

Polyphosphorsäure - ein neues Cyclisierungsmittel in der präparativen organischen Chemie

Von Dr. FRITZ UHLIG

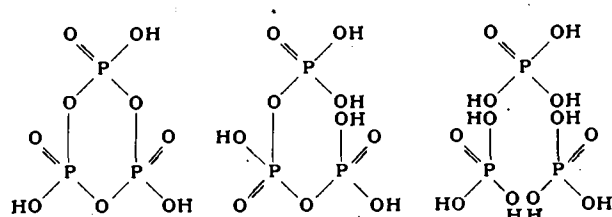
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig

In neuerer Zeit sind mit Polyphosphorsäure „PPA“¹⁾ von verschiedenen Forschern Ringschlußversuche unternommen worden, die zu überraschend hohen Ausbeuten an cyclischen Verbindungen führten. Alle bisher für diesen Zweck angewandten Reagenzien, wie AlCl_3 , FeCl_3 , BF_3 , SnCl_4 , H_2SO_4 , H_3F_3 , P_2O_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 übertroffen. 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. Robinson²⁾ mit Mischungen von P_2O_5 und H_3PO_4 cyclisierten, basiert die Dehydratisierung durch „PPA“ auf einer zufälligen Entdeckung durch H. R. Snyder und F. X. Werber³⁾ im Jahre 1950. Ihnen gelangen Ringschlüsse von α -Acylamino- β -arypropionsäuren in guten Ausbeuten mit POCl_3 , das schon mehrere Jahre im Laboratorium gestanden hatte. Versuche mit frischem, reinen POCl_3 verliefen ergebnislos, ebenso wie mit P_2O_5 , SOCl_2 und ZnCl_2 . Es wurde daher angenommen, daß die Cyclisierungen im ersten Falle durch ein Produkt bewirkt wurden, das bei der langsamen Hydrolyse von 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 POCl_3 Polymere der H_3PO_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. Bell⁴⁾ 82–84% P_2O_5 . Um gute Ergebnisse zu erzielen, war die Gegenwart einer Spur POCl_3 nötig. Zusatz von PCl_5 an Stelle von 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, Benzuberone 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 AlCl_3 muß zuerst das Säurechlorid dargestellt und rektifiziert werden, wobei die Ausbeuten oft nur 60–80% betragen. (Bei Verwendung von PCl_5 ist darüber hinaus das entstehende POCl_3 , das die Cyclisierung stören würde,

sorgfältig im Vacuum zu entfernen). AlCl_3 spaltet Phenoläther zum Teil. Mit „PPA“ können Säuren und auch Ester direkt cyclisiert werden; Entmethylierungen treten nicht ein.

Mischungen von konz. H_2SO_4 und konz. H_3PO_4 führen bei der Darstellung einiger Indanone zu recht guten Ausbeuten (80%), doch wurden häufig Nebenreaktionen beobachtet, wie Esterspaltungen, Keton-Kondensationen und Sulfonierungen. Mit „PPA“ sind die Ausbeuten noch höher (90–99%) und keine unerwünschten Nebenreaktionen zu befürchten.

Mit H_2F_2 wurden nur bei einigen Versuchen sehr gute Ergebnisse erzielt, während andere völlig unbefriedigend verliefen.

Bei allen älteren Methoden sind meistens sehr reine Ausgangssubstanzen zu verwenden, Zeit und Temperatur beeinflussen stark die Ausbeuten. Bei „PPA“ genügt ein mittlerer Reinheitsgrad. Entgegen den Untersuchungen anderer Autoren⁵⁾ 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 viscose hygroskopische 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. Koo⁶⁾ 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

¹⁾ PPA = polyphosphoric acid.

²⁾ J. chem. Soc. [London] 1938, 1995.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 72, 2962 [1950].

⁴⁾ Ind. Engng. Chem. 40, 1464 [1948].

⁵⁾ H. Schmid u. M. Burger, Helv. chim. Acta 35, 928 [1952].

⁶⁾ 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 cm³ H_3PO_4 ($d = 1,709$) werden allmählich 150 bis 210 g P_2O_5 unter Rühren 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 Azulenen⁷⁾ 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. 60	²⁾
3':4-Diketo-7-methoxy-1:2:3:4-tetrahydro-1:2-cyclopenteno-phenanthren	60	100	ca. 20	³⁾
Harmann	80	125	—	⁴⁾
Norharmann	80	125	36	⁵⁾
1-Methyl-iso-chinolin	120	125	—	⁶⁾
4-Brom-7-methoxy-indanon-(1)	5	90–105	76	⁷⁾
α -Tetralon	7,5	125	66	⁸⁾
Anthrachinon	40	140–150	99	⁹⁾
1,2-Benzanthrachinon	720	95	44	¹⁰⁾
α -Hydrindon	90	95	62	¹¹⁾
Benzsuberon	120	90	84	¹²⁾
3-Keto-1,2,3,7,8,9,10,10a-octahydrocyclo-hepta-naphthalen	120	100	93	¹³⁾
α -Hydrindon	120	100	93	¹⁴⁾
α -Tetralon	120	100	72	¹⁵⁾
Benzsuberon	120	100	90	¹⁶⁾
1-Methyl-2-phenyl-indol	—	100	73	¹⁷⁾
2-Phenyl-indol	—	180	76	¹⁸⁾
2,4-Diphenyl-indol	—	185	63	¹⁹⁾
3-Methyl-2-phenyl-indol	—	170	58	²⁰⁾
2-Methyl-indol	—	203	60	²¹⁾
2,3-Dimethyl-indol	—	230	68	²²⁾
3,3-Dimethyl-2-phenyl-indolenin	—	155	45	²³⁾
3-Methyl-6,8-dimethoxy-tetralon-(4)	3	165	66	²⁴⁾
2-Methyl-6,8-dimethoxy-tetralon-(4)	8	160	63	²⁵⁾
α -Hydrindon	80	70	94	²⁶⁾
α -Tetralon	40	70	93	²⁷⁾
4,5-Dimethoxy-indanon-(1) ..	20	60	99	²⁸⁾
5,6-Dimethoxy-indanon-(1) ..	25	65	90	²⁹⁾
5,6-Dimethoxy-indanon-(1) ..	70	65	71	³⁰⁾
5,6,7-Trimethoxy-indanon-(1) ..	60	60	91	³¹⁾
1,2,3-Trimethoxy-6,7-methylendioxyanthrachinon ..	360	80	93	³²⁾
2,3-Dimethoxy-benzsuberon-(5) ..	60	75	84	³³⁾

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	³⁴⁾
5,6-Dimethoxy-3-methyl-inden-2-äthylester	30	20	99,5	³⁵⁾
5,6-Dimethoxy-3-methylinden	40	20	51–58	³⁶⁾
5,6-Dimethoxy-3-phenylinden	50	60	93	³⁷⁾
4,5,6-Trimethoxy-indan-2,3-dicarbonsäureäthylester ..	10	0–5	92	³⁸⁾
4,5,6-Trimethoxy-indan-2-carbonsäureäthylester ...	Wenige Min.	10	91	³⁹⁾
2,3,6,7-Dibenz-cyclo-hepta-2,6-dien-on-(1)	120–180	170	91	⁴⁰⁾
1,2-Dimethoxy-benzsuberon ..	30	95	67	⁴¹⁾
2,3-Dimethoxy-benzsuberon ..	30	95	74	⁴²⁾
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon ..	30	95	99	⁴³⁾
2,3-Methylendioxy-benzsuberon ..	30	95	polymer	⁴⁴⁾
trans-3-Carboxy-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-tetralon-(1)	30	95	53	⁴⁵⁾
2,3,4-Trimethoxy-benzsuber-5-en-6-carbonsäure-äthylester	30	5	90	⁴⁶⁾
2,3,4-Trimethoxy-benzsuber-5-en-5,6-dicarbon-säureäthylester	Wenige Min.	5	97	⁴⁷⁾
5,6-Dimethoxy-indanon-(1) ..	60–90	95	90–95	⁴⁸⁾
5-Methoxy-indanon-(1)	30	60	85–91	⁴⁹⁾
6-Methoxy-indanon-(1)	50	60	87	⁵⁰⁾
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon-(5)	40	100	91,2	⁵¹⁾
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon-(5)	20	100	79	⁵²⁾
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon-(5)-essigsäure-(6) (aus dem Anhydrid)	11	100	60	⁵³⁾
2,3,4-Trimethoxy-benzsuberon-(5)-essigsäure-(6) (aus der Säure)	11	100	98	⁵⁴⁾
2,5-Diphenyl-furan	90	130–150	95	⁵⁵⁾
2,5-Bis-(p-bromphenyl)-furan ..	—	130–150	91	⁵⁶⁾
2,5-Bis-(p-chlorphenyl)-furan ..	—	130–150	97	⁵⁷⁾
2,5-Bis-(p-tolyl)-furan	—	130–150	61	⁵⁸⁾
2,5-Bis-(p-bromphenyl)-3,4-dibrom-furan	—	130–150	43	⁵⁹⁾
1,3-Diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-isobenzfuran	30	130–150	62	⁶⁰⁾
3,4-Benzo-2-oxy-9-oxo-fluoren ..	120	80	90	⁶¹⁾

Eingeg. am 29. März 1954 [A 579]

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