

0040-4020(93)E0172-C

Eine neue Methode zur Darstellung α -chlorsubstituierter Zimtsäureester

Ernst Buschmann, Bernd Schäfer*

BASF AG, Hauptlaboratorium
 Carl-Bosch-Straße 38, 67056 Ludwigshafen

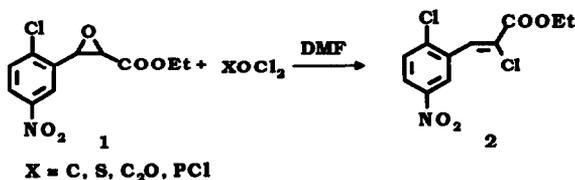
Key Words: Glycidic ester, chloromethyleneiminium salts, α -chlorocinnamates, synthesis of.

Abstract: α -Chlorocinnamates can be easily prepared by the reaction of glycidic esters with in situ prepared chloromethyleneiminium salts.

α -Chlorierte Zimtsäureester werden im allgemeinen aus den entsprechenden Aldehyden und Alkoxy-carbonylchloromethylentriphenylphosphoranen¹ im Sinne einer Wittig-Olefinierung^{2, 3, 4} hergestellt. Auch die entsprechende Horner-Reaktion^{5, 6}, ausgehend von Aldehyden und monochlorierten Phosphonoessigsäureestern⁷, führt zu α -Chlorzimtsäureestern. Beschrieben sind ferner die Alkoholyse von 3-Brom-1,1,2-trichlor-3-phenylprop-1-en^{8, 9} und Eliminierungsreaktionen aus 3-Acetoxy-2-chlor- bzw. 2,3-Dihalogen-3-phenylpropionsäureestern¹⁰.

Wir haben nun gefunden, daß die Umsetzung von Glycidsäureestern mit *in situ* erzeugten Chlormethyleniminiumsalzen eine besonders einfache Methode zur Herstellung von α -chlorierten Zimtsäureestern darstellt.

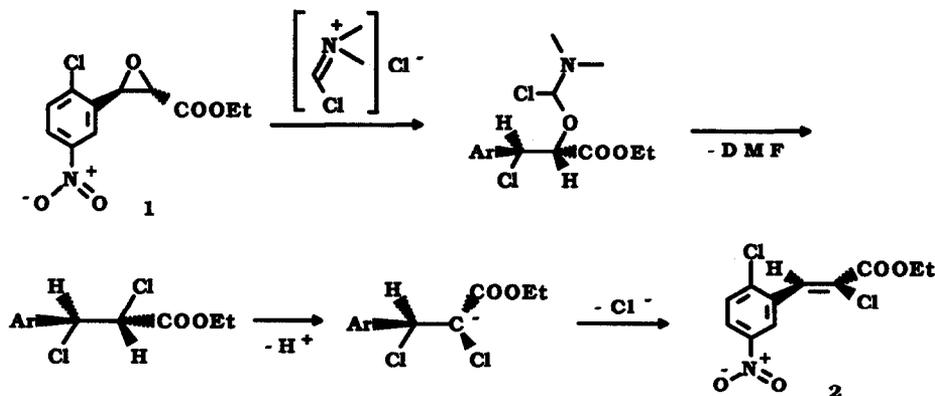
Glycidsäureester sind nach literaturbekannten Methoden leicht zugänglich.^{11, 12, 13, 14} Das gleiche gilt für die Chlormethyleniminiumsalze.^{15 - 19} Styroloxid liefert bei der Umsetzung mit Chlormethyleniminiumsalzen die entsprechenden vicinalen Dichloride.^{20, 21} Glycidsäureester dagegen ergeben die entsprechenden α -chlorierten Zimtsäureester.



Als Modellsubstanz wählten wir den in hohen Ausbeuten leicht erhältlichen 3-(2-Chlor-5-nitrophenyl)-glycidsäureethylester (1) aus.

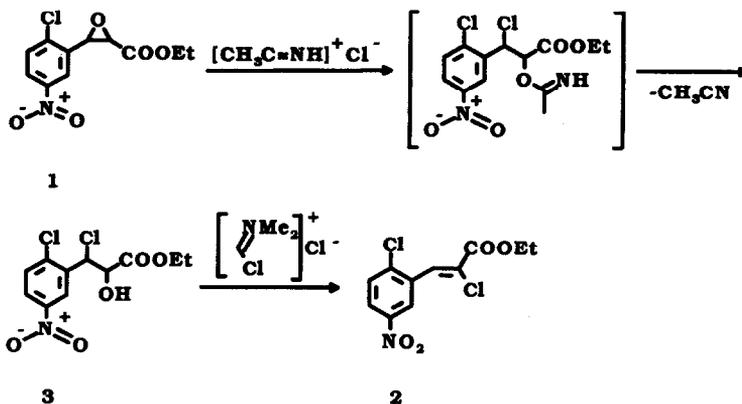
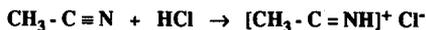
Vilsmeier-Komplexe bilden sich *in situ* bei der Zugabe von entsprechenden Chlorierungsmittel zur Lösung des Glycidsäureesters in DMF; sie können aber auch separat hergestellt und zugetropft werden.

Als Mechanismus diskutieren wir die Ringöffnung des Epoxidrings durch den Vilsmeier-Komplex, gefolgt von einer intramolekularen Chlorierung im Sinne einer S_N1 -Reaktion.²² Der als Intermediat durchlaufene und mittels HPLC nachweisbare α,β -Dichlorpropionsäureester eliminiert beim Erwärmen in DMF Chlorwasserstoff unter Bildung des Zimtsäureesters 2.



Die Reaktion verläuft hoch stereoselektiv. Ausgehend von (E/Z)-3-(2-Chlor-5-nitrophenyl)-glycidsäureethylester (1) (95:5) wird ein E/Z-Verhältnis des $\alpha,2$ -Dichlor-5-nitrozimtsäureethylesters (2) von ebenfalls 5:95 erhalten.

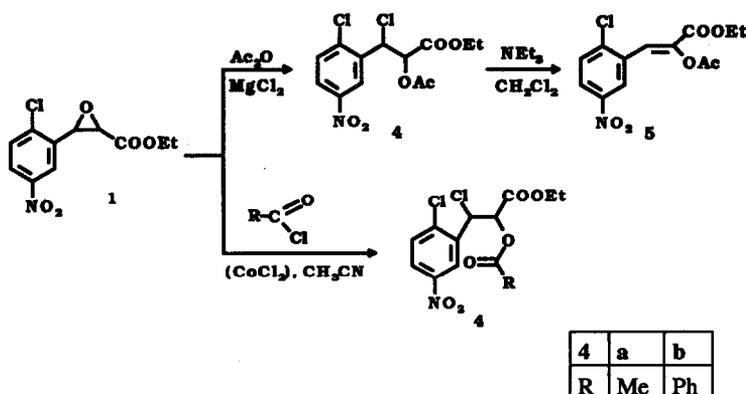
Unsere Überlegungen zum Mechanismus stützen sich auf folgende Einzelbeobachtungen: Die Umsetzung des Glycidsäureesters 1 mit Chlorwasserstoff in Acetonitril verläuft wahrscheinlich über die entsprechende Additionsverbindung²³ hoch selektiv und in sehr guten Ausbeuten zu 3-Chlor-2-hydroxy-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester (3).^{24,25}



Wie sich mittels HPLC nachweisen läßt, treten die diastereomeren Chlorhydrine 3, auch bei der Umsetzung von 1 mit Chlormethyleniminiumsalzen auf und resultieren offenbar aus einer Nebenreaktion des Glycid-

säureesters mit Chlorwasserstoff. Die Umsetzung von reinem **3** mit Thionylchlorid oder Phosgen in DMF führt problemlos zum Zimtsäureester **2**.

Bei der Umsetzung des Glycidesters **1** mit stöchiometrischen Mengen Magnesiumchlorid in Essigsäureanhydrid wird der entsprechende Essigsäureester **4a** erhalten. Die Ringöffnung des Glycidesters mit Carbonsäurechloriden in inerten Lösungsmitteln, z. B. Acetonitril, gelingt nicht. Jedoch reichen katalytische Mengen Cobaltchlorid aus, um den Glycidester **1** glatt zu 2-Acetoxy- bzw. 2-Benzoyloxy-3-chlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester (**4a, b**) umzusetzen.²⁶



Der Vergleich zu dem System $\text{MgCl}_2/\text{Acetanhydrid}$ zeigt, daß der primäre Schritt die Ringöffnung des Epoxids durch Chlorid ist, und das entstehende Alkoholat des Chlorhydrins anschließend mit dem Säurechlorid reagiert. Im Gegensatz zu der Umsetzung mit Essigsäureanhydrid wird Cobaltchlorid immer wieder zurückgebildet, so daß nur katalytische Mengen erforderlich sind. Schließlich läßt sich aus dem Propionsäureester **4a** Chlorwasserstoff mit Triethylamin leicht abspalten, so daß der an der Doppelbindung acetoxysubstituierte Zimtsäureester **5** erhalten wird.

Die Reaktionskontrolle mittels HPLC zeigt, daß bei der Umsetzung des Glycidesters **1** mit Chlormethyleniminiumchlorid als Zwischenprodukte die Diastereomeren von 2,3-Dichlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester entstehen. Erwärmen dieses Diastereomerengemisch in reinem DMF liefert ein E/Z-Isomerengemisch des Zimtsäureesters **2**.¹⁰

Experimenteller Teil

HPLC: Latek P-400, Nucleosil® RP-18 (7 μm), Ethanol: Wasser: H_3PO_4 = 60:40:0,1 (v/v/v), 1 ml/min, 228 nm. - GC : HP 5890, 30 m DB-1 (Fisons), 220 °C, 5 min, 3 °C/min, 250 °C, 5 min, interner Standard: n-Octadecan. - $^1\text{H-NMR}$: Bruker AM 360, AC 400, AC 250 (innerer Standard TMS). - $^{13}\text{C-NMR}$: Bruker AM 360 (innerer Standard TMS). - Chemikalien: Natriumethylat (Hüls), Chloressigsäureethylester (Aldrich), 2-Chlor-5-nitrobenzaldehyd (Aldrich), Phosgen (Messer-Griesheim), Thionylchlorid (Aldrich), Oxalylchlorid (Aldrich), Phosphorylchlorid (Aldrich), Magnesiumchlorid (wasserfrei) (Aldrich), Cobalt-II-chlorid (Merck), Acetylchlorid (Aldrich), Benzoylchlorid (Aldrich), Essigsäureanhydrid (Aldrich).

3-(2-Chlor-5-nitrophenyl)-glycidssäureethylester (1): In einem 250-ml-Kolben werden 60 ml Ethanol zusammen mit 56,7 g (175 mmol) einer 21%igen Natriumethylat-Lösung vorgelegt, 27,8 g (150 mmol) 2-Chlor-

5-nitrobenzaldehyd zugegeben und 20.4 g (166.6 mmol) Chloressigsäureethylester bei 20 - 25° C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt, und dann abfiltriert. Der Filterkuchen wird 6mal mit je 60 ml Wasser aufgerührt und gut trockengesaugt. Anschließend trocknet man den Feststoff bei 40° C / 100 mbar im Trockenschrank. 36.2 g (97.3%ig, 129.7 mmol, 86.5%) 3-(2-Chlor-5-nitrophenyl)-glycidsäureethylester (1) (GC: 92.0 Fl-% E-Isomer, 5.3 Fl-% Z-Isomer). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43 (t, 3H, CH₃); 3.42 (s, 1H, HCO); 4.31 (q, 2H, CH₂); 4.46 (s, 1H, HCO); 7.58 (d, 1H, Aromat); 8.11 (m, 2H, Aromat).

α, 2-Dichlor-5-nitrozimtsäureethylester (2) mit Phosgen: 99.0 g (96%ig, 0.35 mol) des Glycidesters 1 werden in 51.2 g (0.7 mol) DMF bei 40 °C vorgelegt und innerhalb von 1.5 h 38.1 g (0.385 mol) Phosgen eingeleitet. Anschließend wird mit 1 °C / min auf 110° C erhitzt. Nach 5 h bei dieser Temp. werden 6 g Natriumacetat in 10 g Essigsäure zugegeben und weitere 2 h erwärmt. Der Reaktionsansatz wird in 382 g Essigsäure bei 80 °C gelöst, auf 40 °C abgekühlt und anschließend langsam mit 294 g Wasser versetzt. Die Suspension wird abgesaugt, mit 100 g Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es werden 88.3 g 2 (GC: 84.5 Gew.-% Z-Isomer; 3.0 Gew.-% E-Isomer, 0.261 mol Z-Isomer; 73.5%) in Form eines hellbraunen Pulvers erhalten. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42 (t, 3H, CH₃); 4.42 (q, 2H, CH₂); 7.64 (d, 1H, Aromat); 8.14 (s, 1H, CH); 8.21 (dd, 1H, Aromat); 8.82 (d, 1H, Aromat).

mit Thionylchlorid: 13.6 g (50 mmol) 3-(2-Chlor-5-nitrophenyl)-glycidsäureethylester werden in 100 ml DMF gelöst, auf 100° C erwärmt und 7.1 g (60 mmol) Thionylchlorid innerhalb von 20 min zugetropft. Man rührt 4 h bei 100 °C nach und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Das noch warme Produkt versetzt man mit 40 ml Ethanol und 10 ml Wasser, rührt auf, kühlt auf 0 °C ab und wäscht den Rückstand nach dem Abfiltrieren noch 2mal mit einem Gemisch aus je 20 ml Ethanol und 20 ml Wasser. Nach dem Trocknen bei 50 °C / 100 mbar erhält man 10.6 g (37 mmol, 73%) α,2-Dichlor-5-nitrozimtsäureethylester (GC: 92.1, 5.6 Fl-%, Z/E-Isomerengemisch, Schmp. 90° C).

mit Oxalylchlorid: 13.6 g (50 mmol) 3-(2-Chlor-5-nitrophenyl)-glycidsäureethylester werden in 100 ml DMF gelöst und 7 g (55 mmol) Oxalylchlorid innerhalb von 15 min zugetropft. Die Reaktion ist leicht exotherm. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp. nach und erwärmt anschließend 10 h auf 80 °C. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 30 ml Ethanol aufgenommen, aufgerührt, auf 0 °C abgekühlt und abgesaugt. Man wäscht den Rückstand noch mit wenig kaltem Ethanol und trocknet bei 50 °C / 100 mbar. Es werden 7.5 g (26 mmol, 52%) α,2-Dichlor-5-nitrozimtsäureethylester (GC: 97.9 Fl.-%, Schmp. 94 °C) erhalten.

mit Phosphorylchlorid: 13.6 g (50 mmol) 3-(2-Chlor-5-nitrophenyl)-glycidsäureethylester werden in 100 ml DMF gelöst und 8.4 g (55 mmol) Phosphorylchlorid innerhalb von 15 min zugetropft. Die Reaktion ist leicht exotherm. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp. nach und erwärmt anschließend 5 h auf 100 °C. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 40 ml Ethanol aufgenommen, aufgerührt, auf 0 °C abgekühlt und abgesaugt. Man wäscht den Rückstand noch 2mal mit je 40 ml Wasser und trocknet bei 50 °C / 100 mbar. Es werden 9.2 g (32 mmol, 63%) α,2-Dichlor-5-nitrozimtsäureethylester (GC: 95.8 Fl.-%, Schmp. 92° C) erhalten.

3-Chlor-2-hydroxy-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester (3): In einem 250-ml-Vierhalskolben werden 250 ml Acetonitril bei - 5 bis 0 °C vorgelegt und 17 g (0.47 mol) Chlorwasserstoff eingeleitet. Anschließend tropft man bei dieser Temp. die Lösung von 27 g (0.1 mol) des Glycidesters 1 in 100 ml Acetonitril

innerhalb von 30 min zu. Man rührt über Nacht bei Raumtemp., entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt das zurückbleibende Öl in 50 ml Petrolether auf. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 30 °C getrocknet. Man erhält 28.6 g (97.3 mmol, 97%) 3-Chlor-2-hydroxy-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester in Form eines hellgelben Pulvers. Schmp. 79 - 81 °C. -HPLC: 97.3 Fl-%. -¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.24 (t, 3H, CH₃); 3.54 (s, br, 1H, OH); 4.20 (m, 2H, CH₂); 4.68 (d, 1H, CHO); 5.72 (d, 1H, CHCl); 7.54 (d, 1H, Aromat); 8.14 (dd, 1H, Aromat); 8.66 (d, 1H, Aromat). -¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 170.5 (s); 146.6 (s); 139.4 (s); 136.3 (s); 130.5 (d); 126.3 (d); 124.5 (d); 73.8 (d); 62.8 (t); 58.5 (d); 13.9 (q).

2-Acetoxy-3-chlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester (4a): 10 g (37 mmol) des Glycidesters **1** werden in 100 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 19 g (199 mmol) Magnesiumchlorid suspendiert. Man erhitzt 3 h auf 110 - 115 °C und erhält im Gaschromatogramm zwei neue Peaks mit 81.1 und 6.9 Fl-%. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führt zu keiner Veränderung des Chromatogramms mehr. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegeben, kurz aufgerührt, 1 mal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen der organischen Phase kristallisierten 7 g (20 mmol, 54%) 2-Acetoxy-3-chlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester aus. GC: 94 Fl-%. -¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H, CH₃); 2.19 (s, 3H, CH₃C = O); 4.19 (q, 2H, CH₂); 5.55 (d, 1H, CHCl); 5.88 (d, 1H, CHO); 7.55 (d, 1H, Aromat); 8.11 (dd, 1H, Aromat); 8.70 (d, 1H, Aromat). -¹³C-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 169.2 (s); 165.9 (s); 147.1 (s); 139.6 (s); 136.4 (s); 130.5 (d); 126.4 (d); 124.8 (d); 71.8 (d); 62.1 (t); 54.6 (d); 20.3 (q); 13.9 (q).

2-Acetoxy-3-chlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester (4a): 54.3 g (0.2 mol) des Glycidesters **1** werden zusammen mit 2.6 g (0.02 mol) Cobalt-II-chlorid in 100 ml Acetonitril vorgelegt und innerhalb von 15 min 28.3 g (0.36 mol) Acetylchlorid bei 20 °C zugetropft. Anschließend erhitzt man 15 h auf 80 °C. Der Ansatz wird 3 mal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt, die Wasserphase 2mal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach dem Trocknen über Natriumsulfat einrotiert. Das zurückbleibende Öl wird in 20 ml Ethanol aufgenommen, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit 10 ml Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 42.0 g (0.12 mol, 60%) 2-Acetoxy-3-chlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester in Form eines hellbraunen Pulvers. HPLC: 96.6 Fl-%.

2-Benzoyloxy-3-chlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester (4b): 25.15 g (0.1 mol) des Glycidesters **1** werden zusammen mit 1.3 g (0.01 mol) Cobalt-II-chlorid in 50 ml Acetonitril vorgelegt und innerhalb von 15 min 25.3 g (0.18 mol) Benzoylchlorid bei 20 °C zugetropft. Anschließend erhitzt man 22 h auf 80 °C. Der Reaktionsansatz wird einrotiert und der Rückstand mit 20 ml Ethanol umkristallisiert. Nach dem Waschen mit Ethanol wird der Filtrückstand im Vakuum getrocknet. Es werden 23.4 g (56.8 mmol, 57%) 2-Benzoyloxy-3-chlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester erhalten. Fp.: 97 °C. - HPLC: 99.2 Fl-%. -¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26 (t, 3H, CH₃); 4.20 (q, 2H, CH₂); 5.80 (d, 1H, CH); 6.08 (d, 1H, CH); 7.55 (m, 4H, Aromat); 8.14 (m, 3H, Aromat); 8.88 (d, 1H, Aromat). -¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 165.1 (s); 165.1 (s); 146.8 (s); 139.5 (s); 136.1 (s); 130.6 (d); 130.0 (d); 130.0 (d); 134.0 (d); 128.7 (d); 128.7 (d); 128.4 (s); 126.4 (d); 124.9 (d); 75.0 (d); 62.4 (t); 54.6 (d); 13.9 (q).

α -Acetoxy-2-chlor-5-nitrozimtsäureethylester (5): 20 g (57.1 mmol) 2-Acetoxy-3-chlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-propionsäureethylester werden zusammen mit 40 g (396 mmol) Triethylamin in 8 ml Methylenchlorid über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Methylenchlorid gewaschen, die org.

Phasen 3mal mit 200 ml Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, über Kieselgur abfiltriert und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 13.5 g (43.1 mmol, 75%) Öl erhalten, das langsam durchkristallisiert. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.38$ (q, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 4.35 (q, 2H, CH_2); 7.58 (s, 1H, CH); 7.60 (d, 1H, Aromat); 8.12 (dd, 1H, Aromat); 8.65 (dd, 1H, Aromat).

$\alpha,2$ -Dichlor-5-nitrozimtsäureethylester (2): Zu einer Lösung von 5 g (16 mmol) 3-Chlor-3-(2-chlor-5-nitrophenyl)-2-hydroxypropionsäureethylester (3) in 200 ml DMF wird innerhalb von 15 min bei 50 - 53 °C 4,7 g (48 mmol) Phosgen eingeleitet. Anschließend erhitzt man 2 h auf 80 °C. Am Rotationsverdampfer werden die Leichtsieder abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, gewaschen und bei 50 °C/20 mbar getrocknet. Es werden 4,0 g (88.6% (Z)-2; 2,1% E-2; 12 mmol; 76%) Zimtsäureester 2 in Form eines braunen Feststoffs erhalten.

Literatur

1. Märkl, G. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2996.
2. Wittig, G.; Geisler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.
3. Schäfer, B. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1053.
4. Schäfer, B. *EP 0 421 225 A 2*, **1991**; *CA* **115**, 29633.
5. Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61.
6. Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499.
7. McKenna, C. H.; Kawli, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5467.
8. Kruper, W. J. *US 4727181*, **1988**; *CA* **109**, 6230.
9. Kruper, W. J.; Emmons, A. H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3323.
10. Cabaleiro, M. C.; Garay, R. O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1987**, 1473.
11. Newman, M. S.; Magerlein, B. J. *Org. React.* **1949**, 5, 413.
12. Ballester, M. *Chem. Rev.* **1955**, 55, 283.
13. Berti, G. *Topics in Stereochem.* **1973**, 7, 210.
14. Trost, B. M. *Comp. Org. Synth.* Pergamon Press, Oxford **1991**, 2, 409.
15. Eilingsfeld, H.; Seefelder, M.; Weidinger, H. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 836.
16. Stadler, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1675.
17. Eilingsfeld, H.; Seefelder, M.; Weidinger, H. *Chem. Ber.* **1963**, 2691.
18. Jutz, C. *Adv. Org. Chem.* **1976**, 9, 225.
19. Grdinic, M.; Hahn, V. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2381.
20. Ziegenbein, W.; Hornung, K.-H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1962**, 95, 2976.
21. Echigo, Y.; Watanabe, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1013.
22. Lasne, M.-C.; Masson, S.; Thuillier, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1751.
23. Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1931**, 64, 667.
24. Kaupp, G.; Ulrich, A.; Sauer, G. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1992**, 334, 383.
25. de la Mare, P.; Wilson, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1973**, 653.
26. Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 47, 3155.

(Received in Germany 4 October 1993; accepted 22 November 1993)