(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) **Ausschließungspatent**

(11) **DD 301 662 A7**

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983

5(51) C 07 F 9/14
C 07 F 9/42
C 07 F 9/22

DEUTSCHES PATENTAMT

(21) DD C 07 F / 259 345 8 (22) 11. 01. 84

Datum des Erteilungsbeschlusses: 04. 04. 85
(45) 27. 05. 93
(47) 07. 05. 92

(72) Riesel, Lothar, Prof. Dr. sc. nat., O - 1125 Berlin, DE; Kant, Michael, Dipl.-Chem., O - 1190 Berlin, DE
(73) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, BfN, Unter den Linden 6, O - 1080 Berlin, DE

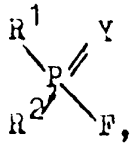
(54) Verfahren zur Herstellung von Monofluorophosphorverbindungen

(57) Monofluorophosphorverbindungen der allgemeinen Formel $R^1R^2P(Y)F$ mit Y = O, S sind aufgrund der bei vielen Vertretern dieser Substanzklasse beobachteten Bioaktivität von besonderem Interesse. Ziel der Erfindung ist es, eine neue, ökonomisch günstigere Synthese der Titelverbindungen in hohen Ausbeuten aus leicht zugänglichen Ausgangsstoffen zu ermöglichen. Die Darstellung der Verbindungen gelingt direkt in einem Verfahrensschritt durch die Umsetzung von Verbindungen mit einer P-H-Bindung, $R^1R^2P(Y)H$, oder im Falle von Y = O auch einer trivalenten Phosphorverbindung mit mindestens einer Alkoxygruppe, $R^1R^2P(OR^3)$, mit Polyhalogenkohlenwasserstoffen und einem Organylammoniumfluorid in Gegenwart einer Base.

ISSN 0433-6461

Erfindungsanspruch:

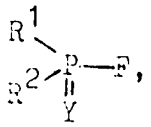
1. Verfahren zur Herstellung von Monofluorophosphorverbindungen der allgemeinen Formel



wobei Y = O oder S und R^1 und R^2 voneinander unabhängige oder auf beliebige Weise miteinander verbundene organische Reste, wie beispielsweise Alkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Aroxy-, Arylthio- und Diorganylamidogruppen sowie N-Heterocyclen sein können, **dadurch gekennzeichnet,** daß eine Verbindung mit einer P-H-Bindung, $R^1R^2P(Y)H$, oder im Falle von Y = O auch eine trivalente Phosphorverbindung mit mindestens einer Alkoxygruppe, $R^1R^2P(OR^3)$, wobei R^3 = Alkyl ist, mit einem Polyhalogenkohlenwasserstoff und einem ionischen Fluorid oder Hydrogenfluorid in Anwesenheit einer Base umgesetzt wird.
2. Verfahren gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Polyhalogenkohlenwasserstoff vorwiegend Tetrachlorkohlenstoff eingesetzt wird.
3. Verfahren gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß als ionisches Fluorid oder Hydrogenfluorid vorzugsweise Triethylammoniumhydrogenfluoride eingesetzt werden, denen zur vollständigen oder teilweisen Neutralisation der Hydrogenfluoridprotonen Triethylamin zugesetzt wird.
4. Verfahren gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß bei Verwendung eines Lösungsmittels Acetonitril eingesetzt wird.
5. Verfahren gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Base vorwiegend ein Trialkylamin eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Monofluorophosphorverbindungen der allgemeinen Formel



wobei Y = O oder S und R^1 und R^2 voneinander unabhängige oder auf beliebige Weise miteinander verbundene organische Reste, wie z. B. Alkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Alklythio-, Aroxy-, Arylthio- oder Diorganylamidogruppen sowie N-Heterocyclen sein können.
Von einer Reihe derartiger Verbindungen ist ihre hohe biologische Wirksamkeit bekannt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Für die Darstellung von Monofluorophosphorverbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel sind folgende Verfahren bekannt (Houben-Weyl „Methoden der organischen Chemie", 4. Aufl., Bd. XII/2 sowie Erweiterungs- und Folgebände E 1 und E 2):
1. Austauschreaktionen an vierfach koordinierten Phosphorverbindungen, z. B. von Chlorid, Amid-, Thioorganyl-, Cyano- und Trichlormethylgruppen gegen Fluorid oder von Chlorid bzw. Fluorid gegen Amid- oder Alk-(ar-)oxygruppen.
2. Spaltung von Phosphorverbindungen mit P-O-P- bzw. P-S-P-Brücken durch Fluorwasserstoff.
3. Oxydation von trivalenten Alkoxyverbindungen des Phosphors bei gleichzeitiger Entalkylierung, z. B. mit Heptafluor-2-nitrosopropan, 2,2-Dichlorperfluorbutan, Chlordiethylaminosulfan, -Fluorosulfonylketonen (A. F. Ermelov u. a. Zh. org. Khim. 18 (1982), 1846) oder auf elektrochemischem Wege in Gegenwart von Hexafluorosilikaten (E. V. Nikitin u. a. SU 791 755 vom 30. 12. 1980; s. a. E. V. Nikitin u. a. Dokl. Akad. Nauk SSSR 252, 922 [1980]).
4. Oxydation trivalenter Phosphorverbindungen mit Schwefel, Schwefeldioxid (R. W. Light, R. T. Paine, Phosphorus Sulfur 8, 255 [1980]) oder Chlor (mit anschließender Umwandlung der Dichlorphosphorane in Phosphoryl- oder Thiophosphorylverbindungen).
5. Umsetzung von Alkoxyphosphor(III)fluoriden mit Alkylhalogeniden (Arbusov-Reaktion).
6. Oxydation von vierfach koordinierten Phosphorverbindunen mit einer P-H-Funktion zu entsprechenden P-Cl-Verbindungen und anschließendem Chlor-Fluor-Austausch. Als Oxydationsmittel sind beschrieben: Chlor, Tetrachlorkohlenstoff,

Sulfurylchlorid und N-Chlorsuccinimid. Nur in einem Fall (Houben-Weyl, Bd. XII/2, S. 296) werden Oxydation und Chlor-Fluor-Austausch in einem Verfahrensschritt vorgenommen (Gl. 1).

$$(RO)_2P(O)H + Cl_2 + NaF \rightarrow (RO)_2P(O)F + NaCl + HCl \qquad (1)$$

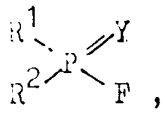
R = Ethyl
Bei 70°C wird nach 16 Stunden eine Ausbeute von 30% erreicht.
7. Direkte Umwandlung von ≥ P(O)H- und ≥ P(O)OH-Gruppen in ≥ P(O)F mittels SO_2ClF (A. Lopusinski, J. Michalski, Angew. Chem. 94, 302 [1982]) bzw. Perchlorylfluorid (I. V. Vigalok u. a. Zh. Obshch. Khim. **40**, 936 [1970]).
Die Nachteile der bekannten Verfahren bestehen vor allem darin, daß die benötigten Ausgangsverbindungen aufwendig, oft über mehrere, meist chlorhaltige Zwischenprodukte dargestellt werden müssen, woraus schlechte Ausbeuten (bezogen auf die Startverbindungen der Synthese), ein hoher Anfall an Abprodukten und eine aufwendige Technologie resultieren.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, eine neue, ökonomisch günstigere Synthese, die die Darstellung der Titelverbindungen in möglichst nur einem Verfahrensschritt aus leicht zugänglichen Ausgangsstoffen in hohen Ausbeuten gestattet, zu ermöglichen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von Monofluorophosphorverbindungen aus leicht zuganglichen Ausgangsstoffen zu entwickeln.
Es wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel



wobei Y = O oder S und R^1 und R^2 voneinander unabhängige oder auf beliebige Weise miteinander verbundene organische Reste, wie z. B. Alkyl-, Aryl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Aroxy-, Arylthio- und Diorganylamidogruppen sowie N-Heterocyclen sein können, durch die Umsetzung von entsprechenden Verbindungen mit einer P-H-Bindung, $R^1R^2P(Y)H$, oder im Falle von Y = O auch einer trivalenten Phosphorverbindung mit mindestens einer Alkoxygruppe, $R^1R^2P(OR^3)$, mit Polyhalogenkohlenwasserstoffen, z. B. Tetrachlorkohlenstoff, und einem Fluorid bzw. Hydrogenfluorid, vorzugsweise einem Organylammoniumsalz, in Anwesenheit einer Base in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Acetonitril, oder ohne Lösungsmittelzusatz in guten Ausbeuten entstehen.
Die allgemeinen Reaktionsgleichungen lauten:

$$R^1R^2P(Y)H + C_mH_nX_k + F^- \xrightarrow{(b)} R^1R^2P(Y)F + C_nH_{n-1}X_{k-1} + X^- \qquad (2)$$

$$R^1R^2P(OR^3) + C_mH_nX_k + HF \xrightarrow{(b)} R^1R^2P(O)F + C_mH_{n-1}X_{k-1} + R^3X \qquad (3)$$

X = Halogen, R^3 = Alkyl.
Das erfindungsgemäße Verfahren weist folgende entscheidende Vorzüge auf:
1. Es können leicht zugängliche und teilweise billige Ausgangsprodukte eingesetzt werden.
2. Die Bildung der Titelverbindungen aus den Ausgangsprodukten erfolgt in einem einzigen Verfahrensschritt.
3. Die anfallenden Nebenprodukte (z. B. Chloroform beim Einsatz von Tetrachlorkohlenstoff als Polyhalogenkohlenwasserstoff und Organylammoniumchloride) können ohne weiteres einer Weiter- bzw. Wiederverwendung zugänglich gemacht werden.
4. Die als Fluorierungsagenzien eingesetzten Organylammoniumfluoride sind einfach aus entsprechenden Aminen und Fluorwasserstoff erhältlich. Die vorzugsweise eingesetzten Organylammoniumfluoride sind gut handhabbar und greifen im in Frage kommenden Temperaturbereich Glas nicht an, so daß in Glasapparaturen gearbeitet werden kann.
5. Es werden hohe Ausbeuten erzielt.
6. Es entstehen keine die Umwelt belastenden und korrosionsfördernden Halogenwasserstoffe.

Ausführungsbeispiele

Die Darstellung der Titelverbindungen erfolgt nach folgenden allgemeinen Vorschriften:

1. Aus P-H-funktionellen Verbindungen
Zu einer Lösung von 0,05 mol CCl_4, 0,0027 mol $NEt_3 \cdot 2{,}8HF$ als Fluorierungsagens (Et = Ethyl) und 0,015 mol Triethylamin in 0,2 mc Acetonitril werden unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb einer Minute 0,05 mol $R^1R^2P(Y)H$, gelöst in wenig Acetonitril, gegeben. Die Reaktion verläuft schwach exotherm. Das sich bildende Triethylammoniumchlorid, NEt_3HCl, kristallisiert meist aus und kann dann weitgehend durch Filtration abgetrennt werden. Das Filtrat enthält neben Acetonitril sowie überschüssigem CCl_4 und NEt_3 die gebildete Monofluorophosphorverbindung, $R^1R^2P(Y)F$, und Chloroform. Es kann destillativ aufgearbeitet werden.

NMR-spektroskopisch wurden folgende Umsätze zu den Zielverbindungen ermittelt:

R^1	R^2	Y	%
OEt	OEt	O	95
Ph	OEt	O	70
NEt_2	NEt_2	O	50
OEt	OEt	S	80

2. Aus trivalenten Alkoxyverbindungen des Phosphors.
Zu einer Lösung von 0,05 mol einer trivalenten Phosphorverbindung mit wenigstens einer Alkoxygruppe, $R^1R^2P(OR^3)$ und 0,07 mol CCl_4 in 0,3 mol Acetonitril werden bei 70 °C innerhalb zwei Stunden 0,09 mol $NEt_3 \cdot 2{,}8\,HF$ als Fluorierungsagens getropft. Die Monofluorophosphorverbindung wird in Ausbeuten bis 45 % erhalten und kann durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Als Nebenprodukte fallen hauptsächlich Triethylammonium-fluorophosphate und Ester von Phosphorsäuren an. Beispiel: R^1, R^2, R^3 = Et; 44 % $(EtO)_2P(O)F$.