

83. Synthese und Kristallstruktur der Hydroxy-lactone von 6-Methyl-2-propionyl- und 3-Methyl-2-propionylbenzoesäure

von **Edith Rudinger-Adler**

Pharmazeutisches Institut, ETH, CH-8092 Zürich

Maryse Hostettmann

Ecole de Pharmacie, Université de Lausanne, CH-1005 Lausanne

Volker Gramlich und Walter Petter*

Institut für Kristallographie und Petrographie, ETH, CH-8092 Zürich

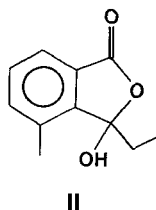
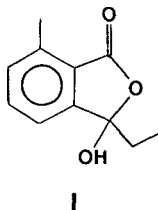
Herrn Prof. J. D. Dunitz zum 60. Geburtstag gewidmet

(3.II.84)

Summary

The isomers 6-methyl-2-propionyl- and 3-methyl-2-propionylbenzoic acid were synthesized and separated by DCC (droplet counter-current) chromatography. The crystal structure analyses showed that these compounds are hydroxylactones in the solid state.

Einführung. – In einer Reihe von basischen Estern 2,6-disubstituierter Benzoesäuren [1] benötigten wir auch die 6-Methyl-2-propionylbenzoesäure, die wir aus 3-Methylphthalanhydrid mit aktiviertem Diethylcadmium herstellen wollten. Wir erhielten ein Gemisch zweier Stellenisomeren mit abweichendem R_f in der Dünnschichtchromatographie: die gewünschte Benzoesäure und die 3-Methyl-2-propionylbenzoesäure. Die Isomeren konnten teilweise chemisch und ganz rein durch Tropfengegenstrom-Chromatographie im aufsteigenden Modus getrennt werden. Die Struktur beider Isomere wurde mittels kristallographischer Analyse geklärt. Es zeigte sich, dass die Substanzen in kristalliner Form als Hydroxy-lactone vorlagen. Das höher schmelzende Isomer (Schmp. 105,9°C) ist das Hydroxy-lacton der gewünschten 6-Methyl-2-propionylbenzoesäure (**I**) und das niedriger schmelzende (Schmp. 87,8°C) das Hydroxy-lacton der 3-Methyl-2-propionylbenzoesäure (**II**).



Experimentelles. – *6-Methyl-2-propionylbenzoesäure*. Aus 4,8 g (0,2 mol) Mg in 150 ml abs. Et₂O und 30 g Ethylbromid wurde die Grignard-Verbindung hergestellt und danach durch langsame Zugabe von 19,5 g CdCl₂ das aktivierte Diethylcadmium. Bei RT. wurde die Suspension von 16,2 g (0,1 mol) 3-Methylphthalanhydrid in 250 ml abs. Et₂O zugetropft und das Gemisch 4 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Stehen über Nacht wurde es auf Eis gegossen und mit 10proz. H₂SO₄ zersetzt. Die Et₂O-Schicht wurde abgetrennt, die wässr. Lösung mit Et₂O extrahiert. Aus den vereinigten Et₂O-Lösungen wurde die Säure mit 10proz. K₂CO₃ extrahiert. Die alkalische Lösung wurde mit Kohle filtriert, mit verd. HCl angesäuert und in Et₂O ausgeschüttelt. Nach Trocknung und Abdampfen des Et₂O erhielten wir 10,8 g (76%) eines Öls. In DC zeigte sich, dass das Öl zwei Substanzen, mit ähnlichem, aber unterscheidbarem R_f enthält. Nach zweiwöchigem Stehen erhielten wir aus dem Öl 1,5 g Kristalle, die nach mehrmaliger Kristallisation aus Benzol/Hexan und zuletzt aus Benzol einen Schmp. von 104,5° hatten.

3-Methyl-2-propionylbenzoesäure-äthylester. Zu einer aus 1,5 g (0,065 mol) Na in 75 ml abs. EtOH hergestellten EtONa Lösung wurden 12,6 g (0,065 mol) ölige Säure in 30 ml EtOH und danach 9,5 g EtBr und 13 g EtI zugegeben und das Gemisch 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde das ausgeschiedene Salz abgesaugt, mit EtOH gewaschen, das Filtrat eingengt, der Rest in H₂O und Et₂O aufgenommen. Aus der wässr. Lösung wurden durch Ansäuern 1,4 g Säure von Schmp. 98–100° erhalten. Aus der Et₂O-Schicht wurde nach Trocknen, Abdampfen des Et₂O und Destillation 5,1 g des Esters von Schmp. 100–101° bei 0,12 Torr isoliert, das nach DC einheitlich war.

Verseifung. 2,86 g (0,013 mol) des Esters in 35 ml EtOH wurden mit 2,2 g KOH in 15 ml H₂O 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des EtOH, Zugabe von 15 ml H₂O, Ansäuern, Ausschütteln mit Et₂O, Trocknen, Abdampfen des Et₂O wurden 2,22 g (94%) Substanz erhalten, aus der nach mehrmaliger Kristallisation aus Benzol/Petroläther 400 mg der isomeren Säure von Schmp. 83–85° isoliert wurden. Der Mischschmelzpunkt der zwei Isomeren war 65–67°.

Tropfengegenstrom-chromatographische Trennung. Mit DCC-Modell-A von der Fa. Tokyo Rikakikai, Tokyo, ausgerüstet mit 300 Säulen (40 cm × 2 mm I.D.). Nach verschiedenen Trennversuchen konnten die Isomere I und II mit dem Lösungsmittelsystem CHCl₃/MeOH/H₂O (65:35:20) im aufsteigenden Modus getrennt werden. Die Apparatur wurde mit der unteren Phase des Lösungsmittelsystems gefüllt. 750 mg des Gemisches wurden in 5 ml von beiden Phasen (1:1) gelöst, eingeführt und mit der mobilen Phase (obere Schicht) eluiert. Der Durchfluss betrug 12 ml/Std. Es wurden Fraktionen von 6 ml mittels eines Fraktionensammlers aufgefangen und dünnstschichtchromatographisch geprüft. (Kieselgel F₂₅₄ Merck, untere Schicht von CHCl₃/MeOH/H₂O (65:35:20), Detektion UV 254 nm. R_f von I:0,77; R_f von II:0,69. Die getrennten Substanzen konnten in 5 Hauptfraktionen vereinigt werden:

Fraktion	Volumen [ml]	Gewicht [mg]	Bemerkung
1	829	–	Polare Verunreinigungen
2	589	50	II unrein
3	460	87,5	II rein
4	406	322	I und II
5	160	175	I rein

Nach Kristallisation aus Benzol erhielten wir die *6-Methyl-2-propionylbenzoesäure* resp. ihr Hydroxy-lacton I mit einem Schmp. 105,9°. Anal. ber. für C₁₁H₁₂O₃(192,2): C 68,7, H 6,3, O 25,0; gef.: C 68,9, H 6,3, O 25,2.

Die *3-Methyl-2-propionylbenzoesäure* resp. ihr Hydroxy-lacton II wurde aus Benzol/Petroläther kristallisiert und hatte einen Schmp. 87,8°. Anal. ber. für C₁₁H₁₂O₃(192,2): C 68,7, H 6,3, O 25,0; gef.: C 68,5, H 6,3, O 24,7.

Kristallstrukturanalyse. – *Hydroxy-lacton I*. Die Kristallisation aus Benzol lieferte für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle. Ein angenähert würfelförmiger Kristall mit etwa 0,15 mm Kantenlänge wurde aus dem Material herausgeschnitten. Aus Präzessionsaufnahmen wurde die Raumgruppe P2₁/c bestimmt. Messparameter: Syntex-P2₁ Diffraktometer; MoK_α-Strahlung (senkrecht montierter Graphitmonochromator). Gitterkonstanten aus 18 Reflexen bei 2θ ≈ 25°: a = 7,513(2); b = 8,164(2); c = 16,150(3) Å; β = 93,78(2)°; V = 988,4 Å³; Z = 4; D_x = 1,29 g cm⁻³. 1758 symmetrieunabhängige Reflexe aus dem Bereich 2θ < 50°, davon 1258 beobachtete mit I ≥ 3σ(I). Lösung der Kristallstruktur mit MULTAN 77 [2]. Lokalisierung der H-Atome aus einer Differenz-Fouriersynthese. Block-Diagonal Verfeinerung mit Gewichten w = 1/σ(I) ergab R = 0,05 (R_w = 0,05). Atomparameter: Tabelle 1.

Tabelle 1. *Atomparameter der Struktur von I.* Koordinaten $\times 10^4$ (H-Atome $\times 10^3$), Temperaturfaktoren $\times 10^2$. Form des Temperaturfaktors für die H-Atome $\exp(-8\pi^2 U s^2)$. Für die übrigen Atome ist

$$U_{eq} = (\frac{1}{2}) \sum_{i,j} U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j \cos(a_i, a_j).$$

Atom	X	Y	Z	U_{eq}
C(1)	2100 (3)	838 (3)	685 (1)	4 (1)
C(2)	1668 (3)	2473 (3)	- 614 (1)	4 (1)
C(3)	1729 (3)	3234 (3)	151 (1)	5 (1)
C(4)	2201 (4)	2280 (3)	836 (2)	5 (1)
C(5)	2608 (3)	633 (3)	763 (1)	5 (1)
C(6)	2593 (3)	- 134 (3)	- 4 (2)	4 (1)
C(7)	3047 (5)	- 1922 (3)	- 77 (2)	6 (1)
C(8)	1900 (3)	400 (3)	- 1568 (1)	4 (1)
C(9)	1072 (3)	3149 (3)	- 1461 (1)	4 (1)
C(10)	2091 (4)	4586 (3)	- 1779 (2)	5 (1)
C(11)	4091 (5)	4364 (6)	- 1774 (3)	8 (1)
O(1)	2108 (2)	- 892 (2)	- 1911 (1)	5 (1)
O(2)	1375 (2)	1750 (2)	- 2012 (1)	5 (1)
O(3)	- 744 (2)	3431 (2)	- 1474 (1)	5 (1)
H(3)	146 (3)	444 (3)	20 (1)	6 (1)
H(4)	219 (3)	275 (3)	134 (2)	5 (1)
H(5)	293 (3)	1 (3)	124 (1)	5 (1)
H(71)	397 (6)	- 214 (4)	- 43 (3)	14 (2)
H(72)	330 (5)	- 246 (4)	44 (2)	11 (1)
H(73)	201 (7)	- 247 (5)	- 38 (3)	17 (2)
H(101)	155 (3)	484 (3)	- 235 (2)	6 (1)
H(102)	176 (3)	553 (3)	- 145 (2)	7 (1)
H(111)	461 (5)	531 (4)	- 204 (2)	13 (1)
H(112)	462 (4)	433 (4)	- 123 (2)	10 (1)
H(113)	436 (6)	326 (5)	- 215 (3)	15 (2)
H(12)	- 107 (4)	375 (4)	- 192 (2)	9 (1)

Hydroxy-lacton II. Die aus der Benzol/Petroläther-Lösung erhaltenen Kristalle waren auch nach wiederholter Umkristallisation für die Röntgenuntersuchung ungeeignet. Genügend grosse Kristalle konnten schliesslich durch Kristallisation aus einer EtOH-Lösung erhalten werden (kontrollierte Verdampfung und Keimauslese unter dem Mikroskop). Präparation des Einkristall-Bruchstücks für die Messung wie bei I. Aus Präzessionsaufnahmen ergab sich für die Raumgruppe $P2_1$ oder $P2_1/m$. Messparameter wie bei I. Gitterkonstanten aus 25 Reflexen bei $2\theta \approx 27^\circ$: $a = 6,238(1)$; $b = 10,321(2)$; $c = 7,796(1)\text{\AA}$; $\beta = 91,79(1)^\circ$; $V = 501,7\text{\AA}^3$; $Z = 2$; $D_x = 1,27\text{ g cm}^{-3}$. 950 symmetrieunabhängige Reflexe aus dem Bereich $2\theta < 50^\circ$, davon 864 beobachtete mit $I \geq 3\sigma(I)$. Wegen $Z = 2$ und der Eigensymmetrie I des Moleküls wurde für die Lösung der Kristallstruktur mit MULTAN 77 [2] die Raumgruppe $P2_1$ angenommen. Lokalisierung der H-Atome aus einer Differenz-Fouriersynthese. Verfeinerung wie bei I ergab $R = 0,038$ ($R_w = 0,037$). Atomparameter: Tabelle 2.

Tabelle 2. *Atomparameter der Struktur von II.* Koordinaten $\times 10^4$ (H-Atome $\times 10^3$), Temperaturfaktoren $\times 10^2$. Definition der Temperaturfaktoren wie in Tab. 1.

Atom	X	Y	Z	U_{eq}
C(1)	8524 (5)	- 570 (3)	3252 (3)	4 (1)
C(2)	7153 (5)	483 (3)	3086 (3)	4 (1)
C(3)	6774 (6)	1082 (3)	1499 (4)	5 (1)
C(4)	7845 (7)	559 (3)	135 (4)	6 (1)
C(5)	9199 (7)	- 505 (3)	302 (4)	6 (1)

Tabelle 2. (Fortsetzung)

Atom	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	<i>U</i> _{eq}
C(6)	9595 (6)	– 1084 (3)	1874 (4)	5 (1)
C(7)	5330 (9)	2242 (5)	1255 (6)	8 (1)
C(8)	8637 (5)	– 967 (3)	5058 (3)	4 (1)
C(9)	6246 (5)	796 (3)	4820 (3)	4 (1)
C(10)	3874 (6)	560 (4)	4991 (4)	4 (1)
C(11)	3084 (6)	816 (4)	6784 (5)	6 (1)
O(1)	9626 (4)	– 1832 (2)	5767 (2)	5 (1)
O(2)	7362 (3)	– 172 (2)	5967 (2)	4 (1)
O(3)	6752 (4)	2016 (2)	5440 (3)	5 (1)
H(4)	770 (6)	94 (3)	– 96 (4)	8 (1)
H(5)	981 (6)	– 76 (3)	– 63 (4)	5 (1)
H(6)	1055 (6)	– 177 (3)	199 (4)	7 (1)
H(12)	784 (5)	220 (3)	510 (4)	4 (1)
H(71)	573 (8)	254 (4)	19 (5)	10 (2)
H(72)	372 (9)	195 (5)	113 (6)	12 (2)
H(73)	490 (9)	274 (5)	225 (6)	13 (2)
H(101)	303 (6)	99 (3)	412 (4)	6 (1)
H(102)	369 (7)	– 26 (4)	459 (4)	9 (1)
H(111)	153 (5)	75 (3)	687 (3)	4 (4)
H(112)	339 (6)	168 (3)	733 (4)	7 (1)
H(113)	387 (6)	25 (3)	771 (3)	5 (1)

Diskussion. – Die Figuren 1 und 2 zeigen die Konformation der Moleküle **I** und **II** in der gleichen Blickrichtung bezüglich des Ringsystems. Bei beiden Molekülen liegt der Lactonring innerhalb der Messgenauigkeit in der Ebene des Benzolrings. Dies gilt auch für die Atome C(7) der CH₃-Gruppe und O(1) der Carbonylgruppe. Während der

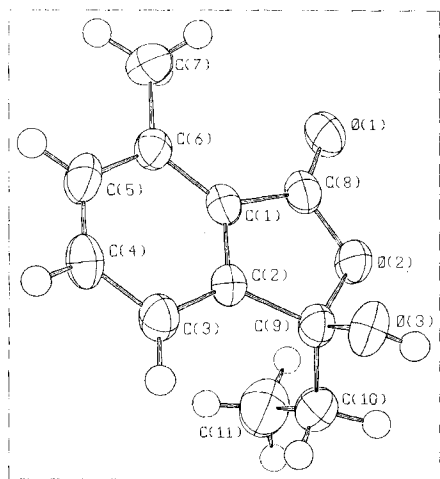


Fig. 1. Atomnumerierung und Schwingungsellipsoide (50% Wahrscheinlichkeit [4]) von **I**

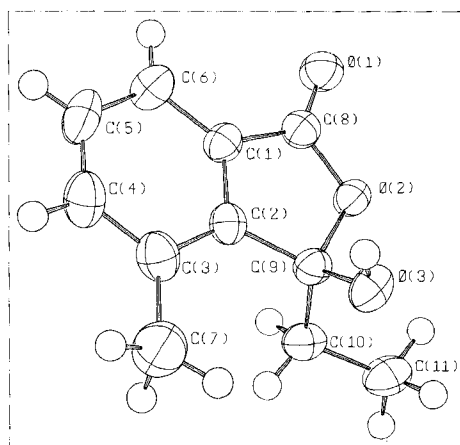


Fig. 2. Atomnumerierung und Schwingungsellipsoide von **II**

Abstand C(9)–O(2) im Lactonring bei Molekül **I** mit 1,475(3) Å dem erwarteten Wert entspricht, beträgt dieser Abstand bei Molekül **II** 1,498(3) Å. Eine ähnlich grosse Abweichung wurde von *Chadwick & Dunitz* [3] beschrieben. Im übrigen wurden keine ungewöhnlichen Atomabstände oder Bindungswinkel festgestellt.

Die H-Brücken verbinden die OH-Gruppen eines Moleküls mit der Carbonylgruppe des benachbarten Moleküls. Die entstehenden Ketten sind bei **I** parallel zu *a* und bei **II** parallel zu *b* orientiert (vgl. *Figuren 3 und 4*).

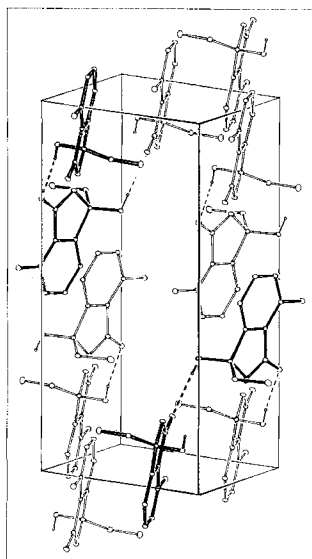


Fig. 3. Elementarzelle der Struktur von **I**. H-Brücken (gestrichelt) verbinden die Moleküle zu Ketten.

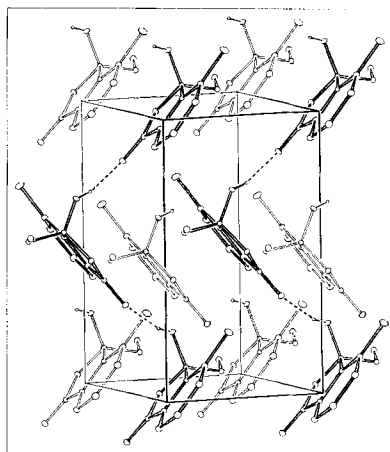


Fig. 4. Elementarzelle der Struktur von **II**

Herrn Prof. *X. Perlia* danken wir für die wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *E. Rudinger-Adler & X. Perlia*, in Vorbereitung.
- [2] *P. Main, L. Lessinger, M. M. Woolfson, G. Germain & J.-P. Declercq*, MULTAN 77. A system of Computer Programs for the automatic solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data. Univs. of York, England, and Louvain, Belgium, 1977.
- [3] *D. J. Chadwick & J. D. Dunitz*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1979, 276.
- [4] *C. K. Johnson*, ORTEP II, Report ORNL 5138, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, 1976.