

CCA - 87

547.562.312-472:535.56

Die optisch-aktiven α -Dichlorphenoxy-propionsäuren

Arne Fredga

Chemisches Institut der Universität Uppsala, Schweden

Eingegangen am 27. Mai 1957.

Die 2,3-, 2,5- 2,6- und 3,5-Dichlorphenoxy-propionsäuren sind in die optischen Antipoden gespaltet worden. Da die optisch-aktiven 2,4- und 3,4-Dichlorverbindungen früher beschrieben wurden, sind jetzt alle optisch-aktiven Formen der Dichlorphenoxy-propionsäuren bekannt. Ergebnisse vorläufiger Untersuchungen über Quasi-Racemat-Bildung zwischen den strukturisomeren Säuren und über ihre konfigurativen Beziehungen werden mitgeteilt. Untersuchungen über die Wuchsstoffwirkung der optisch-aktiven Säuren sind im Gang.

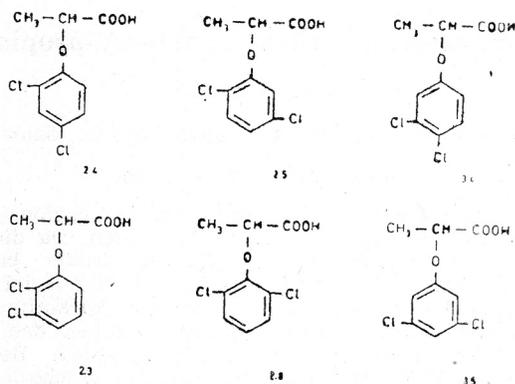
Vor mehr als 20 Jahren wurde das Heteroauxin isoliert und seine Identität mit der Indol-3-essigsäure erkannt¹. Seitdem ist eine sehr grosse Anzahl Verbindungen mit gleichartiger Struktur auf ihre biologische Wirkung untersucht worden. Einige, zum Beispiel die 2,4-Dichlorphenoxy-essigsäure, haben als Herbizide praktische Verwendung gefunden. Positive Auxinwirkung wird bei Verbindungen ziemlich verschiedener Art gefunden; andererseits kann eine anscheinend geringfügige Änderung der Struktur eine durchgreifende Veränderung des biologischen Verhaltens bewirken und optische Antipoden haben gewöhnlich sehr verschiedenen Effekt. In allen bisher untersuchten Fällen besitzt die mehr wirksame Form *D*-Konfiguration².

Über den Zusammenhang zwischen Wuchsstoffwirkung und chemischer Struktur sind zahlreiche Hypothesen aufgestellt worden. Einige Forscher gehen von physikalisch-chemischen Gesichtspunkten aus; nach ihnen stehen Adsorbierbarkeit oder andere Phasengrenzeffekte im Vordergrund. Andere rechnen in erster Reihe mit rein chemischen Faktoren wie nucleophile Substitution im aromatischen Kern oder Ausbildung chinoider Strukturen. Die Frage ist offenbar recht kompliziert und es ist einleuchtend, dass eine vollständige Theorie auch dem unterschiedlichen Effekt optischer Antipoden Rechnung tragen muss.

Um zu dieser Frage einen Beitrag zu leisten hat der Verfasser eine systematische Untersuchung der isomeren α -Dichlorphenoxy-propionsäuren in Angriff genommen. Die entsprechenden Essigsäuren sind von mehreren Forschern, in erster Reihe Leaper und Bishop³ sowie Wain und Wightman⁴ untersucht worden. Die 2,4-, 2,5- und 3,4-Dichlorphenoxy-essigsäuren sind sehr wirksame Wuchsstoffe, während die 2,6- und 3,5-Verbindungen keine oder sehr schwache biologische Aktivität besitzen; unter Umständen zeigen sie Anti-Auxinwirkung. Die 2,3-Dichlorphenoxy-essigsäure scheint eine Zwischenstellung einzunehmen.

Auch die sechs α -Dichlorphenoxy-propionsäuren sind in racemischem Zustande bekannt und biologisch untersucht worden^{5, 6, 7, 8}. Matell hat die optisch-

aktiven Formen der 2,4- und der 3,4-Verbindung beschrieben⁶; in beiden Fällen kommt die Wuchsstoffwirkung fast ausschliesslich der (+)-Form zu^{5, 6}. Die 2,6-Dichlorphenoxy-propionsäure ist von Dr. Margaret S. Smith (Wye College)



gespalten worden, wobei wenigstens die (+)-Form in reinem Zustande erhalten wurde. Diese Spaltung, die mit kleinen Substanzmengen ausgeführt wurde ist nicht publiziert worden¹⁰. In der vorliegenden Arbeit wird die vollständige Spaltung dieser Säure sowie der übrigen α -Dichlorphenoxy-propionsäuren kurz beschrieben.

Die Drehungswerte der in Acetonlösung rechtsdrehenden Säuren, die im folgenden als (+)-Formen bezeichnet werden, sind in der Tabelle I zusammen-

TABELLE I.

$[\alpha]_D^{25}$ der isomeren (+)- α -Dichlorphenoxy-propionsäuren in verschiedenen Medien.

	2.3	2.4	2.5	2.6	3.4	3.5
Aceton	+ 5.1 ⁰	+35.2 ⁰	+61.6 ⁰	+23.4 ⁰	+54.8 ⁰	+55.3 ⁰
Äthanol	+ 2.1 ⁰	+28.1 ⁰	+54.4 ⁰	+10.1 ⁰	+39.1 ⁰	+42.8 ⁰
Chloroform	- 2.3 ⁰	+21.0 ⁰	+35.1 ⁰	- 2.4 ⁰	+23.9 ⁰	+27.2 ⁰
Wasser (Ion)	-49.9 ⁰	-14.1 ⁰	+ 9.8 ⁰	-11.5 ⁰	+14.6 ⁰	+11.1 ⁰
Benzol	-56.5 ⁰	-17.1 ⁰	+16.1 ⁰	+ 9.1 ⁰	+ 3.5 ⁰	+ 6.8 ⁰

gestellt. Die Data für die 2,4- und 3,4-Säure sind der Publikation von Matell⁶ entnommen. Werden die Drehungswerte nach den Lösungsmitteln in der Reihenfolge Aceton, Äthanol, Chloroform, Wasser (neutralisierte Lösung) geordnet, findet man eine stetige Abnahme der Rechtsdrehung und in einigen Fällen geht sie in Linksdrehung über. Die Werte für Benzol fallen dagegen etwas unregelmässig aus, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass die Säuren in diesem Medium als Doppelmoleküle vorliegen.

Die Verhältnisse sind in Fig. 1 veranschaulicht. Die Verschiebung der Drehungswerte spricht dafür, dass die in Aceton rechtsdrehenden Säuren dieselbe Konfiguration besitzen.

Um die konfigurativen Verhältnisse der optisch-aktiven Säuren endgültig festzustellen wurde untersucht, inwieweit sie befähigt sind, miteinander Quasi-Racemate (racematartige Molekülverbindungen im Verhältnis 1:1) zu bilden. Die inaktiven Säuren sind in sämtlichen Fällen echte Racemate. Eine orientierende Untersuchung der 15 möglichen Kombinationen von Säuren entgegen-

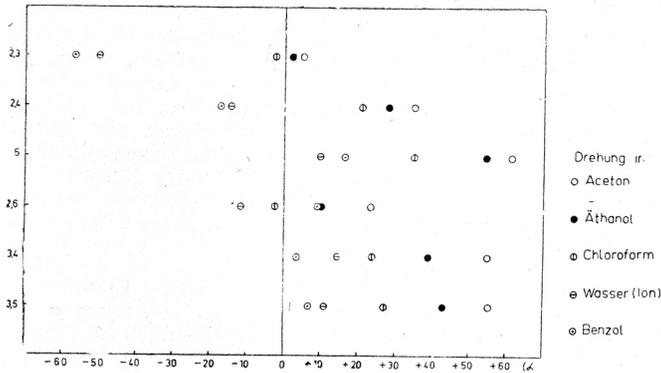


Fig. 1. Spezifische Drehung der isomeren (+)- α -Dichlor-phenoxy-propionsäuren in verschiedenen Lösungsmitteln.

gesetzter Drehungsrichtung zeigte, dass man in 10 Fällen Quasi-Racemate erhält. Eine Übersicht ist in der Tabelle II gegeben. Die gleichsinnig drehenden Säuren geben dagegen nur Schmelzdiagramme des eutektischen Typus.

TABELLE II.

Übersicht der binären Systeme der strukturisomeren α -Dichlorphenoxy-propionsäuren entgegengesetzter Drehungsrichtung.

	QR = Quasi-Racemat	E = Eutektikum			
	2.3	2.4	2.5	2.6	3.4
3.5	QR	E	QR	QR	QR
3.4	QR	E	E	E	
2.6	QR	E	QR		
2.5	QR	QR			
2.4	QR				

Man sieht aus der Tabelle dass jede Säure mit wenigstens zwei anderen Quasi-Racemate bilden kann; die 2,3-Dichlorphenoxy-propionsäure lässt sich sogar mit dieser Methode allen übrigen Strukturisomeren anschliessen. Man kann es deshalb als sichergestellt betrachten, dass die (+)-Säuren dieselbe Konfiguration besitzen. Matell hat für die (+)-2,4-Dichlorphenoxy-propionsäure die D-Konfiguration festgestellt¹¹, und die (+)-Säuren sind somit als Derivate der D-(—)-Milchsäure zu betrachten.

Ein näheres Studium der racemischen und optisch-aktiven Säuren ist im Gang. Die Schmelzdiagramme dürften wertvolle Aufschlüsse über die Bedingungen für die Entstehung quasi-racemischer Molekülverbindungen geben. Die pflanzenphysiologischen Effekte werden von Professor Dr. B. Åberg (Königl. Lantwirtschaftliche Hochschule, Uppsala) untersucht.

EXPERIMENTELLES

Die racemischen Säuren wurden in bekannter Weise aus den betreffenden Dichlorphenolen und α -Brompropionsäureester dargestellt. Bei den Chlorbestimmungen wurde die Substanz nach Grote-Krekeler verbrannt und die Salzsäure mit Natronlauge titriert.

2,3-Dichlorphenoxy-propionsäure

Wird eine siedende Lösung der Säure in Essigester mit Strychnin gesättigt (wobei nur etwa 2/3 der äquivalenten Menge aufgenommen wird), so krystallisiert beim Erkalten ein Salz, das etwa 95% an aktiver (rechtsdrehender) Säure enthält. Nach Sättigen der Mutterlauge mit Strychnin wird eine zweite Fraktion erhalten. Maximale Drehung wird leicht durch Umkrystallisieren aus Essigester erreicht, wobei allerdings ein Teil des Strychnins als freie Base ausgeschieden wird, was die Ausbeute beeinträchtigt. Das durch Eindampfen der ersten Mutterlauge und Sättigen mit Strychnin erhaltene Salz enthält etwa 90% an linksdrehender Säure, die durch zweimaliges Umkrystallisieren des Salzes aus verdünntem Äthanol auf maximale Drehung gebracht wird.

Die (+)-2,3-Dichlorphenoxy-propionsäure bildet kleine Prismen (aus verdünnter Ameisensäure). Schmp. 139—140.5°. Da die Drehung in Aceton und Äthanol sehr niedrig ist, wurde sie in neutralisierter wässriger Lösung bestimmt, wo die Säure nach links dreht.

Anal. 31.31 mg Subst.: 5.28 ml 0.05040-N NaOH
 $C_9H_8O_3Cl_2$ (235.07) Cl ber. 30.17 gef. 30.1

0.1834 g Subst in Wasser neutralisiert und auf 10.00 ml. verdünnt: $\alpha_D^{25} = -1.83^\circ$
 (2 dm). $[\alpha]_D^{25} = -49.9^\circ$; $[M]_D^{25} = -117.5^\circ$.

Die (—)-2,3-Dichlorphenoxy-propionsäure ist der (+)-Form äusserlich völlig ähnlich. Schmp. 139—140.5°.

Anal. 28.73 mg Subst.: 4.88 ml 0.05040-N NaOH
 $C_9H_8O_3Cl_2$ (235.07) Cl ber. 30.17 gef. 30.4

0.1821 g Subst. in Wasser neutralisiert und auf 10.00 ml verdünnt: $\alpha_D^{25} = +1.81^\circ$
 (2 dm). $[\alpha]_D^{25} = +49.7^\circ$; $[M]_D^{25} = +117^\circ$.

2,5-Dichlorphenoxy-propionsäure

Die (—)-Form wurde durch Krystallisieren des Strychninsalzes aus verdünntem (etwa 45-%-igem) Aceton erhalten. Die Mutterlauge nach der ersten Krystallisation gab eine etwa 93-%-ige (+)-Säure, die durch Umkrystallisieren aus verdünnter Ameisensäure leicht auf maximale Drehung gebracht wurde.

Die (+)-2,5-Dichlorphenoxy-propionsäure bildet glänzende Nadeln (aus verdünnter Ameisensäure). Schmp. 136.5—137.5°.

Anal. 29.50 mg Subst.: 4.98 ml 0.05040-N NaOH
 $C_9H_8O_3Cl_2$ (235.07) Cl ber. 30.17 gef. 30.2

0.1298 g Subst. in Aceton auf 10.00 ml gelöst: $\alpha_D^{25} = +1.60^\circ$ (2 dm). $[\alpha]_D^{25} = +61.6^\circ$;
 $[M]_D^{25} = +145^\circ$.

Die (—)-2,5-Dichlorphenoxy-propionsäure ist der (+)-Form äusserlich völlig ähnlich. Schmp. 136.5—137.5°.

Anal. 30.65 mg Subst.: 5.20 ml 0.05040-N NaOH
 $C_9H_8O_3Cl_2$ (235.07) Cl ber. 30.17 gef. 30.3

0.2080 g Subst. in Aceton auf 10.00 ml gelöst: $\alpha_D^{25} = -2.55^\circ$ (2 dm). $[\alpha]_D^{25} = -61.3^\circ$;
 $[M]_D^{25} = -144^\circ$.

2,6-Dichlorphenoxy-propionsäure

Dr. M. S. Smith hat die (+)-Form mit Strychnin in verdünntem Äthanol dargestellt; mit Yohimbin erhielt sie eine (—)-Säure, die wahrscheinlich nicht ganz rein war¹⁰. Der Verfasser erhielt die (+)-Form mit Strychnin in etwa 40-%-igem Aceton. Aus der Mutterlauge liess sich bei zweckmässiger Arbeitsweise eine fast

reine (—)-Säure isolieren, die durch Umkrystallisieren aus verdünnter Ameisensäure leicht auf maximale Drehung gebracht wurde.

Die (+)-2,6-Dichlorphenoxy-propionsäure bildet lange, glänzende Nadeln (aus verdünnter Ameisensäure). Schmp. 94.5—96°.

Anal. 36.54 mg Subst.: 6.18 ml 0.05040-N NaOH

$C_9H_8O_3Cl_2$ (235.07) Cl ber. 30.17 gef. 30.2

0.2518 g Subst. in Aceton auf 10.00 ml gelöst: $\alpha_D^{25} = +1.18^{\circ}$ (2 dm). $[\alpha]_D^{25} = +23.4^{\circ}$;

$[M]_D^{25} = +55.1^{\circ}$.

Die (—)-2,6-Dichlorphenoxy-propionsäure ist der (+)-Form äusserlich völlig ähnlich. Schmp. 94.5—96°.

Anal. 37.52 mg Subst.: 6.30 ml 0.05040-N NaOH

$C_9H_8O_3Cl_2$ (235.07) Cl ber. 30.17 gef. 30.0

0.2572 g Subst. in Aceton auf 10.00 ml gelöst: $\alpha_D^{25} = -1.21^{\circ}$ (2 dm). $[\alpha]_D^{25} = -23.5^{\circ}$; $[M]_D^{25} = -55.3^{\circ}$.

3,5-Dichlorphenoxy-propionsäure.

Die (+)-Säure wird am besten durch Umkrystallisieren des Chininsalzes aus Essigester erhalten. Die stark linksdrehende Säure aus der Mutterlauge nach der ersten Krystallisation wurde in das Cinchonidinsalz übergeführt, das durch Umkrystallisieren aus verdünntem Aceton auf maximale Drehung gebracht wurde.

Die (+)-3,5-Dichlorphenoxy-propionsäure bildet glänzende Nadeln (aus Cyclohexan oder verdünnter Ameisensäure). Schmp. 120.5—121.5°.

Anal. 35.05 mg Subst.: 5.85 ml 0.05089-N NaOH

$C_9H_8O_3Cl_2$ (235.07) Cl ber. 30.17 gef. 30.1

0.1800 g Subst. in Aceton auf 10.00 ml gelöst: $\alpha_D^{25} = +1.99^{\circ}$ (2 dm). $[\alpha]_D^{25} = +55.3^{\circ}$;

$[M]_D^{25} = +130.0^{\circ}$.

Die (—)-3,5-Dichlorphenoxy-propionsäure ist der (+)-Form äusserlich völlig ähnlich. Schmp. 120.5—121.5°.

Anal. 31.64 mg Subst.: 5.31 ml 0.05040-N NaOH

$C_9H_8O_3Cl_2$ (235.07) Cl ber. 30.17 gef. 30.0

0.1809 g Subst. in Aceton auf 10.00 ml gelöst: $\alpha_D^{25} = -2.005^{\circ}$ (2 dm). $[\alpha]_D^{25} = -55.4^{\circ}$;

$[M]_D^{25} = -130.3^{\circ}$.

Es ist dem Verfasser eine angenehme Pflicht, Dr. Margaret S. Smith, Wye College, für wertvolle Aufschlüsse zu danken.

Bei der Darstellung von Ausgangsmaterialien (Dichlorphenolen) sowie bei den Analysen war Herr R. Öhberg in dankenswerter Weise behilflich.

LITERATUR

1. F. Kögl, A. J. Haagen-Smit und H. Erxleben, *Z. physiol. Chem.* **228** (1934) 90.
2. A. Fredga, *Festschrift Arthur Stoll*, Basel 1957, Seite 795.
3. J. M. F. Leaper und J. R. Bishop, *Botan. Gaz.* **112** (1951) 250.
4. R. L. Wain und F. Wightman, *Ann. Appl. Biol.* **40** (1953) 244.
5. K. V. Thimann, in: *Plant Growth Substances*, (ed. F. Skoog), University of Wisconsin Press, 1951, Seite 29.
6. M. Matell, *Arkiv Kemi* **4** (1952) 473.
7. C. H. Fawcett, R. L. Wain und F. Wightmann, *Ann. Appl. Biol.* **43** (1955) 342.

8. J. Toothill, R. L. Wain und F. Wightman, *Ann. Appl. Biol.* **44** (1956) 547.
9. B. Åberg, *Kgl. Lantbruks-Högskol. Ann.* **20** (1953) 241.
10. M. S. Smith, Privatmitteilung.
11. M. Matell, *Arkiv Kemi* **5** (1953) 341.

IZVOD

O optički aktivnim α -diklorfenoksipropionskim kiselinama

Arne Fredga

Opisano je cijepanje 2,3-, 2,5-, 2,6- i 3,5-diklorfenoksipropionskih kiselina u optičke antipode. Budući da su već otprije opisani optički aktivni 2,4- i 3,4-diklor-spojevi, sada su poznate sve optički aktivne forme diklorfenoksipropionskih kiselina.

Dani su rezultati prethodnih ispitivanja u pogledu stvaranja quasi-racemata između strukturno izomernih kiselina, a isto tako dan je pregled konfigurativnih odnosa.

Sad se vrše ispitivanja u pogledu djelovanja ovih optički aktivnih kiselina na rast bilja.

CHEMISCHES INSTITUT
DER UNIVERSITÄT
UPPSALA, SCHWEDEN

Primljeno 27. svibnja 1957.