

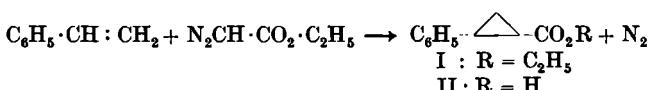
98. Hermanus L. de Waal und Guido Werner Perold: Die cis- und trans-Isomeren der 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1)*)

[Aus dem Forschungslaboratorium ISCOR, Pretoria]

(Eingegangen am 10. März 1952)

Durch die Bestimmung der physikalischen Konstanten, sowie durch Ozon-Abbau zu den beiden Cyclopropan-dicarbonsäuren-(1.2), wurde die 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1) vom Schmp. 107° als die *cis*-Säure, die 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1) vom Schmp. 93° als die *trans*-Säure erkannt.

Im Zuge seiner grundlegenden Arbeiten über die Reaktion des Diazoessigesters mit ungesättigten Verbindungen ist von Buchner¹⁾ der 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1)-äthylester (I) erstmals dargestellt worden:



Nach alkalischer Verseifung erhielt Buchner aus seinem Ester als einziges Produkt die 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1) (II) vom Schmp. 105°, die durch Nitrierung, Reduktion zur Aminoverbindung und darauffolgende Oxydation mit Kaliumpermanganat die *trans*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) lieferte und somit als die *trans*-Modifikation beschrieben wurde.

Vor kurzem wiederholten A. Burger und W. L. Yost²⁾ diese Einwirkung des Diazoessigesters auf Styrol unter etwas abgeänderten Bedingungen und erhielten die beiden theoretisch zu erwartenden Stereoisomeren³⁾ der 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1) (II). Die Buchnersche Säure (hier vom Schmp. 106–107°) wurde dabei in 13-proz. Ausbeute, als Hauptprodukt aber eine 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1) vom Schmp. 93° in 75-proz. Ausbeute erhalten. Da die höherschmelzende Modifikation, durch Umsetzung mit Thionylchlorid und nachfolgende Hydrolyse des Säurechlorides mit Wasser, in die niedriger schmelzende Modifikation übergeführt werden konnte und die letztgenannte Substanz nach Durchführung des gleichen Abbaus wie bei Buchner¹⁾ zu der *trans*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) abgebaut wurde, stellten A. Burger und D. G. Markees⁴⁾ fest, daß die Buchnersche 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1) die *cis*-Konfiguration (III), die niedrigschmelzende Form dagegen die *trans*-Konfiguration besitzt.

Da der genannte Abbau der Phenylgruppe zur Carboxygruppe eine eindeutige Klärung der Stereoverhältnisse u. E. nicht erlaubt, da aus beiden Stereo-

*) Diese Arbeit wird unserem hochverehrten Meister, Geheimrat Professor Dr. H. Wieland, in dankbarer Anerkennung zu seinem 75. Geburtstag gewidmet.

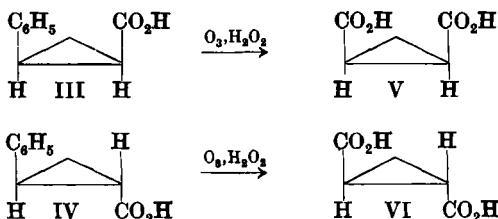
¹⁾ E. Buchner u. J. Geronimus, B. 86, 3782 [1903].

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 70, 2198 [1948].

³⁾ Im Laufe weiterer Arbeiten im hiesigen Laboratorium haben wir bei einer ähnlich durchgeföhrten Reaktion zwischen Diazoessigester und *p*-Methyl-styrol ebenfalls ein Gemisch der zwei stereoisomeren 2-[*p*-Tolyl]-cyclopropan-carbonsäuren-(1) aufgefunden: T. J. W. Jorden, G. W. Perold u. J. M. C. van Staden, Tydskr. v. Wetens. en Kuns, im Druck. ⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 70, 3329 [1948].

isomeren die gleiche *trans*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) erhalten wurde, haben wir die zwei 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäuren-(1) nach Burger und Yost²⁾ hergestellt und nochmals untersucht.

Nach Ozonisierung und nachfolgender Oxydation mittels Wasserstoffperoxyds, einer Reaktionsfolge, bei welcher sterische Veränderungen nicht zu erwarten sind⁵⁾, erhielten wir in guter Ausbeute die *cis*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) (V) aus der höher schmelzenden, die *trans*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) (VI) aus der niedrigschmelzenden Form der 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1).



Weitere Stützen für diese Konfiguration der beiden Säuren fanden wir durch die Ermittlung der beiden Dissoziationskonstanten, sowie der Veresterungsgeschwindigkeiten in Äthanol i. Ggw. von *p*-Toluol-sulfonsäure. Die Dissoziationskonstanten sowie die Veresterungsgeschwindigkeiten weisen auf eine stärkere sterische Abschirmung der Carboxygruppe in der höher schmelzenden (*cis*)-Form. Schließlich wurden noch die Methylester der beiden Säuren untersucht: wie die Schmelzpunkte der freien Säuren, liegen auch die Siedepunkte der Methylester anomalous; hier siedet der *trans*-Ester höher als der *cis*-Ester.

Tafel. *cis*- und *trans*-2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1)

	Schmp. 93° (<i>trans</i> -)	Schmp. 107° (<i>cis</i> -)
Dissoziationskonstante/25°	3.1×10^{-5}	1.5×10^{-6}
Veresterungsgrad nach 3 Stdn. (s. Versuchsteil)	62%	23%
Ozon-Abbauprodukt	<i>trans</i> -Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) 254°/651 Torr	<i>cis</i> -Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) 249°/651 Torr
Methylester, Siedepunkt		

Hrn. Dr. T. J. W. Jorden, dem Direktor des hiesigen Laboratoriums, danken wir für seine freundliche Förderung der Arbeit verbindlichst. Der eine von uns (H. L. de W.) dankt der Direktion ISCOR dafür, daß er diese Arbeit in ihrem Laboratorium durchführen durfte.

Beschreibung der Versuche^{a)}

Die 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäuren-(1): Es wird genau nach der Vorschrift von Burger und Yost²⁾ gearbeitet und die gleiche Ausbeute wie dort angegeben erhalten. Angewandt wurden insgesamt 55 g Styrol und 40 g Diazoessigester. Der erhaltene Ester (Ausb. 72% d.Th. auf Diazoessigester ber.) wird vorschriftsmäßig ver-

⁵⁾ R. P. Linstead, S. B. Davies u. R. R. Whetstone, Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 2010 [1942]; L. F. Fieser, M. T. Leffler u. Mitarbb., Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 3187 [1948]. ^{a)} Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

seift und das rohe Säuregemisch aus viel kochendem Wasser umgelöst, wobei das Hauptprodukt (IV) leicht kristallisiert (Ausb. 75% d.Th.) und durch weiteres Umlösen aus Wasser bis zum Schmp. 93° gereinigt wird. Die zweite Säure (III) wird durch Einengen der ersten Mutterlauge gewonnen (Ausb. 12% d.Th.) und durch Umkristallisieren aus wenig Wasser bis zum Schmp. 106.5–107° gereinigt.

Dissoziationskonstanten: Eine 1-proz. wäßr. Lösung jeder Säure wird mit Hilfe eines Beckman-ph-meters (Glas und Calomel-Elektroden) elektrometrisch titriert; aus dem Ergebnis werden die Dissoziationskonstanten errechnet⁷⁾.

Säure IV, Schmp. 93°: $K^{25^\circ} = 3.1 \times 10^{-6}$; Säure III, Schmp. 107°: $K^{25^\circ} = 1.5 \times 10^{-5}$.

Veresterungsgeschwindigkeiten: Je 280 mg Säure und 100 mg *p*-Toluolsulfinsäure werden in 45 ccm Äthanol gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Proben zu 5 ccm werden am Anfang und nach 3 Stdn. unter Zusatz von 10 ccm Wasser gegen Phenolphthalein titriert.

Säure IV. Anfang: 0.2470 mg-Äquiv. Gesamtsäure/5 ccm
Schluß: 0.1334 mg-Äquiv. Gesamtsäure/5 ccm
Veresterungsgrad = 62%.

Säure III. Anfang: 0.2510 mg-Äquiv. Gesamtsäure/5 ccm
Schluß: 0.2085 mg-Äquiv. Gesamtsäure/5 ccm
Veresterungsgrad = 23%.

Methylester: Je 0.56 g der Säuren IV und III werden mit Diazomethan (0.5-proz. Lösung in reinem Äther, 30 ccm) methyliert. Der Äther wird auf dem Wasserbade verjagt, die Ester werden im Kragenkolben destilliert. Zur Analyse wird im Kugelrohr nochmals destilliert.

Methylester der Säure IV: Sdp. 133–135° (Bad)/8 Torr; Sdp. 254° (korrig.)/651 Torr (Siwoloboff).

$C_{11}H_{12}O_2$ (176.2) Ber. C 74.97 H 6.87 Gef. C 75.02 H 6.86

Methylester der Säure III: Sdp. 125–127° (Bad)/8 Torr; Sdp. 249° (korrig.)/651 Torr (Siwoloboff).

$C_{11}H_{12}O_2$ (176.2) Ber. C 74.97 H 6.87 Gef. C 75.19 H 6.79

Ozon-Abbau. Säure IV: Durch eine Lösung von 1.42 g der 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1) vom Schmp. 93° in 65 ccm Eisessig wird während 8–9 Stdn. unter Erwärmung auf etwa 42° ein Strom rohen, ozonhaltigen Sauerstoffs (1.8% Ozon, 0.4 l/Min.) geleitet. Wäßr. Wasserstoffperoxyd-Lösung (10-proz., 30 ccm) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung wird anschließend auf dem Wasserbade getrocknet, nachdem zweimal 20 ccm 8-proz. Wasserstoffperoxyd-Lösung zugegeben worden waren. Der kristalline Rückstand (0.95 g) wird in 10 ccm Wasser aufgenommen, 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und die Lösung schließlich scharf eingeeckt, wobei zuerst 550 mg und anschließend weitere 250 mg (im ganzen 800 mg = 70% d.Th.) anfallen. Es werden weder Ausgangsmaterial noch Begleitstoffe gefunden. Aus wenig Wasser, oder aus Äther-Petroläther umkristallisiert schmelzen beide Fraktionen bei 175–176°. Zur Analyse wird i. Hochvak. sublimiert; Schmp. 176.5°. Die Mischprobe mit authentischer *trans*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1,2) vom Schmp. 170°^{8,9,10)} zeigt keine Schmp.-Erniedrigung.

$C_8H_8O_4$ (130.1) Ber. C 46.18 H 4.65 Äquiv.-Gew. 65.05
Gef. C 46.05 H 4.72 Äquiv.-Gew. 65.05

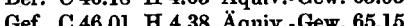
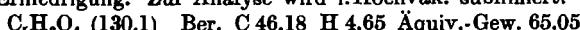
Säure III: Die 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-(1) vom Schmp. 107° (500 mg in 65 ccm Eisessig) wird genau wie oben beschrieben mit Ozon und Wasserstoffperoxyd oxydiert und aufgearbeitet; Ausb. 300 mg (75% d.Th.). Auch hier treten keine

⁷⁾ Nach J. Reilly u. W. N. Rae, Physico-Chemical Methods, 2nd Edition (1933), S. 747 (Methuen and Co., London).

⁸⁾ W. H. Perkin jr. u. G. Tattersall, Journ. chem. Soc. London (Trans.) 87, 361 [1905]. ⁹⁾ A. Wassermann, Helv. chim. Acta 13, 213, 229 [1928].

¹⁰⁾ Der Schmelzpunkt konnte wegen Substanzmangels nicht höher erhalten werden.

Nebenprodukte auf. Aus sehr wenig Wasser mit großem Verlust, oder aus Äther-Petroläther umkristallisiert, schmilzt die Verbindung bei 139–140° und gibt in der Mischprobe mit authentischer *cis*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) vom Schmp. 139–140^{8,11)} keine Schmp.-Erniedrigung. Zur Analyse wird i. Hochvak. sublimiert.



Die Säure, im Block bei 200° und gewöhnl. Druck erhitzt, liefert ein farbloses Destillat, das nach dem Erstarren bei 54–57° schmilzt und keine Schmp.-Erniedrigung mit aus der synthetischen *cis*-Cyclopropan-dicarbonsäure-(1.2) gewonnenem Anhydrid vom Schmp. 57° ergibt.

99. Kurt Kraft und Ferdinand Dengel: Über die Synthese einiger aromatischer Fluorverbindungen, II. Mitteilung*) **)

[Aus der Forschungsabteilung der Knoll A.-G., Chemische Fabriken,
Ludwigshafen a. Rh.]
(Eingegangen am 10. März 1952)

In Fortführung einer früheren Arbeit wurden weitere aromatische Fluorverbindungen der Phenyläthylamin- und der Sulfonamid-Reihe dargestellt, die hinsichtlich ihrer den Grundumsatz senkenden bzw. antibakteriellen Wirkung physiologisches Interesse besitzen.

In der vorangegangenen Mitteilung**) war über die Synthese einiger aromatischer Fluorverbindungen berichtet worden, wobei sich als günstiges Ausgangsmaterial die leicht zugänglichen Chlormethyl-Derivate von Fluorbenzolen erwiesen hatten. Es erschien wünschenswert, weitere aromatische Fluorverbindungen dieser Art herzustellen, um für die therapeutische Anwendung Stoffe zu bekommen, die wesentlich weniger giftig sind als die bisher beschriebenen. Die erhaltenen Stoffe sollten einerseits auf ihre antithyreoide Wirkung untersucht werden sowie zusätzlich auf bakteriostatische bzw. baktericide Wirkung, weshalb im Anschluß an die von [*m*-Fluor-phenyl]-äthylamin abgeleiteten Stoffe auch noch solche der Sulfonamidreihe und der Salicylsäure dargestellt wurden.

Zunächst wurde das schon in der vorigen Abhandlung beschriebene 3-Fluor-4-methoxy-benzylcyanid, das damals bei der Hydrierung und Verseifung Fluortyramin ergeben hatte, durch alkalische Verseifung in die 3-Fluor-4-methoxy-phenylessigsäure (I) vom Schmp. 116° übergeführt.

Diese läßt sich dann durch Erhitzen mit 48-proz.

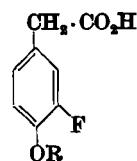
Bromwasserstoffsäure unschwer zur 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure (II) vom Schmp. 133° verseifen, die ein gut lösliches Natriumsalz gibt.

Durch Kochen des genannten Cyanids mit Eisessig und konz. Bromwasserstoffsäure läßt sich die Verseifung der Nitrilgruppe und die Abspaltung der Methoxygruppe in einem Arbeitsgang durchführen, wobei ebenfalls in guter Ausbeute die 3-Fluor-4-oxy-phenylessigsäure (I) entsteht.

¹¹⁾ M. Conrad u. M. Gutzeit, B. 17, 1185 [1884].

*) Meinem verehrten Lehrer, Herrn Geheimrat H. Wieland, zum 75. Geburtstag gewidmet. K. Kraft.

**) I. Mitteil.: K. Kraft, B. 84, 150 [1951].



I: R = CH₃ II: R = H