

Marian Mikołajczyk *)

Schwefel- und selenhaltige Organophosphorverbindungen, XXXIV¹⁾

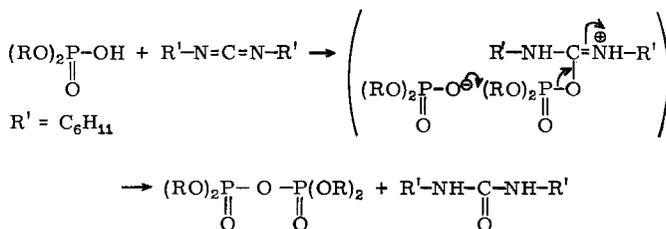
Stereochemie der Reaktion von Thiophosphorsäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften, Lodz, und dem Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen

(Eingegangen am 23. Dezember 1965)

Thiophosphorsäuren und Thiophosphinsäuren reagieren mittels Dicyclohexylcarbodiimid zu den entsprechenden Monothioanhydriden. Die Umsetzung des (–)-Äthan-thiophosphonsäure-*O*-äthylesters (1) mit Dicyclohexylcarbodiimid führt zu (+)-Äthan-thiopyrophosphonsäure-*O*,*O*-diäthylester (2) mit optisch aktivem P(S)- und P(O)-Atom, wobei Gegenwart von Pyridinbasen den Grad der optischen Aktivität des P(O)-Zentrums beeinflusst. Der Mechanismus und die Stereochemie der Bildung des Thiopyrophosphat-Systems werden diskutiert.

Die Carbodiimid-Methode hat große Anwendung zur Synthese des Pyrophosphat-Systems gefunden. Diester-phosphorsäuren, Monoester-phosphorsäuren und anorganische Phosphorsäuren reagieren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) zu den entsprechenden Anhydriden. *Khorana* und *Todd*²⁾ haben für die Reaktion der Diester-phosphorsäuren mit DCCI folgenden Mechanismus vorgeschlagen. In der ersten Stufe addiert sich ein Säuremolekül an die Doppelbindung des Carbodiimids. Das bis jetzt noch nicht isolierte labile Addukt reagiert dann mit dem zweiten Säuremolekül unter Bildung von Tetraalkyl-pyrophosphat und Dicyclohexylharnstoff.



Weitere Untersuchungen von *Khorana*³⁾ haben gezeigt, daß die Geschwindigkeit der Reaktion von Säuren mit DCCI von der Stärke der angewandten Säure und Base und von der Nucleophilie des Säure-Anions abhängt. Nach *Weimann* und *Khorana*⁴⁾ entsteht bei der Umset-

*) Gegenwärtige Adresse: Institut für Organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften, Lodz 40, Zwirki 36, Polen.

1) XXXIII. Mitteil.: *J. Michalski, M. Mikołajczyk und A. Ratajczak*, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. Sci. chim., **13**, 277 (1965).

2) *H. G. Khorana und A. R. Todd*, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2257.

3) *M. Smith, J. G. Moffatt und H. G. Khorana*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6204 (1958).

4) *G. Weimann und H. G. Khorana*, J. Amer. chem. Soc. **84**, 4329 (1962).

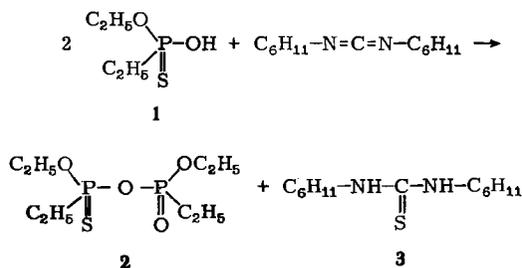
zung von Monoester-phosphorsäuren mit DCCI das cyclische Trimere des Metaphosphats, und dieses wirkt als Phosphorylierungsmittel.

Um den Mechanismus der Reaktion von Phosphorsäuren mit DCCI genauer zu klären, haben wir Thiophosphorsäuren mit DCCI umgesetzt. Thiophosphorsäuren unterscheiden sich in ihren Eigenschaften wenig von Sauerstoffanalogen, existieren aber in optischen Antipoden, was die stereochemischen Untersuchungen der oben genannten Reaktion ermöglicht.

Reaktionen von Thiophosphorsäuren mit DCCI

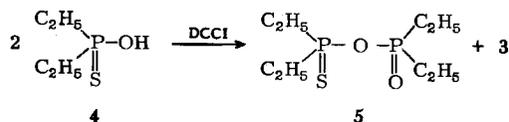
McIvor und Mitarbb.⁵⁾ isolierten bei der Umsetzung von Thiophosphorsäure und Dithiophosphorsäure-*O,O*-diäthylester mit DCCI *N,N'*-Dicyclohexyl-thioharnstoff und wiesen in der komplizierten Mischung der phosphorhaltigen Produkte IR-spektroskopisch Mono- und Trithiopyrophosphate nach.

Wir untersuchten die Reaktion von Thiophosphonsäuren und Thiophosphinsäuren mit DCCI. Äthan-thiophosphonsäure-*O*-äthylester (1) und Dicyclohexylcarbodiimid reagieren stark exotherm und quantitativ zu Äthan-thiopyrophosphonsäure-*O,O*-diäthylester (2) und *N,N'*-Dicyclohexyl-thioharnstoff (3).

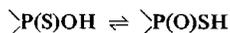


Es ist am bequemsten, diese Reaktion in Petroläther auszuführen, weil Dicyclohexylthioharnstoff darin unlöslich ist und deshalb das rohe Thiopyrophosphonat 2 bereits analytisch rein anfällt. Mit ähnlicher Geschwindigkeit verläuft die Umsetzung von 1 mit DCCI in Anwesenheit von Pyridin oder 2,6-Lutidin, sehr langsam jedoch in Anwesenheit von Triäthylamin.

Analog erhielten wir aus Diäthyl-thiophosphinsäure (4) mit DCCI 78% (Diäthylthiophosphinsäure)-(diäthyl-phosphinsäure)-anhydrid (5).



Monothiophosphorsäuren können in zwei tautomeren Formen existieren⁶⁾:



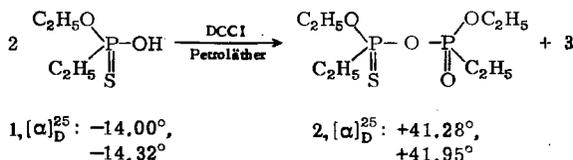
Die Lage des Gleichgewichts hängt vom Lösungsmittel und von der Struktur der Säure ab. Im Falle der Thiophosphorsäure-dialkylester sind beide Formen vorhanden: in Wasser domi-

⁵⁾ R. A. McIvor, G. D. McCarthy und G. A. Grant, *Canad. J. Chem.* **34**, 1819 (1956).

⁶⁾ M. I. Kabachnik, T. A. Mastrukowa, A. E. Shipov und T. A. Melentyeva, *Tetrahedron [London]* **9**, 10 (1960).

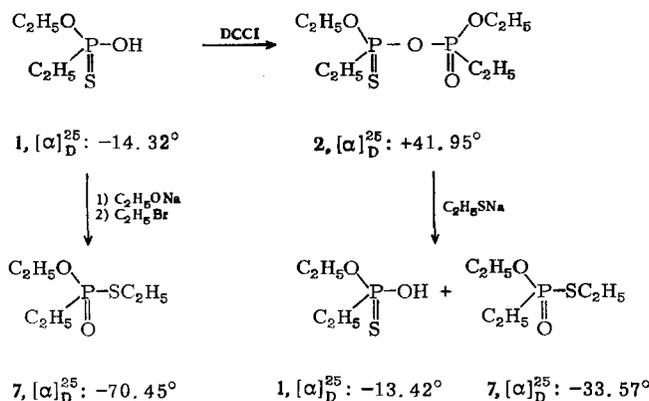
säureestern ermitteln^{10, 11}). Die relativen Konfigurationen der beiden P(S)- und P(O)-Atome von optisch aktiven Thiopyrophosphonaten **2** wurden durch Spaltung mit nucleophilen Agenzien bestimmt, besonders mit dem Mercaptid-Anion¹²).

Die Umsetzung des (-)-Äthan-thiophosphonsäure-*O*-äthylesters (**1**) mit DCCI bei -10° führt zu (+)-Äthan-thiopyrophosphonsäure-*O,O*-diäthylester (**2**) und Thioharnstoff **3**.



Die in zwei Experimenten erhaltenen Drehwerte stimmten überein. In Acetonitril erhielten wir ähnliche $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -Werte: $-14,22^\circ$ für **1** und $+45,83^\circ$ für **2**.

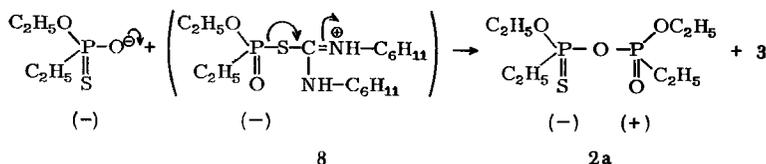
Um die relative Konfiguration des erhaltenen (+)-Thiopyrophosphonats **2** zu ermitteln, führten wir folgende Umsetzungen aus:



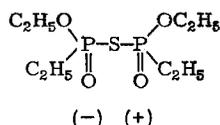
(-)-Äthan-thiophosphonsäure-*O,S*-diäthylester (**7**), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}: -33,57^\circ$ (48% optisch rein aus **2**), hat dieselbe Konfiguration wie das durch Alkylierung des Natrium-Salzes von **1** mit Äthylbromid entstandene **7**. Da die letzte Reaktion ohne Berührung des Asymmetrie-zentrums verläuft, haben die beiden Ester dieselbe Konfiguration wie die (-)-Ausgangssäure **1**. Nimmt man an, daß die Reaktion des Mercaptid-Ions mit dem (+)-Thiopyrophosphonat **2** unter Inversion am Phosphorylzentrums P(O) verläuft¹²), sollte die Konfiguration des Phosphoratoms P(O) im (+)-**2** der (+)-Säure **1** entsprechen. Das P(S)-Zentrum in (+)-**2** hat dagegen dieselbe Konfiguration wie die (-)-Thiophosphonsäure **1**. Also hat das aus (-)-Thiophosphonsäure **1** mit DCCI erhaltene (+)-Thiopyrophosphonat **2** die Struktur **2a**.

Diese Konfiguration stimmt überein mit dem oben vorgeschlagenen Mechanismus für die Reaktion der Thiophosphorsäuren mit DCCI, wobei der Angriff des Anions der (-)-Thiophosphonsäure **1** an das Addukt **8** die Inversion am Phosphorylzentrums P(O) hervorrufen soll.

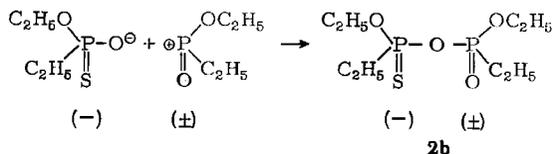
¹²⁾ A. Ratajczak, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. chim., **12**, 145 (1964).



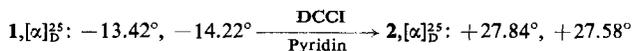
Die Entstehung des optisch aktiven Thiopyrophosphonats **2** kann als Beweis dafür betrachtet werden, daß das Anion der (–)-Thiophosphonsäure **1** das Addukt **8** über das Sauerstoffatom und nicht über das Schwefelatom angreift. Der Angriff unter Beteiligung des Schwefelatoms (*S*-Phosphorylierung) sollte zum symmetrischen, optisch nicht aktiven, labilen Thiopyrophosphonat führen, in welchem die beiden P(O)-Atome die entgegengesetzte Konfiguration haben sollten (Mesoform).



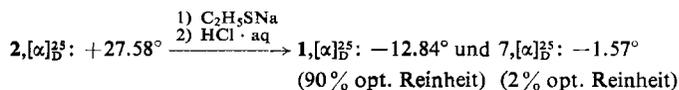
Die geringe optische Reinheit des durch Spaltung erhaltenen (–)-Esters **7** zeigt, daß das Phosphorylzentrum P(O) in (+)-**2** zu fast 50% racemisiert ist. Die Ursache ist wahrscheinlich in der geringen Stabilität des Addukts **8** zu suchen, das spontan in das flache Phosphonium-Kation und Thioharnstoff **3** zerfallen kann. Die Reaktion des Phosphonium-Kations mit dem Anion der (–)-Thiophosphonsäure **1** sollte zum Thiopyrophosphonat **2b** führen, in welchem das Phosphorylzentrum P(O) optisch nicht aktiv ist*).



Wesentlichen Einfluß auf die Stereochemie der Reaktion von Thiophosphonsäuren mit DCCI übt die Anwesenheit von Pyridin-Basen aus. In Gegenwart von Pyridin entstehen die (+)-Thiopyrophosphonate **2** mit bedeutend kleinerem Drehwert.

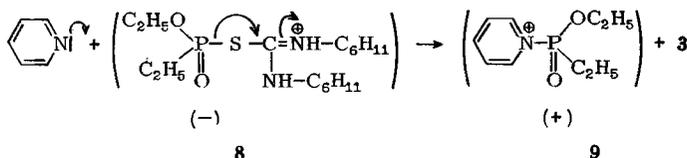


Deren Abbau mit Natrium-äthylmercaptid weist darauf hin, daß das Phosphorylzentrum P(O) fast vollkommen racemisiert ist:



*) Unter Annahme, daß keine asymmetrische Umwandlung stattgefunden hat.

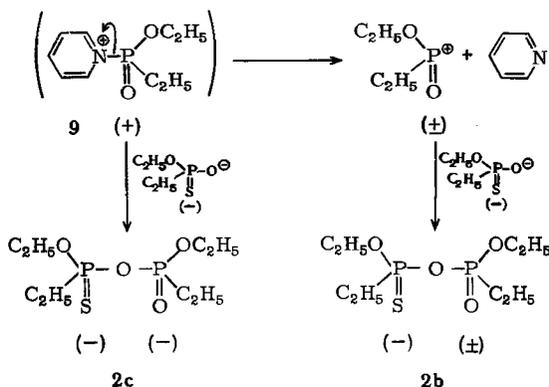
Die besondere Rolle des Pyridins bei Umwandlungen von phosphororganischen Verbindungen ist gut bekannt, es fehlen jedoch klare Ansichten über den Mechanismus dieses Einflusses¹³⁾. In der besprochenen Reaktion kann Pyridin als nucleophiles Agens auf das Addukt **8** wirken und die Inversion hervorrufen.



Das labile Pyridinium-Kation **9** kann auf zwei Wegen reagieren:

a) unter Bildung des flachen Phosphonium-Kations, das weiter mit dem Anion der (-)-Thiophosphonsäure **1** Thiopyrophosphonat **2b** bildet,

b) mit dem Anion der (-)-Thiophosphonsäure **1** zum Thiopyrophosphonat **2c**, in welchem die beiden Phosphoratome P(S) und P(O) dieselbe Konfiguration wie die (-)-Thiophosphonsäure **1** haben sollten.



Die gleichzeitige Bildung von Thiopyrophosphonat **2** mit den Strukturen **2a**, **2b** und **2c** bedingt eine geringe optische Aktivität des P(O)-Zentrums.

Für diesen Mechanismus der Wirkung des Pyridins spricht die Entstehung des (+)-Thiopyrophosphonats **2** mit höherem Drehwert bei Umsetzung der (-)-Thiophosphonsäure **1** mit DCCI in Anwesenheit von 2.6-Lutidin:



Bei gleicher Basizität wie der des Pyridins ist der nucleophile Angriff des 2.6-Lutidins durch die Methylgruppen sterisch erschwert. Deshalb enthält das (+)-Thiopyrophosphonat **2** mehr von dem Stereoisomeren **2a**.

¹³⁾ J. R. Cox und O. B. Ramsay, Chem. Reviews **64**, 325 (1964).

Unsere Ergebnisse über den Einfluß des Pyridins und 2.6-Lutidins auf die Stereochemie der Reaktion zwischen Thiophosphorsäuren und DCCI stimmen mit den letzten kinetischen Untersuchungen von *Hamer*¹⁴⁾ überein.

Herrn Prof. Dr. F. Cramer und Prof. Dr. J. Michalski, die die Ausführung dieser Arbeit ermöglicht haben, möchte ich auch an dieser Stelle herzlich danken.

Dem *Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin* in Göttingen danke ich für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche

1. Äthan-thiopyrophosphorsäure-O-O-diäthylester (2)

a) Zu einer Lösung von 7.71 g (50 mMol) Äthan-thiophosphorsäure-O-äthylester (1) in 25 ccm Petroläther wurden unter Rühren und Kühlen 5.16 g (25 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* (DCCI) in 20 ccm Petroläther getropft, wobei sich *N.N'*-*Dicyclohexyl-thioharnstoff* (3) abschied. Nach 1 Stde. wurden 5.86 g (98 %) 3 (Schmp. und Misch.-Schmp. 181–183°) abfiltriert und nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. rohes 2, n_D^{25} 1.4711, in quantitat. Ausb. erhalten. Das destillierte Produkt ist eine farblose Flüssigkeit, $Sdp_{0,05}$ 76–78°, n_D^{25} 1.4680.

$C_8H_{20}O_4P_2S$ (274.3)	Ber.	C 35.0	H 7.3	P 22.6
	Gef. *)	C 35.8	H 7.4	P 21.8
	Gef.	C 35.0	H 7.3	P 22.2

*) Rohprodukt.

b) Zu 1.54 g (10 mMol) 1 in 5 ccm Petroläther wurden 0.91 g (10 mMol) *Pyridin* in 15 ccm Petroläther und dann 1.03 g (5 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 15 ccm Petroläther gegeben. 1.12 g (94 %) 3 wurden nach einer Stde. abfiltriert. Nach Eindampfen unter vermindertem Druck hinterblieb 2 (n_D^{25} 1.4730) in quantitat. Ausb.

2. (Diäthyl-thiophosphinsäure)-(diäthyl-phosphinsäure)-anhydrid (5)

Zu einer Lösung von 2.76 g (20 mMol) *Diäthyl-thiophosphinsäure* (4) in 25 ccm Petroläther und 5 ccm Äther wurden bei 0° 2.07 g (10 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 20 ccm Petroläther gegeben. Nach einstdg. Rühren bei 0° gab man 20 ccm Äther zu und filtrierte 1.94 g (81 %) 3 ab. Nach Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. und Destillation des Rückstands 1.9 g (78 %) 5, $Sdp_{0,07}$ 92–94°, n_D^{25} 1.5060 (Lit.¹⁵⁾: $Sdp_{0,5}$ 146–147°, n_D^{25} 1.5056).

$C_8H_{20}O_2P_2S$ (242.3)	Ber.	C 39.7	H 8.3	P 25.6	Gef.	C 39.8	H 8.3	P 25.5
----------------------------	------	--------	-------	--------	------	--------	-------	--------

3. Umsetzung des (–)-Äthan-thiophosphorsäure-O-äthylesters (1) mit *Dicyclohexylcarbodiimid*

a) Zu 3.08 g (20 mMol) (–)-1, $[\alpha]_D^{25}$: –14.00° (unverdünnt), in 25 ccm Petroläther wurden 2.06 g (10 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* in 25 ccm Petroläther bei –10° gefügt. Nach einer Stde. Rühren, Absaugen von 3 (2.39 g; 99%) und Entfernen des Petroläthers i. Vak. wurde roher (+)-Äthan-thiopyrophosphorsäure-O-O-diäthylester (2), $[\alpha]_D^{25}$: +42.70° (unverdünnt), n_D^{25} 1.4722, erhalten. Nach Destillation $Sdp_{0,03}$ 72–75°, $[\alpha]_D^{25}$: +41.28° (unverdünnt); $[\alpha]_D^{25}$: +36.94° (Benzol, $c = 3.1615$); n_D^{25} 1.4690, 2.3 g (83 %).

$C_8H_{20}O_4P_2S$ (274.3)	Ber.	C 35.0	H 7.3	P 22.6	Gef.	C 35.0	H 7.3	P 21.1
----------------------------	------	--------	-------	--------	------	--------	-------	--------

b) Wie vorstehend aus 7.71 g (50 mMol) (–)-1, $[\alpha]_D^{25}$: –14.32° (unverdünnt) und 5.16 g (25 mMol) DCCI, nach Destillation Ausb. 6.48 g (95 %) (+)-2, $Sdp_{0,05}$ 75–78°, $[\alpha]_D^{25}$: +41.95° (unverdünnt); n_D^{25} 1.4687.

14) N. K. Hamer, J. chem. Soc. [London] 1965, 47.

15) J. Michalski, A. Skowrońska, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] 34, 1381 (1960).

c) Analog in Acetonitril (50 ccm) mit 2.26 g (15 mMol) (–)-**1**, $[\alpha]_D^{25}$: -14.22° (unverdünnt) und 1.55 g (7.5 mMol) *DCCI*, Ausb. 1.79 g (87%) (+)-**2**, Sdp._{0.05} 75–78°, $[\alpha]_D^{25}$: $+45.83^\circ$ (unverdünnt); n_D^{25} 1.4696.

d) In gleicher Weise erhielt man durch Zutropfen bei -10° von 1.25 g (16 mMol) *Pyridin* in 10 ccm Petroläther und dann von 1.63 g (8.0 mMol) *DCCI* in 10 ccm Petroläther zu 2.45 g (16 mMol) (–)-**1**, $[\alpha]_D^{25}$: -13.42° (unverdünnt) in 10 ccm Petroläther 1.94 g (88%) (+)-**2**, Sdp._{0.05} 76–78°, $[\alpha]_D^{25}$: $+27.84^\circ$ (unverdünnt); n_D^{25} 1.4693.

e) 6.17 g (40 mMol) (–)-**1**, $[\alpha]_D^{25}$: -14.22° (unverdünnt), 3.16 g (40 mMol) *Pyridin* und 4.13 g (20 mMol) *DCCI* lieferten analog 5.17 g (94%) (+)-**2**, Sdp._{0.05} 76–78°, $[\alpha]_D^{25}$: $+27.58^\circ$ (unverdünnt); n_D^{25} 1.4700.

f) Aus 2.26 g (15 mMol) (–)-**1**, $[\alpha]_D^{25}$: -14.22° (unverdünnt), 1.61 g (15 mMol) *2.6-Lutidin* und 1.55 g (7.5 mMol) *DCCI* in 60 ccm Petroläther erhielt man 1.76 g (86%) (+)-**2**, Sdp._{0.04} 74–76°, $[\alpha]_D^{25}$: $+33.60^\circ$ (unverdünnt); n_D^{25} 1.4682.

4. Umsetzung von (+)-**2** mit Natrium-äthylmercaptid

a) Zu einer frisch bereiteten Suspension von *Natrium-äthylmercaptid* (aus 0.54 g Na, 10 ccm Äthylmercaptan und 30 ccm Äther) wurden 6.4 g (23 mMol) (+)-*Thiopyrophosphonat 2*, $[\alpha]_D^{25}$: $+41.95^\circ$ (unverdünnt), in 20 ccm Benzol bei -5° getropft. Das Gemisch wurde 1 Stde. bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden Äther und Äthylmercaptan i. Vak. entfernt, 100 ccm Benzol zugegeben, die Benzolphase dreimal mit je 15 ccm Wasser ausgeschüttelt, die wäbr. Phase mit Benzol (2 x 75 ccm) gewaschen und die vereinigten Extrakte mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Benzols wurde der rohe (–)-*Äthan-thiophosphonsäure-O-S-diäthylester (7)* i. Vak. destilliert. Sdp._{0.6} 55–57°, $[\alpha]_D^{25}$: -33.57° (unverdünnt); $[\alpha]_D^{25}$: -27.63° (Benzol, $c = 4.1588$); n_D^{25} 1.4740; Ausb. 3.88 g (92%).
C₆H₁₅O₂PS (182.1) Ber. C 39.5 H 8.2 P 17.0 S 17.6 Gef. C 39.4 H 8.3 P 16.9 S 17.7

Die wäbr. Phase wurde mit 4 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und mit Chloroform (4 x 25 ccm) extrahiert. Nach Eindampfen des Extrakts lieferte die Destillation (–)-**1**, Sdp._{0.2} 60–61°, $[\alpha]_D^{25}$: -13.42° (unverdünnt); n_D^{25} 1.4884; Ausb. 2.96 g (82%).

C₄H₁₁O₂PS (154.2) Ber. C 31.2 H 7.1 P 20.1 S 20.8 Gef. C 31.1 H 7.3 P 19.9 S 20.6

b) Analog wurden aus 5.11 g (+)-**2**, $[\alpha]_D^{25}$: $+27.58^\circ$ (unverdünnt) und 0.43 g *Natrium* in 10 ccm *Äthylmercaptan* und 30 ccm Äther erhalten: 2.85 g (82%) (–)-**7**, Sdp._{0.5} 54–57°, $[\alpha]_D^{25}$: -1.57° (unverdünnt), n_D^{25} 1.4718 und 2.42 g (82%) (–)-**1**, Sdp._{0.2} 61–63°, $[\alpha]_D^{25}$: -12.84° (unverdünnt), n_D^{25} 1.4860.

5. (–)-*Äthan-thiophosphonsäure-O-S-diäthylester (7)* aus **1**: Zu einer Lösung von 0.48 g Na in 20 ccm *Äthanol* wurden 3.08 g (20 mMol) (–)-*Äthan-thiophosphonsäure-O-äthylester (1)*, $[\alpha]_D^{25}$: -14.32° (unverdünnt), und 10 ccm *Äthylbromid* gegeben. Nach 3 Stdn. Kochen unter Rückfluß wurde das ausgefallene Natriumchlorid abfiltriert und das Äthanol abgedampft. Der Rückstand lieferte nach der Destillation 3.25 g (89%) (–)-**7**, Sdp._{0.5} 54–55°, $[\alpha]_D^{25}$: -70.45° (unverdünnt), $[\alpha]_D^{25}$: -58.12° (Benzol, $c = 3.7867$), n_D^{25} 1.4720 (Lit.¹⁶⁾: $[\alpha]_D^{25}$: -72.54° , aus (–)-*Thiophosphonsäure 1* mit $[\alpha]_D^{25}$: -15.00° .

¹⁶⁾ J. Michalski und A. Ratajczak, *Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum]* **37**, 1183 (1963).