

265. Geometrisch enantiomorphe Cyclobutan-Derivate

von Vladimir Prelog und Jean Thix

mit einem Anhang

von Tamarapu Srikrishnan¹⁾

Laboratorium für organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8092 Zürich

(24.VIII.82)

Geometrically Enantiomorphic Cyclobutane Derivatives

Summary

The concept of geometrical enantiomorphism of unsaturated molecules is generalized to cover other planar rectangular arrangements of four ligands of which two are enantiomorphic.

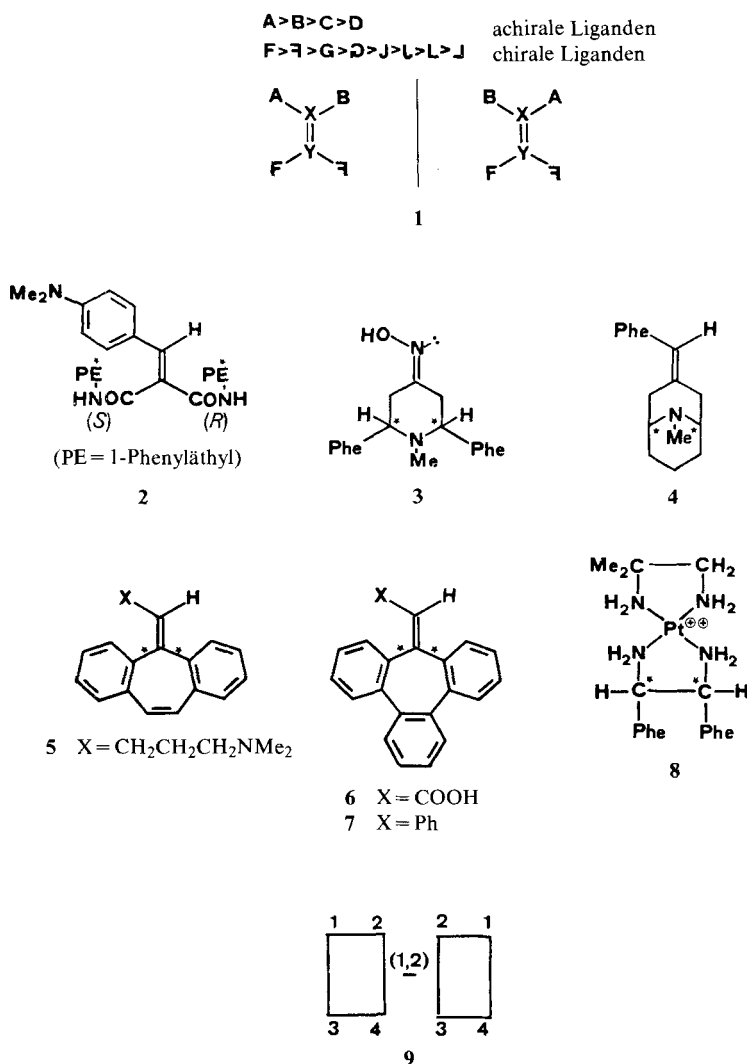
Three pairs of geometrically enantiomorphic cyclobutane derivatives were prepared, their configurations were established, and their CD. was investigated.

The construction of a catalogue of possible stereoisomers from ligands of different types attached to an achiral core is discussed using a rectangle as example of such a core.

1. Einleitung. – Für enantiomere ungesättigte Verbindungen vom Typus **1** (X, Y=C oder N), in welchem A, B verschiedene und F, \bar{F} = \bar{F} enantiomorphe Liganden darstellen, gibt es in der Literatur mehrere Beispiele. *Mills & Schindler* [1] haben schon 1923 versucht, die Enantiomerie solcher Verbindungen mit X=N, Y=C zu verwenden, um die gewinkelte, planare Lage des Liganden A am N-Atom zu beweisen. Ihr Beweis misslang, weil die chiralen Liganden in der von ihnen hergestellten und gespaltenen racemischen Verbindung nicht die angenommene *meso*-Konfiguration aufwiesen. *Shriner et al.* [2] haben dann 1930 vorausgesagt, dass die Oxime der Carbonyl-Verbindungen mit einem enantiomorphen Ligandenpaar am Carbonyl-C-Atom chiral und spaltbar sein sollen. Angeregt durch diese Voraussage haben *Noller et al.* [3] erfolglos versucht, die racemische Verbindung **2** in Enantiomere zu spalten. Schliesslich gelang *Lyle & Lyle* [4] die Spaltung des racemischen γ -Piperidon-oxims **3**. *Bestmann & Lienert* [5] haben später durch partielle asymmetrische Synthese aus Tropinon die optisch aktive Verbindung **4** hergestellt. Besondere Fälle stellen das optisch aktive Dibenzocycloheptatrien-Derivat **5** von *Ebnöther et al.* [6] und die optisch aktiven Tribenzocycloheptatrien-

¹⁾ Postdoktoraler Mitarbeiter des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, 1974–1975.

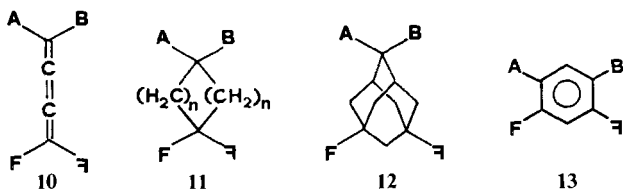
Derivate von *Tochtermann & Kiepers* [7] **6** und **7** dar, in welchen wegen der gehinderten freien Drehbarkeit die mit * bezeichneten chiralen (+sc) und (–sc)-Konformationen [8] die Rolle der enantiomorphen Liganden spielen.



Das einfachste Stereomodell für alle erwähnten Molekeln ist ein achirales Rechteck **9** mit der entsprechenden Verteilung der achiralen und enantiomorphen chiralen Liganden. Sowohl die Spiegelung als auch eine konstitutionserhaltende Permutation des Ligandenpaares (A,B) bzw. (F, \bar{F}) führen zu einem enantiomorphen Modell. Weil man die Spiegelungsisomerie als Enantiomorphie und die Permutationsisomerie an der Doppelbindung als «geometrische» Isomerie im Gegensatz zur «optischen» Isomerie (vgl. dazu [9]) bezeichnet, nannten *Lyle & Lyle*

diese «neuartige» Stereoisomerie geometrisch enantiomorphe Isomerie [4]. Eine solche Isomerie wird man überall dort antreffen, wo das erwähnte geometrische Modell anwendbar ist, auch dann, wenn es sich nicht um eine Doppelbindungs-isomerie handelt. Tatsächlich haben schon 1935 *Mills & Quibell* [10] das racemische Pt(II)-Komplex-Kation **8** gespalten, um zu zeigen, dass der Komplex planar ist, da eine tetraedrische Molekel achiral wäre.

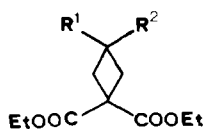
Man kann sich jedoch viele andere Gerüste vorstellen, welche die Forderungen für eine geometrisch enantiomorphe Isomerie erfüllen. Eine kleine Auswahl von Beispielen ist durch die Formeln **10** bis **13** dargestellt. Bei **13** handelt es sich allerdings nicht mehr um Stereoisomerie, da durch die Permutation der Liganden die Verbundenheit der Atome, d. h. die Konstitution der Molekel geändert wird, während die Stereoisomeren definitionsgemäss die gleiche Konstitution besitzen. Diese Bedingung ist erfüllt, wenn wenigstens zwei von den Liganden, wie bei der Molekel **12** mit einem Atom verbunden sind.



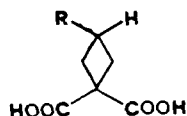
Wir waren besonders interessiert an chiroptischen Eigenschaften der Verbindungen vom Typus **11** und haben drei Enantiomeren-Paare von 1,3-Cyclobutan-Derivaten dieser Art hergestellt. Ein achiraler Ligand in diesen Verbindungen ist immer H-Atom ($B = H$), der andere Methyl, Phenyl oder Chlor ($A = CH_3, C_6H_5, Cl$); die chiralen Liganden sind (*R*)- und (*S*)-(1-Phenyläthyl)carbamoyl-Reste.

Zur Herstellung dieser geometrisch enantiomorphen Verbindungen gingen wir von den bekannten 3-substituierten 1,1-Cyclobutandicarbonsäure-diäthylestern **14**, **32** und **42** aus, die nach [11–13] hergestellt worden waren. Der durch Chlorierung mit Sulfurylchlorid in Gegenwart von Benzoylperoxyd [14] erhaltene 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure-diäthylester **42** enthielt als schwer abtrennbares Nebenprodukt das 3,3-Dichlor-Derivat **43**. Es wurde deshalb das gesamte Chlorierungsprodukt weiterverarbeitet; das 3,3-disubstituierte Nebenprodukt wurde erst nach weiteren Reaktionsstufen von den Hauptprodukten abgetrennt.

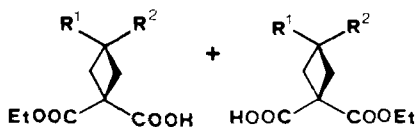
Die Diäthylester **14**, **32** und **42** (+**43**) wurden in äthanolischer Lösung mit verdünnter wässriger KOH-Lösung partiell verseift [15], wobei Gemische von diastereomeren 1-Äthoxycarbonyl-carbonsäuren **16/17**, **34/35** und **44/45** (+**46**) erhalten wurden. In der 3-Phenyl-Reihe liessen sich die Diastereomeren **34** (kristallin) und **35** (flüssig) leicht trennen. Aus dem reinen, kristallinen Diastereomeren **34** (Konfigurationsbestimmung s. Kap. 3) wurde mit Di-*p*-nitrophenylsulfid das aktive *p*-Nitrophenyl-Derivat bereitet, das mit (*S*)- und (*R*)-1-Phenyläthylamin die enantiomeren Äthylester **36** und **37** lieferte. In der 3-Methyl- und 3-Chlor-Reihe wurden die Diastereomeren-Gemische **16/17** und **44/45** (+**46**) mit Thionylchlorid in ihre Chloride übergeführt, welche mit enantiomeren 1-Phenyläthylaminen Gemische von diastereomeren Äthylester-Paaren **18/19**, **20/21**, **47/48** (+**49**) und



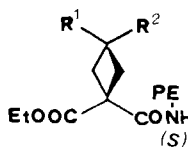
- 14 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$
 32 $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$
 42 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$
 43 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}$



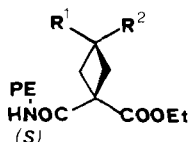
- 15 $R = \text{Me}$
 33 $R = \text{Ph}$



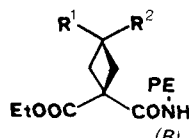
- 16 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$ 17 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$
 34 $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$ 35 $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$
 44 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$ 45 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$
 46 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}$



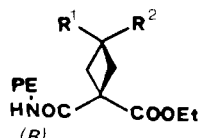
- 18 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$
 36 $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$
 47 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$
 49 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}$



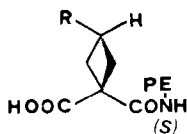
- 19 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$
 48 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$



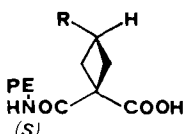
- 20 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$
 37 $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$
 50 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$
 52 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{Cl}$



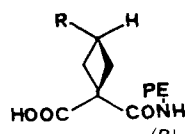
- 21 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$
 51 $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$



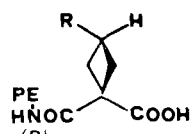
- 22 $R = \text{Me}$
 38 $R = \text{Ph}$
 53 $R = \text{Cl}$



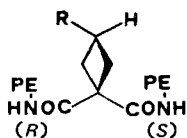
- 23 $R = \text{Me}$
 54 $R = \text{Cl}$



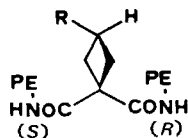
- 24 $R = \text{Me}$
 39 $R = \text{Ph}$
 55 $R = \text{Cl}$



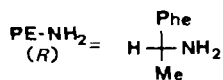
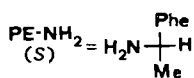
- 25 $R = \text{Me}$
 56 $R = \text{Cl}$



- 26 $R = \text{Me}$
 40 $R = \text{Ph}$
 57 $R = \text{Cl}$



- 27 $R = \text{Me}$
 41 $R = \text{Ph}$
 58 $R = \text{Cl}$



50/51 (+ 52) lieferten. Diese wurden durch Chromatographie an Kieselgel getrennt, wobei in der 3-Chlor-Reihe auch die 3,3-Dichlor-substituierte Äthylester **49** und **52** abgetrennt werden konnten. In der 3-Methyl-Reihe konnten die Diastereomeren auch durch Zonenschmelze getrennt werden.

Die einzelnen Äthylester **18–21**, **36**, **37**, **47**, **48**, **50** und **51** wurden dann in alkoholischer Lösung mit verdünnter KOH-Lösung verseift und die auf diese Weise erhaltenen Carbonsäuren **22–25**, **38**, **39**, **53–56** mit Di-*p*-nitrophenylsulfid in die *p*-Nitrophenylester übergeführt. Diese gaben mit dem 1-Phenyläthylamin, das zu demjenigen, welches in der vorhergehenden Stufe verwendet wurde enantiomer ist, die geometrisch enantiomorphen Diamid-Paare **26/27**; **40/41**; **57/58**.

Wie aus der Formelübersicht hervorgeht, lassen sich solche geometrisch enantiomorphen Verbindungen herstellen, indem man entweder die Gemische der diastereomeren 3-substituierten 1,1-Cyclobutandicarbonsäure-monoäthylester-Derivate mit einem der enantiomeren 1-Phenyläthylaminen umsetzt, die erhaltenen (1-phenyläthyl)carbamoyl-substituierten Äthylester chromatographisch trennt und die entsprechenden Carbonsäuren mit dem Enantiomeren des vorher verwendeten 1-Phenyläthylamins in die 1,1-[(*R*)(*S*)-Bis(1-phenyläthyl)carbamoyl]-Derivate überführt, oder indem man das gleiche Diastereomere mit enantiomeren 1-Phenyläthylaminen in verschiedener Reihenfolge umsetzt. Das erste Verfahren wurde in der 3-Methyl- und in der 3-Chlor-Reihe verwendet; in der 3-Phenyl-Reihe wurden dagegen die beiden enantiomeren 1,1-[(*R*)(*S*)-Bis(1-phenyläthyl)carbamoyl]-Derivate nach dem zweiten Verfahren aus dem kristallinen Dicarbonsäure-monoäthylester hergestellt.

2. Spezifizierung der Konfiguration. – Die beschriebenen stereoisomeren Cyclobutan-Derivate lassen sich sowohl nach dem alten [16a,b] als auch nach dem revidierten CIP-(*Cahn-Ingold-Prelog*-)System [17] eindeutig spezifizieren. Das neue Spezifizierungsverfahren ist aufgrund hierarchischer Digraphen durch die Spezifizierungen der Konfiguration von C(1) und C(3) im achiralen Stereoisomeren **45** und im chiralen Stereoisomeren **58** in *Figur 1* illustriert.

3. Konfigurationszuteilung. – Aus den von *Moriarty* in einem Übersichtsartikel 1974 zusammengefassten [18] und zahlreichen späteren Arbeiten folgt, dass Cyclobutan selbst und viele seiner Derivate nichtplanare Vierringe aufweisen. Um die Spannung durch ekliptische Lage der Substituenten zu verringern, nimmt der Vierring eine nichtplanare Struktur mit einem diedrischen Winkel von 20°–30° an. Die damit verbundenen Atome und Reste kommen dadurch in gestaffelte, quasi-äquatoriale und quasi-axiale Lage. Von den 1,1,3-trisubstituierten diastereomeren Cyclobutan-Derivaten gibt es deshalb je zwei, in *Figur 2* dargestellten Konformeren **A** und **B**, von welchen diejenigen mit der äquatorialen Lage der «grösseren» Substituenten bevorzugt sind.

Von den Unterschieden in den ¹H-NMR.-Spektren der von uns untersuchten diastereomeren Verbindungen fällt besonders die Verschiedenheit der Signale von Protonen an C(1) und C(4) bei den 1-(1-phenyläthyl)carbamoyl-substituierten Äthylestern auf. Während sich diese Signale in den bei 100 MHz aufgenommenen Spektren der langsamer eluierbaren Diastereomeren **19**, **21**, **48** und **51** in einem Haufen befinden, bilden die entsprechenden Signale der leichter eluierbaren

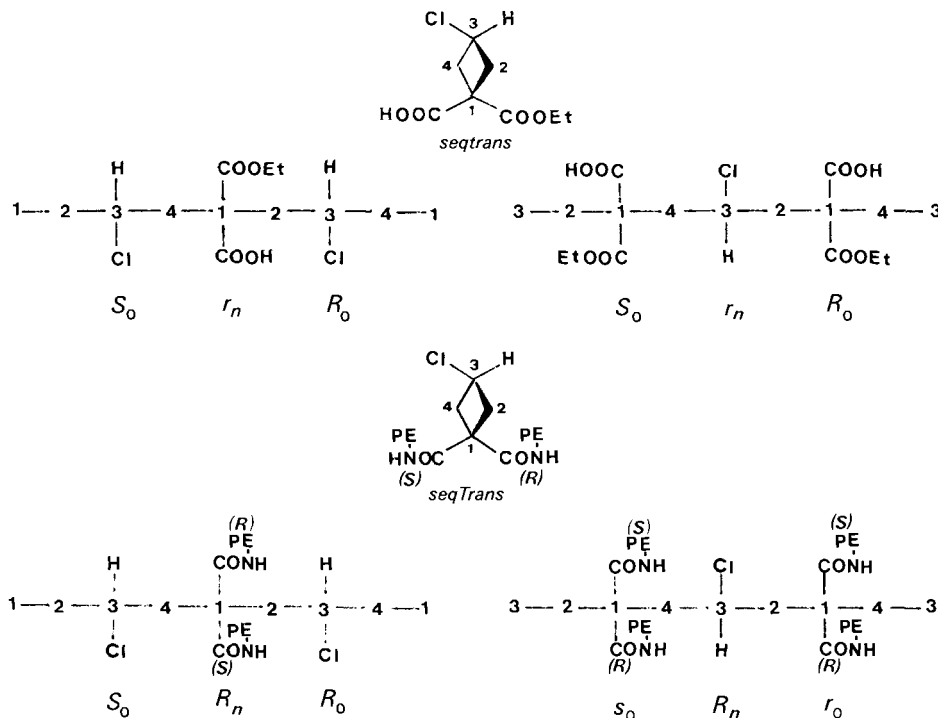


Fig. 1. Beispiele für die Spezifizierung der Stereoisomeren nach [17]

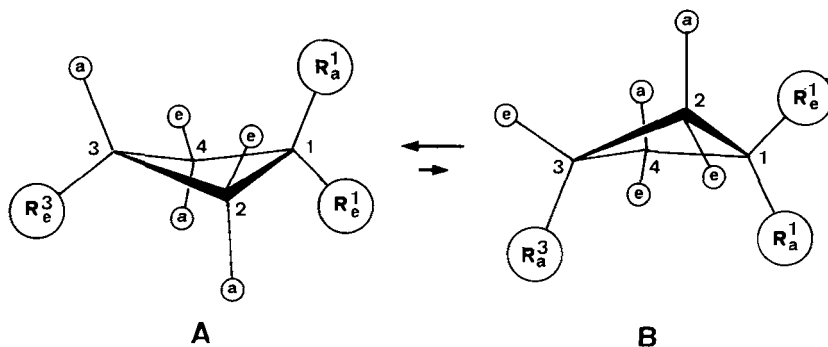


Fig. 2. Konformationen der 1,1,3-trisubstituierten Cyclobutane

Diastereomeren **18**, **20**, **36**, **37**, **47** und **50** zwei getrennte Haufen. Offenbar kommt dieser Unterschied dadurch zustande, dass die axialen und die äquatorialen Protonen an C(2) und C(4) von den Resten am C(1) in beiden Diastereomeren-Gruppen verschieden abgeschildert sind.

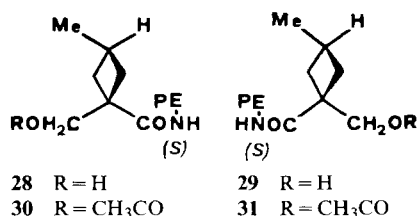
Aus der *Figur 2* kann man ersehen, dass im Konformeren **A** der äquatoriale Rest R_e^3 sowohl zu äquatorialen als auch zu axialen Protonen an C(2) und C(4) eine synklinale Lage besitzt, während im Konformeren **B** der axiale Rest R_a^3 zu den

axialen Protonen antiperiplanar und zu den äquatorialen Protonen synklinal liegt und deshalb diese beiden Protonen-Paare verschieden abschirmt. Daraus kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass die Konformeren der langsamer eluierbaren Diastereomeren mit den Substituenten CH_3 , Cl , C_6H_5 am C(3) in äquatorialer Lage (Konformation **A**), diejenigen der leichter eluierbaren Diastereomeren dagegen in axialer Lage (Konformation **B**) bevorzugt sind. Die energetisch ungünstigere axiale Lage der Substituenten am C(3) lässt sich offenbar darauf zurückführen, dass der grosse (1-Phenyläthyl)carbamoyl-Rest bevorzugt in äquatorialer Lage sitzt.

Aus der so bestimmten relativen Konfiguration der 1-(1-Phenyläthyl)carbamoyl-substituierten Äthylester und der bekannten absoluten Konfiguration der verwendeten 1-Phenyläthylamine [19] lässt sich die absolute Konfiguration der damit genetisch verknüpften geometrisch enantiomorphen Dicarboxamide ableiten. Die Verbindungen **26**, **40** und **57** besitzen demnach die $(1S_n, 3S_n)/seqCis$ - und ihre Enantiomeren **27**, **41** und **58** die $(1R_n, 3R_n)/seqTrans$ -Konfiguration.

Diese Konfigurationszuteilungen wurden in der 3-Phenyl-Reihe durch die von Herrn T. Srikrishnan ausgeführten Röntgenstrukturanalyse (s. *Anhang*) der 1-Äthoxycarbonyl-3-phenylcyclobutancarbonsäure (**34**), Smp. 109–110°, bestätigt (vgl. Fig. 8). In dieser Verbindung liegen der Phenyl- und der Äthoxycarbonyl-Rest in *cis*-Stellung. Für die daraus hergestellten *N*-(1-Phenyläthyl)-carboxamide folgen daraus die Konfigurationen **36** bzw. **37** mit der *trans*-Stellung des (1-Phenyläthyl)-carbamoyl-Restes zum Phenyl-Rest am C(3).

Wenn man die Äthoxycarbonyl-Gruppe in den diastereomeren Verbindungen **18** und **19** mit NaBH_4 in Gegenwart von CaCl_2 zu Hydroxymethyl reduziert, so bleibt der Unterschied in der Abschirmung der CH_2 -Protonen bei den entsprechenden diastereomeren Alkoholen und ihren Essigsäureestern bestehen. Die Signale der quasi-äquatorialen und der quasi-axialen Ring- CH_2 -Protonen der Verbindungen **28** und **30** liegen in einem Haufen, während diejenigen der Verbindungen **29** und **31** besser getrennt sind. Dies steht im Einklang mit der Annahme, dass im ersten Diastereomeren-Paar der Konformer **A** und im letzteren der Konformer **B** bevorzugt ist, weil sich in diesen Konformeren die (1-Phenyläthyl)carbamoyl-Gruppe in äquatorialer Lage befindet.



4. Chiroptische Eigenschaften. – Die OCD.-Spektren der 1-Phenyläthylamide von achiralen im UV. nicht absorbierenden Carbonsäuren (z.B. Essigsäure) bestehen aus zwei Teilen: Im Gebiet zwischen 250 bis 270 nm liegen drei kleine Gipfel bzw. Täler vor, zwischen 200–230 nm befindet sich ein starker Gipfel bei 210 nm [20]. Die Vorzeichen der Cotton-Effekte ändern sich zwischen 250 und 260 nm.

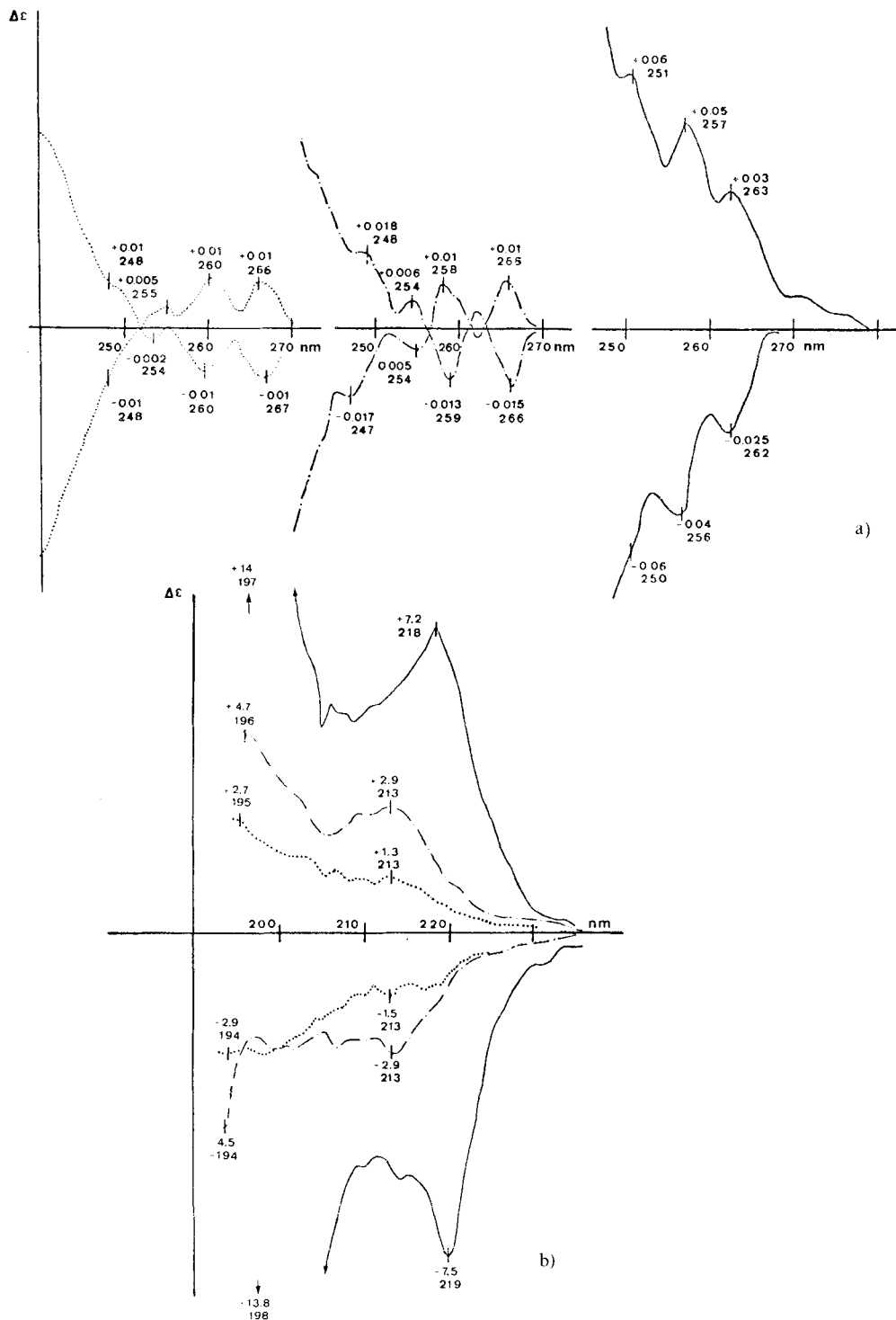


Fig. 3. Circulardichroismus der geometrisch enantiomorphen Verbindungspaare **26/27** (·····), **40/41** (—), **57/58** (— · — ·) (a) von 250–280 nm, b) von 200–250 nm)

Die OCD.-Spektren der geometrisch enantiomorphen 3-Methyl- und 3-Chlor-1,1-cyclobutan-dicarboxamide (Fig. 3) sind denjenigen der *N*-(1-Phenyläthyl)-amide der achiralen Carbonsäuren ähnlich, besitzen jedoch viel geringere $\Delta\epsilon$ -Werte. Die Vorzeichen der Cotton-Effekte entsprechen denjenigen des (1-Phenyläthyl)-carbamoyl-Restes in *cis*-Stellung zum 3-Methyl bzw. 3-Chlor, die im bevorzugten Konformeren **A** (Fig. 2) die äquatoriale Lage annehmen.

Die OCD.-Spektren der geometrisch enantiomorphen 3-Phenyl-1,1-cyclobutan-dicarboxamide **72** und **73** (Fig. 3) sind von den vorher besprochenen insofern verschieden, indem die Cotton-Effekte im nahen und im fernen Absorptionsgebiet das gleiche Vorzeichen besitzen; ein Vorzeichenwechsel zwischen 250–260 nm findet also nicht statt. Offenbar ist dem schwachen Cotton-Effekt der (1-Phenyläthyl)-carbamoyl-Reste ein Cotton-Effekt mit umgekehrten Vorzeichen überlagert, der wahrscheinlich auf die Anisotropie des im gleichen Gebiet des UV. absorbierenden Phenyl-Restes am C(3) zurückzuführen ist. Wie auch aus der Spezifizierung des stereogenen Atoms C(3) folgt, ist dieses ein Chiralitätszentrum, weil die CH_2 -Gruppen im $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ -Rest diastereotop sind.

5. Molekelmodelle mit einem Rechteck als Kern. – Es wurde schon von einem von uns in einem Vortrag angedeutet, wie man alle möglichen Typen von Molekelmodellen, die durch Kombination eines gegebenen achiralen Gerüsts (eines Kerns) mit Liganden gleicher oder verschiedener Art entstehen [21], ableiten kann. Die Liganden wurden dabei aufgrund ihrer zeitgemittelten Symmetrie in drei Klassen aufgeteilt: die achiralen und die chiralen Liganden, sowie die enantiomorphen Ligandenpaare. Die achiralen und chiralen Liganden sind topologisch, materiell und geometrisch gleich oder unterscheiden sich in einer oder mehreren dieser drei Eigenschaften; enantiomorphe Liganden sind topologisch, materiell und geometrisch gleich, unterscheiden sich jedoch topographisch, d. h. durch ihren Chiralitätssinn [17].

Als Symbole für diese drei Arten von Liganden verwenden wir im Folgenden Blockbuchstaben: die 2-dimensional achiralen (A, B, C, D...) für achirale Liganden, die 2-dimensional chiralen (F, G, J, L...) für chirale Liganden und die 2-dimensionalen Spiegelbilder der letzteren $\bar{F} = \bar{F}...$ für die Enantiomorphen der chiralen Liganden. Diese Symbole wurden von uns und von anderen Autoren schon früher für den gleichen Zweck verwendet (vgl. [22] [23]).

Das Verfahren zur Herstellung eines Modell-Kataloges besteht aus folgenden Vorgängen:

1) Mit Hilfe eines *Ferrers-Young*'schen Verteilungsdiagramms [24] stellt man zuerst fest, wie viele Kombinationen einer bestimmten Zahl von gleichen und verschiedenen Liganden möglich sind. Die 30 möglichen Kombinationen von vier Liganden sind in *Figur 4* dargestellt und numeriert.

2) Die so ermittelten Liganden-Kombinationen werden systematisch mit einem achiralen Gerüst (z. B. einem regulären Tetraeder wie in [21] oder mit einem Rechteck) kombiniert, so dass alle möglichen nicht kongruenten Modelle entstehen.

3) Wenn von einer Ligandenkombination mehrere Modelle abgeleitet werden können, so handelt es sich um Modelle von Isomeren. Die Modellpaare, welche

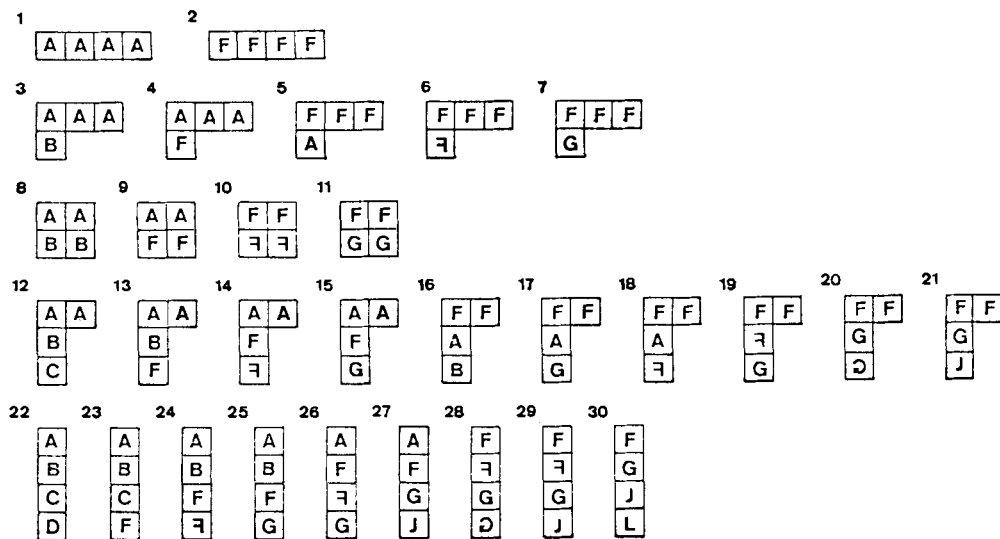
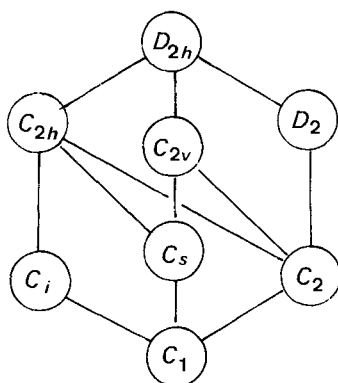


Fig. 4. Ferrers-Young Diagramme der Liganden-Kombinationen

durch eine konstitutionserhaltende ungerade Permutation von Liganden ineinander übergehen, sind stereomorph. Sie sind entweder diastereomorph (d) oder enantiomorph (e); ihnen entsprechen diastereomere oder enantiomere Molekeln.

4) Um einen Katalog zu erhalten, werden die abgeleiteten Modelle nach ihrer Symmetrie geordnet. Das Gerüstrechteck besitzt eine Punktsymmetrie D_{2h} , die nur durch das Besetzen der Ecken mit vier gleichen achiralen monodentaten Liganden erhalten bleibt. Alle anderen Kombinationen von Liganden verringern die Symmetrie; es entstehen dabei Modelle, welche die Symmetrie einer Untergruppe von D_{2h} besitzen (die Halbordnung des Verbandes der Punktsymmetriegruppe D_{2h} mit ihren Untergruppen ist in *Figur 5* wiedergegeben).


 Fig. 5. Halbverband der D_{2h} -Punktsymmetriegruppe und ihrer Untergruppen

Die nach Punktsymmetrie geordneten, von einem Rechteck ableitbaren Modelle, sind in *Figur 6* dargestellt, wobei diejenigen Kombinationen, die dem gleichen Modell-Typ entsprechen, nur einmal wiedergegeben sind: z.B. die 3 Modell-Paare, die durch Kombination des Rechtecks mit den Liganden-Quartetten 22, 23, 27 und 30 entstehen, gehören zum gleichen Modell-Typus, nur eines davon kommt deshalb im Katalog vor. Von den 3 Modell-Paaren, die durch Kombination von Liganden-Quartetten 24, 25, 26 und 29 entstehen, sind nur je zwei vom verschiedenen Typus; nur diese sind deshalb im Katalog wiedergegeben.

In *Figur 6* sind die achiralen und die chiralen Modelle getrennt zusammengefasst. Beide Klassen sind weiter in eine permutationsinvariante und eine permutationsvariante Unterklasse aufgeteilt. Die permutationsinvariante achirale Unterklasse (6 Modelle) enthält keine stereomorphen Modelle. In der permutationsvarianten achiralen Unterklasse (14 Modelle) befinden sich die achiralen diastereomorphen Modellpaare. In der permutationsinvarianten chiralen Unterklasse (15 Modelle + 15 in *Fig. 6b* nicht dargestellte Enantiomorphen davon) sind diejenigen Modelle untergebracht, die durch Spiegelung aber nicht durch ungerade

a

D_{2h}	C_{2v}	C_{2h}	C_i	C_s
ACHIRAL, PERMUTATIONSINVARIANT				
<div><div>A A</div><div>1</div><div>A A</div></div>	<div><div>A A</div><div>8.1</div><div>B B</div></div>	<div><div>F F</div><div>10.1</div><div>F F</div></div>		<div><div>A A</div><div>3</div><div>A B</div></div> <div><div>A A</div><div>12.1</div><div>B C</div></div> <div><div>A A</div><div>14.1</div><div>F F</div></div>
ACHIRAL, PERMUTATIONSVARIANT				
	<div><div>A B</div><div>8.2</div><div>A B</div><div>F F</div></div> <div>d</div> <div><div>A B</div><div>8.3</div><div>B A</div><div>F F</div></div>	<div><div>A B</div><div>14.2</div><div>F A</div><div>F G</div></div> <div>d</div> <div><div>A F</div><div>28.1</div><div>D F</div><div>D F</div></div>	<div><div>A F</div><div>14.3</div><div>A F</div><div>F G</div></div> <div>d</div> <div><div>A F</div><div>28.2</div><div>F G</div><div>F F</div></div> <div>d</div> <div><div>A F</div><div>28.3</div><div>G G</div><div>G G</div></div>	<div><div>A B</div><div>12.2</div><div>A C</div><div>A B</div></div> <div>d</div> <div><div>A B</div><div>12.3</div><div>C A</div><div>A B</div></div> <div>d</div> <div><div>A B</div><div>22.1</div><div>C D</div><div>D C</div></div> <div>d</div> <div><div>A B</div><div>22.2</div><div>D C</div><div>D C</div></div> <div>d</div> <div><div>A B</div><div>28.4</div><div>D G</div><div>G G</div></div>

Fig. 6. Geordneter Katalog der von einem Rechteck ableitbaren Molekelmodell-Typen (a) achirale Modelle, b) chirale Modelle)

b

D_2	C_2	C_1																									
CHIRAL, PERMUTATIONSINVARIANT																											
<div><div>F F</div><div>2</div><div>F F</div></div>	<div><div>A A</div><div>9.1</div><div>F F</div></div> <div><div>F F</div><div>11.1</div><div>G G</div></div>	<div><div>A A</div><div>4</div><div>A F</div><div>A B</div><div>F F</div><div>16.1</div><div>F F</div></div>	<div><div>A F</div><div>5</div><div>F F</div><div>A G</div><div>F F</div><div>17.1</div><div>F F</div></div>	<div><div>F F</div><div>6</div><div>F F</div><div>F F</div><div>A F</div><div>18.1</div><div>A F</div></div>	<div><div>F F</div><div>7</div><div>F G</div><div>F F</div><div>F G</div><div>19.1</div><div>F G</div></div>	<div><div>A A</div><div>13.1</div><div>B F</div><div>F F</div><div>G D</div><div>20.1</div><div>G D</div></div>	<div><div>A A</div><div>15.1</div><div>F G</div><div>F F</div><div>G J</div><div>21.1</div><div>G J</div></div>																				
CHIRAL, PERMUTATIONSVARIANT																											
<div><div>A F</div><div>9.2</div><div>A F</div><div>F G</div><div>F G</div><div>11.2</div><div>F G</div></div>		<div>d</div>	<div><div>A F</div><div>9.3</div><div>F A</div><div>F G</div><div>G F</div><div>11.3</div><div>G F</div></div>	<div><div>A B</div><div>13.2</div><div>A F</div><div>A F</div><div>F G</div><div>F G</div><div>20.2</div><div>F D</div></div>	<div>d</div>	<div><div>A B</div><div>13.3</div><div>F A</div><div>A F</div><div>G F</div><div>F G</div><div>20.3</div><div>D F</div></div>	<div><div>A F</div><div>15.2</div><div>A G</div><div>A F</div><div>F F</div><div>F G</div><div>21.2</div><div>F J</div></div>	<div>d</div>	<div><div>A F</div><div>15.3</div><div>G A</div><div>A F</div><div>F F</div><div>F G</div><div>21.3</div><div>J F</div></div>	<div><div>A F</div><div>16.2</div><div>B F</div><div>F F</div><div>A B</div><div>C F</div><div>23.1</div><div>C F</div></div>	<div>d</div>	<div><div>A F</div><div>16.3</div><div>F B</div><div>F F</div><div>A B</div><div>F C</div><div>23.2</div><div>F C</div></div>	<div><div>A B</div><div>24.1</div><div>F F</div><div>A F</div><div>B G</div><div>A F</div><div>G J</div><div>F G</div><div>30.1</div><div>J L</div></div>	<div>e</div>	<div><div>A B</div><div>24.2</div><div>F F</div><div>A F</div><div>G B</div><div>A F</div><div>J G</div><div>F G</div><div>30.2</div><div>L J</div></div>	<div><div>A F</div><div>24.3</div><div>B F</div><div>A F</div><div>F G</div><div>F F</div><div>G J</div></div>	<div>d</div>	<div><div>A F</div><div>24.4</div><div>F B</div><div>A F</div><div>G F</div><div>F F</div><div>J G</div></div>	<div><div>A F</div><div>25.1</div><div>F G</div><div>A B</div><div>A G</div><div>F G</div><div>F J</div></div>	<div>d</div>	<div><div>A F</div><div>25.2</div><div>G F</div><div>A B</div><div>A G</div><div>F G</div><div>J F</div></div>	<div><div>A F</div><div>26.1</div><div>F G</div><div>A F</div><div>F G</div><div>29.1</div></div>	<div>d</div>	<div><div>A F</div><div>26.2</div><div>G F</div><div>A F</div><div>F G</div><div>29.2</div></div>	<div><div>A F</div><div>26.3</div><div>F F</div><div>A G</div><div>29.3</div></div>	<div>d</div>	<div><div>A F</div><div>26.4</div><div>F F</div><div>A G</div><div>29.4</div></div>

konstitutionserhaltende Permutation von Liganden in ihre Enantiomorphe übergehen. Schliesslich enthält die permutationsvariante chirale Unterklasse neben den diastereomorphen chiralen Modellen (40 Modelle + 40 in *Fig. 6b* nicht dargestellte Enantiomorphe davon) noch zwei Modelle, 24.1 und 24.2, die sowohl durch Spiegelung als auch durch eine konstitutionserhaltende ungerade Permutation ineinander übergehen und demnach enantiomorph sind. Dieses enantiomorphe Modellpaar ist das Modell für die geometrisch enantiomorphe Isomerie. Es stellt unter den zahlreichen Modell-Typen und ihren Enantiomorphen (insgesamt 132) einen Einzelfall dar, was seine eingehendere Diskussion rechtfertigt.

Die Schlussfolgerungen betreffend Symmetrie der aufgrund Kombinatorik mit monodentaten Liganden erhaltenen Modell-Typen lassen sich nicht ohne weiteres auf Modelle mit di- und polydentaten Liganden übertragen. Diese haben entweder die gleiche oder eine geringere Symmetrie als die Modelle des gleichen Typs mit monodentaten Liganden. Ein einfaches Beispiel dafür sind die Molekeln mit D_{2h} bzw. D_2 -Punktsymmetrie mit vier rotationssymmetrisch äquivalenten Liganden in *Figur 7*. Bei der ersten ist die D_{2h} -Punktsymmetrie erhalten, bei der zweiten fehlen die Symmetrieelemente zweiter Art. Die Permutationsmöglichkeiten der polydentaten Liganden können darüber hinaus aus metrischen Gründen wesentlich eingeschränkt sein.

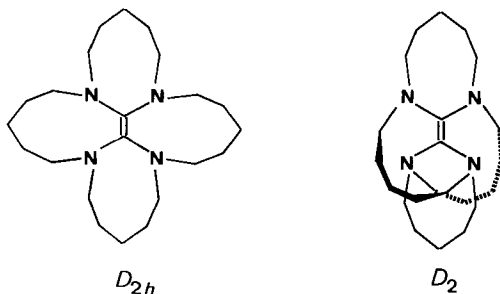


Fig. 7

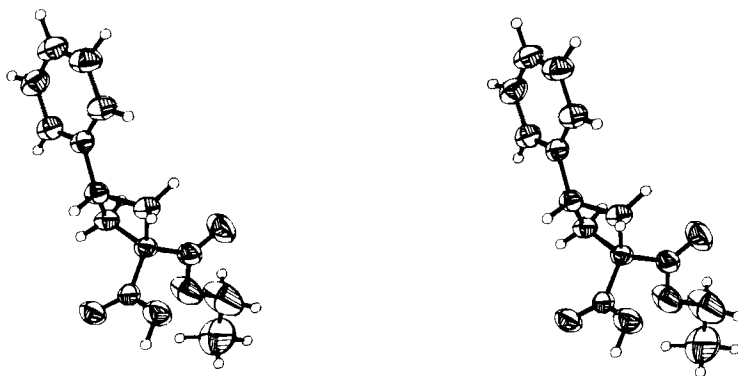


Fig. 8. Stereoskopische Darstellung

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmelzpunkte (Smp.) wurden in offenen Glaskapillaren in einem Apparat nach *Totoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. pK_{MCS} -Werte wurden in 80proz. wässrigem Methylcellosolve gemessen.

Präparative Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden auf *Merck*-Silikagel-*PF 254* durchgeführt. Es wurden Glasplatten der Grösse 20×20 cm verwendet, welche mit je 30 g Adsorbens beschichtet waren. Säulenchromatogramme wurden mit *Merck*-Kieselgel 0,05–0,2 mm durchgeführt.

Optische Drehungen wurden im 1-dm-Rohr bei RT. mit einem lichtelektrischen *Zeiss*-Polarimeter-0.005° gemessen. CD.-Spektren im UV. wurden mit einem *Cary-61*-Spektrometer im Institut von Professor *W. Klyne*† (Westfield College, London, England) unter Aufsicht von Dr. *Mary Scopes* aufgenommen. – IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Perkin-Elmer-125*-Spektrometer aufgenommen. Die Intensitätsabschätzungen *s, m, w* bedeuten stark, mittel, schwach. – ^1H -NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian-A-60*-Spektrometer oder mit einem *Varian-HA-100*-Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Protonen sind in δ -Werten (ppm) bezogen auf TMS, als internen Standard mit $\delta=0$ ppm, angegeben. Folgende Abkürzungen wurden verwendet: *s*=Singulett, *d*=Dublett, *d*×*d*=Doppeldublett, *t*=Triplett, *qa*=Quadruplett, *d*×*qa*=Doppelquadruplett, *m*=Multiplett als vollständig aufgelöste Signalgruppe, *k*=komplex aufgelöste Signalgruppe, *br.*=breiter, nicht aufgelöster Signalhaufen, *J*=Kopplungskonstante in Hz. – Massenspektren (MS.) wurden mit einem *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU/6A* bzw. *6D*-Spektrometer aufgenommen. Angabe der Hauptfragmente in *m/e*. – Elementaranalysen wurden unter Leitung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

Methylcyclobutan-Reihe. – *Herstellung von 3-Methyl-1,1-cyclobutandicarbonsäure-diäthylester (14).* Aus 250 g (3-Chlor-2-methylpropyl)malonsäure-diäthylester wurden nach [11] 183 g **14** erhalten: farbloses Öl, Sdp. 110–115°/12 Torr. – IR. (liquid): Banden u.a. bei 2950s, 1730s, 1450m, 1370m, 1260s, 1130s, 1060s, 1020m. – ^1H -NMR. (CDCl_3): 1,05 (*d*, *J*=6, 3 H); 1,22 (*t*, *J*=7, 3 H); 1,23 (*t*, *J*=7, 3 H); 2,00–2,28 (*k*, 2 H); 2,28–2,52 (*k*, 1 H); 2,52–2,83 (*k*, 2 H); 4,20 (*qa*, *J*=7, 2 H); 4,23 (*qa*, *J*=7, 2 H).

Herstellung von 3-Methyl-1,1-cyclobutandicarbonsäure (15). Der Diäthylester **14** (1,08 g) wurde mit 1,12 g KOH in 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:4 3 Std. bei 60° behandelt. Nach Abdampfen des Alkohols wurde mit Benzol eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgeschlämmt, auf einer Nutsche abgesaugt und mit CHCl_3 gewaschen. Der farblose Niederschlag wurde in 5 ml Wasser aufgenommen und an *Dowex-50* (H^+ -Form) mit CH_3OH als Laufmittel in **15** übergeführt. Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan: farblose Nadeln, Smp. 180–181°. pK_{MCS} : 5,02; 9,62. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3500–2500m, 2960s, 1700s, 1405s, 1290s, 1215m, 1170m, 930s. – ^1H -NMR. ((D_6) DMSO): 1,06 (*d*, *J*=6, 3 H); 1,80–2,80 (*br.*, 5 H); 11,8–13,1 (2 H).

Herstellung von 1-Äthoxycarbonyl-3-methyl-1-cyclobutancarbonsäure (Diastereomergemisch) (16/17). Der Diäthylester **14** (108 g) in 500 ml abs. Äthanol wurde 3 Std. unter Rühren mit 500 ml äthanolischem 1N-KOH versetzt und über Nacht bei RT. reagieren gelassen. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen, die Lösung angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand aus Hexan bei 0° umkristallisiert: 74 g farblose Kristalle, Smp. 40,5°, Sdp. 65–67°/0,01 Torr. – IR. (liquid): Banden u.a. bei 3450–2500m, 2950s, 1730s, 1705s, 1270s, 1140s, 1050m, 860. – ^1H -NMR. (CDCl_3): 1,09 (*d*, *J*=6, 3 H); 1,26 (*t*, *J*=7, 1,5 H); 1,28 (*t*, *J*=7, 1,5 H); 2,00–2,86 (*br.*, 5 H); 4,25 (*qa*, *J*=7, 1 H); 4,28 (*qa*, *J*=7, 1 H); 11,25 (*s*, 1 H).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ Ber. C 58,05 H 7,58% Gef. C 58,11 H 7,51%

Herstellung von 3-Methyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (Diastereomergemisch) (18/19). Die Lösung von 65 g des Diastereomergemisches **16/17** in 50 ml Benzol wurde 2 Std. mit 60 g SOCl_2 unter Rückfluss erhitzt. Das Benzol und der SOCl_2 -Überschuss wurden i.V. entfernt. Vom gelblichen öligen Rückstand wurden 21 g tropfenweise zuerst mit einer Lösung von 12,8 ml (S)-1-Phenyläthylamin in 20 ml Benzol und dann mit 13,8 ml Triäthylamin versetzt und 10 Std. bei RT. stehen gelassen. Das Gemisch wurde in 500 ml Äther aufgenommen und mit 50 ml 1N HCl, Wasser sowie 2N Na_2CO_3 ausgeschüttelt. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen blieb ein gelbliches Öl zurück, welches an 500 g Kieselgel mit Benzol/ CHCl_3 /Essigester 10:50:2 chromatographiert und bei 110–120°/0,05 Torr destilliert wurde. Das farblose, ölige Produkt (26,5 g) wurde aus Hexan bei 0° kristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 63–65°. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3440w, 3330s, 2970s, 1730s, 1640s, 1535s, 1265s, 1200s, 1135s, 760m, 700s. – ^1H -NMR. (CDCl_3): 1,03 (*d*, *J*=6, 3 H); 1,20 (*t*, *J*=7, 1,5 H); 1,21 (*t*, *J*=7, 1,5 H); 1,45 (*d*, *J*=7, 3 H); 1,90–2,90 (*br.*, 5 H); 4,19 (*qa*, *J*=7, 1 H); 4,21

(*qa*, $J = 7$, 1 H); 5,12 (*m*, $J = 7$, 0,5 H); 5,14 (*m*, $J = 7$, 0,5 H); 6,38 (*d*, $J = 7$, 0,5 H); 6,45 (*d*, $J = 7$, 0,5 H); 7,30 (br., 5 H).

$C_{17}H_{23}NO_3$ Ber. C 70,56 H 8,01 N 4,84% Gef. C 70,30 H 8,10 N 4,80%

Herstellung von 3-Methyl-1-[(R)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (Diastereomerengemisch) (20/21). Auf gleiche Weise wie bei den Enantiomeren beschrieben wurden aus 21 g des rohen 1-Chloroformyl-3-methyl-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester mit (*R*)-1-Phenyläthylamin Diastereomerengemisch **20/21** erhalten: Smp. 64–65°. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3440*w*, 3320*s*, 2960*s*, 1730*s*, 1640*s*, 1535*s*, 1260*s*, 1200*s*, 1135*s*, 760*m*, 700*s*. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 1,03 (*d*, $J = 6$, 3 H); 1,21 (*t*, $J = 7$, 1,5 H); 1,22 (*t*, $J = 7$, 1,5 H); 1,45 (*d*, $J = 7$, 3 H); 2,00–2,90 (br., 5 H); 4,20 (*qa*, $J = 7$, 1 H); 4,24 (*qa*, $J = 7$, 1 H); 5,12 (*m*, 0,5 H); 5,15 (*m*, 0,5 H); 6,36 (*d*, $J = 7$, 0,5 H); 6,43 (*d*, $J = 7$, 0,5 H); 7,30 (br., 5 H).

$C_{17}H_{23}NO_3$ Ber. C 70,56 H 8,01 N 4,84% Gef. C 70,36 H 8,08 N 4,86%

Trennung der Diastereomerengemische 18/19 bzw. 20/21 durch Chromatographie. Aus dem 1H -NMR.-Spektrum folgt, dass die oben beschriebenen kristallinen Äthylester (1:1)-Gemische der *seqcis*- und *seqtrans*-Diastereomeren sind. Diese konnten weder durch fraktionierte Kristallisation noch durch fraktionierte Sublimation getrennt werden. Die Trennung gelang nur durch Chromatographie an Kieselgel. Je 2 g der Diastereomerengemische wurden auf 1 kg Kieselgel mit Benzol/ CH_2Cl_2 40:1 chromatographiert. Es wurden folgende Fraktionen gesammelt: Vorlauf 0,1 g, Fraktion a 0,4 g, Mischfraktion 0,8–1,0 g, Fraktion b 0,3–0,4 g, Nachlauf 0,15–0,2 g.

Die Fraktionen werden nun mit a_S, b_S bzw. a_R, b_R bezeichnet, je nach dem, ob sie aus der Umsetzung von 1-Chloroformyl-3-methyl-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester mit (*S*)- bzw. (*R*)-1-Phenyläthylamin stammen.

Fraktion a_S (400 mg) wurde bei RT. aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert: **18**, farblose Nadeln, Smp. 75–75,5°. – Spektraldaten: s. weiter unten.

Fraktion b_S (300 mg) wurde bei 0° aus Hexan umkristallisiert: **19**, farblose Nadeln, Smp. 51–51,5°. – Spektraldaten: s. weiter unten.

Fraktion a_R (400 mg) wurde bei RT. aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert: **20**, farblose Nadeln, Smp. 74,5–75°, Sdp. 115–120°/0,02 Torr. – Spektraldaten: s. weiter unten.

Fraktion b_R (420 mg) wurde bei 0° aus Hexan umkristallisiert: **21**, farblose Nadeln, Smp. 51–51,3°. – Spektraldaten: s. weiter unten.

Spektraldaten von ($1_S, 3_R$)/seqcis-3-Methyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (18). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3330*s*, 2960*s*, 1730*s*, 1635*s*, 1535*s*, 1260*s*, 1210*s*, 1135*s*, 1055*m*, 765*s*, 705°. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 1,03 (*d*, $J = 6$, 3 H); 1,21 (*t*, $J = 7$, 3 H); 1,46 (*d*, $J = 7$, 3 H); 1,95–2,26 (br., 2 H); 2,26–2,56 (br., 1 H); 2,56–2,86 (br., 2 H); 4,15 (*qa*, $J = 7$, 2 H); 5,09 (*m*, $J = 7$, 1 H); 6,39 (*d*, $J = 7$, 1 H); 7,26 (br., 5 H). – MS.: 289 (M^+), 274, 260, 246, 232, 200, 186, 169, 141, 127, 120, 113, 105.

$C_{17}H_{23}NO_3$ Ber. C 70,56 H 8,01 N 4,84% Gef. C 70,52 H 7,99 N 4,72%

Spektraldaten von ($1_R, 3_S$)/seqtrans-3-Methyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (19). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3290*s*, 2980*s*, 1730*s*, 1640*s*, 1540*s*, 1270*s*, 1210*m*, 1125*m*, 705*s*. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 1,08 (*d*, $J = 6$, 3 H); 1,24 (*t*, $J = 7$, 3 H); 1,45 (*d*, $J = 7$, 3 H); 2,05–2,75 (br., 5 H); 4,16 (*qa*, $J = 7$, 2 H); 5,01 (*m*, $J = 7$, 1 H); 6,38 (*d*, $J = 7$, 1 H); 7,23 (br., 5 H). – MS.: 289 (M^+), 274, 246, 200, 186, 169, 127, 120, 113, 105.

$C_{17}H_{23}O_3N$ Ber. C 70,56 H 8,01 N 4,74% Gef. C 70,47 H 7,98 N 4,68%

Spektraldaten von ($1_S, 3_S$)/seqcis-3-Methyl-1-[(R)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (20). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3330*s*, 2980*s*, 1730*s*, 1635*s*, 1535*s*, 1260*s*, 1210*s*, 1135*s*, 1050*s*, 760*s*, 705*s*. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 1,04 (*d*, $J = 6$, 3 H); 1,26 (*t*, $J = 7$, 3 H); 1,50 (*d*, $J = 7$, 3 H); 1,88–2,30 (br., 2 H); 2,30–2,59 (br., 1 H); 2,59–2,90 (br., 2 H); 4,20 (*qa*, $J = 7$, 2 H); 5,14 (*m*, $J = 7$, 1 H); 6,45 (*d*, $J = 7$, 1 H); 7,32 (br., 5 H). – MS.: 289 (M^+), 274, 246, 232, 216, 200, 186, 169, 158, 141, 132, 127, 120, 113, 105.

$C_{17}H_{23}NO_3$ Ber. C 70,56 H 8,01 N 4,84% Gef. C 70,30 H 7,98 N 4,65%

Spektraldaten von ($1_R, 3_R$)/seqtrans-3-Methyl-1-[(R)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (21). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3420*w*, 3290*s*, 2980*s*, 1730*s*, 1640*s*, 1540*m*,

1270s, 1205s, 1120s, 700s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,08 (*d*, $J=6$, 3 H); 1,27 (*t*, $J=7$, 3 H); 1,49 (*d*, $J=7$, 3 H); 2,10–2,80 (br., 5 H); 4,23 (*qa*, $J=7$, 2 H); 5,12 (*m*, $J=7$, 1 H); 6,38 (*d*, $J=7$, 1 H); 7,31 (br., 5 H). – MS.: 289 (M^+), 274, 246, 216, 186, 169, 141, 120, 105.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ Ber. C 70,56 H 8,01 N 4,84% Gef. C 70,52 H 7,96 N 4,72%

Trennung der Diastereomergemische 18/19 bzw. 20/21 durch Zonenschmelzen. Nach dem sog. intermittierenden Verfahren (vgl. [25]) war es möglich, die Diastereomeren aus einem (1:1)-Gemisch rein zu gewinnen. Dazu wurden je 1,2 g des Gemisches verwendet. Der Versuch wurde in einem 30 cm langen, dampfsilantierten (eingebraut: 120°/30 Min.) Glasrohr ($\varnothing=3,4/5,2$ mm), in dem die Probe eine Länge von 110 mm einnahm, ausgeführt. Als unterer Endverschluss diente ein PTFE-Rillenkolben und am oberen Ende wurde ein PE-Stopfen verwendet. Beim Apparat handelt es sich um einen Versuchstyp der A. F. I. F.²⁾ Der Ofen besass in Abständen von 23 mm 7 Heizelemente (Zonen), welche in Serie geschaltet waren (3,7 V/ca. 10 A). Die Laufrichtung der Zonen verlief von unten nach oben, wobei das Glasrohr 50° geneigt war. Anzahl der Takte: zuerst $4 \times 8 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$, dann $55 \times 2 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$, total 59 Takte (1 Takt = 7 Zonendurchgänge). Nach Abkühlung wurde die Probe in Stücke von 10 mm Länge aufgeschnitten. Das unterste Ende lieferte ca. 0,1 g vom höher schmelzenden Diastereomeren und das obere ca. 0,1 g des tiefer schmelzenden. Die höher schmelzenden Diastereomeren **18** bzw. **20** waren rein. Die tiefer schmelzenden Diastereomeren **19** bzw. **21** wurden nochmals bei tieferer Temperatur (2,8 V/10 A) dem Zonenschmelzen unterworfen. Diese Prozedur war notwendig, weil das Temperaturgefälle von 20° nicht vollständig durch die Heizelemente überspannt werden konnte. Auf diese Weise wurden auch die tiefer schmelzenden Diastereomeren rein erhalten. Die durch das Zonenschmelzen erhaltenen Produkte waren identisch mit den entsprechenden, durch Chromatographie aufgetrennten Diastereomeren.

Herstellung von (*1s_n*, 3R_n)/seqcis-3-Methyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure (22). 290 mg Äthylester **18** in 10 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ wurden bei RT. unter Rühren mit 10 ml 0,1N KOH verseift. Nach Eindampfen blieb ein gelbliches Öl zurück, welches an Dowex 50 (H^+ -Form) in die Carbonsäure übergeführt wurde. Nach DC. und Umkristallisieren aus Äther wurden 214 mg farblose Kristalle erhalten, Smp. 114–116°. Schwer löslich in Benzol und Äther, löslich in CH_2Cl_2 und Äthylacetat. pK_{MCS}^* 5,80. – IR. (CHCl_3): Banden u.a. bei 3500–2400m, 3340s, 2980m, 2950m, 2860s, 1710s, 1650s, 1550s, 1440s, 1270m, 1200m, 1150m, 760m, 695s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,06 (*d*, $J=6$, 3 H); 1,47 (*d*, $J=7$, 3 H); 2,20–2,70 (5 H); 5,11 (*m*, $J=7$, 1 H); 6,78 (*d*, $J=7$, 1 H); 7,27 (br., 5 H); 9,28 (s, 1 H). – MS.: 217, 174, 160, 146, 131, 120, 106.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36% Gef. C 68,95 H 7,39 N 5,33%

Herstellung von (*1r_n*, 3S_n)/seqtrans-3-Methyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure (23). Aus 290 mg Äthylester **19** wurde auf analoge Weise die Carbonsäure **23** als schwach gelbliches Öl erhalten. – IR. (liquid): Banden u.a. bei 3310s, 2950s, 3400–2400m, 1710s, 1650s, 1530s, 1450s, 1260m, 1210s, 1160m, 760m, 700s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,04 (*d*, $J=6$, 3 H); 1,47 (*d*, $J=7$, 3 H); 1,90–2,80 (br., 5 H); 5,09 (*m*, $J=7$, 1 H); 6,68 (*d*, $J=7$, 1 H); 7,27 (br., 5 H); 9,28 (s, 1 H). – MS.: 217, 202, 174, 160, 149, 131, 120, 106.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36% Gef. C 68,63 H 7,33 N 5,36%

Herstellung von (*1s_n*, 3S_n)/seqcis-3-Methyl-1-[(R)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure (24). 286 mg Äthylester **20** ergaben nach DC. und Umkristallisation aus Äther 258 mg farblose Kristalle, Smp. 112–113°. pK_{MCS}^* 6,08. – IR. (liquid): Banden u.a. bei 3500–2500m, 3340s, 2950s, 1710s, 1650s, 1550s, 1440m, 1270s, 750m, 700s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,06 (*d*, $J=6$, 3 H); 1,47 (*d*, $J=7$, 3 H); 2,00–3,00 (br., 5 H); 5,13 (*m*, $J=7$, 1 H); 6,93 (*d*, $J=7$, 1 H); 7,28 (br., 5 H); 10,83 (s, 1 H). – MS.: 217, 202, 174, 160, 146, 131, 120, 106.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ Ber. C 68,94 H 7,33 N 5,36% Gef. C 68,87 H 7,30 N 5,24%

²⁾ A. F. I. F.: Abteilung für Industrielle Forschung, ETH-Hönggerberg, Zürich (Schweiz). Konzeption und Realisation des Apparates durch Herrn Ed. Bolz. Für bereitwillige Hilfe und zuvorkommende, unermüdliche Betreuung der Versuche sei ihm herzlichst gedankt.

Herstellung von ($1r_n, 3R_n$)/seqtrans-3-Methyl-1-[(R)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutan-carbonsäure (**25**). 286 mg Äthylester **21** ergaben nach DC. 252 mg Carbonsäure als farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,06 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,47 (*d*, *J* = 7, 3 H); 2,00–3,00 (br., 5 H); 5,17 (*m*, *J* = 7, 1 H); 7,02 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,33 (br., 5 H); 11,3 (*s*, 1 H).

Herstellung von ($1S_n, 3S_n$)/seqCis-3-Methyl-1,1-[(R) (*S*)-bis(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (**26**). a) Ein Gemisch von 131 mg der Carbonsäure **25**, 2 ml Essigester, 0,20 ml abs. Pyridin und 330 mg Di(*p*-nitrophenyl)sulfit wurde während 10 Std. unter N_2 -Atmosphäre auf 50° erwärmt. Die klare, zitronengelbe Lösung wurde in 500 ml Äther aufgenommen und mit 30 ml 1N HCl, Wasser sowie 0,2N NaOH ausgeschüttelt. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen blieben 190 mg des rohen öligen *p*-Nitrophenylesters zurück, der in 3 ml abs. Dioxan bei RT. nacheinander mit einer Lösung von 60 mg (*S*)-1-Phenyläthylamin in 5 ml abs. Dioxan und 0,06 ml Triäthylamin versetzt wurde. Nach 3 Std. Erwärmen auf 50° und Aufarbeiten wurden 180 mg eines gelblichen Rohproduktes isoliert, das durch Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan 160 mg farblose Nadeln, Smp. $196\text{--}196,5^\circ$ lieferte. $[\alpha]_{589}^{23} = +5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = +6^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = +10^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = +14,5^\circ$, $[\alpha]_{365}^{23} = +19,5^\circ$ ($c = 1,01$, CH_2Cl_2). – IR. (KBr): Banden u. a. bei 3275s, 2975m, 1640s, 1555m, 1525s, 1450m, 1280m, 760s, 700s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,00 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,39 (*d*, *J* = 7, 6 H); 1,80–2,80 (br., 5 H); 5,03 (*m*, *J* = 7, 1 H); 5,05 (*m*, *J* = 7, 1 H); 6,46 (*d*, *J* = 7, 1 H); 6,62 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,27 (br., 5 H). – MS.: 365 (M^+). 349, 336, 321, 310, 259, 245, 228, 217, 202, 188, 157, 146, 132, 120, 112, 105.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. C 75,79 H 7,74 N 7,69% Gef. C 75,68 H 7,72 N 7,65%

b) Carbonsäure **22** (135 mg) wurde, wie beschrieben, mit (*R*)-1-Phenyläthylamin in das Diamid übergeführt: 162 mg farblose Nadeln, Smp. $196\text{--}196,5^\circ$. $[\alpha]_{589}^{23} = +5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = +6^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = +11^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = +13,5^\circ$, $[\alpha]_{365}^{23} = +20^\circ$ ($c = 0,88$, CH_2Cl_2). – CD.: S. Figur 3.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. C 75,79 H 7,74 N 7,69% Gef. C 75,48 H 7,78 N 7,79%

Herstellung von ($1R_n, 3R_n$)/seqTrans-3-Methyl-1,1-[(R) (*S*)-bis(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (**27**). a) Carbonsäure **24** (132 mg) wurde, wie bei **26** beschrieben, mit (*S*)-1-Phenyläthylamin in das Diamid übergeführt: 168 mg farblose Nadeln, unlöslich in CCl_4 , schwer löslich in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, gut löslich in CH_2Cl_2 , Smp. $195,5\text{--}196,5^\circ$. $[\alpha]_{589}^{23} = -4,5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = -5^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = -10^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = -14^\circ$, $[\alpha]_{365}^{23} = -17^\circ$ ($c = 1,0$, CH_2Cl_2). – IR. (KBr): Banden u. a. bei 3400w, 3280s, 2980m, 1640s, 1550m, 1525s, 1450m, 1280m, 760s, 700s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,00 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,40 (*d*, *J* = 7, 6 H); 1,80–2,80 (br., 5 H); 5,04 (*m*, *J* = 7, 1 H); 5,06 (*m*, *J* = 7, 1 H); 6,44 (*d*, *J* = 7, 1 H); 6,62 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,30 (br., 5 H). – MS.: 364 (M^+). 349, 336, 321, 259, 245, 217, 202, 188, 175, 149, 120, 112, 105.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. C 75,79 H 7,74 N 7,69% Gef. C 75,56 H 7,62 N 7,72%

b) Aus 270 mg der Carbonsäure **23** wurden mit (*R*)-1-Phenyläthylamin nach üblicher Verarbeitung 334 mg rohes Diamid erhalten. Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan: 320 mg farblose Nadeln, Smp. $196\text{--}197^\circ$. $[\alpha]_{589}^{23} = -4,5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = -5,5^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = -10,5^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = -13,5^\circ$, $[\alpha]_{365}^{23} = -18,5^\circ$ ($c = 0,89$, CH_2Cl_2). – CD.: S. Figur 3.

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. C 75,79 H 7,74 N 7,69% Gef. C 75,92 H 7,84 N 7,52%

Herstellung von ($1r_n, 3S_n$)/seqtrans-1-Hydroxymethyl-3-methyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (**28**). Wie bei **29** weiter unten beschrieben, wurden 290 mg des Äthylesters **18** zum Alkohol reduziert. Das Rohprodukt lieferte nach DC. 217 mg farblose Kristalle, Smp. $87\text{--}87,5^\circ$. – IR. (KBr): Banden u. a. bei 3320m, 3260s, 2950s, 2865m, 1625s, 1530s, 1455m, 1065m, 1045s, 765m, 700s. – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): 1,06 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,43 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,40–1,60 (br., 2 H); 2,20–2,60 (br., 3 H); 3,59 (*d*, *J* = 2, 2 H); 4,22 (*s*, 1 H); 5,00 (*m*, *J* = 7, 1 H); 7,15 (*s*, 1 H); 7,22 (br., 5 H). – MS.: 247 (M^+). 232, 214, 204, 188, 172, 158, 143, 132, 120, 105.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ Ber. C 72,84 H 8,52 N 5,66% Gef. C 72,78 H 8,59 N 5,68%

Herstellung von ($1r_n, 3S_n$)/seqtrans-1-Acetoxyethyl-3-methyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (**30**). Acetylierung von 249 mg des Alkohols **28** lieferte 286 mg farblose Kristalle, Smp. $74\text{--}75^\circ$. – IR. (KBr): Banden u. a. bei 3385s, 2955s, 1745s, 1630s, 1520s, 1375m, 1240s, 1030m, 770m, 705s. –

¹H-NMR. (CCl₄): 1,08 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,44 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,40–1,70 (br., 2 H); 1,90 (*s*, 3 H); 2,20–2,70 (br., 3 H); 4,12 (*s*, 2 H); 5,06 (*m*, *J* = 7, 1 H); 6,24 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,23 (br., 5 H). – MS.: 289 (*M*⁺), 274, 246, 214, 204, 186, 172, 169, 159, 149, 127, 120, 110, 105.

C₁₇H₂₃NO₃ Ber. C 70,56 H 8,01 N 4,84% Gef. C 70,45 H 8,14 N 4,73%

Herstellung von (1s_n, 3R_n)/seqcis-1-Hydroxymethyl-3-methyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (29). Zur Aufschlammung von 115 mg NaBH₄ und 250 mg trockenes CaCl₂ in 10 ml abs. THF wurden 290 mg **19** gegeben. Nach 4 Std. Rühren bei 50° und nach üblichem Verarbeiten wurde durch DC. mit Benzol/Essigester 50:4 der Alkohol **28** isoliert: 230 mg farbloses Öl. – IR. (film): Banden u. a. bei 3310s, 2980m, 2940m, 2920s, 2860m, 1635s, 1530s, 1450s, 1380m, 1250m, 1030s, 765m, 700s. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,06 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,42 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,70–2,50 (br., 5 H); 3,65 (*s*, 2 H); 4,36 (*s*, 1 H); 4,96 (*m*, *J* = 7, 1 H); 7,10 (*s*, 1 H); 7,20 (br., 5 H). – MS.: 247 (*M*⁺), 232, 204, 188, 172, 158, 143, 132, 120, 105.

C₁₅H₂₁NO₂ Ber. C 72,84 H 8,56 N 5,66% Gef. C 72,74 H 8,67 N 5,51%

Herstellung von (1s_n, 3R_n)/seqcis-1-Acetoxymethyl-3-methyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (31). Alkohol **29** (247 mg) wurde mit 100 mg CH₃COCl und 0,1 ml abs. Pyridin behandelt. Nach 4 Std. wurde das überschüssige CH₃COCl abgedampft und das Produkt durch DC. mit CH₂Cl₂/Hexan 10:1 gereinigt. Umkristallisation aus Hexan bei 0°: farblose Nadeln, Smp. 80–81°. – IR. (KBr): Banden u. a. bei 3300s, 2970s, 1745s, 1640s, 1540s, 1380m, 1225s, 1030s, 760m, 700s. – ¹H-NMR. (CCl₄): 1,10 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,47 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,92 (*s*, 3 H); 1,80–2,50 (br., 5 H); 4,23 (*s*, 2 H); 5,04 (*m*, *J* = 7, 1 H); 5,73 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,23 (br., 5 H). – MS.: 289 (*M*⁺), 274, 246, 214, 204, 186, 172, 169, 159, 127, 120, 110, 105.

C₁₇H₂₃NO₃ Ber. C 70,56 H 8,01 N 4,84% Gef. C 70,43 H 8,09 N 4,65%

Phenylcyclobutan-Reihe. – Herstellung von 3-Phenyl-1,1-cyclobutandicarbonsäure-diäthylester (32).

a) Aus 49,5 g 2-Phenyl-1,3-propandiol-di-*p*-toluolsulfonsäureester und 18,8 g Malonsäurediäthylester in 300 ml siedendem abs. Dioxan und einer Suspension von NaH in 100 ml abs. Dioxan wurden, wie in [12] beschrieben, **32** (18 g) erhalten.

b) Unter N₂-Atmosphäre wurde zu einer siedenden Lösung von 27,8 g 1,3-Dibrom-2-phenylpropan und 18,8 g Malonsäurediäthylester in 300 ml abs. Dioxan eine Suspension von 4,9 g NaH in 100 ml Dioxan innerhalb 3 Std. getropft und das Ganze 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Gemisch nochmals mit einer Suspension von 5 g NaH in 200 ml abs. Dioxan innerhalb 10 Std. versetzt und 8 Std. erhitzt. Nach Abdestillieren von 500 ml Lösungsmittel i. V. wurde der Rest mit 100 ml Wasser behandelt, mit Essigester extrahiert und die gesammelten organischen Extrakte getrocknet. Fraktionierte Destillation ergab 17 g **32**. Zur Analyse wurde eine Probe 2mal destilliert. Farbloses Öl, Sdp. 125–129°/3 Torr. – IR. (liquid): Banden u. a. bei 2980m, 2940m, 1730s, 1600w, 1495m, 1450m, 1370m, 1270s, 1175s, 1100s, 1015m, 755m, 700s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,27 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,32 (*t*, *J* = 7, 3 H); 2,45–3,12 (br., 4 H); 3,66 (*m*, *J* = 9, 1 H); 4,19 (*qa*, *J* = 7, 2 H); 4,33 (*qa*, *J* = 7, 2 H); 7,27 (br., 5 H). – MS.: 276 (*M*⁺), 231, 202, 184, 173, 157, 129, 104, 91, 78.

C₁₆H₂₀O₄ Ber. C 69,54 H 7,30% Gef. C 69,49 H 7,29%

Herstellung von 3-Phenyl-1,1-cyclobutandicarbonsäure (33). Diäthylester **32** (2,76 g) wurde über Nacht bei RT. mit einer Lösung von 1,13 g KOH in 100 ml Äthanol/Wasser 1:1 verseift. Der Eindampfungsrückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Äther gewaschen. Darauf wurde die wässrige Phase angesäuert und mit Essigester extrahiert. Der Eindampfungsrückstand war leicht löslich in Äther, schwer löslich in CH₂Cl₂. Umkristallisation aus Äther/CH₂Cl₂ lieferte 1,7 g **33**, Smp. 182–183°, pK_{MCS} 4,82, 9,01. – IR. (KBr): Banden u. a. bei 3500–2500s, 1700s, 1500m, 1420s, 1290s, 1200s, 920s, 755s, 700s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,30–3,10 (br., 4 H); 3,58 (*m*, *J* = 9, 1 H); 7,28 (br., 5 H); 9,3–13,2 (2 H).

C₁₂H₁₂O₄ Ber. C 65,44 H 5,49% Gef. C 65,57 H 5,57%

Herstellung von 1-Äthoxycarbonyl-3-phenyl-1-cyclobutancarbonsäure (Diastereomerengemisch) (34/35).

Bei RT. wurden 17,8 g Diäthylester **32** in 50 ml Äthanol innerhalb 3 Std. tropfenweise mit 650 ml 0,1N KOH versetzt. Nach 8 Std. Stehenlassen wurde eingedampft, der Rückstand in 100 ml Wasser

aufgenommen, angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase lieferte 15 g Rohprodukt, welches an 500 g Kieselgel chromatographiert wurde: 14,3 g Diastereomengemisch **34/35**. – IR. (Nujol): Banden u. a. bei 3400–2400m, 3000s, 1700s, 1500s, 1270s, 1170s, 1100m. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,30 (t, J = 7, 3 H); 1,33 (t, J = 7, 3 H); 2,50–3,20 (br., 8 H); 3,60 (m, 2 H); 4,25 (qa, J = 7, 2 H); 4,33 (qa, J = 7, 2 H); 7,28 (br., 10 H); 10,95 (s, 2 H). Aus dem öligen Gemisch kristallisierten beim Stehen 5,3 g einer farblosen Substanz, Smp. 104–108°, das nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan 4,97 g **34** liefert: farblose Kristalle, Smp. 109–110°, pK_{MCS}^{*} 5,92.

Der nicht kristalline Anteil lieferte durch Destillation bei 120–125°/0,01 Torr 4,6 g farbloses Öl, welches praktisch reines *seqtrans*-Diastereoisomeres darstellt (¹H-NMR.-Evidenz).

Spektraldaten von (1S_n, 3S_n)/seqcis-1-Äthoxycarbonyl-3-phenyl-1-cyclobutancarbonsäure 34. – IR. (KBr): Banden u. a. bei 3500–2400m, 3400w, 3000s, 1740s, 1710s, 1500m, 1410m, 1300–1270s, 1190s, 1085s, 755s, 700s, 555m. – IR. (CHCl₃): Banden u. a. bei 3500w, 3300–2500m, 3000s, 1730–1710s, 1280s, 1190s, 1095s, 700s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,33 (t, J = 7, 3 H); 2,62–3,20 (br., 4 H); 3,76 (m, J = 9, 1 H); 4,29 (qa, J = 7, 2 H); 7,29 (br., 5 H); 10,95 (s, 1 H). – MS.: 248 (M⁺), 230, 203, 184, 175, 158, 129, 115.

C₁₄H₁₆O₄ Ber. C 67,73 H 6,50% Gef. C 67,79 H 6,56%

Spektraldaten von (1R_n, 3R_n)/seqtrans-1-Äthoxycarbonyl-3-phenyl-1-cyclobutancarbonsäure 35. – IR. (CHCl₃): Banden u. a. bei 3400–2500m, 3000s, 1710s, 1280s, 1185s, 1120m, 700s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,35 (t, J = 7, 3 H); 2,63–3,16 (br., 4 H); 3,70 (m, J = 9, 1 H); 4,34 (qa, J = 7, 2 H); 7,28 (br., 5 H); 10,66 (s, 1 H). – MS.: 248 (M⁺), 230, 203, 184, 175, 158, 131, 115, 104, 91.

C₁₄H₁₆O₄ Ber. C 67,73 H 6,50% Gef. C 67,78 H 6,59%

Herstellung von (1S_n, 3R_n)/seqcis-3-Phenyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäureäthylester (36). Aus 871 mg **34** und 300 mg SOCl₂ wurde das Säurechlorid bereitet, das in 10 ml abs. Dioxan mit 0,30 ml (S)-1-Phenyläthylamin und 0,33 ml Triäthylamin umgesetzt wurde. Das Gemisch wurde in Essigester aufgenommen und mit 0,1N HCl, Wasser und NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Das gelbliche Öl, welches nach Abdampfen der gewaschenen und getrockneten Essigester-Schicht zurückblieb, wurde an 200 g Silikagel mit CH₂Cl₂ chromatographiert. Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan bei 0° lieferte 840 mg lange, farblose Nadeln, Smp. 72–73°. – IR. (KBr): Banden u. a. bei 3400m, 3300s, 3060m, 3030m, 2980s, 2925m, 2860m, 1730s, 1635s, 1535s, 1275s, 1195s, 1080m, 750m, 700s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,26 (t, J = 7, 3 H); 1,55 (d, J = 7, 3 H); 2,54–2,76 (br., 2 H); 2,76–3,21 (br., 2 H); 3,66 (m, J = 9, 1 H); 4,21 (qa, J = 7, 2 H); 5,19 (m, J = 7, 1 H); 6,65 (d, J = 8, 1 H); 7,26 (br., 5 H); 7,33 (br., 5 H). – MS.: 351 (M⁺), 230, 204, 184, 174, 157, 144, 129, 120, 105.

C₂₂H₂₅NO₃ Ber. C 75,18 H 7,17 N 3,99% Gef. C 75,21 H 7,17 N 3,93%

Herstellung von (1S_n, 3S_n)/seqcis-3-Phenyl-1-[(R)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäureäthylester (37). Monoäthylester **34** (4,96 g) wurde mit 4 g SOCl₂ in 5 ml abs. Benzol 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des überschüssigen Reagenzes mit Benzol wurde das rohe ölige Säurechlorid in 10 ml abs. Benzol und 1,5 mg Pyridin innerhalb 1/2 Std. tropfenweise mit 2,4 g (R)-1-Phenyläthylamin versetzt und über Nacht bei RT. stehen gelassen. Die Aufarbeitung des Gemisches lieferte nach Umkristallisation aus Hexan bei 0° 6,3 g farblose Kristalle, Smp. 72–73°. – IR. (KBr): Banden u. a. bei 3400m, 3300s, 2980s, 1730s, 1635s, 1535s, 1275s, 1195s, 1080m, 750m, 700s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,26 (t, J = 7, 3 H); 1,53 (d, J = 7, 3 H); 2,54–2,84 (br., 2 H); 2,86–3,20 (br., 2 H); 3,66 (m, J = 9, 1 H); 4,21 (qa, J = 7, 1 H); 5,18 (m, J = 7, 1 H); 6,64 (d, J = 8, 1 H); 7,24 (br., 5 H); 7,32 (br., 5 H). – MS.: 351 (M⁺), 306, 246, 230, 204, 184, 174, 157, 144, 129, 120, 105.

C₂₂H₂₅NO₃ Ber. C 75,18 H 7,17 N 3,99% Gef. C 74,66 H 7,17 N 3,94%

Herstellung von (1S_n, 3S_n)/seqCis-3-Phenyl-1,1-[(R) (S)-bis(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (40) über die 3-Phenyl-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure (38). Vom Ester **36** wurden 630 mg in 10 ml Äthanol gelöst und mit 18 ml 0,1N KOH verseift. Die übliche Aufarbeitung lieferte 580 mg **38** als farbloses Öl. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,47 (d, J = 7, 3 H); 2,50–3,20 (br., 4 H); 3,66 (m, 1 H); 5,18 (m, J = 7, 1 H); ca. 7,10 (d, J = 8, 1 H); 7,20 (br., 5 H); 7,25 (br., 5 H); 10,9 (s, 1 H).

Die erhaltene Carbonsäure **38** wurde mit 610 mg Di-p-nitrophenylsulfid und 0,238 ml Triäthylamin in 5 ml abs. Dioxan verestert (Rohausbeute: 800 mg). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,59 (d, J = 7, 3 H); 2,60–2,96

(br., 2 H); 2,97–3,34 (br., 2 H); 3,72 (m, $J=9$, 1 H); 5,25 (m, $J=7$, 1 H); 6,44 (d, $J=8$, 1 H); 7,08 (d, $J=9$, 2 H); 7,26 (br., 5 H); 7,32 (br., 5 H); 8,18 (d, $J=9$, 2 H)).

Der rohe *p*-Nitrophenylester wurde in 1 ml abs. Dioxan mit 0,135 ml Triäthylamin sowie 120 mg (*R*)-1-Phenyläthylamin umgesetzt. Nach üblichem Aufarbeiten wurden 406 mg farblose Nadeln isoliert, Smp. 223–224°. $[\alpha]_{589}^{23} = +21^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = +26^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = +46^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = +58,5^\circ$, $[\alpha]_{365}^{23} = +83^\circ$, ($c=0,97$, CH_2Cl_2). – CD.: S. Figur 3. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3265s, 3060m, 3030m, 2970m, 2860m, 1640s, 1553s, 1530s, 1495m, 1450m, um 1300m, 1220w, 1140m, 760m, 700s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,41 (d, $J=7$, 3 H); 1,44 (d, $J=7$, 3 H); 2,52–2,76 (br., 2 H); 2,76–3,10 (br., 2 H); 3,47 (m, $J=8,5$, 1 H); 5,05 (m, $J=7$, 1 H); 5,11 (m, $J=7$, 1 H); 6,38 (d, $J=7$, 1 H); 6,74 (d, $J=7$, 1 H); 7,18 (br., 5/2 H); 7,22 (br., 5/2 H); 7,26 (br., 5 H); 7,28 (br., 5 H). – MS.: 426 (M^+), 411, 398, 386, 373, 321, 308, 278, 243, 222, 217, 188, 174, 149, 129, 120, 105.

Herstellung von (1R,3R)/seqTrans-3-Phenyl-1,1-[(R) (S)-bis(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (41) über die 3-Phenyl-1-[(R)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure (39). Bei RT. wurden 2,06 g 37 mit 0,34 g KOH in 60 ml Äthanol über Nacht stehen gelassen. Die Aufarbeitung ergab 1,80 g **39**. – $^1\text{H-NMR}$.: 1,47 (d, $J=7$, 3 H); 2,50–3,20 (br., 4 H), ca. 3,60 (m, 1 H); 5,17 (m, $J=7$, 1 H); ca. 7,10 (d, $J=8$, 1 H); 7,20 (br., 5 H); 7,23 (br., 5 H); 12,6–13,6 (s, 1 H). Die rohe Carbonsäure **39** wurde in 10 ml abs. Benzol mit 2 g Di-*p*-nitrophenylsulfid und 0,5 ml abs. Pyridin verestert. Der gelbe, ölige rohe, *p*-Nitrophenylester wurde allmählich kristallin. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,58 (d, $J=7$, 3 H); 2,50–3,40 (br., 4 H); 3,79 (m, $J=9$, 1 H); 5,32 (m, $J=7$, 1 H); 6,50 (d, $J=8$, 1 H); 7,16 (d, $J=9$, 2 H); 7,35 (br., 5 H); 7,40 (br., 5 H); 8,30 (d, $J=9$, 2 H). Der rohe *p*-Nitrophenylester wurde in 10 ml abs. Dioxan, 0,63 ml (*S*)-1-Phenyläthylamin und 0,7 ml Triäthylamin umgesetzt. Das gelbliche Rohprodukt wurde nach der Aufarbeitung an 200 g Kieselgel mit Benzol/Essigester 9:1 chromatographiert. Das kristalline Produkt gab beim Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 /Hexan 2,3 g feine farblose Nadeln, Smp. 223–224°. $[\alpha]_{589}^{23} = -21^\circ$, $[\alpha]_{546}^{23} = -25,5^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = -47^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = -59^\circ$, $[\alpha]_{365}^{23} = -84^\circ$ ($c=0,96$, CH_2Cl_2). – CD.: S. Figur 3. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3265s, 3060m, 3030m, 2970m, 2860m, 1640s, 1553s, 1530s, 1495m, 1450m, 1300m, 1220w, 1140m, 760m, 700s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,40 (d, $J=7$, 3 H); 1,42 (d, $J=7$, 3 H); 2,42–2,75 (br., 2 H); 2,76–3,10 (br., 2 H); 3,46 (m, $J=8,5$, 1 H); 5,04 (m, $J=7$, 1 H); 5,10 (m, $J=7$, 1 H); 6,44 (d, $J=7$, 1 H); 6,78 (d, $J=7$, 1 H); 7,16 (br., 5/2 H); 7,20 (br., 5/2 H); 7,26 (br., 5 H); 7,28 (br., 5 H). – MS.: 426 (M^+), 411, 398, 386, 372, 368, 353, 341, 322, 308, 278, 243, 223, 217, 188, 174, 149, 129, 120, 115, 105.

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ Ber. C 78,84 H 7,09 N 6,57% Gef. C 78,48 H 7,05 N 6,43%

Chlorcyclobutan-Reihe. – *Herstellung des Diäthylester-Gemisches 42/43 und seine partielle Verseifung.* Das Gemisch von 100,7 g Cyclobutan-1,1-dicarbonsäuredichlorid, 2,33 g Benzoylperoxid, 78,8 g SO_2Cl_2 und 50 ml abs. Benzol wurde 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die allmählich bräunlich verfärbte [12–15] Lösung wurde destilliert und lieferte 76 g eines leicht gelblichen Öles, Sdp. 96–110°/14 Torr. Dieses bestand aus 3-Chlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure-dichlorid und ca. 5% 3,3-Dichlor-1,1-cyclobutandicarbonsäure-dichlorid, welches auf dieser Stufe schwer abzutrennen war. Von dem Chlorierungsprodukt wurden 120 g bei 0° zu 1 l abs. Äthanol getropft, wobei HCl entwich und die Temperatur allmählich auf 50° anstieg. Der überschüssige Äthanol wurde abgedampft und der Rückstand destilliert: 128 g farbloses Öl, Sdp. 100–110°/0,1 Torr. Die Lösung von 14,5 g rohes Ester-gemisch wurde 15 Std. bei RT. mit der Lösung von 3,5 g KOH in 600 ml Äthanol stehen gelassen, dann eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen, angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Eindampfen der getrockneten Ätherauszüge lieferte 12 g gelbliches Öl. Chromatographie an hundert-facher Menge Kieselgel mit CH_2Cl_2 /Eisessig 100:1 lieferte 11 g farbloses Öl, Sdp. 95–100°/0,05 Torr (Gemisch **44/45/46**).

Herstellung der (S)- und (R)-(1-Phenyläthyl)carbamoyl-substituierten Äthylester-Gemische 47/48/49 bzw. 50/51/52 und ihre chromatographische Trennung. Vom rohen Gemisch **44/45/46** wurde 1 g 3 Std. mit 1 g SOCl_2 in 5 ml abs. Benzol unter Rückfluss erhitzt. Der ölige, gelbliche Eindampfrückstand wurde in 1 ml trockenem Pyridin bei 0° mit einer Lösung von 0,606 g (*S*)-1-Phenyläthylamin in 2 ml abs. Benzol tropfenweise versetzt und 2 Std. auf 50° erhitzt. Die Lösung des Gemisches in 200 ml Äther wurde mit 1N HCl, Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Der kristalline Eindampfrückstand (1,5 g) wurde an 500-facher Menge Kieselgel mit CH_2Cl_2 chromatographiert. Die DC.-einheitlichen Fraktionen a_5 , b_5 und c_5 wurden jede nochmals an 500-facher Menge Kieselgel mit CH_2Cl_2 chromatographiert, wobei 0,08 g Fraktion a_5 , 0,5 g Fraktion b_5 und 0,5 g Fraktion c_5 erhalten wurden.

Durch Umkristallisation der Fraktion a_S aus CH_2Cl_2 /Hexan wurden farblose Nadeln, Smp. 97–97,5° erhalten. Es handelt sich um den 3,3-Dichlor-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (49), welcher aus dem Nebenprodukt an Chlorierung mit SO_2Cl_2 entstanden ist.

Fractionen b_S und c_S stellen die diastereomeren 3-Chlor-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester 47 und 48 dar.

Fraktion b_S ergab nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan farblose Nadeln, Smp. 74°, die Produkt 47 darstellen. Spektraldaten: s. weiter unten.

Fraktion c_S ergab nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan farblose Nadeln, Smp. 72°, die Produkt 48 darstellen. – Spektraldaten: s. weiter unten.

Auf analoge Weise wurden aus 10 g des durch Umsetzung mit (R)-1-Phenyläthylamin erhaltenen rohen Reaktionsproduktes nach zweimaliger Chromatographie an Kieselgel 0,6 g Fraktion a_R (Verbindung 52), 3,92 g Fraktion b_R (Verbindung 50) und 3,40 g Fraktion c_R (Verbindung 51) erhalten.

Fraktion a_R wurde bei 0° aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 97,5–98°. – Spektraldaten: s. weiter unten.

Fraktion b_R wurde aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 75–75,5°. – Spektraldaten: s. weiter unten.

Fraktion c_R wurde aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 72,5–73°. – Spektraldaten: s. weiter unten.

Spektraldaten von 3,3-Dichlor-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (49). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3430w, 3265s, 3065w, 2980m, 2930m, 2860m, 1735s, 1650s, 1550s, 1265s, 1200m, 1110s, 705s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,28 (t, $J = 7$, 3 H); 1,50 (d, $J = 7$, 3 H); 3,52 (br., 4 H); 4,27 (qa, $J = 7$, 2 H); 5,07 (m, $J = 7$, 1 H); 6,28 (d, $J = 7$, 1 H); 7,27 (br., 5 H). – MS.: 343 (M^+), 328, 308, 262, 246, 223, 159, 143, 132, 120, 105, 97, 77.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ Ber. C 55,83 H 5,56 N 4,07% Gef. C 55,62 H 5,71 N 4,16%

Spektraldaten von 3,3-Dichlor-1-[(R)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (52). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3440w, 3265s, 3065m, 2980m, 2930m, 2860m, 1735s, 1650s, 1550s, 1270s, 1200s, 1110s, 705s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,28 (t, $J = 7$, 3 H); 1,50 (d, $J = 7$, 3 H); 3,32–3,72 (br., 4 H); 4,27 (qa, $J = 7$, 2 H); 5,07 (m, $J = 7$, 1 H); 6,29 (d, $J = 7$, 1 H); 7,28 (br., 5 H). – MS.: 343 (M^+), 328, 308, 262, 246, 159, 143, 132, 120, 105.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ Ber. C 55,81 H 5,52 N 4,07% Gef. C 55,49 H 5,65 N 4,29%

Spektraldaten von (1 S_n , 3 R_n)/seqcis-3-Chlor-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (47). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3400w, 3295s, 3060m, 2980m, 2930m, 2860m, 1735s, 1630s, 1540s, 1450m, 1265s, 1190m, 1090m, 705s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,29 (t, $J = 7$, 3 H); 1,48 (d, $J = 7$, 3 H); 2,60–2,97 (k., 2 H); 2,97–3,32 (k., 2 H); 4,24 (qa, $J = 7$, 2 H); 4,48 (m, $J = 7$, 1 H); 5,07 (m, $J = 7$, 1 H); 6,75 (d, $J = 7$, 1 H); 7,27 (br., 5 H). – MS.: 309 (M^+), 294, 274, 264, 246, 236, 228, 200, 189, 170, 155, 146, 132, 127, 120, 109, 105.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$ Ber. C 62,03 H 6,51 N 4,52% Gef. C 61,94 H 6,55 N 4,57%

Herstellung von (1 S_n , 3 R_n)/seqcis-3-Chlor-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure (53). Die Lösung von 0,31 g 47 in 10 ml Äthanol wurde mit 0,1N KOH versetzt und 5 Std. stehen gelassen. Aus dem durch Eindampfen erhaltenen Kaliumsalz wurde die freie Carbonsäure durch Chromatographie an einer Dowex-50-Kolonnen mit CH_3OH erhalten und aus CH_2Cl_2 /Hexan bei 10° umkristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 133° (Zers.). $\text{p}K_{\text{MCS}}^* 5,16$. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3345s, 3400–2500m, 1715s, 1640s, 1560s, 1205s, 700s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,51 (d, $J = 7$, 1 H); 2,74–3,02 (k., 2 H); 3,02–3,40 (k., 2 H); 4,50 (m, $J = 7,5$, 1 H); 5,10 (m, $J = 7$, 1 H); 6,99 (d, $J = 7$, 1 H); 7,29 (br., 5 H); 9,50 (s, 1 H). – MS.: 281 (M^+), 266, 246, 228, 202, 186, 157, 120, 105, 81.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClO}_3$ Ber. C 59,78 H 5,69 N 5,00% Gef. C 59,76 H 5,82 N 5,26%

Spektraldaten von (1 R_n , 3 S_n)/seqtrans-3-Chlor-1-[(S)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (48). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3440w, 3265s, 3065m, 2980m, 2930m, 2860m, 1735s, 1645s, 1550s, 1455m, 1285s, 1190s, 1160s, 1110s, 765m, 705s. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,27 (t, $J = 7$, 3 H);

1,50 (*d*, *J* = 7, 2 H); 2,80–3,20 (br., 4 H); 4,23 (*qa*, *J* = 7, 2 H); 4,44 (*m*, *J* = 7,5, 1 H); 5,10 (*m*, *J* = 7, 1 H); 6,52 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,30 (br., 5 H). – MS.: 309 (*M*⁺), 294, 274, 246, 228, 189, 155, 146, 133, 127, 120, 109, 105, 97, 77.

$C_{16}H_{20}ClNO_3$ Ber. C 62,03 H 6,51 N 4,52% Gef. C 61,88 H 6,52 N 4,52%

Spektraldaten von (*1R_n, 3S_n*)/seqtrans-3-Chlor-1-[(*S*)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure (**54**). Die aus **48** durch Verseifung erhaltene freie Carbonsäure bildete ein farbloses Öl. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,50 (*d*, *J* = 7, 3 H); 2,76–3,20 (br., 4 H); 4,52 (*m*, *J* = 7,5, 1 H); 5,11 (*m*, *J* = 7, 1 H); 7,15 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,29 (br., 5 H); 7,90 (*s*, 1 H).

Spektraldaten von (*1S_n, 3S_n*)/seqcis-3-Chlor-1-[(*R*)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (**50**). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3420w, 3295s, 3060m, 2980m, 1735s, 1630s, 1540s, 1450m, 1270s, 1190m, 1085m. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,29 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,48 (*d*, *J* = 7, 3 H); 2,62–2,97 (*k*., 2 H); 2,97–3,32 (*k*., 2 H); 4,24 (*qa*, *J* = 7, 2 H); 4,47 (*m*, *J* = 7, 1 H); 5,08 (*m*, *J* = 7, 1 H); 6,75 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,28 (br., 5 H). – MS.: 309 (*M*⁺), 294, 274, 228, 189, 155, 146, 133, 120, 105, 77.

$C_{16}H_{20}ClNO_3$ Ber. C 62,10 H 6,47 N 4,53% Gef. C 62,21 H 6,55 N 4,55%

Herstellung von (*1S_n, 3S_n*)/seqcis-(3-Chlor-1-[(*R*)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure (**55**). Die aus **50** durch Verseifung erhaltene freie Carbonsäure wurde aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert: farblose Kristalle, Smp. 135° (Zers.). *pK*_{MCS} 5,16. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3500–2500w, 3345s, 3000s, 1715s, 1640s, 1560s, 1200s, 850m, 750m, 700s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,49 (*d*, *J* = 7, 3 H); 2,70–3,32 (br., 4 H); 4,48 (*m*, *J* = 7,5, 1 H); 5,08 (*m*, *J* = 7, 1 H); 6,97 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,28 (br., 5 H); 8,61 (*s*, 1 H). – MS.: 281 (*M*⁺), 237, 222, 202, 188, 174, 160, 131, 120, 105, 77.

Spektraldaten von (*1R_n, 3R_n*)/seqtrans-(3-Chlor-1-[(*R*)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester (**51**). – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3440w 3265s, 3060m, 2980m, 1735s, 1645s, 1550s, 1455m, 1285s, 1190s, 1160s, 1110s, 1025m, 970m, 765m, 705s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,28 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,50 (*d*, *J* = 7, 3 H); 2,78–3,20 (br., 4 H); 4,23 (*qa*, *J* = 7, 2 H); 4,44 (*m*, *J* = 7,5, 1 H); 5,09 (*m*, *J* = 7, 1 H); 6,51 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,29 (br., 5 H). – MS.: 309 (*M*⁺), 294, 274, 228, 189, 155, 133, 120, 105, 97, 77.

$C_{16}H_{20}ClNO_3$ Ber. C 62,10 H 6,47 N 4,53% Gef. C 62,21 H 6,62 N 4,56%

Herstellung von (*1R_n, 3R_n*)/seqtrans-3-Chlor-1-[(*R*)-(1-phenyläthyl)carbamoyl]-1-cyclobutancarbonsäure (**56**). Die freie Carbonsäure, die durch Verseifung des Äthylesters **51** erhalten wurde, bildete ein farbloses Öl, *pK*_{MCS} 5,23. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3500–2500w, 3275s, um 3000s, 1710s, 1640s, 1530s, 1290m, 1190m, 700s. – ¹H-NMR. ((D₆)DMSO): 1,50 (*d*, *J* = 7, 3 H); 2,70–3,24 (br., 4 H); 4,50 (*m*, *J* = 7,5, 1 H); 5,10 (*m*, *J* = 7, 1 H); 7,05 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,29 (br., 5 H); 10,20 (*s*, 1 H). – MS.: 281 (*M*⁺), 260, 245, 237, 222, 202, 186, 174, 160, 149, 135, 120, 105.

$C_{14}H_{16}ClNO_3$ Ber. C 9,78 H 5,69 N 5,00% Gef. C 9,72 H 5,72 N 4,99%

Herstellung von (*1S_n, 3S_n*)/seqCis-3-Chlor-1,1-[(*R*)-(*S*)-bis(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (**57**). Ein Gemisch von 100 mg **53**, 130 mg Di-*p*-nitrophenylsulfid in 1 ml Essigester und 0,1 ml abs. Pyridin wurde 3 Std. in N₂-Atmosphäre auf 50° erwärmt. Der ölige rohe *p*-Nitrophenylester wurde in 3 ml abs. Dioxan nacheinander mit 0,046 ml (*R*)-1-Phenyläthylamin und 0,03 ml Triäthylamin tropfenweise versetzt und das Gemisch 3 Std. auf 50° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung ergab nach 2maliger Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan feine farblose Nadeln, Smp. 214–215°. Auf analoge Weise wurde die gleiche Verbindung aus **56** und (*S*)-1-Phenyläthylamin erhalten. [*α*]_{D²⁰}²³₈₉ = +11,0°, [*α*]_{D²⁰}²³₄₆ = +15°, [*α*]_{D²⁰}²³₃₆ = +28°, [*α*]_{D²⁰}²³₀₅ = +35°, [*α*]_{D²⁰}²³₆₅ = +46° (*c* = 1). – CD.: Figur 3. – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3400w, 3300s, 2980m, 1645m, 1530s, 1450m, 1280m, 1215m, 760m, 705s. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,37 (*d*, *J* = 7, 3 H); 1,41 (*d*, *J* = 7, 3 H); 2,44–3,16 (br., 4 H); 4,15 (*m*, *J* = 7,5, 1 H); 4,98 (*m*, *J* = 7, 1 H); 5,01 (*m*, *J* = 7, 1 H); 6,63 (*d*, *J* = 7, 1 H); 6,95 (*d*, *J* = 7, 1 H); 7,28 (br., 10 H). – MS.: 384 (*M*⁺), 369, 349, 279, 265, 228, 202, 188, 149, 146, 132, 120, 105.

$C_{22}H_{25}ClN_2O_2$ Ber. C 68,65 H 6,55 N 7,27% Gef. C 68,65 H 6,58 N 7,39%

Herstellung von (*1R_n, 3R_n*)/seqTrans-3-Chlor-1,1-[(*R*)-(*S*)-bis(1-phenyläthyl)carbamoyl]-cyclobutan (**58**). Auf gleiche Weise wie **57** wurde aus **54** und (*R*)-1-Phenyläthylamin, sowie aus **55** und (*S*)-1-Phenyläthylamin die Verbindung **58** hergestellt: farblose Nadeln, Smp. 214–215°. [*α*]_{D²⁰}²³₈₉ = –10°.

$[\alpha]_{546}^{23} = -11.5^\circ$, $[\alpha]_{436}^{23} = -23^\circ$, $[\alpha]_{405}^{23} = -30^\circ$, $[\alpha]_{365}^{23} = -43.5^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). – CD.: S. *Figur 3.* – IR. (KBr): Banden u.a. bei 3400w, 3290s, 3060m, 3030m, 2980m, 2865m, 1645s, 1530s, 1450m, 1280m, 760s, 705s. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1.37 (d, $J = 7$, 3 H); 1.41 (d, $J = 7$, 3 H); 2.44–3.16 (br., 4 H); 4.19 (m, $J = 7.5$, 1 H); 4.98 (m, $J = 7$, 1 H); 5.01 (m, $J = 7$, 1 H); 6.47 (d, $J = 7$, 1 H); 6.84 (d, $J = 7$, 1 H); 7.28 (br., 10 H). – MS.: 384 (M^+), 369, 349, 279, 265, 228, 202, 188, 149, 132, 120, 105.

Anhang

Röntgenstrukturanalyse des (s_n, s_n) -*seqcis*-1-Äthoxycarbonyl-3-phenylcyclobutancarbonsäure (34). – Die Kristallstruktur der Verbindung **34** wurde 1974 durch Röntgenanalyse bestimmt. Die Kristalle sind triklin mit $a = 11.042$, $b = 5.933$, $c = 11.371$ Å, $\alpha = 100.83^\circ$, $\beta = 114.24^\circ$, $\gamma = 91.67^\circ$ Raumgruppe $P\bar{1}$, $Z = 2$. Die Intensitäten wurden mit einem automatischen *Hilger-Watts Y290*-Diffraktometer mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung gesammelt. Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst. Sämtliche H-Atome wurden in Differenz-Synthese geortet und isotropisch verfeinert; andere Atome wurden verfeinert mit anisotropen Temperaturfaktoren bis zum R -Endwert von 0,066 für 2219 Reflexionen mit $I > 3\sigma(I)$. Atomkoordinaten sind im *Cambridge Crystallographic Data Centre* hinterlegt.

Die Phenyl-, die freie Carboxy- und die Carboxyäthyl-Gruppe sind innerhalb der Fehlergrenzen koplanar; der Cyclobutan-Ring ist dagegen ausgesprochen nichtplanar mit Bindungstorsionswinkeln von $\pm 19^\circ$, was einem diedrischen Winkel in der Ringdiagonale von 27° entspricht (*Fig. 8*). Die Molekeln bilden im Kristall durch H-Brücken zwischen Paaren von freien Carboxyl-Gruppen centrosymmetrische Dimeren.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. H. Mills & H. Schindler*, *J. Chem. Soc.* 1923, 312; *W. H. Mills & B. Ch. Saunders*, *ibid.* 1931, 537.
- [2] *R. L. Shriner, R. Adams & C. S. Marvel*, in *H. Gilman's 'Organic Chemistry'*, Vol. 1, 2. Aufl., Wiley Sons, New York 1943, S. 240.
- [3] *C. R. Noller, A. G. Yartoff & W. N. Jones, jr.*, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5016 (1956).
- [4] *R. E. Lyle & G. G. Lyle*, *J. Org. Chem.* 22, 856 (1957), 24, 1679 (1954); Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Enantiomeren haben *G. G. Lyle & E. T. Pelosi*, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 5276 (1966) beschrieben.
- [5] *H. J. Bestmann & J. Lienert*, *Angew. Chem.* 81, 751 (1969).
- [6] *A. Ebnöther, E. Jucker & A. Stoll*, *Helv. Chim. Acta* 48, 1237 (1965).
- [7] *W. Tochtermann & A. Küppers*, *Angew. Chem.* 77, 173 (1965).
- [8] *W. Klyne & V. Prelog*, *Experientia* 16, 521 (1960).
- [9] *V. Prelog*, in *O. B. Ramsay, van't Hoff-Le Bel Centennial*, *Am. Chem. Soc., Washington D.C.*, 1975, S. 179.
- [10] *W. H. Mills & Th. H. H. Quibell*, *J. Chem. Soc.* 1935, 839.
- [11] a) *B. A. Kanzanskii & M. Yu. Lukina*, *Sintezy Org. Soedinennii Sbornik I* 90 (1950); *C.A.* 47, 8003b (1953); *Doklady Akad. Nauk SSSR* 65, 693 (1949); *C.A.* 45, 2878i (1951); b) *R. P. Mariella & R. Raube*, *Org. Synth. Coll. Vol.* 4, 288 (1963).
- [12] *C. Beard & A. Burger*, *J. Org. Chem.* 27, 1647 (1962).
- [13] a) *W. A. Nevill, D. S. Frank & R. D. Trepka*, *J. Org. Chem.* 27, 422 (1962); b) *G. M. Lampman & J. C. Aumiller*, *Org. Synth.* 51, 73 (1971).
- [14] *M. S. Kharasch & H. C. Brown*, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 925 (1940).
- [15] *C. Beard & A. Burger*, *J. Org. Chem.* 29, 3079 (1964).
- [16] a) *R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog*, *Angew. Chem.* 78, 413 (1966); *Angew. Chem. Int. Ed.* 5, 385 (1966); b) *H. Hirschmann & K. R. Hanson*, *Tetrahedron* 30, 3649 (1974).
- [17] *V. Prelog & G. Helmchen*, *Angew. Chem.* 94, 614 (1982); *Angew. Chem. Int. Ed.* 21, 567 (1982).
- [18] *R. M. Moriarty*, *Topics Stereochem.* 8, 271 (1974).
- [19] *W. Klyne & J. Buckingham*, 'Atlas of Stereochemistry', Chapman & Hall, London 1974, S. 23.
- [20] *G. Snetzke*, Privatmitteilung.
- [21] *V. Prelog*, *Science* 193, 17 (1976); *J. Mol. Catalysis I*, 159 (1976).
- [22] *V. Prelog*, *Chem. in Britain* 4, 382 (1968).
- [23] *G. Natta & M. Farina*, 'Stereochemica', Mondadori, Milano 1968, S. 95; 'Stereochemistry', Longman, London 1972, S. 94.
- [24] *C. Berge*, 'Principes de combinatoire', Dunod, Paris 1968, S. 39.
- [25] *H. Schildknecht*, 'Zonenschmelzen', Verlag Chemie, Weinheim 1970.