

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

70. Jahrgang · Nr. 1 · Seite 1–36 · 7. Januar 1958

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Synthese von Di- und Tricarbonsäuren aromatischer Ringsysteme durch Verschiebung von Carboxyl-Gruppen

Von Dr. B. RAECKE, Düsseldorf

Aus dem Forschungslaboratorium der Firma Henkel & Cie. G. m. b. H.

Nach einem Plenarvortrag auf der GDCh-Hauptversammlung in Berlin am 5. Oktober 1957

Kaliumphthalat läßt sich bei 400 °C in inerter Atmosphäre zu Kaliumterephthalat umlagern. Kaliumbenzoat geht bei etwa gleichen Temperaturen in Kaliumterephthalat und Benzol über. Ähnliche Umlagerungen bzw. Disproportionierungen zeigen auch die Kaliumsalze anderer Mono- und Dicarbonsäuren von aromatischen Ringsystemen bzw. heterocyclischen Ringsystemen mit aromatischer Struktur. Bei diesen Reaktionen werden auch Tricarbonsäuren gebildet. Es wird der Einfluß verschiedener Faktoren, wie Ersatz des Kaliums durch andere Alkali- und Erdalkalimetalle sowie die Wirkung von Katalysatoren auf die Reaktionen dargelegt.

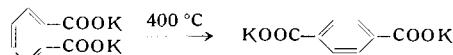
Im Jahre 1873 beobachtete von Richter, daß beim Schmelzen von Kaliumbenzoat mit Natriumformiat die Salze der Isophthalsäure und der Terephthalsäure in geringer Menge entstehen¹⁾. Auch Wislicenus veröffentlichte 1873 eine Notiz, derzufolge beim Erhitzen von benzoësäurem Natrium bis zur Verkohlung sich aus dem Rückstand kleine Mengen Terephthalsäure neben Isophthalsäure isolieren lassen²⁾. Diese Versuche wurden später von Schrader und Wolter bestätigt³⁾. Verschiebungen von Carboxyl-Gruppen in aromatischen Ringen, die durch Hydroxyl-Gruppen substituiert sind, wurden erstmals von Kolbe beobachtet, der durch Erhitzen des neutralen Kaliumsalicylats auf 220 °C das basische Kaliumsalz der 4-Oxybenzoësäure gewann⁴⁾.

Umlagerung von Kaliumphthalat

Wegen der Bedeutung der Terephthalsäure für die Herstellung von Polyesterfasern beschäftigte uns vor mehreren Jahren das Problem der Verwendung von o-Phthalsäure als Ausgangsstoff zur Herstellung der Terephthalsäure. Hierbei tauchte der Gedanke auf, die Salze der o-Phthalsäure durch Erhitzen zu den entsprechenden Salzen der Terephthalsäure zu isomerisieren.

Dem standen zunächst einige Bedenken entgegen. Da man Benzoësäure aus Phthalsäure durch Decarboxylieren der Salze in Gegenwart von Wasser gewinnt, erschien es fraglich, ob die Salze der Phthalsäure ohne Zersetzung auf höhere Temperaturen gebracht werden könnten. Auch sind die Verbrennungswärmen der Phthalsäuren sehr ähnlich, so daß erhebliche Zweifel daran bestanden, ob überhaupt ein für die Umwandlung genügendes Energiegefälle verfügbar sei. Schließlich soll eine Carboxyl-Gruppe als Substituent zweiter Ordnung am Benzol-Kern weitere Substituenten in die m- aber nicht in die p-Stellung dirigieren. Einige orientierende Versuche zeigten jedoch, daß diese

Bedenken nicht berechtigt waren. Durch Erhitzen des Dikaliumsalzes der Phthalsäure auf 350 °C gelang es erstmalig, das Dikaliumsalz der Terephthalsäure zu erhalten⁵⁾.



Nach diesen ersten positiven Ergebnissen gingen wir daran, die Reaktion systematisch zu untersuchen.

Temperatureinfluß

Es ergibt sich zunächst die Frage nach dem Einfluß der Temperatur. Bei 350 °C geht die Umlagerung nur langsam vor sich. Der erste entscheidende Versuch war glücklicherweise über sechs Stunden ausgedehnt worden und ergab pro Stunde etwa 1 % Terephthalsäure. Es zeigte sich, daß die günstigste Reaktionstemperatur bei 400 °—420 °C liegt. Oberhalb 450 °C stellen sich in größerem Maße Verkohlungen und sonstige Zerstörungen ein.

Die Reaktion ist schwach exotherm.

Das Kaliumphthalat schmilzt bei etwa 380 °C. Kaliumterephthalat ist bei diesen Temperaturen noch nicht geschmolzen. Das Reaktionsgut backt daher leicht zusammen und klebt an den Apparateteilen. Deswegen verwendet man zweckmäßig Apparaturen mit mehreren Rührern oder Schnecken, die sich gegenseitig reinigen und außerdem die Gefäßwände abstreifen. Man kann auch das Reaktionsgut in der Apparatur ständig vermahlen, so daß etwa zusammengebackene Teile wieder zerkleinert werden und das Endprodukt in Form eines Pulvers anfällt⁶⁾.

Wird z. B. das Kaliumphthalat in große Behälter gepackt und werden diese auf die Reaktionstemperatur erhitzt, so erhält man große kompakte Brocken. Erhitzt man das Ausgangsmaterial in dünner Schicht⁷⁾, so läßt sich eine besonders exakte Temperaturführung erreichen und das Endprodukt bei der Aufarbeitung leichter zerkleinern. Vom Reagenzglas bis zu kontinuierlichen Apparaturen wurden fast alle möglichen Systeme erprobt. Für

¹⁾ von Richter, Ber. dtsc. chem. Ges. 6, 876 [1873].

²⁾ W. Wislicenus, Ber. dtsc. chem. Ges. 6, 1395 [1873].

³⁾ H. Schrader u. H. Wolter, Gesammelte Abh. Kenntn. Kohle 6, 81 [1921].

⁴⁾ H. Kolbe, J. prakt. Chem. (2) 11, 24 [1875].

⁵⁾ Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, DBP. 936036 vom 21. 11. 1952.
⁶⁾ Henkel & Cie., Erf. B. Blaser u. H. Schirp, DBP. 954058 vom 6. 3. 1953.

⁷⁾ Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, DBP. 954057 vom 4. 3. 1953.

Laboratoriumszwecke genügt ein einfacher, heizbarer Eisenzylinder. Die Ausbeuten sind zwar nicht so gut wie bei Verwendung eines Autoklaven, aber man kann sich in kurzer Zeit die gewünschten Mengen Terephthalsäure herstellen.

Schutzgas

Mit Rücksicht darauf, daß Sauerstoff bei den benutzten Temperaturen oxydierend wirkt, muß die Luft durch ein Schutzgas ausgeschaltet werden. Besonders Kohlendioxyd hat sich bewährt, jedoch kann man auch andere Gase, wie Stickstoff, Edelgase oder inerte organische Verbindungen, z. B. Kohlenwasserstoffe (Methan) verwenden.

Wasser

Auch die Anwesenheit von Wasser muß vermieden werden. Verbindungen mit aktivem Wasserstoff, besonders auch Säuren, Alkalien, Alkohole u. dgl. begünstigen die Abspaltung von Carboxyl-Gruppen. Darauf beruht ja die Herstellung von Benzoësäure aus Phthalsäure. Es ist daher darauf zu achten, daß bei der Herstellung des Kaliumphthalats die Phthalsäure genau neutralisiert wird. Man kann zwar auch vom sauren Kaliumphthalat ausgehen, aber dann wird ein Teil der Carboxyl-Gruppen abgespalten. Man verwendet daher das neutrale Dikaliumphthalat in gut getrocknetem Zustand. Für Versuche in technischem Maßstab wurde Dikaliumphthalat durch Zerstäubungstrocknung gewonnen.

Druck

Auch der Druck ist für die Phthalat-Umlagerung nicht unwesentlich. Die besten Ausbeuten wurden bei erhöhtem Druck erhalten. Es genügt bereits ein verhältnismäßig geringer Überdruck von etwa 10 atm. Die Umlagerung gelingt jedoch auch bei Normaldruck, ja sogar im Vakuum mit guter Ausbeute, allerdings nur bei Anwesenheit der noch zu besprechenden Katalysatoren.

Man braucht als Ausgangsmaterial nicht einmal fertig gebildetes Kaliumphthalat zu verwenden. Man kann z. B. an Stelle des Kaliumphthalats äquimolare Gemische aus Phthalsäureanhydrid und wasserfreiem Kaliumcarbonat verwenden⁸⁾. Gerade dann, wenn man in einem Autoklaven arbeitet, erhält man so zusätzliche Mengen Kohlendioxyd, die für die Erhöhung der Ausbeute günstig sind.

Katalysatoren

Es ergab sich nun die Frage, ob es durch Verwendung von Katalysatoren möglich sein würde, die Reaktion zu verbessern. Besonders interessierte uns dabei die Steigerung der Ausbeute über die bisher bestenfalls erhaltenen 75% hinaus. Systematisch wurde eine große Anzahl von Metallen und Metallverbindungen geprüft. Hierbei ergab sich, daß insbesondere die Metalle der zweiten Nebengruppe des Periodensystems die Umlagerung günstig beeinflussen.

Beste Ergebnisse wurden mit Cadmium⁹⁾ und Zink¹⁰⁾ und den Verbindungen dieser Metalle, z. B. mit ihren Oxyden oder Salzen, erhalten. Geeignete Salze sind u. a. die Halogenide und die Salze mit organischen Säuren, z. B. die Phthalate. Die Wirkung der Katalysatoren zeigt sich in einer Beschleunigung der Reaktion; diese bewirkt wiederum ein Zurücktreten von Nebenreaktionen, z. B. von Decarboxylierungen, so daß sich eine deutliche Steigerung der Ausbeute ergibt. Wir haben z. B. mit Cadmium-Kata-

⁸⁾ Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, DBP. 949738 vom 5. 1. 1953.

⁹⁾ Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, B. Blaser, W. Stein u. H. Schirp, DBP. 945627 vom 13. 1. 1954.

¹⁰⁾ Henkel & Cie., dieselben, DBP. 958196 vom 23. 8. 1954.

lysatoren, selbst beim Arbeiten in größerem Maßstab, Ausbeuten von rd. 95% der Theorie erhalten; der erforderliche CO₂-Druck betrug dabei ca. 20 atm.

Die Katalysatorkonzentration stellt kein kritisches Problem dar. Gute Ergebnisse erhält man bei Zusätzen von etwa 3–5%, je nach Art der Untermischung unter das Ausgangsmaterial und der jeweils verwendeten Cadmium- oder Zink-Verbindung. Auch in diesem Punkt hat man eine beträchtliche Variationsmöglichkeit.

Die Katalysatoren, die sich von Zink und Cadmium ableiten, werden während der Reaktion in mehr oder weniger großem Maße zu Metall reduziert. Da Zink oder Cadmium als Metalle katalytisch wirksam sind, kann man sie auch in Pulverform anwenden oder, da Cadmium oberhalb 400 °C bereits eine merkliche Flüchtigkeit zeigt, Cadmium-Dampf während der Reaktion einblasen. Diese Befunde neben einer Reihe anderer Beobachtungen, deren Erläuterung im einzelnen zu weit führen würde, lassen vermuten, daß es sich um eine heterogene Katalyse mit gasförmigem Katalysator handelt.

Man kann dem als Ausgangsmaterial dienenden Kaliumphthalat zur Verbesserung der physikalischen Eigenschaften der Reaktionsmasse auch inerte Stoffe, wie z. B. Sand, beimengen. Auch die Verwendung hochsiedender organischer Flüssigkeiten als Verdünnungsmittel ist vorgeschlagen worden¹¹⁾.

Aufarbeitung

Zur Aufarbeitung ist es nur notwendig das Reaktionsprodukt in Wasser zu lösen, es von geringen Mengen kohlgewichtigen Verunreinigungen und vom Katalysator abzufiltrieren und die organischen Säuren durch Versetzen mit Mineralsäure auszufällen. Durch Auskochen mit Wasser erhält man etwa vorhandene andere Benzolcarbonsäuren, z. B. Benzoësäure in Lösung und die Terephthalsäure als in Wasser unlöslichen Rückstand.

Für technische Zwecke will man selbstverständlich das verhältnismäßig kostspielige Kalium in einer Form zurückgewinnen, in welcher es wieder für die Umlagerungsreaktion verwendbar ist. Auch dieses Problem ist bereits gelöst worden¹²⁾.

Labatoriumsversuch

Man füllt in ein großes Reagenzglas ein sorgfältig getrocknetes Gemisch aus 25 g Dikalium-orthophthalat und 1 g Cadmiumoxyd, erwärmt 1 h im Luftbad oder in einem Metallblock auf 410 °C und leitet gleichzeitig einen schwachen Strom von getrocknetem Kohlendioxyd ein. Nach dem Abkühlen wird das Glas zerstoßen und der Inhalt in heißem Wasser gelöst, filtriert und mit konz. Salzsäure versetzt. Man erhält etwa 11–12 g Terephthalsäure.

Ersatz des Kalium-Kations

Von der Formel für die Kaliumphthalat-Umlagerung ausgehend läßt sich sowohl das Anion wie auch das Kation variieren. Zur Änderung des kationischen Bestandteiles haben wir zunächst geprüft, ob sich das Kalium durch andere Alkalimetalle ersetzen läßt. Die Rubidium- und Cäsiumsalze lassen sich in der gleichen Weise und mit ebenso guten Ausbeuten umlagern wie die Kalium-Verbindungen. Selbstverständlich sind Rubidium und Cäsium für eine technische Verwendung zu teuer und bieten zudem gegenüber Kalium keine Vorteile. Anders ist es mit Natrium, das ja billiger als Kalium ist. Es hat sich gezeigt, daß auch

¹¹⁾ Soc. des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, Erf. I. Sorabine u. P. R. Collet, DAS 1006413 franz. Prior. v. 29. 5. u. 29. 12. 1954.

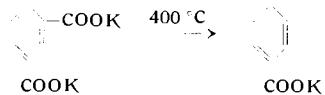
¹²⁾ BASF, Erf. W. Schenk u. H. Nienburg, DBP. 961081 vom 3. 5. 1955; BASF, Erf. W. Schenk u. G. Schiller, DBP. 960986 vom 4. 5. 1955; Henkel & Cie., Erf. H. Schütt, DBP. 959184 vom 13. 6. 1955.

das Natriumsalz die gleiche Reaktion gibt¹³). Während aber die Umlagerung des Kaliumsalzes bei etwa 400 °C glatt verläuft, muß man bei dem Natriumsalz härtere Bedingungen anwenden; es ist eine Reaktionstemperatur von etwa 450 °C notwendig. Man gelangt dadurch schon in einen Temperaturbereich, in welchem das organische Material leicht zersetzt wird. Die bei dem Kaliumsalz erwähnten Einflüsse wie Druck und Katalysatoren, wirken auch hier im gleichen Sinne. Man kann daher im Kaliumphthalat einen Teil des Kaliums ohne Verschlechterung der Ausbeute durch Natrium ersetzen¹⁴.

Mit Lithiumphthalat geht die Reaktion schlechter als mit dem Natriumsalz. Die Ausbeuten sinken bis auf wenige Prozent herab. Auch Versuche mit Salzen mehrwertiger Metalle haben bei der Terephthalsäure-Herstellung keine besonderen Ergebnisse gebracht.

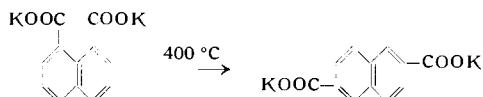
Alkalosalze anderer aromatischer Säuren

Auch die Alkalosalze der Isophthalsäure lassen sich in die Terephthalate umlagern¹⁵). Die Bedingungen dieser

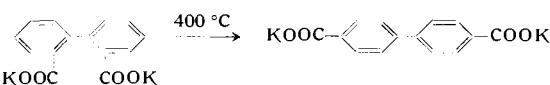


Umlagerung sind praktisch die gleichen wie bei der Umlagerung des o-Phthalats. Der Einfluß von Temperatur, Druck und Kation, ferner die Notwendigkeit der Fernhaltung von Sauerstoff und Wasser entsprechen den oben geschilderten Verhältnissen. Zu betonen ist nur die Bedeutung, die dieser Umlagerung im Zusammenhang mit der Phthalat-Umlagerung zukommt. Es ist bekannt, daß man Phthalsäure und Isophthalsäure auch durch Oxydation entsprechender Benzolkohlenwasserstoffe gewinnen kann. So lassen sich die isomeren Xylole leicht zu den Phthalsäuren oxydieren. Die Trennung der Xylole in die einzelnen reinen Isomeren aber ist recht schwierig, doch ist nach diesen neuen Ergebnissen diese Trennung für die Terephthalsäure-Herstellung überflüssig. Man oxydiert beliebige Xylo-Gemische zu den Gemischen von Orthophthalsäure, Isophthalsäure und gegebenenfalls auch Terephthalsäure. Diese Gemische führt man in die Kaliumsalze über und unterwirft sie der Umlagerungsreaktion. So erhält man unabhängig von der Zusammensetzung des Ausgangsgemisches praktisch ausschließlich Dikaliumterephthalat.

Wir dehnten die Versuche auch auf andere aromatische Ringsysteme aus. Es zeigte sich, daß in der Naphthalin-Reihe eine analoge Reaktion möglich ist. So kann man das Dikaliumsalz der Naphthalin-1,8-dicarbonsäure, der Naphthalsäure,



durch Erhitzen auf etwa 400 °C in das Kaliumsalz der Naphthalin-2,6-dicarbonsäure überführen¹⁶). Analog wandern beim Erhitzen des Kaliumsalzes der Diphenolsäure die o-ständigen Carboxyl-Gruppen in die p-Stellung:



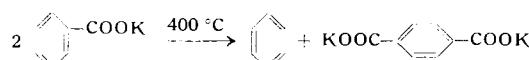
¹³) Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, DBP. 958023 vom 3. 12. 1953.
¹⁴) BASF, Erf. W. Schenk, DAS 1014982 vom 3. 1. 1956.
¹⁵) Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, DBP. 951566 vom 17. 8. 1953.
¹⁶) Henkel & Cie., Erf. B. Raecke u. H. Schirp, DBP. 932125 vom 11. 3. 1953; Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, W. Stein u. H. Schirp, DBP. 949652 vom 3. 12. 1953; Henkel & Cie., Erf. B. Raecke u. H. Schirp, DBP. 1002316 vom 19. 11. 1955.

Es wurde so die Diphenyl-dicarbonsäure-4,4' in Form ihres Kaliumsalzes erhalten¹⁷).

Diese Ausführungen zeigen, daß unter gewissen Bedingungen die Carboxylat-Gruppen in aromatischen Ringen ihren Platz wechseln. Aus den Endprodukten kann man nicht ohne weiteres feststellen, ob die Umlagerung intramolekular verlief. Wenn man die Möglichkeit einer intermolekularen Reaktion annimmt, lag es nahe, auch die Salze von Monocarbonsäuren in den Kreis der Untersuchungen einzubeziehen. Da unter gewissen Reaktionsbedingungen bei der Phthalat-Umlagerung auch Benzoat gefunden wurde, wurde besonders das Verhalten von Kaliumbenzoat untersucht.

Das Benzoat-Verfahren

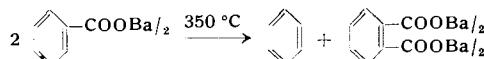
Erhitzt man Kaliumbenzoat auf etwa 400 °C in Gegenwart eines Schutzgases, besonders Kohlendioxyd, so wird Kaliumterephthalat



gebildet¹⁸). Daneben entsteht Benzol im gleichen Maße, in dem Terephthalsäure gebildet wird. Demnach sollte die Reaktion in einer Art Disproportionierung der Kaliumbenzoat-Molekeln bestehen, wobei zwei Moleküle Kaliumbenzoat je eine Molekül Terephthalat und eine Molekül Benzol ergeben. Wir haben den Einfluß der bei der Phthalat-Umlagerung beschriebenen Einflüsse untersucht und fanden, daß diese sich auch hier in gleichem Sinne auswirken¹⁹). Bei optimalen Bedingungen bezüglich Druck, Zeit und Katalysator kann man die Reaktion so führen, daß sie nahezu quantitativ verläuft.

Diese Reaktion ist wie alle anderen im Wirbelschichtverfahren oder Fließbettverfahren möglich²⁰). Im übrigen können zu dieser Reaktion die gleichen Apparaturen, die bei der Phthalat-Umlagerung genannt wurden, benutzt werden. Sie müssen lediglich durch Vorrichtungen ergänzt werden, welche eine Gewinnung des gebildeten Benzols ermöglichen. Technisch ist dieses Benzoat-Verfahren deswegen bedeutsam, weil man Benzoësäure leicht durch Oxydation von Toluol, das reichlich zur Verfügung steht, erhalten kann.

Ein überraschender Befund ergab sich, als wir Erdalkalisalze der Benzoësäure auf etwa 350–400 °C erhitzten. Aus den Strontium- und Bariumsalzen wurden nämlich im wesentlichen die entsprechenden Salze der o-Phthalsäure in guter Ausbeute erhalten. Calciumbenzoat liefert bei geringer Gesamtausbeute ein Gemisch von o-, Iso- und Terephthalat. Als zweites Hauptprodukt entstand wiederum Benzol, so daß man auch hier eine Disproportionierung des Erdalkalibenzoats zu einem Mol Phthalat und einem Mol Benzol



annehmen kann²¹).

Der am Kaliumbenzoat erläuterte intermolekulare Übergang von Carboxylat-Gruppen besitzt aber noch weitere interessante Anwendungsbereiche. Er läßt sich, wie

¹⁷) Henkel & Cie., Erf. B. Raecke u. H. Schirp, DBP. 953071 vom 12. 4. 1954.

¹⁸) Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, DBP. 958920 vom 5. 12. 1952.

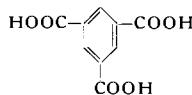
¹⁹) Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, W. Stein u. H. Schirp, DBP. 965399 u. DBP. 966335 vom 3. 12. 1953 u. 16. 11. 1955.

²⁰) BASF, Erf. W. Schenk, Belg. P. 554215 D. Prior. v. 17. 1. 1956.

²¹) Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, B. Blaser u. H. Schirp, Oe. P.-Anm. A 1848–57 D. Prior. v. 26. 5. 1956.

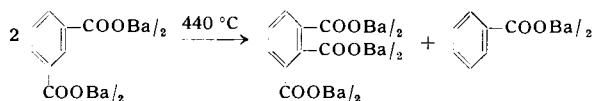
die Phthalat-Umlagerung, auf andere aromatische Carbonsäuren übertragen. So konnten wir durch Erhitzen der Kaliumsalze der α - oder β -Naphthoësäure neben Naphthalin das Kaliumsalz der Naphthalin-2,6-dicarbonsäure erhalten²²⁾, welches auch bei der Umlagerung des Kaliumsalzes der Naphthalin-1,8-dicarbonsäure entsteht.

Auch Salze von Dicarbonsäuren sind dieser Disproportionierungsreaktion zugänglich. Bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische der Phthalat-Umlagerung wurde manchmal als Nebenprodukt in kleineren Mengen Trimesinsäure erhalten.



Wir versuchten, die Ausbeute an Trimesinsäure zu steigern und haben schließlich erreicht, daß bei Verwendung von Stoffen mit großer Oberfläche mehr Trimesinsäure im Reaktionsprodukt gefunden wird. Als solche feinverteilte Stoffe wählten wir z. B. Kieselsäure oder Nickelpulver²³⁾. Der überwiegende Teil des Phthalats wird jedoch auch hierbei zum Terephthalat isomerisiert.

Analog verläuft vermutlich bei 440 °C die Disproportionierung des Bariumphthalats und des Barium-isophthalats. Als faßbares Reaktionsprodukt erhält man hier das Bariumsalz der Hemimellithsäure²¹⁾, während das Bariumsalz der Benzoësäure, das gleichfalls entstehen sollte, infolge Weiterreaktion oder Zersetzung nicht isoliert werden konnte.



Auch bei diesen Disproportionierungsreaktionen wirken sich die bei der Phthalat-Umlagerung maßgeblichen Einflüsse (Abwesenheit von Wasser, Art des Schutzgases, des Druckes und des Katalysators) im gleichen Sinne und in ungefähr gleicher Weise wie dort aus.

Es tauchte nun der Gedanke auf, als Lieferanten für die Carboxyl-Gruppen aromatische Carbonsäuren mit mehr als zwei Carboxyl-Gruppen zu verwenden. Polycarbonsäuren des Benzols sind durch Oxydation entsprechender Benzolkohlenwasserstoffe oder auch durch Oxydation von Kohle verhältnismäßig leicht zugänglich. Ohne Schwierigkeiten ist es möglich, Carboxyl-Gruppen von derartigen Polycarbonsäuren auf die Benzoësäure zu übertragen und Terephthsäure zu erhalten, wenn man Gemische der Kaliumsalze von Benzoësäure und Polycarbonsäuren unter den Bedingungen der Phthalat-Umlagerung erhitzt. Geht man von Reaktionsgemischen aus, welche im Durchschnitt auf einen aromatischen Ring zwei Carboxyl-Gruppen enthalten, so ist es möglich, sogar recht gute Ausbeuten an Terephthsäure zu erzielen. Enthalten die Gemische mehr als zwei Carboxyl-Gruppen auf einen Benzol-Ring, so enthält das Reaktionsprodukt gewisse Anteile an Trimesinsäure, wobei allerdings die Terephthsäure das Hauptprodukt bildet²⁴⁾. Auch ohne zusätzliches Benzoat kann man Terephthsäure erhalten, wenn man die Kaliumsalze von Benzolcarbonsäuren, die wenigstens drei Carboxyl-Gruppen enthalten, auf etwa 400 °C erhitzt²⁵⁾.

²²⁾ Henkel & Cie., Erf. B. Raecke u. H. Schirp, DBP. 953072 vom 15. 1. 1955.

²³⁾ Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, B. Blaser, W. Stein u. H. Schirp, Belg. P. 550468 vom 8. 12. 1955.

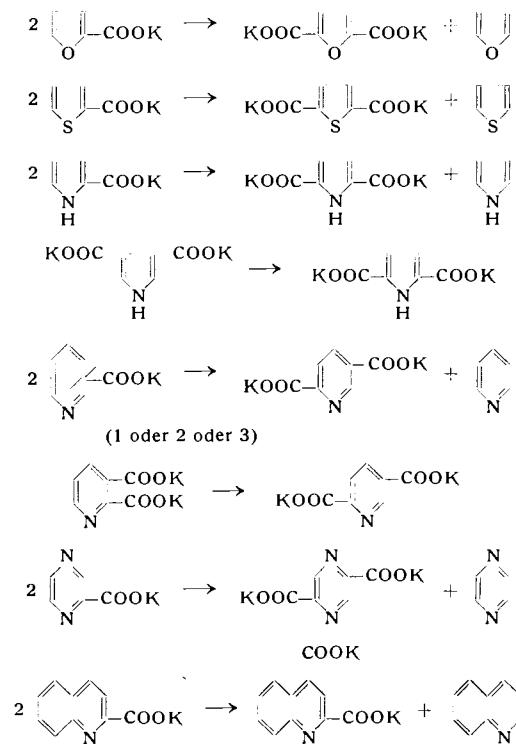
²⁴⁾ Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, B. Blaser, H. Schirp, W. Stein u. H. Schütt, Belg. P. 546833 vom 7. 4. 1956.

²⁵⁾ BASF, Erf. W. Schenk, DBP. 1003711 vom 6. 10. 1954.

Versuche an Heterocyclen

Die allgemeine Anwendbarkeit dieser Reaktion ließ uns noch einen Schritt weitergehen. Wir übertrugen die bei der Terephthsäure-Synthese gewonnenen Erkenntnisse auch auf andere Ringsysteme, vor allem auf solche heterocyclischen Ringe, welchen man auf Grund ihres chemischen Verhaltens schon immer einen aromatischen Charakter zugeschrieben hat. Wir untersuchten Salze von Mono- und Dicarbonsäuren des Furans, Thiophens, Pyrrols, Pyridins, Pyrazins und Chinolins. Auch hier wurde gefunden, daß diese Salze zum Teil sogar unter milderden Bedingungen umgelagert bzw. disproportioniert werden können als die Salze von isocyclischen aromatischen Carbonsäuren²⁶⁾.

Sind eine Anzahl von heterocyclischen Dicarbonsäuren leicht zugänglich geworden, welche man bisher durch Oxydation der alkylsubstituierten Heterocyclen nur mit mäßigen Ausbeuten erhalten konnte. Bemerkenswert ist, daß sich in manchen Fällen neben den Dicarbonsäuren auch Tricarbonsäuren in größerer Menge bilden. Die Arbeiten wurden wie oben beschrieben ausgeführt, im allgemeinen mit den Kaliumsalzen in einem Autoklaven unter Kohlendioxyd-Druck. Das Formelschema zeigt einige der bisher untersuchten Reaktionen.



Um die theoretische Deutung der Reaktionen sind manche Überlegungen angestellt worden. Was veranlaßt die Wanderung der Carboxyl-Gruppen, welcher chemische Mechanismus liegt zu Grunde, welche Rolle spielen die Katalysatoren und warum wirken gerade Cadmium und Zink so gut? Eine exakte Antwort ist bisher nicht möglich gewesen, da wir uns zunächst um die experimentelle und technische Durcharbeitung des Gebietes bemüht haben. Die Vielfalt der Reaktionsmöglichkeiten schon erschwert die Ableitung einer Theorie, welche die Umsetzungen erklärt. Auch der Einfluß der Kationen und der unterschiedlichen Umlagerungstemperaturen ist schwer zu deuten. Fest steht, daß bei bestimmten Reaktionen auch nach langen Reaktionszeiten keine Gleichgewichtsgemische vorliegen, die von beiden Seiten aus erreicht werden können. Man kann zwar durch bestimmte Katalysatoren oder die Wahl der Temperatur erreichen, daß sich neben der Terephthsäure andere Carbonsäuren, wie z. B. die Trimesinsäure, bilden. Es ist uns jedoch bisher nicht gelungen, Dikaliumterephthalat in Dikalium-orthophthalat umzuwandeln. Es kann gegenwärtig

²⁶⁾ Henkel & Cie., Erf. B. Raecke, B. Blaser, W. Stein, H. Schirp u. H. Schütt, Belg. P. 550290 D. Prior. v. 4. 11. 1955.

nicht gesagt werden, ob dies auf chemische Ursachen zurückzuführen ist, oder ob auch physikalische Gründe, wie z. B. Auskristallisieren von Stoffen aus der Reaktionsschmelze, bewirken, daß reversible Gleichgewichte nicht gefunden wurden.

Die katalytische Wirksamkeit von Cadmium und Zink kann man vielleicht damit in Verbindung bringen, daß bei anderen Reaktionen, z. B. bei der Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren, Cadmium bei der Auflockerung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung als besonders wirksam erkannt ist.

Die Firma Henkel & Cie. G. m. b. H. hat ein Abkommen mit der BASF, mit der Hercules Powder und mit der Imperial Chemical Industries Ltd. geschlossen. Während der Arbeiten zur technischen Entwicklung der Reaktionen wurden auch in diesen Firmen mancherlei wissenschaft-

liche Erkenntnisse gefunden, die hier, ebenso wie die Arbeiten des wissenschaftlichen Laboratoriums der Firma Henkel & Cie., mit verwendet wurden.

Der Verfasser dankt allen, die an den Arbeiten beteiligt waren. Es sind dieses in erster Linie Prof. Dr. Blaser mit seinen Mitarbeitern Dr. Stein, Dr. Schirp und Dr. Schütt. Nicht unerwähnt seien die Beiträge von Dr. Schenk. Das Gedanken des Verfassers gilt auch seinem verstorbenen Mitarbeiter, Herrn Drevers. Sein Dank gebührt aber auch den zahlreichen nicht genannten Mitarbeitern in den wissenschaftlichen Laboratorien der erwähnten Firmen.

Eingegangen am 21. Oktober 1957 [A 839]

Pyridazine in der Arzneimittelsynthese

Von Dr. J. DRUEY¹⁾

Aus den Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung

Neuere, zum Teil unpublizierte Untersuchungen in der Pyridazin-Reihe werden im Hinblick auf neue wirksame Heilmittel beschrieben. Die verwendeten chemischen Methoden werden zusammengestellt und neue chemische Befunde eingehend gewürdigt.

- I. Einleitung
- II. Synthese der Pyridazine
 - a) Allgemeines
 - b) Schmidt-Synthese
- III. Maleinsäurehydrazid als Ausgangsbasis
 - a) Methylierung und Umlagerungen
 - b) 3,6-Dichlor-pyridazin als Ausgangsprodukt
- IV. Chlor-maleinsäurehydrazid als Ausgangsbasis
 - a) Allgemeines zu Polychlor-pyridazinen
 - b) 4-Hydroxy-pyridazine
 - c) Piperazo[2,3-c]pyridazine

- d) 1,2-Diaza-phenothiazine
- V. 1-Phenyl-pyridazone-(6)
 - a) Pyrazolone und Pyridazone-(6)
 - b) 1-Phenyl-3-dimethylamino-pyridazon-(6)
 - c) Chlorierte 1-Phenyl-pyridazone-(6)
 - d) 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-dion-(3,6)-Derivate
- VI. Verwendung der Schmidt-Synthese
 - a) Reaktionen mit 1,3,4-Trimethyl-5-cyano-pyridazon-(6)
 - b) 5-Amino-pyridazone-(6)
 - c) Purin-Analoga

I. Einleitung

Die Pyridazine zu bearbeiten bewog uns die nahe Verwandtschaft dieses Ringsystems mit den als Bausteinen in der Natur außerordentlich wichtigen Pyrimidinen. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit zwischen Pyrazolen und Pyridazinen schien es außerdem reizvoll zu untersuchen, ob bei den Phenyl-pyridazonen ähnliche analgetische und antipyretische Effekte gefunden werden könnten wie bei den Phenyl-pyrazolonen Antipyrin und Pyramidon.

Den Pyridazinen ist man bisher in der Natur nicht begegnet. Dies mag eine Erklärung für die im Vergleich zu den Pyrimidinen sehr spärliche chemische Bearbeitung sein.

Um dem Titel „Pyridazine in der Arzneimittelsynthese“ gerecht zu werden, sind im folgenden Name und Formel von Verbindungen mit biologischem oder pharmakologischem Interesse durch Kursivschrift hervorgehoben.

Die Arbeiten, über die berichtet wird, sind großenteils von meinen Mitarbeitern Dr. K. Eichenberger, Dr. A. Hüni, Dr. Kd. Meier, Dr. B. H. Ringier, Dr. P. Schmidt und Dr. A. Staehelin ausgeführt worden, was ich dankbar vermerken möchte.

II. Synthese der Pyridazine

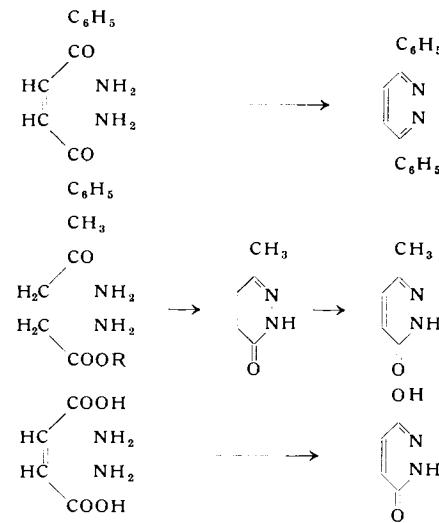
a) Allgemeines

Ein weiterer Grund für die relativ geringe Beachtung, welche die Pyridazine bisher gefunden haben, mag in der Beschränkung der Zahl von Aufbaumöglichkeiten liegen. Wenn wir von den Methoden absehen, welche von Verbin-

dungen mit schon vorgebildetem Pyridazin-Ring ausgehen — z. B. Gewinnung der Pyridazin-carbonsäuren aus Phthalazinen durch Oxydation —, so gab es eigentlich bis jetzt nur ein Syntheseprinzip.

Es besteht in der Verknüpfung einer 4-C-Kette mit Hydrazin oder einem Hydrazin-Derivat.

Das 4-C-Teilstück kann allerdings sehr verschieden sein. Als Ausgangsprodukte dienen z. B. γ -Dioxo-Verbindungen³⁾, γ -Oxocarbonsäuren³⁾ oder 1,4-Dicarbonsäuren³⁾.



²⁾ Nach einem Vortrag vor der Basler Chemischen Gesellschaft anlässlich der gemeinsamen Tagung mit der Französischen Chemischen Gesellschaft, Sektionen Straßburg, Mühlhausen und Nancy, am 25. Mai 1957. Dr. K. Eichenberger danke ich für die Umarbeitung des Manuskriptes zum Druck.

³⁾ Vgl. dazu die Monographie über Pyridazine von Th. L. Jacobs in Elderfield: Heterocyclic Compounds, Bd. 6, S. 101, New York, John Wiley & Sons, Inc., 1957.