

# Polyphosphorsäure - ein neues Cyclisierungsmittel in der präparativen organischen Chemie

Von Dr. FRITZ UHLIG

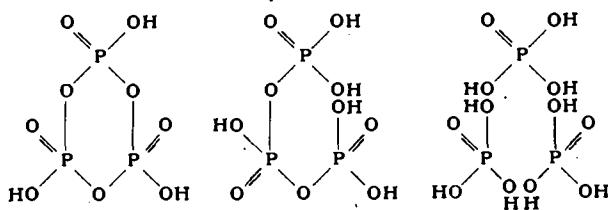
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig

In neuerer Zeit sind mit Polyphosphorsäure „PPA“<sup>1)</sup> von verschiedenen Forschern Ringschlußversuche unternommen worden, die zu überraschend hohen Ausbeuten an cyclischen Verbindungen führten. Alle bisher für diesen Zweck angewandten Reagenzien, wie  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{F}_2$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{HCOOH}-\text{H}_3\text{PO}_4$  und  $\text{H}_2\text{SO}_4-\text{H}_3\text{PO}_4$  werden durch „PPA“ in vieler Hinsicht übertrffen. Es wird auf Grund eigener Erfahrungen eine erste Zusammenfassung über Anwendungen, Vorzüge und die bisherigen Ergebnisse mit „PPA“ gegeben.

Obwohl schon 1938 A. Koebner und R. Robinson<sup>2)</sup> mit Mischungen von  $\text{P}_2\text{O}_5$  und  $\text{H}_3\text{PO}_4$  cyclisierten, basiert die Dehydratisierung durch „PPA“ auf einer zufälligen Entdeckung durch H. R. Snyder und F. X. Werber<sup>3)</sup> im Jahre 1950. Ihnen gelangen Ringschlüsse von  $\alpha$ -Acylamino- $\beta$ -arylpropionsäuren in guten Ausbeuten mit  $\text{POCl}_3$ , das schon mehrere Jahre im Laboratorium gestanden hatte. Versuche mit frischem, reinen  $\text{POCl}_3$  verliefen ergebnislos, ebenso wie mit  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$  und  $\text{ZnCl}_2$ . Es wurde daher angenommen, daß die Cyclisierungen im ersten Falle durch ein Produkt bewirkt wurden, das bei der langsamen Hydrolyse von  $\text{POCl}_3$  entstanden war. Systematische Versuche mit Mischungen von  $\text{POCl}_3 + \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{POCl}_3$  und  $\text{POCl}_3 + \text{P}_2\text{O}_5$  verliefen negativ. Es wurde nun vermutet, daß der wirksame Stoff in dem gealterten  $\text{POCl}_3$  Polymere der  $\text{H}_3\text{PO}_4$  sein könnten, entstanden durch langsame Hydrolyse und nachfolgende Polymerisation.

Um diese Hypothesen prüfen zu können, wurden Versuche in „commercial polyphosphoric acid“ ausgeführt, d. h. in einer in den USA erhältlichen Mischung der starken Phosphorsäuren. Diese Mischungen enthalten nach R. N. Bell<sup>4)</sup> 82–84%  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Um gute Ergebnisse zu erzielen, war die Gegenwart einer Spur  $\text{POCl}_3$  nötig. Zusatz von  $\text{PCl}_5$  an Stelle von  $\text{POCl}_3$  ergab schlechtere Ausbeuten. „PPA“ allein versagte bei den von Snyder und Werber cyclisierten Verbindungen. In der Folgezeit wurden jedoch die meisten Cyclisierungen mit „PPA“ allein ohne Zusätze vorgenommen und ergaben meistens hohe Ausbeuten.

Die Beziehungen zwischen Meta-, Poly- und Orthophosphorsäure werden heute allgemein wie folgt formuliert:



„PPA“ bewährt sich besonders bei der Darstellung der Indanone, Tetralone, Benzsuberone und anderer Verbindungen, sowie bei der Furanisierung von 1,4-Diketonen.

Betrachten wir die Nachteile anderer Cyclisierungsmittel gegenüber „PPA“: Bei Cyclisierungen nach Friedel-Crafts mit  $\text{AlCl}_3$  muß zuerst das Säurechlorid dargestellt und rektifiziert werden, wobei die Ausbeuten oft nur 60–80% betragen. (Bei Verwendung von  $\text{PCl}_5$  ist darüber hinaus das entstehende  $\text{POCl}_3$ , das die Cyclisierung stören würde,

sorgfältig im Vacuum zu entfernen).  $\text{AlCl}_3$  spaltet Phenoläther zum Teil. Mit „PPA“ können Säuren und auch Ester direkt cyclisiert werden; Entmethylierungen treten nicht ein.

Mischungen von konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und konz.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  führen bei der Darstellung einiger Indanone zu recht guten Ausbeuten (80%), doch wurden häufig Nebenreaktionen beobachtet, wie Esterspaltungen, Keton-Kondensierungen und Sulfonierungen. Mit „PPA“ sind die Ausbeuten noch höher (90–99%) und keine unerwünschten Nebenreaktionen zu befürchten.

Mit  $\text{H}_2\text{F}_2$  wurden nur bei einigen Versuchen sehr gute Ergebnisse erzielt, während andere völlig unbefriedigend verliefen.

Bei allen älteren Methoden sind meistens sehr reine Ausgangsstoffe zu verwenden, Zeit und Temperatur beeinflussen stark die Ausbeuten. Bei „PPA“ genügt ein mittlerer Reinheitsgrad. Entgegen den Untersuchungen anderer Autoren<sup>5)</sup> konnten wir die Reaktionszeit bis zu 35 min und die Temperatur um 20 °C variieren ohne nennenswerten Einfluß auf die Ausbeuten.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Vorteile der Cyclisierungen mit „PPA“:

- 1.) Es werden Ausgangsstoffe von mittlerem Reinheitsgrad benötigt und reine Reaktionsprodukte erhalten.
- 2.) Die „PPA“-Methodik ist anwendbar auf viele organische Säuren und Ester.
- 3.) Die apparativen Voraussetzungen sind gering.
- 4.) Die Reaktion tritt leicht ein, ist zeitsparend und führt meistens zu hohen Ausbeuten.
- 5.) Es sind keine Nebenreaktionen zu befürchten.

## Arbeitsweise und Ergebnisse

„PPA“ ist ein mildes Dehydratisierungsmittel, die Reaktion mit Wasser ist mäßig. Bei 20 °C ist sie eine viskose hygrokopische Flüssigkeit, ab 50 °C kann man jedoch mit Rührern arbeiten.

Um die optimale Reaktionszeit zu erfahren, mischt man eine Spur der Substanz mit der 10- bis 30-fachen Menge „PPA“. Wird die Mischung sofort dunkel, muß man unter Eiskühlung arbeiten; wechselt die Farbe langsam, ist Zimmertemperatur vorzuziehen und wenn nur wenig Farbe auftritt, erwärme man. Die Reaktion wird unterbrochen, sobald eine tiefrote oder gelbe Färbung entstanden ist.

Nach J. Koo<sup>6)</sup> cyclisiert man wie folgt:

Substituierte Oxalsäure- und Ameisensäureester .....	bei 0–10 °C	5–30 min
Substituierte Acetester und aliphatische Ketone .....	bei 20 °C	30 min
Aromatische Ketone und Säuren .....	bei 60–70 °C	30–60 min
Arylsubstituierte Säuren .....	bei 20–80 °C	mehrere h

<sup>1)</sup> PPA = polyphosphoric acid.  
<sup>2)</sup> J. chem. Soc. [London] 1938, 1995.  
<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. 72, 2962 [1950].  
<sup>4)</sup> Ind. Engng. Chem. 40, 1464 [1948].  
<sup>5)</sup> H. Schmid u. M. Burger, Helv. chim. Acta 35, 928 [1952].  
<sup>6)</sup> J. Amer. chem. Soc. 75, 1891 [1953].

Da „PPA“ zur Zeit hier noch nicht erhältlich ist, prüften wir Mischungen von  $P_2O_5$  und konz.  $H_3PO_4$  auf ihre dehydratisierende Wirksamkeit bei Ringschlüssen. Nach etlichen Vorversuchen bewährte sich folgendes Arbeitsverfahren am besten:

In 100 cm<sup>3</sup>  $H_3PO_4$  ( $d = 1,709$ ) werden allmählich 150 bis 210 g  $P_2O_5$  unter Röhren und Kühlung eingetragen und dann einige Stunden auf siedendem Wasserbad erhitzt. Diese Mischung entspricht einem  $P_2O_5$ -Gehalt von etwa 80–84% und dürfte hoch wirksame Polyphosphorsäuren enthalten.

In dieser Mischung cyclisierten wir p-Methoxy-phenylpropionsäure, m-Methoxy-phenylpropionsäure und 5,6-Dimethoxy-phenylpropionsäure zu den entsprechenden Indanonen, die wir als Zwischenprodukte zur Synthese von Azulen<sup>7)</sup> benötigen, stets in Ausbeuten von 85–95%.

Cyclisiertes Produkt	min	°C	Ausbeute %	Lit.
3':4 Diketo-1:2:3:4-tetrahydro-1:2-cyclopenteno-phenanthren .....	60	100	ca. 80	<sup>2)</sup>
3':4-Diketo-7-methoxy-1:2:3:4-tetrahydro-1:2-cyclopenteno-phenanthren .....	60	100	ca. 20	<sup>3)</sup>
Harman .....	80	125	—	<sup>3)</sup>
Norharman .....	80	125	36	<sup>3)</sup>
1-Methyl-iso-chinolin .....	120	125	—	<sup>3)</sup>
4-Brom-7-methoxy-Indanon-(1) .....	5	90–105	76	<sup>3)</sup>
$\alpha$ -Tetralon .....	7,5	125	66	<sup>3)</sup>
Anthracinon .....	40	140–150	99	<sup>3)</sup>
1,2-Benzanthracinon .....	720	95	44	<sup>3)</sup>
$\alpha$ -Hydrindon .....	90	95	62	<sup>3)</sup>
Benzsuberon .....	120	90	84	<sup>3)</sup>
3-Keto-1,2,3,7,8,9,10,10a-octa-hydrocyclo-hepta-naphthalen .....	120	100	93	<sup>3)</sup>
$\alpha$ -Hydrindon .....	120	100	93	<sup>10)</sup>
$\alpha$ -Tetralon .....	120	100	72	<sup>10)</sup>
Benzsuberon .....	120	100	90	<sup>10)</sup>
1-Methyl-2-phenyl-Indol .....	—	100	73	<sup>11)</sup>
2-Phenyl-Indol .....	—	180	76	<sup>11)</sup>
2,4-Diphenyl-Indol .....	—	185	63	<sup>11)</sup>
3-Methyl-2-phenyl-Indol .....	—	170	58	<sup>11)</sup>
2-Methyl-Indol .....	—	203	60	<sup>11)</sup>
2,3-Dimethyl-Indol .....	—	230	68	<sup>11)</sup>
3,3-Dimethyl-2-phenyl-Indolenin .....	—	155	45	<sup>11)</sup>
3-Methyl-6,8-dimethoxy-tetralon-(4) .....	3	165	66	<sup>6)</sup>
2-Methyl-6,8-dimethoxy-tetralon-(4) .....	8	160	63	<sup>6)</sup>
$\alpha$ -Hydrindon .....	80	70	94	<sup>6)</sup>
$\alpha$ -Tetralon .....	40	70	93	<sup>6)</sup>
4,5-Dimethoxy-Indanon-(1) .....	20	60	99	<sup>6)</sup>
5,6-Dimethoxy-Indanon-(1) .....	25	65	90	<sup>6)</sup>
5,6-Dimethoxy-Indanon-(1) .....	70	65	71	<sup>6)</sup>
5,6,7-Trimethoxy-Indanon-(1) .....	60	60	91	<sup>6)</sup>
1,2,3-Trimethoxy-6,7-methylendioxyanthracinon .....	360	80	93	<sup>6)</sup>
2,3-Dimethoxy-benzsuberon-(5) .....	60	75	84	<sup>6)</sup>

Tabelle 1  
Cyclisierungen mit PPA (bis Januar 1954)

(Fortsetzung der Tabelle 1)

Cyclisiertes Produkt	min	°C	Ausbeute %	Lit.	
1,2,3-Trimethoxy-benzsuberon-(5) .....	50	70	91	<sup>6)</sup>	
5,6-Dimethoxy-3-methyl-Inden-2-äthylester .....	30	20	99,5	<sup>6)</sup>	
5,6-Dimethoxy-3-methylinden .....	40	20	51–58	<sup>6)</sup>	
5,6-Dimethoxy-3-phenylinden .....	50	60	93	<sup>6)</sup>	
4,5,6-Trimethoxy-indan-2,3-dicarbonsäureäthylester .....	10	0–5	92	<sup>11)</sup>	
4,5,6-Trimethoxy-indan-2-carbonsäureäthylester .....	Wenige Min.	10	91	<sup>11)</sup>	
2,3,6,7-Dibenz-cyclo-hepta-2,6-dien-on-(1) .....	120–180	170	91	<sup>11)</sup>	
1,2-Dimethoxy-benzsuberon .....	30	95	67	<sup>14)</sup>	
2,3-Dimethoxy-benzsuberon .....	30	95	74	<sup>14)</sup>	
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon .....	30	95	99	<sup>14)</sup>	
2,3-Methylendioxy-benzsuberon .....	30	95	polymer	<sup>14)</sup>	
trans-3-Carboxy-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-tetralon-(1) .....	30	95	53	<sup>14)</sup>	
2,3,4-Trimethoxy-benzsuber-5-en-6-carbonsäureäthylester .....	30	5	90	<sup>16)</sup>	
2,3,4-Trimethoxy-benzsuber-5-en-5,6-dicarbon-säureäthylester .....	Wenige Min.	5	97	<sup>16)</sup>	
5,6-Dimethoxy-indanon-(1) .....	60–90	95	90–95	<sup>7)</sup>	
5-Methoxy-indanon-(1) .....	30	60	85–91	<sup>7)</sup>	
6-Methoxy-indanon-(1) .....	50	60	87	<sup>7)</sup>	
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon-(5) .....	40	100	91,2	<sup>16)</sup>	
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon-(5) .....	20	100	79	<sup>16)</sup>	
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon-(5)-essigsäure-(6) .....	(aus dem Anhydrid) .....	11	100	60	<sup>16)</sup>
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon-(5)-essigsäure-(6) .....	(aus der Säure) .....	11	100	98	<sup>16)</sup>
2,5-Diphenyl-furan .....	90	130–150	95	<sup>17)</sup>	
2,5-Bis-(p-bromphenyl)-furan .....	—	130–150	91	<sup>17)</sup>	
2,5-Bis-(p-chlorphenyl)-furan .....	—	130–150	97	<sup>17)</sup>	
2,5-Bis-(p-tolyl)-furan .....	—	130–150	61	<sup>17)</sup>	
2,5-Bis-(p-bromphenyl)-3,4-dibrom-furan .....	—	130–150	43	<sup>17)</sup>	
1,3-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-isobenzofuran .....	30	130–150	62	<sup>17)</sup>	
3,4-Benzo-2-oxy-9-oxo-fluoren .....	120	80	90	<sup>18)</sup>	

Eingeg. am 29. März 1954 [A 579]

- <sup>7)</sup> Dissertat. F. Uhlig, Univers. Leipzig [1954].  
<sup>8)</sup> H. R. Snyder u. F. X. Werber, J. Amer. chem. Soc. 72, 2965 [1950].  
<sup>9)</sup> R. Gilmore u. W. J. Horton, ebenda 73, 1411 [1951].  
<sup>10)</sup> R. Gilmore jr., ebenda 73, 5879 [1951].  
<sup>11)</sup> H. M. Kissman, D. W. Farnsworth u. B. Witkop, ebenda 74, 3948 [1952].  
<sup>12)</sup> J. Koo, J. Amer. chem. Soc. 75, 1889 [1953].  
<sup>13)</sup> T. W. Campbell, R. Ginsing u. H. Schmidt, Helv. chim. Acta 36, 1489 [1953].  
<sup>14)</sup> P. D. Gardner, W. J. Horton, G. Thompson u. R. R. Twelves, J. Amer. chem. Soc. 74, 5527 [1952].  
<sup>15)</sup> J. Koo u. J. C. Hartwell, ebenda 75, 1625 [1953].  
<sup>16)</sup> P. D. Gardner u. W. J. Horton, ebenda 75, 4976 [1953].  
<sup>17)</sup> G. Nowlin, ebenda 72, 5754 [1950].  
<sup>18)</sup> Mitteilung von J. Hebsch, Univers. Leipzig.