

Bernd Renger

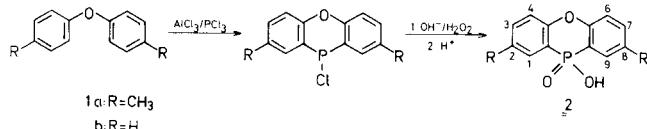
Hoechst AG, Postfach 80 03 20,
6230 Frankfurt 80, West Germany
Eingangen am 24 Januar 1983

In contrast to literature data, *m*-chloro, bromo or methyl substituents on diphenyl ethers do not block attack *ortho* to them in the reaction with phosphorus trichloride and aluminium chloride. By reacting diphenyl ethers **3** and **6** mixtures of the isomeric phenoxaphosphinic acids **4/5** and **7/8** were obtained, which were easily separated by crystallisation.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 1601 (1983).

10-Hydroxy-10*H*-phenoxaphosphin-10-oxide (Phenoxyphosphinsäuren) und ihre als Herbicide oder Pesticide verwendeten Derivate [1] sind durch eine Friedel-Crafts-Reaktion der entsprechenden Diphenylether mit Phosphortrichlorid/Aluminiumchlorid über eine 10-Chlor-phenoxaphosphin-Zwischenstufe nur dann in akzeptablen Ausbeuten zugänglich, wenn die reaktiveren *para*-Stellungen der Diphenyletherkomponenten durch Substituenten blockiert sind. Aus *para*-Tolylether (**1a**) erhält man leicht 2,8-Dimethylphenoxyphosphinsäure (**2a**) [2]. Diese Methode der "direkten Blockierung" wurde mit unterschiedlichen Substituenten beschrieben [1, 3a-d].

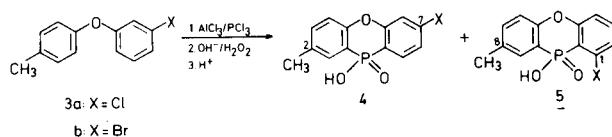
Die Darstellung der unsubstituierten Phenoxyphosphinsäure **2b** ist auf diesem Weg nur in ca. 2% Ausbeute möglich [4]. Ihre Darstellung muß über *ortho*-Phenoxyphenyl-diazoniumtetrafluoroborat erfolgen [5].



Neben dieser "direkten Blockierung" wurde in jüngerer Zeit über die Möglichkeit berichtet, durch *meta*-Brom- [6] oder Methylsubstituenten [7] an den Diphenyletherkomponenten die zu ihnen *ortho*-ständigen Positionen gegen einen Angriff des Phosphortrichlorids abzuschirmen. Diese "indirekte Blockierung" erweiterte das synthetische Potential der Friedel-Crafts-Reaktion zu Darstellung von Phenoxyphosphinsäuren beträchtlich, da man z. B. aus Di-*meta*-Tolylether (**6**) ein Gemisch der isomeren Phosphinsäuren **7** und **8** (Verhältnis ~ 7:3, Gesamtausbeute 76%).

Zur Darstellung der - im Zuge anderer Untersuchungen benötigten - Phenoxyphosphinsäure **4a** griffen wir auf die Friedel-Crafts-Synthese zurück, da die einzige freie *para* Position im Diphenylether **3a** durch den Chlorosubstituenten genügend blockiert sein sollte. Die Originalvorschriften wurden bis auf eine veränderte Aufarbeitung - Extraktion der Cyclisierungsstufe mit *iso*-Butylalkohol statt Kristallisation - eingehalten. Überraschenderweise erwies sich das erhaltene Rohprodukt als Gemisch zweier Substanzen, die durch Kristallisation getrennt und

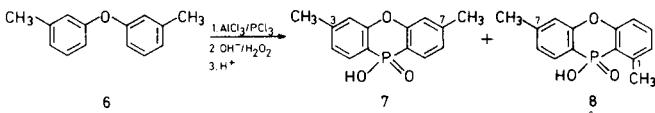
gereinigt werden konnten. Mit Hilfe der ¹H-FT-NMR-Spektroskopie (270 MHz) konnten sie in ihrer Struktur als das erwartete **4a** und das isomere **5a** (~ 13:7, Gesamtausbeute 76%) identifiziert werden.



Auch aus dem entsprechenden Bromoether **3b** erhält man durch die Cyclisierungsreaktion ein Gemisch der beiden Stellungsisomeren Produkte **4b** und **5b** (~ 3:1, Gesamtausbeute 76%). Sie wurden ebenfalls durch Kristallisation getrennt und durch ihre ¹H-NMR-sowie ihre UV-Spektren identifiziert.

Zur Überprüfung dieser nicht zu erwartenden Ergebnisse wurde eine der als "positionsselektiv" beschriebenen Reaktionen - jedoch mit extraktiver Aufarbeitung - wiederholt. Im Gegensatz zu den Literaturangaben (36% Ausbeute, ausschließlich 3,7-Dimethylphenoxyphosphinsäure (**7**) [7] erhielten wir aus Di-*meta*-Tolylether (**6**) ein Gemisch der isomeren Phosphinsäuren **7** und **8** (Verhältnis ~ 7:3, Gesamtausbeute 76%).

Trennung und Reinigung erfolgte wieder durch Kristallisation.



Die Strukturzuordnung wurde durch die bekannten [3d, 7] charakteristischen Verschiebungen der Methylgruppen im ¹H-NMR-Spektrum vereinfacht.

Mit den Verbindungen **5a**, **5b** und **8** wurden in den beschriebenen Reaktionen Produkte erhalten, die durch einen Angriff der Phosphorkomponente am sterisch abgeschirmtesten Ringkohlenstoffatom neben dem *meta*-Substituenten entstanden. Das durch andere Autoren [6, 7] aufgestellte Konzept der "indirekten Blockierung" durch solche *meta*-Substituenten muß daher in Zweifel gezogen werden. Zwar konnten auch in unserem Fall keine Produkte eines *para*-Angriffes nachgewiesen werden -

die HPLC-Untersuchungen der Rohprodukte zeigen außer den beiden Hauptkomponenten nur Spuren von Nebenprodukten - doch sind die als Endprodukte eines *para*-Angriffes sich ableitenden 4-Phenoxyphenylphosphonsäuren ungleich besser wasserlöslich als die Phenoxyphosphinsäuren, was ihre Abwesenheit in den aus Wasser gefällten Rohprodukten zwanglos erklärt. Zusammen mit der leicht erfolgenden selektiven Kristallisation des überwiegenden Isomeren bei der Reinigung der Rohprodukte könnte das der Anlaß zur ungerechtfertigten Postulierung eines nach unseren Ergebnissen nicht vorhandenen "indirekten Blockierungseffektes" gewesen sein.

Herrn F. Siekmeier danke ich für die zuverlässige Mitarbeit bei einem Teil der Versuche. Herrn Dr. H.-W. Fehlhaber und Herrn Dr. F. Hein danke ich für die Aufnahme der UV- und ¹H-NMR-Spektren, sowie die Durchführung der HPLC-Untersuchungen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur der Fa. Büchi bestimmt, sie sind unkorrigiert. - Die HPLC verwendete LiChrosorb RP 18 μm als stationäre Phase (120×4.6 mm Säule) und Wasser/Methanol (3:1.75, mit Natriumacetat auf pH 7.8 eingestellt) als mobile Phase, die Fließgeschwindigkeit betrug 18 ml/min, die UV-Detektion erfolgte bei 235 und 254 nm. - Für die DC wurden Kieselgel 60 F 254 Platten der Fa. Merck und als Laufmittel Essigsäureethylester/Methanol (6:4) verwendet. - Die UV-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer PE 554 UV-Spektrophotometer aufgenommen. - Die Messung der ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit den Geräten Bruker HX 270 (270 MHz) und Varian T 60 (60 MHz) mit TMS als innerem Standard. - Die Elementaranalysen wurden von der Analytischen Abteilung der Hoechst AG ausgeführt.

3,3'-Dimethyl-diphenylether (6).

Durch Ullmann-Kondensation von 50 g (0.29 mol) 3-Bromtoluol mit 32 g (0.3 mol) *meta*-Kresol nach bekannter Vorschrift [8] wurden 19.7 g (34%) 3,3'-Dimethyl-diphenylether (6) erhalten.

3-Chlor-4'-methyl-diphenylether (3a).

Auf gleichem Weg wie die vorstehende Verbindung erhält man aus 58 g (0.3 mol) 3-Bromchlorbenzol und 32 g (0.3 mol) *para*-Kresol 23.4 g (36%) 3-Chlor-4'-methyl-diphenylether (3a), Siedepunkt: 99° C/0.25 torr; NMR (60 MHz, Deuteriochloroform): δ (ppm) 2.33 (s, CH₃), 6.7-7.3 (m, arom H).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₁ClO: C, 71.3; H, 5.1; Cl, 16.3. Gef.: C, 71.6; H, 5.0; Cl, 16.8.

3-Bromo-4'-methyl-diphenylether (3b).

Durch Ullmann-Kondensation von 59 g (0.25 mol) Dibrombenzol und 27 g (0.25 mol) *para*-Kresol analog [8] erhält man 20.0 g (30%) 3-Bromo-4'-methyl-diphenylether (3b), Siedepunkt: 109° C/0.13 torr; NMR (60 MHz, Deuteriochloroform): δ (ppm) 2.34 (s, CH₃), 6.8-7.4 (m, arom H).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₁BrO: C, 59.3; H, 4.2; Br, 30.4. Gef.: C, 59.8; H, 4.2; Br, 30.4.

Umsetzungen der Diphenylether 3a, 3b und 6 zu den Phenoxyphosphinsäuren 4a, 4b, 5a, 5b, 7 und 8, Allgemeine Arbeitsvorschrift.

Eine gut gerührte Mischung des Diphenylethers (0.1 mol), Aluminiumchlorid (20 g, 0.15 mol) und Phosphortrichlorid (40 ml, 0.46 mol) wird unter Stickstoff 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen gießt man auf 300 g Eis, sättigt mit Natriumchlorid und schüttelt dreimal mit je 150 ml *iso*-Butylalkohol aus. Die nochmals mit 100 ml Natriumchloridlösung gewaschenen organischen Phase wird am Rotationsverdampfer eingengt und das zurückbleibende kristalline Rohprodukt in 150 ml 2 N

Natronlauge aufgenommen. Nach Erwärmen auf 50° C wird mit 4 ml H₂O₂ (30%ig) oxidiert. Die abgekühlte wässrige Lösung wird zweimal mit je 100 ml Essigsäureethylester gewaschen und dann mit 30 ml 12 N Salzsäure auf pH 1.5-2.0 gestellt. Nach 30 Minuten Röhren bei 20° C wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und zweimal mit je 50 ml Eiswasser gewaschen.

7-Chlor-2-methyl-10-hydroxy-10H-phenoxyphosphin-10-oxid (4a) und 1-Chlor-8-methyl-10-hydroxy-10H-phenoxyphosphin-10-oxid (5a).

Diphenylether 3a (21.8 g, 0.1 mol) wird wie beschrieben mit 20 g (0.15 mol) Aluminiumchlorid und 40 ml (0.46 mol) Phosphortrichlorid umgesetzt. Die Aufarbeitung ergibt 21.4 g kristallines Rohprodukt (76%, laut HPLC 4a:5a im Verhältnis 13:7 [9]). Umkristallisation aus Methanol liefert 9.2 g (33%) farblose Kristalle von reinem 4a Fp 257° C; ¹H-NMR (270 MHz, [D₆]DMSO): δ 2.37 (s, CH₃), 7.26 (dd, H-4, J_{3,4} = 8 Hz, J_{4,P} = 7 Hz); 7.42 (ddd, H-3, J_{3,4} = 8 Hz, J_{1,3} = 1.5 Hz, J_{3,P} = 1.5 Hz); 7.45-7.55 (m, H-6 und H-8); 7.60 (dd, H-1, J_{1,3} = 2 Hz, J_{1,P} = 13 Hz), 7.82 (dd, H-9, J_{8,9} = 8 Hz, J_{9,P} = 13 Hz) [10]; UV (Methanol) λ max = 222 (log ϵ = 4.56), 246 Sch (4.07), 288 Sch (3.54), 298 nm (3.67).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₀ClO₃P: C, 55.6; H, 3.6; Cl, 12.6; P, 10.8. Gef.: C, 55.6; H, 3.5; Cl, 12.4; P, 10.7.

Aus der Mutterlauge erhält man durch Einengen und Versetzen mit Aceton 2.4 g (9%), farblose Kristalle von reinem 5a, Fp 298° C; ¹H-NMR (270 MHz, [D₆]DMSO): δ 2.40 (s, CH₃), 7.26 (dd, H-6, J_{6,7} = 8 Hz, J_{6,P} = 2 Hz), 7.29-7.40 (m, H-4 und H-2), 7.47 (dd, H-7, J_{6,7} = 8 Hz, J_{7,9} = 2 Hz); 7.52 (dd, H-9, J_{7,9} = 2 Hz; J_{9,P} = 13 Hz), 7.62 (dd, H-3, J_{2,3} = 8 Hz, J_{3,4} = 8 Hz) [10]; UV (Methanol): λ max = 219 (log ϵ = 4.34), 245 (3.97), 279 Sch (3.25), 290 Sch (3.44), 300 nm (3.60).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₀ClO₃P: C, 55.6; H, 3.6; Cl, 12.6; P, 10.8. Gef.: C, 55.5; H, 3.5; Cl, 12.7; P, 10.6.

7-Brom-2-methyl-10-hydroxy-10H-phenoxyphosphin-10-oxid (4b) und 1-Brom-8-methyl-10-hydroxy-10H-phenoxyphosphin-10-oxid (5b).

Wie oben beschrieben läßt man 10.0 g (0.038 mol) des Diphenylethers 3b mit 7.6 g (0.06 mol) Aluminiumchlorid und 15.2 ml (0.175 mol) Phosphortrichlorid reagieren und erhält nach der Aufarbeitung 9.35 g Rohproduktkristalle (76%, laut HPLC 4b:5b im Verhältnis 3:1 [9]). Umkristallisation aus Ethanol/Wasser (5:1) liefert 4.4 g (36%) farblose Kristalle von 4b Fp 253° C; ¹H-NMR (270 MHz, [D₆]DMSO): δ 2.36 (s, CH₃), 7.21 (dd, H-4, J_{3,4} = 8 Hz, J_{4,P} = 7 Hz), 7.44 (dd, H-3, J_{3,4} = 8 Hz, J_{1,3} = 1.5 Hz), 7.47-7.60 (m, H-6, H-8 und H-1), 7.66 (dd, H-9, J_{8,9} = 8 Hz, J_{9,P} = 13 Hz) [10]; UV (Methanol): λ max = 206 Sch (log ϵ = 4.22), 225 (4.34), 290 (3.36) 295 nm (3.44).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₀BrO₃P: C, 48.0; H, 3.1; Br, 24.6; P, 9.5. Gef.: C, 47.9; H, 3.1; Br, 24.6; P, 9.2.

Die Mutterlauge wird eingengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1.4 g (11%) farblose Kristalle von 5b, Fp 301° C; ¹H-NMR (270 MHz, [D₆]DMSO): δ 2.38 (s, CH₃), 7.25 (dd, H-6, J_{6,7} = 8 Hz, J_{6,P} = 7 Hz), 7.32-7.42 (m, H-2 und H-4), 7.47 (dd, H-7, J_{6,7} = 8 Hz), 7.51-7.61 (m, H-3 und H-9) [10]; UV (Methanol): λ max = 205 (log ϵ = 4.23), 222 (4.26), 246 Sch (3.83), 282 (3.23), 292 (3.41), 301 nm (3.51).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₀BrO₃P: C, 48.0; H, 3.1; Br, 24.6; P, 9.5. Gef.: C, 47.9; H, 3.2; Br, 24.1; P, 9.3.

3,7-Dimethyl-10-hydroxy-10H-phenoxyphosphin-10-oxid (7) und 1,7-Dimethyl-10-hydroxy-10H-phenoxyphosphin-10-oxid (8).

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 34.5 g (0.174 mol) *meta*-Tolylether (6) mit 32 g (0.24 mol) Aluminiumchlorid und 63 ml (0.71 mol) Phosphortrichlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Man isoliert 34.4 g kristallines Rohprodukt (76%, laut HPLC 7:8 im Verhältnis 18:7 [9]).

Durch Umkristallisation von 10 g des Gemisches aus Wasser/Ethanol (4:1) erhält man 5.05 g (\equiv 39% bezogen auf Gesamtprodukt) reines 7, Fp: 286° C (Lit [7] nennt als Fp: 275-277° C); UV (Methanol): λ max 211 Sch (log ϵ = 4.30), 219 (4.36), 245 (3.78), 283 Sch (3.22), 293 nm (3.38).

Aus der Mutterlauge kristallisieren nach Versetzen mit Aceton und Kühlen auf -5°C 1.65 g rohes 8, die nochmals aus Methanol/Aceton umkristallisiert werden. Man erhält 1.05 g (\equiv 8% bezogen auf Gesamt-

menge) farblose Nadeln, Fp: 264° C; $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ 2.42 (s, CH_3 am C-7), 2.69 (s, CH_3 am C-1), 7.08-7.22 (m, H-2, H-4, H-6 und H-8), 7.51 (dd, H-3, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8$ Hz), 7.68 (dd, H-9, $J_{8,9} = 8$ Hz, $J_{9,P} = 13$ Hz) [10]; $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CF_3COOD): δ 2.48 (CH_3 am C-7, berechnet nach Lit [7] 2.50); 2.70 (CH_3 am C-1, berechnet nach Lit [7] 2.70); UV (Methanol): λ_{max} = 218 ($\log \epsilon = 4.32$), 245 (3.77), 264 Sch (309), 275 (3.32), 295 nm (3.52).

Anal. Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{P}$: C, 64.6; H, 5.0; P, 11.9. Gef.: C, 64.5; H, 5.0; P, 11.8.

LITERATUR UND FUSSNOTEN

[1] Dow Chemical Co. (Erfinder: S. J. Strycker) U. S. Patent 3,576,863, 27. April 1971; *Chem. Abstr.*, **75**, 20618j (1971); U. S. Patent 3,712,935, 23. Januar 1973; *Chem. Abstr.*, **78** 997808r (1973) und U. S. Patent 3,714,160, 30. Januar 1973; *Chem. Abstr.*, **78**, 124712p (1973).

[2] L. Freedman, G. O. Doak und J. R. Edmiston, *J. Org. Chem.*, **26**, 284 (1961).

[3a] I. G. M. Campbell, *J. Chem. Soc. (C)*, 3026 (1968); [b] I. Granoth, A. Kalir und Z. Pelah, *Israel. J. Chem.*, **6** 651 (1963); [c] I. Granoth, A. Kalir, Z. Pelah und E. D. Bergmann, *Tetrahedron*, **26**, 813 (1970); [d] J. B. Levy, G. W. Whithead und I. Granoth, *Israel. J. Chem.*, **10**, 27 (1972).

[4] J. B. Levy, L. D. Freedman und G. O. Doak, *J. Org. Chem.*, **33**, 474 (1968).

[5] G. O. Doak, L. D. Freedman und J. B. Levy, *ibid.*, **29**, 2832 (1964).

[6] I. Granoth, Y. Segall und A. Kalir, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1972 (1973).

[7] J. B. Levy, *Israel. J. Chem.*, **12**, 779 (1974).

[8] O. v. Schickh., *Ber.*, **69**, 242 (1936).

[9] Die Bestimmung der Isomerenverhältnisse erfolgte aus den - mit Hilfe der Reinprodukt-UV-Spektren berichtigten - Integrationen der HPLC-Signale.

[10] Bei einem Vergleich der NMR-Daten muß die unterschiedliche Nummerierung der Positionen in den Isomeren berücksichtigt werden (s. Formelbilder).