

Zur Synthese von Tiliacora-Alkaloiden, 2.Mitt.¹⁾:

Darstellung des unsymmetrischen Biphenyl-Schwanzteils

Peter Pachaly* und Michael Schäfer

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 24. Oktober 1988

Die Biphenyl-Derivate S-1 und S-3 werden aus den Phenylelessigsäureestern 3, 4 und 5 durch gemischte *Ullmann*-Reaktion erhalten. Aufgrund der selektiv abspaltbaren Carboxy-Schutzgruppen eignen sich S-1 und S-3 zur konstitutionsselektiven Verknüpfung mit dem früher beschriebenen unsymmetrischen Dibenzo-1,4-dioxin-Derivat K¹⁾.

On the Synthesis of Tiliacora Alkaloids, II:

Synthesis of the Asymmetrical Biphenyl Derivative

The biphenyl derivatives S-1 and S-3 were obtained by mixed *Ullmann* reaction of the phenylacetic esters 3, 4 and 5. Because they contain selectively removable protective groups for the carboxyl functions, S-1 and S-3 are proper intermediates for the constitution selective reaction with the former described asymmetrical dibenzo-1,4-dioxin derivative K¹⁾.

Die konstitutionsselektive Synthese der Tiliacora-Alkaloide 1a - 1d der vorstehenden Mitt. I¹⁾ erfordert das unsymmetrische Biphenyl-Derivat S, dessen Säure-Schutzgruppen C und D selektiv abspaltbar sein müssen, um die selektive Verknüpfung mit dem früher beschriebenen¹⁾ Dibenzo-1,4-dioxin-Kopfteil K zu ermöglichen. Allgemein kann S aus unterschiedlich geschützten Phenylelessigsäure-Derivaten durch gemischte *Ullmann*-Reaktion dargestellt werden (Abb.1).

Synthese der Phenylelessigsäureester 2 - 5

Zunächst wurden die unterschiedlich geschützten Phenylelessigsäureester 2 - 5 dargestellt, die anschließend durch *Ullmann*-Reaktion zu unsymmetrisch substituierten Biphenyl-Derivaten umgesetzt wurden. 2b und 3 erhält man durch Iodierung der 4-Methoxyphenylelessigsäure (2a) und des entspr. Methylesters 3a nach Papa et al.²⁾ mit Iodmonochlorid in Essigsäure (Abb. 2). Zur Darstellung von 2 wurde außerdem die freie Säure 2b mit Isobuten in saurer Lösung zum tert.-Butylester umgesetzt. 4 entsteht durch Bromierung der 4-Hydroxyphenylelessigsäure (4a) und nachfolgender Blockierung der Carboxy- und Phenol-Funktion als Benzylester und Benzylether in einem Reaktionsschritt. 5 erhält man aus 3-Brombenzylcyanid (5a) durch Nitrierung zu 5b, Hydrolyse zur Carbonsäure 5c und anschließende Veresterung der Säure-Funktion mit Isobuten. Dabei lieferte

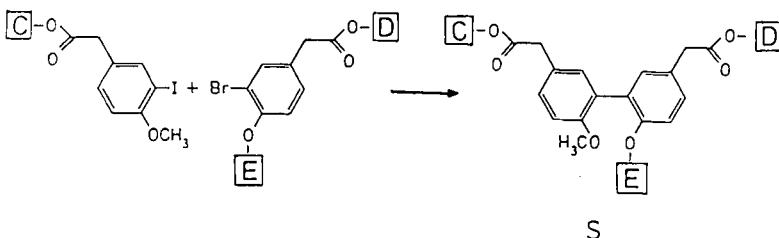
die Nitrierung ein 2:1-Gemisch der beiden Konstitutionsisomere 5b und 5b', die nach sc Trennung eindeutig zugeordnet werden können.

So zeigt das Hauptprodukt 5b nach Hydrolyse zur entspr. Carbonsäure 5c einen Schmelzpunkt von 116-118 °C, der mit dem in der Lit. angegebenen Schmelzpunkt für 3-Brom-4-nitrophenylelessigsäure übereinstimmt³⁾. Dagegen zeigt das Nebenprodukt 5b' nach Hydrolyse zu 5c' einen deutlich höheren Schmelzpunkt bei 166-168 °C. Die ¹H-NMR- und die UV-Spektren von 5b und 5b' bestätigen diese Zuordnung.

Synthese der Schwanzteile S-1 und S-3 durch Ullmann-Reaktion

Im Gegensatz zur früher beschriebenen *Ullmann*-Reaktion von Arylhalogeniden mit Phenolen¹⁾ handelt es sich bei der gleichnamigen Reaktion von Arylhalogeniden mit sich selbst um eine Redox-Reaktion, in der das Arylhalogenid reduziert und das elementare Kupfer oxidiert wird. Systematische Untersuchungen zu diesem Typ der *Ullmann*-Reaktion gibt es von Fanta^{4,5)} und Goshav⁶⁾.

Obwohl nach Lantos⁷⁾ benzyloxy-substituierte Arylhalogenide keine *Ullmann*-Reaktion eingehen, gelang uns diese Reaktion mit dem benzyloxy-substituierten Phenylelessigsäure-Derivat 4 (Abb. 3). Zunächst versuchten wir die Umsetzung von 3 mit 4 zum Biphenyl-Derivat S-1 mit Kupferpulver bei 150 °C in Dimethylformamid unter N₂, anschließend bei 200-260 °C in Diphenylether und zuletzt bei 340 °C in

Abb. 1: Synthese des Schwanzteils S durch *Ullmann*-Reaktion

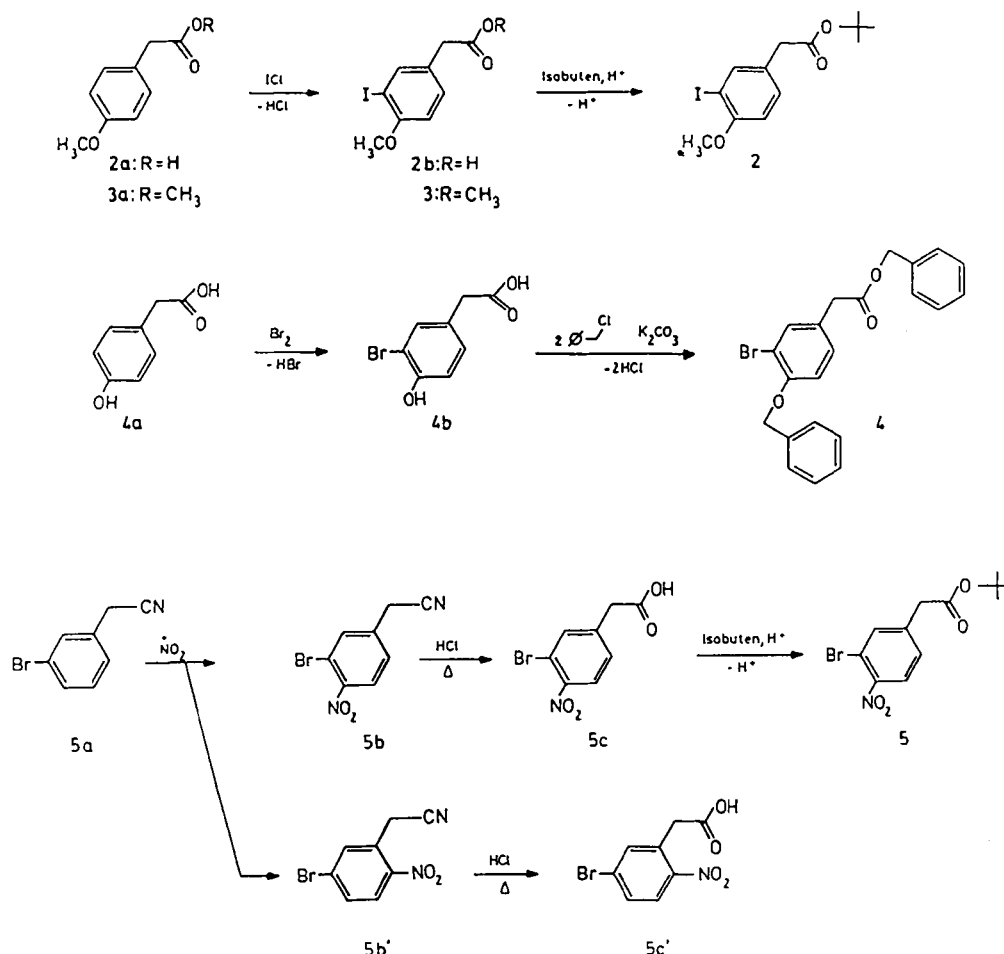


Abb. 2: Synthese der Phenyllessigsäureester 2 - 5

Anthracen. Dabei reagierte lediglich die reaktivere Komponente 3 mit sich selbst zum symmetrisch substituierten Biphenyl-Derivat S-1sym, jedoch nicht mit der reaktionsträgeren Komponente 4 zum gewünschten unsymmetrischen Produkt S-1. Erst durch Aktivierung des Kupferpulvers nach Lewin⁸) entstand in Diphenylether bei 260 °C zu 13% das gewünschte Produkt S-1. Um dieses in möglichst hoher Ausbeute zu erhalten, legten wir die reaktionsträgere Komponente 4 im Überschuß vor und gaben hierzu die reaktivere Komponente 3 mehrmals in kleinen Anteilen, sobald sich diese fast vollständig umgesetzt hatte.

Obwohl S-1 bereits alle im Synthesepan¹⁾ geforderten Eigenschaften als Schwanzteil erfüllt (unterschiedliche Substitution beider Aromaten; Möglichkeit zur selektiven Abspaltung einer der beiden Carboxy-Schutzgruppen), versuchten wir zusätzlich die Synthese des Schwanzteils S-2 durch Ullmann-Reaktion von 2 mit 4 (Abb. 4). S-2 wäre präparativ noch vielseitiger anwendbar, weil hieraus beide Carboxy-Schutzgruppen selektiv voneinander abgespalten werden könnten, während in S-1 nur eine Schutzgruppe (der Benzylester) gegenüber der anderen Schutzgruppe (dem Methyl ester) selektiv abspaltbar ist. Die Umsetzung gelang jedoch nicht, vermutlich weil einerseits 4 wegen der sterischen Hinderung durch den Benzyl-Rest zu reaktionsträge ist (z.B. bei 150 °C in DMF) und andererseits 2 bei höheren Temp. zersetzt wird (z.B. bei 200-260 °C in Diphenylether).

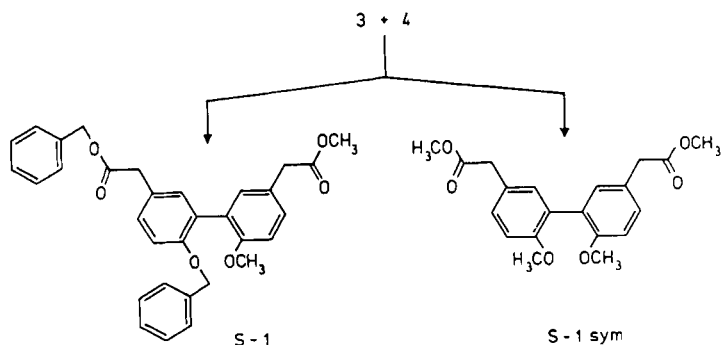


Abb. 3: Synthese der Verbindungen S-1 und S-1sym durch Ullmann-Reaktion

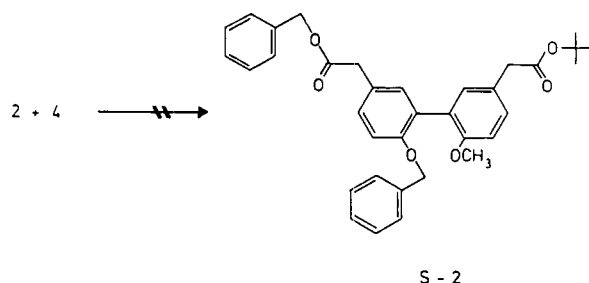


Abb. 4: Syntheseversuch der Verbindung S-2 durch Ullmann-Reaktion

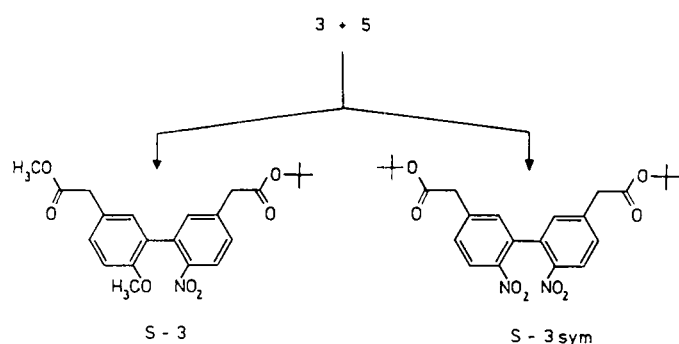


Abb. 5: Synthese der Verbindungen S-3 und S-3sym durch Ullmann-Reaktion

Da nach *Fanta*^{4,5)} die Ullmann-Reaktion in besonders hohen Ausbeuten mit nitro-substituierten Arylhalogeniden gelingt, führten wir als weitere Alternative die Umsetzung von 3 mit 5 zum Biphenyl-Derivat S-3 durch (Abb. 5). Dabei ließ sich auch hier eine Aktivierung des Arylhalogenids 5 durch die Nitro-Gruppe beobachten, da die Umsetzung von 3 mit 5 bereits bei 150°C gelingt, die Umsetzung von 3 mit dem nicht nitrierten Arylhalogenid 4 dagegen erst bei 260 °C. Allerdings ist 5 bereits so reaktiv, daß es überwiegend mit sich selbst zum symmetrischen Produkt S-3sym reagiert. Wider Erwarten war deshalb die Ausbeute von S-3 nicht höher als die von S-1. Da außerdem im weiteren Syntheseverlauf die Nitro-Gruppe in S-3 durch verlustreiche Reaktionen gegen eine Hydroxy-Gruppe ausgetauscht werden müßte, erscheint insgesamt die Synthese des Schwanzteils S-1 aus 3 und 4 am günstigsten.

Erwartungsgemäß entspricht die Anzahl der Signale in den ¹H-NMR-Spektren von S-1 und S-3 der Summe der Signale ihrer jeweiligen Ausgangsverbindungen 3 und 4 (für S-1) bzw. 3 und 5 (für S-3), da die Ausgangsstoffe - formal betrachtet - im ¹H-NMR-Spektrum je eine Molekül-Hälfte von S-1 bzw. S-3 darstellen. Insbesondere sei hierbei auf die charakteristischen Signale der Phenol- und Carboxy-Schutzgruppen in S-1 und S-3 hingewiesen, die beweisend sind für die unsymmetrische Substitution beider Biphenyl-Derivate. So erscheinen für S-1 die Methylester- und die

Methoxy-Gruppe der einen Molekül-Hälfte (entstanden aus 3) als Singulets bei 3.69 bzw. 3.72 ppm, sowie die Benzylester- und die Benzylether-Gruppe der anderen Molekül-Hälfte (entstanden aus 4) als Multipllett bei 7.27-7.37 ppm. Ebenso erscheinen für S-3 die Methylester- und die Methoxy-Gruppe des einen Biphenyl-Teils (entstanden aus 3) als Singulets bei 3.68 bzw. 3.71 ppm, sowie die tert.-Butylester-Struktur des anderen Biphenyl-Teils (entstanden aus 5) als Singulett bei 1.45 ppm.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit durch Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Allgem. Angaben: Schmelzpunkte nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Abteilung Mikroanalyse, Chemisches Institut der Universität Bonn. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 298. – UV-Spektren: Perkin-Elmer 550 S. – ¹H-NMR-Spektren: Varian-Spektrometer EM 360A (60 MHz) und XL 300 (300 MHz), Bruker-Spektrometer WH 90 (90 MHz). – ¹³C-NMR-Spektren: Varian-Spektrometer XL-300 (300 MHz). – Massenspektren: Massenspektrometer MS 50, Fa. Kratos.

3-Iod-4-methoxy-phenyllessigsäure-methylester(3)

Zu einer Lösung von 21.6 g (0.12 mol) 4-Methoxy-phenyllessigsäuremethylester in 120 ml Essigsäure wird eine Lösung von 19.5 g (0.12 mol) Iodmonochlorid in 30 ml Essigsäure unter Rühren bei 90-100°C innerhalb

20 Minuten getropft. Anschließend wird 3 h bei gleicher Temp. gerührt. Nach dem Abkühlen wird das tiefrote Reaktionsgemisch mit konz. wäßriger Natriumhydrogensulfid-Lösung bis zur Gelbfärbung versetzt, wobei nicht umgesetztes Halogen reduziert wird. Anschließend verdünnt man mit 600 ml Wasser, schüttelt das Produkt mit Ether aus, wäscht die Etherphase mehrmals mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Eindampfen des Ethers verbleibt ein hellrotes Öl, welches durch Destillation gereinigt wird. Ausb. 20.2 g (55%), Siedcp. 124 °C (0.05 Torr), gelbliches Öl. - IR (KBr): 2950 (CH aliph.); 1740 (CO); 1490; 1250; 1150; 1050; 1020; 815 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 (d, J=2 Hz, 1 H arom.), 7.25 (dd; J=9/2 Hz, 1H arom.), 6.76 (d; J=9 Hz, 1H arom.), 3.85 (s; 3H, OCH₃), 3.66 (s; 3H, COOCH₃), 3.51 (s; 2H, CH₂).

3-Brom-4-hydroxy-phenyllessigsäure (4b)

Zu einer Lösung von 10 g (0.065 mol) 4-Hydroxy-phenyllessigsäure in 50 ml Essigsäure werden 4 ml Brom (0.078 mol) in 15 ml Essigsäure innerhalb 20 min bei 100°C zugetropft; anschließend wird 3 h bei Siedetemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 70 °C i.Vak. eingedampft und der nach dem Abkühlen erstarrte Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 12.2 g (80%), hellbraune Kristalle, Schmp. 102 °C. - IR (KBr): 3480 (OH); 1700 (CO); 1610; 1500; 1400; 1300; 1250; 1200; 1040; 900; 800 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, D₆-DMSO): δ (ppm) = >10 (schwach, breit; austauschbar in D₂O, 2H, COOH und OH), 7.33 (d; J=2 Hz, 1H arom.), 7.03 (dd; J=9/2 Hz, 1H arom.), 6.82 (d; J=9 Hz, 1H arom.), 3.45 (s; 2H, CH₂).

4-Benzoyloxy-3-brom-phenyllessigsäure-benzylester (4)

5 g (0.021 mol) 4b werden in einer Mischung aus 6 ml (0.051 mol) Benzylchlorid, 3 g (0.021 mol) Kaliumcarbonat und 10 ml Benzylalkohol 30 min bei 100°C und anschließend 30 min bei 160 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 100 ml Ether verdünnt, die Etherphase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft. Die verbleibende rotbraune Lösung (13.5 g) enthält überwiegend Benzylalkohol, in dem das Produkt gelöst vorliegt. Die Isolierung erfolgt sc über 400 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester 14:1. Nach Abtrennung des Benzylalkohols wird das Eluat in 20 ml-Fractionen aufgefangen. Beim Eindampfen der Fractionen 43-62 fällt das Produkt kristallin aus. Ausb. 3.6 g (40.5%), farblose Kristalle, Schmp. 74 °C (Petrolether/Essigester). - C₂₂H₁₉BrO₃ (411.3) Ber. C 64.2 H 4.65 Gef. C 64.2 H 4.71 - IR (KBr): 3000 (CH); 1730 (CO); 1610; 1500; 1250; 1150; 1050; 1030 cm⁻¹. - ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.51 (d; J=2 Hz, 1H arom.), 7.25-7.50 (m; 10H, 2 Phenyl), 7.14 (dd; J=8.5/2 Hz, 1H arom.), 6.89 (d; J=8.5 Hz, 1H arom.), 5.15 (s; 2H, OCH₂), 5.13 (s; 2H, OCH₂), 3.59 (s; 2H, CH₂).

3-Iod-4-methoxy-phenyllessigsäure (2b)

Die Synthese erfolgt mit 4-Methoxy-phenyllessigsäure und Iodmonochlorid nach der für 3 beschriebenen Methode. Allerdings wird der nach Abdampfen des Ethers erhaltene feste, braune Rückstand nicht durch Destillation gereinigt, sondern durch Lösen in siedendem Wasser und Abfiltrieren von den unlöslichen Bestandteilen. Beim Abkühlen des Filtrats fällt das Produkt kristallin aus. Ausb. 19 g (54%), farblose Kristalle, Schmp. 129°C (Wasser)²⁾. - IR (KBr): 3000 (OH); 1700 (CO); 1600; 1490; 1400; 1230; 1040; 1020 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = >10 (breit, austauschbar in D₂O, COOH), 7.70 (d; J=2 Hz, 1H arom.), 7.23 (dd; J=9/2 Hz, 1H arom.), 6.76 (d; J=9 Hz, 1H arom.), 3.85 (s; 3H, OCH₃), 3.54 (s; 2H, CH₂).

3-Iod-4-methoxy-phenyllessigsäure-tert.-butylester (2)

In einem dickwandigen, gut verschließbaren Gefäß wird 1 g (3.4 mmol) 2b in 25 ml destilliertem Dichlormethan gelöst und mit 0.2 ml konz.

H₂SO₄ versetzt. Nach Abkühlen auf -30°C gibt man zu dieser Lösung 12 ml ebenfalls auf -30 °C abgekühltes Isobuten. Das Gefäß wird gut verschlossen und die Lösung 48 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Ether verdünnt und je 2 mal mit 0.01 n NaOH und Wasser gewaschen. Die org. Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. bei 15 °C eingedampft: 1.2 g gelbes Öl, das sich bei höheren Temp. zersetzt und deshalb nicht destilliert werden kann. Die Reinigung erfolgt sc über 200 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester 4:1, wobei das Eluat in 20 ml-Fractionen aufgefangen wird. Nach Eindampfen der Fractionen 39-55 i.Vak. bei Raumtemp. erhält man 2 als hellgelbes Öl. Ausb. 0.96 g (81%), hellgelbes Öl. - C₁₃H₁₇IO₃ (348.2) Ber. C 44.9 H 4.92 Gef. C 45.2 H 4.96 - IR (KBr): 3000-2800 (CH aliph.); 1725 (CO); 1600; 1480; 1250; 1140; 1050; 950 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 (d; J=2 Hz, 1H arom.), 7.21 (dd; J=9/2 Hz, 1H arom.), 6.76 (d; J=9 Hz, 1H arom.), 3.85 (s; 3H, OCH₃), 3.41 (s; 2H, CH₂), 1.50 (s; 9H, tert.-Butyl).

3-Brom-4-nitro-benzylcyanid (5b) und 3-Brom-6-nitro-benzylcyanid (5b')

5 g (0.025 mol) 3-Brom-benzylcyanid werden in kleinen Anteilen zu einer Mischung aus 8 ml konz. H₂SO₄ und 8 ml konz. HNO₃ innerhalb 15 min unter Rühren bei 5-10°C gegeben. Anschließend wird 4 h bei Raumtemp. gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 4.6 g (75%) eines festen, gelben Rohprodukts, welches überwiegend aus den Konstitutionsisomeren 5b und 5b' besteht und über 800 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester 4:1 getrennt wird.

5b: Ausb. 2.3 g (37.5%), gelbe Kristalle, Schmp. 68°C (Methanol/Wasser). - UV (Acetonitril): λ max (log ε) = 213 (3.9), 255 (3.4), 297 sh (3.0). - IR (KBr): 1580; 1510 (NO); 1400; 1350 (NO); 830 cm⁻¹. - ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.91 (d; J=9 Hz, 1H arom.), 7.77 (d; J=2 Hz, 1H arom.), 7.46 (ddd; J=9/2/0.7 Hz, 1H arom.), 3.83 (s; 2H, CH₂).

5b': Ausb. 1.2 g (19.5%), gelbe Kristalle, Schmp. 107.5°C (Methanol/Wasser). - IR (KBr): 1600; 1560; 1500 (NO); 1400; 1350 (NO); 1180; 840 cm⁻¹. - UV (Acetonitril): λ max (log ε) = 219 (3.7), 271 (3.8). - ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.08 (d; J=8 Hz, 1H arom.), 7.84 (d; J=2 Hz, 1H arom.), 7.73 (dd; J=8/2 Hz, 1H arom.), 4.2 (s; 2H, CH₂).

3-Brom-4-nitro-phenyllessigsäure (5c) und 3-Brom-6-nitro-phenyllessigsäure (5c')

1 g (4.1 mmol) 5b bzw. 1 g (4.1 mmol) 5b' werden in 10 ml Essigsäure und 50 ml konz. HCl 2 h unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen fallen die Produkte als hellgelbe Nadeln aus.

5c: Ausb. 0.9 g (84%), Schmp. 116-118°C (Wasser). - C₈H₆BrNO₄ (260.0) Ber. C 37.0 H 2.32 N 5.4 Gef. C 37.3 H 2.37 N 5.4 - IR (KBr): 3000 (OH); 1700 (CO); 1600; 1530 (NO); 1340 (NO); 1240; 1040; 940; 820 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.20-11.50 (schwach, breit, austauschbar in D₂O, COOH), 7.86 (d; J=8 Hz, 1H arom.), 7.70 (d; J=1.5 Hz, 1H arom.), 7.42 (dd; J=8/1.5 Hz, 1H arom.), 3.65 (s; 2H, CH₂).

5c': Ausb. 0.85 g (79%), Schmp. 166-168 °C (Wasser). - C₈H₆BrNO₄ (260.0) Ber. C 37.0 H 2.32 N 5.4 Gef. C 37.3 H 2.31 N 5.4 - IR (KBr): 3000 (OH); 1700 (CO); 1600; 1520 (NO); 1340 (NO); 1240; 1180; 1095; 900; 880; 830 cm⁻¹. - ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.0-10.7 (schwach, breit, austauschbar in D₂O, COOH), 7.98 (d; J=7 Hz, 1H arom.), 7.57 (dd; J=7/1.5 Hz, 1H arom.), 7.54 (d; J=1.5 Hz, 1H arom.), 3.95 (s; 2H, CH₂).

3-Brom-4-nitro-phenylessigsäure-tert.-butylester (5)

Die Synthese erfolgt mit 5c und Isobuten nach der für 2 beschriebenen Methode, ebenso die Aufarbeitung und sc Reinigung. Nach Eindampfen der Fraktionen 34-50 erhält man 5 als hellgelbes Öl. Ausb. 0.95 g (78%). – $C_{12}H_{14}BrNO_4$ (316.1) Ber. C 45.6 H 4.46 N 4.4 Gef. C 45.8 H 4.54 N 4.1 – IR (KBr): 2980 (CH aliph.); 1730 (CO); 1530; 1350; 1150 cm^{-1} . – 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.87 (d; J=9 Hz, 1H arom.), 7.70 (d; J=1.5 Hz, 1H arom.), 7.39 (dd; J=9/1.5 Hz, 1H arom.), 3.60 (s; 2H, CH_2), 1.50 (s; 9H, tert.-Butyl).

2'-Benzyloxy-5'-[(benzyloxycarbonyl)-methyl]-2-methoxy-5-[(methyloxycarbonyl)-methyl]-biphenyl (S-1) und 5,5'-Bis-[(methyloxycarbonyl)-methyl]-2,2'-dimethoxybiphenyl (S-1sym)

Eine Lösung von 340 mg (0.827 mmol) 4 und 140 mg (0.456 mmol) 3 in 5 ml Diphenylether wird mit 5 g aktiviertem Kupferpulver⁸⁾ 1 h unter N_2 bei 250-260 °C gerührt. Anschließend versetzt man das Gemisch nochmals mit 140 mg (0.456 mmol) 3 und rührt 1 weitere h unter N_2 bei 250-260 °C. Dieser Vorgang wird noch 4 mal wiederholt, so daß die Reaktionszeit insgesamt 6 h beträgt. (Nach 3 h werden zusätzlich 2.5 g aktiviertes Kupferpulver zugegeben.) Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch abkühlen, fügt 200 ml Ether zu, filtriert vom Cu ab und dampft den Ether i. Vak. ein. Der gelbe, dickflüssige Rückstand besteht überwiegend aus Diphenylether mit den darin gelösten Produkten. Die Trennung erfolgt sc über 400 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester 4:1, wobei das Eluat nach 600 ml Vorlauf in 15 ml-Fractionen aufgefangen wird. Nach Vereinigen und Eindampfen der Fraktionen 45-73 erhält man 55 mg der Verbindung S-1, sowie 128 mg der Verbindung S-1sym aus den Fraktionen 166-222.

S-1: Ausb. 55 mg (13%), hellgelbes Harz. – $C_{32}H_{30}O_6$ (510.6) Ber. C 75.3 H 5.92 Gef. C 75.2 H 6.13 – IR (KBr): 3000-2800 (CH aliph.); 1730 (CO); 1600; 1500; 900; 820 cm^{-1} . – 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.37-7.27 (m; 10H, 2 Phenyl), 7.26 (d; J=2 Hz, 2H arom.), 7.23 (dd; J=10/2 Hz, 1H arom.), 7.21 (dd; J=10/2 Hz, 1H arom.), 6.95 (d; J=8 Hz, 1H arom.), 6.92 (d; J=8 Hz, 1H arom.), 5.15 (s; 2H, CH_2 -O), 5.07 (s; 2H, CH_2 -O), 3.72 (s; 3H, OCH_3), 3.69 (s; 3H, OCH_3), 3.66 (s; 2H, CH_2 -CO), 3.61 (s; 2H, CH_2 -CO). – ^{13}C -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 172.0 (CO), 171.7 (CO), 156.1 (C-2), 155.7 (C-2'), 137.5 (1C, Benzyl), 135.9 (1C, Benzyl), 132.4 (2C, Benzyl), 132.3 (2C, Benzyl), 129.4 (1C, Benzyl), 129.3 (1C, Benzyl), 128.5 (C-6), 128.2 (C-6'), 128.1 (2C, Benzyl), 128.0 (2C, Benzyl), 127.5 (C-5 bzw. C-5'), 127.3 (C-4), 126.5 (C-4'), 126.0 (C-1'), 125.5 (C-1), 112.9 (C-3), 110.3 (C-3'), 70.0 (1C, Benzyl), 66.2 (1C, Benzyl), 55.2 (OCH_3), 52.0 (OCH_3), 40.08 (C-7), 40.05 (C-7'). – MS (70 eV): m/z = 510 (38% M^+), 359 (52), 315 (6), 285 (14).

S-1sym: Ausb. 128 mg (26%), farblose Kristalle, Schmp. 92 °C (Essigester/Petrolether). – $C_{20}H_{22}O_6$ (358.4) Ber. C 67.0 H 6.18 Gef. C 66.4 H 6.09 – IR (KBr): 3000-2800 (CH aliph.); 1730 (CO); 1600; 1500; 1240; 1150; 1020; 810 cm^{-1} . – 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.16 (s; 4H arom.), 6.92 (d; J=8 Hz, 2H arom.), 3.77 (s; 6H, 2 x OCH_3), 3.70 (s; 6H, 2 x $COOCH_3$), 3.60 (s; 4H, 2 x CH_2).

2-Methoxy-5-[(methyloxycarbonyl)-methyl]-2'-nitro-5'-[(tert.-butyloxycarbonyl)-methyl]-biphenyl (S-3) und 5,5'-Bis-[(tert.-butyloxycarbonyl)-methyl]-2,2'-dinitrobiphenyl (S-3sym)

Eine Lösung von 540 mg (1.76 mmol) 3 und 557 mg (1.76 mmol) 5 in 3.3 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird mit 2.2 g Kupferpulver 50 min unter N_2 bei 153 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Ether verdünnt, vom Cu abgetrennt, das Filtrat nacheinander mit 0.01 N NaOH, 0.01 N HCl und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Eindampfen des Ethers erhält man 724 mg (98.5%) eines harzigen, gelben Rückstandes, der sc über 300 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester 6:1 gereinigt wird, wobei das Eluat nach 300 ml Vorlauf in 20 ml-Fractionen aufgefangen wird. Nach Vereinigen und Eindampfen der Fraktionen 62-95 erhält man 149 mg der Verbindung S-3sym, sowie aus den Fraktionen 97-112 40 mg der Verbindung S-3.

S-3sym: Ausb. 148.7 mg (44.5%), gelbes Harz. – IR (KBr): 3000-2800 (CH aliph.); 1720 (CO); 1520 (NO); 1340 (NO); 1140; 830 cm^{-1} . – 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.22 (d; J=8.5 Hz, 2H arom.), 7.53 (dd; J=8.5/2 Hz, 2H arom.), 7.24 (d; J=2 Hz, 2H, arom.), 3.65 (s; 4H, 2 x CH_2), 1.45 (s; 18H, 2 x tert.-Butyl).

S-3: Ausb. 40 mg (6.7%), gelbes Harz. – $C_{22}H_{25}NO_7$ (415.4) Ber. C 63.6 H 6.06 N 3.4 Gef. C 64.1 H 6.26 N 3.2 – IR (KBr): 3000-2800 (CH aliph.); 1730 (CO); 1520; 1350; 1250; 1150; 1020; 850 cm^{-1} . – 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.9 (d; J=8.2 Hz, 1H arom.), 7.39 (dd; J=8/1.8 Hz, 1H arom.), 7.30 (d; J=1.8 Hz, 1H arom.), 7.29 (dd; J=7.5/1.5 Hz, 1H arom.), 7.23 (d; J=2.1 Hz, 1H arom.), 6.84 (d; J=8.5 Hz, 1H arom.), 3.71 (s; 3H, OCH_3), 3.68 (s; 3H, OCH_3), 3.62 (s; 2H arom.), 1.45 (s; 9H, tert.-Butyl). – ^{13}C -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 172.3 (CO), 169.7 (CO), 155.2 (C-2), 148.3 (C-2'), 140.0 (C-5'), 133.5 (C-6'), 133.0 (C-1'), 130.6 (C-4, C-4'), 129.0 (C-6), 127.2 (C-5), 126.7 (C-1), 124.3 (C-3'), 110.8 (C-3), 81.7 (1C, tert.-Butyl), 55.3 (C-10), 52.1 (C-9), 42.2 (C-7'), 40.0 (C-7), 28.1 (3C, tert.-Butyl). – MS (70 eV): m/z = 415 (100% M^+), 356 (25), 342 (16), 314 (20), 255 (72).

Literatur

1. Mitt.: P. Pachaly, M. Schäfer, Arch. Pharm. (Weinheim), vorstehend.
2. D. Papa, E. Schwenk und E. Klingsberg, J. Am. Chem. Soc. 72, 2623 (1950).
3. A. Sayigh, H. Ulrich und J. Rubinfeld, J. Chem. Soc. 1963, 3900.
4. P. Fanta, Synthesis 1974, 9.
5. P. Fanta, Chem. Rev. 64, 613 (1964).
6. M. Goshayev, O. Otroshchenko, A. Sadykov, Russian Chem. Rev. 41, 1046 (1972); C.A. 78, 83913j (1973).
7. I. Lantos und B. Loev, Tetrahedron Lett. 24, 2011 (1975).
8. A. Lewin und M. Zovko, Chem. Commun. 1967, 80.

[Ph568]