

Über cis- und trans- α -Phenylzimtsäure¹

Von

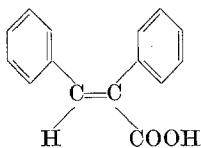
R. Riemschneider und H. Kampfer²

(Eingegangen am 20. April 1959)

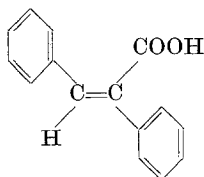
Es wird über die Stabilität der isomeren α -Phenylzimtsäurechloride bei der Umsetzung mit Glykolen und Äthylendiamin berichtet. cis- α -Phenylzimtsäure (cis-I) läßt sich aus dem Reaktionsprodukt der *Perkin*-Kondensation von Benzaldehyd mit Phenyl-essigsäure gewinnen.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die cis-trans-Asymmetrie³ haben wir das Verhalten der α -Phenylzimtsäure-isomeren (I) bzw. der entsprechenden Säurechloride gegenüber Glykolen und Äthylendiamin untersucht, wobei die Gewinnung von Mono- und cis,trans-Bis-(α -phenyleinnamoyl)-derivaten im Vordergrund stand.

Zur Nomenklatur von I muß bemerkt werden, daß in der Literatur die Bezeichnung sowohl von „Zimtsäure“ als auch von „Stilben“ abgeleitet wird und damit „cis- α -Phenylzimtsäure“ mit „trans-Stilben- α -carbonsäure“ bzw. „trans- α -Phenylzimtsäure“ mit „cis-Stilben- α -carbonsäure“ identisch ist.



trans- α -Phenylzimtsäure
(trans-I)



cis- α -Phenylzimtsäure
(cis-I)

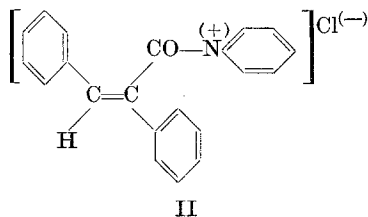
¹ 4. Mitt. der Reihe „Zur Frage der ‚cis-trans-Asymmetrie‘ organischer Verbindungen“. 3. Mitt. vgl. Fußnote 3.

² Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. R. Riemschneider, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

³ R. Riemschneider und Mitarb., Mh. Chem. 88, 1099 (1957) und früher.

Die Gewinnung von trans-I nach der in den Org. Synthesen⁴ gegebenen Vorschrift bereitet keine Schwierigkeiten. Hinweise zur Darstellung des cis-Isomeren findet man zuerst bei *Bakunin*⁵, der bei der Kondensation von Na-Phenylacetat mit Benzaldehyd in Acetanhydrid neben hauptsächlich trans-I wenig cis-I isolierte, oder bei *Stoermer*⁶, der die trans-Form durch UV-Bestrahlung in die cis-Form umlagern konnte. Bei der Wiederholung der Versuche von *Stoermer* haben wir festgestellt, daß diese Methode bei größeren Ansätzen nur geringe Ausbeuten an cis-I liefert.

Die *Perkin*-Kondensation von Phenylelessigsäure mit Benzaldehyd nach einer von der in den Org. Synthesen⁴ etwas abweichenden Methode zeigt, daß trans- und cis- α -Phenylzimtsäure nebeneinander im Verhältnis 4:1 entstehen. Die Trennung der beiden Isomeren erfolgt auf Grund der höheren Acidität der cis-Form aus der Lösung der Na-Salze durch fraktionierte Fällung mit Essigsäure-HCl praktisch quantitativ. Damit war ein Verfahren zur Gewinnung größerer Mengen cis-I gegeben. Während die freien isomeren Säuren (I) als außerordentlich konfigurationsstabil bekannt sind⁶, zeigen die Säurechloride bemerkenswerte Unterschiede. Das bei 47—48° schmelzende trans-Chlorid ist auf üblichem Wege — mit PCl_5 oder SOCl_2 — zugänglich. Dagegen entsteht aus cis-I mit PCl_5 in Petroläther bei 35° ein amorphes rötliches Produkt, das nicht die Eigenschaften eines Säurechlorids besitzt, und mit SOCl_2 bei 35° ausschließlich trans- α -Phenylzimtsäurechlorid. Erst die Umsetzung von cis-I mit SOCl_2 bei Raumtemperatur im Dunkeln führte zu reinem cis- α -Phenylzimtsäurechlorid vom Schmp. 61°. Die Labilität des cis-Chlorids zeigt sich ferner am Schmelzpunkt — das trans-Chlorid schmilzt ohne Zersetzung, das cis-Chlorid unter Rotfärbung und HCl-Entwicklung — und am Verhalten bei der alkalischen Verseifung. Während das cis-Säurechlorid mit NaOH bei 50—60° zu cis-I verseift wird, entsteht mit Wasser — Pyridin bei Raumtemperatur augenblicklich und quantitativ trans-I. Diese Umlagerung wird vermutlich durch die primäre Bildung des Acyl-pyridinium-salzes (II) ausgelöst.



⁴ Org. Synthesen **33**, 70 (1953).

⁵ *M. Bakunin*, Gazz. chim. ital. **31**, II, 77 (1901).

⁶ *R. Stoermer* und Mitarb., Ann. Chem. **409**, 15 (1915).

Die Veresterung von I und der Säurechloride haben wir an Äthyl- und 1,3-Propylenglykol geprüft. Die *trans,trans*-Diester der Glykole wurden in guten Ausbeuten aus 1 Mol des Glykols und 2 Mol *trans*- α -Phenylzimtsäurechlorid in Benzol — Pyridin dargestellt. Versuche ohne Pyridin oder mit der freien *trans*-Säure bei höherer Temperatur verliefen unbefriedigend. Die beiden *trans*-Monoester wurden ebenfalls in Benzol-Pyridin gewonnen, wobei allerdings bei Anwendung eines geringeren als des dreifachen Überschusses an Glykol noch nennenswerte Mengen an *trans,trans*-Diestern entstanden.

Bei Versuchen zur Darstellung von *cis*- α -Phenylzimtsäureestern der beiden Glykole verbot die Umlagerungsfreudigkeit von *cis*- α -Phenylzimtsäurechlorid in Gegenwart von Pyridin die Anwendung dieses Veresterungskatalysators. Außerdem wird das *cis*-Säurechlorid auch in Lösung oberhalb 60° zersetzt. Die Umsetzung des *cis*-Chlorids mit Äthylenglykol bei 50—55° lieferte in 16 Stdn. 20—25% an *trans*-Estern und ölige Esterfraktionen, die, nach dem Ergebnis der Verseifung, *cis*-konfigurierte Ester enthielten. Nur die Reaktion des *cis*-Säurechlorids mit dem *trans*-Monoester des Propylenglykols bei 50—55° brachte einen greifbaren Erfolg in der Isolierung eines nicht ganz rein zu erhaltenden Diesters vom Schmp. 71—72°, der mit dem entsprechenden *trans,trans*-Diester nicht identisch war.

Die Übertragung der vorstehenden Ergebnisse auf die Umsetzung der isomeren Säurechloride mit Dihydroxy-pivalinsäure³ führte zur Gewinnung von Bis-(*trans*- α -phenyleinnamoyloxy)-pivalinsäure.

Im Gegensatz zu obigen Veresterungen mit *cis*- α -Phenylzimtsäurechlorid verlaufen die Reaktionen mit primären Aminen ohne Umlagerung. Wir haben aus den beiden isomeren Säurechloriden mit Äthylendiamin in Benzol oder Chloroform das entsprechende *trans,trans*- (Schmp. 201°) und *cis,cis*-Diamid (Schmp. 281—282°) erhalten. Bei Anwendung eines hohen Äthylendiamin-überschusses ließ sich mit dem *trans*-Chlorid ein kristallines Pulver vom Schmp. 120—125° isolieren, das als *trans*- α -Phenylzimtsäure-(β -aminoäthylamid) anzusehen ist, wie sich aus seiner Überführung in sein Pikrat und in das *trans,trans*-Diamid ergab. Aus dem *trans*-Monoamid konnte mit *cis*- α -Phenylzimtsäurechlorid ein drittes Diamid dieser Reihe erhalten werden, das nach Darstellungsweise und Schmp. (163,5—164,5°) das *cis,trans*-Diamid sein dürfte.

Die Untersuchungen an *cis,trans*-konfigurierten Amiden werden fortgesetzt.

Experimenteller Teil

trans- α -Phenylzimtsäure (*cis*-Stilben- α -carbonsäure; *trans*-I)

140 g Phenylessigsäure werden mit 130 ccm frisch destill. Benzaldehyd und 120 ccm Triäthylamin in 230 ccm Acetanhydrid 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Durch folgende Wasserdampfdestillation wird das Säure-

anhydrid hydrolysiert und der nicht umgesetzte Benzaldehyd abgetrieben. Die durch vorsichtige Zugabe von Soda alkalisierte Lösung wird zur Beseitigung von Triäthylamin mit Äther extrahiert. In die wäßrige Phase wird zur Entfernung des Äthers kurz Wasserdampf eingeleitet. Bei tropfenweisem Zusatz von 50proz. Essigsäure bis zur sauren Reaktion fällt nur trans-I in fast reiner Form aus. Der Niederschlag wird zweimal aus Eisessig umkristallisiert: 120—140 g vom Schmp. 175—176° (Lit.⁴: Schmp. 172—173°).

cis- α -Phenylzimtsäure (trans-Stilben- α -carbonsäure; cis-I)

Die im vorstehenden Versuch von trans-I befreite essigsäure Lösung wird im Vak. eingengt und stark mit konz. HCl angesäuert, worauf cis-I in öligler Form ausfällt. Das Gemisch wird nach dem Anreiben 1—2 Stdn. stehen gelassen; die gebildeten Kristalle werden zweimal aus Essigsäure unter Zusatz von Wasser umkristallisiert: 30—38 g vom Schmp. 141° (Lit.⁶: Schmp. 137—138°).

trans- α -Phenylzimtsäurechlorid

5 g trans-I werden mit 100 ccm Benzol und 10 ccm SOCl_2 2 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen. Danach wird im Vak. bis zu 35° eingedampft und das verbleibende Öl aus Petroläther umkristallisiert: 4—4,3 g farbloser Nadeln vom Schmp. 47—48°. Eine Probe des Säurechlorids gibt in Benzol mit Anilin trans- α -Phenylzimtsäureanilid vom Schmp. 140° (Lit.⁶: Schmp. 141°).

cis- α -Phenylzimtsäurechlorid

5 g cis-I werden in 100 ccm Benzol mit 20 g über Leinöl destill. SOCl_2 2 Tage im Dunkeln bei Raumtemp. stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt wie vorstehend beschrieben: 5,2 g farbloser Würfel vom Schmp. 61°.

Eine Probe des cis-Chlorids gibt in Benzol mit Anilin cis- α -Phenylzimtsäureanilid vom Schmp. 175—177° (Lit.⁶: Schmp. 178°).

a) *Verseifung mit NaOH*: 0,5 g des cis-Säurechlorids werden mit 3 ccm 2 n-methanol. NaOH 1 Stde. auf 50—60° erwärmt. Nach Verdünnung mit Wasser wird mit Essigsäure angesäuert, wobei kein Niederschlag entsteht. Bei Zugabe von konz. HCl fallen 0,4 g cis-I vom Schmp. 137—138°.

b) *Verseifung mit Wasser—Pyridin*: 1 g des cis-Säurechlorids wird in 2 ccm Pyridin gelöst und dann mit 5 ccm Wasser versetzt. Durch Ansäuern mit Essigsäure werden 0,9 g trans-I vom Schmp. 172° gefällt.

Äthylen-1,2-bis-(trans- α -phenylcinnamat)

a) 0,4 g Äthylenglykol werden in 3 ccm absol. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung zu 4 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid in 8 ccm Benzol getropft. Nach halbstündigem Stehen bei Raumtemp. wird der Niederschlag abgesaugt und aus Aceton—Methanol umkristallisiert: 2,4 g vom Schmp. 143°.

b) 2 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid werden in 10 ccm Benzol mit 2 g trans- α -Phenylzimtsäure- β -hydroxyäthylester und 2 ccm absol. Pyridin versetzt. Nach 1stdg. Stehen wird der entstandene Niederschlag aus Aceton-Methanol umkristallisiert: 2,9 g vom Schmp. 143°.

$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (474,53). Ber. C 80,95 H 5,52. Gef. C 81,30, H 5,84.

trans- α -Phenylzimtsäure- β -hydroxyäthylester

8 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid in 10 ccm Benzol werden zu 6 g Äthylenglykol in 10 ccm absol. Pyridin getropft und 1 Stde. stehen gelassen.

Die Benzollösung wird mit Wasser, HCl und Sodalösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol unter Zusatz von wenig Aceton umkristallisiert: 6 g vom Schmp. 98—99°.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268,30). Ber. C 76,09, H 6,01. Gef. C 76,58, H 6,48.

Propylen-1,3-bis-(trans- α -phenylcinnamat)

a) 5 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid in 15 ccm Benzol geben unter Eiskühlung mit 0,75 g Propandiol-(1,3) in 2 ccm Pyridin durch 1stdg. Stehen und Aufarbeitung wie vorstehend 3,7 g würfelförmiger Kristalle vom Schmp. 108—109°.

b) 0,4 g trans- α -Phenylzimtsäure- γ -hydroxypropylester liefern mit 0,5 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid in 2 ccm Benzol und 0,2 ccm Pyridin in 1 Stde. 0,6 g vom Schmp. 108—109°.

$C_{33}H_{28}O_4$ (488,55). Ber. C 81,11, H 5,78. Gef. C 81,11, H 6,12.

trans- α -Phenylzimtsäure- γ -hydroxypropylester

Aus 12 g Propandiol-(1,3) in 18 ccm absol. Pyridin werden mit 12 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid in 15 ccm Benzol durch 1stdg. Stehen und Kristallisation des öligen Reaktionsprodukts aus Essigester-Petroläther und Methanol 8,7 g vom Schmp. 84,5—85,5° erhalten.

$C_{18}H_{18}O_3$ (282,32). Ber. C 76,58, H 6,42. Gef. C 77,51, H 6,93.

Die Mutterlaugen lieferten beim Einengen noch 0,8 g an trans,trans-Diester vom Schmp. 105—106°.

Umsetzung von cis- α -Phenylzimtsäurechlorid mit trans- α -Phenylzimtsäure- γ -hydroxypropylester

3 g cis- α -Phenylzimtsäurechlorid wurden mit 3,5 g trans- α -Phenylzimtsäure- γ -hydroxypropylester fein verrieben und 7 Stdn. auf 50° erwärmt. Die klare Schmelze wurde in Äther-Chloroform aufgenommen und mit Sodalösung gewaschen. Das aus der organischen Phase als Eindampfrückstand verbliebene und nach 14 Tagen teilweise verfestigte Öl ergab aus Äther-Petroläther 3,5 g Kristalle vom Schmp. 67—69°. Diese wurden mehrfach aus Methanol-Petroläther fraktioniert, wobei schließlich 0,8 g Propylen-1,3-bis-(trans- α -phenylcinnamat) vom Schmp. und Misch-Schmp. 106—108° isoliert wurden. Der Rückstand der vereinigten Mutterlaugen wurde erst aus Äther-Petroläther und dann aus Methanol unter Zusatz von wenig Petroläther fraktioniert kristallisiert: 0,2 g eines Diesters vom Schmp. 71—72°.

Bis-(trans- α -phenylcinnamoyloxy)-pivalinsäure

1,1 g Dihydroxypivalinsäure³ werden mit 4 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid 6 Stdn. auf 70° und 15 Min. auf 100° erwärmt. Die Schmelze wird mit Äther extrahiert und der konzentrierte Auszug mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Die durch mehrtägiges Stehen im Kühlschränk sich abscheidenden Kristalle werden zweimal aus Essigester-Ligroin umkristallisiert: 1,6 g vom Schmp. 149—150°.

$C_{35}H_{30}O_6$ (546,59). Ber. C 76,90, H 5,54. Gef. C 76,55, H 5,55.

Aus den Essigester-Ligroin-Mutterlaugen werden 1,8 g eines zähen, nicht kristallisierenden Öls und aus der Äther-Petroläther-Mutterlauge 1 g trans-I vom Schmp. 172° isoliert.

Äthylen-1,2-bis-(trans- α -phenylzimtsäureamid)

2,4 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid werden in 10 ccm absol. Ligroin gelöst und tropfenweise mit 0,3 g Äthylendiaminhydrat in 5 ccm Benzol versetzt. Nach 1stdg. Stehen bei Raumtemp. wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: Nadeln vom Schmp. 201°.

$C_{32}H_{28}N_2O_2$ (472,54). Ber. N 5,93. Gef. N 5,85.

trans- α -Phenylzimtsäure-(β -aminoäthylamid)

3 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid in 70 ccm Chloroform werden im Verlaufe von 3 Stdn. unter Rühren zu 8 g Äthylendiaminhydrat in 30 ccm Chloroform getropft. Chloroform und überschüssiges Diamin werden im Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Methanol fraktioniert kristallisiert, wodurch 0,8 g des trans,trans-Diamids vom Schmp. 190° erhalten werden. Die vereinigten Filtrate liefern nach dem Eindampfen aus wenig Methanol ein kristallines Pulver (1,5 g) vom Schmp. 120—125°.

Das Monoamid löst sich in Wasser. Die wäßrige Lösung zeigt pH 8—9.

Eine Probe des Monoamids liefert mit Pikrinsäure in Benzol das *Pikrat* vom Schmp. 193,5—195° (aus Methanol).

$C_{23}H_{21}N_5O_8$ (495,39). Ber. N 14,1. Gef. N 13,8.

0,3 g des Monoamids geben mit 0,3 g trans- α -Phenylzimtsäurechlorid in Chloroform 0,5 g des entsprechenden *Diamids* vom Schmp. 200°.

Äthylen-1,2-bis-(cis- α -phenylzimtsäureamid)

1 g cis- α -Phenylzimtsäureamid wird mit 0,2 g Äthylendiaminhydrat in 20 ccm Chloroform 2 Stdn. stehen gelassen. Der Niederschlag wird mit Chloroform und Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: 0,5 g vom Schmp. 281—282°.

$C_{32}H_{28}N_2O_2$ (472,54). Ber. N 5,93. Gef. N 5,85.

Äthylen-1,2-cis,trans-bis-(α -phenylzimtsäureamid)

0,6 g des trans-Monoamids werden mit 0,5 g cis- α -Phenylzimtsäurechlorid in Chloroform 30 Min. auf 50° erwärmt. Nach Filtration des nicht umgesetzten Monoamids (0,2 g) wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. Das erhaltene Öl kristallisiert nach dem Verreiben mit Petroläther in ein paar Tagen. Durch Umkristallisieren aus Methanol werden 0,3 g Nadeln erhalten, die nach dem Trocknen über P_2O_5 bei 163,5—164,5° schmelzen.

$C_{32}H_{28}N_2O_2$ (472,54). Ber. N 5,93. Gef. N 5,8.