

Beiträge zur Chemie der Thiophosphate. VIII¹⁾

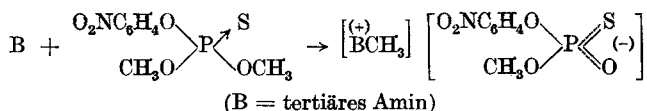
Optisch aktive Thiophosphate durch partielle asymmetrische Synthese²⁾

Von GÜNTER HILGETAG und GERHARD LEHMANN

Inhaltsübersicht

Die Entmethylierung von O,O-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat mit Strychnin führt zu einem Gemisch diastereomerer Methostrychninium-O-methyl-O-p-nitrophenylthiophosphate. Durch geeignete Wahl des Lösungsmittels läßt sich die Reaktion so lenken, daß vorwiegend entweder das rechtsdrehende oder das linksdrehende Salz gebildet wird.

In der vorstehenden Mitteilung¹⁾ haben wir die Synthese der optischen Antipoden des O,S-Dimethyl-O-p-nitrophenylthiophosphats und ähnlicher Thiolphosphate durch Spaltung des O-Methyl-O-p-nitrophenylthiophosphat-Anions über diastereomere Methostrychniniumsalze beschrieben. Das Anion hatten wir auf einfache Weise durch Entmethylierung von O,O-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat („Methyl-E 605“) mit Silbernitrat oder mit tertiären Aminen erhalten³⁾:



Es lag nun nahe, als Entalkylierungsmittel ein optisch aktives Amin einzusetzen, um so direkt zu einem Gemisch diastereomerer Salze zu gelangen. Da wir, wie in der vorigen Mitteilung¹⁾ beschrieben, mit dem Methostrychninium-Kation ein gut trennbares Diastereomeren-Gemisch erhalten hatten und da außerdem die leichte Methylierbarkeit des Strychnins bekannt ist, versuchten wir, Strychnin selbst zur Entalkylierung von „Methyl-E 605“ zu benutzen.

¹⁾ VII. Mitt.: G. HILGETAG u. G. LEHMANN, J. prakt. Chem. [4] 8, 224 (1959).

²⁾ Vorgelesen auf der Chemie-Dozenten-Tagung in Freiberg/Sa. am 13. 6. 1958 von GERHARD LEHMANN.

³⁾ G. HILGETAG, G. LEHMANN, A. MARTINI, G. SCHRAMM u. H. TEICHMANN, J. prakt. Chem. [4] 8, 207 (1959).

Bei der Umsetzung von „Methyl-E 605“ mit Strychnin im Molverhältnis 1:1 bildete sich, wie erwartet, ein Gemisch der bekannten¹⁾⁴⁾ diastereomeren Methostychniniumsalze. Wir erhielten jedoch die beiden Diastereomeren nicht in gleicher Menge, sondern je nach dem verwendeten Lösungsmittel entweder das eine oder das andere im Überschuß, d. h., zu mehr als 50% der zu erwartenden Gesamtausbeute. Bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel kristallisierte schon während der Reaktion die linksdrehende Verbindung aus, während beim Arbeiten in Acetonitril die rechtsdrehende als Primärkristallinat anfiel. Durch Umkristallisation aus Methanol bzw. Acetonitril wurden beide Diastereomeren leicht völlig rein erhalten. Die bei Einbeziehung der Mutterlaugen durch fraktionierte Umkristallisation erhältliche Gesamtausbeute an optisch reinen Diastereomeren betrug bei der Reaktion in Methanol gewöhnlich 55–70% linksdrehendes und 15–35% rechtsdrehendes Salz, bei der Reaktion in Acetonitril 65–75% rechtsdrehendes und 10–25% linksdrehendes Salz. Die wirklichen Ausbeuten dürften noch etwas höher liegen, weil in beiden Fällen eine geringe Menge einer harzigen Mischfraktion nicht mit aufgearbeitet wurde.

Die so erhaltenen Diastereomeren überführten wir auf dem in der vorigen Mitteilung¹⁾ geschilderten Wege in die Antipoden des O,S-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphats.

Da auf diesem Reaktionswege eine symmetrisch gebaute Verbindung — das „Methyl-E 605“ — in einen asymmetrisch gebauten Körper — das Thiophosphat-Anion — übergeführt wird, dessen Antipoden dabei in ungleichen Mengen entstehen, handelt es sich hierbei um eine partielle asymmetrische Synthese.

Die Methode der Entalkylierung geeigneter Thiophosphate mit optisch aktiven Stoffen scheint allgemeiner Anwendbarkeit für die Spaltung von Thiophosphaten in optische Antipoden fähig zu sein. Wir konnten uns durch Reagenzglasversuche überzeugen, daß beispielsweise Dimethyl-äthyl-thionophosphat, Dimethyl-phenyl-thionophosphat und Methyl-äthyl-p-nitrophenyl-thionophosphat mit Strychnin leicht in kristallisierte Diastereomeren-Gemische übergeführt werden, wobei aber noch geprüft werden muß, ob das Mengenverhältnis der gebildeten Diastereomeren in jedem Falle durch die Reaktionsbedingungen beeinflußt werden kann. Auch Brucin lieferte in einigen Fällen direkt kristallisierte Diastereomere.

⁴⁾ G. HILGETAG u. G. LEHMANN, *Angew. Chem.* **69**, 506 (1957).

Die Darstellung von O,O-Dimethyl-O-äthyl- und O-Methyl-O-äthyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat erfolgte nach üblichen Methoden durch stufenweise Veresterung von Phosphorthiochlorid (s. Versuchsteil).

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von O,O-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat mit Strychnin

a) In Acetonitril

92 g (0,35 Mol) Dimethyl-p-nitrophenyl-thionophosphat und 117 g (0,35 Mol) Strychnin werden mit 900 ml Acetonitril $1\frac{3}{4}$ Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren gewöhnlich 144–152 g, manchmal bis 180 g (etwa 69–73% bzw. 86% d. Th.) des rohen rechtsdrehenden Diastereomeren in weichen Nadelbüscheln. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Acetonitril ist die Verbindung praktisch optisch rein. Schmp. 216–217° C (Zers.). $[\alpha]_D^{21} + 13,8^\circ$ ($c = 0,4$, in Acetonitril). Die Gesamtausbeute an reiner Verbindung beträgt bei Einbeziehung aller Mutterlaugen etwa $70 \pm 5\%$.

Der Abdampfrückstand der ersten Mutterlage wird aus Methanol kristallisiert. Man erhält so etwa 10–20% des rohen linksdrehenden Diastereomeren. Weitere 5–10% lassen sich durch systematische fraktionierte Umkristallisation aus den Acetonitrilmutterlaugen der Umkristallisation der rechtsdrehenden Verbindung gewinnen. Dabei ist die Tatsache von Nutzen, daß das rechtsdrehende Salz in Acetonitril schwerer löslich ist als das linksdrehende und daß in Methanol die Löslichkeitsverhältnisse umgekehrt sind. Die Ausbeute an praktisch reinem linksdrehenden Methostrychninium-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat liegt meist bei 10, höchstens aber bei 25% der Gesamtausbeute. Schmp. 218° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = -13,3$ ($c = 0,25$, in Acetonitril).

b) In Methanol

92 g (0,35 Mol) Dimethyl-p-nitrophenyl-thionophosphat und 117 g (0,35 Mol) Strychnin werden mit 1,3 Liter Methanol unter gutem Rühren unter Rückfluß erhitzt. Die anfängliche Suspension geht nach etwa 20 Minuten in eine klare Lösung über, aus der nach etwa 30 Minuten die Abscheidung des Salzes beginnt. Nach 2stündiger Reaktionszeit läßt man erkalten und kann nach weiteren 12 Stunden 125–160 g (etwa 60–77% d. Th.) des rohen linksdrehenden Diastereomeren absaugen, das mit kaltem Methanol farblos gewaschen wird. Schmp. des Rohproduktes 216–217° C (Zers.). Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man das optisch reine Salz vom Schmp. 218° C (Zers.).

$[\alpha]_D^{21} = -13,7^\circ$ ($c = 0,25$, in Acetonitril). Ausbeute 55–70%, meist um 60%.

Aus den Mutterlaugen lassen sich durch fraktionierte Umkristallisation aus Acetonitril meist 60–65 g (29–31% d. Th.) reines rechtsdrehendes Diastereomeres in weichen Nadeln vom Schmp. 217° (Zers.) gewinnen. $[\alpha]_D^{21} = +13,6^\circ$ ($c = 0,25$, in Acetonitril). In wenigen Ausnahmefällen lag die Ausbeute nur bei 15–20%.

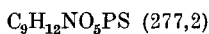
Die fast völlige Übereinstimmung der Schmelzpunkte und der Absolutwerte der spezifischen Drehung beider Diastereomere ist rein zufällig, vgl.¹⁾

O-Methyl-O-äthyl-O-p-nitrophenylthiophosphat

149 g (0,925 Mol) trockenes Natrium-p-nitrophenolat und 250 ml Chlorbenzol werden in einem 1-Liter-Dreihalskolben unter gutem Rühren im Vakuum erhitzt, bis etwa 60 ml Destillat übergegangen sind. Auf diese Weise wird die letzte Feuchtigkeit durch azeotrope

Destillation entfernt. Dann gibt man als Lösungsvermittler 75 ml Aceton zu und tropft bei einer Badtemperatur von 90–100° C innerhalb einer Stunde 160 g (0,92 Mol) Thiophosphorsäure-O-methyl-O-äthylesterchlorid⁵⁾ zu. Zur Vervollständigung der Reaktion hält man anschließend noch $1\frac{1}{2}$ Stunde bei dieser Temperatur. Dann saugt man vom abgetrennten Kochsalz ab, wäscht dieses mit Benzol nach, schüttelt das Filtrat mit Wasser aus und entfernt die Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat durch Destillation im Wasserstrahlvakuum. Die letzten Anteile entfernt man zweckmäßig im Feinvakuum einer Ölpumpe. Der rohe Ester ist ein gelbes viskoses Öl, das bei der Destillation teilweise zersetzt wird. Ausbeute: 220 g (86,5% d. Th.).

Zur Reinigung versetzt man mit dem gleichen Volumen Methanol und läßt in einer Kältemischung kristallisieren. Schmp. des Rohproduktes etwa –18° C. Nach dreimaliger Umkristallisation schmilzt der Ester bei –8° bis –12° C. Er enthält dann etwas Methanol, das bei 20° und 10^{–2} Torr entfernt wird. Der Brechungsindex des reinen Esters beträgt n_D^{20} 1,5459 bzw. n_D^{25} 1,5332.



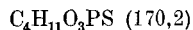
ber.	C 39,00	H 4,36	N 5,05	P 11,17	S 11,56
gef.	39,18	4,22	5,30	11,00	10,99.

O, O-Dimethyl-O-äthyl-thiophosphat⁶⁾

Unter gutem Rühren tropft man innerhalb von 3–4 Stunden eine Lösung aus 46 g (2 Mol) Natrium in 400 ml Methanol zu 179 g (1 Mol) Thiophosphorsäure-O-äthylesterdichlorid. Durch Kühlung mit Eis-Kochsalz hält man die Reaktionstemperatur unterhalb 0° C. Anschließend beläßt man noch zwei Stunden bei Zimmertemperatur, saugt dann vom gebildeten Kochsalz ab und wäscht mit etwas Äther nach.

Das Filtrat wird mit Wasser ausgeschüttelt und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum destilliert. Ausbeute: 145 g (85% d. Th.).

Kp_{10} 72°, Kp_{12} 76°, n_D^{25} 1,4519. [Lit.⁶⁾: Kp_{17} 79,5–80,5°, n_D^{20} 1,4530.]



ber.	C 28,23	H 6,52	P 18,21	S 18,84	Thiono-S 18,84
gef.	28,04	6,66	18,15	18,89	18,94.

⁵⁾ J. A. MANDELBAUM, N. N. MELNIKOW, W. I. LOMAKINA u. S. M. BAKANOWA, J. allg. Chem. (russ.) **26**, 2577 (1956).

⁶⁾ G. KAMAI u. F. M. CHARASSOWA, J. allg. Chem. (russ.) **27** (89), 953 (1957) (zit. nach Chem. Zbl. **1958**, 3858) haben die Verbindung durch Anlagerung von Schwefel an Dimethyl-äthyl-phosphit erhalten.

Berlin-Adlershof, Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. Dezember 1958.