

Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium  
an der Universität Leipzig

## Über eine Verbesserung der Synthese von Oxyzimtsäuren\*)

Von Fritz Vorsatz

(Eingegangen am 6. April 1936)

Zur Darstellung der Zimtsäure und ihrer Substitutionsprodukte bedient man sich der Verfahren von Perkin oder von Knoevenagel. Besonders das letztere hat sich zur Synthese von substituierten Zimtsäuren als sehr geeignet erwiesen. Die Ausbeuten, die damit erhalten werden, liegen zwischen 80 und 90%). Lediglich bei oxy-substituierten Verbindungen schien es zu versagen. Schon die Darstellung der Ferulasäure ist widerspruchsvoll in der Literatur beschrieben<sup>1, 2, 3</sup>), Kaffeesäure bildet sich auch bei Beobachtung bestimmter Vorsichtsmaßregeln nur in sehr geringer Menge<sup>1</sup>). Eine etwas bessere Ausbeute erhält man, wenn man die Kondensation von Protocatechualdehyd mit Malonsäure in Eisessiglösung vornimmt<sup>4, 5</sup>). Die Darstellung von 3,4,5-Trioxyzimtsäure begegnete ziemlichen Schwierigkeiten, jedoch konnte Rosenmund<sup>6</sup>) die Verbindung schließlich synthetisieren.

Da Oxyzimtsäuren in der Natur weit verbreitet sind, und da sie vielleicht auch zur Darstellung von Arzneimitteln Bedeutung erlangen können, schien es wünschenswert, eine Verbesserung ihrer Darstellungsmethode zu finden. Die vorliegende Arbeit gibt nun die Mittel an, mit denen es möglich ist, auch bei oxy-substituierten Zimtsäuren befriedigende Ausbeuten zu erhalten \*\*).

\*) Vgl. auch die Diss. von F. Vorsatz, Leipzig 1935.

\*\*) Pat.-Anm. V 30 994 vom 3. August 1934.

Man glaubte bisher, daß die phenolischen (OH)-Gruppen für die Kondensation des Aldehyds mit Malonsäure hinderlich seien und versuchte ihren Einfluß durch Abdeckung auszuschalten<sup>1)</sup>. Es zeigte sich aber bei der näheren Untersuchung dieser Reaktion im Verlaufe der vorliegenden Arbeit, daß die (OH)-Gruppen eher einen beschleunigenden Einfluß auf die Knoevenagel-Synthese ausüben, vor allem in der abgeänderten Form, die S. Dutt und andere<sup>1, 2, 3)</sup> anwandten (Pyridin als Lösungsmittel, Piperidin als Katalysator). Allerdings beschleunigen sie auch die Abspaltung des Kohlendioxyds aus der Carboxylgruppe der gebildeten Zimtsäure; hierbei bilden sich nichtkrystallisierende, polymerisierte Derivate des Vinylbenzols. Dies ist wohl auch der Grund für die Mißerfolge, die bei der Synthese von Oxyzimtsäuren eintraten. Man glaubte, die Kondensation durch möglichst hohe Temperatur erzwingen zu können und zerstörte eben dadurch die schon gebildete Zimtsäure. Im Gegensatz hierzu wurde nun gefunden, daß die Knoevenagel-Kondensation in Pyridinlösung schon bei Zimmertemperatur allmählich stattfindet. Läßt man z. B. einen Ansatz von Protocatechualdehyd und Malonsäure in Pyridinlösung mit etwas Piperidin etwa 4 Wochen bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so kann man in sehr einfacher Weise daraus über 80% d. Th. Kaffeesäure isolieren. Es stellte sich weiterhin heraus, daß man die Reaktion beschleunigen kann, indem man bei erhöhter Temperatur arbeitet, nur darf eine bestimmte Grenze hierbei nicht überschritten werden, soll nicht die Ausbeute und Reinheit der Substanzen leiden. Diese Grenze liegt z. B. für Mono-oxy-zimtsäuren bei etwa 80°, für Di-oxy-zimtsäuren bei etwa 60°; es ist hieraus verständlich, daß die früher übliche Methode des Arbeitens auf dem Wasserbad oder sogar bei Siedetemperatur des Pyridins schlechte Ergebnisse liefern mußte.

Als Katalysatoren können außer Piperidin natürlich auch andere geeignete Basen verwendet werden, desgleichen kann es manchmal besser sein, von Pyridin als Lösungsmittel abzugehen. Dem Piperidin kann z. B. in vielen Fällen Anilin vorgezogen werden. Damit verlaufen die Reaktionen etwa 7 mal so schnell als mit Piperidin. Allerdings ist es nicht immer verwendbar, so entstand damit bei einem Syntheseversuch der 3,4,5-Tri-

oxyzimtsäure<sup>6)</sup> ein Produkt, das zwar die KCN-Reaktion von Rosenmund gab<sup>6)</sup>, jedoch viel zu niedrig schmolz. Piperidin ließ aber in Pyridinlösung in etwa 2 Wochen bei 37° eine Substanz entstehen, die mit der von Rosenmund beschriebenen 3,4,5-Trioxzimtsäure identisch war.

Enthält der zur Kondensation verwandte Aldehyd in  $\alpha$ -Stellung zur Aldehydgruppe eine Oxygruppe, so entstehen Knoevenagels Angaben entsprechend<sup>7)</sup>, Cumarin-carbonsäuren an Stelle von Zimtsäuren. Im Versuchsteil ist die Synthese der Daphnetin-carbonsäure-(3) beschrieben, deren Schmelzpunkt etwas höher, als in der Literatur angegeben<sup>8)</sup>, gefunden wurde.

Natürlich kann man auch die nicht oxy-substituierten Zimtsäuren nach dem abgeänderten Verfahren erhalten, als Beispiel ist Piperonylacrylsäure angegeben.

Die Aufarbeitung der Ansätze gestaltet sich meist sehr einfach. Oft genügt Eingießen in verdünnte Salzsäure und Auskristallisierenlassen. Häufig entstehen schon hierbei so reine Produkte, daß für die meisten Zwecke Umkristallisieren nicht erforderlich ist. Es kommt aber vor, daß sich die gebildeten Zimtsäuren in der Pyridin-Salz-Lösung zu leicht lösen; wird in diesen Fällen auf hohe Ausbeute Wert gelegt, so empfiehlt es sich, das Pyridin auf geeignete Weise der wäßrigen Lösung zu entziehen, worauf dann die Krystallisation der Oxyzimtsäuren sehr bald einsetzt. Ist die Wasserlöslichkeit der Verbindungen zu groß, so kann man die Ansätze in essigsäure-haltigen Äther gießen und die ausfallende Substanz in geeigneter Weise weiter verarbeiten.

Herrn Prof. B. Helferich bin ich für die Überlassung von Institutsmitteln zur Ausführung dieser Arbeit, sowie für manchen guten Ratschlag zu Dank verpflichtet.

## Experimenteller Teil

### Ferulasäure

Eine Lösung von 5 g Vanillin, 7,5 g Malonsäure und 0,4 ccm Piperidin in 16 ccm Pyridin wurde 3 Wochen bei Zimmertemperatur stehen lassen. Dann wurde der Ansatz in überschüssige verdünnte Salzsäure eingegossen. Die Krystallisation der Ferulasäure setzte alsbald ein. Die Substanz

wurde abgesaugt und im Vakuum über Chlorcalcium getrocknet. Ausbeute: 4,65 g, d. i. 73% d. Th. vom Schmelzpunkt 173° (korrig.).

### Kaffeesäure

10 g Protocatechualdehyd und 15 g Malonsäure wurden in 32 ccm Pyridin gelöst und 1 ccm Anilin zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann zur Vervollständigung der Reaktion 3 Stunden auf etwa 55° erwärmt. Die zunächst starke Gasentwicklung ließ allmählich nach, wodurch das Ende der Reaktion gut erkannt werden konnte\*). Nach Eingießen des Gemisches in überschüssige verdünnte Salzsäure setzte die Krystallisation der Kaffeesäure ein. Nach einigen Stunden wurde die Substanz abgesaugt und i. V. über Chlorcalcium getrocknet. Ausbeute: 11,3 g, d. i. 87% d. Th. Zersetzungspunkt um 205° (korrig.).

Die Identifizierung der Substanz als Kaffeesäure erfolgte durch Analyse, Mischschmelzpunkt mit nach bekanntem Verfahren gewonnener Kaffeesäure und Darstellung der Diacetylverbindung<sup>9)</sup>.

### Piperonylacrylsäure

5 g Piperonal, 7,5 g Malonsäure und 0,25 ccm Piperidin wurden in 16 ccm Pyridin gelöst und etwa 4 Wochen bei Zimmertemperatur stehen lassen. Dann wurde in überschüssige verdünnte Salzsäure eingegossen, die ausgefallene Substanz abgesaugt und aus 75-prozent. Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute: 5,3 g, d. i. 83% d. Th. vom Schmelzpunkt 242° unkorr.

### 3,4-Dioxycumarin carbonsäure [Daphnetin-carbonsäure-(3)]

0,75 g 2,3,4-Trioxylbenzaldehyd und 1,0 g Malonsäure wurden in 2 ccm Pyridin gelöst und 0,05 ccm Anilin zugegeben. Der Ansatz wurde 20 Stunden bei 37° aufbewahrt. Schon nach einigen Stunden erstarrte die Lösung zu einer gelben krystallinen Masse. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von verdünnter Salzsäure und Absaugen des gelben

\* ) Zugabe einiger Siedesteinchen ist empfehlenswert.

Niederschlags. Ausbeute: 0,9 g, d. i. 83% d. Th. Die Substanz lässt sich aus Wasser oder durch Lösen in Dioxan und Zugabe von Wasser umkristallisieren. Schmp. 272° (unkorr.) unter Zersetzung.

4,307 mg Subst.: 8,577 mg CO<sub>2</sub>, 1,070 mg H<sub>2</sub>O.

C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> (Mol.-Gew. 222,05)	Ber.	C 54,0	H 2,7
	Gef.	„ 54,31	„ 2,78

### Literaturverzeichnis

- 1) S. Dutt, Chem. Zentralbl. 1925, II, 1852.
- 2) R. Robinson u. J. Shinoda, Journ. chem. Soc. London 127, 1979 (1925).
- 3) K. Brand u. G. Westerburg, Chem. Zentralbl. 1931, II, 551.
- 4) Th. Posner, Dies. Journ. [2] 82, 425 (1910).
- 5) F. Mauthner, Dies. Journ. [2] 142, 33 (1935).
- 6) K. W. Rosenmund u. Th. Boehm, Ann. Chem. 437, 125 (1924).
- 7) D. R. P. 97735 Kl. 120.
- 8) Th. Boehm, Chem. Zentralbl. 1934, I, 549.
- 9) K. Gorter, Ann. Chem. 359, 219 (1908).