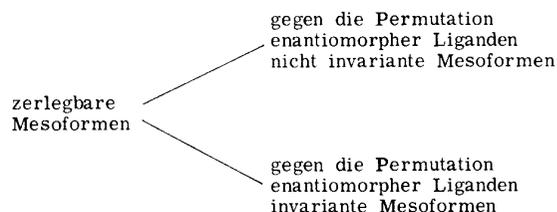
1) Man beachte: Diese Aussage ist nicht gleich der unter Punkt (1).



Schema 2

- (4) In den Fällen I und II sind die Stellen des Gerüsts, an denen sich die enantiomorphen Liganden (Gruppierungen) befinden, nicht äquivalent in bezug auf Drehachsen, d.h. sie sind unterscheidbar. Eine Permutation der enantiomorphen Liganden (Gruppierungen) ergibt also nicht die gleiche, sondern eine andere, diastereomere, Mesoform. Man kann sagen: Diese Mesoformen sind nicht invariant gegen die Permutation enantiomorpher Liganden (Gruppierungen).
- (5) Im Rahmen des RS-Systems werden die Diastereomeren I und II durch die Deskriptoren (3s) und (3r) unterschieden. Letztere sind pseudoasymmetrischen Spezifikationselementen zugeordnet.

Die in der Liste 2 hervorgehobenen Eigenschaften der Invarianz bzw. Nicht-Invarianz einer Mesoform gegen die Permutation enantiomorpher Liganden erlauben nun eine weitere Unterteilung dieses Typs achiraler Figuren, da jede Mesoform eine der beiden Eigenschaften aufweisen muss. Diese Tatsache wird in den folgenden Abschnitten noch eingehender erklärt und an vielen Beispielen erläutert. Hier begnügt man sich zunächst damit, sie zur Vervollständigung des schon begonnenen Einteilungsschemas der achiralen Figuren heranzuziehen. Entsprechend der oben getroffenen Verabredung beschränkt man sich auf Figuren, welche in Gerüste und Liganden bzw. Gruppierungen zerlegt werden können:

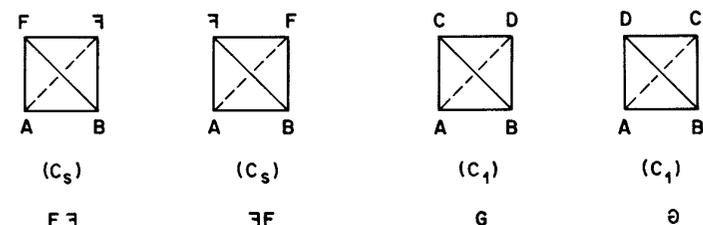


Dieses einfache Schema genügt für den vorliegenden Kontext und wird ferner nicht mehr verfeinert.

In den abgesteckten Bereich gehört auch der Begriff "Pseudoasymmetrie". Das Wort "Pseudoasymmetrie" wird im Rahmen der Stereochemie zwar benutzt, ist aber anscheinend noch nie genau definiert worden. Man muss daher versuchen, den bestehenden Sprachgebrauch zu analysieren. Die Tatsache, dass der Ausdruck auf die Mesoformen I und II, nicht aber auf IV angewendet wird, gibt einen ersten Hinweis, dem man entnehmen kann, dass ein Zusammenhang mit der

Nicht-Invarianz gegen die Permutation enantiomorpher Liganden besteht. Der Wortteil "Asymmetrie" entspricht offensichtlich dem, was heute besser als Chiralität bezeichnet wird. Besteht nun irgendeine Beziehung zwischen der Nicht-Permutationsinvarianz und der Chiralität? Das ist in der Tat der Fall. Die Eigenschaft der Nicht-Invarianz gegen die Permutation enantiomorpher Liganden kann nämlich als symmetrische Relation aufgefasst werden, die zwischen genau zwei diastereomorphen Mesoformen besteht. Die Chiralität ist ebenfalls eine symmetrische Relation. Sie besteht zwischen zwei enantiomorphen Figuren.

An den folgenden Figuren, welche je aus einem achiralen Simplex der Symmetrie T_d und vier verschiedenen Liganden aufgebaut sind, ist dieses gut zu erkennen. In den beiden achiralen nicht permutationsinvarianten Mesoformen $F\bar{F}$ und $\bar{F}F$ sind zwei dieser Liganden chiral und zueinander enantiomorph.



Bei einer ungeraden Permutation der Liganden geht die Mesoform $F\bar{F}$ in eine andere Mesoform $\bar{F}F$ über und umgekehrt. Die chirale Figur G geht bei einer ungeraden Permutation der Liganden in die zu ihr enantiomorphe Figur \bar{G} über und umgekehrt.

Im zweiten Fall ist eine ungerade Permutation der Liganden äquivalent einer Spiegelung, im ersten Fall trifft dieses natürlich nicht zu.

Die Analogie zwischen den beiden Relationen, der Chiralität und der Nicht-Invarianz bei der Permutation enantiomorpher Liganden, bezieht sich also auf das Verhalten bei der Permutation von Liganden, jedoch nicht auf die Symmetrie der vollständigen Figuren.

Das Permutationsverhalten, welches durch die Symmetrie des Gerüsts bestimmt wird, lässt sich mit Hilfe von Chiralitätselementen beschreiben. Zur Zeit van't Hoffs kannte man nur einen, allerdings sehr wichtigen Spezialfall

eines Chiralitätselements; Das asymmetrische Atom. Beide Namen enthalten einen Hinweis auf das oben angedeutete Phänomen des Zusammenfallens von Permutations- und Spiegelungseigenschaften bei gewissen Figuren, z. B. solchen, die nur ein Chiralitätselement enthalten. Generell besteht dieser Zusammenhang jedoch nicht, da z. B. in einer Figur mit mehreren Chiralitätszentren durchaus Permutationen durchgeführt werden können, welche diastereomorphe, eventuell sogar achirale Figuren ergeben. Allerdings führt immer eine der verschiedenen möglichen Permutationen zur enantiomorphen Figur.

Im Fall der pseudoasymmetrischen Mesoformen kann das Permutationsverhalten in genau derselben Weise beschrieben werden. Die Möglichkeit einer Permutation beruht letztlich nur auf der Verschiedenheit der Liganden, unabhängig davon, welche Merkmale diese bedingen. Die Ausdrücke asymmetrisches Atom und Chiralitätszentrum sind aber hier sinnwidrig, weshalb die Abwandlungen pseudoasymmetrisches Atom¹⁾ und pseudoasymmetrisches Zentrum eingeführt wurden. Man war also gezwungen, die Äquivalenz von Permutations- und Spiegelungseigenschaften (der Gesamtfigur) durch eine Art von doppelter Verneinung aufzuheben. Diese Situation ist vom sprachlichen Standpunkt aus gesehen nicht sehr befriedigend, jedoch im Falle des Zentrums tolerierbar, da der Ausdruck pseudoasymmetrisch hier attributiv, zusätzlich erklärend, auftritt. Das Wort Zentrum, neuerdings besser Spezifikationszentrum, drückt den Sachverhalt genügend klar aus, so dass das Attribut kaum Schaden anrichten kann.

Das, was über das Zentrum gesagt wurde, kann unmittelbar auf Achsen und Ebenen übertragen werden. Man gelangt so zu den Konzepten pseudoasymmetrische Achse und pseudoasymmetrische Ebene. Die Definition der pseudoasymmetrischen Elemente ist mit derjenigen der analogen Chiralitätselemente gegeben [1].

Man darf also konstatieren, womit wieder die ursprüngliche Frage in den Brennpunkt kommt, dass im Zusammenhang mit den Begriffen Zentrum, Achse und Ebene das Adjektiv "pseudoasymmetrisch" scharf definiert ist. Auch kann man nunmehr gut erkennen, in welchem Sinne das Substantiv "Pseudoasymmetrie" gebraucht wird. Es besagt nämlich nichts weiter als: Das Vorhandensein eines pseudoasymmetrischen Permutationselementes in einer Mesoform. Daraus ersieht man, dass es nur eine Art von hinweisender Funktion erfüllt. Der eigentlich interessante Aspekt scheint die Nicht-Invarianz von Mesoformen gegen die Permutation enantiomorpher Liganden zu sein. Dieses Phänomen ist nicht

1) Das Wort "Pseudoasymmetrie" wurde anscheinend zuerst von H. Landolt verwendet. Der Begriff "pseudoasymmetrisches Atom" ist von A. Werner eingeführt worden (vergl. [2]).

mit dem der "Pseudoasymmetrie" identisch, denn es lassen sich nicht invariante Mesoformen finden, die keine pseudoasymmetrischen Elemente enthalten. Da der gesamte Problemkreis anscheinend noch nicht in eingehender Weise behandelt worden ist, erscheint es als interessant, dieses, wie es im Folgenden geschieht, nachzuholen.

1.1.2. Kriterien zur Erkennung und Konstruktion von Mesoformen, welche gegen die Permutation enantiomorpher Liganden nicht invariant sind

Im vorangehenden Abschnitt wurde gezeigt, dass Mesoformen existieren, welche invariant bzw. nicht invariant gegen die Permutation enantiomorpher Liganden bezüglich eines geeignet definierten Gerüsts sind. Nun wird die Frage untersucht: Gibt es Kriterien, die ein Probieren am Modell erübrigen, oder besser, eine Vorhersage gestatten, bei welchen Strukturen das eine oder andere Verhalten zu erwarten ist? An den diskutierten Beispielen wurde als grundlegend erkannt: Die Stellen im Gerüst, an denen sich enantiomorphe Liganden befinden, sind äquivalent entweder nur bezüglich einer Symmetrieebene oder sowohl bezüglich einer Symmetrieebene als auch einer zweizähligen Achse. Dieses spezielle Kriterium lässt sich verallgemeinern, wenn man die folgenden fundamentalen Gesetze anwendet:

Liste 3

- (1) In einem Objekt sind solche Stellen, die nur durch Symmetrieoperationen zweiter Art aufeinander abgebildet werden, unterscheidbar.
- (2) In einem Objekt sind solche Stellen, die durch Symmetrieoperationen erster Art aufeinander abgebildet werden, ununterscheidbar.
- (3) Enantiomorphe n-dimensionale Objekte sind im n-dimensionalen Raum ununterscheidbar.

Auf Grund der Liste 3 können die gesuchten allgemeinen Kriterien unmittelbar angegeben werden:

Liste 4

- (1) Enthält eine Mesoform ein Gerüst, dessen mit enantiomorphen Liganden besetzte Stellen nur bezüglich Symmetrieelementen zweiter Art äquivalent sind, so entsteht bei einer Permutation der enantiomorphen Liganden eine zur ursprünglichen diastereomorphe Mesoform gleicher Symmetrie, d.h. die Mesoform ist nicht permutationsinvariant.
- (2) Wenn eine Mesoform in ein achirales Gerüst und chirale Liganden so zerlegt werden kann, dass die Gerüststellen der letzteren äquivalent in bezug auf ein Symmetrieelement erster Art sind, so ist sie permutationsinvariant bezüglich dieser Zerlegung.

Die Bezeichnung "permutationsinvariante Mesoform" soll nur auf solche Mesoformen zutreffen, die bezüglich jeder möglichen Zerlegung permutationsinvariant sind.

Der folgende, aus (1) ableitbare Satz (3) lässt sich als Kriterium für Nicht-Permutationsinvarianz nützlich anwenden:

- (3) Wird eine Mesoform in ein Gerüst und enantiomorphe Liganden so zerlegt, dass das Gerüst derselben Punktsymmetriegruppe angehört wie die Gesamtesoform, so ist sie nicht permutationsinvariant.

Die Stellen des Gerüsts, an denen sich enantiomorphe Liganden befinden, können nicht äquivalent bezüglich Drehachsen sein, da voraussetzungsgemäss in Gerüst und Gesamtesoform dieselben Symmetrieelemente vorhanden sind. Äquivalenz bezüglich Drehachsen würde eine Besetzung mit gleichen Gruppen bedingen.

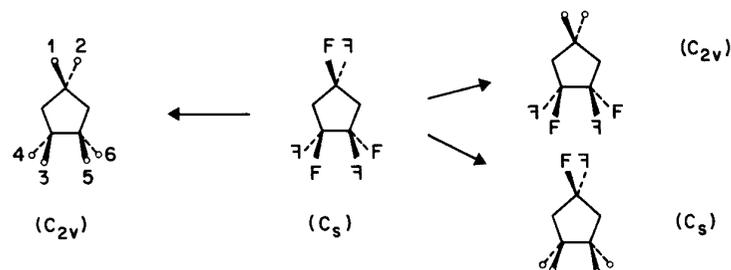
Hinsichtlich des Satzes (3) drängt sich die Frage auf: Entsteht bei der Zerlegung einer nicht permutationsinvarianten Mesoform stets ein Gerüst, welches dieselbe Symmetrie wie die Gesamtesoform aufweist? Die Antwort ist: Nein! (Vergl. S. 34). Anscheinend besitzt das Gerüst immer die gleichen Symmetrieelemente zweiter Art wie die Gesamtmolekel. Zusätzlich können aber Drehachsen auftreten, welche durch Gerüststellen hindurchgehen, zu denen es aber anscheinend keine Gerüststellen gibt, welche durch sie aufeinander abgebildet werden.

Um die Bedeutung einer Antwort auf diese Frage hervorzuheben, sei sie nochmals in anderer Weise formuliert: Angenommen bei der Zerlegung einer Mesoform entsteht ein Gerüst, welches wenigstens ein Symmetrieelement zweiter Art zusätzlich zu den in der Gesamtesoform befindlichen aufweist. Ist die Mesoform dann permutationsinvariant? Für alle dem Verfasser bisher bekannt gewordenen Beispiele kann die Frage bejaht werden. Zum Beweis der Allgemeingültigkeit muss offensichtlich Folgendes gezeigt werden: Die in bezug auf das neue Symmetrieelement zweiter Art äquivalenten Gerüststellen sind eben-

falls äquivalent bezüglich eines Symmetrieelementes erster Art. Es ist dem Verfasser bisher nicht gelungen, diesen Beweis in allgemeiner Form zu erbringen.

Auf Grund der Kriterien in Liste 4 sowie rudimentärer Begriffe aus der Gruppentheorie und Mengenlehre (als Grundlage dienten [6] und [7]) können nun weitere Untersuchungen im Bereich der Mesoformen (speziell der nicht invarianten) unternommen werden.

Wie schon hervorgehoben, muss man hier den Untersuchungsbereich stark einschränken. Die Frage ist jedoch: Worauf? Welche Mesoformen sind einerseits genügend einfach, um noch mit einem erträglichen Aufwand behandelt werden zu können, andererseits aber hinreichend kompliziert, um wesentliche Merkmale erkennen zu lassen? Zur Beantwortung dieser Fragen wird ein Beispiel untersucht, bei dem mehrere Zerlegungen in Gerüste und chirale Liganden möglich sind:



Die angegebenen drei "Fragmente" sind als Gerüste zu bezeichnen (ausserdem existieren noch vier andere). Eines derselben ist dadurch ausgezeichnet, dass es keine Chiralitätselemente enthält. Es sei, auch in anderen Fällen, Grundgerüst genannt.

Die Menge der Gerüststellen des Grundgerüsts heisse \mathcal{G} und sei folgendermassen dargestellt:

$$\mathcal{G} = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}.$$

Sie soll in drei Klassen ¹⁾ eingeteilt werden:

1) Klasseneinteilung einer Menge $\alpha =_{\text{def}}$ Zerlegung in ein System von nicht leeren, paarweise disjunkten Teilmengen von α , deren Vereinigung α ist.

$$\mathcal{K}_1 = \{1, 2\}, \quad \mathcal{K}_2 = \{3, 4\}, \quad \mathcal{K}_3 = \{5, 6\}.$$

Bekanntermassen impliziert jede Klasseneinteilung eine Äquivalenzrelation¹⁾ und umgekehrt. Im vorliegenden Fall lässt sich letztere mit Hilfe der Gruppentheorie ableiten. Die Elemente innerhalb jeder Klasse werden nämlich durch die Symmetrieelemente der Punktsymmetriegruppe, zu der die Gesamtmesoform gehört, aufeinander abgebildet. Den Gerüststellen können die chiralen Liganden, welche sie besetzen, eindeutig zugeordnet werden, wodurch dieselbe Klasseneinteilung auch für letztere gilt.

Das, was an Hand des Beispiels erkannt wurde, lässt sich auf alle Mesofor-men übertragen:

Zwei chirale Liganden in einer Mesoform gehören genau dann zu ein und derselben Klasse, wenn sie durch ein Symmetrieelement der Gesamtmesoform aufeinander abgebildet werden.

Inwiefern hilft diese Klasseneinteilung bei der Lösung des oben aufgeworfenen Problems? Sie hilft nicht nur, sondern löst das Problem vollständig, denn:

Jede Teilung einer Mesoform in ein Gerüst und chirale Gruppierungen führt dann und nur dann zu einem Gerüst unverminderter Symmetrie, wenn (beliebig viele) ganze Klassen chiraler Liganden abgetrennt werden. Die Zahl der insgesamt möglichen solchen Zerlegungen ist $2^n - 1$ ($n = \text{Zahl der Klassen}$)²⁾.

Also darf man annehmen, dass die grundsätzlichen Aspekte schon beim Studium von Mesoformen mit nur einer Klasse erkennbar werden. Zur Unterscheidung von den komplizierteren Formen heissen sie im folgenden "Mesoformen erster Art". Die Betrachtung wird, mit wenigen Ausnahmen, auf solche Figuren beschränkt.

1) Äquivalenzrelation =_{def} Relation, welche zugleich reflexiv, symmetrisch und transitiv ist.

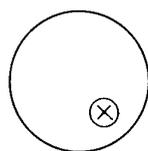
2) Diese Zahl wurde folgendermassen abgeleitet: Sei $\mathcal{K} = \{\mathcal{K}_1, \mathcal{K}_2, \dots, \mathcal{K}_n\}$ die Menge aller Klassen. Die Menge aller Zerlegungen in Gerüste und chirale Liganden entspricht der Menge aller nicht leeren Teilmengen von \mathcal{K} , also $\mathcal{P}(\mathcal{K}) - \emptyset$ ($\mathcal{P}(\mathcal{K}) = \text{Potenzmenge von } \mathcal{K}, \emptyset = \text{leere Menge}$.)

Da nun genügend allgemeine Kriterien bereit stehen, kann eine neue Frage gestellt werden: Welche Punktsymmetriegruppen, denen Mesoformen angehören können, erlauben nicht-permutationsinvariante Mesoformen? Bevor diese Frage beantwortet wird, sei darauf hingewiesen, dass Mesoformen nur in einer beschränkten Zahl der mathematisch möglichen Punktsymmetriegruppen vorkommen können. Solche, die Symmetrieelemente zweiter Art nicht aufweisen (z.B. C_n , D_n , T) erlauben nur chirale Objekte, solche, zu deren Elementen unendlichzählige Achsen gehören, erlauben nur "Nicht-Mesoformen". In allen anderen Punktsymmetriegruppen sind nicht-permutationsinvariante Mesoformen möglich. Als direkter Beweis kann folgende "Konstruktionsvorschrift für nicht permutationsinvariante Mesoformen" gelten (vergl. Liste 4, Satz (3)):

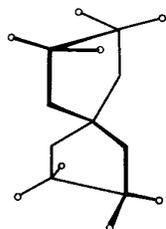
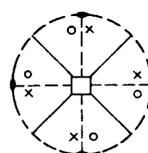
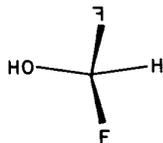
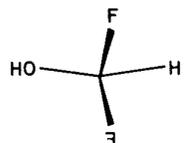
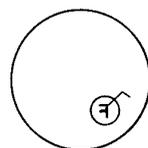
Man nehme zu jeder der relevanten Punktsymmetriegruppen ein Gerüst (der entsprechenden Symmetrie), welches besetzbare Stellen enthält, die ausserhalb aller Symmetrieelemente liegen, und besetze es mit chiralen Liganden gleicher Konstitution so, dass die Symmetrie erhalten bleibt.

Die Bedingung, dass chirale Liganden ausserhalb der Symmetrieelemente angebracht werden müssen, wurde aus "Sicherheitsgründen" formuliert. Für Symmetrieelemente zweiter Art ist sie klar: Diese werden durch Besetzung mit chiralen Liganden zerstört, was Symmetrieverminderung bedeutet. Symmetrieelemente erster Art jedoch, also Drehachsen, dürfen chirale Liganden enthalten, aber nur dann, wenn diese die Symmetrie der Achsen besitzen. Z.B. darf in einer vierzähligen Achse ein Ligand der Symmetrie C_{4n} ($n = 1, 2, \dots$) liegen. Beim Operieren mit Symbolen wie F und \bar{F} für chirale Liganden, wie es hier aus ökonomischen Gründen der Fall ist, muss man diesen Grundsatz streng beachten.

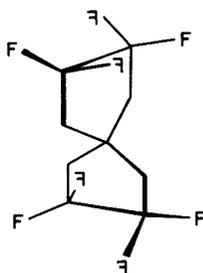
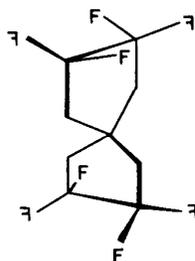
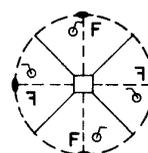
Ein bequemes Hilfsmittel, um eine "Konstruktion" der oben genannten Art rasch zu überblicken, ist die stereographische Projektion. Diese kommt hier ohne nähere Erläuterung zur Anwendung, da sie in Lehrbüchern der Kristallographie ausführlich behandelt wird. Im Schema 3 sind zwei Beispiele dargestellt, ein einfaches, schon diskutiertes aus der Gruppe C_s und ein komplizierteres aus der Gruppe D_{2d} . Die stereographische Projektion ist nur für das Gerüst und jeweils ein Diastereomer angegeben. Die Markierung der mit chiralen Liganden besetzten Stellen (X, F, \bar{F} sind Punkte bzw. Bereiche in der unteren, $\circ, \sigma, \bar{\sigma}$ ebensolche in der oberen Hemisphäre) kann durch Verwendung farbiger Zeichen sehr übersichtlich gestaltet werden.



C_s



D_{2d}



Schema 3

Eine stereographische Projektion liefert nun zugleich mit dem Bauplan noch eine wertvolle Information: Die Zahl der Elemente, welche in jeder Klasse chiraler Liganden einer nicht permutationsinvarianten Mesoform gegebener Symmetrie vorhanden sein müssen. Man ersieht aus dem Schema 3, dass diese im Falle der Gruppe C_s zwei, im Falle der Gruppe D_{2d} acht beträgt. Diese Zahl entspricht nicht immer der Minimalzahl chiraler Liganden, welche eine nicht permutationsinvariante Mesoform gegebener Symmetrie enthalten muss, da es Punktsymmetriegruppen gibt, z. B. C_i und S_4 , in denen nicht permutationsinvariante Mesoformen erster Art nicht existieren.

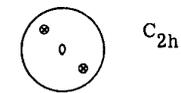
1.1.3. Permutationsinvariante und nicht permutationsinvariante Mesoformen in den Punktsymmetriegruppen C_i und S_4

Die meisten der bisher als Beispiele angeführten Mesoformen enthalten nur Ebenen als Symmetrieelemente zweiter Art. Schwieriger zu übersehen, dafür aber interessanter, sind solche Mesoformen, welche ein Symmetriezentrum oder vierzählige Drehspiegelungsachsen aufweisen. Aus der Fülle der Punktsymmetriegruppen, in denen letztere als Elemente vorkommen, seien die einfachsten, C_i und S_4 , herausgegriffen. Modelle, welche ihnen angehören, sind hier schon deshalb von besonderem Interesse, weil sie stets Mesoformen sind.

Die einfachsten Mesoformen der Punktsymmetriegruppe C_i enthalten minimal zwei enantiomorphe chirale Liganden und ein Gerüst der Symmetrie C_{2h} , da C_{2h} die einfachste Gruppe ist, welche C_i als Untergruppe enthält. Zum Verständnis des Folgenden sind die stereographischen Projektionen nützlich:

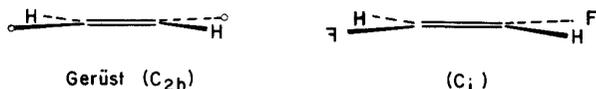


C_i



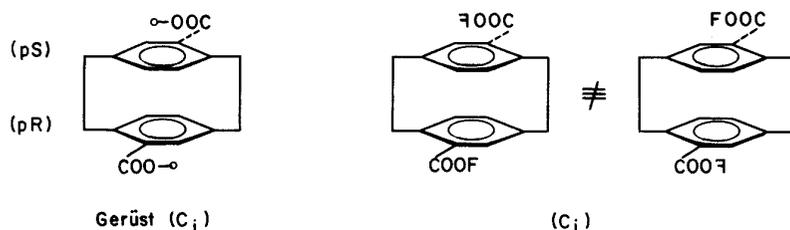
C_{2h}

Ein C_{2h} -Gerüst (ohne Chiralitätselemente) kann durch zwei chirale Liganden nur dann auf C_i desymmetrisiert werden, wenn letztere in der Symmetrieebene angebracht werden:



Da die Stellen des Gerüsts äquivalent bezüglich einer zweizähligen Achse sind, ist eine solchermassen gebildete Mesoform permutationsinvariant. Es sei darauf aufmerksam gemacht, dass das Gerüst eine "Nicht-Mesoform" ist.

Nicht permutationsinvariante Mesoformen der Symmetrie C_i müssen entsprechend dem in der Liste 4 angeführten Satz (3) ein Gerüst der Symmetrie C_i und zusätzlich minimal zwei chirale Liganden (ersichtlich aus der stereographischen Projektion), also total minimal vier Chiralitätselemente enthalten:



Es sei besonders darauf hingewiesen, dass solche nicht permutationsinvarianten Mesoformen keine pseudoasymmetrischen Spezifikationselemente enthalten (vergl. S. 23).

Mesoformen der Punktsymmetriegruppe S_4 sind zuerst von G. E. McCasland und Mitarbeitern [8] ausführlich diskutiert und synthetisiert worden. Diese Autoren fassten einige an Hand von Beispielen illustrierte allgemeine Gesichtspunkte in drei Konstruktionsvorschriften zusammen, die man in der hier benutzten Terminologie in einem Satz formulieren kann:

Man besetze ein Gerüst der Symmetrie D_{2d} mit vier konstitutionell gleichen, paarweise enantiomorphen Liganden so, dass alle Symmetrieelemente ausser der vierzähligen Drehspiegelungsachse zerstört werden.

Das folgende Beispiel illustriert diese Konstruktionsvorschrift:

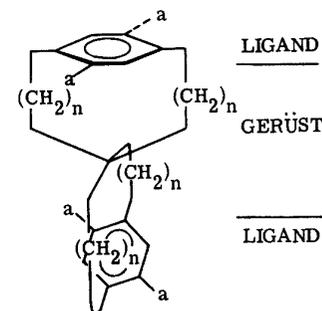


Man sieht, dass so konstruierte S_4 -Mesoformen invariant gegen die Permutation der enantiomorphen Liganden sind, denn die vier Stellen des D_{2d} -Gerüsts sind äquivalent bezüglich zweizähligen Achsen.

Die McCaslandschen Konstruktionsvorschriften sind sicher richtig, jedoch nicht ganz vollständig. Betrachtet man nämlich das oben angegebene Beispiel genauer, so erkennt man, dass die chiralen Liganden gleicher Konfiguration durch eine zweizählige Achse aufeinander abgebildet werden. Daraus folgt, dass man sie durch einen zweizähligen Liganden ersetzen kann. Die Berücksichtigung dieser Tatsache führt zu einer erweiterten Konstruktionsvorschrift für permutationsinvariante S_4 -Mesoformen:

Man besetze ein Gerüst der Symmetrie D_{2d} entweder mit vier chiralen Liganden wie angegeben oder mit einem Paar enantiomorpher Liganden der Symmetrie C_{2n} ($n = 1, 2, \dots$) so, dass die Liganden-Drehachsen mit der vierzähligen Drehspiegelungsachse des Gerüsts zusammenfallen ¹⁾.

Als Beispiel diene die unten dargestellte Mesoform. Sie ist, der erweiterten Konstruktionsvorschrift entsprechend, aus einem D_{2d} -Gerüst und zwei zweizähligen C_2 -Liganden aufgebaut:

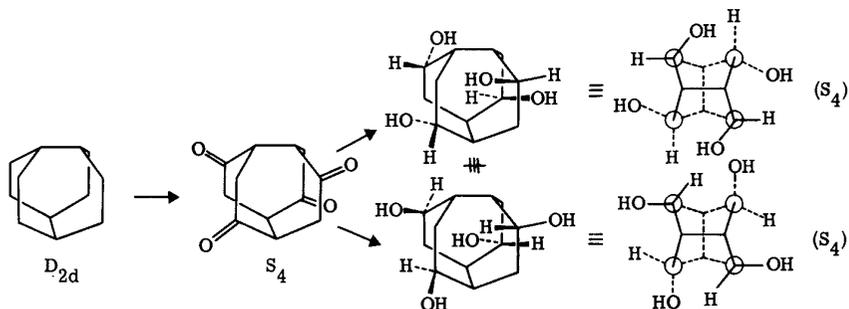
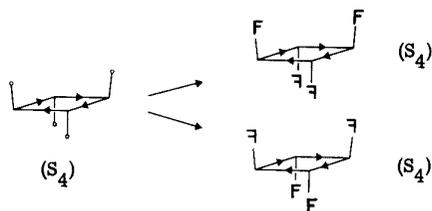


1) Es sei daran erinnert, dass Modelle des von K. Mislow [9] zuerst angegebenen Typs mit D_{2d} -Gerüst und zwei C_1 -Liganden in keiner Konformation eine vierzählige Drehspiegelungsachse aufweisen.

Zur Ableitung der nicht permutationsinvarianten S_4 -Mesoformen, welchen man sich nunmehr zuwendet, war die Diskussion der invarianten Beispiele notwendig, denn S_4 -Mesoformen dieser Art müssen ein S_4 -Gerüst enthalten. In diesem Fall lautet die Konstruktionsvorschrift:

Man besetze ein Gerüst der Symmetrie S_4 ohne Desymmetrisierung entweder mit einem Paar enantiomorpher chiraler Liganden der Symmetrie C_{2n} ($n = 1, 2, \dots$) oder mit vier chiralen, paarweise enantiomorphen Liganden gleicher Konstitution.

Zur Illustration mögen zwei Beispiele dienen ¹⁾:



Diese nicht permutationsinvarianten Mesoformen enthalten je acht Chiralitätselemente. Sie weisen wiederum pseudoasymmetrische Spezifikationselemente nicht auf (vergl. S. 30).

1) Das zweite Beispiel entstand während einer Diskussion mit Herrn Dr. H. H. Westen.

1.1.4. Beziehungen zwischen den Begriffen "Stereotopie", "Prochiralität" und "nicht permutationsinvariante Mesoform"

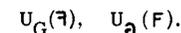
Der Begriff "nicht permutationsinvariante Mesoform" wird in den vorangehenden Abschnitten isoliert betrachtet, d.h. es wird sozusagen nur ein minimaler Satz anderer Begriffe herangezogen, um ihn zu erklären und einige seiner Merkmale aufzuzeigen. Es existieren jedoch zu zwei weiteren wichtigen und fruchtbaren Begriffen der Stereochemie, Stereotopie und Prochiralität, enge Querverbindungen.

Zum Vergleich räumlich verschiedener aber konstitutionell gleicher Umgebungen von Atomen und Atomgruppen haben K. Mislow und M. Raban [10] die Bezeichnungen enantiotop und diastereotop eingeführt. Für räumlich äquivalente Gruppen verwendet man neuerdings die Bezeichnungen äqui- bzw. homotop.

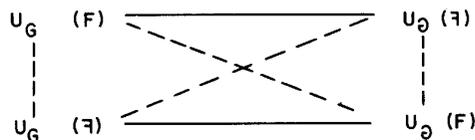
Im Folgenden sei die Diskussion auf Mesoformen erster Art beschränkt. Im Gerüst einer nicht permutationsinvarianten Mesoform erster Art sind diejenigen Stellen, welche mit chiralen Liganden gleicher Konfiguration besetzt werden, zueinander äquitop und gleichzeitig enantiotop zu den Stellen, welche mit zu den ersten enantiomorphen Liganden belegt werden. Man vergegenwärtige sich ein spezifisches Gerüst, etwa das des zweiten Beispiels im Schema 3 (S.28). In diesem sollen die Stellen der einen Art mit U_G , die der anderen Art mit U_\varnothing bezeichnet werden. Eine Besetzung des Gerüsts mit chiralen Liganden F und 7 sei folgendermassen symbolisiert:



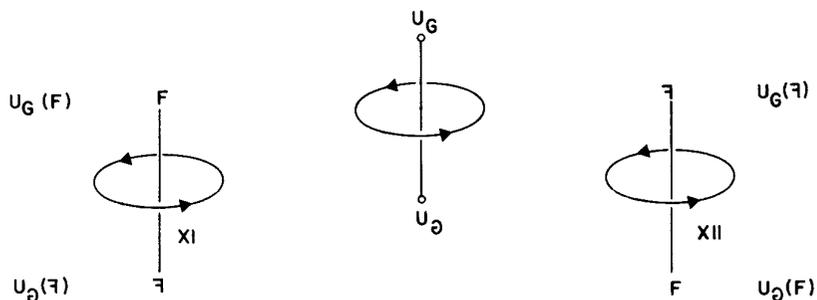
Von dieser Situation soll gesagt werden: Die Liganden F befinden sich in der Umgebung G und die Liganden 7 in der Umgebung \varnothing . Wenn nun die enantiomorphen Liganden vertauscht werden, so ergibt sich als neue Situation:



Zwischen diesen vier Situationen bestehen folgende Beziehungen (ausgezogene Linien bedeuten "ist enantiomorph zu", durchbrochene Linien "ist diastereomorph zu"):



Zur Veranschaulichung dieses abstrakten Schemas mögen die unten abgebildeten Figuren dienen. Das in der Mitte dargestellte Gerüst der Symmetrie $C_{\infty h}$ weist zwei enantiotope Stellen auf. Durch Besetzung mit den enantiomorphen Liganden F und \bar{F} erhält man die beiden möglichen nicht permutationsinvarianten Mesoformen XI und XII ¹⁾.



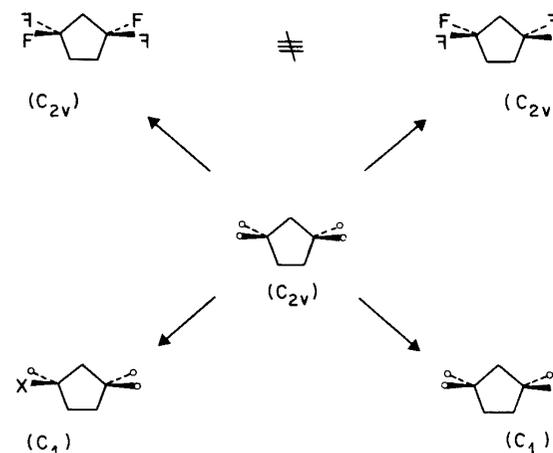
Das, was über die chiralen Liganden nicht permutationsinvarianten Mesoformen gesagt wurde, gilt natürlich auch für die Teile dieser Liganden. Jeder Punkt einer achiralen Figur, welcher ausserhalb aller Symmetrieelemente zweiter Art liegt, besitzt mindestens einen enantiotopen und, falls er auch ausserhalb etwa

1) Im Zusammenhang mit den Ausführungen auf S. 24 sei besonders darauf hingewiesen, dass das Gerüst dieser nicht permutationsinvarianten Mesoformen Drehachsen enthält, während solche in den Gesamtesoformen nicht auftreten.

vorhandener Achsen liegt, mindestens einen äquitopen Partner ¹⁾. Da eine Mesoform per definitionem immer Punkte ausserhalb aller Symmetrieelemente zweiter Art aufweist, folgt daraus: Mesoformen enthalten stets enantiotope Punkte.

Mit dem über die Umgebungsrelationen Gesagten ist das Feld für den zweiten Begriff, Prochiralität, zu dem Querverbindungen aufgezeigt werden sollen, schon weitgehend vorbereitet. Hinsichtlich der hier benötigten Definitionen dient ein Artikel von K. R. Hanson [11] als Grundlage. Danach ist eine achirale Figur prochiral, wenn bei Ersetzung eines Punktes durch einen achiralen Liganden eine chirale Figur erhalten wird.

Wie schon erwähnt, gibt es im Gerüst einer nicht permutationsinvarianten Mesoform stets enantiotope Stellen. Bei der Besetzung einer derselben mit einem achiralen Liganden tritt Symmetrieverminderung ein unter Entstehung einer chiralen Figur. Also kann man ein solches Gerüst als prochiral bezeichnen ²⁾. Im Schema 4 ist ein Beispiel angeführt, welches diesen Sachverhalt anschaulich darstellt.



Schema 4

1) Punkte in Symmetrieelementen zweiter Art besitzen entweder keine oder äquitope Partner.
 2) Die hier stillschweigend vorausgesetzte Erweiterung der Hansonschen Definition ist so offensichtlich, dass eine explizite Angabe als überflüssig erscheint.

Aus der Tatsache, dass eine Figur, welche enantiotope Punkte enthält, prochiral ist, folgt: Nicht permutationsinvariante Mesoformen sind, wie ihre Gerüste, stets prochiral. Mit dieser Feststellung und den Ausführungen im Abschnitt 1.1.2. lässt sich eine Frage beantworten, die von K. R. Hanson aufgeworfen worden ist: In welchen Punktsymmetriegruppen sind prochirale Molekeln möglich? Die Antwort ist: In allen denen, welche Symmetrieelemente zweiter Art, aber nicht unendlichzählige Achsen aufweisen (vergl. S. 27).

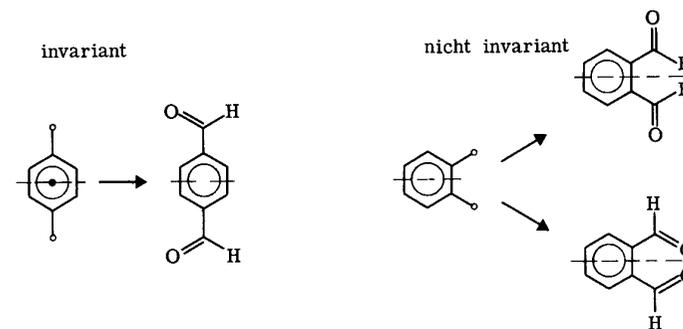
Am Ende dieses Abschnittes sei noch einmal die Verwandtschaft zwischen den drei im Titel genannten Konzepten in einem Satz verdeutlicht:

Nicht permutationsinvariante Mesoformen können stets aus prochiralen Figuren mittels Ersatz von enantiotopen Punktpaaren durch enantiomorphe Liganden gebildet werden.

1.1.5. Permutationsinvariante und nicht permutationsinvariante Mesoformen im zweidimensionalen Raum

Wie V. Prelog gezeigt hat [5], ist es zum Verständnis stereochemischer Phänomene oft nützlich, Analoga im zweidimensionalen Raum zu betrachten¹⁾. Da in diesem Raum sowohl Symmetrieelemente erster (Punkte) als auch zweiter (Geraden) Art existieren, ist das Vorhandensein permutationsinvarianter und nicht permutationsinvarianter Mesoformen möglich. Die Verhältnisse vereinfachen sich gegenüber den dreidimensionalen Fällen wegen des Fehlens von Symmetrieelementen, die Drehspiegelungsachsen analog sind. Man darf sich hier, da wesentlich neue Gesichtspunkte nicht auftauchen, mit der Angabe einiger illustrativer Beispiele begnügen (Schema 5).

1) Im eindimensionalen Raum besitzen Figuren, welche den dreidimensionalen Diastereomeren analog sind, verschiedene Verbundenheit; deshalb wird dieser Raum hier nicht berücksichtigt.

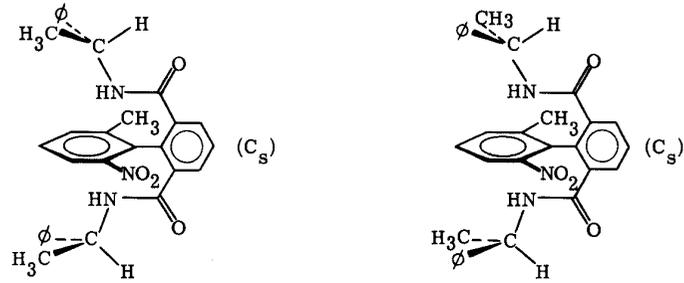


Schema 5

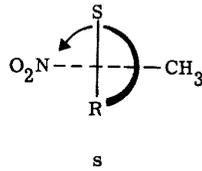
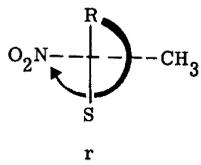
1.1.6. Nicht permutationsinvariante Mesoformen mit einer pseudoasymmetrischen Achse und ebensolche mit einer pseudoasymmetrischen Ebene; experimentelle Ziele

Der eigentliche Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Aufgabe, Molekeln mit einer pseudoasymmetrischen Achse bzw. Ebene zu synthetisieren. Der Wunsch, Strukturen, die Elemente solcher Art enthalten können, in einem grösseren Rahmen zu sehen, führte zu den Überlegungen, welche in den vorangehenden Abschnitten dargelegt sind. Da die speziellen, mit der Natur dieser Spezifikationselemente zusammenhängenden Fragen schon mehrfach in der Literatur diskutiert worden sind ([1][2][5]), beschränkt man sich hier auf die Vorstellung der für die Synthesen ausgewählten Molekeln:

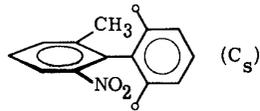
a) Diastereomere mit einer pseudoasymmetrischen Achse



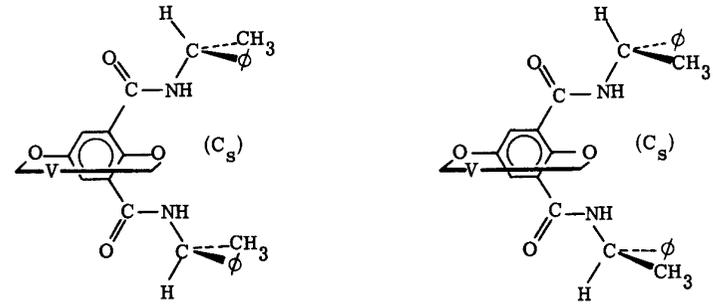
Spezifikation



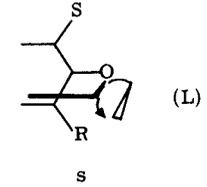
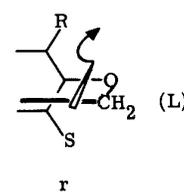
Gerüst



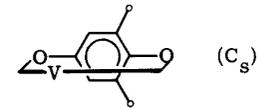
b) Diastereomere mit einer pseudoasymmetrischen Ebene
(V = (CH₂)₁₀)



Spezifikation (L = Leitatom)



Gerüst



Der Aufbau dieser nicht permutationsinvarianten Mesoformen ist in beiden Fällen gleich (vergl. Abschnitt 1.1.4.): Ein prochirales Gerüst der Punktsymmetriegruppe C_s ist mit zwei enantiomorphen Liganden besetzt. Die Beziehungen zwischen Liganden und Umgebungen entsprechen genau dem auf Seite 34 dargelegten Schema. Ausser den achiralen Mesoformen sind noch je zwei (enantiomere) chirale Strukturen gleicher Konstitution möglich. Man erhält sie durch Besetzung der Gerüste mit Liganden gleicher Konfiguration.

1.2. SYNTHESE VON BIPHENYL-DERIVATEN MIT EINER PSEUDO-ASYMMETRISCHEN ACHSE UND 1,12-DIOXA-[12] PARACYCLOPHAN-DERIVATEN MIT EINER PSEUDOASYMMETRISCHEN EBENE

Im ersten Teil dieser Arbeit sind begriffliche Grundlagen und experimentelle Zielsetzungen dargelegt worden. Im Folgenden wird nun die synthetische Realisierung der angestrebten Verbindungen, Diastereomere mit pseudoasymmetrischer Achse bzw. Ebene, geschildert. Wie wohl bei jedem solchen Projekt war der Verlauf anders als ursprünglich geplant, da unvorhergesehene Schwierigkeiten wie auch Entdeckungen Modifikationen erforderten bzw. erlaubten. Der grösseren Klarheit wegen entspricht die im Folgenden gegebene Reihenfolge der Synthesen der logischen, nicht der chronologischen Entwicklung. Letztere wird jedoch an einigen Stellen kurz beleuchtet.

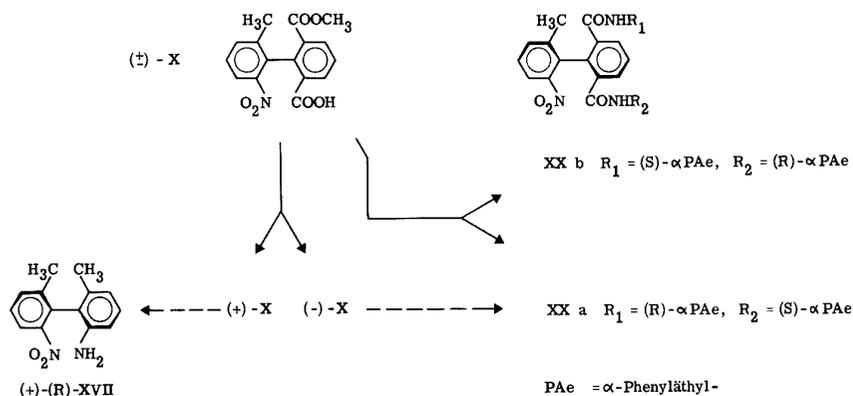
Die Verbindungen mit pseudoasymmetrischer Achse sind Substitutionsprodukte des Biphenyls ¹⁾, diejenigen mit pseudoasymmetrischer Ebene solche des 1,12-Dioxa-[12]paracyclophans ¹⁾. Dasselbe gilt für nahezu alle Vorstufen. Da Verbindungen, die beiden Reihen zugleich angehören, nicht vorkommen, wurde die Nummerierung unabhängig, für beide Reihen mit I beginnend, gewählt. Diastereomere werden durch zusätzliche kleine Buchstaben unterschieden. Bei differierendem Verhalten im Dünnschichtchromatogramm erhält stets dasjenige mit dem höheren R_f-Wert den Buchstaben a.

1.2.1. Synthese, Konfiguration und physikalische Eigenschaften von Biphenyl-Derivaten mit pseudoasymmetrischer Achse

Die Synthese und die Ableitung der Konfiguration der erwünschten Diamide mit pseudoasymmetrischer Achse (XX a, b) und der entsprechenden chiralen Verbindungen XX c ist detailliert in den Schemata 7-11 dargestellt. Das nebenstehende Schema 6 dient dazu, dem Leser einen Ueberblick zu vermitteln. Wie man aus den Anfangs- und Endstufen der einzelnen Sequenzen ersieht, finden bei den

1) Die Namen der Biphenyl-derivate sind gemäss den IUPAC-Regeln gebildet. Für die 1,12-Dioxa-[12]paracyclophanabkömmlinge wurde das Nomenklatursystem von B. H. Smith [12] verwendet.

Synthesen nur Aenderungen von Substituenten an einem der Phenyl-Kerne statt, weshalb dieser in allen Formelbildern gleich, nämlich rechts angeordnet ist.



Schema 6

Der ursprüngliche Plan bestand darin, zuerst den Halbester X herzustellen, und dann über die Amid-Ester und Amid-Carbonsäuren zu den Diamiden XX a und b zu gelangen. Es war klar, dass spätestens am Ende des Weges eine Diastereomerentrennung durchgeführt werden musste. Dieses Programm konnte relativ leicht realisiert werden. Als besondere Ueberraschung fand man: Nicht nur das Diastereomerenpaar XX a, b, sondern auch das Diastereomeren-triplett XX a, b, c kann durch Chromatographie getrennt werden. Ermuntert durch diesen Erfolg wurde darauf eine grössere Zahl diastereomerer Amide aus der Biphenyl-, 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan- und Spirobifluoren-Reihe untersucht (eine Zusammenfassung findet man im Abschnitt 1.3.). Nahezu in jedem Fall gelang die Diastereomerentrennung durch Chromatographie an Silikagel.

Um nun dieses "Trennbarkeitsphänomen" rationalisieren zu können, war die Kenntnis der absoluten Konfigurationen zumindest der Biphenyl-Derivate ¹⁾ unerlässlich. Die Bestimmung erfolgte durch synthetische Verknüpfung mit einer Verbindung bekannter absoluter Konfiguration. Als Schlüsselverbindung figurierete der Halbester X (trennbar über die diastereomeren Dehydroabietylamide). Das negativ drehende Enantiomere wurde in das Diamid XX a, das positiv drehende

1) In den anderen beiden Reihen sind zuverlässige Bestimmungen von absoluten Konfigurationen noch nicht durchgeführt worden.

in das 2-Amino-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl ((+)-(R)-XVII), dessen absolute Konfiguration bekannt war, umgewandelt.

1.2.1.1. Synthese der racemischen 6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (X)

Der Weg, welcher zu dem im Titel genannten Halbester X führt, ist in den Schemata 7 und 8 skizziert.

Alle im ersten Schema gezeigten Verbindungen waren bereits bekannt und wurden, ausgenommen V-Br, nach Literaturangaben hergestellt ¹⁾. Den Ester V-Br erhielt man aus der Amino-Dicarbonsäure IV in 40-prozentiger Ausbeute, wobei nach der Methode von O. N. Witt [17] [18] diazotiert und eine Sandmeyer-Reaktion nach Angaben von R. B. Carlin und G. E. Foltz [15] durchgeführt wurde ²⁾.

Die zur Kupplung der Halogenide II und V benutzte Ullmann-Reaktion, deren Planung durch einen Uebersichtsartikel von P. E. Fanta [20] sehr erleichtert wurde, ist besonders geeignet zur Herstellung hochsubstituierter Biphenyl-Derivate, da sterische Effekte praktisch keinen Einfluss auf den Reaktionsverlauf haben. Ausschlaggebend für den Erfolg einer, wie hier erforderlich, unsymmetrischen Kupplung ist die richtige Kombination der Halogensubstituenten der Komponenten. Folgende Leitprinzipien dienen zur Auswahl der Reaktionsbedingungen und schon vorgestellten Kupplungspartner: Komponenten differierender Reaktivität, von denen die weniger reaktive eine Jodverbindung sein sollte, grosser Kupferüberschuss, möglichst niedrige Temperatur. Die Komponenten wurden auf Grund der Annahme einer Kupfer-Verbindung als Zwischenstufe abgeleitet [21]. Günstig für die Planung und experimentelle Durchführung war die Tatsache, dass die symmetrische Kupplung jedes der drei Halogenide in der Literatur ³⁾ schon beschrieben war.

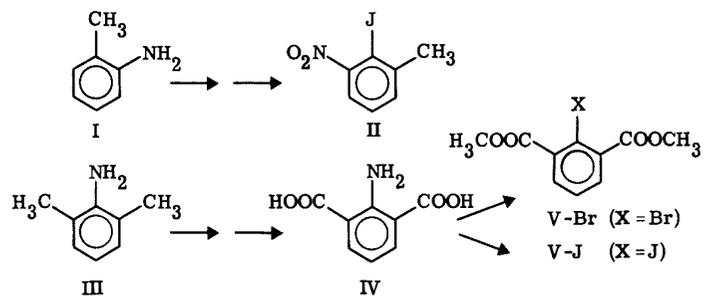
1) II: [13], [14], [15]; IV: [16], [17]; V-J: [17].

2) Es sei als Anregung bemerkt, dass ein von E. A. Coulson [19] beschriebener Weg bei geeigneter Modifikation wahrscheinlich ökonomischer ist.

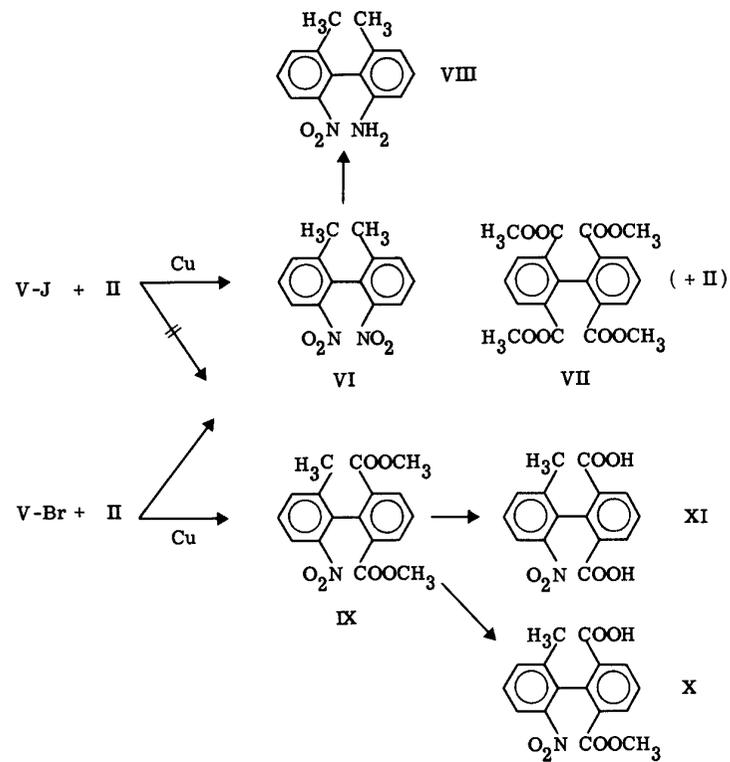
3) II: [15]; V-J: [16]; V-Br: [19].

Zuerst wurde II mit V-J umgesetzt. Man erhielt nach chromatographischer Auftrennung nur die unerwünschten symmetrischen Produkte VI (15-30 %) und VII (quantitativ) sowie nicht umgesetztes II. Den Dimethylester IX dagegen, welcher, wie sich später zeigte, hätte abgetrennt werden können, fand man nicht. Erfolgreicher war die Reaktion von II mit V-Br. Man isolierte 26 % IX, 61 % VII, ca. 30 % II, ca. 20 % VI, ausserdem nicht getrenntes Gemisch II/VI. Konsequenterweise hätte nun noch der Dimethylester V-Cl eingesetzt werden müssen. Dieses unterblieb jedoch, da bereits genügend Material für weitere Experimente vorlag, zudem eine spezielle Untersuchung der Ullmann-Reaktion nicht das Ziel dieser Arbeit ist.

Aus dem Dimethylester IX wurden durch totale bzw. partielle Verseifung die Dicarbonsäure XI sowie der Halbestер X hergestellt. Ausserdem wurde zu Vergleichszwecken eine Probe der Dinitroverbindung VI zur Nitro-Amino-Verbindung VIII reduziert [22].



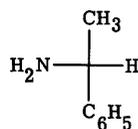
Schema 7



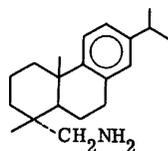
Schema 8

1.2.1.2. Trennung und absolute Konfiguration der enantiomeren 6-Methoxy-carbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäuren (X)

Der schon erwähnte Erfolg bei der Trennung der Diamide XX a, b, c legte die Vermutung nahe, dass auch andere diastereomere Amide durch Chromatographie getrennt werden könnten. Besonders interessant erschien es, den Effekt zur Trennung der enantiomeren Halbesters X auszunutzen. In der Tat liessen sich sowohl die diastereomeren α -Phenyläthyl- als auch Dehydroabietylamine dieser Carbonsäuren (XVIII a, b, XII a, b) chromatographisch auftrennen.



(+)-(R)- α -Phenyläthylamin



Dehydroabietylamin ([23])

Die physikalischen Eigenschaften der beiden Amid-Paare ergänzen sich in günstiger Weise: Die Dehydroabietylamine (XII a, b) sind leichter trennbar. Man erhielt sie nach Umkristallisation in sehr guter Ausbeute und chromatographisch rein. Die α -Phenyläthylamine (XVIII a, b) weisen stark verschiedene NMR.-Spektren auf (vergl. Fig. 1), wodurch eine präzise Bestimmung der diastereomeren Reinheit möglich ist ¹⁾.

1) Auch die NMR.-Spektren der Dehydroabietylamine zeigen ausgeprägte Unterschiede. Alle scharfen Signale sind jedoch an der Basis von solchen diffuser Art überlagert.

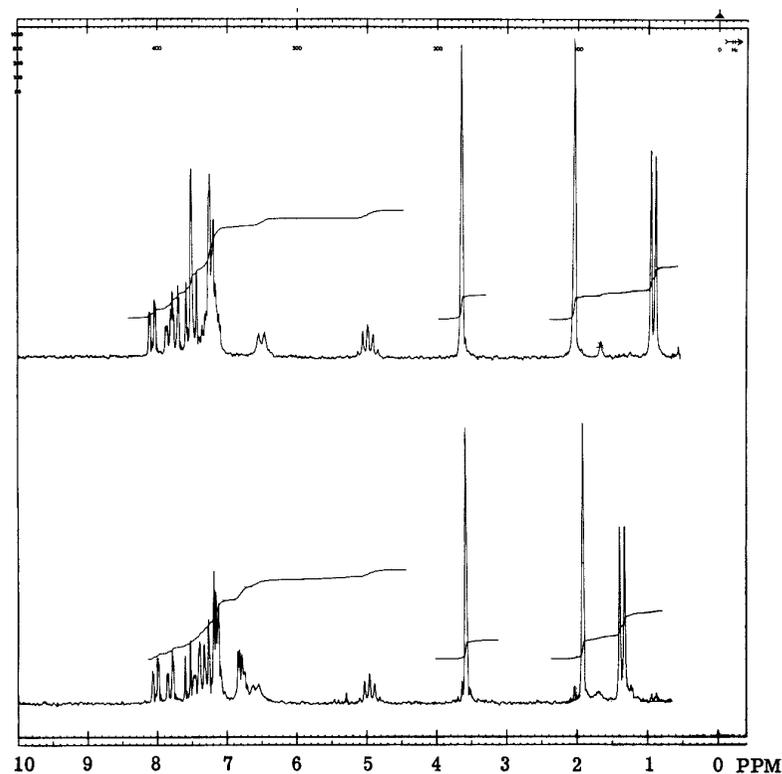
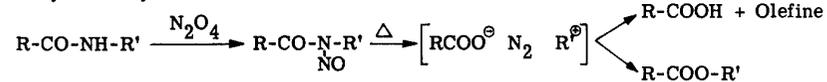


Fig. 1 100-MHz-NMR.-Spektren (CDCl_3) der diastereomeren (R)- α -Phenyläthylamine des Halbesters X, Oben: (-)-XVIII a, Unten: (+)-XVIII b

Zur Umwandlung der Ester-Amide XII a und b in die optisch aktiven Ester-Säuren X bediente man sich der Nitrosamidumlagerung. An Hand einer Serie schöner Arbeiten von E. H. White [24] war die Planung dieser Stufe leicht möglich. Als Resultat einer solchen Reaktion erwartete man allerdings ein Produktgemisch, bestehend aus der Säure X (RCOOH) und dem entsprechenden Dehydroabietyl-ester:



Gefunden wurde jedoch in beiden Fällen nur die Säure (+)-XII a: (+)-X, $[\alpha]_{578}^{23,5} = +89,4^{\circ}$, 84 %; (-)-XII b: (-)-X, $[\alpha]_{578}^{23,5} = -86,9^{\circ}$, 68 bzw. 84 % und ein komplexes Olefingemisch, dem insgesamt auf Grund der Elementaranalyse und des Massenspektrums die Formel $C_{20}H_{28}$ zukommt. Gas- und Dünnschichtchromatogramme (Silikagel, mit Silbernitrat imprägniert) liessen mindestens fünf Komponenten erkennen. Gemäss den spektralen Daten dürfte es sich um Umlagerungs- und Deprotonierungsprodukte des Dehydroabietyl-Kations handeln. Später erhielten G. Haas [25], bei Dehydroabietylaminen aus der Spirobifluoren-Reihe, und L. Friedman und Mitarbeiter [26], bei einer grösseren Zahl von Amidinen mit Aminteilen vom Neopentylamin-Typ, ähnliche Ergebnisse. Eine Trennung des Olefingemisches im präparativen Massstab wurde nicht vorgenommen.

Zur Bestimmung der optischen Reinheit der Enantiomeren nutzte man die Verschiedenheit der NMR.-Spektren der diastereomeren α -Phenyläthylamide aus (vergl. Fig. 1). Durch Umsetzung der Estersäure (+)-X (spezifische Drehung wie oben angegeben) mit (-)- α -Phenyläthylamin erhielt man das weniger polare Ester-Amid (+)-XVIII a. Ein Ausschnitt aus dem Spektrum des Rohproduktes ist in der Fig. 2 wiedergegeben. Um die Empfindlichkeit der Methode zu demonstrieren, ist zum Vergleich das Spektrum einer Probe abgebildet, welche aus 96 % des Diastereomeren a und 4 % des Diastereomeren b bestand. Man kann auf Grund dieser Spektren abschätzen, dass die optische Reinheit des Enantiomeren (+)-X mit Sicherheit höher als 99 % ist.

Bekanntermassen gibt es nur eine sichere direkte Methode zur Ermittlung der Konfiguration einer chiralen Molekel relativ zu einem chiralen makroskopischen Objekt (absolute Konfiguration): Die Analyse der anomalen Beugung von Röntgenstrahlen (J. M. Bijvoet [27]). Alle anderen Methoden zur Erlangung der gleichen Kenntnis beruhen auf dem Vergleich der zu untersuchenden Molekel mit einer solchen, deren absolute Konfiguration bereits bekannt ist.

Aus der grossen Zahl der Vergleichsmethoden kam für die Festlegung der absoluten Konfiguration der enantiomeren Halbesters X nur eine eindeutige chemische Verknüpfung in Frage. Dazu wird natürlich zweierlei gebraucht: Ein Verknüpfungspunkt und ein Syntheseweg. Ersteren fand man im 2-Amino-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl (XVII), dessen absolute Konfiguration von J. T. Melillo und K. Mislow [28] ermittelt worden ist. Der Syntheseweg ist im Schema 9 dargestellt.

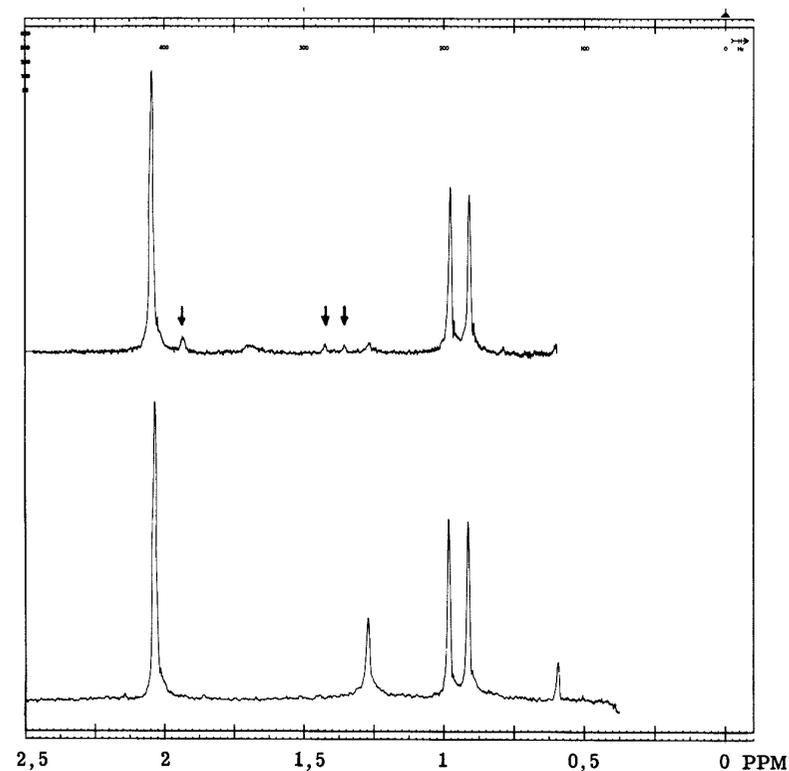
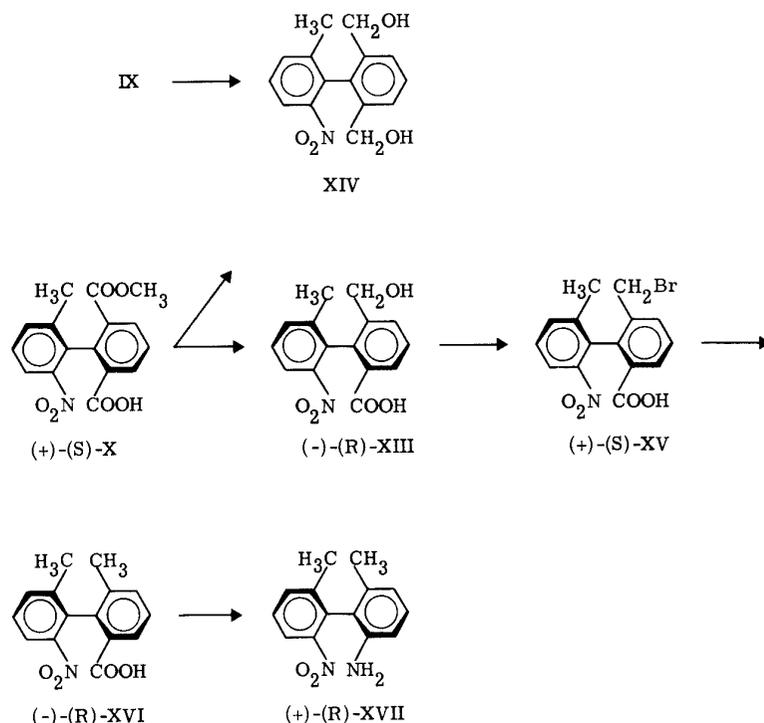


Fig. 2 Bestimmung der optischen Reinheit des Halbesters (+)-X:
Ausschnitte aus den 100-MHz-NMR.-Spektren der α -Phenyläthylamide (XVIII), Oben: Vergleichsprobe aus 96 % XVIII a und 4 % XVIII b, Unten: Testprobe XVIII a



Schema 9

Da nicht sicher mit dem Gelingen gerechnet werden konnte, wurde die Synthese zuerst mit racemischem Material erprobt. Kritische Stufen waren die selektiven Reduktionen: Die der Methoxycarbonylgruppe des Halbesters X und die der Bromomethylen-Gruppe von XV. Beide wurden auf Grund einer sehr nützlichen Uebersicht von A. Hajos [29] geplant und durch Verwendung von Calciumborhydrid, eine Entdeckung desselben Autors, erfolgreich durchgeführt.

Selektive Reduktionen von Ester- neben Nitro- oder Carboxylgruppen sind mit diesem Reagens schon mehrfach verwirklicht worden. In präparativer Hinsicht orientierte man sich am Beispiel des 6,6'-Dinitro-biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-dimethylesters (K. Mislow und Mitarbeiter [30]). Diese Verbindung

wird in Tetrahydrofuran schon bei Raumtemperatur umgesetzt (Ausbeute 53 %). Beim Halbesters X hingegen war Siedetemperatur während 34,5 Stunden erforderlich (72 %). Als Nebenprodukt entstand das Bis-Hydroxymethylen-Derivat XIV (9 %), identifiziert durch Vergleich mit einer aus dem Dimethylester IX mittels derselben Methode erhaltenen Probe. Die Umsetzung der Hydroxymethylen-Carbonsäure XIII mit Bromwasserstoffsäure ergab das Bromomethylen-Derivat XV in sehr guter Ausbeute (analog zu [31]).

Zur selektiven Reduktion der Bromomethylen-Gruppe in XV fand sich nun kein Analogiefall. Der Einsatz von Calciumborhydrid auch in dieser Stufe basierte auf zwei Informationen [29]:

- Es ist möglich, mit Natriumborhydrid Benzylhalogenide zu reduzieren.
- Die Eigenschaften des Natriumborhydrids sind denen des Calciumborhydrids sehr ähnlich.

Die Spekulation war richtig. Man erhielt die Methyl-Carbonsäure XVI unter den Bedingungen, welche zum Hydroxymethylen-Derivat XIII führen, in 42-prozentiger Ausbeute. Daneben entstanden mehrere neutrale Substanzen, deren Konstitution bisher nicht endgültig aufgeklärt werden konnte.

Der nun noch nötige Abbau der Carbonsäure XVI zum Amin XVII gelang vorzüglich (89 %, keine Nebenprodukte) durch Anwendung der Schmidt-Reaktion [32]. Merkwürdigerweise wird statt dieser Reaktion im Bereich der Biphenyle meistens die Curtius-Methode benutzt, obwohl letztere, bei viel höherem Arbeitsaufwand, kaum Ausbeuten über 50 % ermöglicht. Nicht anwendbar ist die Schmidt-Reaktion allerdings im Falle von Biphenyl-2,2'-dicarbonsäuren, denn wegen der Nachbarschaft der Carboxyl-Gruppen entstehen als Hauptprodukte Phenantridon-Derivate [33] [34].

Das Endprodukt der Synthese, die Nitro-Amino-Verbindung XVII, war in allen registrierten physikalischen Eigenschaften identisch mit der Nitro-Amino-Verbindung VIII, welche durch partielle Reduktion von 2,2'-Dimethyl-6,6'-dinitro-biphenyl (VI) erhalten worden war ¹⁾.

Nachdem die synthetischen Probleme geklärt waren, wurde die Sequenz mit der optisch aktiven Ester-Carbonsäure (+)-X als Edukt wiederholt. Als Endprodukt erhielt man (+)-(R)-2-Amino-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl ((+)-(R)-XVII) mit

1) Mit der unterschiedlichen Nummerierung soll auf die Herkunft der Proben hingewiesen werden.

folgenden Eigenschaften:

$$[\alpha]_{578}^{25} = + 79^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{25} = + 96^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{25} = + 283^{\circ} \quad (c=0,145, \text{ Feinsprit}),$$

Smp. 107,5-108,5 (unkorr.).

Eine von Herrn Prof. Dr. K. Mislow, Princeton, freundlicherweise zur Verfügung gestellte Probe der optisch reinen Substanz (vergl. [28]) wies folgende Werte auf:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = + 76^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{23} = + 102^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{23} = + 283^{\circ}, \quad (c=0,141, \text{ Feinsprit})^1),$$

Smp. 108,5-109,0°.

Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Aus der R-Konfiguration der Nitro-Amino-Verbindung (+)-XVII folgt für die Ester-Carbonsäure (+)-X die S-Konfiguration (vergl. Schema 9). Wie sicher ist nun die Richtigkeit des Resultats? Zur Beantwortung dieser Frage sei kurz der Stand der hier relevanten Konfigurationsermittlungen im Bereich der Biphenyle beleuchtet.

Hauptsächlich dank der Bemühungen von K. Mislow und Mitarbeitern wurden viele Biphenyl-Derivate, darunter XVII, durch ein Netz von chemischen Transformationen eindeutig untereinander verknüpft. Dasselbe gilt für die 1,1'-Binaphtyle. Diese schon lange bestehende Situation hat der genannte Autor 1958 [35] ausserordentlich klar zusammenfassend beschrieben. Kürzlich führten S. Yamada und Mitarbeiter [36] ²⁾ sowie W. DeW. Horrocks Jr. und Mitarbeiter [37] Bijvoet-Analysen von Binaphtyl- bzw. Biphenyl-Derivaten durch ³⁾, die mit der Nitro-Amino-Verbindung XVII chemisch verknüpft worden sind. Es darf auf dieser Basis behauptet werden, dass die im Schema 9 angegebenen Zuordnungen - vorbehaltlich menschlicher Irrtümer, die auf diesem Gebiet besonders häufig vorkommen - wahr sind.

1) Diese Drehungen wurden vom Verfasser gemessen, da der in der Literatur angegebene Wert ($[\alpha]_{\text{D}}^{27} = + 75,7^{\circ}$, $c=0,93$, 95-proz. Aethanol) [28] sich auf eine wesentlich höhere Konzentration bezieht.

2) Diesem Arbeitskreis gelang ausserdem der synthetische Uebergang von der Biphenyl- zur Binaphtyl-Reihe.

3) J. A. Berson und K. Mislow hatten schon vorher Verknüpfungen von Biphenylen mit zentrochiralen Verbindungen sicher bekannter absoluter Konfiguration mittels asymmetrischen Synthesen durchgeführt [35]. Ihre Zuordnungen wurden, wie zu erwarten war, bestätigt.

1.2.1.3. Synthese und Konfiguration der diastereomeren Bis- α -phenyl-äthylamide der 2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-2,6-dicarbonsäure

Die Herstellung der enantiomeren Diamide (+)- und (-)-XX c (Smp. 137-138°) erfolgte durch Umsetzung des Bis-Säurechlorides der Dicarbonsäure XI mit (+)-R- bzw. (-)-(S)- α -Phenyläthylamin (Schema 10, unten). Zum Vergleich bereitete man auch das Racemat (Smp. 167-168°) durch Zusammengeben der Enantiomeren.

Der zu den diastereomeren Diamiden mit pseudoasymmetrischer Achse, XX a und b, einzuschlagende Weg folgt aus den Ausführungen der vorhergehenden Abschnitte nahezu zwangsläufig. Zur Ableitung der Konfiguration genügte es, eines der beiden aus einem der Enantiomeren des Halbesters X durch eine stereochemisch genau determinierte Reaktionsfolge zu synthetisieren. Letztere ist im Schema 10 (linke Seite) dargestellt und bedarf kaum eines Kommentars. Aus dem Halbester (-)-(R)-X erhielt man das Diamid (as, R,S)-XX a, eine, wie erwartet, optisch inaktive Substanz.

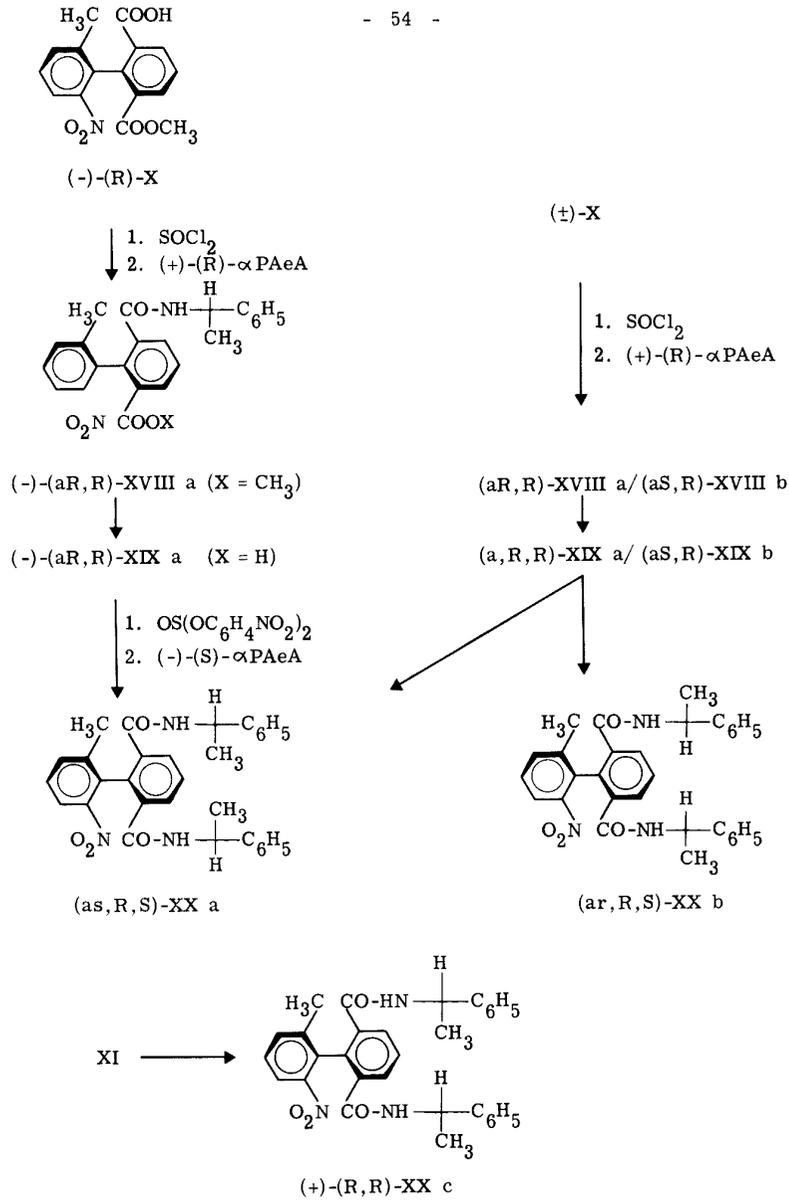
Das noch fehlende Diamid, (ar, R,S)-XX b, synthetisierte man zusammen mit dem schon erwähnten mittels derselben Methodik, ausgehend vom racemischen Halbester (\pm)-X (Schema 10, rechte Seite). Die Endprodukte konnten, wie schon berichtet, durch Chromatographie an Silikagel getrennt werden. Eines war natürlich identisch mit dem aus (-)-(R)-X hergestellten, das andere von diesem signifikant verschieden, jedoch ebenfalls optisch inaktiv.

Die schon mehrfach hervorgehobene chromatographische Trennbarkeit des Diamid-Tripels XX a, b, c wurde erst festgestellt, als die physikalischen Eigenschaften der Diastereomeren verglichen wurden. Auf Grund dieses "Phänomens" ist eine vom präparativen Standpunkt aus optimale Synthese möglich:

Umsetzung des Bis-Säurechlorides der Dicarbonsäure XI mit (\pm)- α -Phenyläthylamin, sowie chromatographische Trennung der Produkte (XX a, b und (\pm)-XX c).

Dieser Plan wurde nicht verwirklicht ¹⁾, da bereits genügende Quantitäten der Diamide XX vorhanden waren. Sein Gelingen steht ausser jedem Zweifel.

1) In der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-Reihe (vergl. S.68) bestehen analoge Verhältnisse. Dort realisierte man eine Synthese dieser Art.



Schema 10 PAeA = α-Phenyläthylamin

1.2.1.4. Physikalische Eigenschaften der Diastereomeren mit pseudo-
asymmetrischer Achse; Konformationsanalyse

Die stereoisomeren Diamide XX a,b,c weisen praktisch gleiche Massen- und UV.-Absorptionsspektren auf. Ausgeprägte Differenzen findet man jedoch bei den Schmelzpunkten, IR.-Absorptionsspektren und NMR.-Spekren (Fig. 3).

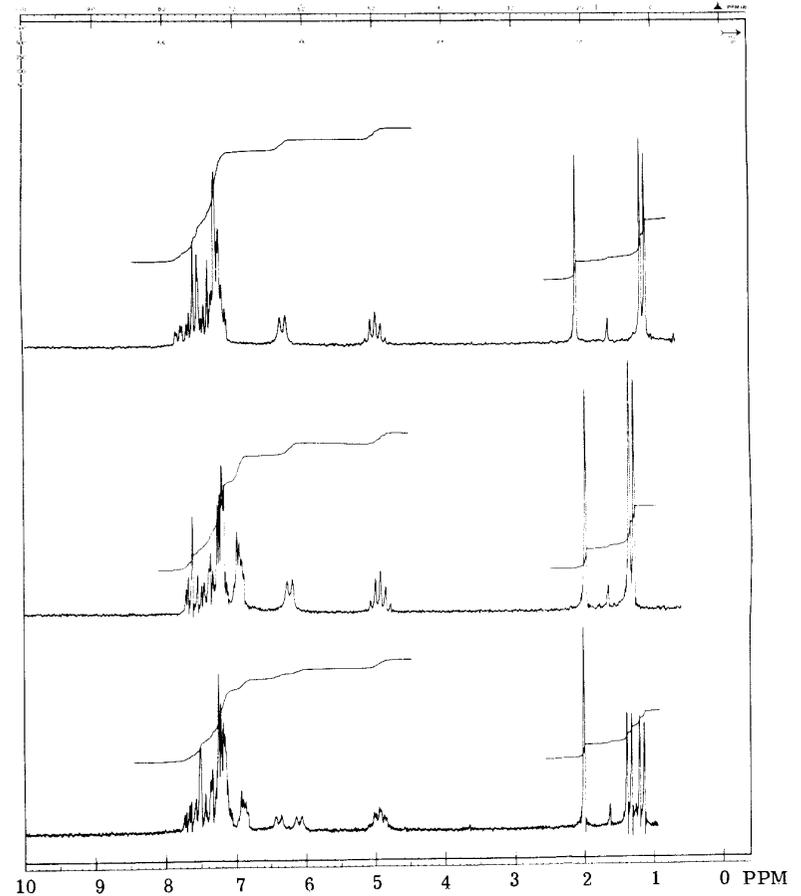


Fig. 3 100-MHz-NMR.-Spekren (CDCl₃) der diastereomeren Bis-α-phenyl-
äthylamide XX, Oben: XX a, Mitte: XX b, Unten: (-)-XX c

Letztere sind in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. Qualitativ erkennt man sofort, dass die Protonen der α -Phenyläthylamine in a und b enantiotop, in c dagegen diastereotop sind. Die Signale der Methylgruppen der Amine in c fallen praktisch mit denen der analogen Gruppen in a und b zusammen. Damit illustrieren diese Spektren sehr anschaulich das auf S. 34 angegebene "Stereo-topie-Schema".

Die Signale der Amid-Hälften der diastereomeren Ester-Amide XVIII a,b und Amid-Carbonsäuren XIX a,b stimmen mit denen der Hälften gleicher und spiegelbildlicher Konfiguration in den Diamiden XX grundsätzlich überein, was an Hand der in Fig. 4 gegebenen Zusammenstellung gut zu erkennen ist. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass das magnetische Feld, in dem sich ein α -Phenyläthylamin-Rest gegebener Konfiguration befindet, hauptsächlich davon abhängt, auf welcher Seite des prochiralen 2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-Gerüsts dieser Rest angeordnet ist.

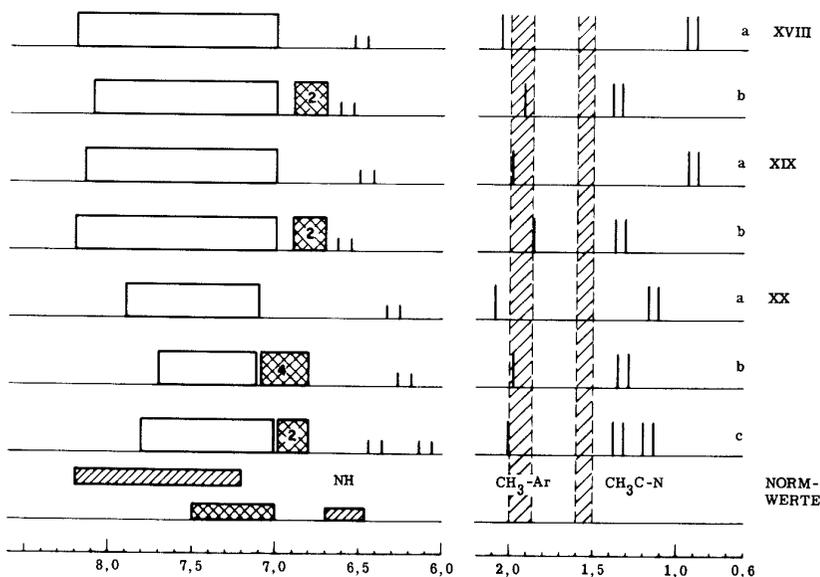
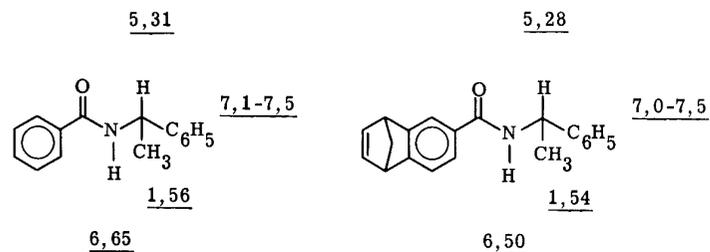


Fig. 4 Zusammenstellung der 100-MHz-NMR.-Spektren (CDCl_3) von diastereomeren α -Phenyläthylaminen aus der Biphenyl-Reihe; Vergleich mit Norm-Werten

Bei der im Folgenden durchgeführten Konformationsanalyse der α -Phenyläthylamide wird zunächst das Idealbild der unabhängigen "Hälften" zugrundegelegt. Kleinere Abweichungen, welche durch eine Wechselwirkung der Gruppen verschiedener Hälften bedingt sind, lassen sich dann als Störungen interpretieren.

Um eine Analyse der NMR.-Spektren der α -Phenyläthylamide durchführen zu können, ist es nötig, Normalwerte für den α -Phenyläthylamin- und den Biphenylteil aufzuzeigen. Für den ersteren mögen die beiden folgenden Verbindungen als Norm gelten:



Vergleichswerte für den Biphenylteil gewinnt man aus den Spektren der Synthese-Vorstufen (exp. Teil, die angeführten Bereiche gelten, abgesehen von den α -Phenyläthylaminen, für alle Biphenyle):

Aromatische Protonen: 7,2-8,2 ppm, Methylgruppe: 1,87-2,00 ppm.

Schon eine oberflächliche Inspektion der Spektren der α -Phenyläthylamide zeigt:

- Die NH-Signale weisen eine normale Lage in XVIII a,b und XIX a,b, jedoch eine leichte Verschiebung nach höherem Feld in XX a,b und c auf.
- Alle anderen klar erkennbaren Signale der Aminkomponente sind signifikant nach höherem Feld verschoben.

Die (naheliegende) Erklärung dafür ist:

In der (den) am stärksten populierten Konformation(en) befindet sich der α -Phenyläthyl-Teil im abschirmenden Bereich des "Methyl-Nitro-Phenylkerns".

Aus den IR.-Absorptionsspektren verdünnter Lösungen der Diamide XX a, b, c (Fig. 5)¹⁾ und den Spektren einer IR.-Verdünnungsreihe des Ester-Amids XVIII a (Fig. 6) erkennt man klar die Ursache für diesen Sachverhalt.

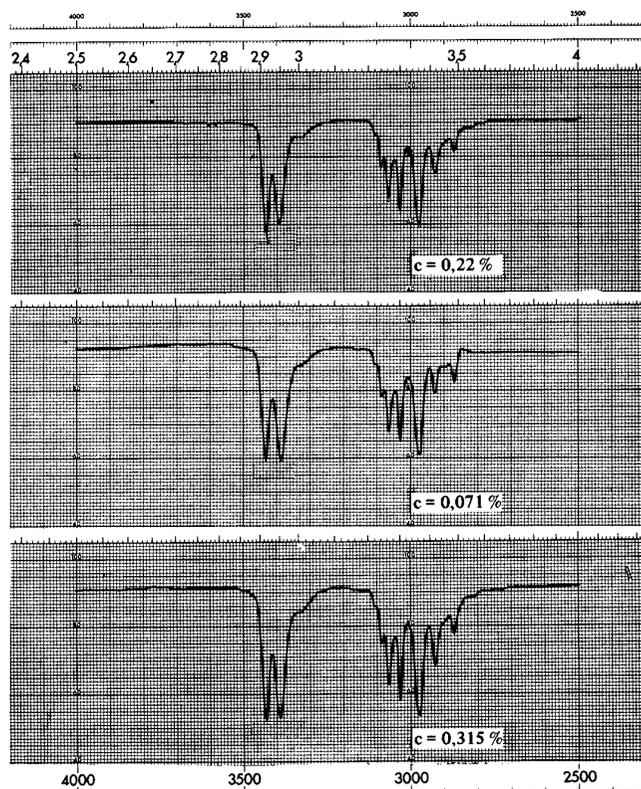


Fig. 5 IR.-Absorptionsspektren (CCl₄) verdünnter Lösungen der Bis- α -phenyl- α -ethylamide XX, Oben: XX a, Mitte: XX b, Unten: (-)-XX c

1) Wegen ungünstiger Löslichkeitsverhältnisse konnten die Spektren der Diamide XX nur bei niedrigen Konzentrationen aufgenommen werden.

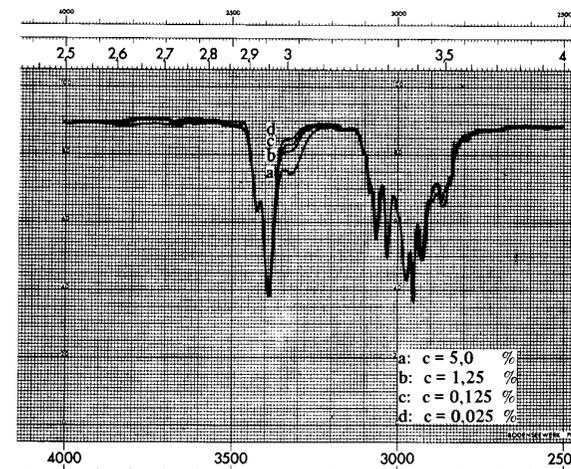


Fig. 6 IR.-Absorptionsspektrum (CCl₄) des Ester-Amids (-)-XVIII a bei verschiedenen Konzentrationen

Die Diamide XX a, b und c weisen je zwei scharfe Valenzschwingungsbanden der NH-Gruppe mit nahezu gleicher Intensität auf. Beim Ester-Amid XVIII a findet man zwei Banden gleicher Lage, aber diejenige mit der kleineren Wellenzahl ist deutlich stärker. Zusätzlich tritt bei dieser Verbindung in konzentrierter Lösung eine breite Bande niedrigerer Frequenz auf. Die Spektren der Diamide konnten in dem Konzentrationsbereich, in welchem diese Bande erscheint, wegen zu geringer Löslichkeit nicht vermessen werden.

Die breite, nur bei höherer Konzentration auftretende Bande des Ester-Amids gehört zweifellos zu intermolekularen Assoziaten. Da die Intensität dieser Bande relativ gering ist, wird die Diskussion nachfolgend auf monomolekulare Spezies beschränkt.

Als Ursache zweier scharfer Banden müssen a priori zwei Möglichkeiten diskutiert werden: Die cis-trans-Isomerie der Amidgruppe sowie ein Gleichgewicht zwischen einer freien Form und einer solchen mit intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung.

Die erste Möglichkeit ist wenig wahrscheinlich, da cis-Formen bei acyclischen Amiden nur selten, hauptsächlich bei Aniliden und Formamiden, auftreten. Zudem kann im Falle einer cis-Konfiguration der Amidgruppe der α -Phenyläthyl-

amin-Teil aus sterischen Gründen die oben geforderte Lage im abschirmenden Bereich des "Methyl-Nitro-Phenylkerns" kaum einnehmen.

Aufschlussreich ist ferner ein Vergleich mit dem IR.-Absorptionsspektrum des Bezoesäure- α -phenyläthylamids, da in dieser Verbindung eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung äusserst unwahrscheinlich ist, eine cis-Konfiguration der Amidgruppe aber gegenüber XVIII, XIX und XX aus sterischen Gründen als günstiger erscheint. Man findet nur eine NH-Valenzschwingungsbande bei 3450 cm^{-1} (Tetrachlorkohlenstoff, 0,3 %), ein Wert, welcher am besten mit dem Vorliegen der freien trans-Form zu vereinbaren ist.

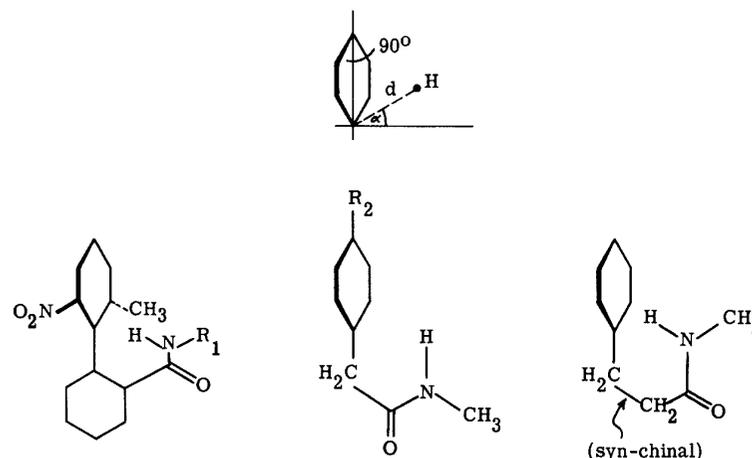
Es verbleibt also die zweite der oben angeführten Möglichkeiten, eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung. Als Partner des Wasserstoffs müssen die Nitrogruppe und der "Methyl-Nitro-Phenylkern" in Betracht gezogen werden.

Gegen eine Beteiligung des Phenylkerns spricht der Vergleich mit einigen den hier diskutierten ähnlichen Amiden [38]. Man erkennt aus der mittleren der unten dargestellten Formeln, dass die Wasserstoffbrückenbindung besonders gut ist, wenn das Wasserstoffatom sich direkt über einem der p-Orbitale des Phenylkerns in einem Abstand von ca. $2,1\text{ \AA}$ befindet. Schon die geringe Verkürzung des Abstandes auf $1,7\text{ \AA}$ erzeugt offensichtlich ein abstossendes Potential, denn die der rechts dargestellten Formel entsprechende Verbindung existiert nur in der freien Form. In den α -Phenyläthylamiden (vergl. die links abgebildete Formel) ist der entsprechende Abstand noch kleiner, $1,5\text{ \AA}$, so dass die sterischen Bedingungen für eine Wasserstoffbrückenbindung zum Phenylkern in diesen Verbindungen als sehr ungünstig einzustufen sind.

Eine Nitro-Gruppe in der para-Stellung (vergl. die mittlere Formel, $R_2 = \text{NO}_2$) verschlechtert die Wasserstoffbrückenbindung drastisch. Nimmt man an, dass der Einfluss einer orthoständigen Nitro-Gruppe ähnlich ist, so muss auch der elektronische Faktor als ungünstig für eine Beteiligung des Phenylkerns in den α -Phenyläthylamiden angesehen werden.

Nach Ausschliessung der anderen Möglichkeiten ist es also wahrscheinlich, dass in einer stark populierten Konformation der α -Phenyläthylamide XVIII a und XX a, b, c eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Stickstoffatom der Amidgruppe und einem der Sauerstoffatome der Nitrogruppe besteht.

Die sterischen Bedingungen für eine Bindung solcher Art sind sehr genau erforscht worden [39]. Optimal ist eine lineare Anordnung der Gruppierung



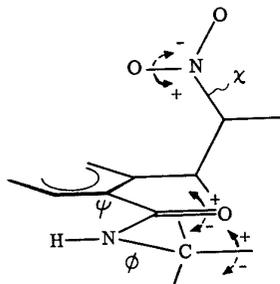
$R_1 = \alpha$ -Phenyläthyl	$R_2 = \text{H}$	$R_2 = \text{NO}_2$	Form mit Wasserstoffbrückenbindung freie Form
molarer Extinktionskoeffizient	$\frac{120}{18}$	$\frac{46}{85}$	$\frac{0}{121}$
$d = 1,5\text{ \AA}$ $\alpha = 20^\circ$	$d = 2,1\text{ \AA}$ $\alpha = 0^\circ$	$d = 1,7\text{ \AA}$ $\alpha = 10^\circ$	

(Abstände und Winkel wurden an Dreiding-Modellen gemessen.)

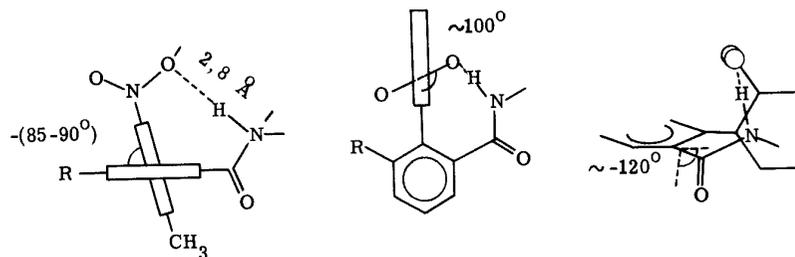
N—H---O und ein NO-Abstand von ca. $2,8\text{ \AA}$ ¹⁾). Schon eine geringe Abweichung vom letzteren Wert führt zu starker Energieerhöhung (ca. $0,1\text{ kcal/Mol}$ bei einer Abweichung von $0,09\text{ \AA}$).

1) Diese Werte sind für die NH---O=C-Wasserstoffbrückenbindung in Peptiden ermittelt worden. Es wird hier angenommen, dass sie auch gelten, wenn das Sauerstoffatom zu einer Nitrogruppe gehört.

Die α -Phenyläthylamide können eine Konformation einnehmen, in welcher die oben angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Zur Diskussion dieser Behauptung sei daran erinnert, dass die Atome der Amidgruppierung in einer Ebene liegen und dass die Benzolringe des Biphenyl-Teils senkrecht aufeinander stehen. Es wird angenommen, dass als wesentliche variable Parameter also nur die dihedralen Winkel ψ und ϕ an den Enden der Amidgruppierung sowie der Verdrehungswinkel χ der Nitrogruppe in Betracht kommen¹⁾:



Von diesen Winkeln werden zwei, ψ und χ , durch die NH...ON-Wasserstoffbrückenbindung fixiert. Bei linearer N-H...O-Anordnung und einem NO-Abstand von $2,8 \text{ \AA}$ erhält man folgendes Resultat²⁾:



1) Die dihedralen Winkel werden gemäss der Konvention von W. Klyne und V. Prelog angegeben.

2) Abstände und Winkel wurden an Dreiding-Modellen gemessen.

Für die Diamide XX bestehen in einer symmetrischen Konformation geringe Abweichungen ($0,1-0,3 \text{ \AA}$). Es ist also zu erwarten, dass die freie Form in diesen Verbindungen stärker in Erscheinung tritt als im Monoamid-Ester XVIII a. Die IR.-Absorptionsspektren (vergl. Fig. 5 und 6) zeigen einen solchen Effekt in eindeutiger Weise.

Wie korrespondieren die IR.-Banden der Amid-Carbonylgruppe und der Nitrogruppe zu der vorgeschlagenen Konformation? Die Amid-Carbonylbanden sind gleich für das Ester-Amid XVIII a und Benzoesäure- α -phenyläthylamid, was durch die Unempfindlichkeit dieser Banden gegen Änderungen der Elektronendelokalisation erklärt werden kann (vergl. z. B. [40]). Die asymmetrischen und symmetrischen Nitrobanden der α -Phenyläthylamide weichen nicht von den in anderen Biphenyl-Derivaten gefundenen Werten ab (Bereiche für sämtliche Biphenyl-Derivate dieser Arbeit (KBr): $\nu_{as} 1510-1530$, $\nu_s 1335-1360 \text{ cm}^{-1}$). Dieses Faktum ist verständlich, wenn man bedenkt, dass durch das Herausdrehen aus der Benzolringebene eine Erhöhung, durch die Wasserstoffbrückenbindung eine Erniedrigung der normalen Absorptionsfrequenz eintreten sollte. Offensichtlich kompensieren sich beide Effekte.

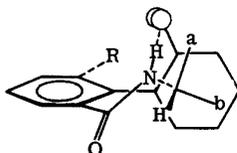
Ebenfalls durch einen Kompensationseffekt kann die Tatsache erklärt werden, dass die NMR.-Signale der NH-Protonen nur relativ wenig vom Normalwert abweichen: Wegen der Lage des Wasserstoffatoms im abschirmenden Bereich des "Methyl-Nitro-Phenylkerns" tritt eine Verschiebung nach höherem, wegen der Wasserstoffbrückenbindung eine Verschiebung nach tieferem Feld ein.

Zur Vervollständigung der Konformationsanalyse muss nunmehr noch der Winkel ϕ , d. h. die Lage des α -Phenyläthylsystems relativ zur Amidgruppierung, festgelegt werden. Die Inspektion des Dreiding-Modells ergibt: Der α -Phenyläthyl-Teil ist so weit vom Biphenyl-Teil entfernt, dass eine direkte Wechselwirkung vernachlässigt werden kann. Der Winkel ϕ wird also praktisch ausschliesslich durch die Interaktion des ersteren mit der Amidgruppierung determiniert. Von den möglichen Konformationen erscheinen die + bzw. - anticlinale ($\phi = \pm 120^\circ$), in denen die C-H-Gruppierungen in den Amidgruppen-Ebenen liegen, als deutlich bevorzugt. Folgende Argumente lassen sich anführen:

- Die sterischen Wechselwirkungen zwischen der CO-Gruppe und den Substituenten des sekundären Kohlenstoffatoms sind minimal.

- Die Lage des N-C-H-Protons im NMR.-Spektrum ist für sämtliche α -Phenyläthylamide praktisch gleich (Bereich: 4,91-4,98 ppm)¹⁾.
- Die Unterschiede in den NMR.-Spektren der diastereomeren α -Phenyläthylamide können nur an Hand der angegebenen Konformationen befriedigend erklärt werden.
- Diese Konformationen scheinen bei sekundären Amiden mit der Partialstruktur RCONH-CHR₁R₂ (R₁ und R₂ \neq H) generell bevorzugt zu sein, wie man an Hand von Röntgenanalysen feststellen konnte²⁾.

Bei Annahme der anticlinalen Konformationen ergibt sich folgendes Bild:



- | | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| R = COOCH ₃ , COOH, | a = C ₆ H ₅ , | b = CH ₃ : | (aS, S)-XVIII a, (aS, S)-XIX a, |
| | a = CH ₃ , | b = C ₆ H ₅ : | (aS, R)-XVIII b, (aS, R)-XIX b, |
| R = CONH-(R)-CH(CH ₃)C ₆ H ₅ , | a = C ₆ H ₅ , | b = CH ₃ : | (aS, R, S)-XX a, |
| | a = CH ₃ , | b = C ₆ H ₅ : | (R, R)-XX c, |
| R = CONH-(S)-CH(CH ₃)C ₆ H ₅ , | a = CH ₃ , | b = C ₆ H ₅ : | (aR, R, S)-XX b. |

1) Dieses gilt auch für andere Reihen, falls ähnliche Voraussetzungen bestehen (vergl. die analogen Dioxaparcyclophane).

2) Die obige Aussage beruht auf der Inspektion von zeichnerischen Darstellungen der röntgenanalytisch ermittelten Strukturen von Peptiden, Alkaloiden und Antibiotika.

Die nunmehr festgelegten Konformationen der Spezies, welche eine Wasserstoffbrückenbindung aufweisen, dienen als Basis zur Diskussion der ausgeprägten Unterschiede in den NMR.-Spektren der diastereomeren α -Phenyläthylamide (vergl. Fig. 4, S. 56). Folgende Merkmale stechen besonders hervor:

- Im Diastereomeren a ist stets das N-C-CH₃-Signal markant nach höherem Feld verschoben, in XVIII und XIX stärker als in XX.
- Im Diastereomeren b sind stets zwei Protonen des Amin-Phenylkerns signifikant nach höherem Feld verschoben. Diese Zuordnung beruht auf folgenden Argumenten: Wenn beide Protonen zum Biphenyl-Teil gehörten, so wäre eine eindeutig interpretierbare Aufspaltung des Signals zu erwarten. Falls nur eines der Protonen zum Biphenyl-Teil gehörte, so wäre zu erwarten, dass die Zahl der verschobenen Protonen im Diastereomeren XX b drei, nicht aber, wie das Spektrum es zeigt, vier beträgt.

Eine Interpretation dieser Fakten ist leicht zu finden: Im Diastereomeren a befindet sich die Methylgruppe, im Diastereomeren b die Phenylgruppe im abschirmenden Gebiet des "Methyl-Nitro-Phenylkerns".

In der obigen Analyse der NMR.-Spektren wird die freie Form nicht berücksichtigt. Folgendes Argument rechtfertigt diese Vernachlässigung: Durch IR.-Absorptionsspektren ist sicher nachgewiesen, dass die freie Form in den Diastereomeren XX stärker vertreten ist als in XVIII a. Da letztere Verbindung jedoch eine wesentlich stärkere Verschiebung des N-C-CH₃-Signals nach höherem Feld zeigt, kann angenommen werden, dass das entsprechende Signal in der freien Form nicht wesentlich vom Normalwert abweicht. Dasselbe findet man, allerdings weniger markant ausgeprägt, für die Phenylgruppe des Aminteils.

1.2.2. Synthese und physikalische Eigenschaften von 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-Derivaten mit pseudoasymmetrischer Ebene

Die im Titel genannten Verbindungen wurden auf einem Wege synthetisiert, der dem in der Biphenyl-Reihe eingeschlagenen weitgehend analog ist. Dadurch konnten die Erfahrungen über die Trennung diastereomerer Amide auf den neuen Molekel-Typ ausgedehnt werden. Der Erfolg stellte sich ein: Alle untersuchten diastereomeren Amide der Reihe waren durch Chromatographie trennbar.

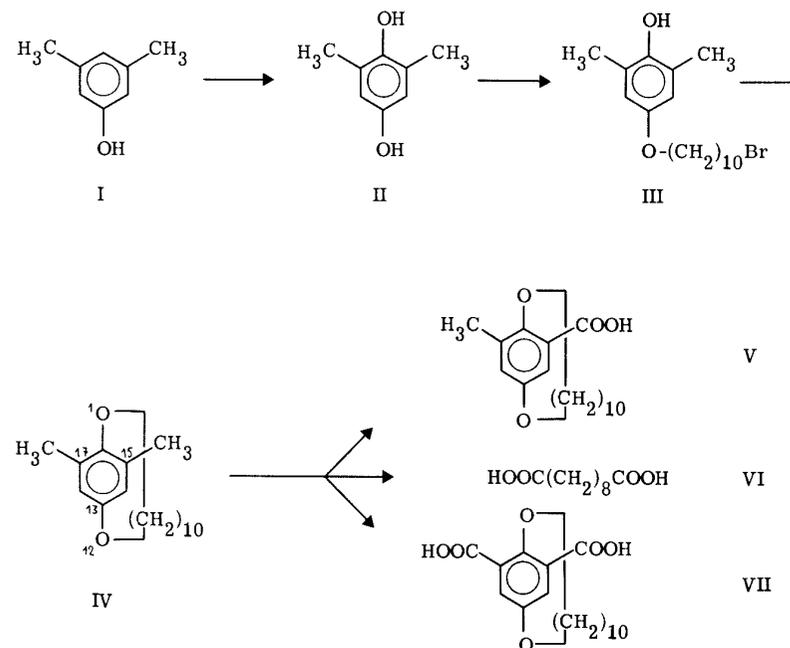
Auf Grund sehr charakteristischer Differenzen in den NMR.-Spektren der Diastereomeren mit pseudoasymmetrischer Ebene gelang es, ein widerspruchsfreies Bild der konformationellen Verhältnisse in diesen Verbindungen zu entwerfen, welches als Basis zu einem Vorschlag für ihre Konfiguration diente. Die Richtigkeit der Zuordnungen kann aber z. Z. nicht durch Verknüpfung mit einer Verbindung bekannter absoluter Konfiguration überprüft werden, da, wie schon erwähnt, bisher noch keine sichere Bestimmung der absoluten Konfiguration irgendeiner Verbindung aus dem Bereich der Paracyclophane vorliegt.

1.2.2.1. Synthese der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure (VII)

Die zu der im Titel genannten Dicarbonsäure VII führende Reaktionsfolge ist im Schema 11 dargestellt.

Das Ausgangsmaterial, 2,6-Dimethyl-hydrochinon (II), konnte durch Oxydation von käuflichem 3,5-Dimethyl-phenol (I) mit Kaliumperoxydisulfonat (Elbs-Reaktion) leicht in grösseren Mengen hergestellt werden [41] [42]. Ein anderes Verfahren, Oxydation von 2,6-Dimethyl-anilin mit Mangandioxid zum Chinon und Reduktion des letzteren, erwies sich wegen schlechter Ausbeute (12 %) als ungünstig.

Die beiden folgenden Stufen zum Dioxa-[12]paracyclophan IV wurden leicht verwirklicht, da von A. Lüttringhaus und H. Gralheer [43] eine vorzügliche Methode zur Herstellung solcher Verbindungen ausgearbeitet worden ist. Man verfuhr zuerst genau wie diese Autoren, d.h. der Bromäther III wurde in reiner Form isoliert und unter Anwendung des Ruggli-Zieglerschen Verdünnungsprinzips cyclisiert (Gesamtausbeute II→IV: 45 %). Die Reinigung des Zwischenproduktes III ist jedoch ausserordentlich langwierig und mühsam, überdies anscheinend von der Zerstörung eines Teils des Materials begleitet. Daher

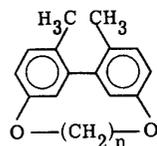


Schema 11

setzte man später das Rohprodukt (ca. 80 % III enthaltend) ein, wodurch eine Steigerung der Ausbeute auf 69 %, bei weniger als dem halben Arbeitsaufwand, gelang.

Das Experimentum crucis der ganzen Synthese war der nun folgende Schritt, die Oxydation der Dimethylverbindung IV zu der Dicarbonsäure VII.

Für die Oxydation der Methylgruppen in den folgenden Verbindungen



n = 8 und 10

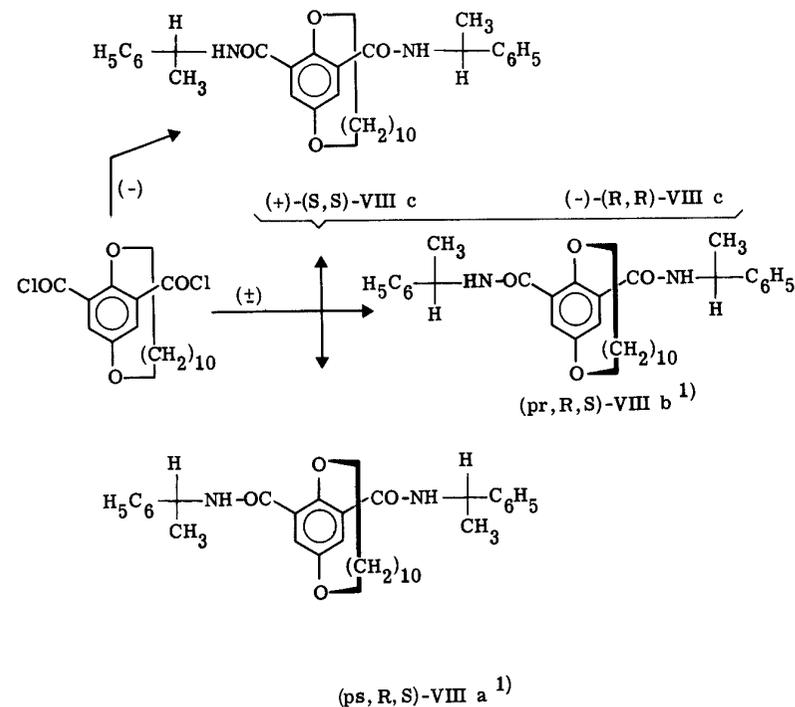
erprobten R. Adams und N. Kornblum [44] Kaliumhexacyanoferrat-III und Kaliumpermanganat in verschiedenen Lösungsmitteln. Nur die Kombination des letzteren mit Pyridin-Wasser erwies sich als erfolgreich. Andere Bedingungen führten entweder zur totalen Abspaltung der Polymethylenkette oder bewirkten keine Reaktion.

Die Anwendung dieser Methode auf das Dimethyl-dioxa-paracyclophan IV lieferte die gewünschte Dicarbonsäure VII zwar in schlechter Ausbeute, jedoch in zur Weiterarbeit genügender Menge. Man führte mehrere Versuche unter leicht geänderten Bedingungen durch, wobei stets ausser der Dicarbonsäure VII die Monocarbonsäure V und Sebacinsäure (VI), daneben andere, nicht identifizierte Produkte entstanden. Mit höherer Verdünnung des Permanganats wird die Bildung der Sebacinsäure begünstigt.

1.2.2.2. Synthese der diastereomeren Bis- α -phenyläthylamide der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure

Die Umsetzungen, welche von der Dicarbonsäure VII zu den diastereomeren Diamiden VIII a, b, c führen, wurden, ausser in wenigen Details, genau nach demselben Plan durchgeführt wie im Fall der analogen Biphenyl-Derivate.

Im Schema 12 ist derjenige Weg dargestellt, dessen Analogon schon bei den Biphenylen als möglich erkannt (vergl. S. 53), aber nicht experimentell realisiert wurde. Man erhielt ein Gemisch der Diastereomeren VIII a, VIII b



(\pm) = (\pm)- α -Phenyläthylamin
 (-) = (-)-(S)- α -Phenyläthylamin

Schema 12

1) Die Konfiguration der Diamide mit pseudoasymmetrischer Ebene wurde auf Grund einer Konformationsanalyse abgeleitet. Die Zuordnungen gelten mit den notwendigen Vorbehalten, welche die Richtigkeit der Konformationsanalyse betreffen.

und (\pm)-VIII c durch Umsetzung des Bissäurechlorides der Dicarbonsäure VII¹⁾ mit (\pm)- α -Phenyläthylamin. Die Gewinnung der reinen, kristallinen Komponenten gelang durch Chromatographie an Silikagel. Das experimentell ermittelte Mengenverhältnis a:b:c = 1:1,2:2,1²⁾ entspricht ungefähr dem, welches bei einer statistischen Verteilung zu erwarten wäre (1:1:2).

Durch die entsprechende Reaktion mit (-)-(S)- α -Phenyläthylamin wurde das Enantiomere (+)-(S,S)-VIII c³⁾ hergestellt (Schema 12). Diese Verbindung konnte trotz vieler Bemühungen nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Das oben geschilderte Verfahren stellte eine befriedigende Lösung des Problems der Synthese der Diamide VIII a und b dar. Trotzdem wurde aber noch eine andere, weniger effektive Synthese durchgeführt (vergl. Schema 13), da in dieser als Zwischenprodukte mehrere Diastereomerenpaare auftreten, deren Trennbarkeit zu prüfen interessant erschien.

Die Ausführung der im Schema 13 dargestellten Sequenz gelang ohne Komplikationen. Anders als in der Biphenyl-Reihe (vergl. Schema 10, S. 54) sind lediglich die Verfahren zur Aktivierung der Carboxylgruppe. Die Methode der gemischten Anhydride [45] erwies sich für die Aktivierung des Halbesters X als brauchbar (Ausbeute 94 %). Bei der Umsetzung der Amidsäuren XII zu den Diamiden VIII lieferte sie nur Ausbeuten unter 50 %. Ein besseres Ergebnis, 94 %, erzielte man bei (-)-XII a durch Anwendung der p-Nitrophenylester-Methode⁴⁾.

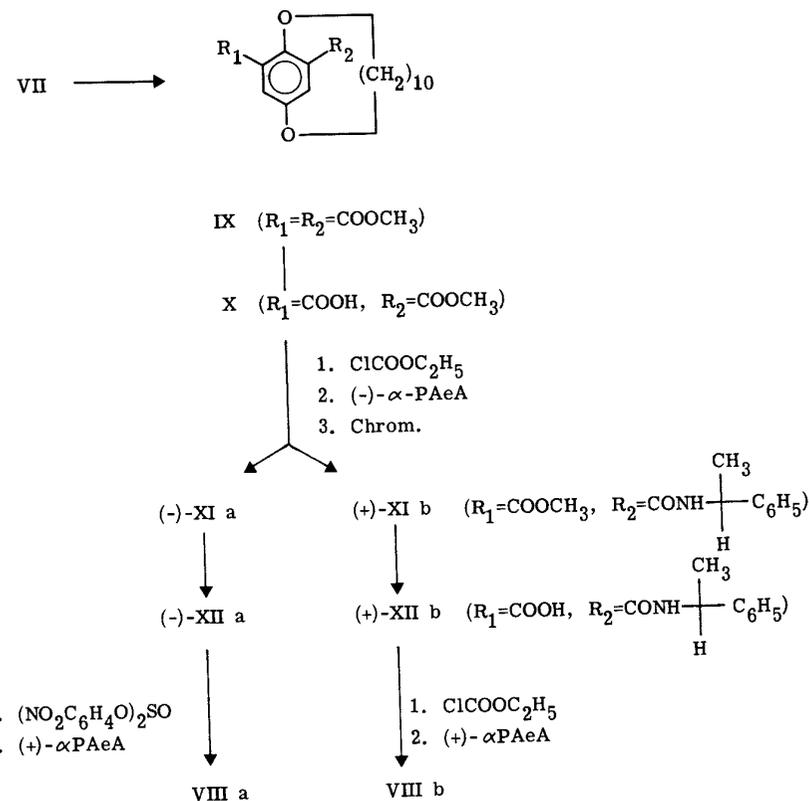
Die diastereomeren Ester-Amide XI a, b und Amid-Carbonsäuren XII a, b ließen sich, wie erhofft, chromatographisch trennen. Zusätzlich bereitete man noch die, ebenso trennbaren, diastereomeren (S)- α -Phenyläthylamide der Monomethyl-Monocarbonsäure V. Letztere sind erwähnenswert, da ihre NMR.-Spektren sich stark unterscheiden.

1) Diese Verbindung wurde durch Umsetzung von VII mit Oxalylchlorid hergestellt.

2) Dieses Verhältnis wurde durch Chromatographie bestimmt.

3) Die Drehung des analogen Biphenyl-Diamides ((-)-(S,S)-XX c, s. S. 53) weist das entgegengesetzte Vorzeichen auf.

4) Diese Methode wurde vom Verfasser später stets mit ausgezeichnetem Erfolg auch zur Herstellung anderer empfindlicher aromatischer Amide benutzt.



α -PAeA = α -Phenyläthylamin

Schema 13

1.2.2.3. Physikalische Eigenschaften der Diastereomeren mit pseudo-asymmetrischer Ebene; Konformationsanalyse; Konfiguration

Die Untersuchung der physikalischen Eigenschaften der Diamide VIII a, b und c ergab Resultate, welche den in der Biphenyl-Reihe gefundenen auffallend ähnlich sind: Praktisch gleiche Massen- und UV.-Absorptionsspektren, stark differierende Schmelzpunkte, NMR.-Spektren (Fig. 7) und IR.-Absorptionsspektren (in KBr). Günstige Löslichkeitsverhältnisse erlauben ausserdem die Aufnahme von IR.-Absorptionsspektren in Tetrachlorkohlenstoff über einen grossen Konzentrationsbereich (Fig. 8).

Schon eine oberflächliche Betrachtung von Modellen der Diamide VIII gibt zu der Vermutung Anlass, dass zwischen dem Stickstoffatom der Amidgruppe und dem benachbarten Aether-Sauerstoffatom eine Wasserstoffbrückenbindung besteht. Der experimentelle Beweis für die Richtigkeit dieser Vorstellung kann aus den NMR.- und IR.-Absorptionsspektren unschwer abgelesen werden:

- Die Signale der N-H-Protonen sind gegenüber der Norm (vergl. S. 57) um ca. 1 ppm nach tieferem Feld verschoben.
- Die IR.-Absorptionsspektren weisen in konzentrierter Lösung drei Valenzschwingungsbanden auf (vergl. Fig. 8). Eine dieser Banden (breit, Bereich $3280-3300\text{ cm}^{-1}$) verschwindet mit zunehmender Verdünnung, woraus folgt, dass sie zu intermolekularen Assoziaten gehört. Von den beiden scharfen Banden korrespondiert diejenige mit der grösseren Intensität ($3390-3400\text{ cm}^{-1}$) zu der Spezies, welche eine Wasserstoffbrückenbindung enthält, die andere ($3400-3420\text{ cm}^{-1}$) zur freien Form.

Ebenso wie bei den Biphenyl-Derivaten ist man gezwungen, die Betrachtung auf die Form mit intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung einzuschränken, da nur über diese experimentell überprüfbare Aussagen gemacht werden können.

Die Inspektion von Modellen ergibt noch weitere Hinweise:

- Eine cis-Konformation der Amidgruppe kann auf Grund der schon bei den analogen Biphenyl-Derivaten dargelegten Argumente ausgeschlossen werden

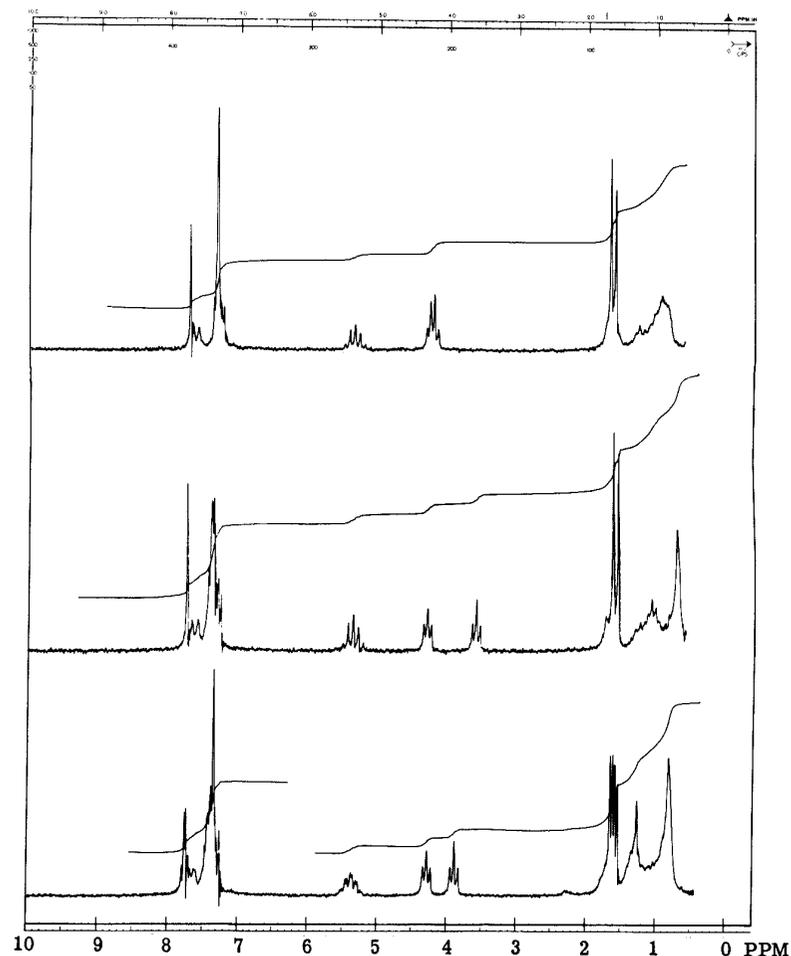


Fig. 7 100-MHz-NMR.-Spektren der diastereomeren Bis- α -phenyläthylamide VIII, Oben: VIII a, Mitte: VIII b, Unten: (\pm)-VIII c

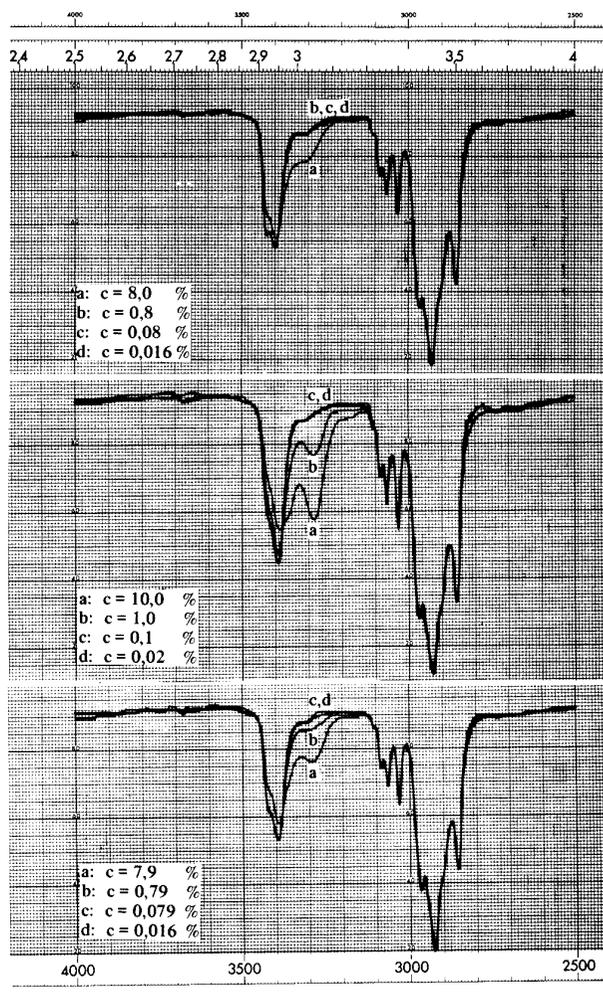
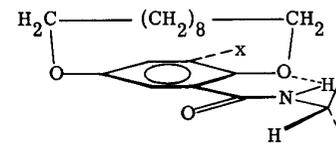


Fig. 8 IR.-Absorptionsspektren (CCl_4) der diastereomeren Bis- α -phenyläthylamide VIII bei verschiedenen Konzentrationen, Oben: VIII a, Mitte: VIII b, Unten: (\pm)-VIII c

- Die Polymethylenkette ist beweglich ¹⁾.
- In den α -Phenyläthylamiden ist der Aminteil so weit von der Polymethylenkette entfernt, dass sterische Wechselwirkungen vernachlässigt werden können.

Auf Grund der bisherigen Darlegungen erscheint folgende Aussage als sinnvoll: Die konformationelle Situation an den Enden der Amidgruppe ist in den hier diskutierten α -Phenyläthylamiden gleich wie in den Analoga aus der Biphenyl-Reihe. Der Winkel ψ wird durch die Wasserstoffbrückenbindung auf 180° festgelegt, für den Winkel ϕ kann wie in den Biphenyl-Derivaten ein Wert von $\pm 120^\circ$ (\pm antitclinale Konformation) angenommen werden ²⁾. Man erhält damit folgendes Bild:



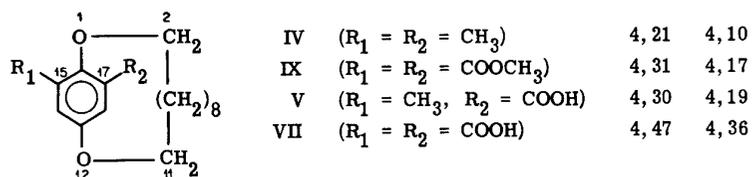
- (ps, R, S)-VIII: u = CH_3 , v = C_6H_5 , X = (S)- α -Phenyläthylcarbamoyl,
 (pr, R, S)-VIII: u = C_6H_5 , v = CH_3 , X = (R)- α -Phenyläthylcarbamoyl.

Weitere Aussagen über die Diamide VIII a, b und c können an Hand der NMR.-Spektren gewonnen werden:

- 1) Diese Beobachtung wird durch folgende Fakten erhärtet:
 - a) [12] Paracyclophane mit nur einem Substituenten am aromatischen Ring können nicht in Enantiomere getrennt werden.
 - b) Die Signale der CH_2 -Protonen bilden in allen Verbindungen der Reihe unstrukturierte Haufen. Gegenüber Normwerten (z. B. n-Octan: CH_2 1,18 ppm (Tetrachlorkohlenstoff)) erscheinen sie leicht nach höherem Feld verschoben (diamagnetische Abschirmung durch den aromatischen Kern). Markante, durch Fixierung der Kette bedingte Effekte treten jedoch erst bei Verbindungen mit kürzerer Polymethylenkette auf.
- 2) Zur Definition der Winkel ψ und ϕ vergl. S. 62.

- Wie im Biphenylfall ist die Korrespondenz zu dem auf S. 34 angegebenen "Stereotopie-Schema" deutlich erkennbar.
- In Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen Konformation weisen die Signale der N-H-, N-CH-CH₃- und C_{Ar}-H-Protonen praktisch gleiche Lagen auf.
- Die Signallagen der N-CH-CH₃-Protonen differieren geringfügig: VIII a: 1,65, b: 1,59, c: 1,58/1,61, Normwert: 1,55 ppm¹⁾. An Hand der vorgeschlagenen Konformation ist diese Tatsache verständlich: In einem der Diastereomeren befindet sich die Methylgruppe unterhalb, im anderen oberhalb der durch die Amidgruppierung vorgegebenen "lokalen Symmetrieebene". Die Polymethylenkette bewirkt eine symmetrievermindernde Störung. Der Effekt ist jedoch zu klein, um eine Zuordnung (Relativkonfiguration des Paracyclophanteils) anzugeben.

Bei weitem grössere Differenzen findet man in den Signallagen der O-CH₂-Protonen der Diamide VIII (vergl. Fig. 7, S. 73). Um die in den Diastereomeren b und c auftretenden beträchtlichen Verschiebungen nach höherem Feld zu deuten, sind untenstehend einige Vergleichswerte angeführt. Bei den Verbindungen der Tabelle treten die O-CH₂-Protonen-Signale, wie in den Diamiden VIII, als (eventuell überlagerte) Triplets auf²⁾:



Die Signallagen der O-CH₂-Protonen zeigen in diesen Verbindungen nur eine geringe Abhängigkeit von den Substituenten an C(15) und C(17). Lediglich bei der Dicarbonsäure VII, in der, wie in der Monocarbonsäure V, starke Wasserstoffbrückenbindungen bestehen³⁾, tritt eine leichte Verschiebung der Signale nach tieferem Feld auf.

- 1) Den gleichen Effekt findet man in den Spektren der Amid-Ester XI a und b sowie in denen der diastereomeren α-Phenyläthylamide der Monocarbonsäure V.
- 2) Durch diese Tatsache wird wiederum die Beweglichkeit der Polymethylenkette dokumentiert (vergl. S. 75).
- 3) Die Richtigkeit dieser Behauptung wird durch die IR.-Absorptionsspektren bewiesen.

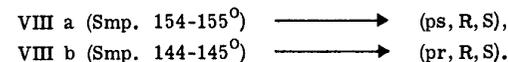
Im Fall der Diamide VIII bietet die der obigen entsprechende Zusammenstellung ein ganz anderes Bild:

Diamid VIII a:	4,28	4,22
b:	4,29	3,69
c:	4,28	3,89

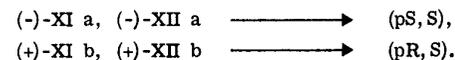
Es erscheint plausibel, das Signal bei ~ 4,30 ppm den Protonen am C(11) zuzuordnen, da man annehmen kann, dass diese nur wenig von den Substituenten an den Atomen 15 und 17 beeinflusst werden. Damit drängt sich folgende Erklärung für die Verschiebung der Signale der Protonen am C(2) geradezu auf:

Im Diastereomeren VIII b befinden sich die Phenylgruppen der Aminteile oberhalb der durch den Dioxaparacyclophan-Phenylkern festgelegten Ebene. In einer sterisch günstigen Anordnung liegt die O-CH₂-Gruppe genau im abschirmenden Bereich der Phenylkerne. Im Diastereomeren VIII a tritt keine Verschiebung auf, weil die Phenylgruppen des Aminteils unterhalb der durch den Dioxaparacyclophan-Phenylkern fixierten Ebene angeordnet sind. Die Verschiebung in VIII c entspricht ungefähr dem Mittelwert, 3,95 ppm, der in a und b gefundenen. Diese Tatsache kann sehr einfach dadurch erklärt werden, dass eine der Phenylgruppen sich oberhalb, die andere unterhalb der Ebene des Dioxaparacyclophan-Phenylkerns befindet.

Auf Grund dieser Zuordnungen lassen sich - mit allen notwendigen Vorbehalten, welche die Gültigkeit der Konformationsanalyse betreffen - die Konfigurationen der Diamide VIII a und b festlegen (vergl. das auf S. 75 dargestellte Bild sowie Schema 12, S. 69):



Für die Ester-Amide XI und Amid-Carbonsäuren XII ergeben sich die folgenden absoluten Konfigurationen:



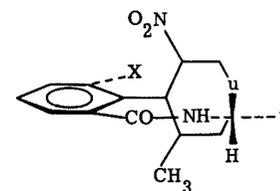
Es sei noch auf folgende Befunde hingewiesen: Die diastereomeren α -Phenyl-äthylamide der Monocarbonsäure V zeigen NMR.-Spektren, die weitgehend denen der Diamide VIII a und b gleichen. Bisher gelang jedoch die vollständige (chromatographische) Trennung dieser Verbindungen nicht, so dass eine saubere Auswertung der Spektren noch nicht vorgenommen werden konnte.

Die Spektren der Ester-Amide XI a und b zeigen gegenüber denen der Diamide VIII folgende Abweichungen: In a sind (überlagerte) "klare" Triplets der O-CH₂-Protonen nicht zu erkennen. Man findet einen komplizierten Signalhaufen mit ausgeprägtem Maximum bei 4,30 ppm. In b erscheint ein Triplett (schwach aufgespalten) bei 4,28 ppm und ein komplizierter Signalhaufen im Gebiet 3,8-4,2 ppm. Anscheinend sind in diesen (unsymmetrischen) Verbindungen die chemischen Verschiebungen der beiden diastereotopen Protonen am C(2) nicht gleich (wie im ebenfalls unsymmetrischen VIII c). Daher ist ein ABX-System zu erwarten. Im Gebiet des (vermuteten) AB-Teils treten jedoch zusätzlich die Signale der anderen OCH₂-Gruppe und der Methoxycarbonyl-Gruppe auf, so dass eine komplizierte, nicht interpretierbare, Überlagerung entsteht.

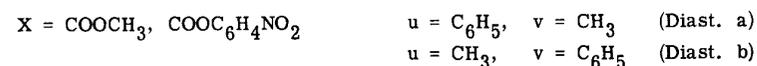
1.3. ÜBERSICHT: TRENNUNG DIASTEREOMERER AMIDE DURCH CHROMATOGRAPHIE

In den vorangehenden Abschnitten wird mehrfach über die chromatographische Trennung diastereomerer Amide berichtet. Da die Anordnung des Materials jedoch wenig geeignet ist, einen Ueberblick in dieser Hinsicht zu vermitteln, seien die Beispiele hier nochmals angeführt und systematisch zusammengestellt. Für die Retentionskoeffizienten (Rf-Werte) der durch die Buchstaben a, b und c bezeichneten Diastereomeren gilt stets: Rf a > Rf c > Rf b.

Biphenyl-Reihe:

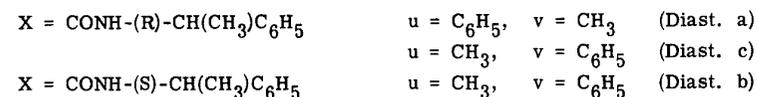


Trennbare Mono- α -phenyläthylamide ¹⁾:



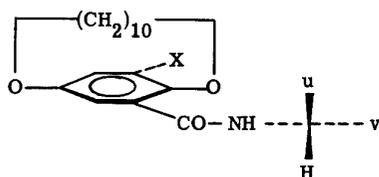
Das Diastereomeren-Paar mit X = COOH liess sich nicht trennen.

Trennbare Bis- α -phenyläthylamide:



1) Die diastereomeren Mono- α -phenyläthylamide mit X = CH₃ und X = CH₂Br konnten ebenfalls durch Chromatographie getrennt werden. Sie sind in der obigen Zusammenstellung nicht aufgeführt, da man ihre relativen Konfigurationen noch nicht ermittelt hat.

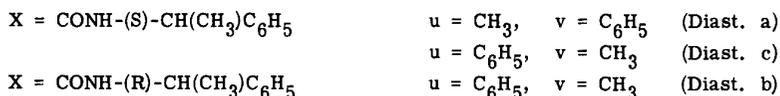
1,12-Dioxa- [12]paracyclophan-Reihe:



Trennbare Mono- α -phenyläthylamide:



Trennbare Bis- α -phenyläthylamide:



In der obigen Zusammenstellung ist eine ähnliche Regelmässigkeit zu erkennen, wie sie aus den NMR.-Spektren der α -Phenyläthylamide der Biphenyl-Reihe herausgelesen wurde (vergl. S. 56):

In den beiden Reihen besitzen die Diastereomeren a verschiedener Konstitution stets Amid-Hälften gleicher oder spiegelbildlicher Konfiguration. Dasselbe gilt für die Diastereomeren b. In den chiralen Diamiden c findet man eine Amid-Hälfte wie in a und eine wie in b, was mit der Beobachtung im Einklang steht, dass ihre R_f-Werte ungefähr denen der Mittelwerte der Diamide a und b entsprechen. Der Beitrag eines α -Phenyläthyl-Restes gegebener Konfiguration zum Adsorptionsvermögen eines Diastereomeren hängt also bei diesen Verbindungen hauptsächlich davon ab, auf welcher Seite des prochiralen Biphenyl- bzw. Dioxa-paracyclophan-Gerüsts sich der Rest befindet.

Im Folgenden wird der Versuch gemacht, diese Fakten an Hand sehr einfacher Vorstellungen über den Adsorptionsvorgang zu verstehen. Da das vorgelegte Tatsachenmaterial nur einen geringen Umfang aufweist, ausserdem genaue Kenntnisse über den Adsorptionsprozess fehlen, kann das Resultat bestenfalls einer Arbeitshypothese entsprechen.

Bestimmend für den R_f-Wert einer Substanz ist die Änderung der freien Enthalpie beim Transport eines Mols von der Lösung zur Adsorbens-Oberfläche. Dem entsprechend müssen sowohl Energie- als auch Entropieunterschiede zwischen den beiden Zuständen in Rechnung gestellt werden. Letztere werden hier vernachlässigt. Ferner berücksichtigt man bei den hier diskutierten Diastereomeren Energieunterschiede in der Lösung nicht ¹⁾. Es wird also angenommen, dass die Differenz der R_f-Werte der Diastereomeren nur von ihrer Energiedifferenz auf der Adsorbens-Oberfläche herrührt.

Zur Abschätzung dieser Energiedifferenz müssen wiederum vereinfachende Annahmen gemacht werden: Man betrachtet das Adsorbens als eine sehr grosse starre Lösungsmittelmolekel. Mangels genauerer Kenntnisse wird angenommen, dass die Oberfläche im Bereich einer adsorbierten Molekel eben ist ²⁾. Der Uebergang der Molekel von der Lösung zur Oberfläche des Adsorbens entspricht einer partiellen Umsolvatation, deren Energie durch die Topographie der Oberfläche der Molekel bestimmt ist. Man schliesst sich ausserdem der Annahme von A. J. P. Martin [47] an, dass diese Energie aus Beiträgen einzelner Gruppen zusammengesetzt ist. Ihre Reihenfolge ist: COOH > CONH > COOR > C₆H₅ > CH₃. Da die wesentlichen Beiträge von den polaren Gruppen stammen, ergibt sich folgende Vorstellung: Bestimmend für das Adsorptionsvermögen einer Molekel ist die Topographie der polaren Gruppen an der Oberfläche.

Voraussetzung zur Bestimmung der Oberfläche einer flexiblen Molekel ist die Kenntnis ihrer Konformation. Da die Konformationen von adsorbierten Molekeln bisher nur in wenigen Fällen untersucht worden sind, ist man wiederum zu Annahmen gezwungen. Für die Lösungen der α -Phenyläthylamide wurde eine freie Form und eine solche mit einer Wasserstoffbrückenbindung nachgewiesen. Man macht nun die sehr drastische, letztlich nur durch den Erfolg berechnete Annahme, dass diese Molekeln im adsorbierten Zustand in derjenigen Konformation vorliegen, welche eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung aufweist.

1) Diese Vernachlässigung ist für Diastereomere im allgemeinen sicher nicht zulässig. Hier erscheint sie aber als berechtigt, da an Hand der vorgeschlagenen Konformationen der α -Phenyläthylamide kein zwingender Grund besteht, signifikante Energieunterschiede anzunehmen. Ausserdem können Wechselwirkungen, die eine Energiedifferenz bedingen, auch im adsorbierten Zustand in gleicher Weise vorhanden sein, so dass sich die entsprechenden Beiträge beim Vergleich der R_f-Werte herausheben.

2) Die Annahme einer leicht konkav oder konvex gewölbten Oberfläche wäre für die nachfolgende Argumentation ohne Bedeutung.

Die diastereomeren Amide a und b gleicher Konstitution der Biphenyl-Reihe unterscheiden sich bezüglich der Topographie ihrer Oberflächen hauptsächlich dadurch, dass in a die polare Nitrogruppe durch den relativ unpolaren Phenylkern des α -Phenyläthylamin-Teils abgeschirmt wird. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt bei den Diamiden: Im Diastereomeren a befinden sich zwei Phenylgruppen an der Oberfläche, in c eine und in b keine, wodurch die Reihenfolge der Rf-Werte, $a > c > b$, gut verständlich ist. Wegen der Form der Oberfläche kann nur jeweils eine Seite einer Molekel gebunden werden. Welche Seite bevorzugt ist, hängt von der Polarität der an ihr befindlichen Gruppen ab. Da die Carboxylgruppe polarer ist als die Amid- oder Nitrogruppe, werden die Amid-Carbonsäuren hauptsächlich auf der für beide Diastereomeren gleichen Carboxyl-Seite adsorbiert, während die Amid-Seite "wirkungslos" in die Lösung hineinragt. Es ist also verständlich, dass die Trennung dieser Diastereomeren nicht gelang.

Bei den α -Phenyläthylamiden der Dioxo-paracyclophan-Reihe befinden sich die polaren Gruppen sämtlich in der Ebene des zentralen Benzolringes. Eine Seite dieser Ebene wird durch die Polymethylen-Kette vollständig abgeschirmt. Verantwortlich für den Trenneffekt sind auch hier wieder die Phenylgruppen der α -Phenyläthylamin-Teile. In den Diastereomeren b befinden sich diese Gruppen auf der Seite der Polymethylen-Kette, weshalb die "Unterseite" der polaren Ebene, nur wenig behindert durch die Methylgruppen, eine starke Wechselwirkung mit dem Adsorbens eingehen kann. In den Diastereomeren a sind die Phenylgruppen auf der von der Polymethylen-Kette abgewandten Seite angeordnet, wodurch eine starke Abschirmung der polaren Ebene erfolgt. Wie in der Biphenyl-Reihe ist auch hier der Effekt bei den Diamiden besonders eindrücklich. Die Amid-Carbonsäuren dieser Reihe konnten getrennt werden, was auf Grund der Vorstellung, dass hier die Amid- und die Carboxyl-Gruppe gleichzeitig an das Adsorbens gebunden sein müssen, zu erwarten war.

Es ist erstaunlich, dass bisher anscheinend nur relativ wenige chromatographische Trennungen diastereomerer Amide in der Literatur verzeichnet sind. Der nach bestem Wissen des Verfassers erste Fall wurde von A. Stoll und A. Hofmann [48] im Jahre 1938 publiziert. Spätere, erfolgreiche Untersuchungen stammen vorwiegend aus dem Peptid-Gebiet [49] [50].

2. EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

Für die Bestimmung analytischer und spektraler Daten sei folgenden Herren und ihren Mitarbeitern bestens gedankt:

Herrn W. Manser	(Elementaranalysen),
Herrn P.-D. Dr. J. Seibl	(Massenspektren),
Herrn Prof. Dr. W. Simon	(NMR.-Spektren, IR.- und UV.-Absorptionsspektren, pK-Messungen).

IR.-Absorptionsspektren	wurden mit einem PERKIN-ELMER-125-Spektrometer,
UV.-Absorptionsspektren	mit einem CARY-14-Spektrometer aufgenommen.
NMR.-Spektren	wurden, falls nicht anders vermerkt, mit einem VARIAN-HA-100-, sonst mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer,
Massenspektren	mit einem HITACHI-PERKIN-ELMER-RMU/6 A bzw. 6 D-Spektrometer aufgenommen.
Optische Drehungen	wurden im 1-dm-Rohr mit dem lichtelektrischen ZEISS-Polarimeter 0,005 gemessen.
pK [*] _{MCS} -Werte	wurden in 80-proz. wässrigem Methylcellosolve bestimmt.
Schmelzpunkte	wurden in offenen Glaskapillaren in einem Apparat nach Dr. Tottoli gemessen und nicht korrigiert.
Analytische Dünnschichtchromatogramme	wurden, falls nicht anders vermerkt, auf MERCK-DC-Fertigplatten Silikagel-F ₂₅₄ , sonst auf nicht aktivierten Schichten von MERCK-Silikagel-2 HF durchgeführt.

Präparative
Dünnschichtchromatogramme wurden mit MERCK-Silikagel PF₂₅₄ durchgeführt. Man verwendete Glasplatten der Grösse 20 cm x 20 cm, welche mit je 30 g Adsorbens (nicht aktiviert) beschichtet waren.
Säulenchromatogramme wurden mit Silikagel MERCK 0,05-0,2 mm durchgeführt.
"Trocknen" von Lösungen bedeutet ca. einstündiges Stehenlassen über Natriumsulfat.
Abdampfoperationen wurden mit dem Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei 40° Badtemperatur vorgenommen.

2.1. BIPHENYL-REIHE

2-Brom-benzol-1,3-dicarbonsäure-dimethylester (V-Br):

33,3 g (0,184 Mol) der Aminodicarbonsäure IV wurden nach den Angaben von C. W. James et al. [17] diazotiert und mit einer Kupfer(I)-bromid-Lösung versetzt, welche aus 44,5 g Kupfersulfat-pentahydrat gemäss der Vorschrift von R. B. Carlin et al. [15] hergestellt worden war. Es erfolgte sofort eine starke Gasentwicklung, nach deren Abklingen das Gemisch während 2 Stunden auf 80° erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Durch Extraktion mit dreimal je 300 ml Aethylacetat, Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen erhielt man 34,0 g rohe 2-Brombenzol-1,3-dicarbonsäure vom Smp. 200-209°.

Zur Veresterung löste man sie ohne weitere Reinigung in 120 ml absolutem Methanol, sättigte bei 0° mit Chlorwasserstoff, liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen und erwärmte noch 4 Stunden zum Sieden. Der Eindampfrückstand dieser Lösung wurde zwischen Aethylacetat und 1 N Natriumcarbonat-Lösung sowie gesättigter Kochsalz-Lösung verteilt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 31,3 g eines schwarzen Oels, aus dem durch Vakuumdestillation 26,5 g einer gelben Flüssigkeit mit dem Siedebereich 140-171°/10 Torr gewonnen wurden. Mittels einer zweiten Vakuumdestillation erhielt man 20,3 g (40 %) V-Br, Sdp. 169-171°/10 Torr, welches sich dünnschichtchromatographisch (Benzol, Rf 0,29) als einheitlich erwies, während im Gaschromatogramm (SE 30, 180°) noch mehrere Verunreinigungen (insgesamt ca. 1 %) gefunden wurden.

NMR.-Spektrum (CCl₄): δ 3,86 (s, 6 H), A₂B δ_A 7,59, δ_B 7,31 (J=7, 3 H).

2,2'-Dimethyl-6,6'-dinitro-biphenyl (VI), Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-tetramethylester (VII), 2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-2,6-dicarbonsäure-dimethylester (IX):

Ein Gemisch aus 20,0 g (0,073 Mol) V-Br, 20,0 g (0,076 Mol) II und 22,5 g (0,35 Mol) Naturkupfer C wurde unter Rühren während 12 Stunden auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten extrahierte man die organischen Reaktionsprodukte aus der zum Teil kristallin erstarrten Masse portionenweise mit total 250 ml Aethylacetat. Den Eindampfrückstand der Lösung (31 g) chromatographierte man

an 940 g Silikagel mit Chloroform als Elutionsmittel, wobei Fraktionen von wechselndem Volumen (im Mittel 150 ml) aufgefangen und dünnschichtchromatographisch analysiert wurden (2 HF, Benzol-Chloroform 1:1, Rf II 0,94, VI 0,83, IX 0,35, VII 0,12). Resultat:

Eluatvolumen:	540-2010 ml (A)	: 6,02 g, II,
	2010-2250 ml (B)	: 1,73 g, II und VI,
	2250-2660 ml (C)	: 2,41 g, VI,
	2660-2960 ml (D)	: 0,36 g, VI und IX,
	2960-5820 ml (E)	: 6,74 g, IX,
	5820-6080 ml (F)	: 0,44 g, IX und VII.

Den Rest eluierte man mit 2 l Aethylacetat-Methanol 1:1 (G) : 9,19 g, VII. Die weitere Reinigung erfolgte durch Kristallisation, die Identifizierung an Hand von Literaturdaten und zusätzlich aufgenommenen Spektren.

Eine aus Aethanol-Wasser umkristallisierte Probe der Fraktion A ergab zitronengelbe Blättchen, Smp. 67-68°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Edukt II wies keine Depression auf.

Umkristallisation einer Probe der Fraktion C aus Aethanol lieferte reines VI, blassgelbe Nadeln mit Smp. 109-110° (Literatur: 109-110° [15]). Zur Analyse sublimierte man im Hochvakuum (100°/0,05 Torr).

NMR.-Spektrum (CDCl ₃):	δ 1,99 (s, 6 H), 7,30-7,60 (Sh, 4 H), 7,95 (dd, J ₁ =7,5, J ₂ =2, 2 H).
C ₁₄ H ₁₂ O ₄ N ₂	Ber. C 61,76 H 4,44 N 10,29 % Gef. C 61,78 H 4,48 N 10,29 %

Durch einmaliges Umkristallisieren der Fraktion E aus Hexan, sowie ebensolche Behandlung des Eindampfrückstandes der Mutterlauge resultierten 6,26 g IX, gelbliche Schuppen, Smp. 98-99°. Mit weiteren 0,26 g aus der Restmutterlauge und Fraktion F betrug die Ausbeute, bezogen auf V-Br, 26 %. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum (80°/0,005 Torr) sublimierte Probe.

IR.-Absorptionsspektrum (KBr):	Banden u. a. bei 1730 (s), 1520 (s), 1355 (s), 1250 (s), 1150 (s) cm ⁻¹ .
--------------------------------	--

UV.-Absorptionsspektrum (EtOH): λ_{max} in nm (log ε), 250 (3,72) Schulter auf 208 (4,68).

NMR.-Spektrum (CDCl ₃):	δ 1,87 (s, 3 H), 3,56 (s, 6 H), 7,20-7,65 (Sh, 3 H), 7,98 (dd, J ₁ =7, J ₂ =2,5, 1 H), 8,16 (d, J=8,25, 2 H).
-------------------------------------	---

Massenspektrum:	M ⁺ Ber. 329 Gef. 329
C ₁₇ H ₁₅ O ₆ N	Ber. C 62,00 H 4,59 N 4,25 % Gef. C 62,10 H 4,66 N 4,38 %

Die letzte Fraktion, G, lieferte nach mehreren Kristallisationen aus Methanol 8,65 g VII (61 %) mit Smp. 125-126° (Literatur: 125-126° [16]).

NMR.-Spektrum (CDCl ₃):	δ 3,52 (s, 12 H), A ₂ X (J/Δ = 0,12) δ _A = 8,10, δ _X = 7,45 (J=8, 6 H).
-------------------------------------	---

In einem analog durchgeführten Experiment ersetzte man V-Br durch V-J (Molverhältnis V-J:II:Cu 1:1:3, 130°, 10 Stunden). Es konnten jedoch nur II, VI und VII isoliert werden, IX liess sich nicht nachweisen.

6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (X):

Eine Lösung von 2,143 g (6,51 mMol) IX in 60 ml Methanol kochte man unter Zusatz von 6,44 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung während 2 Stunden am Rückfluss. Nach Eindampfen auf ca. 10 ml und Verdünnen mit 50 ml Wasser sowie 10 ml 5-prozentiger Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahierte man den nicht umgesetzten Ester IX mit dreimal je 50 ml Methylenchlorid, welches mit 5-prozentiger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert wurde. Man erhielt 746 mg IX mit Smp. 97-98,5° zurück. Die vereinigten alkalischen wässrigen Phasen wurden mit 1 N Salzsäure angesäuert (pH 5-6) und mit viermal je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, worauf Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen 1,303 g eines kristallinen Rohproduktes ergab. Eine Umkristallisation aus 25 ml Methanol-Wasser 2:3 genügte zur Entfernung der ebenfalls gebildeten Dicarbonsäure XI und lieferte 1,184 g X (88,5 %, bezogen auf umgesetztes IX), blassgelbe Blättchen mit Smp. 150-151,5°. Zur Analyse sublimierte man eine Probe im Hochvakuum (130°/0,005 Torr).

IR.-Absorptionsspektrum (KBr):	Banden u. a. bei 1730 (s), 1690 (s), 1530 (s), 1285 (s), 1265 (s) cm^{-1} .
pK_{MCS}^* : 6,45	Aeq. Gewicht: Ber. 315 Gef. 317
$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$	Ber. C 60,95 H 4,16 N 4,44 % Gef. C 60,79 H 4,09 N 4,43 %

2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-2,6-dicarbonsäure (XI):

505 mg (1,53 mMol) IX löste man in 30 ml Methanol und erhitze unter Zusatz von 10 ml 2 N Natriumhydroxid-Lösung während 2 Stunden zum Sieden. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Lösungsmittels, Verdünnen mit 50 ml Wasser und Ansäuern (pH 1-2) wurde die als feinkristalliner Niederschlag angefallene Dicarbonsäure mit dreimal je 50 ml Aethylacetat extrahiert, letzteres neutralgewaschen, getrocknet, durch wenig Silikagel filtriert und abgedampft. Man erhielt 442 mg (96 %) XI, Smp. 280-282°, feinkristallines gelbliches Pulver. Aus wenig Aethylacetat oder Aethanol-Wasser kristallisierten blassgelbe Blättchen mit Smp. 281-282,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert (200°/0,05 Torr).

pK_{MCS}^* : (6,16), (7,79)	Aeq. Gewicht: Ber. 151 Gef. 150 (ungenau, da schwierig auswertbare Titrationskurve).
$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$	Ber. C 59,80 H 3,74 N 4,65 % Gef. C 59,80 H 3,68 N 4,69 %

Diastereomere (+)-(aS)- und (-)-(aR)-6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure-dehydroabietylamide ((+)-XII a und (-)-XII b):

1,000 g (3,17 mMol) X wurden mit 3,0 ml Thionylchlorid während 1,5 Stunden zum Sieden erwärmt. Das überschüssige Chlorierungsmittel entfernte man durch Abdampfen, was zweimal nach Zusatz von je 5 ml trockenem Benzol wiederholt wurde. Die Lösung des rohen öligen Säurechlorids in 10 ml wasserfreiem Dioxan kühlte man bis nahe an den Gefrierpunkt und tropfte unter Rühren während 10 Minuten ein Gemisch aus 2,0 g (7,0 mMol) Dehydroabietylamin (nach den Angaben von W. J. Gottstein und L. C. Cheney [23] aus einer stöchiometri-

schen Menge des Acetats hergestellt) und 10 ml Dioxan hinzu. Es entstand eine Gallerte, welche mit 10 ml Dioxan und 2,0 ml Triäthylamin versetzt wurde. Nach dreistündigem Stehen bei Raumtemperatur war die Umsetzung beendet (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie, Benzol-Aethylacetat-Eisessig 4:1:0,1, Rf (+)-XII a 0,84, (-)-XII b 0,76, Dehydroabietylamin 0,0).

Bei der Aufarbeitung dieses und anderer Ansätze bereitete die Entfernung des überschüssigen Dehydroabietylamins Schwierigkeiten. Man verfuhr folgendermaßen: Zufügen von 5 ml Eisessig zum Reaktionsgemisch, Filtration durch Silikagel und Nachwaschen mit Benzol, Wiederholung dieser Operation, Eindampfen, Verteilung zwischen Aether und 1 N Salzsäure sowie 5-prozentiger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Neutralwaschen, Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels. Zurück blieb ein gelbes Öl (2,5 g), welches an 200 g Silikagel mit Benzol-Aethylacetat 4:1 als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Man sammelte Fraktionen von je 10 ml und analysierte sie dünnschichtchromatographisch (der im Folgenden benutzte Ausdruck "rein" steht für "dünnschichtchromatographisch einheitlich"). Ergebnis:

Fr. 35-40	: 574 mg, (+)-XII a,
41-51	: 1053 mg, (+)-XII a und (-)-XII b,
52-60	: 138 mg, (-)-XII a.

In einer zweiten Chromatographie (Mischfraktionen) gelang nur die Abtrennung von 268 mg fast reinem (-)-XII b.

Die weitere Trennung des Restgemisches wurde mittels fraktionierter Kristallisation aus Hexan durchgeführt. Dabei scheidet sich aus einer gesättigten Lösung des 1:1-Gemisches stets (-)-XII b fast rein ab. Die auf die Hälfte eingedampfte Mutterlauge ergibt fast reines (+)-XII a. Nochmalige Umkristallisation des ersten (-)-XII b-Kristallisats liefert reines (-)-XII b. Die Vereinigung sämtlicher Mutterlaugen enthält wieder ein 1:1-Gemisch, welches durch mehrmalige Wiederholung der oben beschriebenen Operationen leicht vollständig zerlegt werden kann. Die zum Schluss erhaltenen reinen Diastereomeren wurden nochmals chromatographiert.

(+)-XII a: Die Ausbeute betrug 824 mg (89 %), blassgelbe Rhomben, Smp. 169,5-170,5°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert (150°/0,005 Torr), farblos, Smp. 169,5-171°.

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3385 (m), 1725 (s), 1660 (s), 1535 (m), 1515 (m), 1345 (m), 1280 (m), 1210 (w) mit Schulter 1200 (w), 1135 (m) cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (CDCl_3): δ 0,6-2,3 (Sh, 9 H), 0,82 (s, 3 H) 1,14 (s, 3 H), 1,28 (d, $J=7$, 6 H), 1,90 (s, 3 H), 2,3-3,0 (Sh, 4 H), 3,4-3,7 (Sh, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 6,38 (t, $J=8$, 1 H), 6,8-7,7 (Sh, 7 H), 7,77 (dd, $J_1=7,5$, $J_2=1,5$, 1 H), 7,98 (dd, $J_1=8$, $J_2=1,5$, 1 H).

Massenspektrum: M^+ Ber. 582,7 Gef. 582, 583.

$[\alpha]_{578}^{23} = +152^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = +188^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = +625^\circ$, (c= 6,01, Benzol).

$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{N}_2$ Ber. C 74,19 H 7,27 N 4,81 %
Gef. C 74,10 H 7,34 N 4,84 %

(-)-XII b: Man gewann die Verbindung in Form von farblosen, verzerrten Oktaedern ähnlichen Kristallen mit Smp. 169-171 $^\circ$, 854 mg (92 %). Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum sublimierte Probe (150 $^\circ$ /0,005 Torr).

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3400 (m), 1730 (s), 1665 (s), 1525 (s), 1520 (s), 1355 (m), 1285 (m), 1200 (m) mit Schulter 1210 (w), 1130 (m) cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (CDCl_3): δ 0,6-1,8 (Sh, 8 H), 0,71 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,27 (d, $J=7$, 6 H), 2,00 (s, 3 H), 2,0-2,4 (Sh, 1 H), 2,4-3,05 (Sh, 3 H), 2,89 (dd, $J_1=13,5$, $J_2=8$, 1 H), 3,24 (dd, $J_1=13,5$, $J_2=8$, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 6,38 (t, $J=8$, 1 H), 6,85-7,65 (Sh, 7 H), 7,74 (dd, $J_1=7,5$, $J_2=1,5$, 1 H), 7,98 (dd, $J_1=8$, $J_2=1,5$, 1 H).

Massenspektrum: M^+ Ber. 582,7 Gef. 582, 583.

$[\alpha]_{578}^{22} = -185^\circ$, $[\alpha]_{546}^{22} = -227^\circ$, $[\alpha]_{436}^{22} = -719^\circ$, (c= 6,00, Benzol).

$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{N}_2$ Gef. C 74,24 H 7,38 N 4,83 %

(+)-(S)- und (-)-(R)-6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure ((+)-X und (-)-X):

Nitrosamid: Zu 5,7 g wasserfreiem Natriumacetat, welches mit Trockeneis gekühlt war, gab man 114,5 ml einer Lösung von 0,15 M Distickstofftetroxid in Tetrachlorkohlenstoff. Nach Erwärmen auf 0 $^\circ$ und Zufügen von 1,807 g (3,10 mMol) (-)-XII b ($[\alpha]_{578}^{22,5} = -178^\circ$, c= 5,97, Benzol) in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff blieb die Mischung während 20 Stunden bei 4 $^\circ$ stehen. Die Isolierung des überraschend stabilen Nitrosamids erfolgte durch Verdünnen mit 200 ml eiskaltem Aether, Extraktion mit dreimal je 100 ml 5-prozentiger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (Eiszusatz), Neutralwaschen mit Eiswasser, Trocknen und Eindampfen bei Raumtemperatur. Das zurückgebliebene gelbe Oel (dünnenschichtchromatographisch einheitlich, Ausbeute quantitativ) wurde am Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Umlagerung: Die Umlagerung des (nicht weiter gereinigten) Nitrosamids erzielte man durch Erwärmen der Lösung in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff während 5,5 Stunden zum Sieden, wobei peinlichst auf Feuchtigkeitsausschluss geachtet wurde. Man arbeitete auf, indem man die auf ein kleines Volumen eingeeengte Lösung zwischen 200 ml Aether und viermal je 75 ml 5-prozentiger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilte. Die organische Phase hinterliess nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen ein rotgelbes Oel, aus welchem die farbigen Anteile mittels Filtration der Lösung in Hexan-Benzol 4:1 durch 10 g Silikagel weitgehend entfernt werden konnten. Zweimalige Kugelrohrdestillation (140-150 $^\circ$ /0,005 Torr) lieferte schliesslich ein schwach gelbes Oel, 607 mg (73 %).

Massenspektrum: $M^+ = 268$

$[\alpha]_{578}^{23,5} = +204^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23,5} = +502^\circ$, (c= 1,66, Chloroform).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}$ Ber. C 89,49 H 10,51 % Gef. C 89,78 H 10,51 %

Es handelt sich hier, wie aus Spektren (NMR, IR), Gaschromatogramm (Apiezon L, Kapillarkolonne) und Dünnschichtchromatogramm (Silikagel, mit Silbernitrat imprägniert) ersichtlich ist, um ein Kohlenwasserstoff-Gemisch, welches aus mindestens fünf Komponenten besteht.

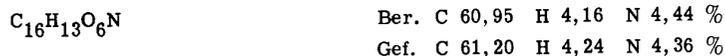
(-)-X: Aus den vereinigten wässrigen Phasen erhielt man (-)-X durch vorsichtiges Ansäuern (pH 3-4), Extraktion mit Methylenchlorid, Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen als kristallines Rohprodukt (692 mg). Es wurde mittels einer Umkristallisation aus Benzol-Hexan gereinigt: 665 mg (68 %), schöne blasse-gelbe Nadeln mit Smp. 162,5-164°.

IR. -Absorptionsspektrum (KBr): Deckungsgleich dem des Racemats (±)-X.

$$[\alpha]_{578}^{23,5} = - 86,9^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{23,5} = - 103^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{23,5} = - 268^{\circ},$$

(c = 1,26, Benzol).

Die Analysenprobe (Smp. 160-161°, $[\alpha]_{578}^{23} = - 76,8^{\circ}$, c = 0,657, Benzol) stammte aus einem anderen Ansatz mit diastereomer weniger reinem (-)-XII b und war im Hochvakuum sublimiert (140°/0,005 Torr). In demselben Experiment bewirkte man die Nitrosamidumlagerung durch Kochen während 14 Stunden. Die Ausbeute an (-)-X war mit 84 % deutlich besser.



(+)-X: Die Herstellung von (+)-X erfolgte analog zu der des Enantiomeren. Unterschiede: Nitrosamidumlagerung durch elfstündiges Erwärmen, keine Bearbeitung der Neutralteile. Ausgehend von 401 mg (+)-XII a ($[\alpha]_{578}^{23,5} = + 152^{\circ}$, c = 6,01, Benzol) erhielt man 183 mg (+)-X, Smp. 162,5-164° (84 %). Zur Analyse wurde nochmals aus Benzol-Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert (145°/0,05 Torr), Smp. 163,5-165°.

IR. -Absorptionsspektrum (KBr): Deckungsgleich dem des Enantiomeren (-)-X.

$$[\alpha]_{578}^{23,5} = + 89,4^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{23,5} = + 107^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{23,5} = + 276^{\circ},$$

(c = 1,29, Benzol).



6-Hydroxymethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (XIII):

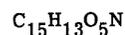
Ein Gemisch aus 360 mg (1,14 mMol) X, 382 mg (3,44 mMol) feinstgepulvertem wasserfreiem Calciumchlorid, 227 mg (6,00 mMol) Natriumborhydrid und 9 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren während 34,5 Stunden am Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung fügte man darauf 3 ml Wasser sowie 8 ml 1 N Salzsäure hinzu, rührte bis zwei völlig klare Phasen vorlagen, extrahierte nach Zugabe von 50 ml Aether zweimal mit je 50 ml 1 N Salzsäure, wusch neutral, trocknete und dampfte ein. Den Rückstand, 326 mg eines gelben Oels, verteilte man zwischen 30 ml 5-prozentiger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal je 30 ml Chloroform. Die organische Phase hinterliess nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen 39 mg ölige Neutralteile. Durch eine präparative Dünnschichtchromatographie an 30 g Silikagel, wobei viermal mit Chloroform-Aethylacetat 85:15 entwickelt wurde, gelang die Auftrennung in 7 Zonen, von denen jedoch nur die stärkste (die zweite unterhalb der Front) mit Aether eluiert wurde: 27 mg (9 %), Nadeln. Eine Umkristallisation aus Benzol-Hexan lieferte 24 mg gebogene Nadel, Smp. 127,5-129°, dünn-schichtchromatographisch (drei verschiedene Laufmittel) identisch mit XIV (s. unten). Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Die Isolierung der sauren Reaktionsprodukte erfolgte aus der wässrigen Phase durch Ansäuern (pH 1), Extraktion mit dreimal je 50 ml Aether, Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen. Man erhielt 285 mg eines kristallinen Rohproduktes, welches, aus 20 ml Toluol umkristallisiert, 236,5 mg (72 %) XIII ergab, blasse-gelbe Blättchen, Smp. 177,5-179°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert (140°/0,005 Torr).

IR. - Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 1700 (s), 1520 (s), 1360 (m) cm^{-1} , nicht signifikant verschieden von dem des (-)-Enantiomeren.

NMR. -Spektrum ($CDCl_3$): δ 1,89 (s, 3 H), 4,19 (s, 2 H), 5,96 (s, breit, 2 H), 7,3-8,2 (Sh, 6 H).

Massenspektrum: M^+ Ber. 287 Gef. 269 (M^+-18).



Ber. C 62,71 H 4,56 N 4,88 %
 Gef. C 62,57 H 4,52 N 4,84 %

(-)-(R)-6-Hydroxymethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure ((-)-(R)-XIII):

601 mg (1,91 mMol) (+)-(S)-X (opt. Reinheit: 97,5 %) wurden analog zum Racemat mit Calciumborhydrid reduziert (während 36 Stunden).

Aus dem Neutralteil, 107 mg, isolierte man 45,5 mg (9 %) XIV. Der saure Teil, 467 mg, enthielt noch relativ viel Edukt. Man entfernte zunächst gefärbte Verunreinigungen mittels Filtration der Lösung in Chloroform (3 % Essigsäure enthaltend) durch wenig Silikagel und chromatographierte dann an 20 g Silikagel (Chloroform-Aethylacetat-Eisessig 50:50:3 als Elutionsmittel, Fraktionen von je 10 ml):

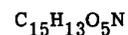
Fr. 3 : 114 mg, (+)-(S)-X, Spur (-)-(R)-XIII,
 4 : 168 mg, (-)-(R)-XIII, wenig (+)-(S)-X,
 5-7 : 135 mg, (-)-(R)-XIII.

Zur weiteren Reinigung wurde Fr. 4 aus Benzol umkristallisiert und die Mutterlauge durch präparative Dünnschichtchromatographie aufgearbeitet. Die so gewonnenen (chromatographisch reinen) Anteile von (-)-(R)-XIII vereinigte man mit Fr. 5-7 und kristallisierte aus 32 ml Wasser um: 205 mg, Smp. 158-159,5°, klare, blassgelbe Nadeln. Aus der Mutterlauge erhielt man auf analoge Art weitere 38 mg der reinen Substanz (44,5 %). Zur Analyse gelangte eine nochmals aus Wasser umkristallisierte und im Hochvakuum sublimierte (145°/0,01 Torr) Probe vom Smp. 159-160,5°.

$[\alpha]_{578}^{24} = -64,1^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{24} = -78,3^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{24} = -253^{\circ}$,

(c= 1,73, Chloroform).

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Nicht signifikant verschieden von dem des Racemats.



Ber. C 62,71 H 4,56 N 4,88 %
 Gef. C 62,84 H 4,58 N 5,06 %

Die Vereinigung von Fr. 3 mit den aus der Mutterlauge von Fr. 4 gewonnenen Anteilen von (+)-(S)-X wurde je einmal aus Methanol-Wasser sowie Benzol-Hexan umkristallisiert: 98 mg (+)-(S)-X, Smp. 163-164,5° (16 %).

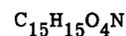
2,6-Dihydroxymethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl (XIV):

Ein Gemisch aus 165 mg (0,500 mMol) IX, 382 mg (3,44 mMol) wasserfreiem Calciumchlorid, 227 mg (6,00 mMol) Natriumborhydrid und 6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde während 48 Stunden zum Sieden erhitzt. Darauf erfolgte die Aufarbeitung wie bei der Herstellung von XIII beschrieben. Man erhielt 112 mg einer kristallinen neutralen Substanz. Zur Entfernung gelbgrüner Verunreinigungen wurde an 15 g Silikagel mit Chloroform-Aethylacetat 1:1 als Elutionsmittel chromatographiert (Fraktionen von je 10 ml). Die Fraktionen 6 und 7 enthielten 69 mg (50 %) XIV. Nach Umkristallisation aus Benzol-Hexan resultierten 66 mg schwachgelber gebogener Nadeln mit Smp. 127°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Wasser umkristallisiert, Smp. 128-129°, und im Hochvakuum sublimiert (115°/0,01 Torr).

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3330 (s, breit), 1605 (w), 1520 (s), 1350 (s), 1070 (m) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 1,76 (s, breit, 2 H) verschwindet bei Zugabe von D₂O, 1,95 (s, 3 H), 4,26 (s, 4 H), 7,3-7,6 (Sh, 5 H), 7,78 (dd, J₁=7, J₂=2, 1 H).

Massenspektrum: M⁺ Ber. 273, Gef. sehr schwach 271, 272, 273.



Ber. C 65,92 H 5,53 N 5,13 %
 Gef. C 65,85 H 5,57 N 5,09 %

6-Brommethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (XV):

Eine Lösung von 90,7 mg (0,316 mMol) XIII in 5 ml Bromwasserstoffsäure (48 %) wurde während 1 Stunde zum Sieden erwärmt. Danach liess man noch einige Stunden bei Raumtemperatur stehen, um die Abscheidung des kristallinen Produktes, welche schon in der Wärme eingesetzt hatte, zu vervollständigen. Nach Absaugen, Neutralwaschen und Trocknen ergab eine Umkristallisation aus Aethylacetat-Hexan 99 mg XV, Smp. 183-184⁰, gelbliche Schuppen. Aus der eingeeengten Mutterlauge erhielt man weitere 4,5 mg mit Smp. 181-183⁰. Gesamtausbeute: 93,5 %.

IR. -Absorptionsspektrum (KBr):	Banden u. a. bei 1690 (s), 1525 (s), 1365 (m), 1280 (m) cm ⁻¹ , verschieden von dem des (+)-Enantiomeren.
NMR. -Spektrum (CDCl ₃):	δ 1,98 (s, 3 H), 4,06 (AB, Δν=8, J=10,5, 2 H), 7,2-7,6 (Sh, 3 H), 7,74 (dd, J ₁ =7,7, J ₂ =1,4, 1 H), 7,93 (dd, J ₁ =7,2, J ₂ =2,2, 1 H), 8,04 (dd, J ₁ =7,7, J ₂ =1,5, 1 H), 8,95 (s, breit, 1 H).
pK _{MCS} [*] : 6,68	Aeq. Gewicht: Ber. 350 Gef. 344
Massenspektrum:	M ⁺ Ber. 350,17 Gef. (in Kl. rel. Int.) 349 (3,7) 350 (1,0), 351 (3,9) 352 (0,6).
C ₁₅ H ₁₂ O ₄ NBr	Ber. C 51,45 H 3,45 N 4,00 Br 22,82 % Gef. C 51,49 H 3,54 N 4,08 Br 22,60 %

(+)-(S)-6-Brommethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure ((+)-(S)-XV):

Analog zur Herstellung des Racemats setzte man 182 mg (0,634 mMol) (-)-(R)-XIII mit Bromwasserstoffsäure um. Das Rohprodukt, 219 mg, wurde durch Umkristallisation aus Aethylacetat-Hexan gereinigt. Man erhielt so 208 mg (94 %) (+)-(S)-XV, gelbliche Nadeln mit Smp. 162,5-163,5⁰.

$$[\alpha]_{578}^{25} = + 48,6^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{25} = + 57,5^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{25} = + 150^{\circ}, \quad (c = 1,39, \text{ Chloroform})$$

IR. -Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 1695 (s), 1530 (s), 1350 (m), 1280 (m) cm⁻¹, verschieden von dem des Racemats.

C ₁₅ H ₁₂ O ₄ NBr	Ber. C 51,45 H 3,45 N 4,00 Br 22,82 % Gef. C 51,26 H 3,50 N 4,02 Br 22,61 %
--	--

6,2'-Dimethyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (XVI):

In eine Suspension aus 2,0 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, 66 mg (1,74 mMol) Natriumborhydrid und 135 mg (1,22 mMol) feinstgepulvertem wasserfreiem Calciumchlorid gab man 49 mg (0,140 mMol) XV und erwärmte unter gutem Rühren während 13,5 Stunden zum Sieden. Im Verlaufe der Reaktion fiel ein weisser Niederschlag aus, so dass am Ende eine breiige Mischung vorlag. Zur Aufarbeitung setzte man nacheinander je 1 ml Wasser sowie 1 N Salzsäure hinzu, rührte bis zum Vorliegen völlig klarer Phasen und verteilte zwischen Aether und 0,5 N Natriumhydroxid-Lösung.

Aus der organischen Phase wurden nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen 9,7 mg eines rotbraun gefärbten öligen Neutralteils erhalten. Er wies im IR. -Absorptionsspektrum (Chloroform) keine Carbonyl-, wohl aber Nitro- und Hydroxylbanden auf. Vermutlich handelt es sich hauptsächlich um ein Reduktionsprodukt von XVI: 2-Hydroxymethyl-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl. Die Reindarstellung der Verbindung gelang nicht.

Zur Isolierung der sauren Reaktionsprodukte wurde die wässrige Phase mit Salzsäure versetzt und mit Aether extrahiert. Letzterer wurde neutralgewaschen, getrocknet und abdestilliert. Den Eindampfrückstand (25 mg, kristallin) reinigte man durch präparative Dünnschichtchromatographie (Benzol-Aethylacetat-Eisessig 50:50:3, Rf XVI 0,67). Nach Elution der stärksten Zone mit Chloroform-Eisessig 97:3 resultierten 24,5 mg nahezu farbloser Kristalle. Durch einmalige Umkristallisation aus Benzol-Hexan und Hochvakuumsublimation (130⁰/0,001 Torr) erhielt man 16,1 mg XVI (42 %), Smp. 170,5-171,5⁰. Zur Analyse gelangte eine Probe, welche nochmals umkristallisiert und sublimiert worden war (Smp. 171,5-173⁰).

IR. -Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 1685 (s), 1520 (s), 1345 (s), 1295 (s) mit Schulter 1275 (s) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 1,89 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H), 7,2-7,6 (Sh, 4 H), 7,8-8,0 (Sh, 2 H), 8,8-9,9 (s, 1 H).

Massenspektrum: M⁺ Ber. 271 Gef. 271

pK_{MCS}^{*}: 7,11 Aeq. Gewicht: Ber. 271 Gef. 270

C₁₅H₁₃O₄N Ber. C 66,41 H 4,83 N 5,16 %
Gef. C 66,36 H 4,83 N 5,19 %

(-)-(R)-6,2'-Dimethyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure ((-)-(R)-XVI):

188 mg (0,537 mMol) (+)-(S)-XV wurden analog zum Racemat reduziert (245 mg Natriumborhydrid, 500 mg Calciumchlorid, 11 ml Tetrahydrofuran, 11 Stunden). Man isolierte 30,5 mg neutrale und 99,5 mg rohe saure Teile. Letztere wurden aus Benzol-Hexan umkristallisiert, im Hochvakuum sublimiert und nochmals umkristallisiert. Ergebnis: 69 mg (47,5 %) (-)-(R)-XVI, Smp. 189-190^o, blassgelbe farnkrautähnliche Kristalle. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal umkristallisiert und sublimiert.

$[\alpha]_{578}^{25} = -48,4^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{25} = -58,1^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{25} = -172^{\circ}$

(c= 0,800, Chloroform)

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 1690 (s), 1525 (s), 1350 (s), aufgespalten 1290/1270 (s) cm⁻¹, verschieden von dem des Racemats.

C₁₅H₁₃O₄N Ber. C 66,41 H 4,83 N 5,16 %
Gef. C 66,40 H 4,72 N 5,10 %

2-Amino-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl (XVII):

11,6 mg (0,0428 mMol) XVI wurden in 0,15 ml konzentrierter Schwefelsäure (d=1,84) gelöst und bei 40^o (Badtemperatur) mit 23 mg (0,35 mMol) feinstgepulvertem Natriumazid versetzt. Man beließ das Gemisch während 90 Minuten bei derselben Temperatur, verdünnte darauf mit 3 ml Wasser (klare, farblose

Lösung) und fällte das Reaktionsprodukt mit 10-prozentiger Kaliumhydroxid-Lösung aus. Nach Abzentrifugieren, Neutralwaschen mit wenig Wasser und Trocknen erhielt man 9,2 mg (89 %) XVII in Form eines zitronengelben mikrokristallinen Pulvers, Smp. 124-125^o.

Der Vergleich mit einer Probe derselben Verbindung (VIII), welche aus VI mittels der Methode von H. Sako [22] bereitet worden war, ergab folgende Resultate: Depressionsloser Mischschmelzpunkt, gleiches dünn-schichtchromatographisches Verhalten (zwei Laufmittel), bis auf geringfügige Intensitätsdifferenzen gleiche Massenspektren.

(+)-(R)-2-Amino-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl ((+)-(R)-XVII):

27,7 mg (0,102 mMol) (-)-(R)-XVI wurden in derselben Weise wie oben für das Racemat angegeben zur Aminoverbindung abgebaut. Die Isolierung der letzteren erfolgte jedoch, anders als dort beschrieben, durch Extraktion mit Aether. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen der Aetherlösung erhielt man 24,5 mg (99 %) (+)-(R)-XVII, Smp. 107-108^o. Eine Umkristallisation aus Aethanol-Wasser ergab 19 mg gelber Blättchen mit Smp. 107,8-108,2^o. Weitere 3,5 mg gewann man durch einmalige Umkristallisation des Mutterlaugeneindampfrückstandes.

$[\alpha]_{578}^{25} = +79,0^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{25} = +96,2^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{25} = +283^{\circ}$

(c= 0,145, Feinsprit)

(Die optische Drehung ist praktisch unabhängig von der Konzentration.)

Der Vergleich mit optisch reinem (+)-(R)-XVII, welches von Herrn Prof. Dr. K. Mislow, Princeton, zur Verfügung gestellt worden war (vergl. S. 52) erfolgte durch Mischschmelzpunkt, Massenspektrometrie und Dünnschichtchromatographie.

(-)-(aR)-2'-Methyl-6'-nitro-6-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2-carbonsäure-methylester ((-)-(aR, R)-XVIII a):

300 mg (0,952 mMol) (-)-(R)-X, $[\alpha]_{578}^{23,5} = -86,9^{\circ}$ (c= 1,26, Benzol), wurden wie üblich (vergl. S. 88) mit Thionylchlorid zum Säurechlorid umgesetzt. Letzteres löste man in 5 ml trockenem Dioxan, versetzte mit 600 mg (+)-(R)- α -Phenyläthylamin in 5 ml Dioxan und fügte darauf noch 200 mg Triäthylamin hinzu. Nach 20-stündigem Stehen bei Raumtemperatur erfolgte die Aufarbeitung durch Verteilung zwischen Aether und 1 N Salzsäure, 5-prozentiger Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie Wasser. Der Eindampfrückstand der getrockneten Aetherphase kristallisierte beim Anreiben. Zur Reinigung wurde er in wenig Benzol heiss gelöst und mit Hexan bis zum Auftreten einer schwachen Trübung versetzt. Beim Erkalten kristallisierten lange farblose Nadeln aus, Smp. 107,5-108^o, 308 mg (-)-(aR, R)-XVIII a. Aus der Mutterlauge erhielt man nach mehrfacher Wiederholung derselben Operation noch 65 mg der reinen Substanz (Ausbeute: 94 %).

$$[\alpha]_{578}^{23,5} = -152^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{23,5} = -186^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{23,5} = -572^{\circ}$$

(c= 1,75, Benzol)

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 0,92 (d, J=7, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,98 (Quintett, J=7, 1 H), 6,50 (d, breit, J=8, 1 H), 7,0-8,2 (Sh, 11 H).

C₂₄H₂₂O₅N₂ Ber. C 68,89 H 5,30 N 6,70 %
Gef. C 68,97 H 5,36 N 6,77 %

Gemisch der diastereomeren (+)-(R)- α -Phenyläthylamide der 6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure ((-)-(aR, R)-XVIII a/ (+)-(aS, R)-XVIII b); Diastereomerentrennung:

Aus 314 mg (0,996 mMol) (\pm)-X erhielt man auf analoge Art wie oben für (-)-X beschrieben 417 mg (100 %) öliges rohes Diastereomergemisch XVIII a, b. Zur Bestimmung der analytischen Daten wurde eine Probe (150 mg) mittels

präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt (eine Platte, Benzol-Aethylacetat 9:1, keine Veränderung des Diastereomerenverhältnisses). Die Trocknung des so erhaltenen schwachgelben Oels erfolgte während einer Woche im Hochvakuum bei 50^o.

$$[\alpha]_{578}^{22} = +64,4^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{22} = +244^{\circ} \quad (c= 3,12, \text{Benzol})$$

C₂₄H₂₂O₅N₂ Ber. C 68,89 H 5,30 N 6,70 %
Gef. C 69,10 H 5,29 N 6,66 %

Trennung der Diastereomeren:

Eine dünnschichtchromatographische Trennung des Gemisches konnte mit mehreren Laufmitteln erreicht werden, z. B.: Benzol-Aethylacetat 4:1, R_f a 0,66, b 0,62.

Im präparativen Masstab verfuhr man folgendermassen: 60 mg des Gemisches wurden auf einer präparativen Dünnschichtplatte durch zweimaliges Entwickeln partiell getrennt. Da nur eine Zone erkennbar war, wurde symmetrisch halbiert. Die so erhaltenen Fraktionen (35 mg a, 26 mg b) chromatographierte man separat nochmals wie oben angegeben. Nunmehr ergab sich eine klare Trennung. Man erhielt 23 mg a, identisch mit dem oben beschriebenen Diastereomeren (-)-(aR, R)-XVIII a, sowie 22 mg b, ein Oel, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die durch NMR.-Spektroskopie ermittelte diastereomere Reinheit des Diastereomeren (+)-(aS, R)-XVIII b betrug 97 %.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 1,36 (d, J=7, 3 H), 1,92 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 4,95 (Quintett, J=7, 1 H), 6,58 (d, breit, J=8, 1 H), 6,7-6,9 (Sh, 2 H), 7,0-8,1 (Sh, 9 H).

Optische Reinheit der (+)-(S)-6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure ((+)-(S)-X):

31 mg (+)-(S)-X, $[\alpha]_{578}^{23,5} = +89,4^{\circ}$ (c= 1,29, Benzol), wurden wie oben beschrieben, mit (-)-(S)- α -Phenyläthylamin in das Amid (+)-(aS, S)-XVIII a überführt. Das NMR.-Spektrum des Rohproduktes (vergl. S. 49, Fig. 2) (45 mg,

Eindampfdruckstand der Aetherphase aus der Verteilung) wurde registriert.

Zum Vergleich diente das Spektrum einer Probe (27 mg), welche aus 96 % (-)-(aR,R)-XVIII a und 4 % (+)-(aS,R)-XVIII b bestand.

Auf Grund der Signale im Gebiet 0,8-2,2 ppm konnte die diastereomere Reinheit der ersten Probe abgeschätzt werden: > 99,5 %. Daraus folgt: Die optische Reinheit der Säure (+)-(S)-X mit der oben angegebenen spezifischen Drehung ist grösser als 99 %.

(-)-(aR)-2'-Methyl-6'-nitro-6-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2-carbonsäure ((-)-(aR,R)-XIX a):

Eine Lösung von 200 mg (0,478 mMol) (-)-(aR,R)-XVIII a und 0,7 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung in 4,1 ml Methanol wurde während 9 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann goss man das Gemisch in 60 ml 1 N Salzsäure, extrahierte dreimal mit je 50 ml Aether, wusch neutral, trocknete und dampfte ein. Es resultierten 195 mg eines kristallinen Rohproduktes, Smp. 228-230,5^o, welches nach Umkristallisation aus Aethylacetat-Hexan 155 mg schwach gelber Säulen mit Smp. 230,5-231,5^o ergab. Mit weiteren 33 mg aus der Mutterlauge betrug die Ausbeute an (-)-(aR,R)-XIX a 97 %.

Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert (200^o/0,001 Torr).

$$[\alpha]_{578}^{23,5} = -211^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{23,5} = -254^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{23,5} = -718^{\circ}$$

(c= 1,75, Chloroform).

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 0,91 (d, J=7, 3 H), 1,99 (s, 3 H), 4,96 (Quintett, J=7, 1 H), 5,60 (s, sehr breit, 1 H), 6,46 (d, breit, J=8, 1 H), 7,0-7,9 (Sh, 10 H), 8,13 (dd, J₁=8, J₂=1,5, 1 H).

C₂₃H₂₀O₅N₂ Ber. C 68,30 H 4,99 N 6,93 %
Gef. C 68,34 H 5,04 N 7,00 %

Gemisch der diastereomeren 2'-Methyl-6'-nitro-6-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2-carbonsäuren ((aR,R)-XIX a/(aS,R)-XIX b):

Aus dem entsprechenden Diastereomergemisch der Ester (aR,R)-XVIII a/(aS,R)-XVIII b erhielt man auf die gleiche Weise wie oben beschrieben ein kristallines Säuren-Gemisch, welches nach Filtration der Lösung in Benzol (3 % Eisessig) durch wenig Silikagel und Hochvakuumsublimation (175^o/0,001 Torr) analytisch rein war.

Aus dem NMR.-Spektrum (CDCl₃) des Gemisches konnten die Signale des Diastereomeren (aS,R)-XIX b entnommen werden:

δ 1,34 (d, J=7, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 4,92 (Quintett, J=7, 1 H), 6,59 (d, breit, J=8, 1 H), 6,7-6,9 (Sh, 2 H), 7,0-8,2 (Sh).

C₂₃H₂₀O₅N₂ Ber. C 68,30 H 4,99 N 6,93 %
Gef. C 68,12 H 4,98 N 7,10 %

Trotz zahlreicher Versuche gelang es nicht, das Diastereomergemisch chromatographisch zu trennen.

Optisch aktive und inaktive Bis- α -phenyläthylamide der 2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-2,6-dicarbonsäure ((aS,R,S)-XX a, (aR,R,S)-XX b, (+)-(R,R)-XX c, (-)-(S,S)-XX c, (\pm)-XX c):

1) (aS)- und (aR)-2-Methyl-6-nitro-2'-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-6'-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl ((aS,R,S)-XX a und (aR,R,S)-XX b):

a) (aS,R,S)-XX a aus diastereomer einheitlichem (-)-(aR,R)-XIX a:

p-Nitrophenylester von (-)-(aR,R)-XIX a:

Ein Gemisch aus 20,2 mg (0,050 mMol) (-)-(aR,R)-XIX a, 22 mg (0,068 mMol) Di-p-nitrophenylsulfid, 0,18 ml Aethylacetat und 0,02 ml Pyridin wurde während 18,5 Stunden auf 51^o erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verteilung zwischen Benzol-Aether 1:1 und 1 N Salzsäure, Wasser sowie 0,1 N Natriumhy-

dioxid-Lösung (viermal je 30 ml). Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhielt man 32 mg rohen (kristallinen) p-Nitrophenylester, der ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde (im Dünnschichtchromatogramm, Benzol-Aethylacetat 4:1, ein Fleck mit Rf 0,55).

(as, R, S)-XX a:

Der rohe p-Nitrophenylester wurde in einem geschlossenen Gläschen mit 0,3 ml trockenem Dioxan, 0,05 ml (-)-(S)- α -Phenyläthylamin und 0,04 ml Triäthylamin während 3,5 Stunden auf 120° erhitzt. Darauf verteilte man das tiefgelbe Reaktionsgemisch zwischen Benzol-Aether 1:1 und 1 N Salzsäure, Wasser sowie 1 N Natriumhydroxid-Lösung. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen sowie Filtration der Lösung des Rückstandes in Aether durch wenig Silikagel erhielt man 28 mg eines gelb gefärbten Oels, welches beim Anreiben kristallisierte. Durch dreimalige Umkristallisation aus Benzol-Hexan erhielt man 21,5 mg feiner farbloser Nadeln mit Smp. 152-152,5°. Aus der Mutterlauge gewann man durch präparative Dünnschichtchromatographie und Umkristallisation weitere 2 mg der reinen Substanz (Ausbeute: 93 %).

b) (as, R, S)-XX a und (ar, RS)-XX b aus dem Diastereomergemisch
(-)-(aR, R)-XIX a/(+)-(aS, R)-XIX b

p-Nitrophenylester-Diastereomergemisch:

Ausgehend von 41,0 mg (0,101 mMol) des 1:1-Diastereomergemisches XIX a/b erhielt man (auf analoge Art wie oben für ein reines Diastereomeres beschrieben) 60 mg rohes (kristallines) p-Nitrophenylester-Diastereomergemisch. Im Dünnschichtchromatogramm (Benzol-Aethylacetat 4:1) zeigte es zwei Flecken gleicher Intensität (Rf a 0,55, b 0,49). Der obere Fleck stimmte genau mit einem solchen, welcher zum p-Nitrophenylester von (-)-(aR, R)-XIX a gehörte, überein.

(as, R, S)-XX a und (ar, R, S)-XX b:

Das rohe p-Nitrophenylester-Diastereomergemisch wurde mit (-)-(S)- α -Phenyläthylamin zum Gemisch der diastereomeren Diamide XX a/b umgesetzt (wie oben beschrieben). Man erhielt 57,5 mg eines gelben Oels, welches im Dünnschichtchromatogramm zwei Flecken gleicher Intensität aufwies (ausserdem

Verunreinigungen an Start und Front) (Rf-Werte s. unten). Die Trennung der Diastereomeren gelang leicht durch präparative Dünnschichtchromatographie (auf zwei Platten, Benzol-Aethylacetat 7:3, je zweimalige Entwicklung, Elution der Zonen mit Aether):

obere Zone : 26 mg, kristallin,
untere Zone : 25,5 mg, kristallin.

(as, R, S)-XX a: Durch dreimalige Umkristallisation der aus der oberen Zone erhaltenen Substanz (sowie analoge Behandlung der vereinigten Mutterlaugen) ergaben sich 24 mg (93,5 %) (as, R, S)-XX a mit Smp. 152-152,5°. Die Identität mit dem oben beschriebenen Material wurde mittels der üblichen Methoden sichergestellt. Die optische Drehung lag unter der Nachweisgrenze.

IR. -Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3370 (m), 3290 (m), 1655 (s), 1525 (s), 1355 (m), 700 (m) cm⁻¹,

(CCl₄ 0,22 %): Banden u. a. bei 3432 und 3395 cm⁻¹ (vergl. Fig. 5, S. 58).

UV. -Absorptionsspektrum (EtOH): Ein Bandenzug ohne Extrema, Beginn ca. 350 nm.

NMR. -Spektrum (CDCl₃): δ 1,14 (d, J=7, 6 H), 2,09 (s, 3 H), 4,96 (Quintett, J=7, 2 H), 6,30 (d, breit, J=8, 2 H), 7,0-7,9 (Sh, 16 H).
Vergl. Fig. 3, S. 55.

Massenspektrum: M⁺ Ber. 507, Gef. 507, bis auf geringfügige Intensitätsdifferenzen gleich dem von (ar, R, S)-XX b.

C₃₁H₂₉O₄N₃ Ber. C 73,35 H 5,76 N 8,28 %
Gef. C 73,63 H 5,94 N 8,14 %

(ar, R, S)-XX b: Die Substanz aus der unteren Zone wurde dreimal aus Benzol-Hexan umkristallisiert (analoge Behandlung der Mutterlaugen): 24,5 mg (95 %), nahezu farblose (Gelbtönung) klötzchen- bis blättchenförmige Kristalle (optische Drehung unter der Nachweisgrenze) mit Smp. 180,5-181°.

IR.-Absorptionsspektrum (KBr):	Banden u. a. bei 3350 (m), 3310 (m), aufgesp. B. 1660/1650 (s), 1530 (s), 1355 (m), 700 (m) cm^{-1} ,
(CCl_4 0,071 %):	Banden u. a. bei 3433, 3386 cm^{-1} (vergl. Fig. 5, S. 58).
UV.-Absorptionsspektrum (EtOH):	genau wie bei (as, R, S)-XX a.
NMR.-Spektrum (CDCl_3):	δ 1,32 (d, J=7, 6 H), 1,98 (s, 3 H), 4,91 (Quintett, J=7, 2 H), 6,23 (d, breit, J=8, 2 H), 6,8-7,1 (Sh, 4 H), 7,1-7,7 (Sh, 12 H). Vergl. Fig. 3, S. 55.
Massenspektrum:	Vergl. (as, R, S)-XX a.
$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_3$	Ber. C 73,35 H 5,76 N 8,28 % Gef. C 73,45 H 5,94 N 8,29 %

2) (+)-(R, R)- und (-)-(S, S)-2-Methyl-6-nitro-2', 6'-di- α -phenyläthyl-carbamoyl-biphenyl, Racemat ((+)-(R, R)-XX c, (-)-(S, S)-XX c, (\pm)-XX c):

a) (+)-(R, R)-XX c:

60 mg (0,200 mMol) XI wurden in das Säurechlorid überführt (durch Kochen mit 0,5 ml Thionylchlorid während 100 Minuten und Abdampfen des letzteren mit trockenem Benzol). Man löste das ölige Produkt in 3 ml trockenem Dioxan, fügte 200 mg (+)-(R)- α -Phenyläthylamin sowie 200 mg Triäthylamin hinzu und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Isolierung des Diamides erfolgte durch Verteilung zwischen Aethylacetat und Wasser, 1 N Salzsäure, wiederum Wasser, 1 N Natriumhydroxid-Lösung, Neutralwaschen, Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels. Man erhielt 102 mg eines blassgelben, dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Oels, welches glasig erstarrte. Die Kristallisation dieser Verbindung konnte nach vielen vergeblichen Bemühungen erst durch die Zugabe einer Spur des Racemats (siehe unten) erreicht werden. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Aethylacetat-Hexan war das Diamid (+)-(R, R)-XX c analytisch rein: 93 mg (92 %), blassgelbe Nadeln, Smp. 136-137 $^{\circ}$. Die

Analysenprobe wurde während 24 Stunden bei 70 $^{\circ}$ im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_{578}^{23} = + 147^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{23} = + 177^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{23} = + 491^{\circ} \quad (c = 2,52, \text{ Benzol})$$

b) (-)-(S, S)-XXc:

Analog zur Herstellung des Enantiomeren erhielt man aus 173 mg XI und (-)-(S)- α -Phenyläthylamin 281 mg (96 %) (-)-(S, S)-XX c, Smp. 137-138 $^{\circ}$. Die Kristallisation konnte auch hier erst durch Animpfen mit dem Racemat bewirkt werden.

$$[\alpha]_{578}^{23} = - 146^{\circ}, \quad [\alpha]_{546}^{23} = - 176^{\circ}, \quad [\alpha]_{436}^{23} = - 487^{\circ} \quad (c = 2,50, \text{ Benzol})$$

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3350 (m), 3310 (m),
1655 (s), 1525 (s), aufgesp. B. 1340/1355
(m), 700 cm^{-1} ,

(CCl_4 , 0,315 %): Banden u. a. bei 3431, 3390 cm^{-1}
(vergl. Fig. 5, S. 58)

UV.-Absorptionsspektrum wie bei (as, R, S)-XX a.
(EtOH):

NMR.-Spektrum (CDCl_3): δ 1,17 (d, J=7, 3 H), 1,35 (d, J=7, 3 H)
2,01 (s, 3 H), 4,92 (Quintett, J=7, 1 H),
4,96 (Quintett, J=7, 1 H), 6,10 (d, breit,
J=8, 1 H), 6,40 (d, breit, J=8, 1 H),
6,8-7,0 (Sh, 2 H), 7,0-7,8 (Sh, 14 H).
Vergl. Fig. 3, S. 55.

c) (\pm)-XX c:

Man gab gleiche Mengen der Enantiomeren (ölige Rohprodukte) zusammen, löste in wenig Aether und erhielt nach dem Eindampfen ein Oel, welches, mit Hexan bedeckt, beim Anreiben kristallisierte. Zwei Umkristallisationen aus Aethylacetat-Hexan genügten zur Gewinnung eines analytisch reinen Produktes mit Smp. 167-168 $^{\circ}$, blassgelbe, zu Blättchen zusammengewachsene Nadeln. (Die optische Drehung lag bei den üblichen Wellenlängen unter der Nachweisgrenze)

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3380 (w), 3320 (m), aufgesp. B. 1655/1650 (s), 1525 (s), aufgesp. B. 1360/1335 (m), aufgesp. B. 702/696 (m) cm^{-1} .

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_3$	Ber. C 73,35 H 5,76 N 8,28 %
(+)-(R,R)-XX c	Gef. C 73,23 H 5,75 N 8,15 %
(-)-(S,S)-XX c	Gef. C 73,42 H 5,85 N 8,28 %
(±)-XX c	Gef. C 73,40 H 5,74 N 8,22 %

Dünnschichtchromatographisches Verhalten (Benzol-Aethylacetat):

(as, R, S)-XX a	Rf 0,54,
(-)-(S, S)-XX c	Rf 0,48,
(ar, R, S)-XX b	Rf 0,45.

2.2. 1,12-DIOXA-[12] PARACYCLOPHAN-REIHE

4-(10-Brom-decyloxy)-2,6-dimethylphenol (III):

Zu einer siedenden Lösung von 100 g (0,332 Mol) 1,10-Dibromdecan (homologenfremd, gaschromatographisch geprüft) und 24 g (0,174 Mol) 2,6-Dimethylhydrochinon (II) in 50 ml Aethanol tropfte man während 55 Minuten unter gutem Rühren 24 ml einer 2,63 N Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol. Das Gemisch wurde noch während 30 Minuten im Sieden gehalten und dann sogleich in 400 ml Benzol gegossen. Zur Entfernung des nicht umgesetzten 2,6-Dimethylhydrochinons extrahierte man die noch warme Lösung viermal mit je 300 ml Wasser, aus welchem durch Ausschütteln mit viermal je 300 ml Aether sowie Trocknen und Abdampfen des letzteren 13,5 g II (56 %) zurückerhalten wurden. Die Benzol-Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand destillierten im Hochvakuum (98-108⁰/0,07-0,15 Torr) 76 g 1,10-Dibrom-decan. Zurück blieb eine teerartige Masse, aus welcher der Phenoläther III durch Hochvakuumsublimation (Badtemperatur 100⁰/0,005 Torr) in Form feiner gelber Nadeln gewonnen wurde. Die weitere Reinigung des Produktes erfolgte mittels Filtration der Lösung in Benzol durch Silikagel (Entfernung von restlichem II) und fraktionierter Kristallisation aus Petroläther (40-70⁰), wobei jeweils 5-10 Schritte bis zum Vorliegen der reinen Substanz erforderlich waren. Bei sorgfältiger Aufarbeitung der Mutterlaugen erhielt man 11,57 g II, grosse farblose Säulen, Smp. 58,5-59,5⁰. Die Endfraktionen wurden mit dem Sublimationsrückstand vereinigt (19,5 g) und an 300 g Silikagel mit Benzol als Elutionsmittel chromatographiert (dünnschichtchromatographische Analyse der Fraktionen, 2 HF, Benzol, Rf 1,10-Dibrom-decan 0,77, III 0,36):

Eluatvolumen:	400 - 780 ml	9,1 g 1,10-Dibrom-decan
	1390 - 2350 ml	2,0 g III, unrein.

Durch mehrfache Umkristallisation aus Petroläther gewann man aus der zweiten Fraktion noch 1,48 g reines III.

Gesamtausbeute: 58 %, bezogen auf Kaliumhydroxid.

IR.-Absorptionsspektrum (CCl_4): Banden u. a. bei 3630 (w), 2930 (s), 2865 (m), 1605 (w), 1495 (s) cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 1,2-2,0 (Sh, 16 H), 2,20 (s, 6H), 3,38 (t, J=7, 2 H), 3,84 (t, J=7, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 6,53 (s, 2 H).

Massenspektrum: M⁺ Ber. 357 Gef. 357.

C₁₈H₂₉O₂Br Ber. C 60,50 H 8,18 Br 22,36 %
Gef. C 60,57 H 8,22 Br 22,25 %

15,17-Dimethyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan (IV):

In eine kräftig gerührte Suspension von 13,5 g entwässertem Kaliumcarbonat in 500 ml frisch destilliertem Isoamylalkohol (Siedebereich 129-131°) tropfte man während 48 Stunden eine Lösung von 8,33 g (23,3 mMol) III in 200 ml Isoamylalkohol. Zur Erzielung einer hohen Verdünnung befand sich der Tropfrichter auf zwei ineinandergesteckten Rückflusskühlern, von denen nur der obere betrieben wurde. Das Reaktionsgemisch filtrierte man noch heiss durch Celit und dampfte das Filtrat am Rotationsverdampfer ein, wobei eine braune Gallerte als Rückstand anfiel. Diese digerierte man mit 200 ml Benzol-Aether 1:1, filtrierte durch Celit, extrahierte mit dreimal je 30 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung, wusch mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral, trocknete über Calciumchlorid und entfernte die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Aus dem Rückstand destillierten im Hochvakuum 4,95 g (77 %) IV, Sdp. 126°/0,025 Torr, eine blassgelbe, angenehm zedernholzartig riechende Flüssigkeit.

IR.-Absorptionsspektrum (CCl₄): Banden u. a. bei 2930 (s), 2870 (m), 1600 (w), 1485 (s), 1465 (m), 1435 (w), 1200 (s) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (60 MHz, CDCl₃): δ 0,67-1,92 (Sh, 16 H), 2,28 (s, 6 H), 4,10 (t, J=6, 2 H), 4,21 (t, J=6, 2 H), 6,63 (s, 2 H).

Massenspektrum: M⁺ Ber. 276 Gef. 276.

C₁₈H₂₈O₂ Ber. C 78,21 H 10,21 % Gef. C 78,24 H 10,28 %

Später konnte die Herstellung des Dioxaparacyclophans IV wesentlich verbessert werden, indem man rohes III einsetzte:

Ein Ansatz zur Herstellung von III (0,0491 Mol Kaliumhydroxid) wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Die Modifikation erfolgte nach dem Abdestillieren des 1,10-Dibrom-decans. Man löste den teerartigen Rückstand (21 g) in 50 ml Benzol, gab die Lösung auf 100 g Silikagel, eluierte mit 1 l Benzol und dampfte ein. Der Rückstand (19 g) wurde in 250 ml Isoamylalkohol gelöst und während 100 Stunden in eine Suspension aus 30 g Kaliumcarbonat und 1,2 l Isoamylalkohol getropft. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Ausbeute: 9,36 g IV (69 %), bezogen auf Kaliumhydroxid. Die entsprechende Ausbeute bei Einsatz von reinem III betrug nur 45 %.

17-Methyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan-15-carbonsäure (V), 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonensäure (VII):

Ein kräftig gerührtes Gemisch aus 4,93 g (17,8 mMol) IV und 165 ml Pyridin-Wasser 3:1 wurde auf 80° (Badtemperatur) erwärmt und während 17 Stunden portionenweise mit insgesamt 73 g feinstgepulvertem Kaliumpermanganat sowie 300 ml Pyridin-Wasser 3:1 versetzt:

Zeit (Std.)	Kaliumpermanganat ...g, Portionen von je ca. ...g/...Std.	Pyridin-Wasser 3:1, ...mal je 60 ml am Ende jeder Stunde
0- 3	12, 2/0,5	3
3- 9	28, 2/0,5	-
9-11	10, 5/1	2
11-17	23, 5/1	-

Zur Aufarbeitung filtrierte man vom Mangandioxid ab und verteilte den Filtrat-Eindampfrückstand zwischen Aethylacetat und 1 N Natriumhydroxid-Lösung. Die Neutralteil-Lösung ergab nach dem Trocknen und Eindampfen 140 mg IV (3 %). Die sauren Anteile (2,45 g) erhielt man durch Versetzen der alkalischen Phase mit 1 N Salzsäure bis pH 1-2 (farbloser kristalliner Niederschlag) und Extraktion mit dreimal je 200 ml Aether, sowie Neutralwaschen, Trocknen und Abdampfen des letzteren. Eine weitere kleine Menge (0,30 g) konnte aus dem Mangandioxid-Rückstand nach Reaktion mit Natriumhydrogensulfit und Extraktion der angesäuerten Lösung mit Aether gewonnen werden.

Die Auftrennung des Säuregemisches gelang durch Chromatographie an 130 g Silikagel mit Benzol-Aethylacetat-Eisessig 75:25:4 als Elutionsmittel, wobei die Fraktionen (je 25 oder 50 ml) dünn-schichtchromatographisch analysiert wurden (Rf IV 0,87, V 0,58, VI 0,43, VII 0,11, die Flecken wurden durch Besprühen mit einer alkoholischen Lösung von Bromkresolgrün (für VI) bzw. konz. Schwefelsäure sichtbar gemacht). Ergebnis:

Fr. 1- 3 (zus. 150 ml) :	leer,
4 (50 ml) :	20 mg, Oel, ranziger Geruch, nicht identifiziert,
5 (") :	67 mg, Oel, wie Fr. 4, zusätzlich V,
6 (") :	142 mg, kristallin, V,
7 (") :	396 mg, V und VI (Spur),
8 (") :	366 mg, VI und V (wenig),
9-11 (zus. 100 ml) :	351 mg, VI,
12-16 (zus. 150 ml) :	1055 mg, VII und VI (wenig),
17-20 (zus. 200 ml) :	169 mg, VII, rein.

Da wie ersichtlich nur wenige reine Fraktionen vorlagen, wurde die weitere Trennung und Reinigung durch Kristallisation vorgenommen.

Einen Teil der Monocarbonsäure V erhielt man aus Fraktion 5 durch Lösen in Pentan und Auskristallisation im Kühlschrank, aus Fraktion 7 durch selektives Lösen in Pentan. Die nach Vereinigung mit Fraktion 6 gewonnene Substanz kristallisierte aus Pentan und Methanol-Wasser in schönen farblosen Klötzchen, 502 mg (9 %) mit Smp. 65-70°. Trotz mehrfacher Umkristallisation gelang es nicht, einen schärferen Schmelzpunkt zu erhalten. Zur Analyse wurde eine zuletzt aus Pentan umkristallisierte Probe während 24 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

IR. -Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3410 (breit, w), 2930 (s), 2600 (breit, m), 1730 (m) Schulter von 1700 (s), 1605 (m), 1475 (m), 1195 (s) cm⁻¹.

NMR. -Spektrum (CCl₄): δ 0,7-1,5 (Sh, 12 H), 1,5-1,9 (Sh, 4 H), 2,35 (s, 3 H), überlagert 4,19 (t, J=6, 2 H) und 4,30 (t, J=6, 2 H), 6,93 (d, J=3, 1 H), 7,43 (d, J=3, 1 H) 11,03 (s, breit 1 H).

Massenspektrum: M⁺ Ber. 306 Gef. 306.
 UV. -Absorptionsspektrum λ_{max} (log ε_{max}): 309 (3,34),
 (EtOH): 230 (3,82) Schulter.
 pK_{MCS}^{*}: 6,73 Aeq. Gewicht: Ber. 306 Gef. 300.
 C₁₈H₂₆O₄ Ber. C 70,56 H 8,55 % Gef. C 70,51 H 8,50 %

Der in Pentan unlösliche Rückstand aus Fraktion 7, das bei einmaliger Umkristallisation aus Aethylacetat erhaltene Produkt von Fraktion 8 und die Fraktionen 9-11 wurden vereinigt. Einmalige Umkristallisation aus Aethylacetat ergab farblose Nadeln, Smp. 131,5-133°, 684 mg (19 %). Durch weitere Umkristallisation einer Probe konnte ein Schmelzpunkt von 132,5-134° erreicht werden. Die Identifizierung der Substanz als Sebacinsäure (VI) erfolgte durch Vergleich mit einer authentischen Probe: Depressionsloser Mischschmelzpunkt und gleiches dünn-schichtchromatographisches Verhalten. Ausserdem wurde eine Probe mit Diazomethan verestert und dünn-schichtchromatographisch mit authentischem Ester verglichen.

Der Dicarbonsäure VII war zum Teil Sebacinsäure (eventuell auch kleinere Anteile niedrigerer Homologen) beigemischt. Die Abtrennung der letzteren gelang relativ gut durch Umkristallisation aus Methanol-Wasser. Aus den Fraktionen 12-16 (dreimalige Umkristallisation) erhielt man 635 mg, aus den Fraktionen 17-20 (eine Umkristallisation) 135 mg VII, Smp. 157-158°. Sämtliche Mutterlaugen wurden vereinigt und nochmals wie oben chromatographiert, was weitere 147 mg unreine Sebacinsäure und, nach Umkristallisation, 93 mg VII ergab. Gesamtausbeute an VII: 14,5 %.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Methanol-Wasser sowie Aethylacetat umkristallisiert: Grosse farblose Klötzchen mit Smp. 159-159,5°, falls sehr langsam erhitzt wurde. Bei raschem Erhitzen verflüssigte sich die Substanz unter Aufschäumen bei ca. 130°, verfestigte sich wieder und zeigte Smp. 158-159°. Proben, welche aus Benzol, Hexan oder Chloroform umkristallisiert worden waren, verhielten sich analog. Offensichtlich handelt es sich um Lösungsmittleinschlüsse, was im Falle des Benzols massenspektroskopisch bewiesen werden konnte. Die Elementaranalysen waren, trotz sorgfältiger Trocknung im Hochvakuum, falsch. Kurzzeitiges Schmelzen im Hochvakuum führte zur Zersetzung der Substanz (dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen).

IR.-Absorptionsspektrum (CHCl_3): Banden u. a. bei 3690 (vw), 3500 (w), 3170 (m, breit), 1740 (s), 1695 (s), 1600 (w), 1580 (w), 1220 cm^{-1} . Die Probe war zweimal aus Chloroform umkristallisiert worden.

NMR.-Spektrum (CDCl_3): δ 0,7-1,5 (Sh, 12 H), 1,5-1,9 (Sh, 4 H), überlagert 4,36 (t, $J=6$, 2 H) und 4,47 (t, $J=6$, 2 H), 7-8,5 (s, breit, 2 H), 7,88 (s, 2 H). Die Probe war aus Benzol umkristallisiert worden.

Massenspektrum: M^+ Ber. 336 Gef. 336.

Optisch aktive und inaktive diastereomere Bis- α -phenyläthylamide der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure (VIII a, VIII b, (\pm)-VIII c, (+)-VIII c):

Zu einer Suspension von 62 mg (0,184 mMol) VII in 1,5 ml trockenem Benzol gab man bei Raumtemperatur 1,0 ml Oxalylchlorid. Nach Stehen über Nacht (die Dicarbonsäure löste sich im Verlaufe von einigen Stunden) dampfte man ein, nahm den Rückstand in wenig Benzol auf und destillierte letzteres wieder ab. Diese Operation wurde dreimal wiederholt. Dann löste man das rohe Säurechlorid in 3,0 ml Dioxan, versetzte nacheinander mit 0,5 ml (\pm)- α -Phenyläthylamin sowie 0,3 ml Triäthylamin und beließ das Gemisch während 24 Stunden bei Raumtemperatur. Aufgearbeitet wurde durch Verteilung zwischen Aether und 1 N Salzsäure, Wasser sowie 1 N Natriumhydroxid-Lösung und Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen. Der Rückstand, 104 mg eines gelben Oels, wies im Dünnschichtchromatogramm drei Flecken auf (Benzol-Aethylacetat 9:1): Rf VIII a 0,52, VIII c 0,42, VIII b 0,30.

Daneben wurde ein langer diffuser Fleck beobachtet, der sich über den Bereich der anderen erstreckte.

Die Auftrennung des Gemisches gelang relativ leicht mittels präparativer Dünnschichtchromatographie, wobei das Material auf drei Platten mit je 30 g Silikagel verteilt und mit dem oben angegebenen Lösungsmittel je zweimal entwickelt wurde. Nach Abschaben und Eluieren der Zonen (Aether) erhielt man folgendes

Resultat:

obere Zone : 22 mg, VIII a (22 %),
mittlere Zone : 47 mg, (\pm)-VIII c (47 %),
untere Zone : 27 mg, VIII b (27 %).

Die weitere Reinigung der Amide erfolgte durch Umkristallisation.

VIII a: Durch drei Rekristallisationen aus Hexan wurde ein diastereomer einheitliches Produkt gewonnen, welches sich allerdings an der Luft im Tageslicht gelb färbte. Die für letzteres verantwortliche Verunreinigung liess sich mittels Filtration einer ätherischen Lösung durch Silikagel (1 g) entfernen. Nach einer weiteren Umkristallisation aus Hexan resultierten 16 mg farbloser watteartiger Nadeln mit Smp. 154-155 $^{\circ}$. Zur Analyse wurde eine Probe aus Aethanol-Wasser und Cyclohexan umkristallisiert, Smp. 154-154,5 $^{\circ}$, und im Hochvakuum (24 Stunden bei 40 $^{\circ}$, 15 Minuten bei 120 $^{\circ}$) getrocknet.

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3400 (m), 3360 (m), 1665 (s), 1645 (s), 1520 (s), 700 (s) cm^{-1} . (Vergl. Fig. 8 auf S. 74.)

UV.-Absorptionsspektrum (EtOH): λ_{max} ($\log \epsilon_{\text{max}}$):
314 (3,49), 222 (4,47) Schulter,
208 (4,60).

NMR.-Spektrum (CDCl_3) δ 0,7-1,9 (Sh, 16 H), 1,65 (d, $J=7$, 6 H), 4,22 (t, $J=6$, 2 H), 4,28 (t, $J=6$, 2 H), 5,36 (Quintett, $J=7$, 2 H), 7,2-7,5 (Sh, 10 H), 7,64 (d, breit, $J=8$, 2 H), 7,72 (s, 2 H). (Vergl. Fig 7 auf S. 73.)

Massenspektrum: M^+ Ber. 543 Gef. 543.

$\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_2$ Ber. C 75,24 H 7,80 N 5,16 %
Gef. C 75,09 H 7,86 N 4,90 %

VIII b: Nach zweimaliger Umkristallisation aus Hexan erhielt man 23,5 mg, farblose, kompakte, rhombenähnliche Kristalle mit Smp. 144-145⁰, diastereo-mer einheitlich.

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3370 (m), 3260 (m), 1655 (s), 1630 (s), 1525 (s), 700 (s) cm⁻¹.
(Vergl. Fig. 8 auf S. 74.)

UV.-Absorptionsspektrum (EtOH): λ_{\max} (log ϵ_{\max}):
314 (3,46), 221 (4,47) Schulter,
207 (4,58).

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 0,6-1,9 (Sh, 16 H), 1,59 (d, J=7, 6 H), 3,69 (t, J=6, 2 H), 4,29 (t, J=6, 2 H), 5,36 (Quintett, J=7, 2 H), 7,2-7,6 (Sh, 10 H), 7,63 (d, breit, J=8, 2 H), 7,75 (s, 2 H).
(Vergl. Fig. 7 auf S. 73.)

Massenspektrum: M⁺ Gef. 543.

C₃₄H₄₂O₄N₂ Gef. C 75,23 H 7,70 N 5,10 %

(±)-VIII c: Die Reinigung erfolgte durch drei Umkristallisationen aus Hexan (in den zwei ersten Mutterlaugen konnten noch Spuren von VIII a nachgewiesen werden). Man erhielt 37,5 mg schöner farbloser Nadeln mit Smp. 138,5-139,5⁰.

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3370 (m), 3325 (m), 1655 (s), 1525 (s), 700 (s) cm⁻¹.
(Vergl. Fig. 8 auf S. 74.)

UV.-Absorptionsspektrum (EtOH): λ_{\max} (log ϵ_{\max}):
314 (3,48), 222 (4,46) Schulter,
206 (4,62).

Massenspektrum: M⁺ Gef. 543.

C₃₄H₄₂O₄N₂ Gef. C 75,21 H 7,85 N 5,07 %

(+)-VIII c: Analog zur Herstellung der inaktiven Formen setzte man 58 mg (0,172 mMol) VII mit 200 mg (-)-(S)- α -Phenyläthylamin um. Man isolierte 87 mg (93 %) eines dünnschichtchromatographisch einheitlichen Neutralteils, daneben 5 mg saure Teile, welche aus den diastereomeren Amid-Säuren XII a und b bestanden. Es gelang trotz intensiver Bemühungen nicht, den schwach gelblichen öligen Neutralteil zur Kristallisation zu bringen. Die Bestimmung der unten angeführten physikalischen Eigenschaften erfolgte mit einer Probe, welche durch präparative Dünnschichtchromatographie an 30 g Silikagel mit Methylenchlorid als Laufmittel gereinigt und während 2 Tagen am Hochvakuum bei 50⁰ getrocknet worden war.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 0,6-1,9 (Sh, 16 H), 1,58 (d, J=7, 3 H), 1,61 (d, J=7, 3 H), 3,89 (t, J=6, 2 H), 4,28 (t, J=6, 2 H), 5,45 (Quintett, J=7, 1 H), 5,47 (Quintett, J=7, 1 H), 7,2-7,6 (Sh, 10 H), 7,62 (d, breit, J=8, 1 H), 7,66 (d, breit, J=8, 1 H), AB $\delta_A=7,72$, $\delta_B=7,78$ ($J_{AB}=3,5$, 2 H).
(Vergl. Fig. 7 auf S. 73.)

$[\alpha]_D^{23} = + 6,0^0$, $[\alpha]_{546}^{23} = + 9,6^0$, $[\alpha]_{436}^{23} = + 44,7^0$, $[\alpha]_{405}^{23} = + 79,2^0$
(c = 1,40, Benzol).

1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure-dimethylester (IX):

Durch Umsetzung der Säure VII mit Diazomethan erhielt man den Dimethylester IX, ein farbloses hochviskoses Oel, in quantitativer Ausbeute. Zur Analyse wurde im Kugelrohr destilliert (170⁰/0,01 Torr).

IR.-Absorptionsspektrum (CHCl₃): Banden u. a. bei 1720 (s), 1600 (w), 1580 (w), 1320 (s), 1215 (breit, s) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (CDCl₃, 60 MHz): δ 0,7-2,0 (Sh, 16 H), 3,93 (s, 6 H), 4,17 (t, J=5,5, 2 H), 4,31 (t, J=5,5, 2 H), 7,53 (s, 2 H).

Massenspektrum: M^+ Ber. 364 Gef. 364.
 $C_{20}H_{28}O_6$ Ber. C 65,91 H 7,74 % Gef. C 66,13 H 7,83 %

17-Methoxycarbonyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan-15-carbonsäure (X):

Zur Herstellung des Dimethylesters IX versetzte man eine Lösung von 491 mg (1,46 mMol) VII in 10 ml Methylenchlorid bis zur bleibenden Gelbfärbung mit einer ätherischen Diazomethanlösung, zerstörte das überschüssige Reagens mit Eisessig und dampfte ein. Der Rückstand, 531 mg, wurde in 10 ml Methanol aufgenommen und die Lösung mit 1,46 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Zur Verseifung wurde genau eine Stunde zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt und 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man verdünnte nun mit 100 ml Wasser, versetzte mit 1 N Natriumhydroxidlösung bis pH 10 und extrahierte zweimal mit je 100 ml Chloroform, woraus man nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen 117 mg (22 %) Dimethylester IX zurückerhielt. Die wässrige Phase wurde vorsichtig angesäuert (pH 4-5) und mit fünfmal je 40 ml Chloroform extrahiert, letzteres neutralgewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand, 415 mg, wurde an 20 g Silikagel mit Benzol-Aethylacetat-Eisessig 70:30:4 als Elutionsmittel chromatographiert. Dabei fing man Fraktionen von je 5 ml auf und analysierte sie dünnschichtchromatographisch (2 HF, Benzol-Aethylacetat-Eisessig 75:25:4, Rf IX 0,93, X 0,73, VII 0,33). Ergebnis:

Fr. 1-6 : 27 mg, X und Spur IX,
 7-10 : 247 mg, X, rein (48,5 %)
 11-16 : 131 mg, VII, (27 %).

Alle Fraktionen, welche keinen dünnschichtchromatographisch reinen Halbest X enthielten wurden vereinigt, wie oben angegeben methyliert und erneut partiell verseift. X wurde als farbloses Oel erhalten, welches nach längerem Aufbewahren kristallin erstarrte. Zur Analyse gelangte eine aus Methanol-Wasser sowie Hexan umkristallisierte Probe; farblose Nadel mit Smp. 78-82°. Trotz weiterer Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln konnte kein schärferer Schmelzpunkt erreicht werden.

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 1730 (s), 1685 (s), 1470 (s), 1435 (s), 1305 (s), 1165 (s) cm^{-1} .

Massenspektrum: M^+ Ber. 350, Gef. 350.
 $C_{19}H_{26}O_6$ Ber. C 65,12 H 7,48 % Gef. C 65,22 H 7,53 %

Diastereomere (-)-(S)- α -Phenyläthylamide der 17-Methoxycarbonyl-1,12-dioxa-[12]paracyclophan-15-carbonsäure ((-)-XI a und (+)-XI b):

Zu einer eisgekühlten Lösung von 533 mg (1,52 mMol) X in 1,8 ml Chloroform gab man 169 mg (1,67 mMol) Triäthylamin und 181 mg (1,67 mMol) Chlorameisensäureäthylester, je mit 1,5 ml Chloroform verdünnt. Nach zweistündigem Verbleib bei Raumtemperatur wurden 250 mg (2,06 mMol) (-)-(S)- α -Phenyläthylamin hinzugefügt und weiterhin während 10 Stunden stehen gelassen. Da nun mittels Dünnschichtchromatographie vollständiger Umsatz festgestellt wurde, erfolgte die Aufarbeitung durch Verteilung zwischen 100 ml Aethylacetat und zweimal je 30 ml Wasser, zweimal je 20 ml 1 N Salzsäure, dreimal je 20 ml Wasser, zweimal je 20 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung und Neutralwaschen. Nach Trocknen und Eindampfen erhielt man 654 mg (95 %) eines farblosen Oels, welches im Dünnschichtchromatogramm zwei Flecken aufwies: Benzol-Aethylacetat 9:1, Rf (-)-XI a 0,59, (+)-XI b 0,50. Im präparativen Masstab gelang die Trennung der Diastereomeren durch Chromatographie an 70 g Silikagel mit demselben Elutionsmittel, wobei im Substanzbereich Fraktionen von je 5 ml aufgefangen und dünnschichtchromatographisch analysiert wurden:

Eluatvolumen: 420-510 ml : 225 mg, (-)-XI a,
 510-570 ml : 324 mg, (-)-XI a und (+)-XI b,
 570-650 ml : 96 mg, (+)-XI b.

Die Mischfraktionen wurden wiederum chromatographiert. Endergebnis: 301 mg (-)-XI a (43,5 %) und 311 mg (+)-XI b (45 %), farblose Oele, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.

(-)-XI a:

IR.-Absorptionsspektrum ($CHCl_3$): Banden u. a. bei 3380 (w), 1720 (s), 1650 (s), 1520 (s), 1215 (breit, s), 700 (m) cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 0,7-2,0 (Sh, 16 H), 1,62 (d, J=7, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,9-4,6 (Sh, 4 H), 5,32 (Quintett, J=7, 1 H), 7,2-7,5 (Sh, 5 H), 7,49 (d, J=3,5, 1 H), 7,92 (d, J=3,5, 1 H), 8,32 (d, breit, J=8, 1 H).

Massenspektrum: M⁺ Ber. 453,6 Gef. 453.

$[\alpha]_{578}^{21} = - 3,2^{\circ}$, $[\alpha]_{365}^{21} = - 84^{\circ}$, (c= 2,81, Benzol).

(+)-XI b:

IR.-Absorptionsspektrum (CHCl₃): Deckungsgleich dem von (-)-XI a.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): δ 0,6-2,0 (Sh, 16 H), 1,58 (d, J=7, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,8-4,2 (Sh, 2 H), 4,28 (t, J=6, 2 H), 5,35 (Quintett, J=7, 1 H), 7,2-7,4 (Sh, 5 H), 7,49 (d, J=3,5, 1 H), 7,96 (d, J=3,5, 1 H), 8,32 (d, breit, J=8, 1 H).

Massenspektrum: M⁺ Ber. 453,6 Gef. 453.

$[\alpha]_{578}^{21} = + 9,9^{\circ}$, $[\alpha]_{365}^{21} = + 126^{\circ}$, (c= 4,28, Benzol).

Diastereomere Mono(-)-(S)- α -Phenyläthylamide der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonsäure ((-)-XII a und (+)-XII b):

(-)-XII a: Eine Lösung von 266 mg (0,586 mMol) (-)-XI a in 10 ml Methanol wurde während 9 Stunden zum Sieden erhitzt. Zu Beginn und nach 5 Stunden fügte man 0,7 ml bzw. 0,3 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung hinzu. Man engte dann auf ca. 2 ml ein, verdünnte mit 50 ml Wasser und säuerte mit 1 N Salzsäure an (pH 1-2). Es bildete sich ein farbloser Niederschlag, der durch Extraktion mit dreimal je 75 ml Chloroform sowie Neutralwaschen, Trocknen und Abdampfen des letzteren isoliert wurde. Das Rohprodukt, 260 mg, wurde durch eine Umkristallisation aus 60 ml Aethylacetat gereinigt. Man erhielt 231 mg (-)-XII a, farblose Nadeln mit Smp. 255-257^o (Zers.). Aus der Mutterlauge konnten durch dreimalige Umkristallisation aus Aethanol-Wasser (Klötzchen)

weitere 16 mg der reinen Substanz gewonnen werden. Ausbeute: 96 %. Die Verbindung ist in den üblichen Lösungsmitteln relativ schwer löslich.

(-)-XII a:

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3340 (m), 1720 (s), 1630 (s), 1595 (m), 1580 (m), 1535 (s), 1200 (breit, s), 705 (s) cm⁻¹.

Massenspektrum: M⁺ Ber. 439,5 Gef. 439.

pK_{MCS}^{*}: 5,88 Aeq. Gewicht: Ber. 439,5 Gef. 461.

$[\alpha]_{D}^{24} = - 28^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{24} = - 37^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{24} = - 77^{\circ}$, $[\alpha]_{405}^{24} = - 106^{\circ}$,

(c= 0,274, Feinsprit).

(+)-XII b: Analog zur Herstellung des Diastereomeren (-)-XII a erhielt man aus 150 mg (+)-XI b 135 mg (+)-XII b (93 %), Smp. 221-223^o (Sintern ab 214^o), nach Wiedererstarren Smp. 242-244^o (Zers.), farblose Nadeln (aus Aethylacetat oder Blättchen (aus Aethanol-Wasser), relativ schwer löslich in den üblichen Lösungsmitteln.

(+)-XII b:

IR.-Absorptionsspektrum (KBr): Banden u. a. bei 3360 (m), 1720 (s), 1630 (s), 1595 (m) mit Schulter 1580 (w), 1540 (s), 1200 (breit, aufgespalten, s), 705 (s) cm⁻¹. Besonders im Fingerprint-Gebiet signifikant verschieden von dem des Diastereomeren (-)-XII a.

Massenspektrum: M⁺ Ber. 439,5 Gef. 439.

pK_{MCS}^{*}: 5,72 Aeq. Gewicht: Ber. 439,5 Gef. 449.

$[\alpha]_{D}^{24} = + 34^{\circ}$, $[\alpha]_{546}^{24} = + 48^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{24} = + 137^{\circ}$, $[\alpha]_{405}^{24} = + 220^{\circ}$,

(c= 0,315, Feinsprit).

Dünnschichtchromatographisches Verhalten:	Benzol-Aethylacetat-Eisessig 90:10:3, Rf (-)-XII a 0,64, (+)-XII b 0,62.
C ₂₆ H ₃₃ O ₅ N	Ber. C 71,04 H 7,57 N 3,19 %
(-)-XII a:	Gef. C 70,88 H 7,61 N 3,16 %
(+)-XII b:	Gef. C 70,97 H 7,60 N 3,25 %

Optisch inaktive Bis- α -phenyläthylamide der 1,12-Dioxa-[12]paracyclophan-15,17-dicarbonensäure (VIII a und VIII b): (Vergl. S. 114.)

VIII a:

p-Nitrophenylester von (-)-XII a: Eine Mischung aus 30,4 mg (0,0692 mMol) (-)-XII a, 0,20 ml Aethylacetat, 0,025 ml Pyridin und 34 mg (0,106 mMol) Di-p-nitrophenylsulfid wurde während 18 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss auf 52° (Badtemperatur) erwärmt. Die Säure (-)-XII a löste sich erst im Verlauf von einigen Stunden. Aufgearbeitet wurde die klare, zitronengelbe Lösung durch Verteilung zwischen Benzol-Aether 1:1 (zweimal je 100 ml) und zweimal je 30 ml 1 N Salzsäure, Wasser sowie dreimal je 50 ml 0,1 N Natriumhydroxid-Lösung. Im Dünnschichtchromatogramm (Benzol-Aethylacetat 9:1) wies der Neutralteil nur einen Fleck mit Rf 0,89 auf. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen erhielt man 41,5 mg (107 %) rohen Nitrophenylester, ein schwach gelbes Oel, welches ohne weitere Reinigung zur Amidbildung eingesetzt wurde.

VIII a: Man löste den rohen p-Nitrophenylester in 0,35 ml trockenem Dioxan, versetzte mit 0,045 ml (+)-(R)- α -Phenyläthylamin sowie 0,03 ml Triäthylamin und erhitzte während 2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss zum Sieden. Darauf erfolgte die Isolierung des Neutralteils durch Verteilung zwischen Benzol-Aether 1:1 und 0,5 N Salzsäure sowie 0,5 N Natriumhydroxid-Lösung, Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen. Der Rückstand enthielt rote Verunreinigungen, welche mittels Filtration der Lösung in Aether durch 1 g Silikagel entfernt wurden. Der (kristalline) Eindampfrückstand des Filtrats wurde mit wenig Hexan digeriert und aus Methanol-Wasser sowie Hexan umkristallisiert. Resultat: 32 mg VIII a, Smp. 154-155°. Aus den vereinigten Mutterlaugen konnten durch präparative Dünnschichtchromatographie (30 g Silikagel, Benzol-Aethylacetat 9:1) und zweimaliges Umkristallisieren aus Hexan weitere 3,5 mg reines VIII a gewonnen

werden (94 %). Das Produkt war, nach Kristallform, Mischschmelzpunkt und chromatographischem Verhalten beurteilt, identisch mit der früher auf anderem Wege hergestellten (vergl. S. 115) Verbindung.

VIII b:

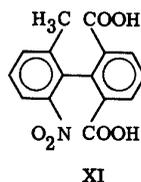
Analog zur Herstellung des Amid-Ester-Diastereomergemisches (-)-XI a/ (+)-XI b (vergl. S. 119) setzte man 50 mg (0,114 mMol) (+)-XII b mit 15,6 mg (0,144 mMol) Chlorameisensäureäthylester zum gemischten Anhydrid um und liess dieses mit 28 mg (0,231 mMol) (+)-(R)- α -Phenyläthylamin zum Diamid VIII b reagieren.

Man erhielt 9 mg (18 %) (+)-XII b zurück, ausserdem 40 mg ölige Neutralteile. Das IR.-Absorptionsspektrum der letzteren (in Chloroform) zeigte neben den üblichen Amidbanden ein starkes Signal bei 1710 cm⁻¹ (vermutlich dem Urethan des (+)- α -Phenyläthylamins zugehörig). Durch präparative Dünnschichtchromatographie (30 g Silikagel, Benzol-Aethylacetat 10:1, nur eine starke Bande) gewann man 32 mg kristallines rohes Diamid VIII b, dessen weitere Reinigung durch Umkristallisation aus Hexan erfolgte. Resultat: 24 mg (39 %), Smp. 144-144,5°, mit zwei Phasenumwandlungen bei 77° und 106-107°. Letztere konnten später bei Präparaten, die auf anderem Wege hergestellt worden waren, nicht mehr beobachtet werden. Die Identität der Substanz mit dem Präparat, dessen Herstellung auf S. 115 beschrieben ist, wurde mittels der üblichen Verfahren sichergestellt.

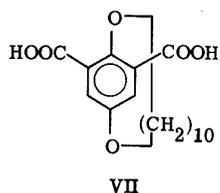
3. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Einige geometrische Aspekte der bisher im Rahmen der statischen Stereochemie wenig beachteten Mesoformen werden untersucht.
- 2) Mesoformen mit einer pseudoasymmetrischen Achse bzw. Ebene sind un-
längst als möglich erkannt, aber noch nicht experimentell verwirklicht
worden. In der vorliegenden Arbeit wird über die Ausfüllung dieser Lük-
ke berichtet.

- a) Als Beispiele für Verbindungen mit pseudoasymmetrischer Achse synthe-
tisierte man die Bis- α -phenyläthylamide der prochiralen Dicarbonsäure
XI. Eines der beiden möglichen achiralen Diamide wurde aus dem op-
tisch aktiven Monomethylester dieser Säure (X) durch
eine stereochemisch eindeutige Reaktionsfolge erhalten.
Von racemischem X ausgehend, resultierte ein Gemisch
der Diamide, dessen Trennung durch Chromatographie
gelang. Zur Festlegung der Konfiguration verknüpfte
man den Halbesther X auf chemischem Wege mit dem
(+)-(R)-2-Amino-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl bekann-
ter absoluter Konfiguration. Eine Konformationsanalyse der Bis- α -phenyl-
äthylamide, welche hauptsächlich auf spektralen Daten basierte, führte
ebenfalls zu den richtigen Konfigurationen dieser Verbindungen.



- b) Wie die Analoga aus der Biphenyl-Reihe sind auch die Verbindungen mit
pseudoasymmetrischer Ebene Bis- α -phenyläthylamide einer Dicarbonsäu-
re. Ihre Formel ist nebenstehend wiedergegeben. Man erhielt die dia-
stereomeren Diamide durch Umsetzung des Dichlorides
von VII mit (+)- α -Phenyläthylamin und chromatographi-
sche Trennung der Produkte. Auf den in der Biphenyl-
Reihe gesammelten Erfahrungen aufbauend, konnte, ge-
stützt auf spektrale Daten, eine Konformationsanalyse
durchgeführt werden, die einen Vorschlag für die Kon-
figuration dieser Verbindungen ermöglichte.



- c) Die zahlreichen diastereomeren Amide, welche in dieser Arbeit vorkom-
men, sind, mit einer Ausnahme, durch Chromatographie trennbar. Es
wird gezeigt, dass sich das unterschiedliche Adsorptionsverhalten dieser
Diastereomeren auf Grund einfacher Modellvorstellungen rationalisieren
lässt.

4. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.*, **78**, 413 (1966)
- [2] V. Prelog, *Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc.*, **71 B**, 108 (1968)
- [3] E. Fischer, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, **24**, 1836 (1891)
- [4] E. Fischer, *Aus meinem Leben*, S. 134 (1922), Verlag von J. Springer, Berlin
- [5] V. Prelog, *Chemistry in Britain*, **4**, 382 (1968)
- [6] K. Mathiak, P. Stingl, *Gruppentheorie*, Vieweg, Braunschweig 1968
- [7] P. R. Halmos, *Naive Mengenlehre*, Vandenhoeck u. Ruprecht, Göttingen 1968
- [8] G. E. McCasland, R. Horvat, M. R. Roth, *J. Amer. chem. Soc.*, **81**, 2399 (1959)
- [9] K. Mislow, R. Bolstad, *J. Amer. chem. Soc.*, **77**, 6712 (1955)
- [10] K. Mislow, M. Raban, *Topics in Stereochemistry*, **1**, 1 (1967)
- [11] K. R. Hanson, *J. Amer. chem. Soc.*, **88**, 2731 (1966)
- [12] B. H. Smith, *Bridged Aromatic Compounds*, Academic Press, New York und London 1964
- [13] J. Meisenheimer, E. Hesse, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, **52**, 1161 (1919)
- [14] S. Gabriel, A. Thieme, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, **52**, 1081 (1919)
- [15] R. B. Carlin, G. E. Foltz, *J. Amer. chem. Soc.*, **78**, 1997 (1956)
- [16] F. Mayer, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, **44**, 2298 (1911)
- [17] C. W. James, J. Kenner, W. V. Stubbings, *J. chem. Soc.*, **117**, 774 (1920)
- [18] O. N. Witt, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, **42**, 2953 (1909)
- [19] E. A. Coulson, *J. chem. Soc.*, 1298 (1937)
- [20] P. E. Fanta, *Chem. Reviews*, **64**, 613 (1964)
- [21] M. Nilsson, *Acta chem. scand.*, **20**, 423 (1966)
- [22] H. Sako, *Bull. chem. Soc. Japan*, **9**, 393 (1934)
- [23] W. J. Gottstein, L. C. Cheney, *J. org. Chemistry*, **30**, 2072 (1965)

- [24] E. H. White, J. Amer. chem. Soc., 77, 6008, 6011, 6014 (1955)
- [25] G. Haas, Diss. ETH 1968
- [26] L. Friedman, Privatmitteilung 1969
- [27] J. M. Bijvoet, Endeavour, 14, 145 (1956)
- [28] J. T. Melillo, K. Mislow, J. org. Chem., 30, 2149 (1965)
- [29] A. Hajós, Komplexe Hydride und ihre Anwendung in der organischen Chemie, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966
- [30] L. V. Dvorken, R. B. Smyth, K. Mislow, J. Amer. chem. Soc., 80, 491 (1958)
- [31] F. A. McGinn, A. K. Lazarus, M. Siegel, J. E. Ricci, K. Mislow, J. Amer. chem. Soc., 80, 479 (1958)
- [32] H. Wolf, Org. Reactions, 3, 307-336 (1946)
- [33] G. Coranna, Gazz. chim. ital., 71, 475 (1941)
- [34] E. F. M. Stephenson, J. chem. Soc., 2354 (1954)
- [35] K. Mislow, Angew. Chem., 70, 683 (1958)
- [36] H. Akimoto, T. Shioiri, Y. Iitaka, S. Yamada, Tetrahedron Letters, 97 (1968)
- H. Akimoto, S. Yamada, Tetrahedron Letters, 3967 (1968)
- [37] L. H. Pignolet, R. P. Taylor, W. DeW. Horrocks, Jr., J. Amer. chem. Soc., 91, 5457 (1969)
- [38] I. Suzuki, M. Tsuboi, T. Shimanouchi, Spectrochim. Acta, 16, 467 (1960)
- [39] L. Pauling, Die Natur der chemischen Bindung, S. 460 (1962), Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr.
- [40] K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, S. 46 (1962), Holden-Day, San Francisco
- [41] F. Bergel, A. M. Copping, A. Jacob, A. R. Todd, T. S. Work, J. chem. Soc., 1383 (1938)
- [42] W. Baker, N. C. Brown, J. chem. Soc., 2303 (1948)

- [43] A. Lüttringhaus, H. Gralheer, Liebigs Ann. Chem., 550, 67 (1941)
- [44] R. Adams, N. Kornblum, J. Amer. chem. Soc., 63, 188 (1941)
- [45] R. A. Boissonnas, Helv., 34, 874 (1951)
- [46] B. Iselin, W. Rittel, P. Sieber, R. Schwyzer, Helv., 40, 373 (1957)
- [47] H. G. Cassidy, Technique of Organic Chemistry, Vol. 10, 362 (1957), ed, by A. Weissberger, Interscience Publishers, New York
- [48] A. Stoll, A. Hofmann, Z. physiol. Chem., 251, 155 (1938)
- [49] H. Feltkamp, H. Pfommer, J. Chromatogr., 18, 403 (1965)
- [50] T. Wieland, H. Bende, Chem. Ber., 98, 504 (1965)

LEBENS LAUF

Am 21. August 1940 wurde ich in Gross-Lippke (damals Provinz Posen, Polen) geboren. Infolge der Ereignisse des zweiten Weltkrieges übersiedelte meine Familie 1945 nach Vinnhorst (Deutschland), wo ich die Volksschule besuchte. Anschliessend folgten ein Jahr Mittelschule und das Gymnasium (in Hannover), welches ich 1960 mit dem Abitur abschloss. Im gleichen Jahr begann ich mit dem Chemiestudium an der Technischen Hochschule Hannover. Nach Erwerbung des Diploms (1965) schrieb ich mich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich als Fachhörer ein. Seither arbeitete ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. V. Prelog unter anderem an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Zürich, im November 1970

Günter Helmchen