

4-HYDROXYARSABENZOL-ALKYLIERUNGEN, ACYLIERUNGEN ARSACYCLOHEXA-2,5-DIEN-4-ONE

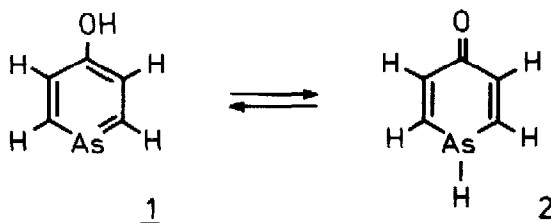
Von G. Märkl und J.B. Rampal

Institut für Chemie der Universität Regensburg

(Received in Germany 9 September 1976; received in UK for publication 27 September 1976)

4-Hydroxypyridin liegt nach den Ergebnissen von IR- [1], $^1\text{H-NMR}$ -, $^{14}\text{N-NMR}$ - [2] und UV-Spektroskopie [3] praktisch quantitativ als 1-H-4-Pyridon vor. Aus pK-Messungen [4] wird im Tautomerengemisch ein 4-Hydroxypyridingehalt von weniger als 0.05%, für das 2-Hydroxypyridin/1-H-2-Pyridon-System ein Pyridin-Anteil von 0.3% ermittelt.

Im Gegensatz zum 4-Hydroxypyridin liegt das 4-Hydroxyarsabenzol 1 ausschließlich in dieser Form vor, das 1-H-1-Arsacyclohexadienon-Tautomere 2 kann weder IR- noch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch beobachtet werden [5]:

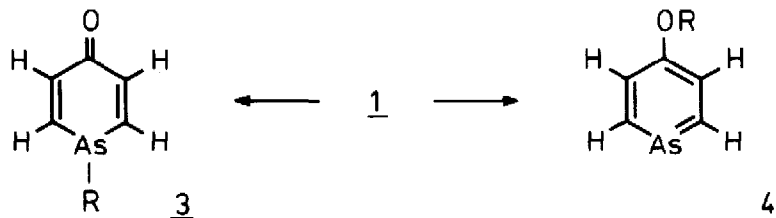


Da die 4- bzw. 2-Hydroxypyridin-Tautomeren erst bei Substitution des Pyridinrings durch elektro-negative Substituenten in unpolaren Solventien dominant werden [6] kann 1 (von den 3-Hydroxypyridinen abgesehen) als das einfachste echte heterocyclische Phenol bezeichnet werden. 4-Hydroxyarsabenzol 1 ist deutlich stärker sauer ($\text{pK}_A \sim 8.7$) als 4-Pyridon ($\text{pK}_A=11.09$ [4]) und Phenol selbst ($\text{pK}_A=9.91$).

Die überraschende Allylierung von 1 mit Allylbromid in siedendem Aceton in Gegenwart von K_2CO_3 zu 1,3,5-Triallyl-1-arsa-cyclohexa-2,5-dien-4-on als Ergebnis einer Sequenz von As-Allylierungen und Hetero-Cope-Umlagerungen [7] war Veranlassung, die Alkylierung und Acyclierung von 1 zu untersuchen.

Bei der Umsetzung von 4-Hydroxyarsabenzol 1 mit Alkyljodiden (CH_3J , $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$, $n\text{-C}_3\text{H}_7$) in siedendem Aceton in Gegenwart von K_2CO_3 (wssfr.) werden ausschließlich die 1-Alkyl-1-arsa-cyclohexa-2,5-dien-4-one 3 als Ergebnis der As-Alkylierung gebildet, eine O-Alkylierung zu den 4-Alkoxy-arseninen 4 findet nicht statt (nur bei der Umsetzung von 1 mit *n*-Propyljodid sind im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Roh-

produktes Spuren des Arsaphenolethers 4c, R=n-C₃H₇ zu beobachten):



a, R = CH₃; b, R = C₂H₅; c, R = n-C₃H₇; d, R = CH₂COOCH₃;

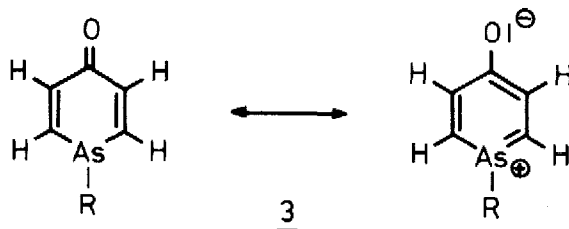
3a, R=CH₃; Ausb.25% (Isolierung durch Chromatographie an SiO₂ unter Reinststickstoff mit Chloroform/Methanol (20:1) als Elutionsmittel); nach der Destillation im rotierenden Kugelrohr wird 3a kristallin; schwach gelbe Kristalle, Schmp. 35°C;

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): Ring-H: AB-Spektrum, H_A=7.73 ppm, H_B=6.80 ppm, J_{AB}=12 Hz; As-CH₃: 1.34 ppm (s); MS (CH₅, 70 eV): M⁺ [C₆H₇AsO], m/e=170 (rel.Int.100%); IR-Spektrum (CHCl₃): ν_{C=O}=1620 cm⁻¹, ν_{CH}=3000 cm⁻¹; UV-Spektrum (Ethanol): λ_{max}=310 nm (ε 6.800); 230 nm (ε 5.900);

3b, R=C₂H₅; Ausb.22% (Isolierung und Reinigung wie bei 3a beschrieben); Sdp. 75°C/0.01 Torr (im rotierenden Kugelrohr), schwach gelbes Öl;

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): Ring-H:AB-Spektrum, H_A=7.76 ppm, H_B=6.90 ppm, J_{AB}=12 Hz; As-CH₂-: 1.96 ppm (q), J_{H/H}=7 Hz; As-CH₂-CH₃:1.20 ppm (t); MS: M⁺ [C₇H₉AsO], m/e=184 (100%); [M-CH₃]⁺, 169 (10%); [M-C₂H₄]⁺, 156 (15%); IR-Spektrum (CHCl₃): ν_{C=O}=1620 cm⁻¹; UV-Spektrum (Ethanol): λ_{max}=314 nm (ε 8.600); 230 nm (ε 7.600);

Die C=O-Valenzschwingungen in den Arsacyclohexadienonen 3 (1620 cm⁻¹) liegen langwelliger als in den 1-R-4-Pyridonen (R=CH₃; ν_{C=O}=1581 cm⁻¹ (in CHCl₃) [8]) und lassen auf einen geringeren Anteil der dipolaren aromatischen Resonanzstruktur in 3 schließen:



In Übereinstimmung hiermit sind die langwelligen Absorptionsmaxima von 3 im UV bei 310-314 nm gegenüber denen in den 1-R-4-Pyridonen (R=CH₃, (Ethanol), λ_{max}=300-303 nm (ε=3.700), 228.5 (4.600) [9]) bathochrom verschoben.

Die ausschließliche As-Alkylierung der 4-Hydroxyarsabenzole 1 mit Alkyljodiden zu 3 entspricht der überwiegenden, z.T. ausschließlichen N-Alkylierung der 4- und der 2-Pyridone [10] und ist nach dem HSAB-Prinzip von R.G.Pearson [11] als ausschließlicher Angriff des "weichen" Arsens (soft base) als Nucleophil auf die Allyljodide als "weichen" Elektrophilen (soft acid) zu verstehen.

Nach den mechanistischen Vorstellungen zur Reaktivität ambifunktionaler Verbindungen von W.J. Le Noble [12], G. Klopman [13] und insbes. auch von R. Gompper [14] sollte bei gleichbleibender Polarität des ambifunktionalen Anions als Nucleophil (nach dem Allopolarisierungsprinzip [14] durch den "Polaritätsindex" beschrieben) neben der Erhöhung der Polarität des Solvens eine Erhöhung der Polarität (der "Härte") des Elektrophils Alkyl-X durch die austretende Gruppe X die "Ladungskontrolle" der Alkylierung verstärken und den Angriff des Alkylierungsmittels am Zentrum mit der größeren negativen Ladung begünstigen.

R. Gompper konnte in Modelluntersuchungen zeigen, daß bei der Alkylierung von Enolationen das O/C-Alkylierungsverhältnis mit zunehmender Polarität der Alkyl-X-Bindung in der Reihenfolge RJ < RBr < ROTos drastisch zunimmt.

Die exp. Ergebnisse der Alkylierung des ambidenten Nucleophils 1 bzw. des zugehörigen Anions zeigen, daß 1 gegenüber einer Änderung der Polarität des Nucleophils sehr empfindlich reagiert.

Die Umsetzung von 1 mit Ethylbromid in siedendem Aceton in Gegenwart von K_2CO_3 (Rkt.zeit 45 h) liefert ein Gemisch aus 56% 4-Äthoxyarsenin 4b $R=C_2H_5$ [15] und 44% 1-Ethylarsacyclohexa-2,5-dien-4-on 3b (1H -NMR-spektr. Bestimmung), das durch Säulenchromatographie an SiO_2 aufgetrennt werden kann (Elution von 4b mit Benzol, 3b mit $CHCl_3$ /Methanol (20:1)).

Die analoge Umsetzung von 1 mit n-Propylbromid liefert ein Gemisch von 52% 3c, $R=n-C_3H_7$ und 48% 4c, $R=n-C_3H_7$.

3c, Ausb. 22%, farblose Flüssigkeit;

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$); Ring-H:AB-Spektrum, $H_A=7.73$ ppm, $H_B=6.83$ ppm, $J_{AB}=12$ Hz; As- CH_2-CH_2 : 1.30-2.10 ppm (m); $-CH_3$: 1.00 ppm (t) $J_{H/H}=7$ Hz; MS; M^+ [$C_8H_{11}AsO$], $m/e=198$ (79%); [$M-C_3H_6$] $^+$, 156 (100%); [$156-CO$] $^+$, 128 (22%); IR-Spektrum (Film); $\nu_{C=O}=1620$ cm^{-1} ; UV-Spektrum (Ethanol): $\lambda_{max}=316$ nm (ϵ 8.000); 213 nm (7.000);

4c, Ausb. 22%, farblose Flüssigkeit;

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$); Ring-H:AB-Spektrum, $H_A=9.53$ ppm; $H_B=7.56$ ppm, $J_{AB}=12$ Hz; $-OCH_2-$: 3.93 ppm (t), $J_{H/H}=7$ Hz; $-OCH_2CH_2-$: 1.65 ppm (sextett); $-CH_3$: 1.00 ppm (t); IR-Spektrum ($CDCl_3$); keine C=O-Bande; MS; M^+ , $m/e=198$ (rel. Int. 38%); [$M-C_3H_6$] $^+$, 156 (100%); [$156-CO$] $^+$, 128 (24%); UV-Spektrum (Ethanol); $\lambda_{max}=290$ nm (ϵ 5.500); 226 nm (ϵ 4.400);

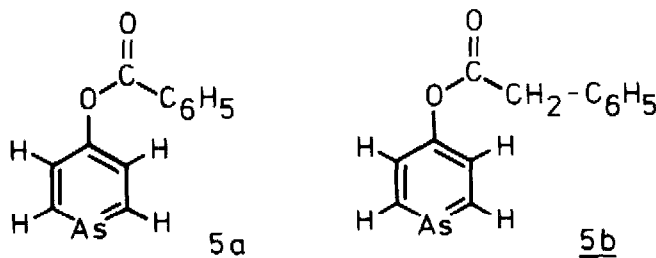
In Übereinstimmung mit der stark abnehmenden Reaktivität der Alkylierungsmittel in der Reihenfolge $C_2H_5J > C_2H_5Br > C_2H_5OTos$ bei der Alkylierung von Na-Acetessigsäure-ethylester [16] reagieren die den Bromiden entspr. Chloride und Tosylate unter analogen Bedingungen auch bei verlängerten Reaktionszeiten nicht mehr mit 1.

Im Bromessigester sind Polarität der C-Br-Bindung und -M-Effekt der Estergruppe offenbar so ausgewogen, daß 1 (in Aceton/ K_2CO_3 , Rkt.zeit 10 h) ausschließlich am Arsen zu 3d, $R=CH_2COOCH_3$ alkyliert wird.

3d, Ausb.65%; nach der Destillation im Kugelrohr schwach gelbe Kristalle, Schmp. 55°C;

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃); Ring-H:AB-Spektrum, H_A=7.66 ppm, H_B=6.83 ppm; J_{AB}= 12 Hz; As-CH₂: 2.86 ppm (s); -OCH₃:3.63 ppm (s); IR-Spektrum (CHCl₃); ν_{C=O}=1623 cm⁻¹, ν_{C=O}(Ester)=1710 cm⁻¹; UV-Spektrum (Ethanol), λ_{max}=306 nm (ε 6.100); 226 nm (6.600); MS; M⁺ [C₈H₉AsO₃], m/e=228 (100%); [M-CH₂=C=O]⁺, 186 (44%); [M-CO₂CH₃]⁺, 155 (23%);

Die Acylierung von 1 mit aromatischen (Benzoylchlorid) und aliphatischen Säurehalogeniden (Phenyllessigsäurechlorid) erfolgt in Übereinstimmung mit dem HSAB-Prinzip ausschließlich am Phenolat-Sauerstoff zu den Acyloxyarseninen 5a bzw. 5b:



5a, Ausb.62%; farblose Kristalle, Schmp. 65°C; Ring-H:AB-Spektrum, H_A=9.83 ppm, H_B=7.83 ppm, J_{AB}=12 Hz; Phenyl-H:7.46-7.76 ppm (m), 3H; 8.10-8.33 (m), 2H; IR-Spektrum (CHCl₃); ν_{C=O}=1740 cm⁻¹; UV-Spektrum (Ethanol): λ_{max}=274 nm (ε 14.100); 222 nm (19.800); MS; M⁺ [C₁₂H₉AsO₂], m/e=260. (rel.Int.20%).

5b, Ausb.58%; nach der Destillation im Kugelrohr farblos kristallin erstarrend, Schmp. 37°C;

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃); Ring-H: AB-Spektrum, H_A=9.60 ppm, H_B=7.46 ppm, J_{AB}= 12 Hz; Phenyl-H: 7.20 ppm (s); -CO-CH₂-3.70 ppm (s); IR-Spektrum (Film): ν_{C=O}=1740 cm⁻¹; UV-Spektrum (Ethanol): λ_{max}=274 nm (ε 7.000); 216 nm (8.900); MS; M⁺ [C₁₃H₁₁AsO₂], m/e=274 (50%); [M-C₈H₆O]⁺, 156 (30%); [C₇H₉C=O]⁺ 118 (100%);

Die Acetylierung von 1 liefert das bereits durch Sn/As-Austausch aus 4-Acetoxy-1,1-di-n-butyl-1,4-dihydrostannabenzol dargestellte 4-Acetoxyarsenin [5].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A.R.Katritzky u. A.P.Amblar, "Physical Methods in Heterocyclic Chemistry", Vol.II, Academic Press, New York, 1963, S.259; [2] R.A.Y.Jones, A.R.Katritzky u. L.M.Lagowski, Chem.Ind.(London)1960,870; M.Witanowsky, L.Stefaniak u. H.Januszewski, Tetrahedron 27, 3129(1971); [3] R.A.Abramovitch, "Pyridine and its Derivatives, Vol.14, Ergz.band Teil 3, S.733 ff; [4] A.Albert u. J.N.Phillips, J.chem.Soc.1956,1294; [5] G.Märkl, H.Baier u. S.Heinrich, Angew.Chem.87,743(1975); [6] siehe z.B. E.M.Peresleni, L.N.Yakhontov, D.M.Krasnokutskaya u. Yu.N.Shenker, C.A.68,95634 (1968); [7] G.Märkl u. J.B.Rampal, Angew.Chem. im Druck; [8] L.J.Bellamy u. P.E.Rogasch, Spectrochim.Acta 16,30(1960); [9] J.A.Berson u. T.Cohen, J.Am.chem.Soc.78,416(1956); [10] R.A.Abramovitch, "Pyridine and its Derivatives, Vol.14, Ergz.band Teil 3, S.745 ff; [11] R.G.Pearson u. J.Songstad, J.Am.chem.Soc.89,1827(1967); [12] W.J.Le Noble, Synthesis 1970,1; [13] G.Klopman, J.Am.chem.Soc.90,223(1968); [14] R.Gompper, Angew.Chem.76,412(1964); ibid.88,389(1976); [15] G.Märkl u. F.Kneidl, Angew.Chem.86,745(1974); [16] P.Sarthou, F.Guibé u. G.Braun, J.chem.Soc.Chem. Commun.1974,377.