

238. Über die stereoisomeren α -Phenyläthylamide der Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure, Molekeln der Punktsymmetrie D_2, S_4, C_2 und C_1

von **Günter Helmchen, Georges Haas** und **Vladimir Prelog**

Laboratorium für Organische Chemie, Eidg. Technische Hochschule, Zürich

Herrn Professor Theodor Wieland zum 60sten Geburtstag gewidmet

(7. VIII. 73)

Summary. All four possible diastereomeric α -phenylethylamides of biphenyl-2,2',6,6'-tetracarboxylic acid (point symmetries D_2, S_4, C_2 and C_1) have been prepared and their properties investigated. Both enantiomers of the C_2 -diastereomer have been synthesized along stereospecific routes which determine their absolute configurations.

Specification of molecular chirality and pseudoasymmetry of compounds with axial chirality in two and three dimensional space is discussed.

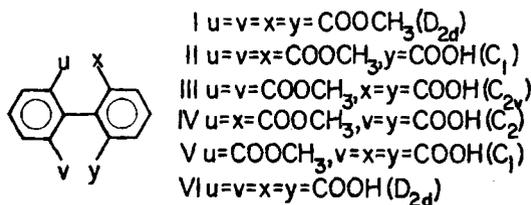
Durch Besetzen eines achiralen Gerüsts mit chiralen Liganden lassen sich achirale und chirale Molekeln herstellen, welche verhältnismässig seltene Punktsymmetrien besitzen. Im Rahmen unserer Untersuchungen solcher Verbindungen [1-4] haben wir alle vier möglichen diastereomeren α -Phenyläthylamide der Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure bereitet und ihre Eigenschaften untersucht.

Die Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure besitzt im Zeitmittel die Punktsymmetrie D_{2d} . Ersetzen der Carboxyl-Gruppen durch konstitutiv gleiche, aber konfiguratativ verschiedene chirale Reste führt zu Verbindungen mit Punktsymmetrien, welche die vier Untergruppen D_2, S_4, C_2 und C_1 der Punktsymmetrie-Gruppe des Gerüsts D_{2d} darstellen.

Die α -Phenyläthylamide haben wir als geeignete stabile Derivate für unsere Untersuchungen gewählt, weil die enantiomeren α -Phenyläthylamine gut zugänglich sind und weil die entsprechenden Amide in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren Signale aufweisen, deren Multiplizität auf einfache Art Auskunft über die Symmetrie der Stereoisomeren liefert.

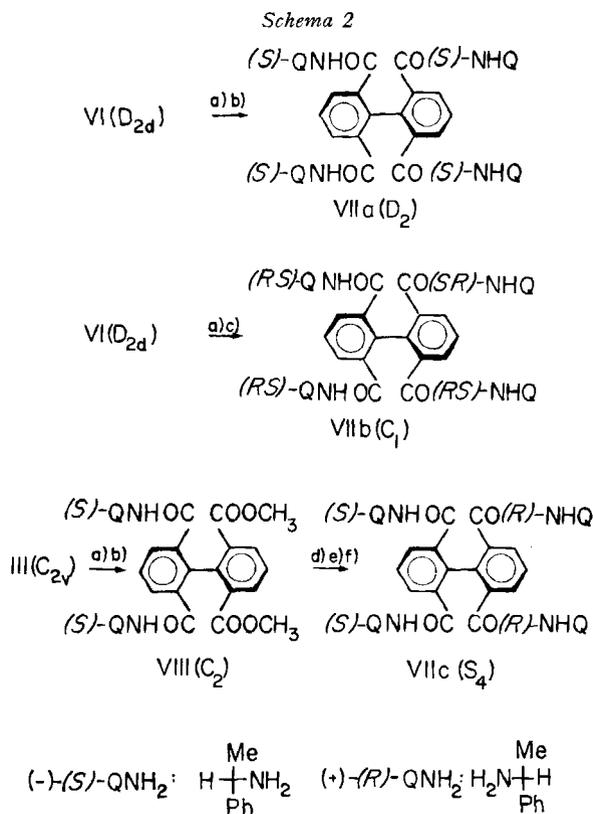
Synthese. - Die Herstellung der diastereomeren Tetramide VIIa, b, c und d ist in den Schemata 1, 2 und 3 dargestellt. Sie liessen sich, ausgehend von der Tetracarbonsäure VI bzw. ihren Methylestern I-V, mittels in der Peptidchemie üblicher Methoden bereiten.

Schema 1



Die Methylester der Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure (Schema 1). Durch partielle säurekatalysierte oder alkalische Verseifung des bekannten Tetramylesters I [5-6] erhielt man Gemische der Verbindungen I-VI, die sich durch Chromatographie trennen liessen. Zur Gewinnung des Dicarbonsäuredimylesters IV (C_2) erwies sich die alkalische Verseifung des Trimylesters II als besonders günstig.

Tetra- α -phenyläthylamide der Punktsymmetrie D_2 und C_2 (Schema 2). Durch Umsetzung des Tetracarbonsäuretetrachlorids von VI mit (-)-(S)- α -Phenyläthylamin erhielt man das links drehende Tetramid VIIa (D_2).



Schwieriger gestaltete sich die Herstellung der Stereoisomeren mit der Punktsymmetrie C_1 (VIIb). Versuche zur Synthese eines der Enantiomeren über die Sequenz:

Tricarbonsäure-monomethylester V \rightarrow Tri-(S)- α -phenyläthylamid dieser Verbindung \rightarrow Verseifung zur Triamid-monocarbonsäure \rightarrow Umsetzung der letzteren mit Di-*p*-nitrophenylsulfid [7] zum *p*-Nitrophenylester \rightarrow Reaktion dieses mit (+)-(R)- α -Phenyläthylamin zum Tetramid

scheiterten, da weder das Tetramid noch der *p*-Nitrophenylester rein erhalten werden konnten. Die Herstellung der racemischen Verbindung mit der Punktsymmetrie C_1

gelang dagegen verhältnismässig leicht durch Umsetzung des Tetracarbonsäurechlorids von VI mit rac. α -Phenyläthylamin. Das erhaltene Gemisch der vier Diastereomeren, VII a, b, c, d, liess sich durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel) vollständig auftrennen. Im präparativen Maßstab wurde nur VII b (C_1) abgetrennt, da die Tetramide VII a, c und d sich auf anderen Wegen (s.u.) einfacher erhalten lassen. Die Möglichkeit, diese bemerkenswerte chromatographische Trennung von vier (flexiblen) Diastereomeren durchzuführen, wurde aufgrund eingehender Untersuchungen ähnlicher Verbindungen [8] vorausgesagt.

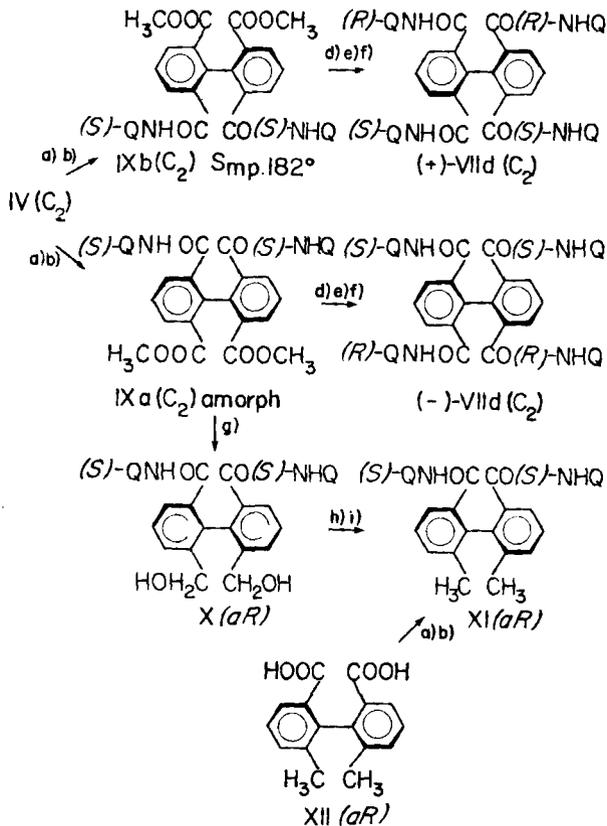
Tetra- α -phenyläthylamid der Punktsymmetrie S_4 (Schema 2). Das Tetramid VII c (S_4) liess sich durch eine gezielte Synthese herstellen. Umsetzung des Dicarbonsuredichlorids von III (C_{2v}) mit (-)-(S)- α -Phenyläthylamin ergab ein Dimethylesterdiamid, dessen Estergruppen unter milden Bedingungen alkalisch verseift wurden. Die entsprechende Dicarbonsäure lieferte mit Di-*p*-nitrophenylsulfid einen Di-*p*-nitrophenylester, der mit (+)-(R)- α -Phenyläthylamin glatt zum Tetramid VII c (S_4) reagierte. Sämtliche Verbindungen der Reihe sind kristallin und daher leicht zu reinigen. Aufgrund der hohen Ausbeute und der Eigenschaften des Tetramids lässt sich die Möglichkeit eines sterisch uneinheitlichen Reaktionsverlaufs infolge von Nebenreaktionen zwischen den aktivierten Estergruppen und den Amidgruppen ausschliessen.

Tetra- α -phenyläthylamide der Punktsymmetrie C_2 (Schema 3). Die beiden chiralen Tetramide (+)- und (-)-VII d (C_2) wurden auf einem Weg hergestellt, welcher dem beim Tetramid VII c (S_4) angewendeten analog ist. Durch Umsetzung des Dichlorids der Diester-dicarbonsäure IV (C_2) mit (-)-(S)- α -Phenyläthylamin erzeugte man ein Gemisch diastereomerer Diamid-dimethylester IX a und b, welche sich sowohl durch Kristallisation als auch durch Chromatographie sehr leicht trennen liessen. Die sterische Einheitlichkeit wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen. Aus dem Diamid-dimethylester IX b erhielt man über die entsprechende Diamid-dicarbonsäure einen kristallinen Di-*p*-nitrophenylester, der gemäss dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sterisch einheitlich war und mit (-)-(S)- α -Phenyläthylamin das Tetramid (+)-VII d ergab. Prinzipiell besteht auch in dieser Reihe die Möglichkeit, dass der letzte Schritt der Herstellung sterisch uneinheitlich verläuft. Das in diesem Fall als Nebenprodukt zu erwartende diastereomere Tetramid VII c (S_4) wurde jedoch bei einer sorgfältigen chromatographischen Prüfung der Reaktionsprodukte nicht gefunden.

(-)-VII d wurde, ausgehend vom Diamid-dimethylester IX a, auf dieselbe Weise wie das Enantiomere hergestellt. Sämtliche Verbindungen dieser Reihe waren amorph und schwer zu reinigen. Die beiden enantiomeren Endprodukte stimmten in ihren spektralen Eigenschaften und im Absolutbetrag ihrer optischen Drehung überein.

Bestimmung der absoluten Konfiguration der Tetra- α -phenyläthylamide der Punktsymmetrie C_2 (Schema 3). Durch Synthese sind die Tetramide (+)- und (-)-VII d (C_2) mit den Diamid-dimethylestern IX b und a konfigurativ verknüpft. Die absolute Konfiguration der letzteren Verbindung liess sich ermitteln, indem sie auf eindeutigen chemischem Wege in α -Phenyläthylamide der 6,6'-Dimethylbiphenyl-2,2'-dicarbonsäure von bekannter absoluter Konfiguration [9] übergeführt wurden. Im

Schema 3



a) SOCl_2 , b) $(-)\text{-QNH}_2$, c) $(\pm)\text{-QNH}_2$, d) NaOH , e) $(p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O})_2\text{SO}$, f) $(+)\text{-QNH}_2$, g) h) $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, i) H_2 , Pd/C , AcOH .

Schema 3 sind die relevanten Zusammenhänge für IXa dargestellt. Zur Kontrolle wurde auf dieselbe Weise der diastereomere Diamid-dimethylester IXb in das zu XIa diastereomere Dimethyldiamid XIb umgewandelt. Das Enantiomere XIa dieser Verbindung erhielt man aus der $(-)\text{-}(R)$ -Dicarbonsäure XII durch Umsetzung ihres Dichlorids mit $(+)\text{-}(R)$ - α -Phenyläthylamin.

Eigenschaften der Tetra- α -phenyläthylamide VIIa-d. Wie man bei acyclischen Diastereomeren dieser Art schon oft beobachtet hat [10, 11], weisen die Tetra- α -phenyläthylamide VIIa-d nahezu deckungsgleiche Massen- und UV.-Spektren auf. Ähnlich sind auch die Löslichkeitseigenschaften. Bemerkenswerterweise ist die Löslichkeit in unpolaren Flüssigkeiten wie Hexan und Tetrachlorkohlenstoff gross, in polaren Flüssigkeiten wie Methanol dagegen geringer als bei analogen Verbindungen. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, dass die Amidgruppen der Tetra- α -phenyläthylamide durch intramolekulare Wasserstoffbrücken gebunden sind. Für diese Annahme spricht auch die verblüffende Beobachtung, dass die vier Verbindungen im Hochvakuum destilliert werden können (Mol.-Gew. 743!). Ausgeprägt ist das Ver-

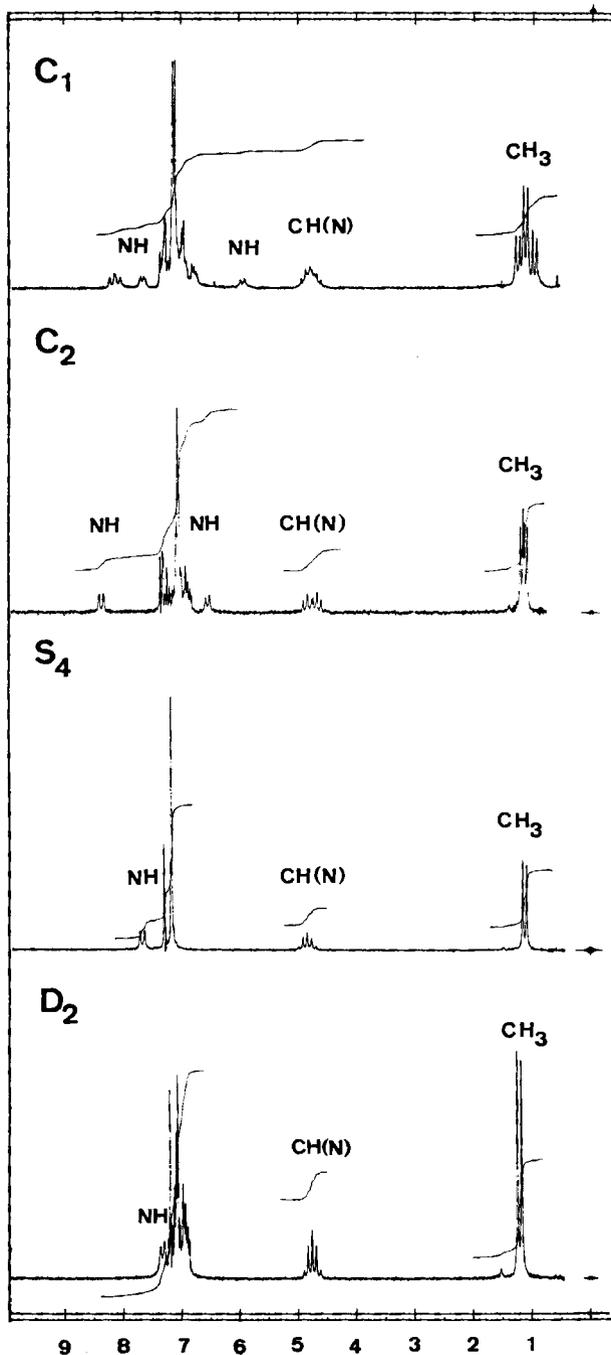


Fig. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (100 MHz) der vier stereoisomeren 2,2',6,6'-Biphenyl-tetracarbonsäure-tetra- α -phenyläthylamide in CCl_4

mögen, sowohl im kristallinen als auch im amorphen Zustand Lösungsmittel jeglicher Art einzuschliessen.

Einen eindeutigen Beweis für das Vorliegen von intramolekularen Wasserstoffbrücken geben die IR.-Spektren. In Tetrachlorkohlenstoff findet man im Gebiet der Valenzschwingungen in allen Fällen eine starke breite Bande bei 3245 cm^{-1} und eine schwache Bande bei 3390 cm^{-1}). Die Intensität wie die Lage dieser Banden ist konzentrationsunabhängig. Aus der Betrachtung von Modellen geht hervor, dass bei senkrechter Anordnung der Phenyle des Biphenylsystems die strukturellen Parameter [12] die gleichzeitige Bildung von vier Wasserstoffbrücken erlauben. Die Konfiguration der α -Phenyläthyl-Reste spielt dabei eine untergeordnete Rolle.

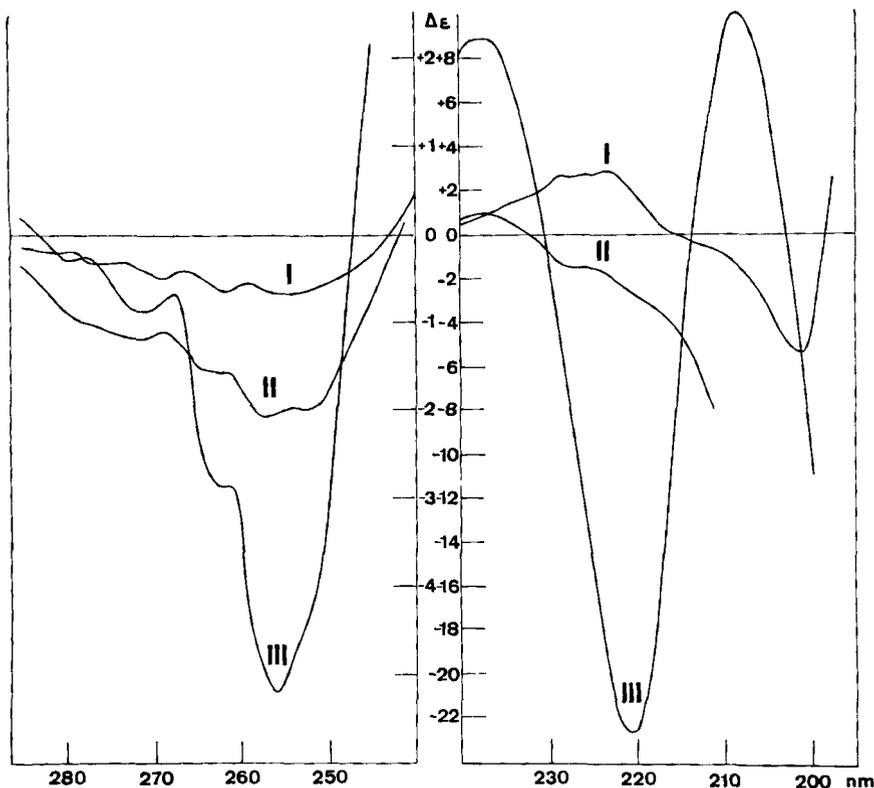


Fig. 2. Circular dichroismus-Spektren (in Hexan): I. Benzoesäure-(S)- α -phenyläthylamid. II. Tetra- α -phenyläthylamid C_2 , (-)-VIIId. III. Tetra-(S)- α -phenyläthylamid D_2 , (-)-VIIa

Im Gegensatz dazu spiegeln die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Fig. 1) die Symmetrie und damit auch die konfigurationellen Unterschiede der Molekeln sehr eindrücklich wieder. In den Tetra- α -phenyläthylamiden der Punktsymmetrie D_2 und S_4 sind sämtliche α -Phenyläthyl-Reste symmetrieäquivalent. Man beobachtet daher je nur ein

¹⁾ Beim Biphenyl-2-carbonsäure- α -phenyläthylamid, in dem keine Wasserstoffbrücke zu einer Carbonylgruppe vorkommen kann, findet man das entsprechende Signal bei 3422 cm^{-1} (Cl_4 , 0,05%).

Signal für die Methyl-, NH- und NCH-Protonen. Die Lage der NH-Signale im Gebiet $\delta > 7$ ppm zeigt wiederum eindeutig die Wasserstoffbrücken an. Wesentlich komplizierter, als es etwa die IR.-Spektren erkennen lassen, sind die Verhältnisse bei den Tetra- α -phenyläthylamiden der Punktsymmetrie C_2 und C_1 . Entsprechend der Symmetrie dieser Verbindungen sind die α -Phenyläthyl-Signale paarweise isochron in VII d (C_2) und sämtlich verschieden in VII b (C_1). Aus den grossen Unterschieden der NH-Signale folgt, dass die Wasserstoffbrücken wesentlich durch die Konfiguration und damit auch die Konformation der α -Phenyläthyl-Reste beeinflusst sind.

Die CD.-Spektren der beiden chiralen Verbindungen (–)-VII a (D_2) und (–)-VII d (C_2) sind in Fig. 2 zusammen mit dem Spektrum des Benzoesäure-(S)- α -phenyläthylamids wiedergegeben. Man ersieht daraus, dass im Gebiet von 290–240 nm der CD. weitgehend ähnlich ist. Offenbar dominiert hier der Beitrag der chiralen α -Phenyläthyl-Reste. Im Gebiet unterhalb 240 nm kommt der Beitrag des Biphenylchromophors hinzu, der hier nicht näher analysiert werden soll.

Probleme der Spezifikation der Chiralität. – Zur Behandlung der Stereoisomerie haben sich Modelle bewährt, die aus achiralen Gerüsten (besonders aus achiralen Simplexen) und aus achiralen und chiralen Liganden aufgebaut sind (vgl. [4]). Durch konstitutionserlaubte Permutationen der Liganden lässt sich anhand solcher Modelle die Zahl und die geometrischen Eigenschaften der Stereoisomeren ableiten und mit Hilfe der Sequenzregeln kann man ihre Chiralität bzw. Pseudoasymmetrie spezifizieren [4]. Im dreidimensionalen Raum hat man als achirale Gerüstsimplexe fünf verschiedene achirale Tetraeder der Punktsymmetrie T_d , C_{3v} , D_{2d} , C_{2v} und C_s . Wegen der Symmetrie-Unterschiede der Lagen an diesen Tetraedern hat man für die Spezifikation die Begriffe Zentren (für die Tetraeder T_d , C_{3v}), Achsen (für die Tetraeder D_{2d} , C_{2v}) und Ebenen (für das Tetraeder C_s) der Chiralität bzw. der Pseudoasymmetrie entwickelt [13, 14]. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Sequenzunterregeln, die im Falle eines Zentrums genügen, um die Rangordnung der Liganden zu bestimmen, bei geringerer Symmetrie des Gerüstsimplexes nicht mehr ausreichen. Als Beispiel sei das Modell mit zwei Paaren von gleichen Liganden (Fig. 3) aufgeführt. Wegen der C_2 -Symmetrie dieses Modells kann man einen beliebigen von den beiden Liganden

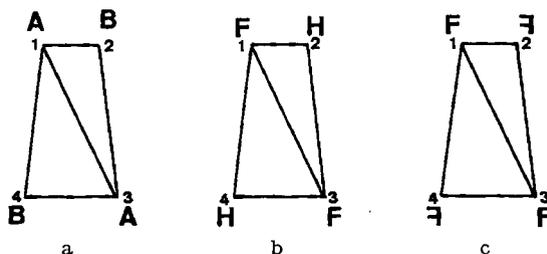


Fig. 3. Spezifikation der axialen Chiralität von Verbindungen der C_2 -Punktsymmetrie

mit höherer Rangordnung als ersten wählen, das weitere Verfahren ist jedoch nicht eindeutig, indem die Rangordnung der beiden gleichen rangniedrigeren Liganden durch die Sequenzunterregeln (1) bis (5) nicht bestimmt ist. Man hat für diese Fälle die Sequenzunterregel (0) eingeführt, die in der neueren Fassung [14] lautet: «Das

nähere Ende einer Achse bzw. die nähere Seite einer Ebene hat vor dem ferneren Ende bzw. der ferneren Seite den Vorrang.» Diese Regel muss man bei der Spezifikation der axialen Chiralität der in dieser Mitteilung beschriebenen Verbindungen XII, IXa und b, X, XI (Fig. 3) beachten. Die Rangordnung ist danach $A(1) > B(2) > A(3) > B(4) = A(3) > B(4) > A(1) > B(2)$ bzw. $F(1) > H(2) > F(3) > H(4) = F(3) > H(4) > F(1) > H(2)$. (Der Chiralitätssinn der Beispiele in Fig. 3 ist (R) .) Die gleiche Sequenzunterregel (0) dient auch zur Spezifikation der Chiralität der enantiomeren Verbindungen (+)- und (-)-VII d. Hier ergibt sich jedoch noch das zusätzliche Problem der Rangordnung der beiden enantiomorphen Liganden F und \bar{F} an dem näheren bzw. entfernteren Teil der Achse. Die Sequenzunterregel $R > S$ darf im Falle eines chiralen Modells nicht verwendet werden, da F und \bar{F} in einem chiralen Gesamtmodell diastereomorph sind. Die Spezifikation dieser Diastereomorphie, welche schliesslich die Rangordnung bestimmt, wirft ein Spezifikationsproblem auf, das von uns bisher nicht behandelt wurde.

In einer früheren Mitteilung [4] haben wir schon die Spezifikation der Chiralität bzw. der Pseudoasymmetrie von molekularen Modellen diskutiert, die durch Besetzung der Ecken eines zweidimensionalen achiralen Simplexes mit achiralen und chiralen Liganden konstruiert wurden. Einfachheitshalber hat man sich dabei auf das reguläre Dreieck als das achirale Gerüstsimplex beschränkt. Um die Behandlung des bisher vernachlässigten Gebietes der zweidimensionalen Chiralität zu vervollständigen, ist es aber notwendig, auch das gleichschenkelige Dreieck als achirales Gerüstsimplex in Betracht zu ziehen. Die gleichschenkeligen Dreiecke kommen als achirale Gerüstsimplexe in Tetraedern der Symmetrie D_{2d} , C_{2v} und C_s vor. Wie soll man ihre planare Chiralität spezifizieren, um zu einem widerspruchsfreien Spezifikationssystem zu gelangen? Ebenso wie bei den Tetraedern benötigt man für die Fälle, die in Fig. 4 dargestellt sind, eine besondere Sequenzunterregel (entsprechend der Sequenzunterregel (0) im dreidimensionalen Raum), die wir folgendermassen formulieren möchten: «Liganden an der Basis des gleichschenkeligen Dreiecks haben den Vorrang vor denjenigen an der Spitze.» Diese Regel, die äquivalent mit der Regel «Der Ligand an der Spitze hat den Vorrang» ist, erlaubt, wie die Beispiele in Fig. 4 zeigen, die zweidimensionale Chiralität bzw. Pseudoasymmetrie (Beispiele d, e) eindeutig zu spezifizieren (vgl. dazu [4]).

Die Spezifikation der zweidimensionalen Chiralität bei den Beispielen g, h und i erlaubt die Spezifikation der Chiralität der Verbindungen (+)- und (-)-VII d auf gleiche Art wie bei Verbindungen vom Typus X (F , \bar{F} , L , \bar{L}) mit einem Zentrum der Chiralität. Für das Beispiel Fig. 3 bestimmt man zuerst, dass sich die chiralen Liganden in bezug auf den Rest der Molekel in Si -Halbräumen befinden. Unter der Annahme, dass F die (R) - und \bar{F} die (S) -Konfiguration besitzt, kommt man zur Rangordnung $S_{Si}(1) > R_{Si}(2) > S_{Si}(3) > R_{Si}(4) = S_{Si}(3) > R_{Si}(4) > S_{Si}(1) > R_{Si}(2)$. Die Achse der Chiralität erhält demnach das Symbol (aR) .

Es sei noch erwähnt, dass aus leicht ersichtlichen Gründen dieses verhältnismässig umständliche Verfahren im Fall der Verbindungen vom Typus VII d zum gleichen Chiralitätssymbol führt, welches man aufgrund der einfachen, aber hier prinzipiell nicht zulässigen Sequenzunterregel (5) $R > S$ erhält.

Man beachte schliesslich, dass die Verbindungen VII a und VIII keine axiale Chiralität besitzen, das Biphenyl-Gerüst ist in den Modellen dieser Verbindungen

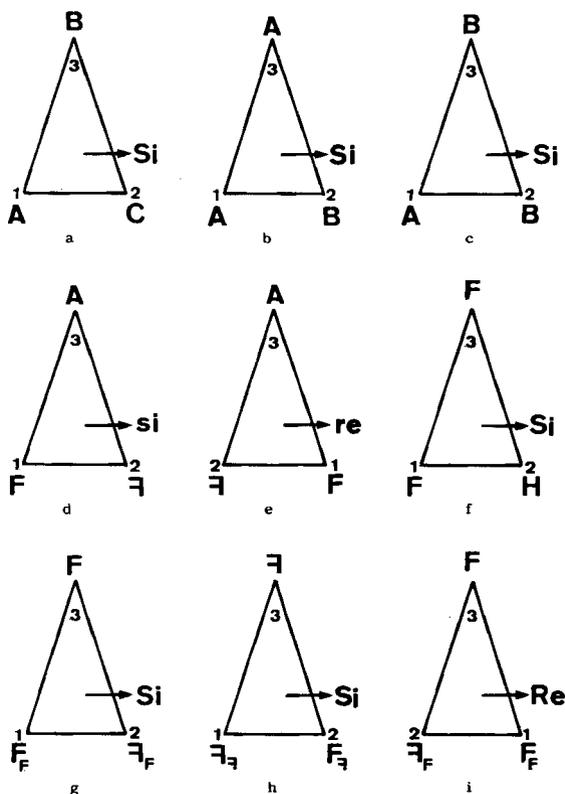


Fig. 4. Spezifikation der zweidimensionalen Chiralität bzw. Pseudoasymmetrie beim gleichschenkligen Dreieck als Gerüstsimplex

kein stereogener Permutationsbereich; die Chiralität dieser Verbindungen ist durch die Chiralität der Liganden bestimmt.

Wir danken Frau Dr. E. Bödefeldt, Herrn Dr. G. P. Lorenzi und Herrn Prof. G. Snatzke für die Aufnahme von CD.-Spektren, Herrn Prof. K. Mislow für die Überlassung von (–)-6,6-Dimethylbiphenyl-2,2-dicarbonsäure. Frau B. Homrighausen danken wir für die Herstellung einer Verbindung.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die Smp. wurden in offenen Glaskapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer*-125-Spektrometer, UV.-Spektren mit einem *Cary*-14-Spektrometer und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit einem *Varian*-HA-100- bzw. A-60-Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben; es bedeuten: *s* Singulett, *d* Doublet, *d* × *d* Doppeldoublet, *t* Triplett, *qi* Quintett, *Sh* Signalhaufen. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte auf einem *Hitachi-Perkin-Elmer*-RMU-6 A- bzw. 6D-Spektrometer. Die pK_{MCS}^* Werte wurden in 80proz. wässrigem Methyl-cellosolve bestimmt. Die Messung der optischen Drehungen führte man im 1-dm-Rohr mit einem *Zeiss*-Polarimeter (0,005°) durch. CD.-Spektren wurden mit einem *Cary*-60-Spektropolarimeter, Zubehör Modell 6002 (Verbindungen VIIa und d) oder mit einem *Roussel-Jouan* Dichrographen, Modell 185 (Verbindungen IXa und b) aufgenommen. Für die Säulenchromatographie verwendete man Kieselgel *Merck*

0,05–0,2 mm. Analytische Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden auf *Merck*-DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄, präparative Dünnschichtchromatogramme auf *Merck*-PSC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ durchgeführt. Die nach Verteilungsoperationen erhaltenen organischen Phasen wurden durch *ca.* einstündiges Stehenlassen über Natriumsulfat getrocknet und mit dem Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei *ca.* 40° (Badtemperatur) eingedampft.

Herstellung von Carbonsäurechloriden. Falls nicht anders angegeben, erhitzte man die Carbonsäure während 1 Std. mit Thionylchlorid (*ca.* 1 ml/m³Äqu.) zum Sieden. Im Falle von schwerlöslichen Carbonsäuren wurden einige Tropfen Pyridin hinzugefügt. Das überschüssige Reagens entfernte man durch Abdampfen. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und letzteres abdestilliert. Diese Operation wurde 2mal wiederholt.

Herstellung von α -Phenyläthylamiden aus Carbonsäurechloriden. Das wie oben angegeben bereitete rohe Carbonsäurechlorid wurde in trockenem Dioxan (7 ml/m³Äqu.) gelöst und bei Raumtemperatur mit α -Phenyläthylamin sowie Triäthylamin (je 0,35 ml/m³Äqu.) versetzt. Man liess das Gemisch während 5–12 Std. bei Raumtemperatur stehen und verteilte dann zwischen Benzol/Äther 1:1 und 1N Salzsäure sowie 1N Natriumhydroxid-Lösung. Die organische Phase wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand nahm man in Äther auf und filtrierte die Lösung durch wenig Kieselgel.

Einzelne Verbindungen. – 1. *Die Methylester I–V der Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure.* Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-tetramethylester (I) wurde nach [10] und Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure (VI) daraus durch Verseifen nach [5] hergestellt.

Partielle Verseifung des Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-tetramethylester (I) unter alkalischen Bedingungen. Eine Lösung von 5,0 g (12,9 mmol) des Tetramethylesters I und 25,9 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung in 250 ml Methanol wurde während 18 Std. zum Sieden erhitzt. Darauf fügte man 25,9 ml 1N Salzsäure hinzu, dampfte zur Trockne ein und chromatographierte den Rückstand an 300 g Kieselgel, wobei als Elutionsmittel Benzol/Äthylacetat/Eisessig 20:4:1 verwendet wurde. Man fing Fraktionen von je 50 ml auf und analysierte sie durch DC. (Benzol/Äthylacetat/Eisessig 40:60:3, Rf I 0,58, II 0,42, III 0,32, IV 0,17, V 0,04, VI 0,00). Die Fraktionen 8–24 enthielten Edukt (I) (185 mg, 4%), die Fraktionen 26–35 den Trimethylester II (1820 mg, 38%). Fraktion 36 enthielt reinen C_{2v}-Dimethylester III (40 mg, 1%). Den C₂-Dimethylester IV fand man vermischt mit geringen Anteilen von III in den Fraktionen 37–41 (889 mg, 19%), rein in den Fraktionen 42–56 (1400 mg, 30%). 500 ml Äthylacetat/Eisessig 50:1 eluierten noch 440 mg (10%) des Monomethylesters V.

Partielle Verseifung des Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-tetramethylesters (I) unter sauren Bedingungen. Eine Lösung von 10,344 g (26,77 mmol) Tetramethylester I in 200 ml konz. Salzsäure/Eisessig 1:1 wurde während 4 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und dann zur Trockne eingedampft. Das Produktgemisch trennte man durch Chromatographie an Kieselgel auf, wobei als Elutionsmittel zuerst Benzol/Äthylacetat/Eisessig 40:60:3 eingesetzt wurde. Man erhielt zahlreiche Mischfraktionen, die wiederum an Kieselgel chromatographiert wurden. Bei Anteilen, welche den C_{2v}-Tetracarbonsäure-dimethylester III enthielten, wurde als Elutionsmittel Äthylacetat/Chloroform/Eisessig 40:60:3 (Rf I 0,49, II 0,34, III 0,24, IV 0,12, V 0,03, VI 0,00) verwendet. Der Trimethylester II wurde vom Tetramethylester I durch Verteilung zwischen Methylenchlorid und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung getrennt. Man erhielt 14% Tetramethylester I, 32% Trimethylester II, 7% C_{2v}-Dimethylester III, 21% C₂-Dimethylester IV und 18% Monomethylester V; ausserdem 2% eines Gemisches von III und IV.

Partielle Verseifung des Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-trimethylesters (II) unter alkalischen Bedingungen. 1,474 g (3,96 mmol) Trimethylester II wurden in 75 ml Methanol gelöst und nach Versetzen mit 10,3 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung während 8 Std. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde darauf mit 10,3 ml 1N Salzsäure versetzt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt 14% des Eduktes II, 1,5% C_{2v}-Dimethylester III, 55% C₂-Dimethylester IV, 12% Monomethylester V, *ca.* 10% eines Gemisches aus II und III sowie 3% eines Gemisches aus IV und V.

Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-trimethylester (II). Das Rohprodukt wurde 2mal aus Hexan/Methylenchlorid umkristallisiert, Smp. 143–144°. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 1730 s,

1690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): δ 3,57 (s, 9H); 7,48 (t, $J = 8$, 2H); 7,26 (s, 1H); 8,14 ($d \times d$, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 4H). – MS.: 372 (M^+). – pK_{MCS}^* 6,90 (Äqu.-Gew.: Ber. 372, Gef. 371).

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_8$ Ber. C 61,29 H 4,33% Gef. C 61,31 H 4,33%

2',6'-Dimethoxycarbonyl-biphenyl-2,6-dicarbonsäure (III). Das Rohprodukt wurde aus Methanol/Wasser und Methylacetat umkristallisiert, Smp. 252–255°. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 1730 s, 1690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD): δ 3,50 (s, 6H); 7,51 (t, $J = 8$, 1H); 7,54 (t, $J = 8$, 1H); 8,10 (d, $J = 8$, 2H); 8,16 (d, $J = 8$, 2H). – MS.: 358 (M^+). – pK_{MCS}^* 6,62, 8,34 (Äqu.-Gew.: Ber. 179, Gef. 182).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_8$ Ber. C 60,34 H 3,94% Gef. C 60,38 H 4,02%

6,6'-Dimethoxycarbonyl-biphenyl-2,2'-dicarbonsäure (IV). Das Rohprodukt wurde 2mal aus Methanol/Wasser umkristallisiert, Smp. 197–198°, mit Phasenwandlung bei ca. 180°. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 1725 s, 1695 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD): δ 3,49 (s, 6H); 7,48 (t, $J = 8$, 2H); 8,05 ($d \times d$, $J_1 = 8$, $J_2 = 1,6$, 2H); 8,13 ($d \times d$, $J_1 = 8$, $J_2 = 1,6$, 2H). – UV. (Feinsprit): λ_{max} (log ϵ) 289 (3,27) nm. – MS.: 358 (M^+). – pK_{MCS}^* 4,74, 9,50 (Äqu.-Gew.: Ber. 179, Gef. 180).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_8$ Ber. C 60,34 H 3,95% Gef. C 60,31 H 4,03%

Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-monomethylester (V). Das Rohprodukt wurde mehrmals aus Wasser sowie Methylacetat umkristallisiert, Smp. 282–284°. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 1725 s, 1690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD): δ 3,52 (s, 3H); 7,48 (t \times d, $J_1 = 8$, $J_2 = 1,5$, 2H); 7,95–8,25 (Sh, 4H). – pK_{MCS}^* 4,6, 7,51; der dritte Wert liess sich nicht exakt bestimmen.

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_8$ Ber. C 59,31 H 3,51% Gef. C 59,03 H 3,66%

2. Die stereoisomeren Tetra- α -phenyläthylamide der Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure. 2.1. Tetra- α -phenyläthylamid der Punktsymmetriegruppe D_2 . (–)-Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-tetra-(S)- α -phenyläthylamid (VIIa). 200 mg (0,606 mmol) Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure (VI) wurden mit 2,0 ml Thionylchlorid unter Zusatz von 5 Tropfen Pyridin während 2,5 Std. zum Sieden erhitzt. Vom Rückstand nach Eindampfen der Lösung destillierte man 3mal je ca. 1 ml trockenes Benzol ab und suspendierte ihn in 4,0 ml trockenem Dioxan. Darauf fügte man 500 mg (–)-S)- α -Phenyläthylamin sowie 400 mg Triäthylamin hinzu und rührte während 10 Std. bei Raumtemperatur. Die anschliessend wie üblich (s.o.) isolierten neutralen Anteile (454 mg, nach DC. einheitlich) wurden je einmal aus Methanol und Hexan umkristallisiert. Man erhielt nach analoger Behandlung der Mutterlaugen 405 mg (90%) des Tetra- α -phenyläthylamids VIIa, farblose Nadeln, Smp. 139–140°. Die Proben, welche zur analytischen Charakterisierung gelangten, waren im Hochvakuum destilliert (210–230°/0,001 Torr). $[\alpha]_{589}^{26} = -16,8^\circ$, $[\alpha]_{546}^{26} = -22,0^\circ$, $[\alpha]_{436}^{26} = -53,1^\circ$, $[\alpha]_{405}^{26} = -72,7^\circ$ ($c = 0,716$, Chloroform). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3410 w, 3390 w, 3230 m (breit), 1645 s, 1540 s, 1510 s, 705 cm^{-1} . – IR. (CCl_4): Im Konzentrationsbereich 0,01–5% unverändert, 3390 w, 3247 m, breit. – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): δ 1,18 (d, $J = 7$, 12H); 4,78 (qi, $J = 7$, 4H); 6,8–7,5 (Sh, 26H); 7,34 (d, breit, $J = 8$, 4H). – UV. (n-Hexan): λ_{max} (log ϵ) 185 (5,34) mit Schulter bei 212 nm. – CD. (n-Hexan): Vgl. Fig. 2.

$\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4$ Ber. C 77,60 H 6,24 N 7,51% Gef. C 77,63 H 6,26 N 7,60%

2.2. Tetra- α -phenyläthylamide der Punktsymmetrie C_1 . – 2,2',6-Tri-(R,S)- α -phenyläthylcarbamoyl-6'-(S,R)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl (VIIb). 65 mg (0,197 mmol) Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure (VI) wurden wie oben angegeben in das Tetracarbonsäurechlorid überführt und dieses mit (\pm)- α -Phenyläthylamin zu einem Gemisch der stereoisomeren Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-tetra- α -phenyläthylamide (148 mg) umgesetzt. Die Stereoisomeren konnten durch DC. getrennt werden: Benzol/Methylenchlorid/Äthylacetat 2:2:1, Rf VII d 0,277, VII c 0,255, VII b 0,231, VII a 0,15; bei 4maligem Entwickeln erhielt man vollständig getrennte Flecken. Im präparativen Maßstab gelang eine partielle Auftrennung durch Chromatographie an 40 g Kieselgel, wobei Fraktionen von je 10 ml aufgefangen und durch DC. analysiert wurden. Die Fraktionen 24–29 enthielten 41 mg des Tetramids VIIb, welches leicht durch die vorher eluierten Amide verunreinigt war. Nach 4maliger Umkristallisation aus Hexan, wobei Methylenchlorid als Lösungsvermittler zugesetzt und wieder abdestilliert wurde, erhielt man 25 mg farblose Blättchen, Smp. 170,5–172,5°. Eine Probe dieses Materials wurde im DC. 4mal mit dem oben angegebenen Laufmittel entwickelt. Man halbierte die Zone und kristallisierte die Substanz aus der unteren Hälfte aus Hexan um, Smp. 174,5–175,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum destilliert

(210–230°/0,001 Torr). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3390 w, 3240 w, 1640 s, 1525 s, 750 m, 700 m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): δ 0,95 (*d*, $J = 7$, 3H); 1,10 (*d*, $J = 7$, 3H); 1,11 (*d*, $J = 7$, 3H); 1,24 (*d*, $J = 7$, 3H); 4,5–5,1 (*Sh*, 4H, Überl. von *qi*); 5,92 (*d*, $J = 8$, 1H); 6,6–7,4 (*Sh*, 26H); 7,65 (*d*, $J = 8$, 1H); 8,06 (*d*, $J = 8$, 1H); 8,17 (*d*, $J = 8$, 1H). – UV.: Wie VIIa. – MS.: 743 (M^+).

$\text{C}_{48}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4$ Ber. C 77,60 H 6,24 N 7,51% Gef. C 77,57 H 6,31 N 7,46%

2.3. *Tetra- α -phenyläthylamid der Punktsymmetrie S_4 . (+)-2',6'-Dimethoxycarbonyl-biphenyl-2,6-dicarbonsäure-di-(S)- α -phenyläthylamid*. 100 mg (0,279 mmol) III wurden auf die übliche Weise mit (-)-(S)- α -Phenyläthylamin zum Diamid umgesetzt. Man erhielt nach einer Umkristallisation aus Hexan, wobei als Lösungsvermittler Methylenechlorid zugesetzt und wieder abdestilliert wurde, 155 mg (98%) farblose watteartige Nadeln, Smp. 133,5–135°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Hexan, Diisopropyläther sowie nochmals Hexan umkristallisiert und während 72 Std. am Hochvakuum (Raumtemperatur/0,05 Torr) getrocknet, Smp. 135–136,5°. $[\alpha]_{589}^{23} = +22,2^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = +27,4^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = +46,8^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = 57,0^\circ$ ($c = 0,9$, Chloroform). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3300 m, 1740 s, 1700 s, 1665 s, 1645 s, 1530 s, 1270 w (breit, aufgespalten), 705 cm^{-1} . – IR. (CCl_4): Im Konzentrationsbereich 0,01–5% gleich, 3342 w, (breit), 3400 vw (Schulter) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): δ 1,06 (*d*, $J = 7$, 6H); 3,78 (*s*, 6H); 4,92 (*qi*, $J = 7$, 2H); 6,82 (*d*, $J = 8$, 2H); 6,9–7,05 (*Sh*, 4H); 7,05–7,8 (*Sh*, 12H). – MS.: 564 (M^+).

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. C 72,32 H 5,71 N 4,96% Gef. C 72,28 H 5,75 N 5,04%

(+)-2',6'-Di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2,6-dicarbonsäure. 291 mg (0,516 mmol) des vorstehend beschriebenen (+)-2',6'-Dimethoxycarbonyl-biphenyl-2,6-dicarbonsäure-di-(S)- α -phenyläthylamids wurden mit 12 ml 3N Natriumhydroxid-Lösung und 9 ml Methanol während 3 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Methanols säuerte man mit konz. Salzsäure an und extrahierte das Reaktionsprodukt 3mal mit je 100 ml Äthylacetat. Die Extrakte wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand entfernte man polare gefärbte Verunreinigungen mittels Filtration der Lösung in Methylenechlorid/Eisessig 98:2 durch wenig Kieselgel. Der Rückstand nach dem Eindampfen des Filtrates ergab nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methylacetat 258 mg (93%) feiner farbloser Nadeln, Smp. 242–246°. $[\alpha]_{589}^{24} = +9,3^\circ$ ($c = 0,546$, Feinsprit).

$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. C 71,63 H 5,26 N 5,22% Gef. C 71,43 H 5,28 N 5,07%

2,6-Di-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-2',6'-di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl (VIIc). Eine Lösung von 202 mg (0,376 mmol) (+)-2',6'-Di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2,6-dicarbonsäure (s.o.) und 365 mg Di-*p*-nitrophenylsulfid in 1,75 ml Äthylacetat/Pyridin 9:1 wurde während 26 Std. unter Feuchtigkeitsschluss auf 52–55° (Badtemperatur) erwärmt. Zur Aufarbeitung versetzte man das Gemisch mit 100 ml Äther/Benzol 1:1 und extrahierte 3mal mit je 30 ml 1N Salzsäure, Wasser und 8mal mit je 50 ml 0,1N Natronlauge. Die wässrigen Phasen wurden nacheinander 2mal mit je 100 ml Äther/Benzol 1:1 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung gefärbter Verunreinigungen in Methylenechlorid/Äther 1:1 gelöst und die Lösung durch wenig Kieselgel filtriert. Man erhielt 287 mg (98%) nach DC. einheitlichen Bis-*p*-nitrophenylester, der 2mal aus Diisopropyläther umkristallisiert wurde: 207 mg, blassgelbe Nadeln, Smp. 221–223°. Durch Aufarbeiten der Mutterlauge gewann man noch 53 mg der reinen Substanz. $[\alpha]_{589}^{23} = -17,0^\circ$ ($c = 1,10$, Chloroform).

$\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{10}$ Ber. N 7,20% Gef. N 7,15%

Eine Lösung aus 118 mg (0,151 mmol) 2',6'-Di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2,6-dicarbonsäure-di-*p*-nitrophenylester, 0,16 ml (+)-(R)- α -Phenyläthylamin, 0,1 ml Triäthylamin und 0,8 ml trockenem Dioxan wurde während 16 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die klare, zitronengelbe Lösung wurde mit 50 ml Äther/Benzol 1:1 versetzt und 3mal mit je 30 ml 1N Salzsäure sowie 4mal mit je 1N Natriumhydroxid-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen wurden nacheinander nochmals mit 50 ml Äther/Benzol 1:1 ausgezogen und die organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und die Lösung durch wenig Kieselgel filtriert. Nach dem Eindampfen resultierten 116 mg eines farblosen Öls, welches bei Zugabe von Methanol spontan kristallisierte. Man reinigte die Substanz durch 2malige Umkristallisation aus Methanol (mit Methylenechlorid als Lösungsvermittler) und erhielt 105 mg (93%) stark lichtbrechender farbloser Klötzchen. Die Substanz zeigte keinen scharfen Smp., sondern ging im Bereich von 90–130° allmählich unter Blasenbildung, jedoch

unzersetzt, in den flüssigen Zustand über. Ein analoges Verhalten wiesen Kristallisate aus Diisopropyläther, Hexan, Tetrachlorkohlenstoff und anderen Lösungsmitteln auf. Zur Analyse wurde im Hochvakuum destilliert (220–230°/0,001 Torr). Die optische Drehung lag unter der Nachweisgrenze. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3485 vw, 3240 m (breit), 1640 s, 1530 s, 700 m cm^{-1} . – IR. (CCl_4): Im Konzentrationsbereich 0,01–5% gleich, 3425 vw, 3390 vw, 3245 m (breit) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): δ 1,13 (*d*, $J = 7$, 12H); 4,84 (*qi*, $J = 7$, 4H); 7,19 (*s*, 20H); 7,31 (*s*, 6H); 7,68 (*d*, $J = 8$, 4H). – UV.: Wie VIIa. – MS.: 743 (M^+).

$\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4$ Ber. C 77,60 H 6,24 N 7,54% Gef. C 77,37 H 6,26 N 7,60%

2.4. *Tetra- α -phenyläthylamide der Punktsymmetrie C_2 . – Diastereomere 6,6'-Dimethoxycarbonyl-biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-di-(S)- α -phenyläthylamide (IX a, IX b).* 717 mg (2,00 mmol) der 6,6'-Dimethoxycarbonyl-biphenyl-2,2'-dicarbonsäure (IV) wurden wie üblich in das Bis-carbonsäurechlorid (farblos, kristallin) übergeführt und dieses mit 0,7 ml (–)(S)- α -Phenyläthylamin zum Gemisch der diastereomeren Amid-ester IX a und b umgesetzt. Das DC. zeigte zwei Flecken gleicher Intensität: Benzol/Äthylacetat 1:1, Rf IX a 0,28, IX b 0,23. Zwei Umkristallisationen aus Hexan, wobei als Lösungsvermittler Methylchlorid zugesetzt und wieder abdestilliert wurde, ergaben 365 mg reines IX b, Smp. 183°. Weitere 125 mg derselben Substanz erhielt man auf analoge Art aus den Mutterlaugen. Die restlichen Mutterlaugen wurden vereinigt und an 200 g Silikagel mit Benzol/Äthylacetat 1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Bei Fraktionen von je 18 ml, welche durch DC. analysiert wurden, enthielten die Fraktionen 38–48 530 mg des Diastereomeren a, die Fraktionen 49–54 35,5 mg eines Gemisches und die Fraktionen 55–69 70,5 mg des Diastereomeren b.

(+)-(aR)-6,6'-Dimethoxycarbonyl-biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-di-(S)- α -phenyläthylamid (IX a). Das Diastereomere mit dem höheren Rf-Wert konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Man erhielt die Verbindung aus Äther bei 0° in Form von amorphen Flocken, welche bei 58° einen Erweichungspunkt aufwiesen. Ausbeute 94%. Zur Analyse gelangte ein auf diese Weise 3mal umgefälltes und im Hochvakuum bei 40° während 1 Woche getrocknetes Produkt. $[\alpha]_{546}^{22} = +87,3^\circ$, $[\alpha]_{546}^{22} = +108^\circ$, $[\alpha]_{436}^{22} = +212^\circ$, $[\alpha]_{405}^{22} = +271^\circ$ ($c = 0,70$, Chloroform). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 1725 s, 1635 s, 1530 s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,17 (*d*, $J = 7$, 6H); 3,49 (*s*, 6H); 4,92 (*qi*, $J = 7$, 2H); 7,0–7,65 (*Sh*, 16H); 7,88 (*d* \times *d*, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$, 2H). – MS.: 564 (M^+) gleich dem des Diastereomeren b. – CD. (Feinsprit): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 297 (–0,31), 284 (+1,31), 240 (+18,37), 215 (–19,7) nm.

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. C 72,32 H 5,71 N 4,96% Gef. C 72,35 H 5,78 N 4,91%

(–)-(aS)-6,6'-Dimethoxycarbonyl-biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-di-(S)- α -phenyläthylamid (IX b). Ausbeute 96%, Smp. 183°. Zur Analyse wurde während 3 Tagen am Hochvakuum getrocknet (100°/0,001 Torr). $[\alpha]_{589}^{22} = -92,5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{22} = -113^\circ$, $[\alpha]_{436}^{22} = -227^\circ$, $[\alpha]_{405}^{22} = -296^\circ$ ($c = 0,525$, Chloroform). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 1722 s, 1645 s, 1625 s, 1540 s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): δ 1,27 (*d*, $J = 7$, 6H); 3,60 (*s*, 6H); 4,92 (*q*, $J = 7$, 2H); 6,9–7,1 (*Sh*, 4H); 7,1–7,5 (*Sh*, 12H); 7,93 (*d* \times *d*, $J_1 = 8$, $J_2 = 2,2$). – UV. (Feinsprit): λ_{max} ($\log \epsilon$) 286 (3,27) nm. – MS.: 564 (M^+), gleich dem des Diastereomeren a. – CD. (Feinsprit): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 340 (–0,12), 319 (+0,07), 308,5 (–0,03), 294 (+0,64), 285 (–0,98), 240 (–13,52), 219 (–26,5) nm.

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. C 72,32 H 5,71 N 4,96% Gef. C 72,32 H 5,80 N 5,10%

(aS)-6,6'-Di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-di-4-nitrophenylester. Eine Lösung aus 334 mg (0,414 mmol) des Dimethylester-diamids (–)-(aS)-IX b, $[\alpha]_{589}^{22} = -92,5^\circ$ ($c = 0,53$, Chloroform), 7,5 ml Methanol und 10 ml 3N Natriumhydroxid-Lösung wurde während 3,5 Std. zum Sieden erhitzt. Darauf destillierte man das Methanol ab, verdünnte mit 50 ml Wasser und extrahierte 2mal mit je 50 ml Methylchlorid. Der Extrakt wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 1–2) und 3mal mit je 50 ml Methylacetat ausgezogen. Nach 4maligem Waschen der organischen Phasen mit je 50 ml Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielt man 239 mg (aS)-6,6'-Di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2,2'-dicarbonsäure als dünn-schichtchromatographisch einheitliches (Äthylacetat/Benzol/Eisessig 70:30:3, Rf 0,04), glasig erstarrendes Öl.

Die rohe Dicarbonsäure löste man in 2,0 ml Äthylacetat/Pyridin 9:1 und erwärmte nach Zugabe von 450 mg Di-*p*-nitrophenylsulfid unter Feuchtigkeitsausschluss während 24 Std. auf $52 \pm 2^\circ$ (Badtemperatur). Zur Aufarbeitung versetzte man das Gemisch mit 100 ml Äthylacetat

und extrahierte 3mal mit 50 ml 1N Salzsäure, Wasser, 15mal mit je 50 ml 0,1N und 12mal mit je 50 ml 0,2N Natriumhydroxid-Lösung. Die wässrigen Phasen wurden nacheinander 2mal mit je 100 ml Äthylacetat ausgezogen. Nach 3maligem Waschen mit je 50 ml Wasser wurden die organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Zur Entfernung brauner Verunreinigungen löste man den Rückstand, 331 mg, in wenig Methylenchlorid und filtrierte durch *ca.* 1 g Kieselgel. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand 2mal aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei als Lösungsvermittler Methylenchlorid zugesetzt und wieder abdestilliert wurde. Nach analoger Aufarbeitung der Mutterlaugen erhielt man 307 mg des Di-*p*-nitrophenylesters, schöne blasse Blättchen, Smp. 252–256° (95%, bezogen auf den Methylester).

(+)-(aS)-2,2'-Di-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl ((+)-(aS)-VII d). Eine Lösung von 159 mg (0,204 mmol) des oben beschriebenen Di-*p*-nitrophenylesters in 1,0 ml wasserfreiem Dioxan wurde mit 0,2 ml (+)-(R)- α -Phenyläthylamin sowie 0,12 ml Triäthylamin versetzt und während 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei VIIc und ergab 164 mg eines farblosen Öls. Zur Reinigung wurde es in *ca.* 5 ml Äthanol heiss gelöst und der Lösung Wasser bis zum Auftreten einer schwachen Trübung zugesetzt. Beim Erkalten schieden sich blättchenförmige, lösungsmittelhaltige Flocken ab, die – obwohl anscheinend amorph – wie Kristalle abgesaugt und manipuliert werden konnten. Die Substanz wies keinen scharfen Smp. auf, sondern erweichte allmählich, beginnend bei *ca.* 76°. Spuren gelber Verunreinigungen liessen sich entfernen, indem eine Lösung der Verbindung in wenig Methylenchlorid durch *ca.* 1 g Kieselgel filtriert wurde. Nach zwei weiteren Umfällungen aus Äthanol/Wasser erhielt man 125 mg (82%) chromatographisch einheitliches, aber stark lösungsmittelhaltiges Tetramid (+)-VIIc. Zur Entfernung des Lösungsmittels destillierte man im Hochvakuum (Sublimationsrohr, 220–230°/0,01 Torr/*ca.* 5 mg pro Std.). Als Destillat erhielt man ein farbloses Öl, welches in der Kälte glasig erstarrte und pulverisiert wurde. $[\alpha]_{546}^{24} = +37,0^\circ$, $[\alpha]_{546}^{24} = +45,6^\circ$, $[\alpha]_{436}^{24} = +84,9^\circ$, $[\alpha]_{405}^{24} = +107^\circ$ ($c = 0,39$, Chloroform). – IR. (CCl₄): Banden u.a. bei 3390 w, 3245 m (keine Veränderung im Konzentrationsbereich 8,5–0,017%), 1640 s, 1530 s, 700 m cm⁻¹. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,15 (*d*, *J* = 7, 6H); 1,19 (*d*, *J* = 7, 6H); 4,69 (*qi*, *J* = 7, 2H); 4,86 (*qi*, *J* = 7, 2H); 6,56 (*d*, *J* = 8, breit, 2H); 6,8–7,4 (*Sh*, 26H); 8,39 (*d*, *J* = 8, breit, 2H). – UV.: Wie VIIa. – CD. (*n*-Hexan): Vgl. Fig. 2.

C₄₈H₄₆N₄O₄ Ber. C 77,60 H 6,24 N 7,54% Gef. C 77,59 H 6,36 N 7,60%

(-)-(aR)-2,2'-Di-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-6,6'-di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl ((-)-(aR)-VII d). Diese Verbindung wurde, ausgehend von 181 mg Tetracarbonsäure-dimethylesterdiamid IXa, $[\alpha]_{589}^{25} = +88,2^\circ$ ($c = 0,79$, Chloroform), analog wie oben für die Herstellung des Enantiomeren beschrieben, synthetisiert. Sämtliche Zwischenstufen – nichtkristallisierende Öle – wurden als Rohprodukte umgesetzt. Man erhielt 243 mg rohes, nach DC. einheitliches (-)-(aR)-VII d. Zur Reinigung fällte man 7 mal aus Äthanol/Wasser um (s.o.), wobei zwischen durch eine Lösung der Substanz in Methylenchlorid durch *ca.* 1 g Kieselgel filtriert wurde. Das Produkt unterwarf man einer präp. DC. (Benzol/Äthylacetat 9:1, 2malige Entwicklung, Eluieren der einen im UV. sichtbaren Zone mit Methylenchlorid/Äther 1:1) und fällte schliesslich nochmals aus Äthanol/Wasser um. Zur Entfernung der noch enthaltenen Lösungsmittel wurde im Hochvakuum destilliert (220°/0,001 Torr). $[\alpha]_{589}^{23} = -36,2^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = -44,5^\circ$, $[\alpha]_{486}^{23} = -84,2^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = -108^\circ$ ($c = 0,42$, Chloroform). – IR., ¹H-NMR. und MS. waren gleich dem des Enantiomeren.

C₄₈H₄₆N₄O₄ Ber. C 77,60 H 6,25 N 7,54% Gef. C 77,28 H 6,25 N 7,50%

Bestimmung der absoluten Konfiguration.

(-)-(aR)-2,2'-Di(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-6,6'-dihydroxymethyl-biphenyl (Xa). 102 mg (0,181 mmol) (+)-(aR)-IXa wurden wie unten für das Diastereomere beschrieben mit Calciumborhydrid reduziert (27 Std.). Das Rohprodukt wurde jedoch nicht wie dort mit Natriumhydroxid-Lösung behandelt, sondern mittels präp. DC. (3 Platten, Äthylacetat/Benzol 8:2, 2maliges Entwickeln). Nach Eluieren der stärksten Zone mit Äthylacetat und Umkristallisieren aus Äthylacetat/Hexan erhielt man 91 mg (99%) farblose Nadeln, Smp. 223–223,5°. Die Substanz enthielt Äthylacetat, welches durch Trocknen am Hochvakuum (100°/0,01 Torr/24 Std.) entfernt werden konnte. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -60,0^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = -73,2^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = -136^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = -168^\circ$ ($c = 0,54$, Chloroform). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3380 m (breit), 3250 m (breit), 1635 s, 1550 s, 700 m cm⁻¹. – ¹H-NMR.

(CD₃OD): 1,16 (*d*, *J* = 7, 6H); AB 4,15, 4,21 (*J* = 13,5, 4H); *ca.* 4,86 (*qi*, teilweise verdeckt durch das OH-Signal); 7,0-7,7 (*Sh*, 16H). - MS.: 508 (M⁺).

C₃₂H₃₂N₂O₄ Ber. C 75,57 H 6,34 N 5,51% Gef. C 75,52 H 6,37 N 5,60%

(aS)-2,2'-Di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-6,6'-dihydroxymethyl-biphenyl (Xb). Eine Suspension von 153 mg (0,271 mmol) (-)-(aS)-IXb, 66 mg Natriumborhydrid und 143 mg wasserfreiem Calciumchlorid in 2,7 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde während 27,5 Std. unter gutem Rühren zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung setzte man 5 ml Äther, 5 ml Wasser sowie tropfenweise 5 ml 1N Salzsäure hinzu, rührte bis zum Vorliegen klarer Phasen und extrahierte mit 50 ml Äthylacetat/Äther 1:1. Die organische Phase wurde 3mal mit je 30 ml 1N Salzsäure, 3mal mit 30 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung und 2mal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die erhaltenen wässrigen Auszüge wurden nochmals nacheinander mit 50 ml Äthylacetat/Äther 1:1 extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene farblose Öl, 165 mg, wurde zur Entfernung eventuell vorhandener Spuren des Eduktes und des Mono-Reduktionsproduktes mit 5 ml Methanol und 1 ml Natriumhydroxid-Lösung während 2 Std. am Rückfluss erhitzt. Dann isolierte man das neutrale Produkt wie oben beschrieben. Nach Filtration einer Lösung in Äthylacetat durch *ca.* 1 g Kieselgel und Eindampfen erhielt man 141 mg farblose Kristalle, die aus Methanol/Wasser sowie Äthylacetat/Hexan umkristallisiert wurden. Nach analoger Aufarbeitung der Mutterlaugen erhaben sich 133 mg farbloser Nadeln, die gemäss NMR.-Spektrum *ca.* 11 mol-% Äthylacetat enthielten; Smp.: Teilweises Erweichen unter Blasenbildung bei *ca.* 90-105° und vollständiges Schmelzen bei 155-166°. Die Verbindung liess sich nicht lösungsmittelfrei erhalten. - IR. (KBr): Banden u.a. bei 3380 m (breit), 3230 m (breit), 1630 s, 1540 s, 700 m cm⁻¹. - ¹H-NMR. (CD₃OD): 1,30 (*d*, *J* = 7, 6H); AB 4,09, 4,27 (*J* = 17,8, 4H); *ca.* 4,82 (*qi*, teilweise verdeckt durch das OH-Signal); 6,9-7,05 (*Sh*, 4H); 7,1-7,75 (*Sh*, 16H). - MS.: 508 (M⁺), praktisch deckungsgleich dem des Diastereomeren Xa.

(+)-(aS)-2,2'-Di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-6,6'-dimethyl-biphenyl ((+)-XIb). 52 mg (0,102 mmol) (aS)-Xb wurden mit 10 mg Pd/C (10%) in 1,0 ml Eisessig bei 70° (Badtemperatur) während 4 Std. hydriert. Nach Verdünnen mit Benzol, Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen erhielt man 50 mg einer kristallinen Substanz, welche gemäss DC. aus 4 Komponenten bestand. Durch präp. DC. (3maliges Entwickeln mit Benzol/Äthylacetat 7:3) und Elution der obersten Zone mit Äther ergaben sich 36 mg (74%) (+)-XIb. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Hexan erhielt man 30,5 mg farblose Nadeln, Smp.: Teilweise bei 167,5-169°; nach Abkühlen und Wiedererstarren scharf und vollständig bei 183-184,5°. [α]₅₇₈²¹ = +1,4°, [α]₅₄₆²¹ = +0,2°, [α]₄₉₆³¹ = -15,4°, [α]₄₀₅²¹ = -27,9°, [α]₃₆₅²¹ = -61° (*c* = 0,57, Chloroform). - IR. (KBr): Banden u.a. bei 3240 m (breit, aufgesp.), 1630 s (aufgesp.), 1545 s, 700 m cm⁻¹. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,34 (*d*, *J* = 7, 6H); 1,88 (*s*, 6H); 5,00 (*qi*, *J* = 7, 2H); 6,85-7,0 (*Sh*, 4H); 7,05-7,3 (*Sh*, 16H); 7,51 (*d*, *J* = 8, breit, 2H). - MS.: 476 (M⁺). - DC. (Chloroform/Äthylacetat 85:15): Rf 0,37 (zusammen mit dem Diastereomeren, XIa aufgetragen, s.u.). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum (200°/0,001 Torr) sublimiert.

C₃₂H₃₂N₂O₂ Ber. C 80,64 H 6,77 N 5,88% Gef. C 80,45 H 6,84 N 5,60%

(-)-(aR)-2,2'-Di-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-6,6'-dimethyl-biphenyl ((-)-XIb). 100 mg (0,370 mmol) (-)-(R)-XII, [α]₅₇₈²¹ = -21,6° (*c* = 1,2, Methanol), wurden wie üblich zum Acylchlorid und dieses mit (+)-(R)- α -Phenyläthylamin zum Diamid (-)-XIb umgesetzt. Das Rohprodukt, 161 mg, wurde 2mal aus Hexan, wobei als Lösungsvermittler Methylchlorid zugesetzt und wieder abdestilliert wurde, umkristallisiert. Das in den Mutterlaugen enthaltene Material wurde mittels präp. DC. gereinigt (Chloroform/Äthylacetat 85:15, 3maliges Entwickeln). Man erhielt 132 mg farblose Nadeln (75%), die zur Analyse im Hochvakuum sublimiert wurden, Smp., ¹H-NMR., IR., MS. und DC. (mehrere Laufmittel) übereinstimmend mit dem Enantiomeren (s.o.). [α]₅₇₈²³ = -2,2°, [α]₅₄₆²³ = -1,0°, [α]₄₈₆²³ = +13,7°, [α]₄₀₅²³ = +25,2°, [α]₃₆₅²³ = +56,3° (*c* = 0,57, Chloroform). Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert (200°/0,001 Torr).

C₃₂H₃₂N₂O₂ Ber. C 80,64 H 6,77 N 5,88% Gef. C 80,81 H 6,78 N 5,76%

(aR)-2,2'-Di-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-6,6'-dimethyl-biphenyl (XIa). Die D-carbonsäure (-)-(R)-XII, [α]₅₇₈²¹ = -21,6° (*c* = 1,2, Methanol), wurde nach der Standard-Methode mit (-)-(S)- α -Phenyläthylamin zum Diamid Xa umgesetzt. Trotz Chromatographie und Umkristallisation aus mehreren Lösungsmitteln zeigte die Substanz keinen scharfen Smp., sondern ein Schmelz-

intervall: 175–185°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert (170°/0,01 Torr). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3230 s (breit, aufgesp.), 1635 s (aufgesp.), 1550 s, (aufgesp.), 700 m (aufgesp.) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,18 (*d*, $J = 7$, 6H); 1,87 (*s*, 6H); 5,06 (*qi*, $J = 7$, 2H); 7,1–7,5 (*Sh*, 16H); 7,57 (*d*, $J = 8$, breit, 2H). – MS.: 476 (M^+). – DC. (zusammen mit dem Diastereomeren, XIb, vermessen): Rf 0,44.

$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. C 80,64 H 6,77 N 5,88% Gef. C 80,76 H 7,00 N 5,86%

Dieselbe Verbindung, 10 mg, erhielt man durch katalytische Hydrierung von 20,5 mg (–)-(a*R*)-Xa unter den für die Herstellung des Diastereomeren, (–)-XIb, beschriebenen Bedingungen. Der Vergleich der auf verschiedenen Wegen hergestellten Substanzen erfolgte durch DC. und MS.

Die Spektren und pK_{MCS}^* -Werte wurden in unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Prof. W. Simon, Prof. J. F. M. Oth und PD Dr. J. Seibl) aufgenommen. Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. Prelog, Koninkl. Nederl. Akad. Wetenschap. Proc. 71 B, 108 (1968).
- [2] V. Prelog, Chem. in Britain 4, 382 (1968).
- [3] V. Prelog, 21st Organic Chemistry Symposium of the American Chemical Society, Salt Lake City, Utah, 1969, Abstracts p. 72–84.
- [4] V. Prelog & G. Helmchen, Helv. 55, 2581 (1972).
- [5] F. Mayer, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 2298 (1911).
- [6] E. A. Coulson, J. chem. Soc. 1937, 1298.
- [7] B. Iselin, W. Rittel, P. Sieber & R. Schwyzer, Helv. 40, 373 (1957).
- [8] G. Helmchen, R. Ott & K. Sauber, Tetrahedron Letters 1972, 3873.
- [9] F. A. McGinn, A. K. Lazarus, M. Siegel, J. E. Ricci & K. Mislow, J. Amer. chem. Soc. 80, 476 (1958).
- [10] G. Helmchen & V. Prelog, Helv. 55, 2599 (1972).
- [11] G. Helmchen & V. Prelog, Helv. 55, 2612 (1972).
- [12] L. Pauling, Die Natur der chemischen Bindung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1962, S. 460f.
- [13] R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog, Experientia 12, 81 (1956).
- [14] R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966), Int. Ed. 5, 385 (1966).

239. The Oxidation of the Double Bonds of β -Elemene

by Alan F. Thomas, Christian Vial, Michel Ozainne and Günter Ohloff

Firmenich SA, Research Laboratory, 1211 Geneva 8

(30. VIII. 73)

Summary. Peracid oxidation of β -elemene (**6**) occurs by attack specifically on the isolated [isopropenyl group at C(4)]. The structures of the epoxides thus obtained were demonstrated by [conversion to tetrahydrogeijerol **12** ($\text{R} = \text{H}$)], which was identical with the substance obtained from geijerone (**2**) by reduction, first catalytically, then with metal hydride. Ozonolysis of β -elemene is less specific, attack occurring on the other isopropenyl group (at C(2)) in addition to the one at C(4), and subsequently on the vinyl group (at C(1)). The structures of the ozonolysis products were confirmed by a sequence of reactions from elemol.

Introduction. – The dehydration products of elemol (**1**), together with elemol itself are widely distributed in nature. (–)-Elemol was first isolated from Manila elemi oil (*Canarium luzonicum*) in 1907 [1], but the correct structure was not assigned