

Über die Michaelis-Arbuzov-Reaktion perhalogener Pyridine

Winfried Boenigk¹⁾ und Gerhard Hägele*

Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie I der Universität Düsseldorf,
Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

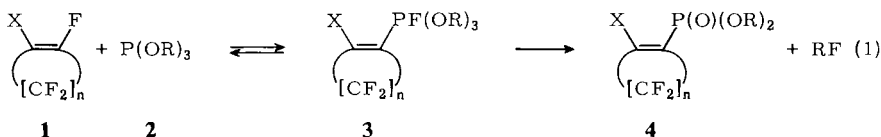
Eingegangen am 11. November 1982

Durch Umsetzung von Pentafluorpyridin (**8**) und Pentachlorpyridin (**15**) mit Trialkylphosphit **2** werden 2,3,5,6-Tetrahalogen-4-pyridylphosphonsäure-dialkylester (**9** und **16**) erhalten. Bildung und Zerfallsreaktionen der relativ stabilen Phosphoranzwischenstufe $C_5F_4NPF(OEt)_3$ (**10**) werden beschrieben. ¹⁹F- und ³¹P-NMR-Daten werden mitgeteilt.

Michaelis-Arbuzov-Reaction of Perhalogenated Pyridines

Reactions of pentafluoropyridine (**8**) and pentachloropyridine (**15**) with trialkylphosphite **2** led to dialkyl 2,3,5,6-tetrahalo-4-pyridylphosphonate (**9** and **16**, resp.). Formation and decay of an intermediate phosphorane $C_5F_4NPF(OEt)_3$ (**10**) are discussed. ¹⁹F and ³¹P NMR data are reported.

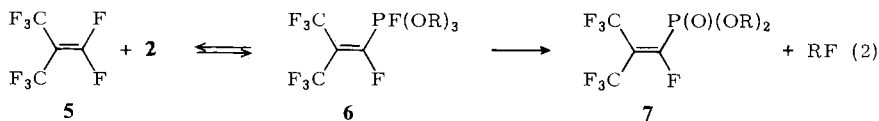
Seit geraumer Zeit untersuchen wir das Verhalten polyhalogener Cycloalkane²⁾, Cycloalkene³⁾ und Olefine⁴⁾ unter den Bedingungen der Michaelis-Arbuzov-Reaktion. Setzt man halogenierte Cycloalkene mit Trialkylphosphiten um (**1**), so beobachtet man die Bildung stabiler Phosphoranzwischenstufen auf dem Wege zu den gewünschten perhalogencycloalkenylsubstituierten Phosphonsäure-dialkylestern.



X = F, Cl, Br, I; n = 2, 3, 4; R = Me, Et, iPr

Hierbei nimmt die Stabilität der Phosphorane **3** mit wachsender Größe des Cycloalkensystems und des Alkylrestes zu.

Bei Perfluorethylenderivaten $(CF_3)_nF_2 - nC = CF_2$ (n = 0, 1, 2) nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit mit wachsendem Verzweigungsgrad zu. Für Perfluorisobutylen (**5**) beobachten wir wiederum Phosphorane⁵⁾ als Zwischenstufe (**2**).

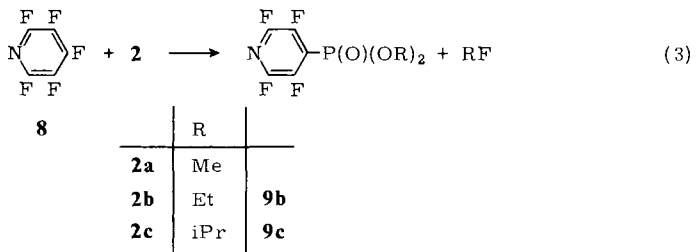


R = Me, Et, iPr

In diesem Zusammenhang suchten wir für unsere kernresonanzspektroskopischen Arbeiten an Phosphoranen und Phosphonsäureestern weitere stabilisierende Liganden. Daher wandten wir unser Interesse der noch nicht oder nur wenig untersuchten Stoffklasse perhalogener Benzole (C_6F_6 , C_6Cl_6 und C_6F_5Br) sowie den perhalogenierten Pyridinen zu. Es zeigte sich aber, daß C_6F_6 , C_6Cl_6 und C_6F_5Br selbst unter UV-Einstrahlung keine Reaktion im Sinne einer Michaelis-Arbuzov-Phosphonylierung eingehen. Lediglich Pentafluoriodbenzol bildet mit Triethylphosphit (**2b**) unter UV in direkter Reaktion Pentafluorphenylphosphonsäure-diethylester mit 32% Ausbeute⁶. Phosphorane wurden hier nicht beobachtet.

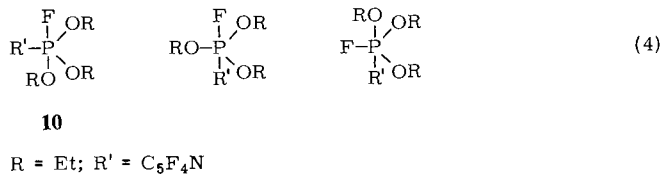
Reaktion von Pentafluorpyridin mit Trialkylphosphit

Im Rahmen einer lediglich GC/NMR-gestützten Untersuchung über die Michaelis-Arbuzov-Reaktion von C_6F_5X ($X = H, CF_3, NO_2$) wurde erstmals von *Markovskii* et al.⁷ über entsprechende Umsetzungen des Pentafluorpyridins (**8**) berichtet. Definierte Produkte wurden im verwendeten Autoklavenverfahren nicht isoliert. Wir beschreiben hier unsere Umsetzungen von **8** mit **2**, die in praktikablen Verfahren und in guten Ausbeuten zu 2,3,5,6-Tetrafluor-4-pyridylphosphonsäure-dialkylestern **9** führen (3).



Erwärmt man **8** wegen der Auto-Arbuzov-Nebenreaktion mit einem Überschuß Triethylphosphit (**2b**), so beobachtet man bei Temperaturen über 60°C die Bildung des Triethoxyfluor(2,3,5,6-tetrafluor-4-pyridyl)phosphorans (**10**). Das relativ stabile **10** kann mehrere Tage lang in der Reaktionslösung nachgewiesen werden. Im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR findet man bei Raumtemperatur ein breites Dublett mit $^1J_{\text{PF}} = -810$ Hz.

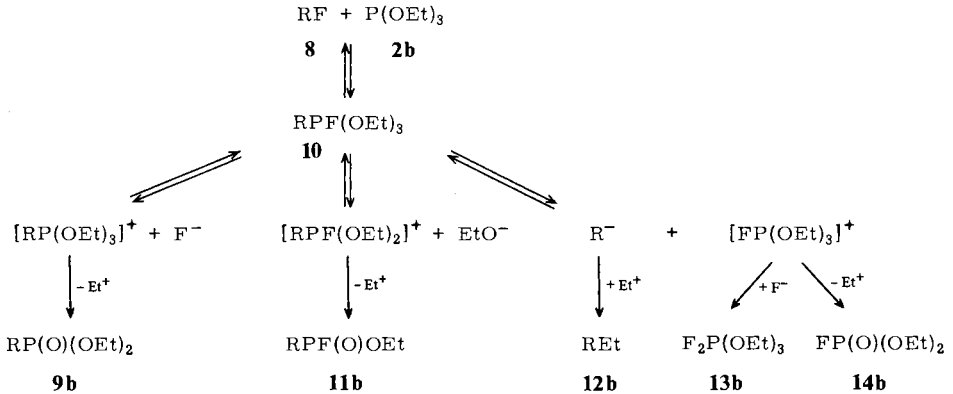
Schon geringfügiges Erwärmen beschleunigt die Pseudorotation der Formen (4), so daß eine Abnahme der Bandenbreite Feinstrukturen durch $^3J_{\text{PF}}$ und $^4J_{\text{PF}}$ erkennen läßt. Ferner nimmt $^1J_{\text{PF}}$ ab: $^1J_{\text{PF}}(60^\circ\text{C}) = -790$ Hz.



Auch die chemische Verschiebung ändert sich mit der Temperatur: $\delta_{\text{P}}(30^\circ\text{C}) = -64.6$; $\delta_{\text{P}}(60^\circ\text{C}) = -63.6$. Erwärmen auf 90°C führt zum Zerfall des Phosphorans

10. Durch GC/MS/NMR-Methoden identifizieren wir die in Schema 1 wiedergegebenen Zerfallsprodukte **9b**, **11b**, **12b**, **13b** und **14b**.

Schema 1. Mechanismus der Reaktion von Pentafluorpyridin (**8**) mit Triethylphosphit (**2b**)
R = 2, 3, 5, 6-Tetrafluor-4-pyridyl

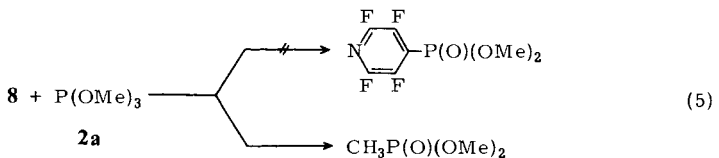


Tab. 1. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Daten der Endprodukte aus Schema 1

Verbindung	δ_p (ppm)	$^1J_{\text{PF}}$ (Hz)
$\text{NC}_5\text{F}_4\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 9b	0.6	—
$\text{NC}_5\text{F}_4\text{PF}(\text{O})\text{OEt}$ 11b	-2.8	-1050
$\text{F}_2\text{P}(\text{OEt})_3$ 13b	-75.5	-725
$\text{F}_2\text{P}(\text{OMe})_3$ 13a		Lit. ⁸⁾ -706
$\text{FP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 14b	-9.4	-971

Das Zerfallsschema geht hierbei von hypothetischen ionischen Grenzformen des Phosphorans **10** aus, die in Modellvorstellungen von *Knunyants et al.*⁹⁾ sowie *Markovskii et al.*⁷⁾ vorgeschlagen werden. Es gelingt uns erstmalig 4-Ethyl-2,3,5,6-tetrafluorpyridin (**12b**) und Triethoxydifluorphosphoran (**13b**) unter den Spaltprodukten des Phosphorans **10** nachzuweisen. Eine an die Reaktion anschließende Ethanolyse spaltet die P–F-Bindungen und erhöht so einerseits die Ausbeute am gewünschten Phosphonsäureester **9b** und zerstört andererseits die aufgeführten toxischen Nebenprodukte. Die höhere Ausbeute bestätigt die Verschiebung des Gleichgewichts der Zersetzung von **10** in Richtung **9b**.

Ein analoger Methylester **9a** ist auf diesem Wege nicht zugänglich. Man beobachtet lediglich die Auto-Arbusov-Reaktion des Trimethylphosphits (**2a**) sowie durch Redoxreaktion entstehendes 2,3,5,6-Tetrafluorpyridin.

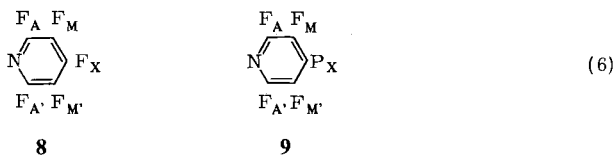


Setzt man **8** mit Triisopropylphosphit (**2c**) um, bilden sich keine langlebigen Phosphorane. Hier ist der Zerfall zum Phosphonsäureester **9c** klar bevorzugt. Wir finden den 2,3,5,6-Tetrafluor-4-pyridylphosphonsäure-diisopropylester (**9c**) mit 90% Ausbeute.

Der Versuch, mit der Michaelis-Arbuzov-Reaktion Oligophosphonsäureester des Typs $C_5F_5 - nN[P(O)(OR)_2]_n$ mit $n > 1$ und $R = Me, Et, iPr$ darzustellen, scheiterte.

^{19}F -NMR-spektroskopische Charakterisierung der 2,3,5,6-Tetrafluor-4-pyridylphosphonsäure-dialkylester **9b** und **9c**

Da long-range-Kopplungen des Typs J_{FH} bei **9b** und **9c** nicht aufgelöst werden, läßt sich das 84.67-MHz- ^{19}F -Spektrum in guter Näherung als $[AM]_2X$ -Fall interpretieren. Hiermit ist auch die Position der Phosphonatgruppe in 4-Stellung des Pyridinsystems nachgewiesen. Wir stellen vergleichende Betrachtungen zwischen **8** und **9** unter Verwendung der folgenden Notation (6) an.



Wie aus Abb. 1 und 2 zu ersehen ist, erübrigt sich eine iterative Behandlung als $[AB]_2X$ -Fall. Die Daten der Analyse sind in Tab. 2. wiedergegeben.

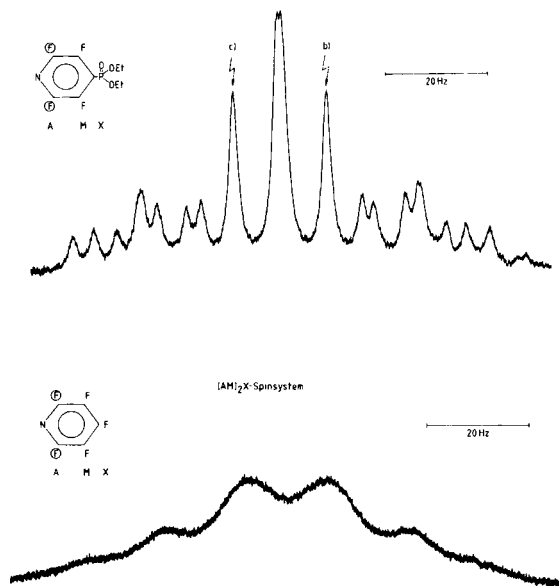
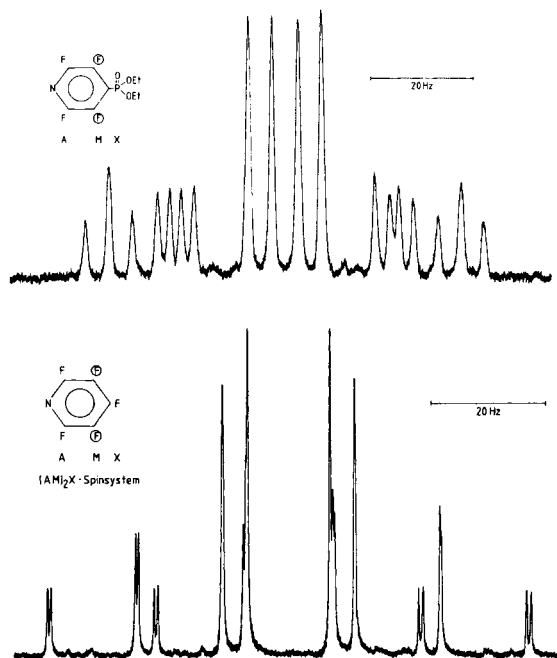


Abb. 1. A-Teil der ^{19}F -NMR-Spektren von **9b** (oben) und **8** (unten). b) und c) kennzeichnen die Einstrahlungen im NOE-Experiment (vgl. Abb. 3)

Abb. 2. M-Teil der ^{19}F -NMR-Spektren von **9b** (oben) und **8** (unten)Tab. 2. ^{19}F -NMR-Daten von **8** und **9**

	8 ¹⁰⁾ (5proz. in C_6H_6)	8 (30proz. in C_6D_6)	9b (30proz. in C_6D_6)	9c (30proz. in C_6D_6)
δ_{A} ^{a)}		75.45	72.93	72.73
δ_{M}		2.05	29.36	29.82
δ_{X}		29.42	—	—
J_{AM}	-20.2	-21.3	-22.1	-22.1
J_{AX}	+13.6	+13.8	+8.8	+8.8
$J_{\text{AM}'}$	+25.2	+25.7	+31.9	+31.9
$J_{\text{AA}'}$	-14.9	-15.3	-13.1	-13.1
$J_{\text{MM}'}$	+0.3	+0.6	+3.4	+3.4
J_{MX}	-18.6	-18.7	-4.5	-5.4

a) δ_{F} -Werte in ppm bezogen auf C_6F_6 .

Die Kopplungskonstanten $^3J_{\text{PF}}$ und $^4J_{\text{PF}}$ weisen sowohl in **8** als auch in **9** entgegengesetzte Vorzeichen auf. Für **8** wurden diese von *Barboiu* und *Emsley*¹⁰⁾ mittels $^{19}\text{F}\{^{19}\text{F}\}\{^{14}\text{N}\}$ -Tripelresonanz bestimmt. Bei **9** gelang uns der Nachweis schon durch $^{19}\text{F}\{^{19}\text{F}\}$ -Doppelresonanz (Abb. 3).

Hervorgehoben sei folgende Beobachtung: Einführen des +I-Substituenten –P(O)(OR)₂ in das Pyridinsystem vermindert die Quadrupolverbreiterung der N-be-

nachbarten F_A -Resonanzen. Die gefundenen Halbwertsbreiten sind in Tab. 3 wiedergegeben.

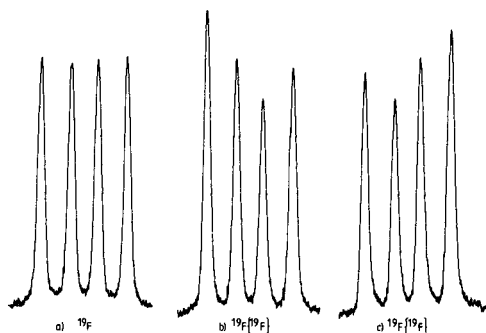


Abb. 3. Nuclear-Overhauser-Experiment von **9b**. a) Zentralbanden des M-Teils ohne Einstrahlung. b) und c) Einstrahlungen im A-Teil des Spektrums (vgl. Abb. 1)

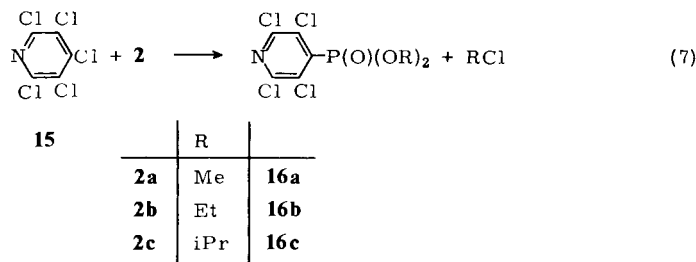
Tab. 3. Halbwertsbreiten der ^{19}F -NMR-Spektren in Hz

	8	9b	9c
A	nicht aufgelöst	1.5 – 2.0	2.0
M	0.3	1.0	1.3
X	0.2	–	–

Eine Verbreiterung der F_A - und F_M -Resonanzen beim Übergang von **9b** zu **9c** kann durch long-range- J_{FH} verursacht werden. Beachtenswert ist auch die starke Tieffeldverschiebung der F_M -Resonanzen durch Substitution von F_X durch $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$.

Reaktion von Pentachlorpyridin mit Trialkylphosphit

Setzt man Pentachlorpyridin (**15**) mit **2** um, so lassen sich analog die 2,3,5,6-Tetrachlor-4-pyridylphosphonsäure-dialkylester gewinnen (7).



Chlorphosphorane als Zwischenstufe beobachteten wir nicht. Auch eine Umsetzung von 4-Bromtetrachlorpyridin mit **2** führt zu **16**, womit *Bratt* und *Suschitzky*¹¹⁾ die 4-Stellung der Diethoxyphosphorylgruppe in **16b** beweisen konnten. Die Phosphonsäureester **16a** – **c** sind farblose kristalline Feststoffe. Bei destillativer Aufarbeitung

wird die Ausbeute durch partielle Esterpyrolyse vermindert; z. B. bei 2,3,5,6-Tetrachlor-4-pyridylphosphonsäure-diethylester (**16b**) laut $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -NMR von 90% in situ auf nur 48% effektiv. Auch bei **15** wird mit der Michaelis-Arbuzov-Reaktion keine Mehrfachsubstitution erzielt.

^{13}C -, ^{14}N - und ^{15}N -NMR-spektroskopische Betrachtungen zu **16** folgen¹²⁾.

Beim Umgang mit den Alkylestern **16** beobachten wir starke allergische Reaktionen. Die LD_{50} von **16b** beträgt jedoch nur 3200 mg/kg bei Ratten oral appliziert.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und dem *Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* für Sach- bzw. Personalmittel. Wir danken der *Fa. Henkel KGaA* für Chemikalienspenden und die Bestimmung des LD_{50} -Wertes.

Experimenteller Teil

Schmelzpunktapparat Büchi 510; Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert. – NMR: HX 90 R, Bruker Physik. – MS: Varian MAT CH 5 (Ionisierungsenergie 70 eV, Emissionsstrom 60 μA , Quellentemp. 150–200°C, Probtentemp. 100–200°C). – IR: Perkin Elmer 283. – Alle Umsetzungen wurden unter trockenem N_2 ausgeführt.

Tab. 4. 2,3,5,6-Tetrahalogen-4-pyridylphosphonsäure-dialkylester **9** und **16**

Halogen, Alkylgruppe	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Sdp. (°C/Torr)	n_{D}^{20}	δ_{P} (20proz. in CDCl_3)
9b F, Et	50		80/0.05	1.4398	0.6
9c F, iPr	90		82/0.01	1.4380	–1.9
16a Cl, Me	45 (Lit. ¹¹⁾ 39)	107 (Lit. ¹¹⁾ 109)		–	9.0
16b Cl, Et	48 (Lit. ¹¹⁾ 50)	51 (Lit. ¹¹⁾ 45)	135/0.05 (Lit. ¹³⁾ 160/1)	–	6.1
16c Cl, iPr	60	82		–	3.3
16d Cl, Pr	Lit. ¹³⁾ 43		Lit. ¹³⁾ 161 – 163/0.35	1.5404	
16e Cl, Bu	Lit. ¹³⁾ 50		Lit. ¹³⁾ 154 – 156/0.08	1.5310	

2,3,5,6-Tetrafluor-4-pyridylphosphonsäure-diethylester (**9b**): 16.9 g (0.1 mol) **8** und 33.0 g (0.2 mol) **2b** werden 24 h bei 80°C umgesetzt. Nach Zugabe von 20 ml Ethanol wird 2 h unter Rückfluß gekocht, das Ethanol abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Ausb. 14.3 g (50%) **9b**. – MS (rel. Int. %): $m/e = 287$ (12) M^+ , 259 (31) $(\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4)^+$, 239 (47) $(\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{F})^+$, 232 (98) $(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7)^+$, 214 (41) $(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O})^+$, 151 (32) $\text{C}_5\text{HF}_4\text{N}^+$, 100 (23) $\text{C}_5\text{F}_2\text{N}^+$, 81 (38) $\text{H}_2\text{O}_3\text{P}^+$, 65 (67) $\text{H}_2\text{O}_2\text{P}^+$, 47 (50) OP^+ , 45 (75) $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$, 29 (100) C_2H_5^+ , 27 (35) C_2H_3^+ . – IR (Film): 3300, 1470, 1450, 1400, 1270, 1250, 1040, 980, 580 cm^{-1} .

2,3,5,6-Tetrafluor-4-pyridylphosphonsäure-diisopropylester (**9c**): 8.5 g (50 mmol) **8** und 15.6 g (75 mmol) **2c** werden 10 h bei 90°C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. fraktioniert. Ausb. 12.3 g (90%) **9c**. – MS (rel. Int. %): $m/e = 315$ (2) M^+ , 258 (74) $(\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9)^+$, 232 (100) $(\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{11})^+$, 65 (10) $\text{H}_2\text{O}_2\text{P}^+$, 59 (38) $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$, 47 (17) OP^+ , 45 (95) $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$, 43 (99) C_3H_7^+ , 41 (72) C_3H_5^+ , 27 (42) C_2H_3^+ . – IR (Film): 2990, 1460, 1380, 1270, 1250, 1100, 1000, 950, 580, 510 cm^{-1} .

2,3,5,6-Tetrachlor-4-pyridylphosphonsäure-dimethylester (16a): 37.7 g (0.15 mol) **15** und 37.2 g (0.3 mol) Trimethylphosphit (**2a**) werden 15 h auf 120°C erhitzt. Nicht umgesetztes **15** wird abfiltriert. Leichtflüchtige Nebenprodukte werden im Vak. abdestilliert. Der feste Rückstand wird aus Petrolether (40/60°C) umkristallisiert. Ausb. 22.0 g (45%) **16a**. – MS (rel. Int. %): $m/e = 327, 325, 323 (23, 48, 38) M^+, 292, 290, 288 (35, 95, 100) (M - Cl)^+, 261, 259, 257 (13, 15, 5) (M - CH_3ClO)^+, 120, 118 (10, 15) C_4Cl_2^+, 109 (75) C_2H_6O_3P^+, 93 (25) C_2H_6O_2P^+, 79 (60) CH_4O_2P^+, 63 (10) O_2P^+, 47 (33) OP^+, 15 (48) CH_3^+$. – IR (KBr): 1300, 1280, 1190, 1100, 1030, 1010, 840, 810, 750, 670, 570, 510 cm^{-1} .

2,3,5,6-Tetrachlor-4-pyridylphosphonsäure-diethylester (16b): 37.7 g (0.15 mol) **15** und 49.8 g (0.3 mol) **2b** werden 15 h bei 150°C umgesetzt. Leichtflüchtige Nebenprodukte werden im Vak. abdestilliert (Temp. < 80°C). Beim Abkühlen auf 0°C kristallisiert **16b** aus. Das übrigbleibende Öl wird fraktioniert. **16b** kristallisiert hierbei im farblosen Destillat aus. Umkristallisation aus Petrolether (40/60°C) ergibt 25.5 g (48%) **16b**. – MS (rel. Int. %): $m/e = 355, 353, 351 (26, 49, 37) M^+, 327, 325, 323 (14, 26, 20) (M - C_2H_4)^+, 300, 298, 296 (14, 29, 20) (M - C_4H_7)^+, 299, 297, 295 (26, 49, 37) (M - 2 C_2H_4)^+, 292, 290, 288 (34, 97, 100) (M - C_2H_4Cl)^+, 264, 262, 260 (11, 29, 29) (M - C_4H_8Cl)^+, 218, 216, 214 (14, 26, 20) C_5Cl_4N^+, 81 (34) H_2O_3P^+, 65 (34) H_2O_2P^+, 47 (31) OP^+, 45 (26) C_2H_3O^+, 29 (57) C_2H_5^+, 27 (23) C_2H_3^+$. – IR (KBr): 2990, 2940, 1300, 1260, 1200, 1180, 1090, 1020, 800, 670, 560, 500 cm^{-1} .

2,3,5,6-Tetrachlor-4-pyridylphosphonsäure-diisopropylester (16c): 37.7 g (0.15 mol) **15** und 62.4 g (0.3 mol) **2c** werden 16 h bei 130°C umgesetzt. Entstehendes Isopropylchlorid wird während der Reaktion abdestilliert. Leichtflüchtige Nebenprodukte werden im Vak. (Temp. < 80°C) abgezogen. Der zurückbleibende Festkörper wird aus Petrolether (40/60°C) umkristallisiert. Ausb. 34.1 g (60%) **16c**. – MS (rel. Int. %): $m/e = 383, 381, 379 (9, 16, 13) M^+, 341, 339, 337 (9, 16, 13) (M - C_3H_6)^+, 340, 338, 336 (9, 22, 19) (M - C_3H_7)^+, 300, 298, 296 (50, 100, 78) (M - C_6H_{11})^+, 299, 297, 295 (16, 25, 16) (M - 2 C_3H_6)^+, 59 (28) C_3H_7O^+, 47 (13) OP^+, 45 (34) C_2H_5O^+, 43 (63) C_3H_7^+, 41 (28) C_3H_5^+, 28 (28) C_2H_4^+$. – IR (KBr): 2990, 1380, 1300, 1260, 1200, 1170, 1090, 990, 940, 800, 750, 670, 590, 550, 500 cm^{-1} .

¹⁾ W. Boenigk, Diplomarbeit (Auszug), Univ. Düsseldorf 1981.

²⁾ G. Bauer, G. Hägele und P. Sartori, Z. Naturforsch., Teil B **34**, 1249 (1979).

³⁾ ^{3a)} G. Bauer und G. Hägele, Angew. Chem. **89**, 493 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 477 (1977). – ^{3b)} G. Bauer und G. Hägele, Z. Naturforsch., Teil B **34**, 1252 (1979).

⁴⁾ R. Dittrich und G. Hägele, Phosphorus Sulfur **10**, 127 (1981).

⁵⁾ R. Dittrich, M. Engelhardt und G. Hägele, Veröffentlichung in Vorbereitung.

⁶⁾ D. J. Burton und R. M. Flynn, Synthesis **1979**, 615.

⁷⁾ L. N. Markovskii, G. G. Furin, Yu. G. Shermolovich und G. G. Yakobson, Zh. Obshch. Khim. **49**, 531 (1979) [Chem. Abstr. **91**, 4775h (1979)].

⁸⁾ J. M. Miller, J. Chem. Soc. A **1967**, 828.

⁹⁾ I. L. Knunyants, U. Utebaev, E. M. Rokhlin, E. P. Lur'e und E. I. Mysov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1976**, 875 [Chem. Abstr. **85**, 63127x (1976)].

¹⁰⁾ V. Barboiu, J. W. Emsley und J. C. Lindon, J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2 **68**, 241 (1972).

¹¹⁾ J. Bratt und H. Suschitzky, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1973**, 1689.

¹²⁾ G. Martin, W. Boenigk und G. Hägele, Publikation in Vorbereitung.

¹³⁾ Ya. N. Ivashchenko, L. S. Sologub, S. D. Moshchitskii und A. V. Kirsanov, Zh. Obshch. Khim. **39**, 1695 (1969) [Chem. Abstr. **71**, 124600f (1969)].