

260. Über atropisomere Biphenyl-Derivate mit einer Pseudoasymmetrieachse

von G. Helmchen und V. Prelog

Laboratorium für Organische Chemie, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

(21. VIII. 72)

Summary. Diastereomeric biphenyl derivatives VIIIa and b have been prepared as first examples of compounds with an axis of pseudoasymmetry. Compound VIIIa was prepared by an unambiguous synthesis from (+)-V. The absolute configuration of the latter was determined by correlation with (+)-(R)-2-amino-2',6-dimethyl-6'-nitro-biphenyl (XII) and hence the configuration of VIIIa (and therefore also of VIIIb) was established.

Von R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog [1] wurde gezeigt, dass zur Spezifikation achiraler stereoisomerer organischer Verbindungen neben Chiralitätselementen Elemente der Pseudoasymmetrie notwendig sind. In der vorangehenden Abhandlung [2] haben wir dieses Konzept einer eingehenderen Analyse unterworfen. Während Verbindungen mit pseudoasymmetrischem Zentrum schon vor der Jahrhundertwende bekannt waren, sind solche mit pseudoasymmetrischer Achse erst 1967 von uns realisiert worden, was bisher nur in Vorträgen erwähnt worden ist [3] [4] [5]. In dieser Mitteilung wollen wir darüber ausführlich berichten. In der Zwischenzeit haben D. Kost & M. Raban [6] weitere Verbindungen dieser Art hergestellt und auf ihre besonderen Eigenschaften eine Methode zur Unterscheidung von *meso*- und *dl*-sekundären Aminen gegründet.

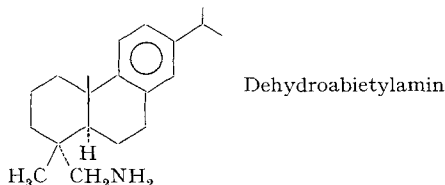
Als erste Verbindungen mit pseudoasymmetrischer Achse haben wir die Diamide VIIIa und b gewählt. Atropisomere Verbindungen aus der Biphenyl-Reihe schienen uns als Beispiele besonders geeignet, da sie synthetisch leicht zugänglich sind und ihre absolute Konfiguration in vielen Fällen bekannt ist [7]. Im Formelschema sind die synthetischen und konfigurativen Zusammenhänge, die wir im Verlaufe unserer Untersuchung erarbeitet haben, dargestellt. Als Schlüsselverbindungen dienten dabei die enantiomeren Halbester V.

Synthese und Trennung der enantiomeren 6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäuren ((+)- und (-)-V). Durch Ullmann-Reaktion [8] erhielt man aus den Halogenderivaten I und II neben symmetrischen Kupplungsprodukten den Dicarbonsäureester III in 26proz. Ausbeute¹⁾. Aus dem Dimethylester III wurden durch totale bzw. partielle Verseifung die Dicarbonsäure IV sowie der Halbester V hergestellt.

Zur Trennung der Enantiomeren des Halbesters V setzte man das entsprechende racemische Säurechlorid mit Dehydroabietylamin [9] [10] um und trennte die so erhaltenen diastereomeren Dehydroabietylamide durch Chromatographie an Kieselgel bzw. fraktionierte Kristallisation.

¹⁾ Bei Einsatz von 2-Jod-benzol-1,3-dicarbonsäure-dimethylester anstelle der Bromverbindung I erhielt man ausschliesslich die symmetrischen Kupplungsprodukte.

Die thermische Umlagerung der durch Umsetzung mit Distickstofftetroxid [11] in quantitativer Ausbeute erhaltenen Nitrosamide liefert die enantiomeren Ester-carbonsäuren (+)- und (-)-V in 84proz. Ausbeute. Wie aus den NMR.-Spektren ihrer α -Phenyläthylamide folgt, welche sich stark unterscheiden und sich zum Nachweis der Stereoisomeren ausgezeichnet eignen (vgl. [12]), waren sie mindestens 99% einheitlich. Das oben beschriebene, zurzeit der Ausführung neue Verfahren zur Trennung von enantiomeren Carbonsäuren wurde später mit Erfolg auch in anderen Fällen (vgl. z.B. [13]) angewendet.



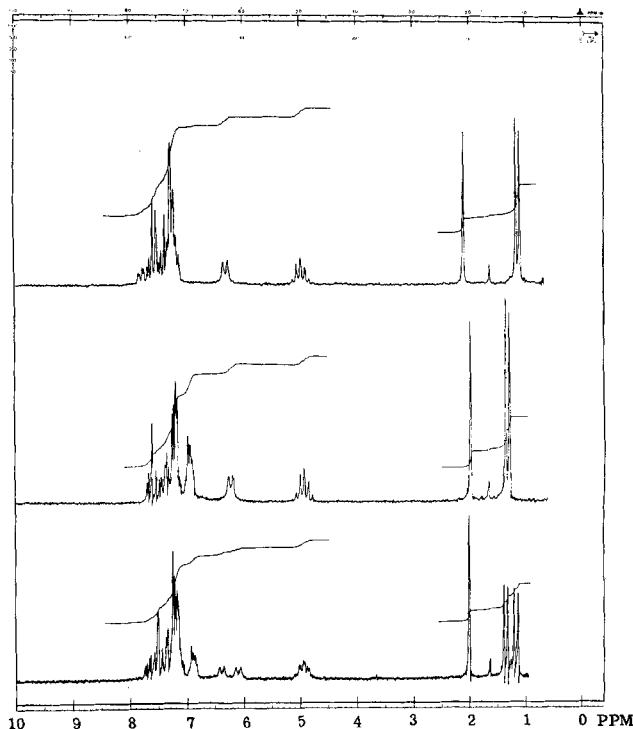
Bestimmung der absoluten Konfiguration der (+)-6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure ((+)-V). Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde der Halbester V auf eindeutigem chemischem Wege mit dem (+)-(R)-2-Amino-2',6-dimethyl-6'-nitro-biphenyl (XII), dessen absolute Konfiguration von *J. T. Mello & K. Mislow* [14] ermittelt worden ist, verknüpft (vgl. Schema). Die Gangbarkeit des Verknüpfungsweges wurde zuerst durch Vorversuche mit racemischem Ausgangsmaterial festgestellt. Kritische Stufen waren die selektive Reduktion der Methoxycarbonylgruppe des Halbesters V zur Hydroxymethylgruppe in IX und die Reduktion der Brommethylgruppe von X zur Methylgruppe in XI. Beide Probleme wurden durch Verwendung von Calciumborhydrid nach *A. Hajós* [15] gelöst. Selektive Reduktionen von Ester- neben Nitro- oder Carboxylgruppen wurden mit diesem Reagens schon mehrfach durchgeführt (vgl. z.B. [16]). Unter im Vergleich zu bekannten Fällen drastischen Bedingungen erhielt man IX in 72proz. Ausbeute.

Zur selektiven Reduktion der Brommethylcarbonsäure X, durch Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure aus IX erhalten (vgl. [17]), fand sich kein Analogiefall. Auch hier konnte mit Calciumborhydrid die selektive Reduktion durchgeführt werden. Unter den Bedingungen, welche zum Hydroxymethylderivat IX führen, liess sich aus X die Methyl-Carbonsäure XI in 42proz. Ausbeute erhalten. Der Abbau der letzteren zum Amin XII gelang mit vorzüglicher Ausbeute durch Anwendung der *Schmidt*-Reaktion. Die Reaktionsfolge wurde darauf mit dem optisch aktiven Halbester (+)-V wiederholt. Als Endprodukt erhielt man (+)-(R)-XII, welches mit einer authentischen Probe verglichen wurde. Aus der R-Konfiguration der Nitro-amino-Verbindung folgt für den Halbester (+)-V die S-Konfiguration.

Synthese und Bestimmung der Konfiguration der diastereomeren Diamide VIIIA, b und c. Zur Ableitung der Konfiguration wurde eines der beiden diastereomeren Diamide VIII, a oder b, durch eine stereochemisch eindeutige Reaktionsfolge aus einem der Enantiomeren des Halbesters V nach seit langem in der Peptidchemie üblichen Methoden [18] hergestellt. Aus dem Halbester (-)-(R)-V erhielt man das Diamid (*as*, R,S)-VIIIa, Smp. 152°, eine wie erwartet optisch inaktive Substanz. Das noch fehlende Diamid, (*ar*, R,S)-VIIIb, stellte man zusammen mit VIIIb nach demselben Verfahren, ausgehend von racemischem Halbester ($\pm$)-V, her. Die Endpro-

dukte konnten durch Chromatographie an Kieselgel leicht getrennt werden. Aus dem Bis-säurechlorid der Dicarbonsäure IV erhielt man die beiden enantiomeren Diamide (+)-(R,R) und (-)-(S,S)-VIII c durch Umsetzung mit (+)-(R)- bzw. (-)-(S)- α -Phenyläthylamin. Zu Vergleichszwecken bereitete man durch Zusammengeben der Enantiomeren das Racemat von VIII c.

Eigenschaften der diastereomeren Bis- α -phenyläthylamide VIII a, b und c. Die diastereomeren Diamide VIII a, b und c weisen praktisch gleiche Massen-, UV.- und, in Lösung, IR.-Spektren auf. Ausgeprägte Unterschiede findet man jedoch bei den Schmelzpunkten (s. o.), Feststoff-IR.-Spektren und NMR.-Spektren (Fig.). Qualitativ



100-MHz-NMR.-Spektren (CDCl_3) der diastereomeren Bis- α -phenyläthylamide VIII
(oberes: VIII a, mittleres: VIII b, unteres (-)-VIII c)

erkennt man an den letzteren, dass die Protonen der α -Phenyläthylaminteile in jedem der Diastereomeren a und b enantiotop, in c dagegen diastereotop zueinander sind. Der externe Vergleich zeigt, dass die Signale der Methylgruppen der Aminteile in c mit denen der analogen Gruppen in a und b nahezu zusammenfallen. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass die Amidgruppen sich gegenseitig nur wenig beeinflussen.

Die NMR.-Spektren lassen sich einfach interpretieren, wenn man sich die Molekeln aus einem in allen Fällen gleichen achiralen Gerüst und chiralen Liganden aufgebaut denkt (vgl. [2]). Die enantiomorphen (R)- und (S)- α -Phenyläthylcarbamyol-Liganden liegen dann in zwei enantiomorphen, durch das prochirale Gerüst bestimmten Halb-

räumen und können mit deren Deskriptoren *Re* und *Si* als Indices weiter spezifiziert werden: (*R_{Re}*, *S_{Si}*) in a, (*R_{Si}*, *S_{Re}*) in b und (*R_{Re}*, *R_{Si}*) bzw. (*S_{Re}*, *S_{Si}*) in c. Aus diesen Bezeichnungen kann man die sterischen Beziehungen (Enantiomorphie bzw. Diastereomorphie) der Liganden in a und b einerseits und c andererseits klar ersehen. Die bekannten Konfigurationen von a und b sowie ihre NMR.- und IR.-Spektren erlauben, weitere Schlüsse über die Konformation dieser Verbindungen zu ziehen, worüber der eine von uns (G. H.) in einem anderen Zusammenhang berichten wird.

Wir danken Herrn Prof. K. Mislow, Princeton University, für die Überlassung von optisch reinem (+)-(R)-2-Amino-2',6'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden in offenen Glaskapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem Perkin-Elmer-125-Spektrometer, NMR.-Spektren mit einem Varian-HA-100- und UV.-Absorptionsspektren mit einem Cary-14-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* Dublett, *dd* Doppeldublett, *t* Triplett, *qi* Quintett, *Sh* Signalhaufen. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6 A- bzw. 6 D-Spektrometer. Die pK_{MCS}^* -Werte wurden in 80proz. wässrigem Methylcellosolve bestimmt. Die Messung der optischen Drehungen führte man im 1-dm-Rohr mit einem Zeiss-Polarimeter 0,005° durch. Für die Säulenchromatographie verwendete man Kieselgel Merck 0,05–0,2 mm. Analytische Dünnschichtchromatogramme wurden, falls nicht anders vermerkt, auf Merck-DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄, sonst auf nicht aktivierten Schichten von Merck Kieselgel 2 HF durchgeführt. Zur Aufreinigung präparativer Dünnschichtchromatogramme benutzte man mit je 30 g nicht aktiviertem Merck Kieselgel PF₂₅₄ beschichtete Platten der Grösse 20 × 20 cm. Die nach Verteilungsoperationen erhaltenen organischen Phasen wurden ca. 1 Std. über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer am Wasserstrahlvakuum bei 40° (Badtemperatur) eingedampft.

2-Brom-benzol-1,3-dicarbonsäure-dimethylester (I). 33,3 g (0,184 Mol) 2-Amino-benzol-1,3-dicarbonsäure [19] wurden nach den Angaben von C. W. James *et al.* [19] 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.* [20] hergestellt worden war. Es erfolgte sofort eine starke Gasentwicklung, nach deren Abklingen das Gemisch während 2 Std. auf 80° erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Durch Extraktion mit 3mal je 300 ml Äthylacetat sowie Waschen, Trocknen und Eindampfen der organischen Phasen erhielt man 34,0 g rohe 2-Brom-benzol-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 Std. zum Sieden. Der Rückstand nach dem Eindampfen dieser Lösung wurde zwischen Äthylacetat und 1*N* Natriumcarbonat-Lösung sowie gesättigter Kochsalz-Lösung verteilt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 31,3 g eines dunklen Öls, aus dem durch Vakuumdestillation 26,5 g einer gelben Flüssigkeit mit dem Siedebereich 140–171°/10 Torr gewonnen wurden. Eine zweite Vakuumdestillation ergab 20,3 g (40%) Dimethylester II mit dem Sdp. 169–171°/10 Torr. Ein Gas-Chromatogramm (SE 30, 180°) zeigte, dass das Produkt zu 99% rein war. NMR. (CCl₄): δ 3,86 (*s*, 6H), A₂B 7,59, 7,31 (*J* = 7, 3H).

2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-2,6-dicarbonsäure-dimethylester (III). Ein Gemisch aus 20,0 g (0,073 Mol) Dimethylester I, 20,0 g (0,076 Mol) 2-Methyl-6-nitro-jodobenzol (II) und 22,5 g (0,35 Mol) Naturkupfer C wurde unter Rühren während 12 Std. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten extrahierte man die Produkte aus der zum Teil kristallin erstarrten Masse portionenweise mit insgesamt 250 ml Äthylacetat. Den Rückstand nach Eindampfen der Lösung chromatographierte man an 940 g Kieselgel mit Chloroform als Elutionsmittel, wobei Fraktionen von je 150 ml aufgefangen und dünnenschichtchromatographisch (2 HF, Benzol/Chloroform 1:1) analysiert wurden. Die Fraktionen 3–13 enthielten 6,02 g I (Rf 0,94). In den Fraktionen 14–15 fand man 1,73 g eines Gemisches aus I und 2,2'-Dimethyl-6,6'-dinitro-biphenyl (Rf 0,83). 2,14 g der letzteren Verbin-

dung wurden aus den Fraktionen 16–18 in reiner Form isoliert und anhand von Literaturangaben [20] sowie des NMR.-Spektrums identifiziert. Der Smp. betrug nach einer Umkristallisation aus Äthanol 109–110°. NMR. (CDCl_3): δ 1,99 (s, 6H), 7,30–7,60 (Sh, 4H), 7,95 (dd, $J_1 = 7,5$, $J_2 = 2$, 2H). Die Fraktionen 19–20 enthielten 0,36 g mit der vorhergehenden Verbindung verunreinigten, die Fraktionen 21–39 einheitlichen und die Fraktionen 40–41 ein wenig von der nachfolgenden Substanz enthaltenden Dimethylester III (Rf 0,35). Durch Umkristallisation der Hauptfraktion aus Hexan wurden 6,26 g gelbliche Schuppen mit Smp. 98–99° erhalten. Mit weiteren 0,26 g aus den Mutterlaugen und den Fraktionen 40–41 betrug die Ausbeute, bezogen auf II, 26%. Zur Analyse wurde im Hochvakuum (80°/0,005 Torr) sublimiert. IR. (KBr): Banden u.a. bei 1730 (s), 1520 (s), 1355 (s), 1250 (s), 1150 (s) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 1,87 (s, 3H), 3,56 (s, 6H), 7,20–7,65 (Sh, 3H), 7,98 (dd, $J_1 = 7$, $J_2 = 2,5$, 1H), 8,16 (d, $J = 8,25$, 2H). UV. (Feinsprit): λ_{max} (log ϵ) 250 (3,72), Schulter auf 208 (4,68) nm. MS.: M^+ 329.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ Ber. C 62,00 H 4,59 N 4,25% Gef. C 62,10 H 4,66 N 4,38%

Durch Elution mit 2 l Äthylacetat/Methanol 1:1 erhielt man noch 9,19 g Biphenyl-2,2',6,6'-tetracarbonsäure-tetramethylester (Rf 0,12) und nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methanol 8,65 g (61%) der reinen Verbindung vom Smp. 125–126°, die aufgrund von Literaturdaten [21] und des NMR.-Spektrums identifiziert wurde. (CDCl_3): δ 3,52 (s, 12H), A_2X 8,10, 7,45 ($J = 8$, 6H).

In einem analog durchgeführten Experiment ersetzte man I durch den entsprechenden 2-Jod-benzol-1,3-dicarbonsäure-dimethylester [19] (130°, 10 Std.). Es konnten dabei jedoch nur die oben beschriebenen Produkte der symmetrischen Kupplungen isoliert werden, während der Dimethylester III sich nicht nachweisen liess.

2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-2,6-dicarbonsäure (IV). Die Lösung von 505 mg des Dimethylesters III in 30 ml Methanol wurde mit 10 ml 2N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des Lösungsmittels, Verdünnen mit 50 ml Wasser und Ansäuern (pH 1–2) wurde die ausgefallene feinkristalline Dicarbonsäure 3mal mit je 50 ml Äthylacetat extrahiert und die organische Phase gewaschen, getrocknet, durch wenig Kieselgel filtriert und eingedampft. Man erhielt 442 mg (96%) IV als feinkristallines gelbliches Pulver. Aus wenig Äthylacetat oder Äthanol/Wasser kristallisierten blassgelbe Blättchen vom Smp. 281–282,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert (200°/0,05 Torr). pK_{MCS}^* 6,16, 7,79 (Äqu.-Gew.: Ber. 151, gef. 150).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ Ber. C 59,80 H 3,74 N 4,65% Gef. C 59,80 H 3,68 N 4,69%

6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (V). Eine Lösung von 2,143 g (6,51 mMol) des Dimethylesters III in 60 ml Methanol wurde mit 6,44 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 2 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen auf ca. 10 ml und Verdünnen mit 50 ml Wasser und 10 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahierte man 3mal mit je 50 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen wurden mit 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 746 mg des unverseiften Dimethylesters vom Smp. 97–98,5° zurück. Die vereinigten alkalischen wässrigen Phasen wurden mit 1N Salzsäure angesäuert (pH 5–6) und 4mal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der Auszüge blieben 1,303 g eines kristallinen Rohproduktes zurück. Nach Umkristallisation aus 25 ml Methanol/Wasser 2:3, wodurch die ebenfalls gebildete Dicarbonsäure IV entfernt wurde, erhielt man 1,184 g V (88,5%, bezogen auf umgesetztes III), blassgelbe Blättchen, Smp. 150–151,5°. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert (130°/0,005 Torr). IR. (KBr): Banden u.a. bei 1730 (s), 1690 (s), 1530 (s), 1285 (s), 1265 (s) cm^{-1} . pK_{MCS}^* 6,45 (Äqu.-Gew.: Ber. 315, gef. 317).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ Ber. C 60,95 H 4,16 N 4,44% Gef. C 60,79 H 4,09 N 4,43%

Trennung des racemischen Gemisches von V über die Dehydroabietylamine in Enantiomeren. 1,000 g (3,17 mMol) des Dicarbonsäuremonomethylesters V wurden mit 3,0 ml Thionylchlorid 1,5 Std. zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Reagens wurde abgedampft; nach Zusatz von je 5 ml trockenem Benzol wurde noch 2mal eingedampft. Die Lösung des rohen öligen Säurechlorids in 10 ml wasserfreiem Dioxan kühlte man bis nahe an den Gefrierpunkt und tropfte unter Rühren während 10 Min. eine Lösung von 2,0 g (7,0 mMol) (aus einer stöchiometrischen Menge des Acetats nach den Angaben von W. J. Gottstein & L. C. Cheney [10] hergestelltes) Dehydroabietylamin in

10 ml Dioxan hinzu. Es entstand eine Gallerte, welche mit 10 ml Dioxan und 2,0 ml Triäthylamin versetzt wurde. Nach 3 Std. Stehen bei Raumtemperatur war die Umsetzung beendet (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie, Benzol/Äthylacetat/Eisessig 4:1:0,1, Rf (+)-Dehydroabietylamin 0,84, (-)-Dehydroabietylamin 0,76, Dehydroabietylamin 0,0).

Zur Entfernung des überschüssigen Dehydroabietylamins verfuhr man folgendermassen: Zufügen von 5 ml Eisessig zum Reaktionsgemisch, Filtration durch Kieselgel und Nachwaschen mit Benzol, Wiederholung dieser Operation, Eindampfen, Verteilung zwischen Äther und 1N Salzsäure sowie 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Waschen, Trocknen und Eindampfen der ätherischen Auszüge. Das zurückgebliebene gelbe Öl (2,5 g) wurde an 200 g Kieselgel mit Benzol/Äthylacetat 4:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man sammelte Fraktionen von je 10 ml und analysierte sie dünnschichtchromatographisch. Die Fraktionen 35–40 enthielten 574 mg (+)-, die Fraktionen 41–51 1053 mg eines Gemisches und die Fraktionen 52–60 138 mg (-)-Dehydroabietylamin. In einer zweiten Chromatographie gelang die Abtrennung von weiteren 268 mg des unreinen (-)-Dehydroabietylaminids. Der Rest des Gemisches wurde aus Hexan fraktioniert umkristallisiert. Dabei schied sich stets aus der gesättigten Lösung des 1:1-Gemisches das (-)-, aus der auf die Hälfte eingeeengten Mutterlauge das (+)-Dehydroabietylamin ab. Eine nochmalige Umkristallisation dieser Anteile ergab dünnschichtchromatographisch einheitliche Diastereomere. Die Vereinigung sämtlicher Mutterlaugen enthielt wieder 1:1-Gemisch, welches durch mehrmalige Wiederholung der oben beschriebenen Operationen vollständig zerlegt werden konnte. Die zum Schluss erhaltenen Diastereomeren wurden nochmals am Kieselgel chromatographiert.

(+)-(aS)-6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure-dehydroabietylaminid. Die Ausbeute betrug 824 mg (89%), blassgelbe Rhomben, Smp. 169,5–170,5°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum (150°/0,005 Torr) sublimiert. $[\alpha]_{578}^{23} = +152^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = +188^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = +625^\circ$, ($c = 6,01$, Benzol). IR. (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. (CDCl_3): δ 0,6–2,3 (Sh, 9H), 0,82 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 7$, 6H), 1,90 (s, 3H), 2,3–3,0 (Sh, 4H), 3,4–3,7 (Sh, 1H), 3,53 (s, 3H), 6,38 (t, $J = 8$, 1H), 6,8–7,7 (Sh, 7H), 7,77 (dd, $J_1 = 7,5$, $J_2 = 1,5$, 1H), 7,98 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1,5$, 1H). MS.: $M^+ 583$.

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

(-)-(aR)-6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure-dehydroabietylaminid. Man gewann 854 mg (92%) farblose Kristalle, Smp. 169–171°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum (150°/0,005 Torr) sublimiert. $[\alpha]_{578}^{22} = -185^\circ$, $[\alpha]_{546}^{22} = -227^\circ$, $[\alpha]_{436}^{22} = -719^\circ$, ($c = 6,00$, Benzol). IR. (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. (CDCl_3): δ 0,6–1,8 (Sh, 8H), 0,71 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 7$, 6H), 2,00 (s, 3H), 2,0–2,4 (Sh, 1H), 2,4–3,05 (Sh, 3H), 2,89 (dd, $J_1 = 13,5$, $J_2 = 8$, 1H), 3,24 (dd, $J_1 = 13,5$, $J_2 = 8$, 1H), 3,53 (s, 3H), 6,38 (t, $J = 8$, 1H), 6,85–7,65 (Sh, 7H), 7,74 (dd, $J_1 = 7,5$, $J_2 = 1,5$, 1H), 7,98 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1,5$, 1H). MS.: $M^+ 583$.

$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. C 74,19 H 7,27 N 4,81% Gef. C 74,24 H 7,38 N 4,83%

(-)-(aR)-6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (V). Zu 5,7 g wasserfreiem Natriumacetat, welches mit Trockeneis gekühlt war, gab man 114,5 ml einer 0,15M Lösung von Distickstofftetroxid in Tetrachlorkohlenstoff. Nach Erwärmen auf 0° und Zufügen von 1,807 g (3,10 mMol) des (-)-Dehydroabietylaminids ($[\alpha]_{578}^{22,5} = -178^\circ$, $c = 5,97$, Benzol) in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff liess man die Mischung während 20 Std. bei 4° stehen. Die Isolierung des Nitrosamids erfolgte durch Verdünnen mit 200 ml eiskaltem Äther, Extraktion 3mal mit je 100 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (Eiszusatz), Waschen mit Eiswasser, Trocknen und Eindampfen bei Raumtemperatur. Das zurückgebliebene gelbe Öl (dünnschichtchromatographisch einheitlich, Ausbeute quantitativ) wurde im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Zur Umlagerung wurde das rohe Nitrosamid in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff während 5½ Std. zum Sieden erhitzt, wobei peinlichst auf Feuchtheitsausschluss geachtet wurde. Man arbeitete auf, indem man die auf ein kleines Volumen eingeeengte Lösung zwischen 200 ml Äther und 4mal je 75 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilte. Die organische Phase hinterliess nach Waschen, Trocknen und Eindampfen ein rotgelbes Öl, aus welchem die farbigen Anteile mittels Filtration der Lösung in Hexan/Benzol 4:1 durch 10 g Kieselgel weitgehend entfernt werden konnten. Zweimalige Destillation im Kugelrohr (140–150°/0,005 Torr) lieferte schliesslich

607 mg (73%) eines schwach gelben Öls. Es handelte sich hier, wie aus Spektren (IR., NMR.), Gas-Chromatogramm (Apiezon L, Kapillarkolonne) und Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, mit Silbernitrat imprägniert) ersichtlich war, um ein Kohlenwasserstoff-Gemisch, welches aus mindestens fünf Komponenten bestand. $[\alpha]_{578}^{23,5} = +204^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23,5} = +502^\circ$ ($c = 1,66$, Chloroform). MS.: M^+ 268. $C_{20}H_{28}$ Ber. C 89,49 H 10,51% Gef. C 89,78 H 10,51%

Aus den vereinigten wässrigen Phasen wurden durch vorsichtiges Ansäuern (pH 3–4), Extraktion mit Methylenchlorid und Waschen, Trocknen und Eindampfen der organischen Phasen 692 mg roher kristalliner (–)-Dicarbonsäure-monomethylester V erhalten, die durch Umkristallisation aus Benzol/Hexan 665 mg (68%) schöne blassgelbe Nadeln, Smp. 162,5–164°, ergaben. In einem anderen Versuch wurde zur Nitrosamidumlagerung 14 Std. gekocht, wodurch sich die Ausbeute (84%) merklich besserte. $[\alpha]_{578}^{23,5} = -86,9^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23,5} = -103^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23,5} = -268^\circ$ ($c = 1,26$, Benzol). Das IR. (KBr) war deckungsgleich dem des racemischen Gemisches.

$C_{16}H_{13}NO_6$ Ber. C 60,95 H 4,16 N 4,44% Gef. C 61,20 H 4,24 N 4,36%

(+)-(aS)-6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (V). Die Herstellung erfolgte analog zu derjenigen des Enantiomeren. Zur Nitrosamidumlagerung wurde 11 Std. gekocht, die Neutralteile wurden nicht untersucht. Ausgehend von mg (+)-Dehydroabietylamin ($[\alpha]_{578}^{23,5} = +152^\circ$, $c = 6,01$, Benzol) erhielt man 183 mg (84%) der Verbindung, die zur Analyse nochmals aus Benzol/Hexan umkristallisiert und im Hochvakuum (145°/0,05 Torr) sublimiert wurde, Smp. 163,5–165°. $[\alpha]_{578}^{23,5} = +89,4^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23,5} = +107^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23,5} = +276^\circ$ ($c = 1,29$, Benzol).

$C_{16}H_{13}NO_6$ Ber. C 60,95 H 4,16 N 4,44% Gef. C 60,85 H 4,19 N 4,38%

(–)-(aR)-2'-Methyl-6'-nitro-6-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2-carbonsäure-methylester (VIa) 300 mg (0,952 mMol) des (–)-Dicarbonsäure-monomethylesters V $[\alpha]_{578}^{23,5} = -86,9^\circ$ ($c = 1,26$, Benzol), wurden mit Thionylchlorid zum Säurechlorid umgesetzt (vgl. S. 2604), das man in 5 ml Dioxan mit 600 mg (+)-(R)- α -Phenyläthylamin in 5 ml Dioxan und 200 mg Triäthylamin versetzte. Nach 20 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde zwischen Äther und 1N Salzsäure, 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie Wasser verteilt. Nach Eindampfen der getrockneten ätherischen Auszüge kristallisierte der Rückstand beim Anreiben. Zur Reinigung wurde er in wenig Benzol heiss gelöst und mit Hexan bis zum Auftreten einer schwachen Trübung versetzt. Beim Erkalten kristallisierten 308 mg lange farblose Nadeln, Smp. 107,5–108°, aus. Aus der Mutterlauge erhielt man nach mehrfacher Wiederholung derselben Operation noch 65 mg der reinen Substanz (Gesamtausbeute 94%). $[\alpha]_{578}^{23,5} = -152^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23,5} = -186^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23,5} = -572^\circ$ ($c = 1,75$, Benzol). NMR. ($CDCl_3$): δ 0,92 (d, $J = 7$, 2H), 2,06 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,98 (qi, $J = 7$, 1H), 6,50 (d, breit, $J = 8$, 1H), 7,0–8,2 (Sh, 11H).

$C_{24}H_{22}N_2O_5$ Ber. C 68,89 H 5,30 N 6,70% Gef. C 68,97 H 5,36 N 6,77%

Herstellung des Gemisches der diastereomeren (R)- α -Phenyläthylamide der 6-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (VIa, b) und ihre Trennung. Aus 314 mg (0,996 mMol) des racemischen Dicarbonsäure-monomethylesters V erhielt man auf analoge Art, wie oben für das (–)-Enantiomere beschrieben, 417 mg des öligen rohen Diastereomergemisches VIa, b, das zur Bestimmung der analytischen Daten mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Benzol/Äthylacetat 9:1) gereinigt, jedoch nicht getrennt wurde. Zur Analyse wurde eine Woche im Hochvakuum bei 50° getrocknet. $[\alpha]_{578}^{22} = +64,4^\circ$, $[\alpha]_{436}^{22} = +244^\circ$ ($c = 3,12$, Benzol).

$C_{24}H_{22}N_2O_5$ Ber. C 68,89 H 5,30 N 6,70% Gef. C 69,10 H 5,29 N 6,66%

Eine dünnschichtchromatographische Trennung des Gemisches VIa, b konnte mit mehreren Laufmitteln erreicht werden, z. B.: Benzol/Äthylacetat 4:1, Rf VIa 0,66, VIb 0,62. Im präparativen Maßstab verfuhr man folgendermassen: 60 mg des Gemisches wurden auf einer präparativen Dünnschichtplatte durch zweimaliges Entwickeln partiell aufgetrennt. Da nur eine Zone erkennbar war, wurde symmetrisch halbiert. Die so erhaltenen Fraktionen (35 mg a, 26 mg b) chromatographierte man gesondert nochmals wie oben angegeben, wodurch eine Trennung erreicht wurde. Man erhielt 23 mg des Amids VIa sowie 22 mg eines Öls, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Durch NMR.-Spektren wurde ermittelt, dass es etwa 97% des Diastereomeren VIb enthielt.

NMR. ($CDCl_3$) des (+)-(aS)-2'-Methyl-6'-nitro-6-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2-carbonsäure-methylesters (VIb): δ 1,36 (d, $J = 7$, 3H), 1,92 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,95 (qi, $J = 7$, 1H), 6,58 (d, breit, $J = 8$, 1H), 6,7–6,9 (Sh, 2H), 7,0–8,1 (Sh, 9H).

Bestimmung der optischen Reinheit der (+)-(S)-Methoxycarbonyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (V) mit $[\alpha]_{578}^{23,5} = +89,4^\circ$ ($c = 1,29$, Benzol). 31 mg des Dicarbonsäure-monomethylesters (+)-V wurden wie oben beschrieben mit (–)-(S)- α -Phenyläthylamin in den Amid-ester (+)-(aS, S)-VIa überführt. Das NMR.-Spektrum des Rohproduktes wurde registriert²⁾. Aufgrund der Signale im Gebiet δ 0,8–2,2 ppm liess sich die diastereomere Reinheit der Probe zu grösser als 99,5% abschätzen. Daraus folgte für die optische Reinheit des Dicarbonsäure-monomethylesters (+)-V mit der oben angegebenen spezifischen Drehung ein Wert von grösser als 99%.

(–)-(aR)-2'-Methyl-6'-nitro-6-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2-carbonsäure (VIIa). Eine Lösung von 200 mg (0,478 mMol) des Ester-amids VIa und 0,7 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung in 4,1 ml Methanol wurde 9 Std. zum Sieden erhitzt. Dann goss man sie in 60 ml 1 N Salzsäure, extrahierte 3mal mit je 50 ml Äther und dampfte die gewaschenen und getrockneten Auszüge ein. Man erhielt 195 mg eines kristallinen Rohproduktes, welches nach Umkristallisation aus Äthylacetat/Hexan 155 mg schwach gelber Nadeln, Smp. 230,5–231,5°, ergab. Aus der Mutterlauge gewann man noch 33 mg der reinen Substanz (Gesamtausbeute 97%). Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert (200°/0,001 Torr). $[\alpha]_{578}^{23,5} = -211^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23,5} = -254^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23,5} = -718^\circ$ ($c = 1,75$, Chloroform). NMR. (CDCl_3): δ 0,91 (*d*, $J = 7$, 3H), 1,99 (*s*, 3H), 4,96 (*qi*, $J = 7$, 1H), 5,60 (*s*, sehr breit, 1H), 6,46 (*d*, breit, $J = 8$, 1H), 7,0–7,9 (*Sh*, 10H), 8,13 (*dd*, $J_1 = 8$, $J_2 = 1,5$, 1H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. C 68,30 H 4,99 N 6,93% Gef. C 68,34 H 5,04 N 7,00%

Herstellung des Gemisches der diastereomeren 2'-Methyl-6'-nitro-6-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl-2-carbonsäuren (VIIa, b). Aus dem entsprechenden Diastereomerengemisch der Amid-ester VIa und VIb erhielt man auf die gleiche Art wie oben beschrieben ein kristallines Carbonsäuregemisch, welches nach Filtration der Lösung in Benzol/Eisessig 97:3 durch wenig Kieselgel und Sublimation im Hochvakuum (175°/0,001 Torr) analytisch rein war. Trotz zahlreicher Versuche gelang es nicht, das Diastereomerengemisch durch Chromatographie an Kieselgel aufzutrennen. Aus dem NMR. (CDCl_3) des Gemisches konnten die Signallagen der Verbindung (aS, R)-VIIb entnommen werden: δ 1,34 (*d*, $J = 7$, 3H), 1,86 (*s*, 3H), 4,92 (*qi*, $J = 7$, 1H), 6,59 (*d*, breit, $J = 8$, 1H), 6,7–6,9 (*Sh*, 2H), 7,0–8,2 (*Sh*).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ Ber. C 68,30 H 4,99 N 6,93% Gef. C 68,12 H 4,98 N 7,10%

(as)- und (ar)-2-Methyl-6-nitro-2'-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-6'-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl (VIIIa, VIIIb). 20,2 mg (0,050 mMol) diastereomer einheitliche Amid-carbonsäure (–)-(aR, R)-VIIa, 22 mg (0,068 mMol) Di-*p*-nitrophenylsulfid, 0,18 ml Äthylacetat und 0,02 ml Pyridin wurden 18,5 Std. auf 51° erwärmt. Zur Aufarbeitung verteilte man die zitronengelbe Lösung zwischen Benzol/Äther 1:1 und 1 N Salzsäure, Wasser sowie 0,1 N Natriumhydroxid-Lösung (4mal, je 30 ml). Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhielt man 32 mg rohen kristallinen *p*-Nitrophenylester (im Dünnschichtchromatogramm, Benzol/Äthylacetat 4:1, ein Fleck, R_f 0,55), der ohne weitere Reinigung mit 0,3 ml trockenem Dioxan, 0,05 ml (–)-(S)- α -Phenyläthylamin und 0,04 ml Triäthylamin 3,5 Std. auf 120° erhitzt wurde. Zur Isolierung der neutralen Anteile verteilte man darauf zwischen Benzol/Äther 1:1 und 1 N Salzsäure, Wasser sowie 1 N Natriumhydroxid-Lösung. Die gewaschene und getrocknete organische Phase wurde eingedampft und eine ätherische Lösung des Rückstandes durch wenig Kieselgel filtriert. Man erhielt 28 mg eines gelb gefärbten Öls, welches beim Anreiben kristallisierte. Durch dreimalige Umkristallisation aus Benzol/Hexan gewann man 21,5 mg des reinen Bis- α -phenyläthylamids VIIIa, feine farblose Nadeln, Smp. 152–152,5°. Aus der Mutterlauge erhielt man nach präparativer Dünnschichtchromatographie und Umkristallisation weitere 2 mg der reinen Substanz (Gesamtausbeute: 93%).

Ausgehend von 41,0 mg (0,101 mMol) des 1:1-Gemisches der diastereomeren α -Phenyläthylamid-carbonsäuren VIIa und b erhielt man auf analoge Art wie oben beschrieben 60 mg rohes kristallines Gemisch der diastereomeren *p*-Nitrophenylester (im Dünnschichtchromatogramm, Benzol/Äthylacetat 4:1, zwei Flecken gleicher Intensität, R_f 0,55 und 0,49), welches mit (–)-(S)- α -Phenyläthylamin zum Gemisch der diastereomeren Bis- α -phenyläthylamide VIIIa und b umgesetzt wurde. Es resultierten 57,5 mg eines Öls, welches im Dünnschichtchromatogramm (Benzol/

²⁾ Zum Vergleich wurde das NMR. einer Probe, welche aus 96% (–)-VIa und 4% (+)-VIb bestand, aufgenommen. Die Signale der im Überschuss vorhandenen Komponente zeigten keine Veränderung der chemischen Verschiebung gegenüber den oben angegebenen Werten.

Äthylacetat 6:4) zwei Flecken aufwies, Rf VIIIa 0,54, b 0,45. Die Trennung der Diastereomeren gelang durch präparative Dünnschichtchromatographie auf zwei Platten, welche je zweimal mit Benzol/Äthylacetat 7:3 entwickelt wurden. Aus der oberen Zone erhielt man nach Umkristallisation der eluierten Substanz 24 mg (93%) VIIIa. Aus der unteren Zone wurden 25,5 mg VIIIb eluiert. Durch dreimalige Umkristallisation aus Benzol/Hexan sowie analoge Aufarbeitung der Mutterlaugen gewann man 24,5 mg (95%) der reinen Substanz, kompakte blassgelbe Kristalle, Smp. 180,5–181°.

(as)-2-Methyl-6-nitro-2'-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-6'-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl (VIIIa), Smp. 152–152,5°. IR. (KBr): Banden u. a. bei 3370 (m), 3290 (m), 1655 (s), 1525 (s), 1355 (m), 700 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 1,14 (d, $J = 7$, 6H), 2,09 (s, 3H), 4,96 (qi, $J = 7$, 2H), 6,30 (d, breit, $J = 8$, 2H), 7,0–7,9 (Sh, 16H). UV. (Feinsprit): Ein Bandenzug ohne Extrema, Beginn bei ca. 350 nm. MS.: M^+ 507, bis auf geringfügige Intensitätsdifferenzen gleich dem des diastereomeren VIIIb.

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ Ber. C 73,35 H 5,76 N 8,28% Gef. C 73,63 H 5,94 N 8,14%

(ar)-2-Methyl-6-nitro-2'-(R)- α -phenyläthylcarbamoyl-6'-(S)- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl (VIIIb), Smp. 180,5–181°. IR. (KBr): Banden u. a. bei 3350 (m), 3310 (m), aufgesp. B. 1660/1650 (s), 1530 (s), 1355 (m), 700 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 1,32 (d, $J = 7$, 6H), 1,98 (s, 3H), 4,91 (qi, $J = 7$, 2H), 6,23 (d, breit, $J = 8$, 2H), 6,8–7,1 (Sh, 4H), 7,1–7,7 (Sh, 12H). UV. (Feinsprit): gleich dem des diastereomeren VIIIa. MS.: M^+ 507.

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ Ber. C 73,35 H 5,76 N 8,28% Gef. C 73,45 H 5,94 N 8,29%

(+)-(R,R)-2-Methyl-6-nitro-2',6'-di- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl (VIIIc). Eine Lösung von 60 mg (0,200 mMol) der Dicarbonsäure IV in 0,5 ml Thionylchlorid wurde 1,5 Std. zum Sieden erhitzt und dann eingedampft. Den öligen Rückstand löste man in 3 ml trockenem Dioxan, fügte je 200 mg (+)-(R)- α -Phenyl-äthylamin sowie Triäthylamin hinzu und liess über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Zur Aufarbeitung verteilte man zwischen Äthylacetat und Wasser, 1N Salzsäure sowie 1N Natriumhydroxid-Lösung. Aus der gewaschenen und getrockneten organischen Phase erhielt man nach Eindampfen 102 mg eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Öls, welches durch Animpfen mit dem racemischen Bis- α -phenyläthylamid VIIIc (s. u.) zur Kristallisation gebracht werden konnte. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Äthylacetat/Hexan erhielt man 93 mg (92%) blassgelbe Nadeln, Smp. 136–137°. $[\alpha]_{578}^{23} = +147^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = +177^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = +491^\circ$ ($c = 2,52$, Benzol).

(-)-(S,S)-2-Methyl-6-nitro-2',6'-di- α -phenyläthylcarbamoyl-biphenyl (VIIIc) wurde aus der Dicarbonsäure IV und (-)-(S)- α -Phenyläthylamin hergestellt, Smp. 137–138°. $[\alpha]_{578}^{23} = -146^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = -176^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = -487^\circ$ ($c = 2,50$, Benzol). IR. (KBr): Banden u. a. bei 3350 (m), 3310 (m), 1655 (s), 1525 (s), aufgesp. B. 1340/1355 (m), 700 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 1,17 (d, $J = 7$, 3H), 1,35 (d, $J = 7$, 3H), 2,01 (s, 3H), 4,92 (qi, $J = 7$, 1H), 4,96 (qi, $J = 7$, 1H), 6,10 (d, breit, $J = 8$, 1H), 6,40 (d, breit, $J = 8$, 1H), 6,8–7,0 (Sh, 2H), 7,0–7,8 (Sh, 14H). UV. (Feinsprit): Gleich dem des diastereomeren VIIIa.

$\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ Ber. C 73,35 H 5,76 N 8,28% Gef. C 73,42 H 5,85 N 8,28%

Das racemische Bis- α -phenyläthylamid der Dicarbonsäure IV wurde durch Zusammengeben der Enantiomeren (+)- und (-)-VIIIc hergestellt. Nach zwei Umkristallisationen aus Äthylacetat/Hexan erhielt man blassgelbe, zu Blättchen zusammengewachsene Nadeln, Smp. 167–168°. IR. (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} .

6-Hydroxymethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (IX). Ein Gemisch aus 360 mg (1,14 mMol) des Dicarbonsäuremonomethylesters V, 382 mg (3,44 mMol) feinstgepulvertem wasserfreiem Calciumchlorid, 227 mg (6,00 mMol) Natriumborhydrid und 9 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren 34,5 Std. am Rückfluss gekocht. Man fügte darauf 3 ml Wasser sowie 8 ml 1N Salzsäure hinzu, rührte, bis zwei völlig klare Phasen vorlagen, und extrahierte nach Zugabe von 50 ml Äther 2mal mit je 50 ml 1N Salzsäure. Den Rückstand nach Eindampfen der gewaschenen und getrockneten Ätherphase, 326 mg eines gelben Öls, verteilte man zwischen 30 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 3mal je 30 ml Chloroform. Die organische Phase ergab nach Waschen, Trocknen und Eindampfen 39 mg ölige neutrale Anteile. Durch eine präparative Dünnschichtchromatographie, wobei 4mal mit Chloroform/Äthylacetat 85:15 entwickelt wurde, gelang

ihre Auftrennung in 7 Zonen, von denen nur die stärkste (die zweite unterhalb der Front) mit Äther eluiert wurde. Man erhielt 27 mg (9%) 2,6-Dihydroxymethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl (s.u.); aus Benzol/Hexan kristallisierten 24 mg gebogene Nadeln, Smp. 127,5–129°.

Die sauren Reaktionsprodukte wurden aus der wässrigen Phase durch Ansäuern (pH 1), Extraktion mit 3mal je 50 ml Äther und Waschen, Trocknen und Eindampfen der Auszüge isoliert. Man erhielt 285 mg Rohprodukt, welches, aus 20 ml Toluol umkristallisiert, 236,5 mg (72%) blassgelbe Blättchen ergab, Smp. 177,5–179°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert (140°/0,005 Torr). IR. (KBr): Banden u.a. bei 1700 (s), 1520 (s), 1360 (m) cm^{-1} , nicht signifikant verschieden von dem des (–)-Enantiomeren (s.u.). NMR. (CDCl_3): δ 1,89 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 5,96 (s, breit, 2H), 7,3–8,2 (Sh, 6H). MS.: 269 ($M^+ - 18$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ 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 (IX). 601 mg (1,91 mMol) des (+)-Dicarbonsäuremonomethylesters V ($[\alpha]_{578}^{24} = +87,1^\circ$, $c = 1,26$, Benzol) wurden analog zur racemischen Verbindung mit Calciumborhydrid während 36 Std. reduziert. Aus den neutralen Anteilen (107 mg) isolierte man 45,5 mg (9%) 2,6-Dihydroxymethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl. Der saure Anteil, 467 mg, enthielt noch relativ viel Edukt. Man entfernte zunächst gefärbte Verunreinigungen mittels Filtration der Lösung in Chloroform/Eisessig 97:3 durch wenig Kieselgel und chromatographierte dann an 20 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat/Eisessig 50:50:3 als Elutionsmittel (Fraktionen von 10 ml). Die Fraktion 3 enthielt 114 mg des Eduktes, die Fraktion 4 168 mg eines Gemisches aus Edukt und Produkt. Reines Produkt, 135 mg, befand sich in den Fraktionen 5–7. Fraktion 4 wurde aus Benzol umkristallisiert und die Mutterlauge durch präparative Dünnschichtchromatographie aufgearbeitet. Die so gewonnene chromatographisch reine (–)-Hydroxymethyl-carbonsäure IX vereinigte man mit den Fraktionen 5–7 und kristallisierte aus 32 ml Wasser um: 205 mg klare blassgelbe Nadeln, Smp. 158–159,5°. Aus der Mutterlauge erhielt man auf analoge Art weitere 38 mg der reinen Substanz (insgesamt 44,5%). Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert (145°/0,01 Torr), 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. (KBr): Nicht signifikant verschieden von dem der racemischen Verbindung.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ Ber. C 62,71 H 4,56 N 4,88% Gef. C 62,84 H 4,58 N 5,06%

Der aus der Mutterlauge von Fraktion 4 gewonnene Anteil des (+)-Dicarbonsäure-monomethylesters V wurde mit Fraktion 3 vereinigt. Nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser und Benzol/Hexan erhielt man 98 mg (16%) der reinen Substanz, Smp. 163–164,5°.

2,6-Dihydroxymethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl. Ein Gemisch aus 165 mg (0,500 mMol) des Dicarbonsäure-dimethylesters III, 382 mg (3,44 mMol) wasserfreiem Calciumchlorid, 227 mg (6,00 mMol) Natriumborhydrid und 6 ml Tetrahydrofuran wurde 48 Std. zum Sieden erhitzt. Darauf wurde wie bei der Herstellung der Hydroxymethyl-carbonsäure IX beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt 112 mg einer kristallinen neutralen Substanz. Zur Entfernung gelbgrüner Verunreinigungen wurde an 15 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat 1:1 als Elutionsmittel chromatographiert (Fraktionen von 10 ml). Die Fraktionen 6–7 enthielten 69 mg chromatographisch einheitliches Produkt. Aus Benzol/Hexan kristallisierten 66 mg schwach gelber gebogener Nadeln, Smp. 127°. Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert (115°/0,01 Torr), Smp. 128–129°. IR. (KBr): Banden u.a. bei 3330 (s, breit), 1605 (w), 1520 (s), 1350 (s), 1070 (m) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 1,76 (s, breit, 2H) verschwand bei Zugabe von D_2O , 1,95 (s, 3H), 4,26 (s, 4H), 7,3–7,6 (Sh, 5H), 7,78 (dd, $J_1 = 7$, $J_2 = 2$, 1H). MS.: $M^+ 273$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 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 (X). Eine Lösung von 90,7 mg (0,316 mMol) der Hydroxymethyl-carbonsäure IX in 5 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wurde 1 Std. zum Sieden erhitzt. Danach liess man noch einige Std. bei Raumtemperatur stehen, um die Abscheidung des kristallinen Produktes, welche schon in der Wärme eingesetzt hatte, vollständig werden zu lassen. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen ergab eine Umkristallisation aus Äthylacetat/Hexan 99 mg gelblicher Schuppen, Smp. 183–184°. Aus der eingeeengten Mutterlauge erhielt man noch 4,5 mg des Produktes (Gesamtausbeute: 93,5%). IR. (KBr): Banden u.a. bei 1690 (s), 1525 (s), 1365 (m), 1280 (m) cm^{-1} , verschieden von dem des (+)-Enantiomeren. NMR. (CDCl_3): δ 1,98 (s, 3H), AB 4,02, 4,10 ($J = 10,5$, 2H), 7,2–7,6 (Sh, 3H), 7,74 (dd, $J_1 = 7,7$,

$J_2 = 1,4, 1\text{H}$), 7,93 (*dd*, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 2,2, 1\text{H}$), 8,04 (*dd*, $J_1 = 7,7$, $J_2 = 1,5, 1\text{H}$), 8,95 (*s*, breit, 1H). MS.: $M^+ 350$. $pK_{\text{MCS}}^{\text{H}}$: 6,68 (Äqu.-Gew.: Ber. 350, gef. 344).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$	Ber. C 51,45	H 3,45	N 4,00	Br 22,82%
	Gef. „ 51,49	„ 3,54	„ 4,08	„ 22,60%

(+)-(S)-6-Brommethyl-2'-methyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (X). Analog zur Herstellung der racemischen Verbindung setzte man 182 mg (0,634 mMol) der (-)-Hydroxymethyl-carbonsäure IX mit Bromwasserstoffsäure um. Das Rohprodukt, 219 mg, wurde durch Umkristallisation aus Äthylacetat/Hexan gereinigt. Man erhielt 208 mg (94%) gelbliche Nadeln, Smp. 162,5–163,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +48,6^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57,5^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +150^\circ$ ($c = 1,39$, Chloroform). IR. (KBr): Banden u. a. bei 1695 (*s*), 1530 (*s*), 1350 (*m*), 1280 (*m*) cm^{-1} , verschieden von dem der racemischen Verbindung.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$	Ber. C 51,45	H 3,45	N 4,00	Br 22,82%
	Gef. „ 51,26	„ 3,50	„ 4,02	„ 22,61%

6,2'-Dimethyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (XI). 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) der Brommethyl-carbonsäure X und erhitze unter gutem Rühren 13,5 Std. zum Sieden. Im Verlaufe der Reaktion fiel ein weisser Niederschlag aus und am Ende lag eine breiige Mischung vor. Zur Aufarbeitung setzte man nacheinander je 1 ml Wasser sowie 1 N Salzsäure hinzu, rührte bis zum Vorliegen völlig klarer Phasen und verteilte zwischen Äther und 0,5 N Natriumhydroxid-Lösung. Aus der organischen Phase wurden nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen 9,7 mg neutrale Produkte erhalten. Das IR. (Chloroform) wies keine Carbonyl-, wohl aber Nitro- und Hydroxylbanden auf. Vermutlich handelt es sich hauptsächlich um 2-Hydroxymethyl-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl. Die Reinigung der Verbindung gelang nicht.

Zur Isolierung der sauren Reaktionsprodukte wurde die wässrige Phase mit Salzsäure versetzt und mit Äther extrahiert. Der ätherische Auszug wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand (25 mg, kristallin) reinigte man durch präparative Dünnschichtchromatographie (Benzol/Äthylacetat/Eisessig 50:50:3, Rf XI 0,67). Nach Elution der stärksten Zone mit Chloroform/Eisessig 97:3 resultierten 24,5 mg nahezu farblos Kristalle. Durch einmalige Umkristallisation aus Benzol/Hexan und Hochvakuumsublimation (130°/0,001 Torr) erhielt man 16,1 mg (42%) des reinen Produktes, Smp. 170,5–171,5°. Zur Analyse wurde nochmals umkristallisiert und sublimiert, Smp. 171,5–173°. IR. (KBr): Banden u. a. bei 1685 (*s*), 1520 (*s*), 1345 (*s*), 1295 (*s*) mit Schulter 1275 (*s*) cm^{-1} . NMR. (CDCl_3): δ 1,89 (*s*, 3H), 1,92 (*s*, 3H), 7,2–7,6 (*Sh*, 4H), 7,8–8,0 (*Sh*, 2H), 8,8–9,9 (*s*, 1H). MS.: $M^+ 271$. $pK_{\text{MCS}}^{\text{H}}$: 7,11 (Äqu.-Gew.: Ber. 271, gef. 270).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	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 (XI). 188 mg (0,537 mMol) der (+)-Brommethyl-carbonsäure X wurden analog zur racemischen Verbindung reduziert (245 mg Natriumborhydrid, 500 mg Calciumchlorid, 11 ml Tetrahydrofuran, 11 Std.). Man isolierte 30,5 mg neutrale und 99,5 mg rohe saure Anteile. Letztere wurden aus Benzol/Hexan umkristallisiert, im Hochvakuum sublimiert und nochmals umkristallisiert: 69 mg (47,5%) blassgelber farnkrautähnlicher Kristalle, Smp. 189–190°. Zur Analyse wurde noch 2mal umkristallisiert und sublimiert. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -48,4^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -58,1^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -172^\circ$ ($c = 0,800$, Chloroform). IR. (KBr): Banden u. a. bei 1690 (*s*), 1525 (*s*), 1350 (*s*), aufgespalten 1290/1270 (*s*) cm^{-1} , verschieden von dem der racemischen Verbindung.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	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 (XII). 11,6 mg (0,0428 mMol) 6,2'-Dimethyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (XI) wurden in 0,15 ml konz. Schwefelsäure gelöst und bei 40° (Badtemperatur) mit 23 mg (0,35 mMol) feinstgepulvertem Natriumazid versetzt. Man liess das Gemisch 1,5 Std. bei derselben Temperatur, verdünnte darauf mit 3 ml Wasser (klare, farblose Lösung) und fällte das Reaktionsprodukt mit 10proz. Kaliumhydroxid-Lösung aus. Nach Abzentrifugieren, Waschen und Trocknen des Niederschlags erhielt man 9,2 mg (89%) eines zitronengelben mikrokristallinen Pulvers, Smp. 124–125° [22].

(+)-(R)-2-Amino-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl (XII). 27,7 mg (0,102 mMol) (-)-(R)-6,2'-Dimethyl-6'-nitro-biphenyl-2-carbonsäure (XI) wurden in derselben Weise wie die racemische

Verbindung abgebaut. Die Isolierung des Produktes erfolgte jedoch, anders als dort beschrieben, durch Extraktion mit Äther. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen der Ätherphase erhielt man 24,5 mg (99%). Eine Umkristallisation aus Äthanol/Wasser ergab 19 mg gelber Blättchen, Smp. 107,8–108,2°. Aus der Mutterlauge gewann man weitere 3,5 mg der reinen Substanz. $[\alpha]_{578}^{25} = +79,0^\circ$, $[\alpha]_{546}^{25} = +96,2^\circ$, $[\alpha]_{436}^{25} = +283^\circ$ ($c = 0,145$, Äthanol). (Die optische Drehung ist praktisch unabhängig von der Konzentration.) Die Substanz wurde mit optisch reinem (+)-(R)-2-Amino-6,2'-dimethyl-6'-nitro-biphenyl [14] verglichen, welches von Herrn Prof. Dr. K. Mislow, Princeton, zur Verfügung gestellt worden war. Man fand volle Übereinstimmung in Mischsmp., MS. und Dünnschichtchromatogrammen.

Die Spektren und pK_{MCS}^* -Werte wurden in unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Prof. W. Simon) aufgenommen. Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog, *Angew. Chem.* 78, 413 (1966).
 - [2] V. Prelog & G. Helmchen, *Helv.* 55, 2581 (1972).
 - [3] V. Prelog, *Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc.* 71 B, 108 (1968).
 - [4] V. Prelog, *Chem. in Britain* 4, 382 (1968).
 - [5] V. Prelog, 21st Organic Chemistry Symposium of the American Chemical Society, Salt Lake City, Utah, 1969, Abstracts p. 82–84.
 - [6] D. Kost & M. Raban, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 2533 (1972).
 - [7] K. Mislow, *Angew. Chem.* 70, 683 (1958).
 - [8] P. E. Fanta, *Chem. Reviews* 64, 613 (1964).
 - [9] B. Sjöberg & S. Sjöberg, *Arkiv Kemi* 22, 447 (1964).
 - [10] W. J. Gottstein & L. C. Cheney, *J. org. Chemistry* 30, 2072 (1965).
 - [11] E. H. White, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 6008, 6011, 6014 (1955).
 - [12] M. Raban & K. Mislow, *Topics in Stereochemistry* 2, 199 (1967).
 - [13] G. Haas & V. Prelog, *Helv.* 52, 1202 (1969).
 - [14] J. T. Melillo & K. Mislow, *J. org. Chemistry* 30, 2149 (1965).
 - [15] A. Hajos, *Komplexe Hydride und ihre Anwendung in der organischen Chemie*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966.
 - [16] L. V. Dvorken, R. Bruce Smyth & K. Mislow, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 491 (1958).
 - [17] F. A. McGinn, A. K. Lazarus, M. Siegel, J. E. Ricci & K. Mislow, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 479 (1958).
 - [18] B. Iselin, W. Rittel, P. Sieber & R. Schwyzler, *Helv.* 40, 373 (1957).
 - [19] C. W. James, J. Kenner & W. V. Stubbings, *J. chem. Soc.* 117, 774 (1920).
 - [20] R. B. Carlin & G. E. Foltz, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 1997 (1956).
 - [21] F. Mayer, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 44, 2298 (1911).
 - [22] H. Sako, *Bull. chem. Soc. Japan* 9, 393 (1934).
-