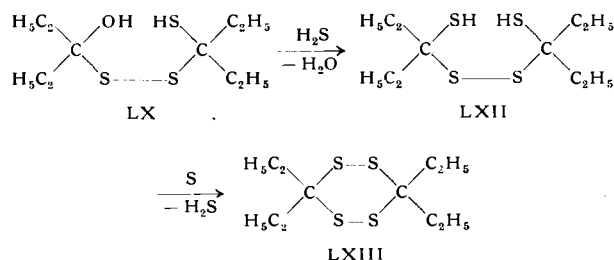
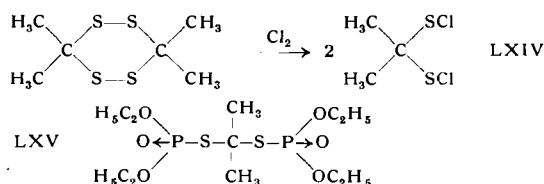


Dimercapto-disulfides (LXI), das dann mit Schwefel nach *McMillan-King*<sup>25)</sup> zum Duplo-dithio-diäthylketon (LXIII) dehydriert wird, wobei wieder Amin oder Ammoniak als Katalysator fungiert:



Die Struktur des Duplo-dithioacetons kann u. a. wie folgt bewiesen werden:

Durch Chlorolyse bei  $-70^\circ\text{C}$  entsteht das geminal substituierte Disulfenylchlorid LXIV, das mit Triäthylphosphit zu LXV umgesetzt werden kann<sup>65)</sup>.



Damit ergeben sich interessante Möglichkeiten, zu weiteren Derivaten geminal substituierter Dithiole zu gelangen, worüber wir in Kürze berichten werden.

*Besonderer Dank gebührt unseren zahlreichen Mitarbeitern für ihre verständnisvollen und fleißigen Beiträge.*

Eingegangen am 10. Juli 1958 [A 890]

<sup>65)</sup> F. Asinger, W. Schäfer u. M. Thiel, unveröffentl.

## Die absolute Konfiguration der atropisomeren Diaryl-Verbindungen

Von Prof. Dr. K. MISLOW

Department of Chemistry, New York University, New York/N.Y. (USA),

z. Zt. Organisch-chemisches Laboratorium der E. T. H. Zürich<sup>1)</sup>

Die Verfahren zur Bestimmung der Konfiguration bei atropisomeren optisch aktiven Diaryl-Verbindungen werden besprochen. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration ist in mehreren Fällen mit Hilfe von asymmetrischen Synthesen gelungen. Somit ist zum ersten Male die absolute Konfiguration von Konstellationsisomeren (Konformeren) und gleichzeitig auch von Verbindungen mit axialer Asymmetrie festgelegt worden. Eine größere Anzahl von optisch aktiven Diaryl-Verbindungen konnte durch chemische und physikalische Verfahren mit Schlüsselverbindungen, deren absolute Konfiguration bestimmt wurde, konfigurativerknüpft werden.

### Einleitung

Von den atropisomeren<sup>2)</sup> Verbindungen mit einer axialen Asymmetrie wurden die Diaryl-Verbindungen am eingehendsten untersucht<sup>3)</sup>. Das Hauptziel der früheren Untersuchungen über atropisomere Diaryl-Verbindungen war, Atropisomerie durch Spaltung der Racemate in die Antipoden oder durch asymmetrische Transformationen<sup>4)</sup> nachzuweisen. Darüber hinaus ist die Beziehung zwischen der Raumbeanspruchung der in o-Stellung stehenden Substituenten und der Racemisierungsgeschwindigkeit in qualitativer<sup>5)</sup> und quantitativer<sup>6)</sup> Hinsicht untersucht worden. In neuerer Zeit ist das Problem der absoluten Konfiguration bei diesen Verbindungen in den Vordergrund getreten.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration in der Diaryl-Reihe kann man entweder direkte physikalische Verfahren oder Verknüpfungen mit Verbindungen, deren absolute Konfiguration direkt ermittelt wurde, anwenden. Als solche kommen entweder Verbindungen mit zentraler

Asymmetrie — bisher ausschließlich Verbindungen mit asymmetrischem Kohlenstoff — oder Verbindungen mit axialer Asymmetrie in Frage. Eine größere Zahl von optisch aktiven Diaryl-Verbindungen wurde auf konfigurativer eindeutiger Weise mit Schlüsselverbindungen dieser Reihe, deren absolute Konfiguration ermittelt worden war, verknüpft.

### I. Direkte Verfahren

Zur direkten Konfigurationsbestimmung stehen zwei Verfahren zur Verfügung. Die Frage der absoluten Konfiguration kann eindeutig auf röntgenographischem Wege<sup>6)</sup> gelöst werden, wie das bereits für Verbindungen mit asymmetrischem Kohlenstoff geschehen ist<sup>7)</sup>; das Verfahren wurde aber bisher bei atropisomeren Verbindungen nicht angewendet. Es ist weiter prinzipiell möglich, die absolute Konfiguration auf Grund der Theorie des optischen Drehungsvermögens<sup>8)</sup> zu bestimmen. Bei optisch aktiven Diaryl-Verbindungen haben sich besonders W. Kuhn und Mitarbeiter<sup>9)</sup> mit dieser Frage beschäftigt und haben auf Grund modellmäßiger Betrachtungen und eines rechnerischen Annäherungsverfahrens die Vermutung ausgesprochen, daß die im Sichtbaren rechtsdrehenden

<sup>1)</sup> Erweiterte Fassung eines vor der Chemischen Gesellschaft Heidelberg am 10. Dezember 1957 gehaltenen Vortrages.

<sup>2)</sup> „Atropisomerie“ ist definitionsgemäß eine Stereoisomerie, die durch Hemmung der freien Drehbarkeit um eine einfache Bindung erzeugt ist. Der Ausdruck ist synonym mit „Rotationsisomerie“; vgl. G. Wittig: Stereochemie, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1930, S. 325.

<sup>3)</sup> Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen: R. Adams u. H. C. Yuan, Chem. Reviews 12, 261 [1933]; H. Hillebrand, diese Ztschr. 50, 435 [1937]; R. L. Shriner, R. Adams u. C. S. Marvel, in H. Gilman: Organic Chemistry, 2. Aufl., John Wiley and Sons, New York 1943, S. 343–382.

<sup>4)</sup> Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen: E. E. Turner u. M. M. Harris, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 1, 299 [1947]; M. M. Harris, in W. Klyne u. P. B. D. de la Mare: Progress in Stereochemistry, 2. Band, Butterworths Sci. Publ., London 1958, S. 157.

<sup>5)</sup> F. H. Westheimer u. J. E. Mayer, J. chem. Physics 14, 733 [1946]; F. H. Westheimer, ebenda 15, 252 [1947]; M. Rieger u. F. H. Westheimer, J. Amer. chem. Soc. 72, 19 [1950].

<sup>6)</sup> Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen: J. M. Bijvoet, Endeavour 14, 145 [1956]; R. Pepinsky, Rec. chem. Progr. 17, 145 [1956].

<sup>7)</sup> J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman u. A. J. van Bommel, Nature [London] 168, 271 [1951]; J. Trommel u. J. M. Bijvoet, Acta crystallogr. 7, 703 [1954]; A. F. Peerdeman, ebenda 9, 824 [1956].

<sup>8)</sup> Vgl. die zusammenfassende Darstellung von W. Kauzman: Quantum Chemistry, Academic Press, New York 1957, S. 616–635 u. 703–725.

<sup>9)</sup> W. Kuhn u. K. Bein, Z. physik. Chem. 24 (B), 335 [1934]; W. Kuhn u. R. Rometsch, Helv. chim. Acta 27, 1080, 1346 [1944]; W. Kuhn, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 62, 28 [1958].

Antipoden der 2,2'-Dinitro-diphenylsäure-(6,6'), des 2,2'-Diamino-6,6'-dimethyl-diphenyls und des 2,2'-Dichlor-6,6'-diamino-benzidins-(4,4') wahrscheinlich die (S)-Konfiguration<sup>10)</sup> besitzen (vgl. dazu S. 687).

Auf Grund der *Kirkwoodschen* Polarisierbarkeitstheorie<sup>11)</sup> hat man geschlossen, daß die linksspiraligen (*R*)-Enantiomeren des Hexahelicens<sup>12)</sup> und des 3,4,5,6-Dibenzo-9,10-dihydro-phenanthrens<sup>13)</sup> den im Sichtbaren linksdrehenden Antipoden entsprechen (vgl. dazu S. 687).

## II. Verknüpfung mit Verbindungen mit asymmetrischem Kohlenstoff

Solche Verknüpfungen gelingen prinzipiell auf zwei Weisen: durch Untersuchung und Interpretation physikalischer Eigenschaften diastereomerer Verbindungen (statische Methoden), und durch Vergleich von Reaktionsgeschwindigkeiten, deren Unterschied auf Diastereomerie der Übergangszustände zurückzuführen ist (kinetische Methoden). In beiden Fällen ist die Diastereomerie durch Kombination eines axial-asymmetrischen und eines zentral-asymmetrischen Anteils bedingt.

Bisher sind statische Methoden zur besprochenen konfigurativen Verknüpfung nicht angewendet worden; es sind jedoch verschiedene Verfahren dieser Art denkbar. Man könnte z. B. eine Verbindung röntgenographisch analysieren<sup>14)</sup>, die aus einer axial-asymmetrischen und einer zentral-asymmetrischen Komponente besteht. Es sollte weiter prinzipiell möglich sein, die Unterschiede in den physikalisch-chemischen Eigenschaften (z. B. Dichte, Verbrennungswärme, Löslichkeit) diastereomerer Verbindungen (z. B. der beiden Salze<sup>15)</sup> von 1,1'-Dinaphthyl-2,2'-dihydroxy-dicarbonsäure-(3,3') mit (+)-Leucin-methylester, welche in ihren Eigenschaften stark differieren) modellmäßig zu deuten und für die Bestimmung der Konfiguration der axial-asymmetrischen Komponente relativ zu der zentral-asymmetrischen auszuwerten.

Die kinetische Methode ist anwendbar, wenn die Unterschiede in den freien Aktivierungsenthalpien genügend groß und auf Grund von Modellbetrachtungen<sup>16)</sup> eindeutig topologisch interpretierbar sind. Es ist sodann möglich, die relative Konfiguration des axial-asymmetrischen zum zentral-asymmetrischen Anteil abzuleiten.

Obwohl die genaue Topologie der diastereomeren Übergangszustände nicht bekannt ist, so kann man dennoch oft entweder auf Grund des Reaktionsmechanismus oder auf Grund von Erfahrungen an Verbindungen mit bekannter Konfiguration plausible Vorstellungen über ihre wesentlichen Merkmale entwickeln.

Zum Zwecke der weiteren Diskussion ist es vorteilhaft, bei den bisher beschriebenen Reaktionen, die für die kinetische Methode in Frage kommen, zwei Typen, A und B, zu unterscheiden. Zum Typus A gehören Reaktionen, bei denen das Diaryl-Gerüst im Übergangszustand erzeugt bzw. zerstört wird<sup>17)</sup>, während bei Typus B das bereits im Edukt enthaltene atropisomere Gerüst im Laufe der Reaktion erhalten bleibt.

<sup>10)</sup> In der vorliegenden Abhandlung wollen wir uns der von R. S. Cahn, C. K. Ingold u. V. Prelog (*Experientia* 12, 81 [1956]) vorgeschlagenen (*R*)- und (*S*)-Bezeichnung bedienen.

<sup>11)</sup> J. G. Kirkwood, *J. chem. Physics* 5, 479 [1937].

<sup>12)</sup> D. D. Fitts u. J. G. Kirkwood, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 4940 [1955].

<sup>13)</sup> D. D. Fitts, M. Siegel u. K. Mislav, ebenda 80, 480 [1958].

<sup>14)</sup> Vgl. A. M. Mathieson, *Acta crystallogr.* 9, 317 [1956].

<sup>15)</sup> W. Kuhn u. K. Vogler, *Z. Naturforsch.* 6b, 232 [1951]; W. Kuhn, diese Ztschr. 68, 93 [1956].

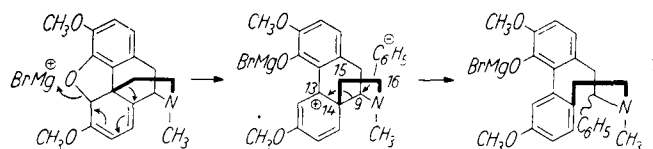
<sup>16)</sup> Als Modelle der Übergangszustände können die Kalottenmodelle derjenigen stabilen oder metastabilen Teilchen (Edukt, Produkt oder Zwischenprodukt) dienen, deren Topologie derjenigen des Übergangszustandes am nächsten steht; vgl. G. S. Hammond, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 334 [1955].

<sup>17)</sup> Eine Diskussion der asymmetrischen Synthesen von anderen axial-asymmetrischen Verbindungen (vgl. P. Maitland u. W. H. Mills, *Nature* [London] 135, 994 [1935]; T. L. Jacobs u. D. Dankner, *J. org. Chemistry* 22, 1424 [1957]; R. F. Tietz u. W. E. McEwen, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 4945 [1953]) liegt außerhalb des Rahmens dieser Abhandlung.

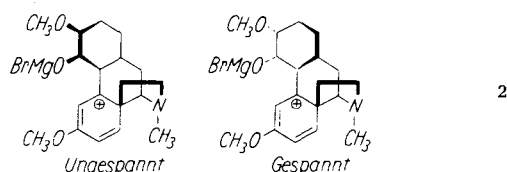
## Reaktionen vom Typus A

Es sind bisher zwei erfolgreiche asymmetrische Synthesen von diesem Typus beschrieben worden, von welchen sich nur eine für die Konfigurationsbestimmung verwerten ließ.

1. Bei der von R. Robinson aufklärten<sup>18)</sup> Reaktion von Thebain mit Phenylmagnesiumbromid, die zu Phenyl-dihydrothebain führt, handelt es sich um eine Umlagerung, die offenbar über ein Carbonium-Ion führt (vgl. Formelreihe 1). J. A. Berson hat erkannt<sup>19)</sup>, daß sich die zwei mög-



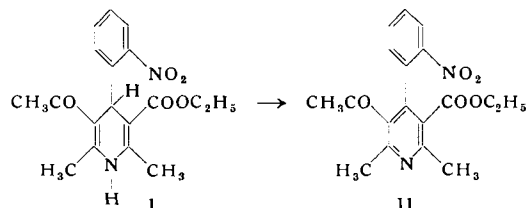
lichen diastereomeren Zwischenprodukte und somit auch die Übergangszustände<sup>16)</sup> dieser Umlagerung durch verschiedene Spannung im (N-C.9-C.14-C.15-C.16)-Ring eindeutig unterscheiden lassen (Formelreihe 2). Da die abso-



lute Konfiguration dieser Zwischenprodukte durch die bekannte absolute Konfiguration des Thebains<sup>20)</sup> bestimmt ist, dürfte das Phenyl-dihydrothebain die dem weniger gespannten Zwischenprodukt entsprechende (*S*)-Konfiguration besitzen<sup>19)</sup>. Diese Konfigurationsverknüpfung ist die erste erfolgreiche Anwendung der kinetischen Methode.

2. Bei der *Ullmannschen* Synthese von diastereomeren 2,4-Dinitro-2'-methyl-diphenyl-carbonsäure-(6)-(-)-menthylestern aus o-Jod-toluol und 2-Chlor-3,5-dinitro-benzoesäure-(6)-(-)-menthylester, und nachfolgender saurer Hydrolyse, haben M. S. Lesslie und E. E. Turner<sup>21)</sup> die (+)-2,4-Dinitro-2'-methyl-diphenyl-carbonsäure-(6) in 22,6% optischer Ausbeute erhalten. Obwohl die absolute Konfiguration des (-)-Menthols gesichert ist<sup>22)</sup>, sind die Bedingungen für eine eindeutige Konfigurationszuteilung für die atropisomere Säure z. Zt. nicht erfüllt, da weder der Mechanismus der Kupplungs-Reaktion noch die Topologie der in Betracht kommenden Übergangszustände bekannt ist.

J. A. Berson und E. Brown<sup>23)</sup> haben vorgeschlagen, die Oxydation optisch aktiver zentral-asymmetrischer 4-Aryl-1,4-dihydropyridin-Derivate zu optisch aktiven axial-asymmetrischen 4-Aryl-pyridin-Derivaten als Grundlage für eine Konfigurationsbestimmung zu verwenden; dieser Vorschlag ist jedoch bis jetzt nicht verwirklicht worden. Im Zusammenhang damit ist es interessant zu erwähnen, daß bei der Umwandlung der racemischen



<sup>18)</sup> R. Robinson, *Nature* [London] 160, 815 [1947]; K. W. Bentley u. R. Robinson, *J. chem. Soc.* [London] 1952, 947.

<sup>19)</sup> J. A. Berson, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4170 [1956].

<sup>20)</sup> J. Kalvoda, P. Buchschacher u. O. Jeger, *Helv. chim. Acta* 38, 1847 [1955]; H. Corrodi u. E. Hardegger, ebenda 38, 2038 [1955]; K. W. Bentley u. H. M. E. Cardwell, *J. chem. Soc.* [London] 1955, 3252.

<sup>21)</sup> M. S. Lesslie u. E. E. Turner, *J. chem. Soc.* [London] 1930, 1758.

<sup>22)</sup> Vgl. N. L. McNiven u. J. Read, ebenda 1952, 153 sowie die Zusammenfassungen von K. Freudenberg u. W. Lwowski, *Liebigs Ann. Chem.* 587, 213 [1954], 594, 76 [1955].

<sup>23)</sup> J. A. Berson u. E. Brown, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 450 [1955].

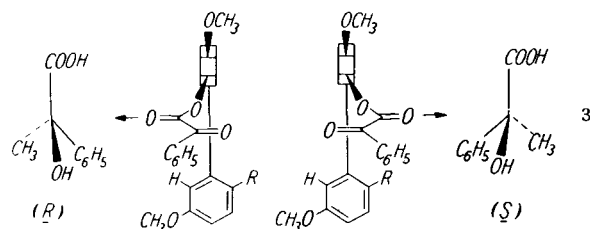
Verbindung I in die Verbindung II durch Bestrahlung mit zirkular polarisiertem Licht im Verlaufe der Reaktion optische Aktivität beobachtet wurde<sup>23, 24</sup>).

Man kann sich auch vorstellen, daß bei der Hydrierung von optisch aktiven Diaryl-Derivaten optisch aktive Perhydro-Verbindungen mit asymmetrischen Kohlenstoff-Atomen entstehen, und daß auf dieser Basis eine Konfigurationsbestimmungsmethode entwickelt werden könnte. Die bisher beschriebenen Perhydrierungen von optisch aktiven Dinaphthyl-Verbindungen<sup>25</sup>) führten jedoch zu optisch inaktiven Produkten.

## Reaktionen vom Typus B

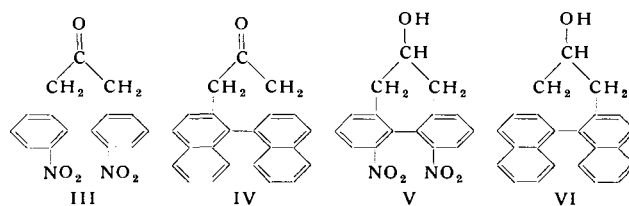
Es sind vier erfolgreiche asymmetrische Synthesen dieses Typus bekannt, von denen drei unlängst von verschiedenen Seiten unabhängig zur Lösung des Konfigurationsproblems in der Diaryl-Reihe verwendet worden sind. Es handelt sich bei diesen drei Fällen um Reaktionen, bei denen Addition an die Carbonyl-Gruppe die entscheidende Rolle spielt.

1. Die insbesondere von A. McKenzie<sup>26</sup>) und V. Prelog<sup>27</sup>) untersuchten asymmetrischen Synthesen von  $\alpha$ -Oxy-säureestern durch Reaktion Grignardscher Verbindungen mit  $\alpha$ -Keto-säureestern dienten als Grundlage für die von J. A. Berson und M. A. Greenbaum ausgeführten asymmetrischen Synthesen<sup>28, 29</sup>) der Atrolactinsäure, bei welchen der Hilfsalkohol eine atropisomere Diaryl-Verbindung war. Wenn man mit den Autoren annimmt, daß die beiden wesentlichen diastereomeren Konstellationen der Phenylglyoxylate von (S)-Phenyl-dihydrothebin und seinen Derivaten so gestaltet sind, daß in der einen die Phenyl-Gruppe gegenüber dem Wasserstoff, in der andern gegenüber einer Alkyl-Gruppe gelagert ist, so wird bei der Addition von Methyl-magnesiumjodid die erstgenannte Konstellation thermodynamisch bevorzugt sein<sup>30</sup>). Infolgedessen sollte die (R)-Atrolactinsäure<sup>31</sup>) im Überschuß entstehen (Formelreihe 3). Tatsächlich wurde beobachtet, daß



bei den genannten Umsetzungen (R)-Atrolactinsäure in überraschend hohen optischen Ausbeuten von 70–93 % entsteht<sup>28</sup>). Ähnlich wurde (R)-Atrolactinsäure in einer optischen Ausbeute von 85 % durch Reaktion von Methyl-magnesiumjodid mit (+)-2-Hydroxy-dinaphthyl-(1.1')-phenyl-glyoxylat erhalten. J. A. Berson und M. A. Greenbaum haben daraus die Schlußfolgerung gezogen, daß dem (+)-2-Hydroxy-dinaphthyl-(1.1') wahrscheinlich die (R)-Konfiguration zukommt<sup>29</sup>).

2. Der von R. B. Woodward<sup>32</sup>) vorgeschlagene Reaktionsmechanismus der Reduktion nach Meerwein-Ponndorf-Verley ist besonders von W. v. E. Doering<sup>33</sup>) zur Interpretation des sterischen Verlaufes von asymmetrischen Reduktionen angewendet und experimentell begründet worden<sup>34</sup>). Ein ähnlicher Reaktionsmechanismus spielt gewiß auch bei den partiellen asymmetrischen Reduktionen von Carbonyl-Verbindungen mit Alkyl-<sup>35</sup>), bzw. Alkoxy-<sup>36</sup>) magnesiumhalogeniden eine entscheidende Rolle. In den von uns ausgeführten Arbeiten<sup>37–40</sup>) wurden die Racemate der Ketone III und IV mit optisch reinen zentral-asymmetrischen Alkoholen (Octanol-(2) bzw. Pinakolylalkohol) in Gegenwart von Aluminium — tert.-butylat nach Meerwein-Ponndorf-Verley zu den entsprechenden Alkoholen V und VI reduziert.



Die sperrenden Substituenten in Stellungen 6 und 6' des Diphenyls und die kurze Brücke, welche die Stellungen 2 und 2' überspannt, stabilisieren die Konstellation und verhindern Racemisierung des Diaryl-Ketons bzw. -Alkohols. Da die C—O-Bindung im Keton auf einer zwei-zähligen Symmetrieachse liegt, so ist es gleichgültig, von welcher Seite Wasserstoff an die Carbonyl-Gruppe angelagert wird, denn in beiden Fällen entsteht der gleiche enantiomere Alkohol. In dieser Hinsicht unterscheidet sich die Reduktion von den bisher beschriebenen asymmetrischen Reduktionen der Carbonyl-Gruppe, bei welchen asymmetrische Kohlenstoff-Atome erzeugt werden<sup>33–36</sup>). Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen (beschränkte Zeit und Überschuß an aktivierendem Alkohol) ist die Reaktion praktisch irreversibel. Die Reduktion des axial-asymmetrischen Racemates führt über zwei diastereomere, starre Übergangszustände, deren absolute Konfiguration durch diejenige des reduzierenden Alkohols festgelegt ist. Die Reduktion von (RS)-III mit (+)-(S)-Pinakolylalkohol<sup>41</sup>) ist in Formelreihe 4 (s. S. 686) schematisch dargestellt. Wie aus Betrachtungen an Modellen, welche diesem Schema entsprechen, unzweideutig hervorgeht, unterscheiden sich die beiden Übergangszustände dadurch, daß in demjenigen aus dem (S)-Enantiomeren die tert.-Butyl-Gruppe und in demjenigen aus dem (R)-Enantiomeren die Methyl-Gruppe gegen einen aromatischen Kern gedrückt wird. Da die tert.-Butyl-Gruppe im Vergleich zu der Methyl-Gruppe auf Grund ihrer größeren Raumbeanspruchung eine größere abstoßende Wechselwirkung erzeugt<sup>42</sup>), ist zu erwarten, daß dem Übergangszustand A eine höhere freie Aktivierungsenthalpie entspricht, als dem Übergangszustand B, und daß damit die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante  $k_S$  kleiner sein wird als  $k_R$ .

<sup>24</sup>) Vgl. auch W. Kuhn u. E. Knopf, Z. physik. Chem. 7 (B), 292 [1930]; S. Mitchell, J. chem. Soc. [London] 1930, 1829.

<sup>25</sup>) R. Kuhn u. P. Goldfinger, Liebigs Ann. Chem. 470, 183 [1929].

<sup>26</sup>) Vgl. die zusammenfassende Darstellung von A. McKenzie, Ergebn. Enzymforsch. 5, 49 [1936].

<sup>27</sup>) Vgl. die zusammenfassende Darstellung von V. Prelog, Bull. soc. chim. France 1956, 987.

<sup>28</sup>) J. A. Berson u. M. A. Greenbaum, J. Amer. chem. Soc. 79, 2340 [1957], 80, 445 [1958].

<sup>29</sup>) J. A. Berson u. M. A. Greenbaum, ebenda 80, 653 [1958].

<sup>30</sup>) Zur Bedeutung der Konstellationsfrage in der asymmetrischen Atrolactinsäure-Synthese vgl. auch V. Prelog, Helv. chim. Acta 36, 308 [1953]; V. Prelog, O. Ceder u. M. Wilhelm, ebenda 38, 303 [1955].

<sup>31</sup>) Zur absoluten Konfiguration der Atrolactinsäure vgl. J. H. Brewster, J. Amer. chem. Soc. 78, 4061 [1956], 79, 6577 [1957].

<sup>32</sup>) R. B. Woodward, N. L. Wendler u. F. J. Brutschy, ebenda 67, 1425 [1945].

<sup>33</sup>) W. v. E. Doering u. T. C. Aschner, Abstract of Papers, 112th Meeting, American Chemical Society, New York, 17. Sept. 1947, S. 21 L; W. v. E. Doering u. R. W. Young, J. Amer. chem. Soc. 72, 631 [1950]; R. W. Young, Ph.D.-Dissertation, Columbia University, 1951.

<sup>34</sup>) Vgl. auch L. M. Jackman, A. K. Macbeth u. J. A. Mills, J. chem. Soc. [London] 1949, 2641; E. D. Williams, K. A. Krieger u. A. R. Day, J. Amer. chem. Soc. 75, 2404 [1953]; A. E. Brodsky, J. phys. Chem. 55, 26 [1958].

<sup>35</sup>) H. S. Mosher u. Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. 72, 3994, 4991 [1950], 78, 4081, 4374, 4959 [1956].

<sup>36</sup>) A. Streitwieser, jr. u. Mitarbeiter, ebenda 75, 5014 [1953], 77, 1117 [1955], 78, 5597 [1956], 79, 903, 6235 [1957].

<sup>37</sup>) K. Mislow, Trans. N.Y. Acad. Sci. [2] 19, 298 [1957].

<sup>38</sup>) K. Mislow u. P. Newman, J. Amer. chem. Soc. 79, 1769 [1957].

<sup>39</sup>) K. Mislow, P. Rutkin u. A. K. Lazarus, ebenda 79, 2974 [1957].

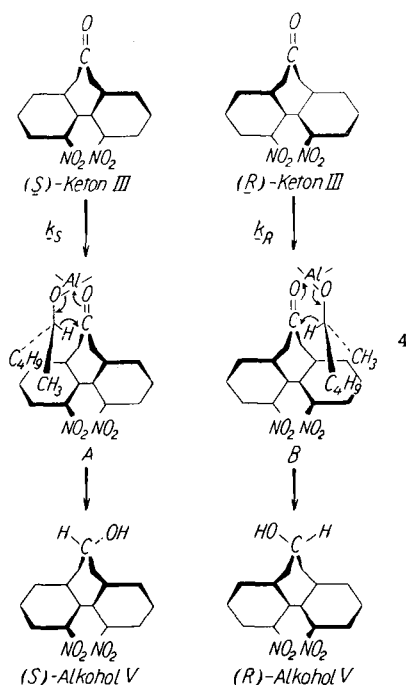
<sup>40</sup>) P. Newman, P. Rutkin u. K. Mislow, ebenda 80, 465 [1958].

<sup>41</sup>) K. Mislow u. F. A. McGinn, ebenda, im Druck.

<sup>42</sup>) Zur Feststellung der (S)-Konfiguration des (+)-Pinakolylalkohols bzw. des (+)-Octanol-(2) s.<sup>39</sup>) Anm. 15 bzw. 28.

<sup>43</sup>) Vgl. auch R. W. Taft, jr., J. Amer. chem. Soc. 74, 3120 [1952].

In der Tat<sup>37-39</sup>) liefert die partielle Reduktion des racemischen Ketons ein durch Chromatographie leicht trennbares Gemisch von (+)-III und (–)-V. Somit besitzt das (+)-Keton die (S)-Konfiguration und der (–)-Alkohol die (R)-Konfiguration. Zur gleichen Konfigurationszuteilung kommt man mit (+)-(S)-Octanol-(2)<sup>41</sup>) als aktivierendem



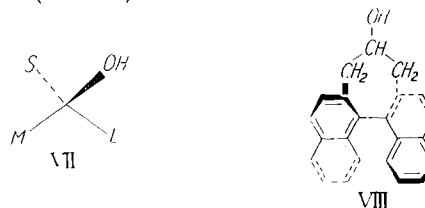
Alkohol<sup>39</sup>). Das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten,  $k_R/k_S$ , welches die Werte 2,2 bzw. 1,4 bei der Reduktion mit Pinakolyalkohol bzw. Octanol-(2) hat, entspricht ganz der Vorstellung, daß unter vergleichbaren Bedingungen der Ersatz einer Gruppe mit einem größeren Wirkungsradius durch eine solche mit einem kleineren (tert.-Butyl durch n-Hexyl) die Stereospezifität der Reaktion vermindert.

Die partielle asymmetrische Reduktion von (±)-IV mit (S)-Octanol-(2) liefert unter denselben Versuchsbedingungen ein durch Chromatographie leicht trennbares Gemisch von (–)-IV und (–)-VI<sup>40</sup>). In diesem Falle hat das (–)-Keton die (S)-Konfiguration und der (–)-Alkohol die (R)-Konfiguration. Man erhält bei dieser Reduktion ein Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten ( $k_R/k_S$ ) von 1,3, also praktisch der gleiche Wert (1,4), welcher bei der Reduktion des Ketons III durch Octanol-(2) erhalten wurde. Dies spricht dafür, daß die Art der von dem Reaktionszentrum entfernter liegenden Substituenten des Diaryls auf den sterischen Verlauf keinen wesentlichen Einfluß besitzt.

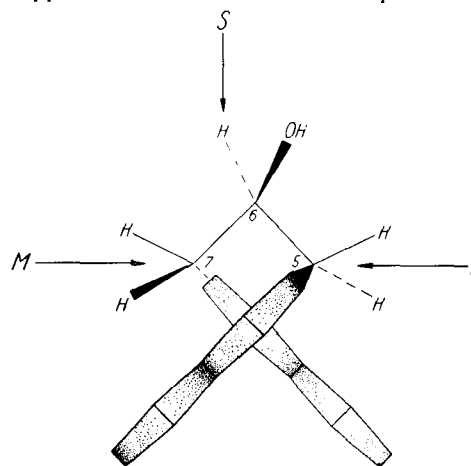
Bei den eben besprochenen asymmetrischen Reduktionen handelt es sich eigentlich um kinetische Racematspaltungen, bei denen das eine Enantiomere des Eduktes bevorzugt reagiert<sup>43</sup>). Die nicht ausgeführte Umkehrung dieser Reaktionen, d. h. die stereospezifische Reduktion des Octanon-(2) mit optisch reinem V bzw. VI, wäre eine asymmetrische Synthese im engeren Sinne des Wortes.

3. Nach einer von V. Prelog aufgestellten und begründeten Regel<sup>27</sup>) soll bei einer asymmetrischen Atrolactinsäure-Synthese ausgehend von einem Alkohol mit der Konfi-

guration VII die (–)-(R)-Atrolactinsäure im Überschuß entstehen. Der Substituent L (*large*) des Hilfsalkohols ist dabei definitionsgemäß in Bezug auf die Raumbeanspruchung in der Nähe der Reaktionsstelle größer als der Substituent M (*medium*).



Bei der Umsetzung des Phenylglyoxylsäure-esters des (R)-Enantiomeren (VIII) von Alkohol VI wurde (–)-(R)-Atrolactinsäure im Überschuß erhalten<sup>44</sup>). Es stellt sich nun die Frage, wie man bei diesem struktursymmetrischen Hilfsalkohol die Bezeichnungen L und M anwenden muß. Aus Modellbetrachtungen (vgl. Abb. 1) ist es einleuchtend, daß die struktidentischen Substituenten an C-6 bei der eingefrorenen Konstellation des verwendeten Alkohols nicht spiegelbildlich angeordnet sind, sondern daß der raumbeanspruchende aromatische Kern an C-5 in syn-schiefer Lage<sup>45</sup>), also nahe, und derjenige an C-7 in anti-paralleler Lage<sup>45</sup>), also entfernt, zu der Hydroxyl-Gruppe an C-6 steht. Demnach entsprechen C-5 dem



[A 902.7]

Abb. 1

L-Substituenten und C-7 dem M-Substituenten. Durch eine solche Interpretierung kann die Regel<sup>27</sup>), welche bisher nur für Hilfsalkohole angewendet wurde, bei denen die Hydroxyl-Gruppe an ein asymmetrisches Kohlenstoff-Atom gebunden ist, auch auf atropisomere Verbindungen übertragen werden.

Diese asymmetrische Atrolactinsäure-Synthese unterscheidet sich wesentlich von den bereits besprochenen von J. A. Berson und M. A. Greenbaum ausgeführten asymmetrischen Atrolactinsäure-Synthesen<sup>28, 29</sup>), bei welchen der Phenylglyoxylsäure-Rest durch Verknüpfung an eine phenolische Hydroxyl-Gruppe direkt mit dem atropisomeren Diaryl-Rest zusammenhängt.

4. Die partielle Veresterung von racemischer 2,4-Dinitro-2'-methyl-diphenyl-carbonsäure-(6) mit (–)-Menthol hinterläßt nach M. S. Lesslie und E. E. Turner<sup>21</sup>) eine rechtsdrehende Säure<sup>46</sup>). Es ist bisher nicht gelungen, dieses Ergebnis an Hand von Modellen für eine eindeutige Konfigurationsbestimmung zu verwerten.

<sup>43</sup>) Derartige Fälle wurden schon von G. Bredig u. K. Fajans (Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 752 [1908]; Z. physik. Chem. 73, 25 [1910]) und von W. Kuhn (Ergebn. Enzymforsch. 5, 1 [1936], diese Ztschr. 49, 215 [1936]) diskutiert und mathematisch behandelt. Ich bin Prof. W. Kuhn für den Hinweis auf diese Arbeiten, die uns bei der Publikation unserer ähnlichen Überlegungen<sup>39</sup>) entgangen sind, dankbar.

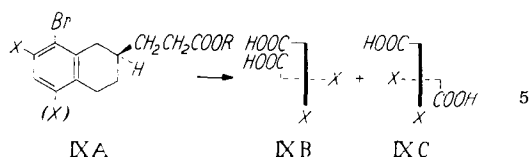
<sup>44</sup>) K. Mislow, V. Prelog u. H. Scherrer, Helv. chim. Acta 41, 1410 [1958].

<sup>45</sup>) Bezeichnung der Konstellationen nach V. Prelog, in A. R. Todd: Perspectives in Organic Chemistry, Interscience Publ., New York 1956, S. 97.

<sup>46</sup>) Vgl. auch W. Marckwald u. A. McKenzie, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 2130 [1899], 34, 469 [1901].

Es sei noch auf zwei interessante Vorschläge hingewiesen, die jedoch bisher noch nicht verwirklicht worden sind.

J. H. Brewster hat vorgeschlagen<sup>47)</sup>, das optisch aktive Tetralin IXA, dessen absolute Konfiguration bestimmt werden kann<sup>48)</sup>, durch Kupplung in ein Gemisch diastereomerer Diphenyl-Verbindungen IXB und IXC (Formelreihe 5) überzuführen. Sollte es



gelingen, dieses Gemisch zu trennen, so ist zu erwarten, daß man die relative Konfiguration des axial-asymmetrischen Anteils zum zentral-asymmetrischen auf Grund chemischer oder physikalischer Eigenschaften (z. B. Verhältnis der beiden Dissoziationskonstanten der Säuren IXB und IXC) wird bestimmen können. Die absolute Konfiguration der durch oxydativen Abbau von IXB und IXC erhaltenen Diphensäuren wäre dann aus der bekannten absoluten Konfiguration des Eduktes ableitbar.

O. Th. Schmidt, D. M. Schmidt und J. Herok<sup>49)</sup> haben versucht, durch Modellbetrachtungen an Ellagen-Gerbstoffen<sup>50)</sup>, in welchen die Glucose mit optisch aktiver Hexahydroxy-diphensäure verknüpft ist, die absolute Konfiguration der Hexahydroxy-diphensäure abzuleiten. Da sich die Kalottenmodelle der beiden möglichen diastereomeren Verbindungen jedoch ohne weiteres aufbauen lassen, wurde eine Entscheidung nicht getroffen.

### III. Verknüpfung der optisch aktiven Diaryl-Verbindungen untereinander

Obwohl es im Prinzip nun möglich ist, die absolute Konfiguration von atropisomeren Diaryl-Verbindungen durch Verknüpfung mit zentral-asymmetrischen Verbindungen, deren absolute Konfiguration bekannt ist, zu bestimmen, ist es in vielen Fällen einfacher, dasselbe Ziel durch Verknüpfung mit atropisomeren Schlüsselverbindungen, deren absolute Konfiguration bekannt ist, zu erreichen. Dies kann sowohl durch chemische Umwandlung wie auch mit Hilfe von physikalisch-chemischen Methoden geschehen. Als Schlüsselverbindungen kommen zurzeit Phenyl-dihydrothebain<sup>19)</sup>, 2-Hydroxy-dinaphthyl-(1.1')<sup>29)</sup>, Dinitro-dibenzo-cyclo-heptadienon III<sup>39)</sup> und Dinaphtho-cycloheptadienon IV<sup>40)</sup> in Frage.

#### Konfigurationsverknüpfung auf chemischem Wege

Durch Ersatz der Substituenten auf chemischem Wege ist es gelungen, eine größere Anzahl von nichtüberbrückten und in Stellung 2.2' überbrückten struktursymmetrischen Diphenyl- und Dinaphthyl-Verbindungen mit den zwei Schlüsselsubstanzen (+)-(S)-III und (-)-(S)-IV zu verknüpfen<sup>13, 39, 40, 51-53)</sup>. Wenn man dazu die bereits beschriebenen konfigurativen Verknüpfungen<sup>54-61)</sup> berücksichtigt, so ist damit die absolute Konfiguration von ins-

gesamt mehr als fünfzig atropisomeren Diaryl-Verbindungen ermittelt worden. Die meisten dieser Verknüpfungen sind in Abb. 2 zusammengefaßt. Besonders hervorzuheben sind dabei die folgenden Tatsachen:

a) Die absolute Konfiguration der ersten bekannten, optisch aktiven atropisomeren Verbindung<sup>62)</sup>, der 2.2'-Dinitro-diphensäure-(6.6'), ist gesichert<sup>39)</sup>.

b) Die absolute Konfiguration einer optisch unbeständigen atropisomeren Verbindung, des 1.2.3.4-Dibenzo-cyclohepta-1.3-dien-dicarbonsäure-(6.6')-diäthylesters<sup>54)</sup> ist ermittelt worden<sup>39)</sup>.

c) Die absoluten Konfigurationen der 2.2'-Dinitro-diphensäure-(6.6') und des 2.2'-Diamino-6.6'-dimethyl-diphenyls<sup>52)</sup> stehen nicht im Einklang mit den Konfigurationszuteilungen von W. Kuhn<sup>9)</sup>.

d) Die absolute Konfiguration des 3.4.5.6-Dibenzo-9.10-dihydro-phenanthrens<sup>40)</sup> stimmt mit dem Resultat theoretischer Überlegungen<sup>13)</sup> überein.

e) Die Substitution beider Amino-Gruppen in 2.2'-Diamino-6.6'-dimethyl-diphenyl durch Chlor<sup>52)</sup>, Brom<sup>53)</sup>, Jod<sup>53, 57)</sup>- und Cyan<sup>52)</sup>-Gruppen nach Sandmeyer verläuft ohne meßbare Racemisierung<sup>63)</sup>.

f) Die absolute Konfiguration eines atropisomeren Diastyls<sup>60)</sup> und eines atropisomeren tetrahedralen Kupfer-Komplexes<sup>61)</sup> ist ermittelt worden<sup>52)</sup>.

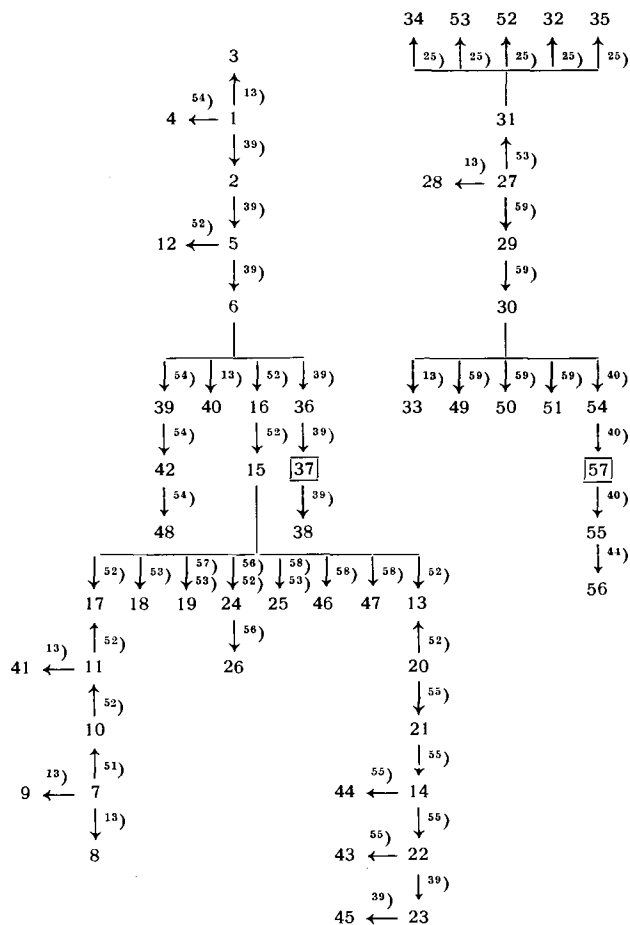


Abb. 2. Konfigurationsverknüpfungen auf chemischem Wege in der Diphenyl-Reihe (links) und der 1.1'-Dinaphthyl-Reihe (rechts). Verbindungsnummern (groß gedruckt) entsprechen den in Tabellen 1-4 angegebenen. Literaturhinweise sind klein gedruckt, neben dem Pfeil. Die Schlüsselverbindungen sind im Quadrat eingerahmt.

<sup>47)</sup> J. H. Brewster, private Mitteilung.

<sup>48)</sup> R. Paul, Ph.D.-Dissertation, Purdue University 1956; Dissertation Abstracts 17, 39 [1957].

<sup>49)</sup> O. Th. Schmidt, D. M. Schmidt u. J. Herok, Liebigs Ann. Chem. 587, 67 [1954].

<sup>50)</sup> Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen: O. Th. Schmidt: Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. XIII, Red. L. Zechmeister, Springer Verlag, Wien 1956; O. Th. Schmidt u. W. Mayer, diese Ztschr. 68, 103 [1956].

<sup>51)</sup> M. Siegel u. K. Mislow, J. Amer. chem. Soc. 80, 473 [1958].

<sup>52)</sup> F. A. McGinn, A. K. Lazarus, M. Siegel, J. E. Ricci u. K. Mislow, ebenda 80, 476 [1958].

<sup>53)</sup> P. A. Grasemann, M.S.-Dissertation, New York University 1958.

<sup>54)</sup> D. C. Iffland u. H. Siegel, J. org. Chemistry 21, 1056 [1956]; J. Amer. chem. Soc. 80, 1947 [1958].

<sup>55)</sup> G. Wittig u. H. Zimmermann, Chem. Ber. 86, 629 [1953].

<sup>56)</sup> J. Meisenheimer u. M. Höring, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 1425 [1927].

<sup>57)</sup> F. Bell, J. chem. Soc. [London] 1934, 835.

<sup>58)</sup> S. Sako, Mem. Coll. Engng., Kyushu Imp. Univ. 6, 263 [1932]; vgl. Chem. Zbl. 108, 3791 [1937].

<sup>59)</sup> D. M. Hall u. E. E. Turner, J. chem. Soc. [London] 1955, 1242.

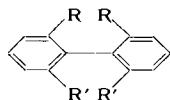
<sup>60)</sup> W. Dethloff u. H. Mix, Chem. Ber. 82, 534 [1949]; H. Mix, Liebigs Ann. Chem. 592, 146 [1955].

<sup>61)</sup> F. Lions u. K. V. Martin, J. Amer. chem. Soc. 79, 1273 [1957].

<sup>62)</sup> G. H. Christie u. J. Kenner, J. chem. Soc. [London] 1922, 614.

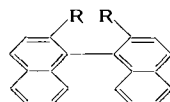
<sup>63)</sup> Vgl. auch A. Lüttringhaus u. H. Gräther, Liebigs Ann. Chem. 557, 108 [1947]; D. F. De Tar u. J. C. Howard, J. Amer. chem. Soc. 77, 4393 [1955].

Tabelle 1<sup>a</sup>). Drehungsvermögen nicht-überbrückter struktursymmetrischer (S)-Diphenyl-Verbindungen



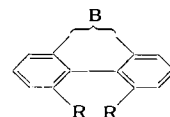
Verb. Nr.	R	R'	[M] <sub>D</sub>
1	NO <sub>2</sub>	COOH	- 422 ° (Methanol)
2	NO <sub>2</sub>	COOCH <sub>3</sub>	- 346 ° (Methanol)
3	NO <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	- 958 ° (Methanol)
4	NO <sub>2</sub>	COCl	- 561 ° (Methanol)
5	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	- 179 ° (Methanol)
6	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Br	- 266 ° (Benzol)
7	Cl	COOH	- 22 ° (Methanol)
8	Cl	COOCH <sub>3</sub>	- 20 ° (Methanol)
9	Cl	CONH <sub>2</sub>	- 368 ° (Methanol)
10	Cl	CH <sub>2</sub> OH	- 212 ° (Methanol)
11	Cl	CH <sub>2</sub> Br	- 315 ° (Benzol)
12	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	- 330 ° (Methanol)
13	CH <sub>3</sub>	CN	- 46 ° (Tetrahydrofuran)
14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	- 75 ° (Methanol)
15	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	- 100 ° (Äthanol)
16	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	- 68 ° (Äthanol)
17	CH <sub>3</sub>	Cl	- 83 ° (Äthanol)
18	CH <sub>3</sub>	Br	- 40 ° (Äthanol)
19	CH <sub>3</sub>	J	+ 90 ° (Äthanol)
20	CH <sub>3</sub>	COOH	+ 70 ° (Methanol)
21	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	+ 128 ° (Methanol)
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Br	+ 173 ° (Benzol)
23	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	+ 52 ° (Pyridin)
24	CH <sub>3</sub>	NHAc	+ 379 ° (Äthanol)
25	CH <sub>3</sub>	NHBz	+ 1112 ° (Äthanol)
26	NHAc	COOH	+ 81 ° (Aceton)

Tabelle 2<sup>a</sup>). Drehungsvermögen nicht-überbrückter struktursymmetrischer (S)-1.1'-Dinaphthyl-Verbindungen



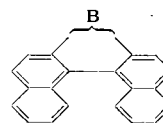
Verb. Nr.	R	[M] <sub>D</sub>
27	COOH	- 116 ° (Methanol)
28	COOCH <sub>3</sub>	- 67 ° (Methanol)
29	CH <sub>2</sub> OH	- 175 ° (Methanol)
30	CH <sub>2</sub> Br	- 708 ° (Benzol)
31	NH <sub>2</sub>	- 444 ° (Benzol)
32	N=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	- 589 ° (Pyridin)
33	CH <sub>3</sub>	+ 54 ° (Äthanol)
34	NHAc	+ 856 ° (Eisessig)
35	N=N-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OH) <sub>2</sub>	+ 16,990 ° (Pyridin)

Tabelle 3<sup>a</sup>). Drehungsvermögen überbrückter struktursymmetrischer (S)-Diphenyl-Verbindungen



Verb. Nr.	R	B	[M] <sub>D</sub>
36 <sup>b</sup>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CCHCN	+2698 ° (Pyridin)
37	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub>	+ 650 ° (Äthyl-Acetat)
38	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>2</sub>	+2089 ° (Äthyl-Acetat)
39	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	+1897 ° (Methanol)
40	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NCH <sub>2</sub> Br <sup>-</sup>	+2289 ° (Äthanol)
41	Cl	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NCH <sub>2</sub> Br <sup>-</sup>	+ 343 ° (Äthanol)
42	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	+ 94 ° (Äthanol)
43	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br <sup>-</sup>	+ 101 ° (Methanol)
44	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	+ 256 ° (Benzol)
45 <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CCHCN	+1291 ° (Pyridin)
46	CH <sub>3</sub>	NHCONH	+ 160 ° (Pyridin)
47	CH <sub>3</sub>	NHC(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )=N	+2805 ° (Benzol)
48 <sup>c</sup>	H	CH <sub>2</sub> C(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	- 8 ° (Cyclohexan)

Tabelle 4<sup>a</sup>). Drehungsvermögen überbrückter struktursymmetrischer (S)-1.1'-Dinaphthyl-Verbindungen



Verb. Nr.	B	[M] <sub>D</sub>
49	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NCH <sub>2</sub> Br <sup>-</sup>	+1248 ° (Äthanol) <sup>d</sup>
50	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> J <sup>-</sup>	+ 954 ° (Äthanol) <sup>d</sup>
51	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	+3651 ° (Benzol) <sup>d</sup>
52		+8750 ° (Pyridin)
53		+9040 ° (Pyridin)
54 <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> CCHCN	+2780 ° (Pyridin)
55	CH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>2</sub>	+1970 ° (Benzol)
56	CH <sub>2</sub> CH(OCOCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>2</sub>	+1217 ° (Benzol)
57	CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub>	- 413 ° (Benzol)

Anmerkungen zu Tabellen 1-4.

<sup>a</sup>) Die berechneten [M]-Werte sind den Literaturquellen 13, 25, 39, 40, 44, 52, 53, 54, 56, 58, 59) entnommen. Der Drehungssinn ist immer für die (S)-Konfiguration angegeben, obgleich in manchen Fällen nur das andere Enantiomere beschrieben ist.

<sup>b</sup>) Enthält ein zusätzliches Asymmetriezentrum.

<sup>c</sup>) Optisch unbeständig.

<sup>d</sup>) Statt [M]<sub>D</sub> ist hier [M]<sub>578</sub> angegeben.

## Konfigurationsverknüpfung mittels physikalisch-chemischer Methoden

Man kann in der Reihe der axial-asymmetrischen Verbindungen, ebenso wie bei den zentral-asymmetrischen Verbindungen, die relative Konfiguration durch Vergleich des optischen Drehungsvermögens (Verschiebungssatz nach *Freudenberg*<sup>64</sup>) oder durch die Methode der thermischen Analyse nach *Timmermans-Fredga*<sup>65</sup>) bestimmen. Andere denkbare Methoden, wie z. B. die Anwendung von optisch aktiven Adsorptionsmitteln<sup>66</sup>), wurden bisher zur Konfigurationsverknüpfung nicht angewendet, obwohl gezeigt werden konnte, daß sich enantiomere atropisomere Verbindungen an optisch aktiven Adsorptionsmitteln chromatographisch trennen lassen<sup>67</sup>).

### 1. Methode der thermischen Analyse

Wir haben diese Methode in mehreren Fällen angewendet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen<sup>51</sup>) sind in Tabelle 5 zusammengefaßt, wobei MK die Mischkristallbildung bezeichnet, während QR (Quasi-racematbildung) auf ausgeprägte 1:1-Verbindungen der beiden Komponenten hinweist. Mischkristallbildung weist auf eine ähnliche molekulare Topologie und Raumerfüllung (Isomorphismus) und demnach auf eine analoge Konfiguration hin. Andererseits deutet das Auftreten von Quasi-racematen auf eine Quasi-enantiomerie, d. h. auf ein annähernd spiegelbildliches Ver-

	2,2'-Dinitrodiphensäure-(6.6')		2,2'-Dichlor-diphensäure-(6.6')	
	(+)	(-)	(+)	(-)
(+)-2,2'-Dimethyldiphensäure-(6.6')	QR	MK	QR	MK
(+)-2,2'-Dichlor-diphensäure-(6.6')	MK	QR	-	-

Tabelle 5

<sup>64</sup>) Vgl. die zusammenfassende Darstellung von *K. Freudenberg*, *Mh. Chem.* 85, 537 [1954].

<sup>65</sup>) Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen: *J. Timmermans*, *J. Chim. physique* 49, 162 [1952]; *A. Fredga* in: *The Svedberg Festschrift*, *Almqvist u. Wiksells, Upsala 1944*, S. 261; *H. Lettré*, *diese Ztschr.* 50, 581 [1937]; *Ergebn. Enzymforsch.* 9, 1 [1943]; *K. Petterson*, *Ark. Kemi* 10, 297 [1956].

<sup>66</sup>) Vgl. *A.H. Beckett u. P. Anderson*, *Nature* [London] 179, 1074 [1957].

<sup>67</sup>) *G. Di Modica u. E. Angeletti* (*Ricerca sci.* 22, 715 [1952], *Chem. Zbl.* 125, 10228 [1954]) gelang es, 2-Amino-2'-nitro-6,6'-dimethyldiphenyl durch Chromatographie an Lactose in die Antipoden zu zerlegen; vgl. auch *V. Prelog u. P. Wieland*, *Helv. chim. Acta* 27, 1127 [1944].

hältnis der analog gebauten Komponenten hin. Aus den in der linken Hälfte der Tabelle 5 zitierten Versuchsergebnissen geht hervor, daß die (+)-2.2'-Dinitro-diphensäure-(6.6') konfigurativer der (+)-2.2'-Dichlor- und der (-)-2.2'-Dimethyl-diphensäure-(6.6') entspricht. Die daraus zu ziehende Schlußfolgerung, daß (+)-2.2'-Dimethyl- und (-)-2.2'-Dichlor-diphensäure-(6.6') eine analoge Konfiguration besitzen, wird durch die in der rechten Hälfte der Tabelle 5 zusammengefaßten Ergebnisse bestätigt. Diese Ergebnisse stehen auch im besten Einklang mit den auf chemischem Wege gefundenen konfigurativen Beziehungen (Abb. 2). Die Methode hat sich daher in ihrer ersten Anwendung auf axial-asy-mmetrisch gebaute Verbindungen bewährt. Ihre erfolgreiche Anwendung ist allerdings durch drei Bedingungen beschränkt:

a) Die atropisomeren Enantiomeren dürfen beim Schmelzen nicht racemisieren.

b) Die intermolekularen Kräfte, die für die Bildung des Kristallgitters verantwortlich sind, müssen geeignet geartet und lokalisiert sein. So bilden z. B. die 2.2'-Dichlor- und 2.2'-Dimethyl-diphensäuren-(6.6') Mischkristalle bzw. ein charakteristisches Quasi-racemat (Tabelle 5). Die entsprechenden 2.2'-Dichlor- und 2.2'-Dimethyl-6.6'-dihydroxymethyl-diphenyle bilden dagegen ein Eutektikum bzw. ein schwach ausgeprägtes Quasi-racemat<sup>51)</sup>.

c) Die Topologie und Raumbeanspruchung der Komponenten darf nicht zu stark verschieden sein, da sonst die Methodik ihre Grundlage verliert. So geben z. B. Gemische von enantiomeren 2.2'-Dimethyl-6.6'-dihydroxymethyl-diphenylen mit (-)-2.2'-Dihydroxymethyl-1.1'-dinaphthyl nicht-unterscheidbare Schmelzpunktdiagramme<sup>51)</sup>.

## 2. Vergleich des optischen Drehungsvermögens

Gewisse Abwandlungen der Substituenten bei struktursymmetrischen atropisomeren Diphenyl-Verbindungen führen zu charakteristischen und regelmäßigen Veränderungen des Drehungsvermögens bzw. des Drehungssinnes.

Es ist z. B. bemerkenswert, daß 6.6'-Diamino-2.2'-dimethyl-diphenyl und 2.2'-Diamino-1.1'-dinaphthyl bei gleicher Konfiguration den gleichen Drehungssinn aufweisen<sup>13, 53)</sup> und, wie R. Kuhn und P. Goldfinger<sup>25)</sup> beobachtet haben, bei Überführung in die Chlorhydrate und in die Diacetyl-Verbindungen ihren Drehungssinn ändern. Es muß noch an weiteren Beispielen geprüft werden, ob es sich hier um eine allgemeine Regelmäßigkeit handelt, die als Grundlage für eine Verschiebungsregel dienen könnte.

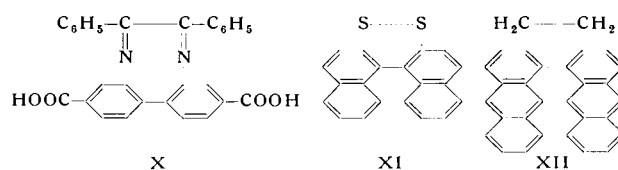
O. Th. Schmidt und K. Demmler<sup>68)</sup> haben hervorgehoben, daß die Überführung der (+)-2.3.4.2'.3'.4'-Hexahydroxy-diphensäure-(6.6') wie auch ihres rechtsdrehenden Hexamethyläthers und ihres linksdrehenden Hexabenzyläthers in die entsprechenden Diamide eine Drehungsverschiebung nach links verursacht, während bei der Überführung in die Dimethylester eine Rechtsverschiebung stattfindet. Dasselbe Verhalten zeigt nicht nur die (+)-2.2'-Dimethoxy-diphensäure-(6.6')<sup>69)</sup>, sondern auch<sup>13)</sup> die (-)-2.2'-Dinitro- und die (-)-2.2'-Dichlor-diphensäure-(6.6'), bei denen die (S)-Konfiguration bewiesen worden ist<sup>39, 52)</sup>. Diese Regelmäßigkeiten regen zur Aufstellung<sup>13)</sup> einer Ester-Amid-Verschiebungsregel an, nach der eine struktursymmetrische atropisomere Diaryl-dicarbonsäure-(2.2') die (S)-Konfiguration besitzt, wenn ihre Überführung in das Diamid eine Linksverschiebung und ihre Überführung in den Dimethylester eine Rechtsverschiebung verursacht. Nach dieser Regel hätte die (+)-2.3.4.2'.3'.4'-Hexahydroxy-diphensäure-(6.6'), welche aus den Gerbstoffen Coriagin und Chebulagsäure erhalten wurde<sup>50)</sup>, die (S)-Konfiguration, während dem (-)-Enantiomeren aus Valonea-Extrakten<sup>70)</sup> die (R)-Konfiguration zukommen würde.

Eine weitere Regelmäßigkeit läßt sich beim Vergleich des Drehungsvermögens von struktursymmetrischen, nicht-überbrückten und überbrückten Diaryl-Verbindungen, deren absolute Konfiguration auf unabhängigem Wege bestimmt wurde, erkennen.

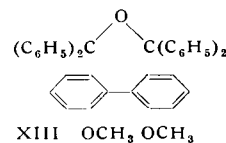
An Hand des z. Zt. vorliegenden Tatsachenmaterials (Tabelle 1-4) erscheint es, daß bei überbrückten (S)-Diaryl-Verbindungen häufig sehr große Rechtsdrehungen vorkommen, während die nichtüberbrückten (S)-Diaryl-Verbindungen eher linksdrehend oder schwach rechtsdrehend sind. Beim Übergang von nichtüberbrückten zu überbrückten (S)-Diaryl-Verbindungen findet man deshalb mit wenigen Ausnahmen starke Rechtsverschiebungen. Eine solche Drehungsverschiebung kann auch theoretisch begründet werden. Auf Grund der Kirkwoodschen Polarisierbarkeitstheorie<sup>11)</sup> ist vorgeschlagen worden<sup>13)</sup>, daß der Drehungssinn einer einfachen Diaryl-Verbindung umkehrt, wenn sich die Konstellation in Bezug auf die gleichnamigen Substituenten von einer anti-schiefen zu einer syn-schiefen Lage<sup>45)</sup> ändert. Dies wird oft beim Übergang eines nicht-überbrückten Diaryls zu einem solchen mit einer kurzen Brücke vorkommen.

So kann mit Vorbehalt geschlossen werden<sup>13)</sup>, daß im allgemeinen struktursymmetrische, atropisomere Diaryl-Verbindungen die (S)-Konfiguration besitzen, wenn bei der Überbrückung der 2.2'-Stellungen eine starke Rechtsverschiebung beobachtet wird. Allerdings muß die Brückenkette kurz, d. h. zwei-, drei- oder viergliedrig sein, es sollten keine zusätzlichen Asymmetrie-Elemente in der Brücke vorhanden sein, und die Brückenelemente sollten keine Substituenten enthalten, deren Beitrag zum Drehungsvermögen entscheidend sein könnte, wie das z. B. u. a. bei Carbonyl-Gruppen<sup>8)</sup> der Fall ist. Es ist zu hoffen, daß man beim Untersuchen des Drehungsvermögens im Ultraviolett (Rotationsdispersion) eine tiefere Einsicht in diese Vorstellungen erhalten wird. Auch werden noch viele weitere Fälle untersucht werden müssen, ehe eine endgültige Verschiebungsregel abgeleitet werden kann.

Auf Grund dieser Überlegungen sollten voraussichtlich die Verbindung<sup>71)</sup> X,  $[M]_D + 4130^\circ$  (0,5 m-Natriumhydroxyd), die



Verbindung<sup>72)</sup> XI,  $[M]_{546} + 2452^\circ$  (Chloroform), und die Verbindung<sup>73)</sup> XII,  $[M]_D + 7637^\circ$  (Benzol) die (S)-Konfiguration besitzen. Ferner sollte dem von G. Wittig und H. Petri<sup>74)</sup> aus (-)-2.2'-Dimethoxy-diphensäure-(6.6') hergestellten cyclischen Äther XIII,  $[M]_D - 2204^\circ$  (Chloroform) demnach die (R)-Konfiguration zukommen. Dies steht im besten Einklang mit der auf Grund der Ester-Amid-Regel abgeleiteten (S)-Konfiguration für die (+)-2.2'-Dimethoxy-diphensäure-(6.6').



Meinen Kollegen an der New York University möchte ich für ihre Mitarbeit an den hier besprochenen Untersuchungen aufrichtig danken. Der John Simon Guggenheim Memorial Foundation verdanke ich ein Stipendium, welches mir die Verfassung dieser Abhandlung während eines Aufenthaltes im Organisch-chemischen Laboratorium der E. T. H. in Zürich ermöglichte. Prof. V. Prelog danke ich herzlich für die vielen wertvollen Diskussionen.

Eingegangen am 14. Juli 1958 [A 902]

<sup>71)</sup> F. Bell, J. chem. Soc. [London] 1952, 1527.

<sup>72)</sup> W. L. F. Armarego u. E. E. Turner, ebenda 1957, 13.

<sup>73)</sup> G. W. Badger, P. R. Jefferies u. R. W. L. Kimber, ebenda 1957, 1837.

<sup>74)</sup> G. Wittig u. H. Petri, Liebigs Ann. Chem. 505, 17 [1933].

<sup>68)</sup> O. Th. Schmidt u. K. Demmler, Liebigs Ann. Chem. 586, 179 [1954].

<sup>69)</sup> W. M. Stanley, E. McMahon u. R. Adams, J. Amer. chem. Soc. 55, 706 [1933].

<sup>70)</sup> O. Th. Schmidt u. H. H. Grunewald, Liebigs Ann. Chem. 603, 183 [1957].