

Mitteilung aus dem Biochem. Institut d. Universität Cambridge, England

Fettaromatische ungesättigte Ketone

III. Polymorphie der 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäureäthylester

Von E. Friedmann

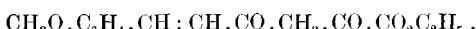
Mit 6 Figuren

(Eingegangen am 18. Mai 1936)

H. Ryan und J. Algar¹⁾ haben gezeigt, daß Anisalaceton mit Oxalsäuredimethylester durch Natrium zu einem gut krystallisierenden Produkt kondensiert werden kann, dem die Formel

$\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CO}_2\text{CH}_3$
zukommt.

Die analoge Kondensation wurde mit Oxalsäurediäthylester ausgeführt und ergab den entsprechenden 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäure-äthylester:



Die Untersuchung dieser Substanz führte zur Auffindung eigenartiger Isomerieverhältnisse, deren Beschreibung den Gegenstand dieser Mitteilung bildet.

Der durch Kondensation von Anisalaceton mit Oxalsäure-äthylester mittels Natriumäthylat erhaltene 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäureäthylester krystallisiert in glitzernden, orangegelben Blättchen, die bei 93° schmelzen²⁾. Nimmt man von der nach dem Schmelzen erstarrten Substanz nach einiger Zeit erneut den Schmelzpunkt, so wird 89° als Schmelzpunkt erhalten, und dieser bleibt für die erstarrte und die wiedergeschmolzene Substanz konstant. Da die Beobachtung der

¹⁾ H. Ryan u. J. Algar, Proc. Roy. Irish Acad. **32**, 9 (1913); Journ. chem. Soc., London **104**, 1069 (1913).

²⁾ Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Schmelze mit der Lupe einige feine Bläschen erkennen ließ, wurde zunächst angenommen, daß die Erniedrigung des Schmelzpunktes nach dem Erhitzen auf die Beimengung von Zersetzungprodukten zurückzuführen wäre. Diese Annahme mußte fallen gelassen werden, als bei der Einwirkung von Alkohol und Schwefelsäure auf den Ester vom Schmp. 93° eine bei 89° schmelzende Substanz erhalten wurde, die nach Analyse und Molekulargewichtsbestimmung als [4-Methoxy-cinnamoyl]-brenztraubensäureäthylester anzusprechen war. Dies gab Veranlassung, die Schmelze des Esters 93° präparativ aufzuarbeiten. Hierbei wurde derselbe Ester vom Schmp. 89° isoliert, der durch die Einwirkung von Alkohol-Schwefelsäure auf den Ester vom Schmp. 93° erhalten war.

Die Verseifung der beiden Ester mit 2 Molen Natronlauge in der Kälte gab unter teilweiser Rückbildung von Anisalaceton die von Ryan und Algar dargestellte 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäure. Die Ausbeuten waren für

	Anisalaceton	4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäure
Ester Schmp. 93° .	47 %	41 %
„ „ 89° .	51 %	45 %

Beide Ester haben demnach die gleiche Konstitution. Sie unterscheiden sich voneinander durch ihren Schmelzpunkt, ihre Krystallform und ihre Farbe. Der Ester vom Schmp. 93° kry stallisiert in Blättchen, der Ester vom Schmp. 89° in Nadeln, der erstere ist leuchtend gelb, der zweite erscheint stumpf gelb. Weitere Unterschiede ergab die spektrophotometrische Untersuchung der UltraviolettabSORPTION und die Verfolgung des zeitlichen Verlaufs der katalytischen Hydrierung.

Die mit Hilgers „Spekker“-Photometer erhaltenen Absorptionskurven zeigt Fig. 1.

Im sichtbaren Teil des Spektrums zeigen die Kurven nur geringe Unterschiede. Beide Ester geben im Sichtbaren Absorptionsbanden, deren $\log \epsilon_{\max.} = 4,31$ ist. Dieser liegt für den Ester vom Schmp. 93° bei 3750—3950 Å., für den Ester vom Schmp. 89° bei 3730—3980 Å.

Wird die im Sichtbaren liegende breite Absorptionsbande der beiden Ester bei der Temperatur der flüssigen Luft untersucht, so werden vier neue Banden für jeden der beiden Ester

beobachtet. Drei Banden sind, wie Figg. 2—5 zeigen, leicht zu erkennen, während die vierte Bande auf der Ultraviolettsseite undeutlich ist. Die Bestimmung der Lage der neuen Banden ergibt eine leichte Verschiebung zum Ultravioletten für die Banden des Esters vom Schmp. 93° im Vergleich zu denen des Esters vom Schmp. 89°.

Deutliche Unterschiede zeigen die Ester in ihrer UltraviolettabSORption (Fig. 1). Von 3400 Å ($\log \epsilon = 4,03$) beginnen die Kurven auseinanderzugehen. Während jedoch für den Ester vom Schmp. 93° die Absorption nur bis zu 2630 Å bei $\log \epsilon = 3,83$ verfolgt werden kann, geht die UltraviolettabSORP-

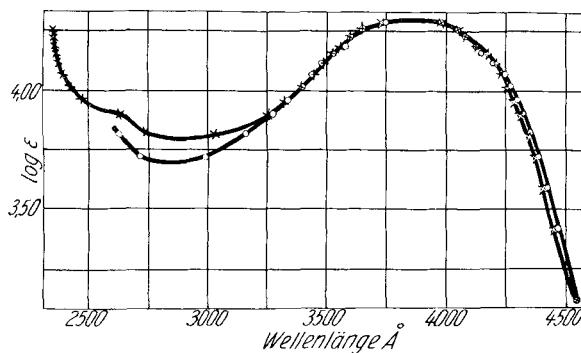


Fig. 1

—○—○— Absorptionskurve des Esters vom Schmp. 93°
 —×—×— " " " " " " 89°
 $c_{in} = \frac{0,01016}{276,2}$ in Alkohol, $l = 2$ cm

tion des Esters vom Schmp. 89° bis zu 2350 Å ($\log \epsilon = 4,28$) und strebt augenscheinlich einem neuen Maximum entgegen.

Die katalytische Hydrierung der beiden Ester zeigte überraschend hohe Werte der Wasserstoffabsorption. Berücksichtigt man, daß die Substanzen als Ester einer ungesättigten Ketonsäure aufzufassen sind, und daß J. Bougault¹⁾ Benzalbrenztraubensäure mit Natriumamalgam bis zur γ -Phenylbuttersäure reduzieren konnte, so wäre für 4-Methoxy-cinnamoylbrenztraubensäure Absättigung mit Wasserstoff nach Aufnahme von 5 Molen H_2 zu erwarten. Die Ester verbrauchen jedoch erheblich mehr Wasserstoff, der Ester vom Schmp. 93° hatte

¹⁾ Ann. Chem. [8] 14, 178 (1908).

Normaltemperatur



89°→



Fig. 2

Flüssige Luft



Fig. 3

93°→



Fig. 4

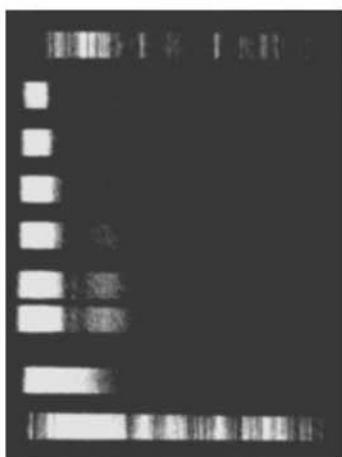


Fig. 5

Lichtabsorption der Ester vom Schmp. 89° und 93° bei normaler Temperatur und bei der Temperatur der flüssigen Luft. Obere und untere Aufnahmen: Spektrum des Eisenbogenlichtes. Zweite Aufnahmen von unten: Kontrolle der Lichtquelle. Lichtquelle: Wolframfadenlampe von 14 Volt

nach 6 Stunden 6,27 Mole H_2 , der Ester vom Schmp. 89° 5,68 Mole H_2 aufgenommen. Die Hydrierung ist daher nicht auf die Reduktion der Doppelbindung und die der beiden Karbonylgruppen beschränkt.

Werden die im experimentellen Teil gegebenen Zahlen der vergleichenden katalytischen Hydrierung der beiden Ester für die pro Mol Substanz aufgenommenen Mole H_2 berechnet und in die Ordinate für die Zeit (Minuten) als Abszisse eingetragen, so werden folgende Kurven erhalten (Fig. 6):

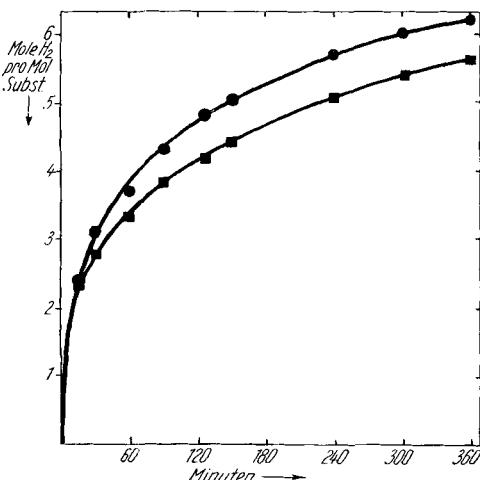


Fig. 6. Katalytische Hydrierung des 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäureäthylesters vom Schmp. 93° —●—●—; vom Schmp. 89° —■—■—

Die Kurven zeigen, daß die beiden Ester anfänglich mit annähernd gleicher Geschwindigkeit Wasserstoff aufnehmen. Erst nach Verbrauch von 2 Molen H_2 treten wesentliche Unterschiede zu Tage, so daß der Ester vom Schmp. 93° schneller hydriert wird als der Ester vom Schmp. 89° .

Einen Überblick über die beobachteten Unterscheidungsmerkmale der beiden Ester gibt Tab. 1.

Die Natur der hier vorliegenden Isomerie ergab sich aus Beobachtungen, die beim Umkristallisieren des einen Esters in Gegenwart des anderen gemacht wurden, und aus der von Miß D. Crowfoot vorgenommenen Untersuchung der Krystallitate aus den Schmelzen in Anwesenheit von Impfkrystallen.

Tabelle 1
Unterscheidungsmerkmale der 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäureäthylester

	Ester vom Schmp. 93°	Ester vom Schmp. 89°
Krystallform	Blättchen	Nadeln
Farbe	leuchtend gelb	stumpf gelb
Lichtabsorption:		
A. Im Sichtbaren. Temp. d. flüssigen Luft	vier neue Banden, zu Ultraviolet verschoben	vier neue Banden
B. Im Ultraviolett .	Absorption nur bis 2630 Å zu verfolgen. $\log \epsilon = 3,80$	Absorption bis 2350 Å zu verfolgen. Maxi- mum nicht erreicht. $\log \epsilon = 4,28$
H_2 -Aufnahme pro Mol		
Subst.: nach 15 Min.	2,41 Mole H_2	2,31 Mole H_2
nach 360 Min.	6,27 Mole H_2	5,68 Mole H_2

Beide Ester, aus 10 Teilen Methylalkohol umgelöst, behalten Krystallform und Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials.

Löst man 0,1 g Ester vom Schmp. 93° in 1 ccm Methanol und impft die Lösung mit Krystallen des Esters vom Schmp. 89°, so wird nur Ester vom Schmp. 93° erhalten. Wird jedoch die in der gleichen Weise bereitete Lösung des Esters vom Schmp. 89° mit Ester vom Schmp. 93° geimpft, so krystallisiert ein Gemisch von Blättchen und Nadeln, das unscharf bei 89—91° schmilzt.

Wird die Schmelze des Esters vom Schmp. 93° mit Krystallen vom Schmp. 89° geimpft, so wird Ester vom Schmp. 89° neben wenig Ester vom Schmp. 93° erhalten. Impfen der Schmelze desselben Esters mit Krystallen vom Schmp. 93° liefert dagegen Ester vom Schmp. 93°.

Der Ester vom Schmp. 89° gibt geschmolzen und mit Ester vom Schmp. 89° geimpft Ester vom Schmp. 89°, jedoch mit Ester vom Schmp. 93° geimpft Ester vom Schmp. 93°. Der Ester vom Schmp. 93° kann demnach aus den Schmelzen jedes der beiden Ester durch Impfen erhalten werden.

Es liegen also für die beiden Ester recht ähnliche Verhältnisse vor, wie sie v. Auwers und K. Schaum¹⁾ für die

¹⁾ Ber. 62, 1671 (1929).

beiden Modifikationen des 5-Methyl-1,3-diphenyl-pyrazols festgestellt hat. Es ist daher berechtigt, die vorliegende Isomerie in dem gleichen Sinne zu deuten und sie als Polymorphie anzusprechen. Von den beiden polymorphen Estern ist der Ester vom Schmp. 93° die stabile Modifikation, der Ester vom Schmp. 89° die metastabile Modifikation.

Die Beobachtung, daß nach längerem Schmelzen der stabilen Form die metastabile Modifikation erhalten wird, findet ihr Analogon in dem gleichen Verhalten der von v. Auwers untersuchten Pyrazole¹⁾ und des Benzophenons²⁾.

Die Verschiedenheit des zeitlichen Verlaufs der katalytischen Hydrierung der beiden Ester kann mit dem Verhalten der drei Allozimtsäuren bei der Addition von Brom³⁾ in Parallel gesetzt werden. Hier kommen bereits chemische Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der beiden Ester zum Ausdruck, die in dem feineren Bau dieser polymorphen Substanzen ihre Ursache haben. Daß dieser verschieden ist, zeigt die UltraviolettabSORPTION der beiden Ester⁴⁾.

Experimenteller Teil

Kondensation von Anisalaceton mit Oxalester

30 g Anisalaceton und 25 g Oxalester werden in 15 ccm abs. Alkohol in der Wärme gelöst. Die rasch abgekühlte, übersättigte Lösung wird in eine kalte Lösung von 3,9 g Natrium in 50 ccm abs. Alkohol eingetragen. Das Reaktionsgefäß ist in kaltes Wasser eingestellt und wird anfangs lebhaft umgeschüttelt. Die Reaktion setzt sofort unter Erwärmung und Gelbfärbung ein. Nach wenigen Minuten beginnt die Ausscheidung der Natriumverbindung, und in kurzer Zeit ist das Ganze zu einem hellgelben Krystallbrei erstarrt. Nach

¹⁾ v. Auwers, a. a. O.

²⁾ A. Schaum, K. Schaeling, F. Klausing, Ann. Chem. **411** (1916), 161.

³⁾ K. Pukall, Dissertation, Breslau 1927; zitiert nach Georg Wittig, Stereochemie, Leipzig, 1930, S. 118.

⁴⁾ Über Unterschiede in den Absorptionskurven der polymorphen Di-biphenyl-carbinole und der Di-biphenyl-chlor-methane vgl. F. Straus und H. Demus, Ber. **59**, 2427 (1926).

einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur werden 50 ccm Essigsäure von 33 %, die mit 200 ccm Wasser verdünnt sind, hinzugefügt. Hierbei geht das hellgelbe Reaktionsprodukt in einen tiefgelben Krystallbrei über. Die Umsetzung erfolgt langsam, und es ist notwendig, die an den Wandungen des Reaktionsgefäßes haftende Masse in die Reaktionsflüssigkeit hineinzudrücken. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird abgesaugt. Der Niederschlag wird vom Filter genommen, in der Reibschale mit der Mutterlauge gründlich verrieben, nochmals abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen, scharf abgepreßt und in 50 ccm heißen Methanols eingetragen. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank werden 29,6 g vakuumtrockene, gelbe Krystalle erhalten, die aus der fünffachen Menge heißen Methanols umgelöst 12—15 g reinen [4-Methoxy-cinnamoyl]-brenztraubensäureäthylester vom Schmp. 93° liefern.

Zur Analyse wurde die Substanz aus der 8-fachen Menge Methanol umgelöst.

3,443, 3,471 mg Subst.: 8,275, 8,320 mg CO₂, 1,760, 1,800 mg H₂O.

C ₁₅ H ₁₆ O ₅ (276)	Ber. C 65,2	H 5,8
	Gef. „ 65,5, 65,4	„ 5,7, 5,8

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

0,423 mg Subst.; 4,310 mg Campher: $A = 13,6^\circ$.

C ₁₅ H ₁₆ O ₅	Ber. Mol.-Gew. 276	Gef. Mol.-Gew. 288.
--	--------------------	---------------------

Die Substanz krystallisiert in glitzernden, orangegelben, unregelmäßig begrenzten, überwiegend dreiseitigen Blättchen, die im ultravioletten Licht grün fluorescieren. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 93°. Die erstarrte Schmelze, am nächsten Tage erneut geschmolzen, zeigt den Schmelzpunkt 88—89°.

Sie gibt in äthylalkoholischer Lösung mit stark verdünnter, wässriger Eisen(III)chloridlösung versetzt, eine rote Farbenreaktion. Die Farbe macht bei Zusatz von mehr Eisenchlorid einem schmutzig braunroten Niederschlag Platz.

In konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich mit intensiv kirschröter Farbe. Beim Eingießen der Lösung in Wasser verschwindet die Färbung.

Sie ist unlöslich in Wasser. In kalter Natronlauge von 10 % ist sie in der Kälte unlöslich. Bei längerer Einwirkung bei Zimmertemperatur findet Zersetzung statt. In Pyridin ist

sie spielend löslich. Die Pyridinlösung färbt sich beim Kochen rot.

In kaltem Methanol und Äthanol ist sie in der Kälte schwer, in der Wärme leicht löslich und krystallisiert aus diesen Lösungsmitteln beim Erkalten. In Eisessig ist sie in der Kälte schwer, in der Wärme leicht löslich.

In kaltem Aceton, Chloroform, Essigäther und Benzol ist sie leicht löslich, etwas schwerer in kaltem Äther.

Verseifung
des 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäure-
äthylesters vom Schmp. 93°

2,7 g Ester werden in 20 ccm n. Natronlauge (2 Mol), und in 10 ccm Wasser suspendiert. Die Mischung wird unter häufigem Umschütteln 48 Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Hierbei verlieren die gelben Krystalle allmählich ihren Glanz und werden heller. Die überstehende Flüssigkeit wird trübe und sondert fast farblose Drusen von Nadeln ab. Die ausgeschiedene Substanz hat den Schmelzpunkt und die Eigenschaften des Anisalacetons. Sie wurde mit diesem durch die Mischschmelzprobe identifiziert. Zur Analyse wurde sie aus Äther umkristallisiert.

4,055 mg Subst.: 11,190 mg CO₂, 2,440 mg H₂O.

C₁₁H₁₂O₂ (176) Ber. C 75,0 H 6,9 Gef. C 75,3 H 6,7

Es wurden 0,8 g Anisalaceton oder 46,5 % d. Th. erhalten.

Die gelbfärbte Mutterlauge des Anisalacetons wird mit 25 ccm N-Schwefelsäure ausgefällt. Der voluminöse, hellgelbe, aus Drusen von Nadeln bestehende Niederschlag wird beim Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid unter Verlust von Krystallwasser tieforange. Er wird aus der 20-fachen Menge Methanol von 50% umgelöst. Die beim Erkalten aus der noch heißen Lösung sich abscheidenden Nadeln sind anfangs orange, später hellgelb. Die hellgelben Krystalle werden beim Trocknen orangefarbig. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 150—151° (Zers.). Sie sind identisch mit der von Ryan und Algar¹⁾

¹⁾ Chem. Zentralbl. 1913, II, 2041.

durch Verseifung von 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäure-methylester erhaltenen Säure.

Die Substanz enthält Krystallwasser, das bei Zimmer-temperatur im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd nur teilweise entweicht.

3,705 mg Subst.: 8,277 mg CO₂, 1,690 mg H₂O.

C₁₃H₁₂O₅.^{1/2}H₂O (257) Ber. C 60,8 H 5,45 Gef. C 60,9 H 5,1

Das Krystallwasser entweicht beim Trocknen der Substanz bei 70° im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd.

3,417 mg Subst.: 0,097 mg H₂O. — 3,320 mg Subst.: 7,685 mg CO₂, 1,495 mg H₂O.

C₁₃H₁₂O₅ (248) Ber. C 62,9 H 4,8 Gef. C 63,1 H 5,0

Es wurden 1 g 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäure, entsprechend 41% d. Th. erhalten.

Überführung

des 4-Methoxy - cinnamoyl - brenztraubensäureäthylesters vom Schmp. 93° in den Ester vom Schmp. 89°

1. Einwirkung von Alkohol-Schwefelsäure

2 g Ester vom Schmp. 93° werden mit 10 ccm absolutem Alkohol und 1 ccm konz. Schwefelsäure unter Erwärmung gelöst. Die Lösung wird 1 Stunde im schwachen Sieden gehalten. Beim Erkalten krystallisieren aus der dunkelgefärbten Lösung 1,7 g oder 83% des Ausgangsmaterials in derben, stumpfen, säulenförmigen Krystallen. Sie wurden aus der 4-fachen Menge Methanol 2-mal umgelöst. Ihr Schmelzpunkt liegt scharf bei 89°.

3,372 mg Subst.: 8,030 mg CO₂, 1,715 mg H₂O.

C₁₅H₁₆O₅ (276) Ber. C 65,2 H 5,8 Gef. 65,0 H 5,7

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

0,278 mg Subst., 3,188 mg Campher: Δ 12,4°.

C₁₅H₁₆O₅ Ber. Mol.-Gew. 276 Gef. Mol.-Gew. 281

2. Überführung durch Schmelzen

0,5 g Ester vom Schmp. 93° werden in ein Röhrchen so eingefüllt, daß keine Impfkristalle an den Wandungen haften. Die Substanz wird 15 Minuten im Ölbad von 105° im Schmelzen

gehalten und das Schmelzen nach dem Erstarren während 30 Minuten bei 105° wiederholt. Die Schmelze wird in 5 ccm Methanol in der Wärme gelöst. Nach Stehen über Nacht werden 0,3 g in Nadeln krystallisierende Substanz erhalten, die nach nochmaligem Umlösen aus 3 ccm heißen Methanols bei 89° schmelzen. Sie sind identisch mit dem Umwandlungsprodukt, das aus dem Ester vom Schmelzpunkt 93° durch Einwirkung von Alkohol-Schwefelsäure erhalten worden sind.

3,495 mg Subst.: 8,370 mg CO₂, 1,820 mg H₂O.

C₁₅H₁₆O₅ (276) Ber. C 65,2 H 5,8 Gef. C 65,3 H 5,8

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

0,370 mg Subst., 4,251 mg Campher: *A* 13,4°.

C₁₅H₁₆O₅ Ber. Mol.-Gew. 276. Gef. Mol.-Gew. 260

Verseifung des Esters vom Schmp. 89°

2,5 g Ester vom Schmp. 89° werden mit 20 ccm n-Natronlauge und 10 ccm Wasser 36 Stunden bei Zimmertemperatur verseift. Die Reaktion verlief wie für den Ester vom Schmelzpunkt 93° beschrieben. Isoliert wurden 0,8 Anisalaceton, entsprechend 51% d. Th. und 1,0 g Säure, entsprechend 45% d. Th. Die Säure war nach 1-maligem Umkristallisieren aus der 20-fachen Menge Methanol rein.

Zur Analyse wurde sie bei 70° im Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

3,550 mg Subst.: 8,170 mg CO₂, 1,495 H₂O.

C₁₃H₁₂O₅ (248) Ber. C 62,9 H 4,8 Gef. C 62,8 H 4,7

Der Zersetzungspunkt der Säure lag bei 150—151°. Sie war identisch mit 4-Methoxy-cinnamoyl-brenztraubensäure, die aus dem Ester vom Schmp. 93° erhalten war.

Vergleichende katalytische Hydrierung der 4-Methoxy-cinnamoylbrenztraubensäureäthylester vom Schmp. 93° und 89°

Die katalytische Hydrierung wurde in der Warburgschen Apparatur mit Pd-BaSO₄ als Katalysator ausgeführt. Tab. II gibt einen Auszug der Versuchsprotokolle.

Tabelle II

Hauptraum: 150 mg Pd-BaSO₄ in 2 ccm Alkohol. Nebenraum: 0,2 ccm alkoholische Lösung der Substanz. Gasraum: H₂. t = 21°.

0,836 mg Ester. Schmp. 93° $K_{H_2} = 1,558$		0,832 mg Ester. Schmp. 89° $K_{H_2} = 1,474$	
Zeit in Min.	N ₂ in mm	Zeit in Min.	N ₂ in mm
15	105	15	106
33	131	33	131
60	161	60	154
90	187	90	175
126	212	126	194
150	222	150	204
240	248	240	232
300	263	300	250
360	273	360	260

Fig. 6, S. 345 zeigt die Kurven, die durch Umrechnung dieser Zahlen für die pro Mol Substanz aufgenommenen Mole H₂ zu den angegebenen Zeiten erhalten werden.