

Durch öfteren Zusatz geringer Mengen Wasser und Wiedereindampfen konnte auch die Gallerte allmählich in Krystalle übergeführt werden. Noch heiß durch ein Porzellan-Filter gesaugt, wurden nach dem Trocknen auf Ton 2 g erhalten. In verd. Salzsäure gelöst, filtriert und unter Reiben gekühlt, fielen auch hier die charakteristischen Krystalle des Amino-säure-Chlorhydrates. Zur Identifizierung mit dem bisher dargestellten, wurde aus wenig Wasser umkrystallisiert und die Drehung bestimmt:

$$[\alpha]_D^{20} = +0.96^0 \times 100 / 1.02 \cdot 1 = +94.1^0 \text{ (in 1-proz. wäßriger Lösung).}$$

469. Eugen Pacsu und Charlotte Stieber: Über eine Acyl-Wanderung bei der teilweisen Verseifung von gemischt-acylierten Kaffeesäuren.

[Aus d. II. Chem. Institut d. Universität Budapest.]

(Eingegangen am 7. Oktober 1929.)

Vor einigen Jahren hat der eine von uns¹⁾ gezeigt, daß die von E. Fischer und seinen Mitarbeitern²⁾ bei den Polyphenol-carbonsäuren entdeckte Wanderung des aromatischen Acyls nicht als eine notwendige Folge der *ortho*-Stellung der Phenol-Hydroxyle aufgefaßt werden kann. Sie ist vielmehr, wie damals auseinandergesetzt wurde, als Folge einer gewissen lockernen Wirkung des Carboxyls auf die *para*-ständige Phenol-Gruppe anzusehen, eine Erscheinung, welche durch die im Innern des Moleküls wirkenden Kräfte bedingt wird. Die Frage, ob diese Wirkung nicht vielleicht auch anderen Gruppen zukommt, wurde in einer späteren, von dem einen von uns mit Hrn. Ladislaus v. Vargha³⁾ gemeinsam ausgeführten Untersuchung geprüft. Wir haben damals festgestellt, daß bei der teilweisen Verseifung des 4-Benzoyl-3-acetyl-protocatechualdehyds statt des erwarteten 4-Benzoyl-protocatechualdehyds, infolge einer Wanderung des Benzoyls, der mit ihm isomere 3-Benzoyl-protocatechualdehyd entsteht, was aber bedeutet, daß die Aldehyd-Gruppe ebenso lockern auf die in dem *para*-ständigen phenolischen Hydroxyl befindlichen Acyl-Gruppen einwirkt, wie das Carboxyl-Radikal. In dieser Abhandlung berichten wir von unseren Untersuchungen, welche die Frage beantworten sollten, ob einer in der Seitenkette befindlichen Carboxyl-Gruppe die Eigenschaft, in dem Molekül die relative Stellung eines aromatischen Acyl-Radikals zu beeinflussen, ebenfalls zukommt.

Als Ausgangsmaterial zu den Versuchen haben wir die Kaffeesäure (3,4-Dioxy-zimtsäure) gewählt, weil diese Substanz alle zur Prüfung des aufgestellten Problems notwendigen Gruppen enthält und aus dem Protocatechualdehyd durch die Perkin'sche Synthese verhältnismäßig leicht erhältlich ist. Die Darstellung der benötigten 3-Acetyl-kaffeesäure geschah durch die Anwendung der bequemen Methode von Lesser und Gad⁴⁾, welche sich auf die Gewinnung von partiell acetylierten Polyphenol-

¹⁾ I. Pacsu, B. **56**, 407 [1923].

²⁾ E. Fischer, M. Bergmann u. W. Lipschitz, B. **51**, 45 [1918].

³⁾ I. Pacsu und L. v. Vargha, B. **59**, 2818 [1926]. ⁴⁾ B. **59**, 233 [1926].

carbonsäuren bezieht und auch in diesem Fall ein gutes Resultat lieferte. Zur Ermittlung der Stellung der Acetyl-Gruppe wurde das Monoacetyl-Derivat mit Diazo-methan methyliert. Die Eigenschaften des entstandenen methylierten Produktes zeigten eine vollkommene Übereinstimmung mit denen des Methylesters der Acetyl-isoferulasäure (3-Acetoxy-4-methoxy-zimtsäure), welche Substanz wir zum Vergleichszweck aus Iso-vanillin dargestellt hatten. Um vollkommen sicher zu sein, daß bei der partiellen Acetylierung der Kaffeesäure das Acetyl tatsächlich in das *meta*-, und nicht in das *para*-ständige Phenol-Hydroxyl eintritt, haben wir noch den Methylester der Acetyl-ferulasäure, (3-Methoxy-4-acetoxy-zimtsäure), aus Vanillin dargestellt und gefunden, daß er mit der fraglichen Substanz isomer, aber nicht identisch ist. Dadurch konnten wir den unzweifelhaften Beweis erbringen, daß die teilweise Acetylierung der Kaffeesäure unter den von uns angewandten Versuchs-Bedingungen ausschließlich 3-Acetyl-kaffeesäure liefert.

Die Verkuppelung der 3-Acetyl-kaffeesäure mit Benzoylchlorid wurde in wäßrig-acetonischer Lösung, in Gegenwart der berechneten Menge Natronlauge, bei -15° durchgeführt. Das Kondensationsprodukt, welches der Synthese nach nur die 3-Acetyl-4-benzoyl-kaffeesäure sein kann, wurde dann in Eisessig-Lösung mit Chlorwasserstoffsäure hydrolysiert, wobei sich nur die Acetyl-Gruppe abspaltete und als Verseifungsprodukt eine Benzoyl-kaffeesäure entstand. Nun war zu entscheiden, ob mit der Hydrolyse gleichzeitig eine Acyl-Wanderung eintrat, d. h., ob die Benzoyl-Gruppe von ihrem ursprünglichen *para*-ständigen phenolischen Hydroxyl zu dem in der benachbarten *meta*-Stellung befindlichen wanderte, oder aber, ob sie an ihrem 4-ständigen Phenol-Hydroxyl haften blieb.

Zur Entscheidung dieser Frage haben wir zwei verschiedene Wege eingeschlagen. Der erste bestand darin, daß wir die fragliche Benzoyl-kaffeesäure mit Diazo-methan erschöpfend methylierten und den entstandenen Benzoyl-methyl-kaffeesäure-methylester in methylalkoholischer Lösung mit Natronlauge verseiften. Dabei entstand die wohlbekannte Iso-ferulasäure vom Schmp. 222° , welche ihr Methyl an der *para*-ständigen Phenol-Gruppe enthält. Die auf diese Weise gewonnene Iso-ferulasäure erwies sich als vollkommen identisch mit einer Iso-ferulasäure, welche wir zum Vergleichszweck aus Iso-vanillin durch die Perkinsche Synthese gewonnen hatten. Die Mischung beider Säuren schmolz ohne Depression ebenfalls bei 222° . Eine Iso-ferulasäure konnte sich aber aus unserer Benzoyl-kaffeesäure nur in dem Fall bilden, wenn die letztere ihre Benzoyl-Gruppe in dem *meta*-ständigen Phenol-Hydroxyl enthielt und das *para*-ständige Hydroxyl frei war. Da die Struktur unserer 3-Acetyl-4-benzoyl-kaffeesäure auf Grund der oben angeführten Beweise ohne Zweifel entschieden ist, können wir die Entstehung der Iso-ferulasäure nur dann erklären, wenn wir annehmen, daß mit der Ablösung der Acetyl-Gruppe in der 3-Acetyl-4-benzoyl-kaffeesäure gleichzeitig eine Wanderung der Benzoyl-Gruppe von der *p*-Stellung zu der benachbarten *m*-Stellung verknüpft ist.

Zu demselben Resultat führte die von uns angewandte zweite Methode, welche darin bestand, daß wir die erhaltene Benzoyl-kaffeesäure re-acetylierten. Dabei entstand nicht die ursprüngliche 3-Acetyl-4-benzoyl-kaffeesäure vom Schmp. 164° , sondern ein mit ihr isomeres Produkt, die 3-Benzoyl-4-acetyl-kaffeesäure von Schmp. 150° . Eine Mischung der beiden Säuren schmolz bei 128° , zeigte also eine starke Schmp.-Depression.

Wir können daher aus unseren Versuchen feststellen, daß bei der teilweisen Verseifung der 3-Acetyl-4-benzoyl-kaffeesäure nicht die zu erwartende 4-Benzoyl-kaffeesäure, sondern die isomere 3-Benzoyl-kaffeesäure entsteht. Dies bedeutet aber, daß die Acyl-Wanderung auch bei der Kaffeesäure, und sehr wahrscheinlich bei den anderen, zu diesem Typus gehörigen Polyphenol-carbonsäuren, stattfindet. Es scheint also, als ob die lockernde und dirigierende Wirkung des Carboxyls unabhängig davon besteht, ob diese Gruppe sich in dem Benzolkern oder aber in der Seitenkette befindet. Bedenkt man jedoch, daß in der Kaffeesäure unmittelbar an dem Benzolkern die bekanntlich sehr wirksame $-\text{CH}:\text{CH}-$ -Gruppe haftet, so erscheint die Annahme nicht unberechtigt, daß es sich hier vielleicht überhaupt nicht um eine Fernwirkung des Carboxyls, sondern um einen Effekt der Vinylen-Gruppe handelt. Um die Richtigkeit dieser Annahme prüfen zu können, beabsichtigt der eine von uns, weitere Versuche mit der Hydrokaffeesäure, welche keine Vinylen-Gruppe enthält, auszuführen.

Für die materielle Förderung dieser Arbeit sei dem Ungarischen Naturwissenschaftlichen Landesfonds bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche.

Kaffeesäure (3,4-Dioxy-zimtsäure), $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{COOH}$.

Zur Darstellung dieser Substanz wurde die Vorschrift von Tiemann und Nagai⁵⁾ etwas abgeändert und die Verseifung des Diacetyl-derivates zu Kaffeesäure nicht in der Hitze, sondern bei Zimmer-Temperatur bewerkstelligt. Um eine möglichst große Ausbeute an Kaffeesäure zu erzielen, fanden wir es notwendig, den reinsten Protocatechualdehyd als Ausgangsmaterial zu verwenden. Folgendes Verfahren hat sich gut bewährt, und nach mehrmaligem Wiederholen desselben haben wir eine hinreichende Menge von der kostbaren Kaffeesäure erhalten.

20 g Protocatechualdehyd werden in einem Porzellan-Mörser mit 20 g frisch entwässertem Natriumacetat rasch verrieben, die Mischung in einen Rundkolben übergeführt, mit 60 g Essigsäure-anhydrid versetzt und unter Verwendung eines Kühlrohres in einem Ölbad 6 Std. bei 155—165° gehalten. Das abgekühlte Reaktionsprodukt wird mehrmals mit je 1 l Wasser ausgekocht und von der dunklen, harzigen Verunreinigung jedesmal abfiltriert. Nach einigen Stunden krystallisiert die Diacetyl-kaffeesäure in schönen, weißen Nadeln, welche im Vakuum-Exsiccator getrocknet werden. Ausbeute 23 g oder 60% der Theorie.

Zur Darstellung des Methylesters wird 1 g aus verd. Alkohol umkrystallisierte Diacetyl-kaffeesäure in Äther gelöst und mit einer ätherischen Diazo-methan-Lösung versetzt. Die gelbe Flüssigkeit wird nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen bei Zimmer-Temperatur unter verminderter Druck eingedampft und der weiße Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert.

0.1182 g Sbst.: 0.2611 g CO_2 , 0.0549 g H_2O .

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (278.11). Ber. C 60.43, H 5.04. Gef. C 60.24, H 5.20.

Weisse, mikroskopische Nadeln. Schmp. 119—120°. Leicht löslich in Aceton, Chloroform und warmem Alkohol.

Die Verseifung der Diacetyl-kaffeesäure wird am besten in Portionen von 20 g ausgeführt. Einer Suspension von 20 g des Rohproduktes in 100 ccm Wasser werden 100 ccm 10-proz. Natronlauge zugegeben und die Mischung 2—3 Std. bei

⁵⁾ B. 11, 657 [1878].

Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Die entstandene dunkle Lösung wird dann mit konz. Salzsäure angesäuert und die ausgeschiedene Substanz aus 400 ccm Wasser unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert. Ausbeute 10.5 g oder 77 % d. Th. Gelbgrün gefärbte Prismen vom Schmp. 200°.

3-Acetyl-kaffeesäure, $(\text{CH}_3\text{CO.O})(\text{HO})\text{C}_6\text{H}_5\text{.CH:CH.COOH}$.

9 g ($\frac{1}{20}$ Mol.) fein gepulverte Kaffeesäure werden in 25 ccm 2-n. Natronlauge ($\frac{1}{20}$ Mol.) unter gelindern Erwärmung gelöst, auf 0° abgekühlt und in einem Scheidetrichter mit der ebenfalls stark abgekühlten ätherischen Lösung von 5.6 g Essigsäure-anhydrid ($\frac{1}{20}$ Mol.) und 25 ccm 2-n. Natronlauge geschüttelt. Nach kurzer Zeit wird die aufgehelle wäßrige Schicht abgelassen und mit 50 ccm 2-n. Salzsäure versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden aus warmem Wasser umgelöst. Ausbeute 9.3 g oder 84 % d. Th.

0.1191 g Sbst.: 0.2587 g CO_2 , 0.0519 g H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (222.08). Ber. C 59.46, H 4.50. Gef. C 59.24, H 4.88.

Die 3-Acetyl-kaffeesäure bildet weiße Nadeln, welche in Alkohol, Aceton und heißem Wasser leicht, in Äther schwer löslich sind. Sie schmilzt bei 179–180°. Ihre wäßrig-acetonische Lösung gibt mit Eisenchlorid eine nicht charakteristische, bräunliche Färbung.

3-Acetyl-4-methyl-kaffeesäure-methylester (Acetyl-isoferula-säure-methylester), $(\text{CH}_3\text{CO.O})(\text{CH}_3\text{O})\text{C}_6\text{H}_3\text{.CH:CH.COOCH}_3$.

Eine ätherische Suspension von 1.86 g 3-Acetyl-kaffeesäure wird mit einer ätherischen Diazo-methan-Lösung aus 5 ccm Nitroso-methylurethan unter Kühlung versetzt und die schwach gelbe Flüssigkeit nach 2-stdg. Stehen bei Zimmer-Temperatur unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute fast quantitativ.

0.1006 g Sbst.: 0.2292 g CO_2 , 0.0529 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (250.11). Ber. C 62.40, H 5.60. Gef. C 62.14, H 5.88.

Weisse, glänzende Blättchen, welche bei 116° schmelzen. Die Substanz ist löslich in Aceton, Chloroform, Äther und warmem Alkohol. Mit Eisenchlorid entsteht keine Färbung.

Dieselbe Verbindung wird erhalten, wenn man 10 g Iso-vanillin und 10 g frisch entwässertes Natriumacetat mit 30 g Essigsäure-anhydrid 6 Stdn. in einem Ölbade erhitzt, das Reaktionsprodukt mit Wasser auskocht, die ausgefallene Acetyl-isoferulasäure aus verd. Alkohol mit Tierkohle umkristallisiert (Schmp. 199°) und mit Diazo-methan methyliert.

Der Analyse:

0.1269 g Sbst.: 0.2911 g CO_2 , 0.0648 g H_2O . Gef. C 62.56, H 5.72,

dem Schmelzpunkt (116°) und den Löslichkeits-Verhältnissen nach besteht kein Zweifel darüber, daß die auf den beiden verschiedenen Wegen gewonnenen Substanzen miteinander identisch sind.

3-Methyl-4-acetyl-kaffeesäure-methylester (Acetyl-ferulasäure-methylester), $(\text{CH}_3\text{O})(\text{CH}_3\text{.CO.O})\text{C}_6\text{H}_3\text{.CH:CH.COOCH}_3$.

Die Acetyl-ferulasäure wird nach Tiemann und Nagai⁶⁾ durch 6-stdg. Erwärmung von 10 g Vanillin, 10 g wasser-freiem Natriumacetat

⁶⁾ B. 11, 647 [1878].

und 30 g Essigsäure-anhydrid auf 155–165° dargestellt. Schmp. 196°. Der Methylester wird dann durch Methylierung mit Diazo-methan bereitet und aus Alkohol umgelöst.

0.1224 g Sbst.: 0.2810 g CO₂, 0.0602 g H₂O.

C₁₈H₁₄O₅ (250.11). Ber. C 62.40, H 5.60. Gef. C 62.61, H 5.51.

Der Ester krystallisiert in glänzenden Blättchen, welche in Aceton, Chloroform, Äther und warmem Alkohol leicht löslich sind. Der Schmelzpunkt liegt bei 124°, d. h. 8° höher als der des oben beschriebenen Isomeren. Die Mischung beider Substanzen zeigt beim Schmelzen starke Depression. Eisenchlorid erzeugt keine Färbung.

3-Acetyl-4-benzoyl-kaffeesäure, (CH₃.CO.O)(C₆H₅.CO.O)C₆H₃.CH:CH.COOH.

4.44 g 3-Acetyl-kaffeesäure ($\frac{1}{50}$ Mol.) werden in 20 ccm Aceton gelöst, mit Eis-Kochsalz-Mischung auf –15° abgekühlt und 10 ccm 2-n. Natronlauge ($\frac{1}{50}$ Mol.) allmählich zugetropft. Sobald die Temperatur wieder auf –15° gesunken ist, fügt man der klaren Flüssigkeit unter starkem Rühren weitere 10 ccm stark gekühlter 2-n. Natronlauge und gleichzeitig 2.82 g Benzoylchlorid ($\frac{1}{50}$ Mol.) in 10 ccm Aceton zu. Zum Schluß ist die Temperatur der klaren, neutral reagierenden Lösung über 0° gestiegen. Die mit Wasser verdünnte Lösung wird mit 20 ccm 2-n. Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene Produkt nach einigen Stunden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Exsiccator über Phosphorpentoxyd vollkommen getrocknet. Es wird dann aus Chloroform mit Petroläther umkristallisiert. Ausbeute fast quantitativ.

0.1056 g Sbst.: 0.2559 g CO₂, 0.0413 g H₂O.

C₁₈H₁₄O₆ (326.11). Ber. C 66.25, H 4.29. Gef. C 66.09, H 4.38.

Die Substanz krystallisiert in weißen Körnchen, welche aus mikroskopischen Nadeln bestehen und bei 164° schmelzen. Sie ist leicht löslich in Äther, Chloroform, Eisessig und Aceton, schwerer in Alkohol, unlöslich in Wasser und Petroläther. Ihre wäßrig-acetonische Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Färbung.

3-Benzoyl-kaffeesäure, (C₆H₅.CO.O)(HO)C₆H₃.CH:CH.COOH.

4 g 3-Acetyl-4-benzoyl-kaffeesäure werden in 40 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 16 ccm 5-n. Salzsäure 20 Min. auf dem kochenden Wasserbade erwärmt. Die abgekühlte Flüssigkeit wird dann mit Wasser verdünnt, wobei zuerst eine ölige Ausscheidung stattfindet, welche jedoch nach mehrstündigem Stehen in Eis fest wird. Das Produkt wird dann aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 2.56 g oder 73% d. Th.

0.1254 g Sbst.: 0.3102 g CO₂, 0.0492 g H₂O.

C₁₆H₁₂O₅ (284.1). Ber. C 67.60, H 4.23. Gef. C 67.46, H 4.39.

Die 3-Benzoyl-kaffeesäure krystallisiert aus Alkohol in weißen, mikroskopischen Nadeln, welche bei 223° schmelzen. Sie löst sich leicht in Aceton und warmem Alkohol, nicht aber in Äther, Chloroform und Wasser. Ihre Lösung gibt mit Eisenchlorid keine charakteristische Färbung.

Bei der Reacetylierung der 3-Benzoyl-kaffeesäure mit Essigsäure-anhydrid entsteht die 3-Benzoyl-4-acetyl-kaffeesäure. Eine kalte, wäßrige Suspension von 1.5 g 3-Benzoyl-kaffeesäure wird mit 52 ccm

stark gekühlter 2-n. Natronlauge versetzt und die entstandene Lösung in einem Scheidetrichter mit einer ätherischen Lösung von 0.6 g Essigsäure-anhydrid geschüttelt. Die wäßrige Schicht wird dann mit 5.2 ccm 2-n. Salzsäure angesäuert, die ausgefallene Krystallmasse nach längerem Stehen abfiltriert und aus Alkohol umgelöst.

0.1174 g Sbst.: 0.2859 g CO₂, 0.0456 g H₂O.

C₁₈H₁₄O₆ (326.11). Ber. C 66.25, H 4.29. Gef. C 66.41, H 4.35.

Weisse Nadeln, welche bei 150° schmelzen. Leicht löslich in Aceton, Äther und warmem Alkohol, schwer in heißem Wasser. Mit Eisenchlorid entsteht keine Färbung. Eine Mischung dieser Substanz mit der isomeren 3-Acetyl-4-benzoyl-kaffeesäure vom Schmp. 164° (s. oben) zeigt, im Capillarrohr erhitzt, starke Depression und schmilzt bereits bei 128°.

3-Benzoyl-4-methyl-kaffeesäure-methylester (Benzoyl-iso-ferulasäure-methylester), (C₆H₅.CO.O)(CH₃O)C₆H₃.CH:CH.COOC₃.

5 g 3-Benzoyl-kaffeesäure werden mit einer Lösung von überschüssigem Diazo-methan in Äther methyliert. Der gewonnene Ester kann aus warmem verd. Alkohol leicht umkristallisiert werden. Ausbeute fast quantitativ.

0.1118 g Sbst.: 0.2847 g CO₂, 0.0520 g H₂O.

C₁₈H₁₆O₅ (312.13). Ber. C 69.23, H 5.13. Gef. C 69.49, H 5.21.

Weisse Nadeln, welche bei 120° schmelzen. Leicht löslich in Äther, Aceton, Chloroform, Methylalkohol und warmem Alkohol.

Verseifung zu Iso-ferulasäure: 4.5 g 3-Benzoyl-4-methyl-kaffeesäure-methylester werden in Methylalkohol gelöst und nach Zugabe von 6 ccm 5-n. Natronlauge 6 Stdn. auf 45° erwärmt. Die Lösung wird dann mit 6 ccm 5-n. Salzsäure versetzt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton behandelt, von dem unlöslichen Kochsalz abfiltriert und das Aceton im Vakuum verjagt. Die zurückgebliebene Masse ist eine Mischung von Iso-ferulasäure mit Benzoesäure. Zur Entfernung der letzteren wird die scharf getrocknete, fein gepulverte Substanz 2-mal mit Benzin ausgekocht und dann heiß filtriert. Die Benzoesäure scheidet sich in der abgekühlten Lösung aus (Schmp. 122°), während auf dem Filter die Iso-ferulasäure zurückbleibt. Sie wird in Äther gelöst und mit 30 ccm 5-proz. wäßriger Kaliumcarbonat-Lösung ausgezogen. Die wäßrige Schicht wird mit verd. Salzsäure angesäuert und die schon rein ausgefallene Iso-ferulasäure aus Alkohol, dann aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 222°. Die Mischung dieser Substanz mit einer Iso-ferulasäure, welche durch alkalische Verseifung einer aus Iso-vanillin, Natriumacetat und Essigsäure-anhydrid bereiteten Acetyl-isoferulasäure gewonnen war, schmolz ohne Depression ebenfalls bei 222°.