

Perkin-Synthese mit Cäsiumacetat

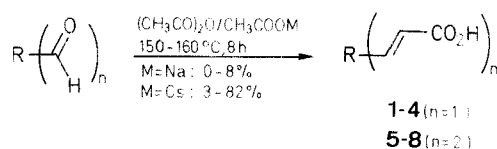
Erich Koepp, Fritz Vögtle*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1, West Germany

This work demonstrates that significant higher yields and shorter reaction times in the Perkin synthesis of cinnamic acids are obtained in all cases investigated, when sodium acetate is replaced by caesium acetate. The caesium variant of the Perkin reaction described here should therefore be generally preferred.

Die Zimtsäure-Synthese nach Perkin geht üblicherweise von Aldehyden, Acetanhydrid und Natriumacetat aus.¹ Aufgrund der positiven Befunde bei Verwendung von Cäsium- anstelle von Natrium-Verbindungen bei anderen Reaktionen² hielten wir den Einsatz von Cäsiumacetat bei der Perkin-Synthese für prüfenswert, zumal nach älteren Literaturangaben³ Kalium- und Rubidium- und im Falle der unsubstituierten Zimtsäure auch Cäsiumacetat etwas höhere Ausbeuten als Natriumacetat zu liefern schienen.

In der Tat erhielten wir bei der Durchführung der Perkin-Reaktion mit Cäsiumacetat unter sonst gleichen Bedingungen in praktisch allen Fällen deutlich, in einzelnen Fällen beträchtlich höhere Ausbeuten als mit Natriumacetat. Darüber hinaus zeigte sich, daß mit Cäsiumacetat Zimtsäuren dargestellt werden können, deren Synthese mit Natriumacetat nicht gelingt: Die Tabelle gibt eine Gegenüberstellung der mit Natriumacetat und jetzt mit Cäsiumacetat erhaltenen Reinausbeuten der entsprechenden Zimtsäuren.



R		R		R	
1		4		8	
2		5		Analog-Synthese	
3		6			
		7		9	

Tabelle. Vergleich der mit Natriumacetat und Cäsiumacetat erzielten Ausbeuten der Zimtsäuren **1–9**

Pro- dukt	Lit.-Ausb. (%)	Lit.Schmp. (°C)	eigene Ansätze mit:				Schmp. (°C) (Solvens)
			Natriumacetat Aldehyd : Ac ₂ O : NaOAc (g) : (g) : (g)	Ausb. (%)	Caesiumacetat Aldehyd : Ac ₂ O : CsOAc (g) : (g) : (g)	Ausb. (%)	
			(Natriumacetat-Verfahren)				(Caesiumacetat-Verfahren)
1	20 ⁴	171	20 : 30.24 : 9.2	6–7.5	5.04 : 7.96 : 5	35–37	175 (Nadeln) (1. CHCl ₃ , 2. Ethanol)
2	0 ⁵	–	–	–	4.96 : 7.96 : 5	7°	–
3	0.33–0.7 ^{4,5}	176	–	–	5.48 : 7.96 : 5	12°	174 ^d (Ethanol/Methyl- cyclohexan)
4	(geringe Menge ⁷)	196	5.78 : 7.98 : 2.14	0	5.78 : 7.98 : 5	3°	206 ^d (Ethanol)
5	43 ¹⁰	> 310	–	–	3.3 : 2 × 5 : 15.6	82°	313–314 ^d (Eisessig)
6	7.16 ^{11a}	250–278 (Sintern) 278–283 (Schmelzen)	–	–	3 : 6.12 : 4.28	27	260–288 (Sintern) 288–294 (Schmelzen) (Eisessig/Aktivkohle)
7	20 ^b	> 285	3 : 10 : 4.96	2	3 : 10 : 11.7	13	327–330 (Eisessig/Aktivkohle)
8^a	–	–	2 : 3 : 1.38	4	3 : 4.5 : 4.83	38°	> 350 (Eisessig/Toluol, Aktivkohle)
9	ohne Ausbeute- angabe ^{11c}	71 (Chemiker- kalender)	5 : 8.78 : 3.36	53	5 : 8.78 : 7.87	79	68 (Nadeln) (Ethanol)

^a In der Literatur noch nicht beschrieben. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆/TMS_{int.}): δ_A = 7.53, δ_B = 6.51 ppm (AB-System der vinylischen Protonen). HMS [(C₂₄H₁₈O₄ (370.4))]: ber. 370.1205, gef. 370.1204.

^b Besonderes Verfahren: Als Reaktionsgefäß wurde eine mit Kühler versehene Kugelmühle eingesetzt.

^c Ausbeute nach Veresterung und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an SiO₂/CHCl₃ bestimmt.

^d Geringfügig verunreinigt.

Daraus ist zu entnehmen, daß sich die mit Natriumacetat erzielbare Ausbeute an **1** von 20%⁴ bzw. ca. 8% (Reinausbeute nach eigenen Ansätzen) mit Cäsiumacetat auf ca. 36% (Reinausbeute) verbessern läßt. Die sterisch gehinderten Säuren **2**⁵ bzw. **3**^{4,5}, die nach Literaturangaben selbst nach 50 Stunden Reaktionszeit nicht bzw. nach acht Stunden Reaktionszeit nur in 0,3 bis 0,7% und nach 50 Stunden lediglich in ca. 8% Ausbeute⁴ entstehen, werden mit Cäsiumacetat in 7% bzw. 12% (Reinausbeuten; jeweils schon nach acht Stunden) isoliert.⁶

Während der Einsatz von Natriumacetat nach Literaturangaben erst nach dreitägiger Reaktionsdauer zu „geringen Mengen“ an **4** führt,⁷ lassen sich mit Cäsiumacetat schon nach acht Stunden ca. 3% reine Substanz isolieren.⁸

Außer der Ausbeutesteigerung wird bei Verwendung von Cäsiumacetat also eine beträchtlich raschere Zimtsäurebildung beobachtet: Nach den üblichen acht Stunden ist die Ausbeute in der Regel bereits entschieden höher als beim konventionellen Verfahren. Ein entscheidender Vorteil der Cäsiumacetat-Variante der Perkin-Synthese wird bei „mehrfachen“ Zimtsäuren wie **5** beobachtet: Während mit Natriumacetat unter Literatur-Standardbedingungen^{3a,5} nur die Monozimtsäure (ohne Ausbeuteangabe)⁹ entsteht und unter forcierten Bedingungen (Steigerung der Reaktionszeit auf 20 Stunden sowie Verdoppelung des Anhydrid-Anteils)¹⁰ neben 27% Mono- nur 43% Dizimtsäure **5** gebildet werden, erhält man mit Cäsiumacetat unter letzteren Bedingungen die Disäure **5** mit über 80% Reinausbeute. Noch deutlicher zeigt sich der Vorzug des Cäsiumacetat-Verfahrens bei der Herstellung der Disäure **6**, die mit 27% Reinausbeute erhalten wird – eine Steigerung des mit Natriumacetat erzielbaren Ergebnisses (7%)^{11a} um mehr als das dreifache.

Ein bemerkenswerter Ausbeuteunterschied zeigt sich bei der Synthese der 4,4'-*o*-Terphenyl-diacrylsäure **8**. Während **8** mit Natriumacetat in maximal 4% Ausbeute erhalten wird, isoliert man mit Cäsiumacetat 38% (Reinausbeute).

Bei der Perkin-Synthese des Cumarins **9**¹² gewinnt man mit Cäsiumacetat gleichfalls ein reineres Produkt in entschieden höherer (79%) Reinausbeute, verglichen mit 53% nach der Natriumacetat-Methode.

Somit ergibt sich, daß bei der Perkin-Synthese im Labormaßstab Cäsiumacetat **generell** dem Natriumacetat vorzuziehen ist, da bei gleicher Ansatzgröße meistens beträchtlich mehr und zudem reineres Produkt erhalten wird – und dies bei kürzerer Reaktionszeit und geringerem Arbeitsaufwand.¹³

Des weiteren zeigen die mit Cäsiumacetat erzielten Ergebnisse, daß Synthesen von **sterisch gehinderten und mehrfachen Zimtsäuren** unter „Cäsium-Assistenz“ weitaus effektiver ablaufen. Bei empfindlichen Ausgangs-Aldehyden oder Zimtsäure-Produkten dürften sich wegen der kürzeren Reaktionszeiten gleichfalls Vorteile ergeben. Zur Erklärung der Ausbeutesteigerungen kommen die bisher bei anderen Cäsium-assistierten oder -katalysierten Reaktionen angeführten Argumente, wie veränderte Basizität, Ionenpaar-Bildung, Löslichkeit, HSAB-Prinzip, und andere in Betracht.^{14,15}

Standardverfahren zur Cäsiumacetat-Variante der Perkin-Synthese:

Zur Darstellung der Zimtsäuren werden die Edukte Aldehyd, Acetanhydrid und Cäsiumacetat (bzw. Natriumacetat) annähernd im Molverhältnis 1:2,1:0,7 (pro Formyl-Gruppe) eingesetzt¹⁶. Sie werden in einem mit Innenthermometer, Dimroth-Kühler¹⁷ und Inertgaseinleitung (Argon) versehenen 100 ml-Dreihalskolben unter Feuchtigkeitsschluß (Calciumchlorid-Rohr) umgesetzt. Während der achttündigen Reaktionsdauer gewährleistet eine Ölbadtemperatur von ca. 180°C

die zur Reaktion notwendige Innentemperatur von ca. 150–160 °C. Anschließend wird die noch heiße Reaktionsmasse mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt¹⁸ und der nicht umgesetzte Aldehyd und ein Teil der gebildeten Essigsäure mit Wasserdampf entfernt. Die zurückbleibende harzige Masse wird zunächst mit verdünnter Kalilauge oder Natronlauge zerrieben und anschließend kurze Zeit (ca. 30 min) aufgekocht. Nach dem Filtrieren wird aus der alkalischen Lösung mit Salzsäure die entsprechende Zimtsäure ausgefällt, die getrocknet (ca. 120–140 °C, Ölpumpe) und durch Umkristallisation (zumeist aus Ethanol bzw. Eisessig/Aktivkohle) gereinigt wird. Die Zimtsäuren wurden durch Elementaranalyse, NMR- und Massenspektren charakterisiert und in einigen Fällen zur exakteren Ausbeutebestimmung und Analytik in die Methylester übergeführt.

Eingang: 30. Dezember 1985
(geänderte Fassung: 22. August 1986)

- (1) (a) Übersicht: Johnson, J.R. *Org. React.* **1942**, *I* 210.
(b) Weitere Methoden zur Darstellung von β -Arylacrylsäuren siehe: Sustmann, R., Korth, H.-G., in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Erweiterungs- und Folgeband zur 4. Aufl., Müller, E., Herausgeb., Vol. E5, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1985, S. 402.
(c) Zum Reaktionsmechanismus siehe: Ogata, Y., Tsuchira, M. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 78; Franzen, V. *Chem.-Ztg.* **1956**, *80*, 166 und dort zitierte Literatur.
(d) Zur Stereochemie siehe: Zimmerman, H.E., Ahramjian, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2086; Ketcham, R., Jambotkar, D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1034.
- (2) Übersicht: Klieser, B., Rossa, L., Vögtle, F. *Kontakte (Merck)* **1984** (*I*), 3.
Vgl.: Reinhoudt, D.N., deJong, F., Tomassen, H.P.M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2067.
Vriesema, B.K., Buter, J., Kellogg, R.M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 110.
Vögtle, F., Mayenfels, P., Luppertz, F. *Synthesis* **1984**, 580.
Dietrich-Buchecker, C.O., Sauvage, J.-P., Kern, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043.
Weber, E. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4439.
Kibener, W., Vögtle, F. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 782; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 794.
Roesky, H.W., Schmidt, H.G. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 711; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 695.
Cram, D.J., Karbach, S., Kim, Y.H., Baczynskyj, L., Kallemeyn, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575.
Diederich, F., Dick, K., Griebel, D. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3588.
- (3) (a) Meyer, H., Beer, R. *Monatsh. Chem.* **1913**, *34*, 649.
(b) Chappell, *Thesis*, Cornell University, 1933.
- (4) Lock, G., Bayer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, *72*, 1064.
- (5) Böck, F., Lock, G., Schmidt, K. *Monatsh. Chem.* **1934**, *64*, 399.
- (6) Zum Vergleich sei an dieser Stelle die Knoevenagelsche Zimtsäure-Synthese (Aldehyd + Malonsäure + Pyridin/Piperidin) erwähnt, die im Falle des Mesitylaldehyds zu 10% Ausbeute an entsprechender Zimtsäure **3** führt.⁴
Neues zur Knoevenagel-Kondensation siehe: Chalais, S., Laszlo, P., Mathy, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4453.
- (7) Rousset, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1897**, *17*, 813.
- (8) Eigene Versuche mit Natriumacetat lieferten bei gleicher Reaktionszeit lediglich geringe Mengen (ca. 1%) an β -Naphthoesäure.
- (9) Löw, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1885**, *231*, 374.
- (10) Ephraim, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2784.
- (11) (a) Weitzenböck, R. *Monatsh. Chem.* **1913**, *34*, 208.
(b) Thiele, J., Falk, K.W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1906**, *347*, 117.
(c) Tiemann, F., Herzfeld, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 283.
- (12) Über neue Einsatzmöglichkeiten von Cumarinen und anderen Zimtsäuren siehe: Kimura, E., Koike, T., Takahashi, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 385.
- (13) Anders als Cäsiumacetat führt Natriumacetat bei der Zimtsäure-Darstellung oft zu Produktgemischen, z.B. Oxidations- und Disproportionierungsprodukten der entsprechenden Aldehyde; Mono-/Dizimtsäuren.
- (14) Kruizinga, W.H., Kellogg, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5183.
Bors, D.A., Kaufman, M.J., Streitwieser, Jr., A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6975.
Meurer, K., Luppertz, F., Vögtle, F. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4433.
Illuminati, G., Mandolini, L., Masci, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 555.
- (15) Die naheliegende Annahme, daß die positiven Ergebnisse mit Cäsiumacetat lediglich auf die vergleichsweise – zu Natrium- oder Kaliumacetat – abgeschwächte Ionenpaarbildung und die daraus resultierende höhere Basizität des Acetat-Anions zurückzuführen sind, ist aufgrund des Befundes, daß die Komplexbildung des Kations durch Kronenether-Zusatz ein Ausbleiben der Zimtsäure-Bildung bei der Perkin-Synthese bewirkt, wenig wahrscheinlich. Das Kation scheint – mit steigendem Ionenradius zunehmend – bei der zwischenmolekularen Koordination der drei Reaktionspartner Aldehyd, Anhydrid, Acetat mitzuwirken; s.: Poonia, N.S., Sen, S., Porwal, P.K., Yayakumar, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3338; dort weitere Literaturhinweise.
- (16) Dieses Reaktantenverhältnis liefert in Übereinstimmung mit Literaturangaben³ für die Mehrzahl der dargestellten Zimtsäuren optimale Ausbeuten: So läßt sich **6** entsprechend den Literaturangaben (Molverhältnis 1:3.6:1.3) – jedoch mit Cäsiumacetat – nur in 19% Reinausbeute fassen, während das Verhältnis 1:2.1:0.78 zu 27% Reinausbeute führt.
- (17) Angaben über die vorteilhafte Verwendung eines Luft- anstelle eines Wasserkühlers, der die während des Reaktionsprozesses freiwerdende Essigsäure nicht im Reaktionsgemisch zurückhält, die eine Enolisierung des Anhydrids verzögert¹⁴ und somit die Bildung der betreffenden Zimtsäure nachteilig beeinflusst, wurden durch Einsatz beider Kühlerarten am Beispiel von **1** überprüft. Weder beim Einsatz von Natrium- noch von Cäsiumacetat konnten nennenswerte Ausbeuteunterschiede festgestellt werden.
- (18) Abweichend vom im Experimentellen Teil beschriebenen Standardverfahren wird im Falle der Cumarin-Darstellung die mit Wasser versetzte Reaktionsmasse direkt anschließend mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert. Nach mehrmaligem Extrahieren mit größeren Portionen Chloroform und Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Chloroform als Elutionsmittel gereinigt.