

# Über Kondensationen von aromatischen Aldehyden mit Glykolsäurederivaten

Eine neue Synthese aromatischer  $\alpha$ -Ketosäuren\*

Von

Th. Gröger und E. Waldmann

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 31. März 1958)

Die der *Claisenschen* Zimtsäureestersynthese analoge Kondensation von aromatischen Aldehyden mit Glykolsäurederivaten führt zu  $\alpha$ -Hydroxyzimtsäurederivaten mit veräthert (oder veresterter) Hydroxylgruppe. Von 12 dieser in der Literatur noch nicht beschriebenen Verbindungen werden die Konstanten und einige Eigenschaften mitgeteilt. Die so erhaltenen Enoläther sind gegen Säuren sehr stabil und lassen sich nur unter extremen Bedingungen zu den entsprechenden Brenztraubensäurederivaten hydrolysieren.

Auf eine scheinbar gesetzmäßige Beziehung zwischen den Schmelzpunkten der gefundenen Säuren wird verwiesen.

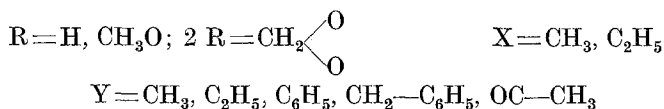
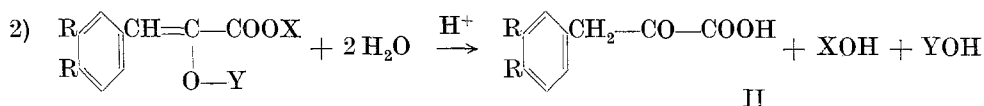
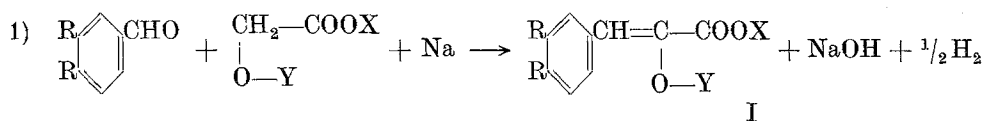
Einfache Darstellungsmethoden für Glykolsäurederivate werden angeführt.

## I. Allgemeiner Teil

Faßt man die Phenylbrenztraubensäure als  $\alpha$ -Hydroxyzimtsäure auf, so ist es verwunderlich, daß bisher (d. h. bis 1954) noch nicht der Versuch unternommen wurde, sie nach dem Vorbilde der *Perkinschen* oder *Claisenschen* Zimtsäuresynthese aus Benzaldehyd und Glykolsäurederivaten darzustellen. Aus den als Kondensationsprodukte zu erwartenden  $\alpha$ -Hydroxyzimtsäurederivaten I (Enoläther oder -ester) könnte durch Hydrolyse die Phenylbrenztraubensäure II leicht erhalten werden:

---

\* Auszug aus der Chemie-Dissertation von *Th. Gröger* an der philosoph. Fakultät der Universität Wien; 81 S., 248 Literaturzitate (1957).



Dem entsprechend wurden Benzaldehyd, Veratrumaldehyd und Piperonal mit Glykolsäureestern, deren Hydroxylgruppe veräthert oder verestert war, kondensiert. Als Reaktionsvorbild wurde die *Claisensche* Zimtsäureestersynthese gewählt, da nur diese schon bei den ersten Vorversuchen im Gegensatz zur *Perkinschen* Synthese die besten Erfolgsaussichten zeigte. Außerdem ist eine unter *Perkinschen* Bedingungen verlaufende Darstellung der  $\alpha$ -Phenoxyzimtsäure jüngeren Datums bekannt<sup>1</sup>, jedoch mit der unbefriedigenden Ausbeute von nur 21%. Dieselbe Synthese, aber nach *Claisen*, wie sie schon vor ca. 50 Jahren von *Stoermer* und *Kippe*<sup>2</sup> beschrieben wurde, ergab immerhin eine Ausbeute von 33% d. Th.

Leider ist das *Claisensche* Reaktionsmilieu sehr komplex und läßt noch eine ganze Anzahl von Konkurrenzreaktionen möglich erscheinen:

- a) Solche der Methylenkomponente allein: 1. Verseifung, 2. Reduktion nach *Bouveault-Blanc*, 3. analoge Acetessigestersynthese.
- b) Solche des Aldehyds allein: 1. Reduktion durch H in statu nascendi, 2. *Cannizzaroreaktion*, 3. Verharzung.

Diese berücksichtigend, wurde die klassische *Claisensche* Zimtsäureestersynthese etwas modifiziert:

1. Da die Methylenkomponente, sobald sie mit Natrium in Berührung kommt, meist der Esterkondensation unterliegt und die unter starker Erwärmung einhergehende Reaktion gewöhnlich nicht mehr aufgehalten werden kann, ist es zweckmäßiger, den Aldehyd und die Methylenkomponente gleichzeitig auf in Äther suspendiertes Na einwirken zu lassen.

<sup>1</sup> D. Papa und E. Schwenk, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 3022 (1947).

<sup>2</sup> R. Stoermer und O. Kippe, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 1955 (1905).

2. Wird Äther als Reaktionsmedium verwendet, so kann:
- a) der übliche, extreme Überschuß an Methylenkomponente vermieden werden. Dieses aus ökonomischen Gründen, da ja die verwendeten Glykolsäurederivate, im Gegensatz zu dem bei der klassischen Synthese verwendeten Essigester, kostspieliger sind.
  - b) die Reaktionstemperatur mit dem Siedepunkt des Äthergemisches begrenzt werden. Höhere Temperaturen verursachen starke Verharzung.
3. Möglichst feine Verteilung des Natriums im Äther verkürzt die Reaktionsdauer. Größere Na-Klümpchen entziehen sich vornehmlich gegen Ende der Reaktion, wenn das Gemisch durch das ausgeschiedene Natriumhydroxyd schon breiig wird, den anderen Reaktionskomponenten.

Auch andere Kondensationsmittel, wie Natriumamid oder Kalium, wurden erprobt, doch ergaben sie keine wesentlich besseren Resultate.

Das Ziel dieser Arbeit sollte eine möglichst einfache, technisch brauchbare Synthese des 1-Benzyl-isochinolins und letztlich des Papaverins sein. Für eine solche ist die Phenylbrenztraubensäure als Ausgangsprodukt deshalb von Bedeutung, weil sie nach *Erlenmeyer jr.* mit Ammoniak unter Bildung von Phenacetylphenylalanin reagiert<sup>3</sup>. Letzteres läßt sich nach *Bischler-Napieralski* durch Ringschluß in die 1-Benzyl-3,4-dihydro-isochinolin-carbonsäure-(3) überführen<sup>4</sup>. Nach *Späth*<sup>5</sup> kann diese Verbindung leicht dehydriert und bei entsprechender Temperatur auch gleichzeitig decarboxyliert werden und man erhält 1-Benzyl-isochinolin, das Grundgerüst des Papaverins.

## II. Ergebnisse

Von den Enoläthern der hier angeführten  $\alpha$ -Hydroxyzimtsäure bzw. der  $\alpha$ -Hydroxy-3,4-methylenedioxy-zimtsäure wurde nach den üblichen Aufbereitungsmethoden nur eine Form gefunden, wahrscheinlich das stabilere *trans*-Isomere. Die einzige Ausnahme bildete die  $\alpha$ -Benzyloxy-zimtsäure, von der 2 Isomere gefunden wurden; das tiefschmelzende ist in Benzol leicht (nadelige Kristalle), das hochschmelzende dagegen schwer löslich (schuppige Kristalle).

Betrachtet man die Schmelzpunkte der Säuren I, so findet man, daß der Quotient, gebildet aus den Schmelzpunktsdifferenzen der nach steigenden Schmelzpunkten angeordneten Säuren, die sich von der  $\alpha$ -Hydroxy-

<sup>3</sup> *E. Erlenmeyer jr.* und *J. Kuntlin*, Ann. Chem. **307**, 154 (1899), Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 2977 (1897); **31**, 2238 (1898).

<sup>4</sup> *A. Bischler* und *B. Napieralski*, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 1903 (1893).

<sup>5</sup> *E. Späth* und *A. Burger*, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 704 (1927).

zimtsäure ( $\Delta_Z$ ) und von der  $\alpha$ -Hydroxy-3,4-methylenedioxy-zimtsäure ( $\Delta_M$ ) ableiten, konstant ist, d. h.

$$\frac{\Delta_Z}{\Delta_M} = \text{const.} = 1,44 \pm 0,04$$

Oder mit anderen Worten: Die Schmelzpunktdifferenzen beider Reihen von Säuren bilden annähernd eine fortlaufende Proportion

$$\Delta_{Z1} : \Delta_{Z2} : \Delta_{Z3} = \Delta_{M1} : \Delta_{M2} : \Delta_{M3}$$

Ob dieses einer besonderen Gesetzmäßigkeit entspricht, bleibe vorläufig dahingestellt.

Verbindungen I (S. 371)	Konstanten		Ausbeuten (% d. Th.)		
	Ester I Sdp. °C (Torr)	Säure I Schmp. °C	Zimtsre- deriv. I	Brenztr. sre.-deriv. II	total
1) R=H, X und Y=CH <sub>3</sub>	129—130 (5—6)	131	45—50	84—95	38—48
2) R=H, X und Y=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	134—136 (3—4)	92	52—56	80—90	42—50
3) R=H, X=CH <sub>3</sub> , Y=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		183	40—45	gering	
4) R=H, X=CH <sub>3</sub> , Y=CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		121 152	30 11	25—35	8—11 gering
5) R=H, X=CH <sub>3</sub> , Y=OC—CH <sub>3</sub>				20—25	20—25
6) 2 R=CH <sub>2</sub> $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$ , X und Y=CH <sub>3</sub>	169(1) *	166	50	90	45
7) 2 R=CH <sub>2</sub> $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$ , X und Y=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		139	54	85	46
8) 2 R=CH <sub>2</sub> $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$ , X=CH <sub>3</sub> , Y=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		202	48	gering	
9) 2 R=CH <sub>2</sub> $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$ , X=CH <sub>3</sub> , Y=CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		181	35	gering	
10) 2 R=CH <sub>2</sub> $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$ , X=CH <sub>3</sub> , Y=OC—CH <sub>3</sub>				25—30	25—30
11) R=OCH <sub>3</sub> , X und Y=CH <sub>3</sub>	**	160	50	90	45

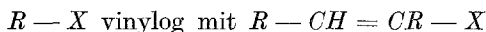
\* Schmp. 73—74° C.

\*\* Schmp. 62° C.

Diese Betrachtung wurde nur deshalb angestellt, weil sich die schwer verseifbare, hochschmelzende  $\alpha$ -Benzyloxyzimtsäure in obige Beziehung zwanglos einreihet und somit die gleiche sterische (*trans*-) Konfiguration wie die anderen Säuren haben dürfte.

Weiters sind diese Enoläther gegen Säuren unverhältnismäßig stabil. So reagiert z. B. die  $\alpha$ -Phenoxyzimtsäure erst unter derart extremen

Bedingungen, bei denen sich die entstehende Phenylbrenztraubensäure längst zersetzt. Diese Stabilität ist nach dem Prinzip der Vinylogie verständlich. Hiernach sind die  $\alpha$ -Enoläther der Zimtsäure mit Phenoläthern vergleichbar, allerdings müßte dann das Prinzip auf den allgemeinen Fall



erweitert werden.

Die Darstellung der Phenylbrenztraubensäure über ihre Enolester erscheint nach *Claisen* wenig aussichtsreich, da sowohl die Reaktion Benzaldehyd — Acetylglykolsäureester sehr viel träger abläuft als jene mit Methoxyessigsäureester, als auch die Konkurrenzreaktionen vielfältiger sind (zusätzlich Bildung von Phenylglycidsäure und — besonders bei Verwendung von Natriumamid — Zimtsäure, bei Reaktion der Methylgruppe des Acetylrestes an Stelle der Methylengruppe des Glykolsäureesters). Hier dürften mit der *Perkinschen* Synthese wesentlich günstigere Resultate erzielt werden.

### III. Experimenteller Teil

#### A. Darstellung der Methylenkomponenten

1. *Methoxyessigsäuremethylester* nach *Mariella* und *Belcher*<sup>6</sup>. Der Umsatz von Monochloressigester mit methanolischem Natriummethylat (möglichst geringer Überschuß an Methanol) ist bei kräftigem Rühren schon nach 4—6 Stdn. beendet. Ein geringer Überschuß von Natriummethylat ist notwendig, da unverbrauchter Chloressigester von Methoxyessigester durch Destillation nicht getrennt werden kann. Das abgeschiedene Kochsalz ist im alkalischen Milieu kaum filtrierbar; Abhilfe mit wenig methanol. Salzsäure.

2. *Äthoxyessigsäureäthylester* nach *Fuson* und *Woicik*<sup>7</sup>, *Michailow*, *Konkova* und *Bassowa*<sup>8</sup> oder *Arbuzov* und *Kamai*<sup>9</sup>.

3. *Phenoxyessigsäuremethylester* durch Veresterung von Phenoxyessigsäure<sup>10</sup> mit Methanol und Schwefelsäure (Mischungslücke beachten; geringere Verluste beim Aufarbeiten!).

4. *Benzylxyessigsäuremethylester*: 2,5 g Na in 40 ccm Benzylalkohol umsetzen, dazu 50 ccm Benzol. Zur Suspension möglichst rasch 10,9 g Monochloressigsäuremethylester hinzufügen, 15 Stdn. Rückfluß. Da das Reaktionsprodukt gallertig ist, Kochsalz mit kaltem Wasser ausschütteln, trocknen und im Vak. fraktionieren. Sdp.<sub>14</sub>: 135—138°. Ausb.: 36—40% d. Th. (*Rothstein*<sup>11</sup>: Sdp.<sub>15</sub>: 136,5°, *Haworth* und *Kelly*<sup>12</sup>: Sdp.<sub>2</sub>: 160—162°!).

Im Nachlauf erhält man fast die gleiche Menge Benzylhydroxyessigsäurebenzylester Sdp.<sub>14</sub>: 212—213°. Damit werden die Angaben von *Gault* und

<sup>6</sup> *R. P. Mariella* und *E. P. Belcher*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 4049 (1952).

<sup>7</sup> *R. C. Fuson* und *B. H. Woicik*, *Org. Synth.* **13**, 42 (1933).

<sup>8</sup> *G. S. Michailow*, *W. A. Konkova* und *A. K. Bassowa*, *Shurn. Priklad. Chim.* **25**, 1329 (1952); *Chem. Zbl.* **1953**, 6228.

<sup>9</sup> *A. E. Arbuzov* und *G. Kamai*, *Shurn. obschtsch. Chim.* **17**, 2149 (1947).

<sup>10</sup> *P. Giacosa*, *J. prakt. Chem.* [2] **19**, 396 (1879).

<sup>11</sup> *B. Rothstein*, *Bull. Soc. chim. France* [4] **51**, 691 (1932).

<sup>12</sup> *R. D. Haworth* und *W. Kelly*, *J. Chem. Soc.* [London] **1937**, 1645.

*Viout*<sup>13</sup> bestätigt (*Haworth* und *Kelly*<sup>12</sup> dürfte derselbe Irrtum wie *Wenner* und *Plati*<sup>14</sup> unterlaufen sein).

Der Versuch, den tert. Butyloxyessigsäuremethylester nach der analogen Methode aus Chloressigester und Kalium-tert.-butylat darzustellen, schlug dagegen fehl. Lediglich eine geringe, durch Umesterung entstandene Menge Methoxyessigsäuremethylester konnte isoliert werden. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes ist in Äther unlöslich und wird gemeinsam mit dem Kaliumchlorid abfiltriert. Löst man diesen Rückstand in Wasser auf, so bleibt ein schwarzes, anfangs zähflüssiges, unter Blasenbildung sich rasch verfestigendes Harz zurück.

5. *Acetylglykolsäuremethylester*: Zu einer nicht zu steifen Suspension von 10 g wasserfreiem Natriumacetat in frisch destilliertem Essigsäureanhydrid unter kräftigem Rühren 15,3 g Bromessigsäuremethylester (Sdp. 142—144° ohne Zers.) zusetzen und 15—20 Stdn. am Rückfluß halten, Natriumbromid abfiltrieren, mit Äther waschen und fraktionieren. Sdp. 170—172°. Ausbeute 85—90% d. Th. (oder, bezogen auf Essigsäure: 54—65%).

### B. *Claisen*-Kondensationen

*α*-Methoxyzimtsäure: 1 l-Dreihalskolben, Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter. Vor Beginn der Arbeit Apparatur mit Stickstoff spülen! 1,3 g-Atom Na (30g) in 150ccm Toluol suspendieren und 150ccm Äther zufügen. Zur siedenden Suspension einen geringen Teil einer Mischung von 1 Mol Benzaldehyd (106g), 1,5 Mol Methoxyessigsäuremethylester (156g) und 4ccm absol. Äthanol zulaufen lassen und warten, bis die Reaktion anspringt. Hierauf kühlen und Aldehyd-Ester-Mischung innerhalb von 1—2 Stdn. bei höchstens 25° zutropfen lassen. 2. Hälfte der zugesetzten Mischung mit 100ccm Äther verdünnen, zum Schluß mit weiteren 100ccm Äther nachspülen, 2—3 Stdn. weiterrühren und möglichst über Nacht stehen lassen. Nach neuerlicher Spülung mit Stickstoff (entweder 80ccm Eisessig in 200ccm Wasser zur Isolierung des Esters oder) 300ccm Äthanol zufügen und weiterrühren, bis Suspension gelöst. Reaktionsprodukt in 2 l-Kolben samt 500ccm Wasser und 25g Ätznatron 5 Stdn. unter Rückfluß kochen; Äther und Alkohol langsam abdestillieren und wäßrige Lösung noch 1—2 Stdn. unter Rückfluß halten. Lösung zweimal mit (abdest.) Äther und zweimal mit Benzol ausschütteln, mit Tierkohle kochen und mit Wasser auf ca. 1,5l Endvolumen ergänzen. Daraus in der Kälte durch Zusatz von 160ccm konz. Salzsäure die *α*-Methoxyzimtsäure ausfällen, trocknen und aus Benzol-Petroläther-Mischung umkristallisieren (*Jarrousse*<sup>15</sup>; Schmp. 128°).

Isoliert man den Ester, so fallen nach dem Zusatz der Essigsäure wechselnde Mengen Natriumsalz der *β*-Hydroxy-*α*-methoxy-*β*-phenyl-propionsäure aus. Die freie Säure gibt merkwürdigerweise nicht *α*-Methoxyzimtsäure, sondern neben anderen Zersetzungsprodukten *β*-Methoxystyrol.

Alle anderen Säuren I lassen sich analog darstellen. Sie können mit Ausnahme der *α*-Äthoxyzimtsäure aus Benzol gut umkristallisiert werden. Die letztere ist noch in Petroläther beträchtlich löslich.

Die alkalische Verseifung des *α*-Acetoxyzimtsäureesters ergibt neben viel harziger Substanz Phenylglycoisäure. Phenylbrenztraubensäure (besser Piperonylgyoxyisäure) bildet sich nur bei saurer Verseifung.

<sup>13</sup> *H. Gault* und *A. Viout*, Bull. Soc. chim. France **1951**, 713.

<sup>14</sup> *W. Wenner* und *I. T. Plati*, J. Org. Chem. **11**, 751 (1946).

<sup>15</sup> *J. Jarrousse*, Ann. Chim. [11] **9**, 157 (1938).

## C. Hydrolyse zu Brenztraubensäurederivaten

1. *Phenylbrenztraubensäure* (analog der Verseifung des Phenylcyanbrenztraubensäureesters nach *Bistrzycki* und *Mauron*<sup>16</sup>): 0,1 Mol  $\alpha$ -Methoxyzimtsäure (17,8 g) in 100 ccm n-NaOH lösen und die Lösung einer noch warmen Mischung von 545 ccm konz. Schwefelsäure und 850 ccm Wasser in einem Guß zusetzen, mit 50 ccm Wasser nachspülen und 30 Min. unter Rückfluß halten. Ölige Verunreinigungen mit Filtrierpapier entfernen, abkühlen und einige Stdn. im Kühlschrank stehen lassen. Phenylbrenztraubensäure (kleine, glänzende Schüppchen) abfiltrieren und mit Eiswasser waschen. Sie ist für die meisten Zwecke hinlänglich rein. Schmp. 153—155°.

2. *Piperonylglyoxylsäure*: 11,1 g  $\alpha$ -Methoxy-3,4-methylendioxyzimtsäure in 60 ccm n-NaOH lösen, Lösung unter kräftigem Rühren in 400 ccm 2,5n-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eingießen und mit 40 ccm Wasser nachspülen. Die möglichst feinkristalline Suspension zur Vervollständigung der Kristallisation über Nacht stehen lassen. Hierauf 12 Stdn. aufs Wasserbad (Innentemp. 95—97°); abfiltrieren und waschen. Trockene Säure mit heißem Benzol digerieren, um nicht verseifte Säure herauszulösen; diese kann mit der gleichen Schwefelsäure 20—24 Stdn. weiterbehandelt werden. Die unlösliche Piperonylglyoxylsäure ist hinreichend rein, ein Umkristallisieren aus Äthanol oder Eisessig erübrigt sich zumeist. Schmp. 210—215° (Zers.).

War die eingesetzte Säure genügend rein, so bleibt sie während der Verseifung fest. Ist dies nicht der Fall (besonders bei tiefer schmelzender Äthoxysäure), abtrennen und besser reinigen!

<sup>16</sup> A. *Bistrzycki* und L. *Mauron*, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 2884 (1910).