

Notizen

Reaktionen mit Phosphinalkylenen, XLI¹⁾

Racematspaltung chiraler Phosphoniumsalze

Hans Jürgen Bestmann*, Jürgen Lienert und Eckard Heid

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
Henkestr. 42, D-8520 Erlangen

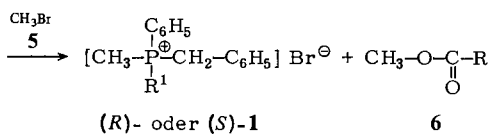
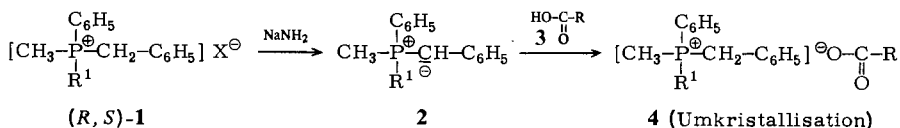
Eingegangen am 4. Mai 1982

Reactions with Phosphine Alkylenes, XLI¹⁾

Resolution of Chiral Phosphonium Salts

The preparation and resolution of chiral phosphonium salts **1a-c** via the corresponding phosphonium ylides is described.

Die Racematspaltung chiraler Phosphoniumsalze **1** wird bisher im allgemeinen durch Umsetzung von **1** mit saurem Silber-di-*O*-benzoyltartrat (Silbersalz von **3**), Kristallisation der entstandenen diastereoisomeren Phosphoniumtartrate **4** und anschließenden Anionenaustausch mit Ammoniumhalogeniden zu den Enantiomeren der Phosphoniumhalogenide **1** durchgeführt^{2,3)}.



a: R¹ = *n*-C₃H₇ b: R¹ = *i*-C₃H₇ c: R¹ = α -Naphthyl

R = -CH(OCOC₆H₅)-CH(OCOC₆H₅)-CO₂H · H₂O

(R)- oder (S)-Form

Wir haben nun gefunden, daß man zu wesentlich besseren Ausbeuten und zu optisch reineren Salzen (R)- bzw. (S)-**1** kommt, wenn man die Racemate **1** mit Natriumamid in die Ylide **2** verwandelt und diese durch Umsetzung mit (R)- oder (S)-Di-*O*-benzoylweinsäure-monohydrat (**3**) in **4** überführt. Im allgemeinen reichen nur wenige Umkristallisationen aus Methanol aus, um optisch reine Diastereoisomere **4** zu erhalten, deren Überführung in die (R)- oder (S)-Bromide **1** (X = Br)

Chem. Ber. **115**, 3875 – 3879 (1982)

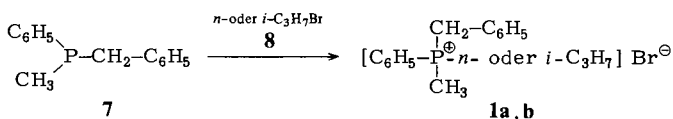
© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1982

0009 – 2940/82/1212 – 3875 \$ 02.50/0

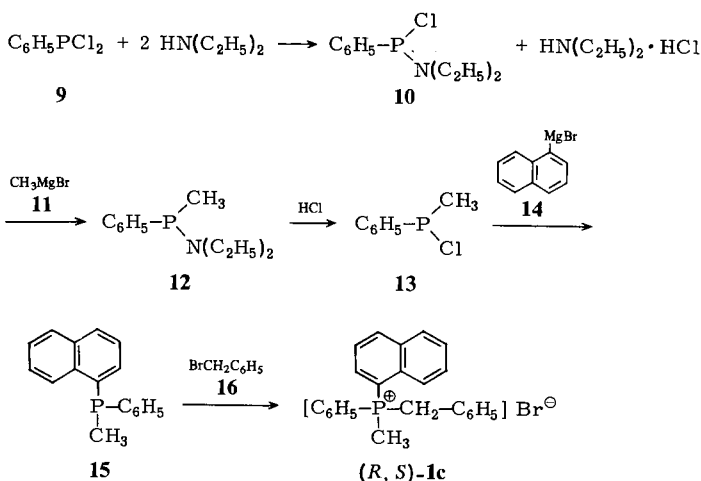
besonders glatt mit Methylbromid (5) in Acetonitril (Bombenrohr) gelingt. Dabei entstehen gleichzeitig die Ester 6.

Am Beispiel der Trennung von **1a**³⁾ wird gezeigt, daß es vorteilhaft ist, zur Gewinnung des zweiten Enantiomeren aus der Mutterlauge der Trennung das stark angereicherte zweite Diastereoisomere von **4** zu isolieren (oft ölig) und dieses mit **5** in das Bromid zu verwandeln. Erneute Darstellung des Ylids **2** und dessen Umsetzung mit dem anderen Enantiomeren von **3** liefert ein Diastereoisomeres **4**, das durch ein- bis zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol und anschließende Reaktion mit **5** in sehr guten Ausbeuten das zweite Enantiomere von **1a** optisch rein liefert.

Racemisches **1a** und **1b**⁴⁾ gewannen wir durch Quartärisierung von Benzylmethylphenylphosphan (**7**), dargestellt nach Lit.⁵⁾ mit *n*-Propyl- bzw. Isopropylbromid (**8**) in Acetonitril.



Die Synthese des früher von uns beschriebenen racemischen **1c**^{6,7)} wurde in Anlehnung an die Methodik von Scherer und Gick⁸⁾ wie folgt abgewandelt.



Dichlorphenylphosphan (**9**) wird mit Diethylamin zu Chlor(diethylamino)phenylphosphan (**10**) und Diethylammonium-chlorid umgesetzt. Reaktion von **10** mit Methylmagnesiumbromid (**11**) liefert (Diethylamino)methylphenylphosphan (**12**), das mit HCl leicht in Chlormethylphenylphosphan (**13**) zu überführen ist und in sehr reiner Form anfällt. Seine Reaktion mit 1-Naphthylmagnesiumbromid (**14**) ergibt Methyl(1-naphthyl)phenylphosphan (**15**), das mit Benzylbromid zum quartären Phosphoniumsalz (*R,S*)-**1c** reagiert.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

(R,S)-Benzylmethylphenylpropylphosphonium-bromid [(*R,S*)-**1a**, X = Br]: Zu einer Suspension von 108.00 g (0.25 mol) Dibenzylmethylphenylphosphonium-iodid⁵⁾ in 950 ml trockenem Tetrahydrofuran fügt man 9.50 g (0.25 mol) Lithiumaluminiumhydrid. Sodann wird 30 h unter

Rückfluß erhitzt. Man destilliert nun 750 ml des Lösungsmittels ab und versetzt den Rückstand unter Köhlen langsam mit 950 ml einer 20proz. Natrium-kalium-tartratlösung. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit je 500 ml Ether extrahiert, die Etherphase getrocknet und das Lösungsmittel unter Stickstoff abdestilliert. Zu dem Rückstand fügt man 70 ml Acetonitril und 74.00 g (0.60 mol) *n*-Propylbromid und erhitzt 60 h unter Rückfluß. Das Phosphoniumsalz wird nach dem Erkalten mit Essigester/Ether (1:1) ausgefällt, abgesaugt und i. Vak. bei 80–100 °C getrocknet. Ausb. 67.50 g (80%), Schmp. 185 °C (Lit.³) 185 °C), Misch.-Schmp.

(R)-(-)-Benzylmethylphenylpropylphosphonium-bromid [(*R*)-**1a**, X = Br]⁹

a) 33.70 g (100 mmol) (*R,S*)-**1a** werden nach der Natriumamidmethode¹⁰) in Benzylidenmethylphenylpropylphosphoran (**2a**) übergeführt. Dieses wird unter Stickstoff in 200 ml absol. Tetrahydrofuran aufgenommen und das Ammoniak durch 1 h Kochen vollständig vertrieben. Man filtriert unter Stickstoff und läßt die erkaltete Ylidlösung innerhalb von 3 h zu einer Lösung von 41.30 g (110 mmol) *D*-*Di-O*-benzoylweinsäure-monohydrat in 50 ml absol. Tetrahydrofuran tropfen. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht weitergerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle saugt man ab und wäscht sie mit etwa 30 ml Tetrahydrofuran. Ausb. 47.50 g (75%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 36.60 g (56%) (–)-Benzylmethylphenylpropylphosphonium-*di-O*-benzoylhydrogentartrat, Schmp. 123–124 °C (Lit.¹¹) 125–126 °C), Misch.-Schmp., $[\alpha]_D^{20} = -55.5^\circ$ (Methanol, $c = 1.55$) [Lit.¹¹] $[\alpha]_D = -54.7^\circ$ (Methanol)].

b) 50.70 g (80 mmol) (–)-Benzylmethylphenylpropylphosphonium-*di-O*-benzoylhydrogentartrat werden in 300 ml Acetonitril aufgeschlemmt, mit 57.00 g (0.60 mol) Methylbromid (**5**) versetzt und im Bombenrohr 48 h auf 50 °C erhitzt. Das Acetonitril wird i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende Öl in wenig Methanol aufgenommen. Das Phosphoniumsalz fällt man durch tropfenweise Zugabe von Ether und ständiges Anreiben aus. Nach nochmaligem Umfällen aus Methanol mit Ether erhält man 22.00 g (82%) (*R*)-(+)-**1a**, Schmp. 201 ° (Lit.³) 201 °C), $[\alpha]_D^{20} = +36.7^\circ$ (Methanol, $c = 1.58$) [Lit.³] $[\alpha]_D = +36.8^\circ$ (Methanol, $c = 1.507$)).

(S)-(+)-Benzylmethylphenylpropylphosphonium-bromid [(*S*)-**1a**, X = Br]

a) Die methanolischen Mutterlaugen und das Tetrahydrofuran-Filtrat aus der obigen Trennung werden weitgehend eingeengt, dann mit Ether versetzt und die so gewonnenen klebrigen Massen in Acetonitril aufgenommen. Man gibt die 7–8fache Menge an Methylbromid (**5**) zu und erhitzt im Bombenrohr 48 h auf 50 °C. Die Aufarbeitung erfolgt wie im vorigen Versuch beschrieben. Man erhält 25.0 g (69%) angereichertes Diastereoisomeres **4** vom Schmp. 186–191 °C, $[\alpha]_D^{20} = -22.9^\circ$ (Methanol, $c = 1.82$).

b) 33.70 g (0.10 mol) des angereicherten Phosphoniumsalzes werden erneut nach der Natriumamidmethode in das Phosphoran übergeführt. Die Weiterverarbeitung erfolgt wie voranstehend beschrieben, jedoch nunmehr unter Verwendung von *L*-*Di-O*-benzoylweinsäure-monohydrat. Die Ausbeute an (+)-Benzylmethylphenylpropylphosphonium-*di-O*-benzoylhydrogentartrat beträgt 38.00 g (60%). Schmp. 127–128 °C (Lit.¹¹) 125–127 °C), $[\alpha]_D^{20} = 55.7^\circ$ (Methanol, $c = 1.48$) [Lit.¹¹] $[\alpha]_D = 55.7^\circ$ (Methanol)].

c) 38.00 g (60 mmol) des Tartrats werden in 200 ml Acetonitril aufgeschlemmt und mit 38.00 g (0.40 mmol) Methylbromid im Bombenrohr 48 h auf 50 °C erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog der (*R*)-Form. Ausb. 16.50 g (81%), Schmp. 201 °C, $[\alpha]_D^{20} = 36.8^\circ$ (Methanol, $c = 1.38$).

(R,S)-Benzylisopropylmethylphenylphosphonium-bromid (**1b**, X = Br): Analog **1a** mit Isopropylbromid anstelle von *n*-Propylbromid. Ausb. 60%, Schmp. 183 °C.

C₂₄H₂₂BrP (421.4) Ber. C 60.60 H 6.53 Gef. C 60.82 H 6.57

(R)-(+)-Benzylisopropylmethylphenylphosphonium-bromid [(*R*)-**1b**, X = Br]^{3,5}

a) 70.00 g (0.208 mol) des Racemates von **1b** werden wie bei **1a** beschrieben in das Ylid übergeführt. Dieses wird in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Lösung von 78.00 g (0.208 mol)

D-Di-*O*-benzoylweinsäure-monohydrat in 70 ml Tetrahydrofuran getropft. Das ausfallende Tartrat wird 5mal aus Ethanol umkristallisiert, Ausb. 15.70 g (41%), Schmp. 145–147°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -21.4^\circ$ (Methanol, $c = 1.53$).

b) Aus dem Hydrogentartrat wird mit Methylbromid (5) in Acetonitril, wie für **1a** beschrieben, das Phosphoniumbromid (*R*)-(+)-**1b** gewonnen. Ausb. 93%, Schmp. 162°C (Lit.⁴) 160°C, Misch.-Schmp.; $[\alpha]_D^{20} = +94.9^\circ$ (Methanol, $c = 0.94$) [Lit.⁴] $[\alpha]_D^{20} = +87.6^\circ$ (Methanol)].

Chlor(diethylamino)phenylphosphan (**10**): 89.50 g (0.50 mol) Dichlorphenylphosphan (**9**), gelöst in 1000 ml Ether, werden bei 0°C langsam (3 h) unter Stickstoffatmosphäre und Rühren mit einer Lösung von 73.00 g (1.0 mol) Diethylamin versetzt und dann bei Raumtemp. 12 h stehengelassen. Der Niederschlag des Hydrochlorids wird unter Stickstoff abgesaugt, mit 500 ml Ether gewaschen und das gesamte Lösungsmittel vertrieben. Den Rückstand destilliert man i. Vak.; Ausb. 89.70 g, Sdp. 88°C/0.2 Torr (Lit.¹²) 140–143°C/14 Torr). Die Verbindung wird sofort weiterverarbeitet.

(Diethylamino)methylphenylphosphan (**12**): Zur Lösung von 251.00 g (1.17 mol) **10** in 100 ml absol. Ether wird unter Stickstoff bei kräftigem Rühren und Kühlen mittels einer Eis-Kochsalzmischung langsam eine aus 28.40 g Magnesium und 166.00 g (1.17 mol) Methyljodid in 1000 ml Ether bereitete Grignard-Lösung getropft. Dann wird 1 h bei Raumtemp. weitergerührt und schließlich 1 h auf dem Wasserbad erhitzt. Der Niederschlag wird unter Stickstoff abfiltriert, das Lösungsmittel vertrieben und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 116.10 g (51%), Sdp. 100°C/0.2 Torr.

$C_{11}H_{18}NP$ (195.2) Ber. C 67.68 H 9.28 N 7.18 Gef. C 67.51 H 9.35 N 6.98

Chlormethylphenylphosphan (**13**): Ein Kolben mit Gaseinleitungsrohr und einer Lösung von 116.00 g (0.60 mol) **12** in 500 ml absol. Petrolether wird genau abgewogen. Dann leitet man unter Eiskühlung solange trockenen Chlorwasserstoff ein, bis HCl-Dämpfe aus dem Kolben entweichen und eine Gewichtszunahme von 43.50 g (1.2 mol HCl) festzustellen ist. Unter Stickstoff wird vom Niederschlag abgesaugt, das Lösungsmittel vertrieben und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp. 52°C/0.3 Torr (Lit.¹³) 66–77°C/0.2 Torr), Ausb. 73.00 g (78%).

Benzylmethyl(1-naphthyl)phenylphosphonium-chlorid (**1c**, X = Cl): In eine aus 14.50 g Magnesium und 115.20 g (0.55 mol) 1-Naphthylbromid in 700 ml Ether/Benzol hergestellte Grignard-Lösung wird unter Stickstoffschutz und Eiskühlung 73.00 g (0.46 mol) **13** getropft. Anschließend erwärmt man 2 h auf dem Wasserbad, kühlt wieder auf 0°C ab und gibt vorsichtig einen größeren Überschuss 20proz. wäßriger Ammoniumchloridlösung zu. Die etherische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, unter Stickstoff abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Zum zurückbleibenden Öl gibt man 62.00 g (0.46 mol) Benzylchlorid und 100 ml Benzol und kocht 24 h unter Rückfluß. Das ausgefallene Phosphoniumsalz wird abgesaugt und aus Chloroform mit Essigester umgefällt. Ausb. 160.20 g (93%), Schmp. 248–250°C (Lit.⁶) 237–238°C).

(R)-(+)-Benzylmethyl(1-naphthyl)phenylphosphonium-bromid [(*R*)-**1c**, X = Br]

a) Aus 35.00 g (0.083 mol) des Racemates von **1c**, X = Cl, stellt man nach der Natriumamidmethode eine Lösung des korrespondierenden Ylids in 70 ml Tetrahydrofuran her und läßt dazu langsam die Lösung von 38.0 g (0.100 mol) D-Di-*O*-benzoylweinsäure-monohydrat in 50 ml des gleichen Lösungsmittels tropfen. Den ausgefallenen Niederschlag des Tartrates saugt man ab und kristallisiert ihn 3–4mal aus Methanol um. Ausb. 56.20 g (84%), Schmp. 185°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +13.4^\circ$ ($c = 1.34$ in Methanol).

b) 15.00 g des Tartrates, 54.00 g Methylbromid (5) (0.57 mol) und 50 ml Acetonitril werden im Autoklaven 48 h auf 50°C erwärmt, und das Lösungsmittel wird i. Vak. anschließend vertrieben. Das zurückbleibende Öl nimmt man in wenig Methanol auf und fällt das Phosphoniumsalz durch tropfenweise Zugabe von Ether aus. Einmaliges Umfällen aus Chloroform mit Essigester liefert

(*R*)-**1c**, X = Br, Ausb. 9.30 g (92%), Schmp. 242°C (Lit.¹⁴) Schmp. 232–234°C für das *S*-(-)-Enantiomere, optische Reinheit 71%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +85.9^\circ$ (Methanol, $c = 1.00$) [Lit.¹⁴] $[\alpha]_{\text{D}} = +84.5^\circ$ (Methanol, $c = 2.817$).

-
- 1) XL. Mitteil.: *H. J. Bestmann* und *K. Li*, Chem. Ber. **115**, 828 (1982).
 - 2) *K. F. Kumli*, *W. E. McEwen* und *C. A. VanderWerf*, J. Am. Chem. Soc. **81**, 248 (1959).
 - 3) *L. Horner*, *H. Winkler*, *A. Rapp*, *A. Mentrup*, *H. Hoffmann* und *P. Beck*, Tetrahedron Lett. **1961**, 161.
 - 4) Optisch aktive Form und absolute Konfiguration: *W. D. Balzer*, Chem. Ber. **102**, 3546 (1969).
 - 5) *W. J. Bailey*, *S. A. Buckler* und *F. Marktscheffel*, J. Org. Chem. **25**, 1996 (1960).
 - 6) *H. J. Bestmann* und *I. Tömösközi*, Tetrahedron **24**, 3299 (1968).
 - 7) Zur absoluten Konfiguration von **1c**, vgl. *R. Böhme*, *H. Burzlaff*, *M. Gomm*, *H. J. Bestmann* und *R. Luckenbach*, Chem. Ber. **108**, 3525 (1975).
 - 8) *O. J. Scherer* und *W. Gick*, Chem. Ber. **103**, 71 (1970).
 - 9) Absolute Konfiguration: *A. F. Peerdemann*, *J. P. C. Holst*, *L. Horner* und *H. Winkler*, Tetrahedron Lett. **1965**, 811.
 - 10) *H. J. Bestmann*, Angew. Chem. **77**, 609 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 583 (1965).
 - 11) *H. Winkler*, Dissertation, Univ. Mainz 1963.
 - 12) *H. Hoffmann*, *R. Grünwald* und *L. Horner*, Chem. Ber. **93**, 861 (1960).
 - 13) *L. Maier*, J. Inorg. Chem. **24**, 1073 (1962).
 - 14) *R. Luckenbach*, Chem. Ber. **108**, 3522 (1975).

[138/82]