

УДК 541.22; 547.451

СТЕРЕОХИМИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ТИОКИСЛОТ ФОСФОРА*М. Миколайчик, М. Лейтлофф*

Представлен обзор литературы по разделению хиральных тиио- и селенокислот фосфора на оптические антиподы; обсуждены их важнейшие стереоспецифические превращения. Особенное внимание уделено анализу конфигурационных зависимостей химических и физико-химических методов определения абсолютной конфигурации оптически активных тиокислот фосфора.

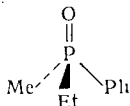
Библиография — 121 наименование.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1419
II. Методы разделения хиральных тиокислот фосфора на оптические антиподы	1422
III. Стереоспецифические реакции оптически активных монотиокислот фосфора	1429
IV. Установление конфигурации оптически активных монотиокислот фосфора методом химической корреляции и рентгеноструктурный анализ	1440
V. Асимметрическое восстановление сульфоксидов оптически активными тиокислотами фосфора	1443
VI. Применение спектроскопии ЯМР для определения оптической чистоты и конфигурации оптически активных тиокислот фосфора	1446
VII. Исследования кругового дихроизма оптически активных тиокислот фосфора	1450

I. ВВЕДЕНИЕ

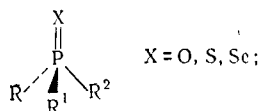
Стереохимия органических соединений, содержащих в молекуле в качестве центра асимметрии гетероатом, стала развиваться в начале нашего столетия. В это же время были предприняты первые попытки разделения хиральных фосфорорганических соединений на оптические антиподы. В 1911 г. Майзенгеймер и Лихтенштадт¹ получили оптически активную окись метилэтилфенилфосфина и впервые доказали устойчивую пространственную конфигурацию производных четырехкоординационного фосфора:



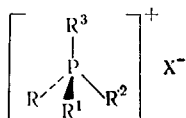
Хотя в дальнейшем многие исследователи пытались разделить хиральные фосфорорганические соединения, однако в течение нескольких десятиков лет только в отдельных случаях был достигнут положительный результат. Неудача большинства экспериментов обусловлена затруднениями, связанными с подбором соответствующего разделяющего агента, образующего с исследуемыми соединениями кристаллические диастереомеры. Только в пятидесятых годах в этой области наблюдается большой прогресс.

В настоящее время известно большое количество соединений фосфора, разделенных на оптические антиподы. Они могут быть объединены по крайней мере в 6 основных классов соединений, а именно:

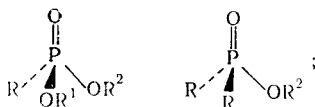
а) окиси, тио- и селенокиси фосфинов²⁻⁴



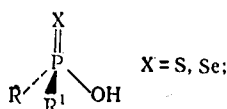
б) четвертичные фосфониевые соли^{5, 6}



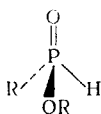
в) сложные эфиры фосфоновых и фосфиновых кислот⁷



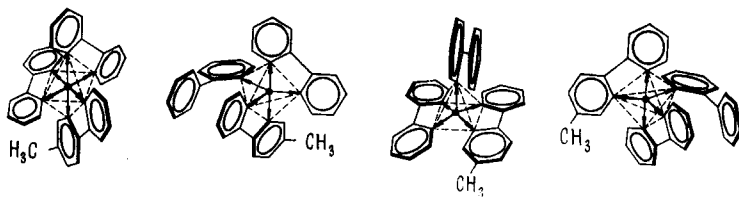
г) тио- и селенокислоты фосфора



д) фосфинаты⁸⁻²⁰

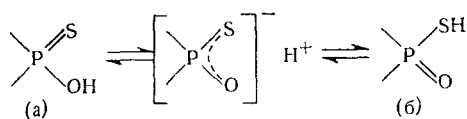


е) соединения пяти- и шестивалентного фосфора²¹

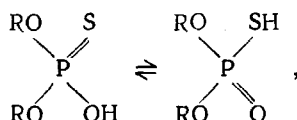


Значительный прогресс исследований по стереохимии фосфора за последнее время нашел отражение во многих обзорных статьях^{6, 22-29}.

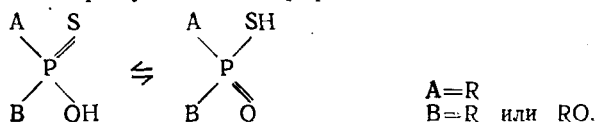
Наибольшее значение для развития стереохимии фосфорорганических соединений наряду с оптически активными окисями фосфинов и четвертичными фосфониевыми солями имеют монотиокислоты фосфора. Особая роль этих соединений в химии фосфора является следствием их высокой реакционной способности и интересного химического строения. В отличие от кислородсодержащих кислот фосфора >P(O)OH и дитиокислот фосфора >P(S)SH монотиокислоты могут образовывать две таутомерные формы: тионовую (а) и тиоловую (б):



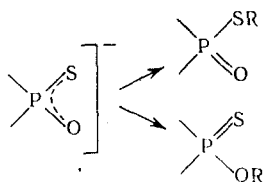
Таутомерное равновесие этих соединений подробно исследовалось Кабачником с сотр.³⁰ В результате этих исследований было показано, что обе таутомерные формы диалкилтиофосфорных кислот выступают в равновесии в сравнимых количествах:



а в случае тиофосфоновых и тиофосфиновых кислот равновесие практически смещено в сторону тионовой формы:



Анион монокислоты фосфора является амбидентным анионом^{31, 32}, и может реагировать двояким образом с электрофильными агентами, в результате чего образуются два вида производных: тиоловые и тионовые.



Реакционная способность аниона хорошо объясняется при помощи концепции Пирсона^{33, 34} о «жестких» и «мягких» кислотах и основаниях. «Жестким» основным центром аниона является более электроотрицательный атом кислорода, и он легче реагирует с «жесткими» кислотными центрами, такими, как фосфорильный или тиофосфорильный атом фосфора, атом кремния в силиловых галогенидах, атом углерода в карбонильной группе и т. п. Атом же серы аниона тиокислоты, как «мягкое» основание, легче реагирует с «мягкими» электрофильными агентами, такими, как атом углерода в состоянии гибридизации sp^3 в алкилгалогенидах или катионы галогенов.

С появлением в печати первых положительных результатов экспериментов по разделению на оптические антиподы хиральных тиокислот фосфора началось быстрое развитие исследований по отысканию новых доступных методов получения других представителей соединений этого класса. Одновременно начались исследования стереохимии реакций оптически активных тиокислот фосфора, главной целью которых было изучение стереохимии нуклеофильного замещения у асимметричного фосфорильного и тиофосфорильного центра. Большое значение в развитии динамической стереохимии тиокислот фосфора имеют исследова-

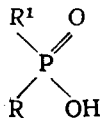
ния, проводимые Аароном в США, Хадсоном в Англии и Михальским, Ратайчаком и Миколайчиком в Польше.

В последнее время большое внимание в стереохимии фосфора посвящается вопросу об абсолютной конфигурации оптически активных тиокислот в связи с их исключительно важным положением в многочисленной семье хиральных соединений фосфора и в связи с большой биологической активностью некоторых производных тиокислот (в особенности тиоловых эфиров и фторангидридов). Интенсивные исследования в течение последних пяти — шести лет привели к определению абсолютной конфигурации почти всех известных оптически активных тиокислот и разработке многих удобных химических и физико-химических методов определения хиральности атома фосфора в тиокислотах.

Вышесказанное убедило авторов настоящей статьи написать обзор исследований стереохимии тиокислот фосфора, в котором наряду со сведениями о методах разделения хиральных тиокислот фосфора на оптические антиподы и анализом стереоспецифических превращений впервые обобщены результаты изучения абсолютной конфигурации тиокислот фосфора.

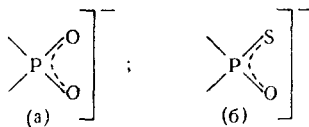
II. МЕТОДЫ РАЗДЕЛЕНИЯ ХИРАЛЬНЫХ ТИОКИСЛОТ ФОСФОРА НА ОПТИЧЕСКИЕ АНТИПОДЫ

Первые попытки расщепления кислот фосфора были предприняты уже свыше 70 лет тому назад. Однако сначала основное внимание было посвящено неудачным попыткам разделить кислородсодержащие кислоты фосфора.

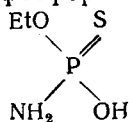


С работами в этой области связаны имена Кавена³⁵, Киппинга³⁶, Поупа³⁷, Гибсона³⁷, Эфраима³⁸, Арбузова³⁹ и многих других исследователей.

Особого внимания заслуживает работа Эфраима (1911 г.), в которой он доказал, что кислородсодержащие кислоты фосфора не могут быть разделены на оптические антиподы, так как их анионы (а) симметричны:



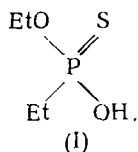
Эфраим первый обратил внимание на тот факт, что замещение одного из атомов кислорода атомом серы приводит к образованию асимметричного аниона (б), и в дальнейших своих исследованиях занимался расщеплением хиральных моно thiokислот фосфора. Однако его первая попытка разделения амидотиофосфорной кислоты



окончилась неудачей, так как эта кислота не образовывала кристалли-

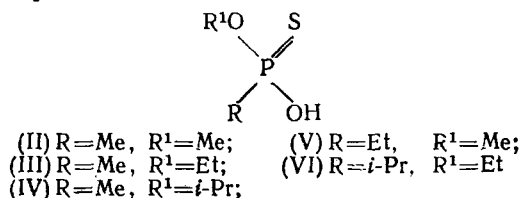
ческих диастереомерных солей с выбранными им алкалоидами. Предпринятые позже Арбузовым и Камаем³⁹ попытки разделения хиральных тиокислот фосфора по той же причине были также неудачны.

Только в 1956 г. Аарону и Миллеру^{40, 41} впервые удалось разделить на энантиомеры хиральную тиокислоту фосфора. Этой кислотой была О-этилэтилтиофосфовая кислота (I); она была расщеплена алкалоидами хинином и бруцином.



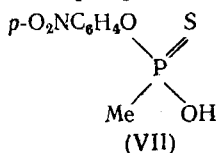
Несколько упрощенный процесс получения этой кислоты описали позже Михальски и Ратайчик⁴².

В последующие годы Аарон и сотр.⁴³ разделили целый ряд О-алкилалкилтиофосфовых кислот (II—VI) путем фракционной кристаллизации диастереомерных солей с хинином.

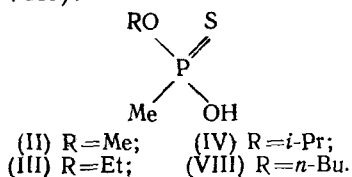


Характеристика полученных ими оптических изомеров представлена в табл. 1.

В 1963 году Ботером и Оомсом⁴⁴ была разделена на оптические антиподы О-*p*-нитрофенилметилтиофосфовая кислота (VII).



В поисках простого пути синтеза оптически активного зарина — одного из важнейших ингибиторов холинэстеразы — Ботер⁴⁵ в 1967 г. разработал новый метод разделения хиральных О-алкилметилтиофосфовых кислот (II—IV, VIII).



В качестве расщепляющего агента он применил оптически активный α-фенилэтиламин, причем использовал оба его антипода. Первый этап разделения заключался во введении половины моля правовращающего амина в эфирный раствор одного моля рацемической кислоты и отделении быстро кристаллизующейся соли (+)-амина с (+)-тиокислотой. Во второй стадии к оставшейся в растворе кислоте добавлялось эквивалентное количество левовращающего амина и выделялась его диастереомерная соль с левовращающей кислотой.

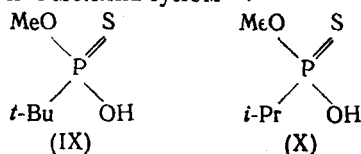
ТАБЛИЦА 1

Характеристика оптических изомеров О-алкилалкилтиофосфоновых кислот
(R¹O)R²P(S)OH

№	R ¹	R ²	Разделяющий амин	Дициклогексиламмониевая соль			Ссылки на литературу
				т. пл., °C	(+)[α] _D , °	(-)[α] _D , °	
I	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	хинин	160	6,94 (13,205) ^a	7,11 (13,6) ^a	41
II	CH ₃	CH ₃	а) хинин б) α-фенил-этиламин	180	6,6 6,37	2,3 6,35	43 45
III	C ₂ H ₅	CH ₃	а) хинин б) α-фенил-этиламин	127	7,0 (9,6) ^a 8,47	4,2 8,47	43 45
IV	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	а) хинин б) α-фенил-этиламин	126	7,6(13,6) ^a 7,76	7,6(13,9) ^a 7,72	43 45
V	CH ₃	C ₂ H ₅	хинин	185	4,1	7,0	43
VI	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	хинин	149	6,5	7,0	43
VII	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	—	—	—	—	44
VIII	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	α-фенил-этиламин	116	7,25	7,21	45
IX	CH ₃	<i>i</i> -C ₄ H ₉	α-фенил-этиламин	—	13,18 ^a	10,5 ^a	46
X	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	α-фенил-этиламин	180	4,6	4,2	47
XI	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	α-фенил-этиламин	—	1,3 ^a	1,06 ^a	48

^a Свободная кислота.

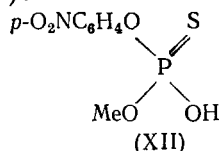
В настоящее время α-фенилэтиламин находит все более широкое применение для разделения хиральных тиокислот фосфора из-за способности образовывать хорошо кристаллизующиеся соли и из-за доступности обоих его энантиомеров. В качестве примера может служить разделение этим амином О-метил-трет.-бутилтиофосфоновой кислоты (IX) Кравецкой и Михальским ⁴⁶ и О-метилизопропилтиофосфоновой кислоты (X) Миколайчиком и Омелянчуком ⁴⁷.



Лейтлофф ⁴⁸ сделала попытку разделить при помощи α-фенилэтиламини-

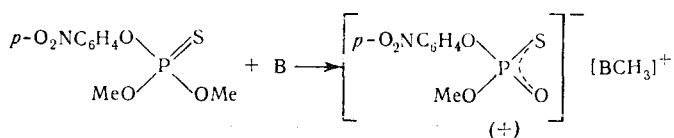
на О-пропилметилтиофосфовую кислоту (XI) по методу, описанному Ботером. Однако недостаточная оптическая чистота полученных этим методом энантиомеров указывает на то, что для этой кислоты примененный метод разделения требует модификации.

Через год после появления первого сообщения Аарона о расщеплении О-этилэтилтиофосфоновой кислоты (I) Хильгетаг и Леман⁴⁹ описали метод разделения на оптические антиподы О-метил-О-*p*-нитрофенилтиофосфорной кислоты (XII):

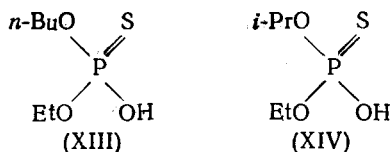


По этому методу О,О-диметил-О-*p*-нитрофенильный тионфосфат был переведен в серебряную соль кислоты (XII) путем дезалкилирования азотнокислым серебром; затем на эту соль действовали иодистым метилстрихнином. Диастереомерные метилстрихниновые соли с вращением $[\alpha]_D = -12,4^\circ$ и $[\alpha]_D = +9,7^\circ$ были разделены в результате фракционной кристаллизации. В кислой среде обе соли образовывали неустойчивые оптически активные кислоты (XII), которые были переведены в свинцовые соли с вращением соответственно $[\alpha]_D = -17,4^\circ$ и $[\alpha]_D = +18,9^\circ$. Кислота (XII) была первым представителем оптически активных тиофосфорных кислот.

Те же авторы⁵⁰ разработали также новый интересный метод разделения кислоты (XII), который носит характер частичного асимметрического синтеза. Этот метод заключается в асимметрическом деметилировании О,О-диметил-О-*p*-нитрофенильного тионфосфата под действием стрихнина. В образовавшейся смеси диастереомерных метилстрихниновых солей кислоты (XII) преобладала правовращающая соль тиокислоты, имеющей $[\alpha]_D = +13,8^\circ$ (60—80%).



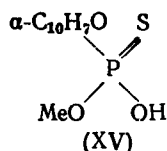
Следующими примерами оптически активных тиофосфорных кислот являются кислоты О-бутил-О-этилтиофосфорная (XIII) и О-этил-О-изопропилтиофосфорная (XIV), разделенные Михальским, Ратайчаком и Тулимовским⁵¹:



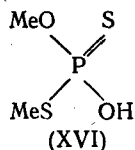
Эти тиокислоты были разделены при помощи цинхонидина и хинина. Хотя величина оптического вращения полученных антиподов обеих тиокислот была неизмеримо мала (на приборе с натриевым источником), однако полученные производные этих кислот были оптически активны, что свидетельствовало об их частичном расщеплении.

В 1968 г. была расщеплена еще одна из хиральных монотиофосфорных кислот, а именно О- α -нафтил-О-метилтиофосфорная кислота (XV). Доннингер и Хадсон⁵² разделили эту кислоту путем фракционной кри-

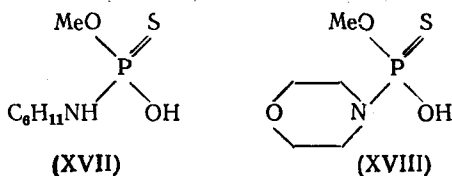
сталлизации диастереомерных солей (XV) при помощи (+)- и (—)-эфедрина.



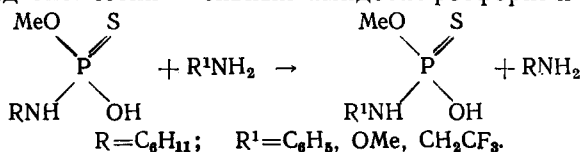
В следующем году Тайхманн⁵³ разделил тиофосфорную кислоту (XVI), содержащую в молекуле два атома серы. Разделение заключалось в асимметрическом деметилировании O,O,S-триметилдитиофосфата при помощи стрихнина.



Отдельную группу составляют полученные Гамером⁵⁴ оптически активные амидотиофосфорные кислоты. Гамер в 1965 г. разделил на оптические антиподы O-метил-N-циклогексиламидотиофосфорную кислоту (XVII) путем фракционной кристаллизации диастереомерных солей хинина.



Затем в результате замены аминного остатка в амидной группе он получил целый ряд оптически активных амидотиофосфорных кислот:



Несколько лет спустя таким же образом Геррард и Гамер⁵⁵ разделили метилморфолинтитофосфорную кислоту (XVIII), выделив ее правовращающий антипод в виде аммониевой соли.

Метиламмониевую соль O-2,4-дихлорфенил-N-изопропиламидотиофосфорной кислоты (XIX) обеих оптически активных форм получили в 1969 г. Зейбер и Толкмит⁵⁶. Метиламмониевую соль рацемической кислоты (XIX), полученную путем деметилирования соответствующего O-метиламидотиофосфата, авторы перевели в смесь диастереомерных солей с хинином при помощи сульфата хинина. Диастереомеры были разделены путем фракционной кристаллизации, а затем в результате замены хинина метиламином из них были получены энантиомерные соли (+) и (—) с вращением соответственно $[\alpha]_D = +15,9^\circ$ и $-23,4^\circ$.

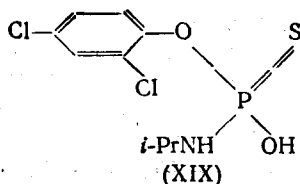


ТАБЛИЦА 2

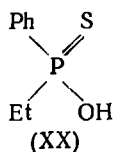
Оптически активные тиофосфорные и амидофосфорные кислоты $(R^1)R^2P(S)OH$

№	R^1	R^2	Разделяющий амин	$(+)[\alpha]_D, ^\circ$	$(-)[\alpha]_D, ^\circ$	Ссылки на литературу
XII	$p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}$	CH_3	стрихнин	18,9 ^а 13,8 ^г	17,4 ^а 13,1 ^г	49 50
XIII	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	цинхонидин	1,0 ^б	1,3 ^б	51
XIV	$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	хинин	2,1 ^б	2,0 ^б	51
XV	$\alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{O}$	CH_3O	эфедрин	33,0 ^д 53,4 ^б	45,9 ^д 51,0 ^б	52
XVI	CH_3S	CH_3O	стрихнин	27,1 ^в 14,1 ^г	27,9 ^в 14,5 ^г	53
XVII	CH_3O	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}$	хинин	38,0 ^в	37,0 ^в	54
XVIII	CH_3O	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$	хинин	2,9 ^е	—	55
XIX	$2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$	$i\text{-PrNH}$	хинин	15,9 ^е	23,4 ^е	56

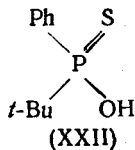
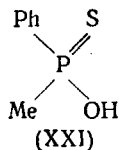
^а — свинцовая соль; ^б — *S*-метилловый эфир; ^в — свободная кислота; ^г — метилстрихниновая соль; ^д — эфедриновая соль; ^е — аммониевая соль.

Некоторые физико-химические свойства оптически активных тиофосфорных и амидотиофосфорных кислот представлены в табл. 2.

Первым разделенным на оптические антиподы представителем ряда тиофосфиновых кислот была этилфенилтиофосфиновая кислота (XX). Ее частичное разделение произвели Грин и Хадсон⁵⁷ в 1963 г. при помощи хинина, примененного в качестве оптически активного расщепляющего агента.

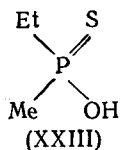


Несколько лет спустя были разделены другие хиральные тиофосфиновые кислоты: метилфенилтиофосфиновая кислота (XXI), расщепленная в 1968 г. группой Беншопа⁵⁸, и *трет.*-бутилфенилтиофосфиновая кислота (XXII), разделенная в 1971 г. Триппетом⁵⁹. В обоих случаях в качестве расщепляющего агента использовали хинин.



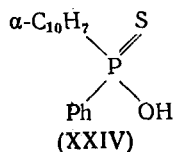
В материалах Международного коллоквиума по органической химии, состоявшегося в Париже в 1969 г.⁶⁰, помещены результаты исследований,

объектом которых была частично разделенная Ратайчаком этилметилтиофосфиновая кислота (XXIII):



Сведения о примененном методе разделения этой кислоты, однако, не были опубликованы.

Недавно Чаузов и Луценко⁶¹ разделили фенил- α -нафтилтиофосфиновую кислоту (XXIV) путем фракционной кристаллизации диастереомерных солей с хинином.



Характеристика оптических антиподов этой кислоты и других тиофосфиновых кислот представлена в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3

Оптически активные тиофосфиновые кислоты $\text{R}^1\text{R}^2\text{P}(\text{S})\text{OH}$

№	R^1	R^2	Разделяющий амин	(+)[α] _D , °	(-)[α] _D , °	Ссылки на литературу
XX	C_2H_5	C_6H_5	хинин	6,5 ^a	6,5 ^a	57
XXI	CH_3	C_6H_5	хинин	9,25 ^a	9,22 ^a	58
XXII	$i\text{-C}_4\text{H}_9$	C_6H_5	хинин	21,4 ^b	21,4 ^b	59
XXIII	CH_3	C_2H_5	—	—	—	60
XXIV	$\alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7$	C_6H_5	хинин	63,8 ^a 112,0 ^b	64,6 ^a 113,0 ^b	61

^a — дициклогексиламмониевая соль, ^b — свободная кислота.

Интересным классом хиральных фосфорорганических соединений являются селеносодержащие кислоты и селентиокислоты фосфора. Отри-

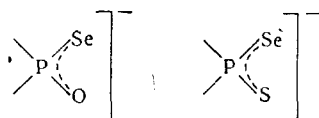
ТАБЛИЦА 4

Оптические антиподы селенофосфорных кислот

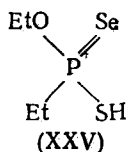
№	Разделяющий амин	(+)[α] _D , °	(-)[α] _D , °	Ссылки на литературу
XXV	хинин	4,9 ^a 2,4 ^b	6,7 ^a 3,8 ^b	62
XXIV	α -фенилэтиламин	25,6 ^a	30,0 ^a	63
XXVII	хинин и бруцин	11,36 ^a	17,54 ^a	64

^a — свободная кислота, ^b — дициклогексиламмониевая соль.

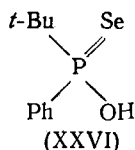
цательный заряд в анионах этих соединений распределен соответственно между атомами селена и кислорода или селена и серы:



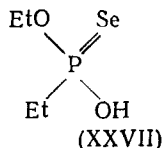
Первым примером оптически активных селенсодержащих кислот фосфора явилась О-этилэтилселентиофосфовая кислота (XXV), расщепленная на антиподы Кравецким, Михальским и Тулимовским⁶²



Недавно Кравецка, Скипичински и Михальски⁶³ разделили на оптические антиподы *трет.*-бутилфенилселенофосфиную кислоту (XXVI) при помощи α -фенилэтиламина.



Несколько позже Нуретдинову и сотр.⁶⁴ удалось разделить на оптические антиподы О-этилэтилселенофосфовую кислоту (XXVII).



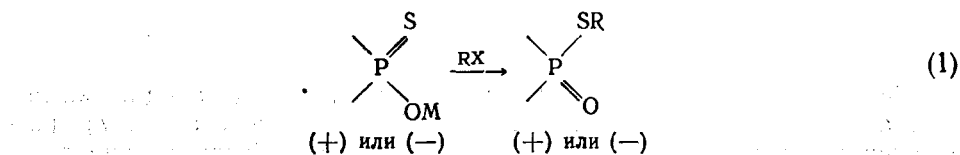
В качестве разделяющего основания были применены алкалоиды хинин и бруцин. Величины оптического вращения селенсодержащих кислот представлены в табл. 4.

III. СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОНОТИОКИСЛОТ ФОСФОРА

Оптически активные монотиокислоты фосфора в связи с амбидентным характером их аниона являются очень удобным исходным материалом для синтеза тиоловых и тионовых производных. Дальнейшие стереоспецифические превращения соединений, полученных непосредственно из тиокислот, приводят к синтезу почти всех видов оптически активных фосфорорганических соединений. Подробное описание многостадийных реакций тиокислот требовало бы рассмотрения полной динамической стереохимии фосфора и вышло бы за пределы настоящей статьи. Поэтому будут рассмотрены только те реакции, в которых тиокислоты фосфора принимают непосредственное участие. Исследование стереохимии этих реакций в значительной степени помогло изучить механизм нуклеофильного замещения как у фосфорильного P(O), так и у тиофосфорильного P(S) центра⁶⁵.

Оптически активные тиольные сложные эфиры

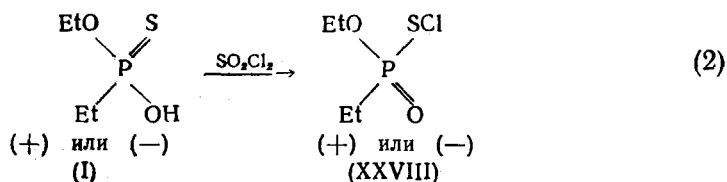
Примером реакции, в которой хиральный центр остается незатронутым, является алкилирование солей оптически активных тиокислот фосфора, что ведет к образованию оптически активных тиольных эфиров:



В качестве алкилирующего агента чаще всего применяются алкилгалогениды, а среди них — алкилиодиды⁶⁶⁻⁶⁸. При получении метиловых тиоловых эфиров часто применяется диметилсульфат⁵⁷. Так как во время алкилирования ни одна из связей фосфора не разрывается, оптически активные тиоэфиры сохраняют конфигурацию исходной тиокислоты. Согласно правилу асимметрии Брюстера, знак оптического вращения тиоэфиров должен быть тот же, что и знак исходных тиокислот. Это подтверждается в каждом описанном до сих пор случае.

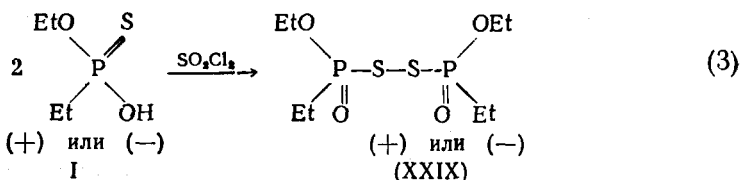
Оптически активные оксофосфорансульфенилхлориды и бис-фосфорилдисульфиды

В результате реакции оптически активных тиокислот фосфора с хлором или с хлористым сульфурилом образуются оптически активные оксофосфорансульфенилхлориды^{42, 68}. Первыми это обнаружили Михальски и Ратайчак, получив оптически активный этоксиэтилоксфосфорансульфенилхлорид (XXVIII) в результате хлорирования оптически активной О-этилэтилтиофосфоновой кислоты (I):



Так же, как и при алкилировании, в реакции (2) связи хирального атома фосфора не разрываются и в полученном продукте сохраняется конфигурация исходной тиокислоты. Оптически активные оксофосфорансульфенилхлориды являются хорошими исходными продуктами для дальнейших синтезов⁶⁹.

В результате реакции оптически активных монотиокислот фосфора с хлористым сульфурилом можно также получить оптически активные бис-фосфорилдисульфиды⁷⁰. Они образуются в результате взаимодействия одной молекулы хлористого сульфурила с двумя молекулами тиокислоты.

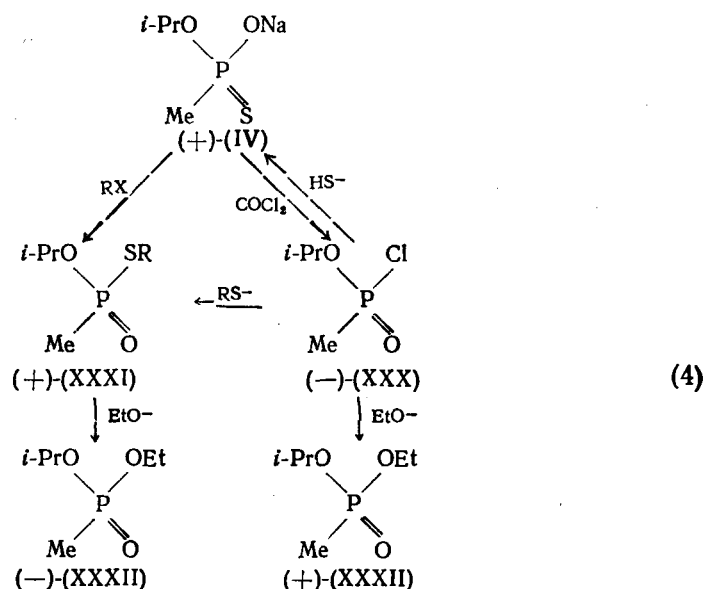


Образование дисульфида (XXIX) происходит двустадийно. На первой стадии образуется оксофосфорансульфенилхлорид (XXVIII), который на следующей стадии процесса реагирует со второй молекулой тиокислоты. Ни на одной из этих стадий хиральный атом фосфора не подвергается атаке, и у обоих центров хиральности в дисульфиде сохраняется конфигурация, имевшаяся у исходной кислоты.

Оптически активные фосфорильные и тиофосфорильные галогениды

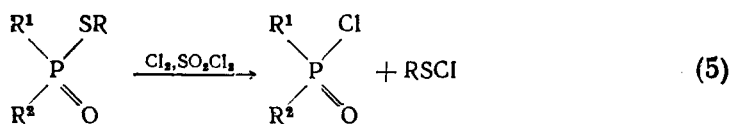
Оптически активные монотиокислоты фосфора являются основным исходным материалом при получении оптически активных фосфорильных $P(O)X$ и тиофосфорильных $>P(S)X$ галогенидов.

Одним из методов получения оптически активных фосфорилхлоридов является реакция хлорирования солей тиокислот фосфора при помощи фосгена⁶⁶. Аарон и Миллер изучали стереохимию этой реакции на примере превращения (—)-О-изопропилметилхлорфосфоната (XXX), полученного при действии фосгена на правовращающую О-изопропилметил-тиофосфоновую кислоту (IV) (схема 4).



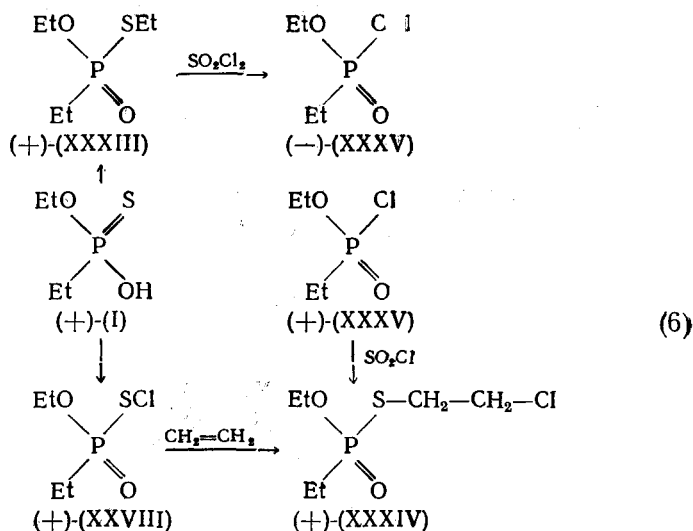
Авторы пришли к выводу, что реакция тиокислоты (IV) с фосгеном, а также реакция образования соединения (XXXI) протекают с обращением конфигурации у атома фосфора.

Грин и Хадсон⁷¹ и независимо от них Михальски и Ратайчак⁷² получили оптически активные фосфорильные хлориды путем хлорирования S-алкиловых эфиров оптически активных монотиокислот фосфора.

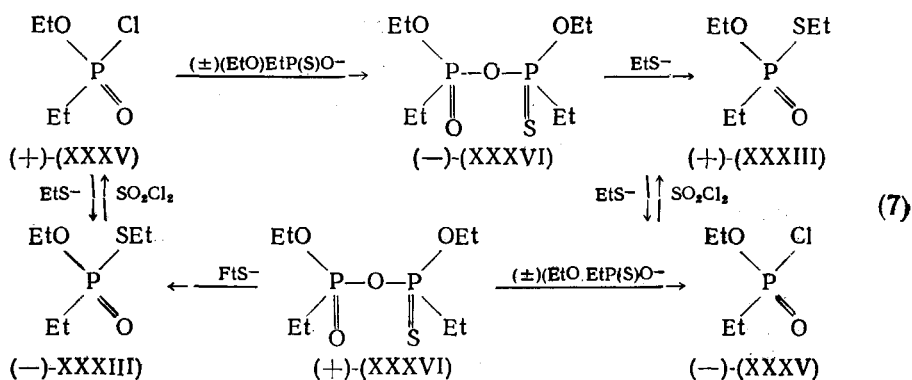


Исследования Грина и Хадсона доказали, что хлорирование S-алкилтиофосфинатов ведет к получению соответствующих хлоридов с обращением конфигурации у атома фосфора.

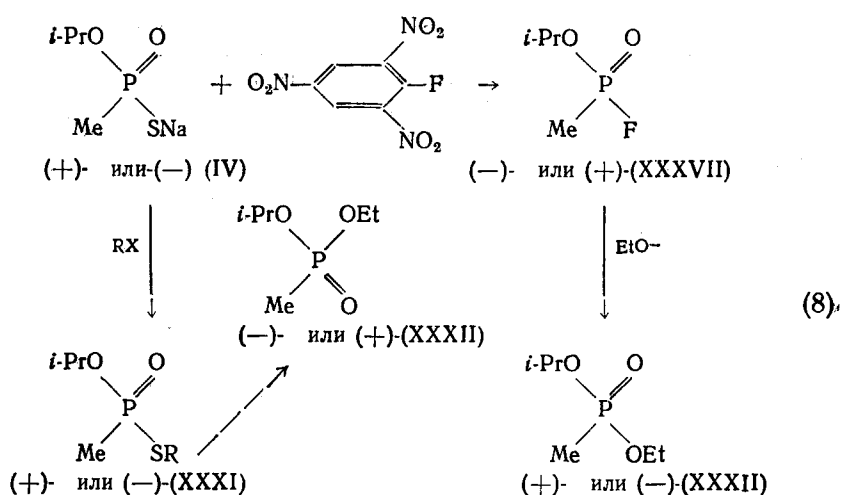
Михальски и Ратайчак в результате своих исследований пришли к выводу, что стереохимия хлорирования тиофосфонатов зависит от строения заместителя R. Механизм этой реакции до сих пор полностью не выяснен. На основании исследований, выполненных до настоящего времени, можно предположить, что хлорирование сложного S-β-хлорэтилового эфира протекает с преобладанием сохранения конфигурации у атома фосфора, в то время как сложный S-этиловый эфир хлорируется с обращением конфигурации (схема 6).



Рассматривая стереохимию оптически активных фосфорилхлоридов и тиолэфиров, следует упомянуть о разработанном Ратайчаком⁷³ циклическом процессе, состоящем из шести реакций, каждая из которых, вероятно, протекает с обращением конфигурации у атома фосфора (схема 7).



В результате реакции оптически активных тиокислот фосфора с акрилфторидом образуются оптически активные фосфорилфториды. Эта реакция была проведена Ботером и сотр.⁷⁴ при получении оптически активного зарина (XXXVII), известного ингибитора холинэстеразы (схема 8).

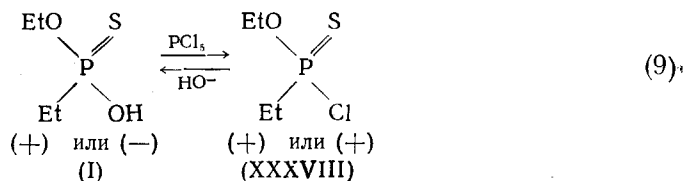


Знак оптического вращения полученного таким образом фторангидрида (XXXVII) был противоположен знаку исходной тиокислоты. Эта-нолиз продукта, протекающий, как известно, с обращением конфигурации, ведет к образованию сложного эфира (XXXII), который, согласно Аарону, имеет конфигурацию исходной кислоты. На этом основании авторы заключили, что реакция тиокислоты с пикрилфторидом протекает с обращением конфигурации у атома фосфора.

Хотя фосфорильные соединения очень интересны, они, однако, не являются удобным объектом для стереохимических исследований из-за их невысокой оптической устойчивости*. В связи с этим полученные результаты могут свидетельствовать только о преобладании механизма обращения или сохранения конфигурации у атома фосфора. Оказалось, что для стереохимических исследований гораздо более удобны менее реакционноспособные тиофосфорильные производные.

Разница в реакционной способности фосфорильных и тиофосфорильных соединений является следствием разницы в электронной плотности у атомов фосфора в этих соединениях и различной поляризуемости фосфорильной и тиофосфорильной групп⁷⁵.

Получение Михальским и Миколайчиком⁷⁶⁻⁷⁸ оптически активного О-этилэтилхлортионфосфоната (XXXVIII) было немалым достижением в области стереохимии тиофосфорильных соединений. Этот хлорид образуется с хорошим выходом и высокой оптической чистотой в реакции оптически активной О-этилэтилтиофосфоновой кислоты (I) с пятихлористым фосфором.



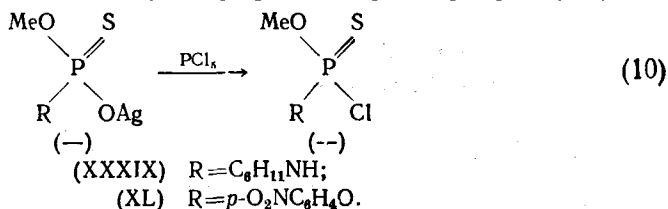
С целью определения механизма хлорирования пятихлористым фосфором был проведен гидролиз полученного хлорангидрида (XXXVIII)⁷⁸,

* В последнее время были получены оптически активные фосфорильные галогениды с высокой оптической устойчивостью из тиокислот фосфора, в которых атом фосфора связан с трет.-бутильной группой⁶³.

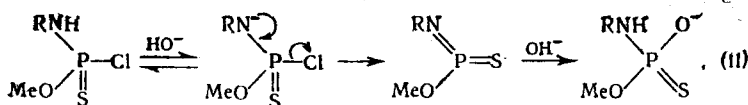
который, как было показано ранее, обычно протекает с обращением конфигурации. В результате гидролиза авторы получили исходную кислоту (I). Это дало право сделать вывод, что процесс хлорирования протекает также с изменением конфигурации у атома фосфора. Высокая чистота и оптическая устойчивость полученного хлорида (XXXVIII) являются качествами, благодаря которым это соединение служит удобным исходным материалом для синтеза других оптически активных фосфорорганических соединений и для исследований механизмов реакций⁸⁰.

Подобным образом были получены тиофосфонильные хлориды всех известных до настоящего времени оптически активных О-алкилалкил-тиофосфоновых кислот⁸¹.

Используя реакцию с пятихлористым фосфором, Геррард и Гамер^{82, 83} получили также оптически активный О-метил-N-циклогексамидохлортионфосфат (XXXIX) и О-метил-*p*-нитрофенилхлортионфосфат (XL).



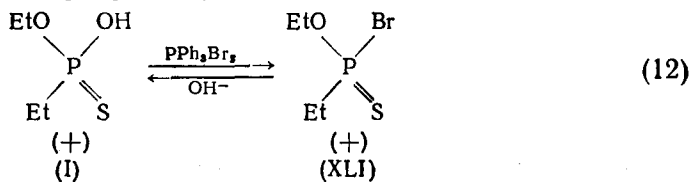
Интересно, что щелочной гидролиз хлортионфосфата (XXXIX), в противоположность изложенному выше, ведет к образованию рацемического продукта, в то время как его сольволиз приводит к получению оптически активного продукта с обращением конфигурации. В щелочных условиях гидролиз протекает, вероятно, по следующей схеме:



и рацемизация связана с образованием промежуточного оптически неустойчивого аналога метафосфата.

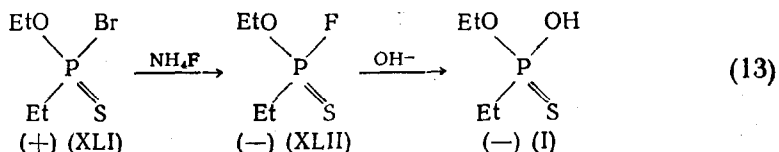
В отличие от серебряных солей оптически активных тиокислот фосфора их аммониевые соли не являются удобными исходными веществами для синтеза оптически чистых хлортионфосфатов. Как показали Толкмит и Зайбер⁸⁶, в результате реакции оптически активной метиламмониевой соли О-2,4-дихлорфенил-N-изопропиламидотиофосфорной кислоты (XIX) с пятихлористым фосфором образуется частично рацемизованный продукт (вероятно, за счет реакции обмена хлор — хлор у атома фосфора).

Михальски, Миколайчик и Кравецка⁸⁴ нашли, что оптически активные тиофосфонильные бромиды могут быть получены в результате реакции дибромид трифенилфосфина с оптически активными монотиокислотами фосфора. По такому методу ими был получен оптически активный О-этилэтилбромтионфосфонат (XLI):



Гидролиз соединения (XLI) ведет к получению исходной кислоты. Это является доказательством того, что реакция бромирования тиокислоты дибромидом трифенилфосфина протекает с обращением конфигурации у атома фосфора.

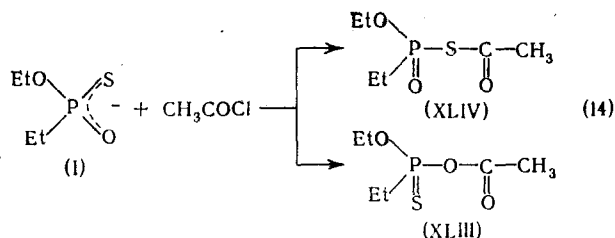
Следует отметить, что из оптически активного бромтионфосфоната (XLI) можно получить оптически активный фтортионфосфонат (XLII) путем замещения атома брома атомом фтора при помощи фтористого аммония⁸⁵.



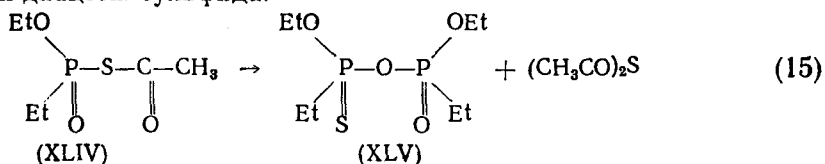
Результат гидролиза XLII свидетельствует о том, что реакция обмена галогенов сопровождается обращением конфигурации.

Оптически активные О-ацилтионфосфонаты

Исследованием соединений этого типа занимались Омелянчук, Миколайчик и Михальски^{86, 88}. Найдено, что в реакции соли оптически активной О-этилэтилтиофосфоновой кислоты (I) с хлористым ацетилом образуются О-ацетиловые и S-ацетиловые ангидриды:



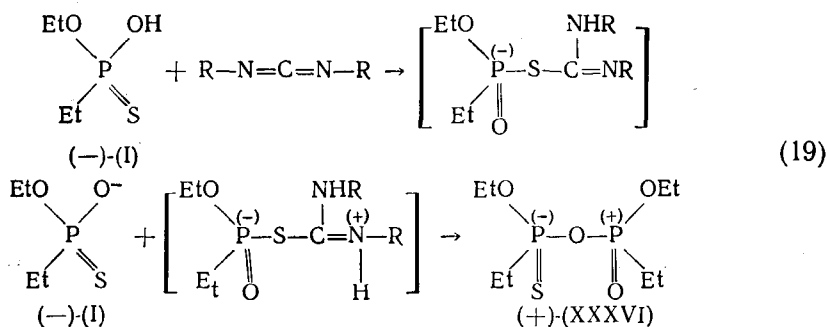
В отличие от О-ацетилового ангидрида (XLIII), который может быть легко выделен, его тиоловый изомер (XLIV) является нестойким соединением и в условиях реакции подвергается «диспропорционированию» с образованием оптически активного О,О-диэтилдиэтилтиопирофосфоната (XLV) и диацетилсульфида.



Способность аниона тиокислоты двояким образом реагировать с хлористым ацетилом и образовывать подобные продукты распада тиолового типа наблюдали Кабачник с сотр.⁸⁷ при ацелировании солей диэтилтиофосфиновой кислоты.

Миколайчик, Омелянчук и Михальски⁸⁸ модифицировали способ ацелирования, применяя вместо соли свободную тиокислоту, и разработали новый метод получения активных ацетилтиофосфорильных ангидридов в реакции оптически активных тиокислот фосфора с кетеном. Ими показано, что при ацелировании свободной кислоты как хлористым ацетилом, так и уксусным ангидридом значительно уменьшается количество продуктов диспропорционирования тиолового ангидрида (XLIV) и увеличивается выход О-ацетилового ангидрида (XLIII). Реакция же с кетеном ведет к образованию исключительно продукта О-ацелирования.

Полученный по этому методу О,О-диэтилдиэтилтиопирофосфонат (XXXVI) характеризуется высокой оптической чистотой фосфорильного центра. Эта реакция протекает двустадийно и ведет к образованию оптически активного тиопирофосфоната (XXXVI) с противоположными конфигурациями у атомов фосфора (схема 19).

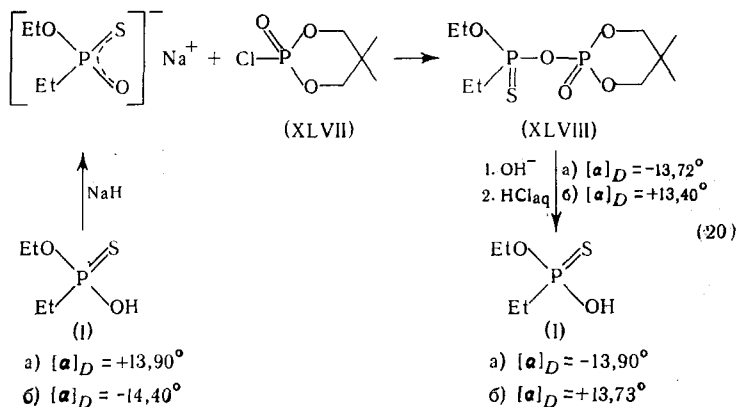


Относительные конфигурации и оптическая чистота обоих хиральных центров в тиопирофосфонатных соединениях этого типа могут быть легко определены в результате реакции расщепления нуклеофильными агентами. Расщепление соединения (XXXVI) связано исключительно с атакой на фосфорильный центр P(O) и протекает с обращением конфигурации у атакемого атома фосфора. Остаток тиокислоты является уходящей группой, и в результате расщепления ее конфигурация не изменяется.

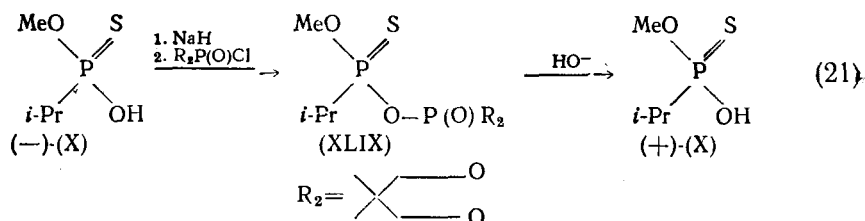
Стереохимические исследования расщепления других тиопирофосфатных соединений показали, что нуклеофильная атака может быть направлена также на тиофосфорильный центр, в зависимости от вида заместителей у обоих атомов фосфора и от реакционной среды.

В этих исследованиях особого внимания заслуживает цикл Вальдена, разработанный Михальским, Миколайчиком, Млотковской и Омелянчуком⁹³, в котором авторы использовали тиопирофосфонаты (XLVIII) с сильными пространственными препятствиями у фосфорильного центра.

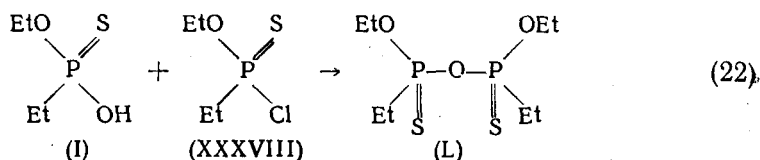
В результате двух последовательных реакций: конденсации тиокислоты (I) с 2-хлор-2-оксо-5,5-диметил-1,3-диокса-2-фосфоринаном (XLVII), а затем гидролиза, один из энантиомеров О-этилэтилтиофосфоновой кислоты был переведен в его антипод. Так как реакция конденсации не нарушает симметрию хирального центра, такой результат доказывает однозначно, что щелочной гидролиз протекает с обращением конфигурации у тиофосфорильного атома фосфора (схема 20).



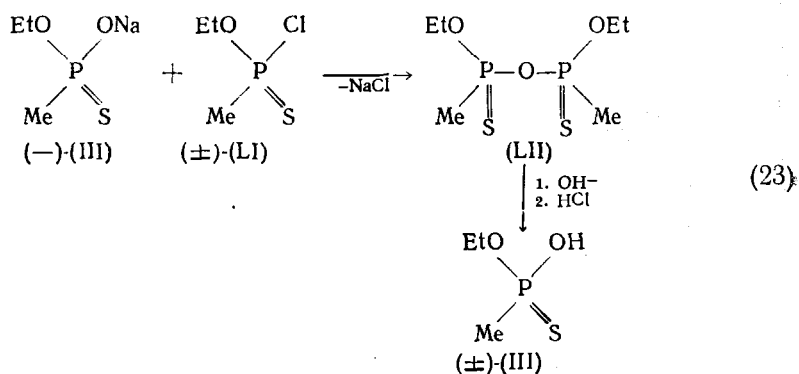
Цикл Вальдена был разработан для О-метилизопропилтиофосфоновой кислоты (X) с целью доказать, что нуклеофильное замещение в изопропилтиофосфонатах протекает так же, как и в этилтиофосфонатах, т. е. с обращением конфигурации у атома фосфора (схема 21)⁸¹.



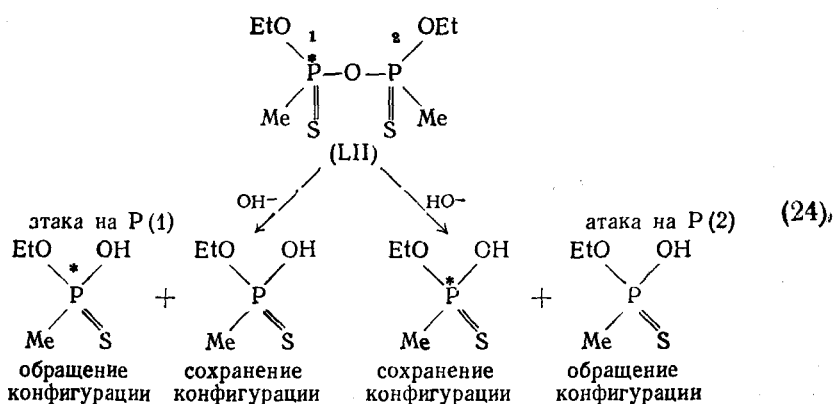
Дитиопирофосфонатные соединения образуются в результате реакции оптически активной тиокислоты с тиофосфорилхлоридом^{91, 94}:



Используя дитиопирофосфонатные соединения, Грин и Хадсон⁹⁴ впервые исследовали нуклеофильное замещение у тиофосфорильного центра и нашли, что оно протекает с обращением конфигурации у атома фосфора. Авторы исследовали гидролиз оптически активного О,О-диэтилдиметилдитиопирофосфоната (LII), полученного в реакции соли оптически активной кислоты (III) с (±)-О-этилметилхлортионфосфонатом (LI) (схема 23).



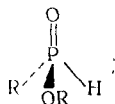
Ими найдено, что в результате гидролиза образуется рацемическая О-этилметилтиофосфовая кислота (III). В дитиопирофосфонатах два равноценных атома фосфора. Следовательно, атака нуклеофильного агента может быть с одинаковой вероятностью направлена на оба тиофосфорильных центра. Образование рацемической кислоты (III) в результате гидролиза дитиопирофосфоната (LII) с одним оптически активным центром убеждает в обращении конфигурации у атома фосфора. Интерпретация результатов исследований Грина и Хадсона может быть представлена при помощи схемы 24.



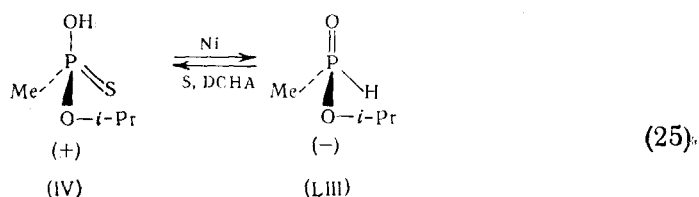
Дальнейшие исследования алкоголиза, меркаптолиза и аминολиза дитилдиэтилдитиопирофосфонатов^{86, 88} подтверждают то, что нуклеофильное замещение у тиофосфорильного центра протекает с обращением конфигурации.

Оптически активные фосфониты

В последнее время в стереохимии фосфора большое внимание посвящается оптически активным фосфонитам.



Рейфф и Аарон¹² нашли, что удобным методом получения соединений этого типа является десульфуривание оптически активных тиофосфоновых кислот в присутствии катализатора — никеля. При нагревании (*R*)-(+)-О-изопропилметилтиофосфоновой кислоты (IV) в этаноле с добавкой никеля Ренея они получили с хорошим выходом оптически активный (*S*)-(—)-О-изопропилметилфосфонит (LIII).

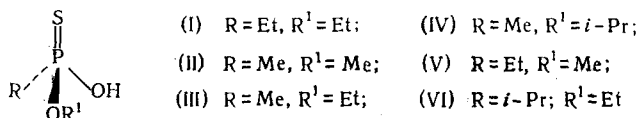


Присоединение серы к полученному фосфониту в присутствии дициклогексиламина, протекающее, несомненно, с сохранением конфигурации, ведет к получению исходной кислоты. Это доказывает, что десульфурование кислоты происходит без изменения конфигурации у атома фосфора.

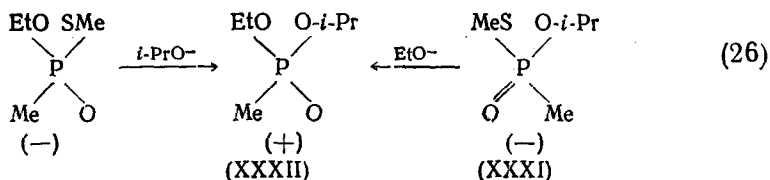
Другим методом получения оптически активных фосфонитов является их стереоспецифическая инклюзия в циклодекстринах^{14, 18}.

IV. УСТАНОВЛЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОНОТИОКИСЛОТ ФОСФОРА МЕТОДОМ ХИМИЧЕСКОЙ КОРРЕЛЯЦИИ * И РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ

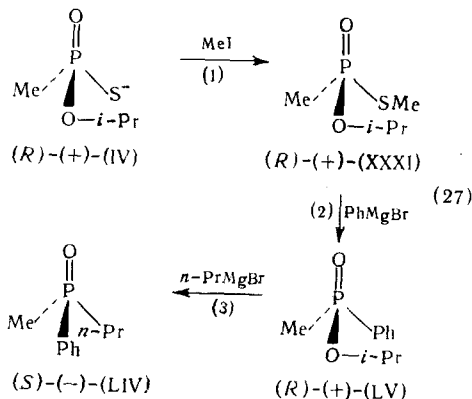
Впервые об относительной конфигурации оптически активных моно-тиокислот упоминается в работе Аарона и сотр.⁴³, описывающей разделение на оптические антиподы хиральных О-алкилалкилтиофосфоновых кислот (I—VI). Исследования биологической активности соответствующих производных, синтезированных из оптически активных тиокислот, показали, что оптические изомеры, полученные из левовращающих тиокислот, являются гораздо более сильными ингибиторами ферментов холинэстераз, чем энантиомеры, полученные из правовращающих тиокислот. На этом основании авторы заключили, что исследуемые О-алкилалкилтиофосфоновые кислоты (I—VI) с одинаковым знаком оптического вращения имеют одинаковую конфигурацию.



Подтверждение этого вывода было получено также при химической корреляции левовращающих изомеров О-изопропилметилтиофосфоновой (IV) и О-этилметилтиофосфоновой (III) кислот.

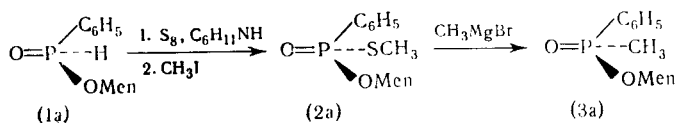


В 1968 г. группа Беншопа и Ботера⁸⁷ занялась исследованиями, целью которых было определение абсолютной конфигурации антихолинэстераз, получаемых из оптически активной О-изопропилметилтиофосфоновой кислоты (IV); в связи с этим было необходимо выяснить абсолютную конфигурацию исходной тиокислоты (IV). Беншоп и Ботер выбрали метод химической корреляции между (+)-О-изопропилметилтиофосфоновой кислотой и (S)-(-)-метил-*n*-пропилфенилфосфиноксидом (LIV). Выполненное ими химическое сопоставление конфигурации представлено на схеме 27.



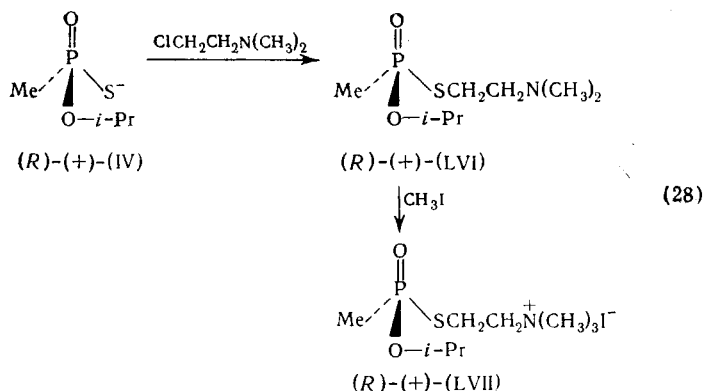
* Метод химической корреляции — установление конфигурации оптически активных соединений путем химических превращений, связывающих соединения известной конфигурации с соединениями, для которых она определяется.

Тиокислота (IV) была переведена в фосфиноксид (LIV) в результате трех стереоспецифических реакций. Первая из них — *S*-метилирование — протекает с сохранением конфигурации у атома фосфора⁶⁶. Как было доказано ранее^{95, 96}, третья реакция сопровождается инверсией конфигурации. Следовательно, правильное определение конфигурации (+)-тиокислоты (IV) требует знания стереохимии реакции 2.



Сначала Беншоп и Ботер предположили, что эта реакция происходит с инверсией конфигурации у атома фосфора (как в аналогичных реакциях нуклеофильного замещения у атома фосфора в подобных системах). Однако последние сообщения⁹⁷, подтвержденные результатами рентгенографического анализа, говорят о том, что стереоспецифическое превращение тиолфосфонатов в соответствующие фосфинаты происходит с сохранением конфигурации у атома фосфора*.

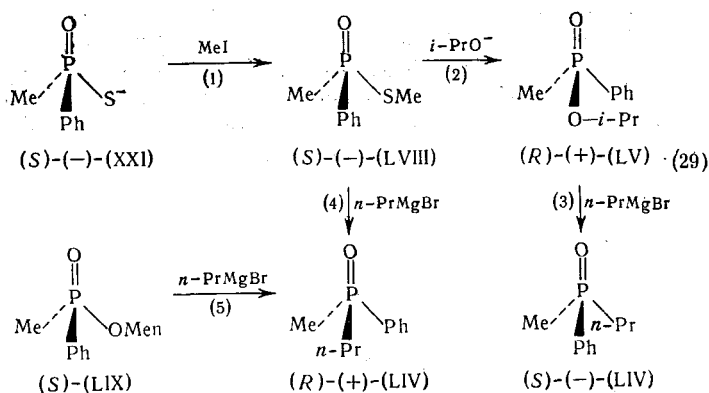
Зная абсолютную конфигурацию фосфиноксида и стереохимию последовательных химических превращений, конфигурацию *O*-изопропилметилтиофосфоновой кислоты (IV) определили как (+)-(*R*). Окончательное доказательство правильности определения абсолютной конфигурации *O*-изопропилметилтиофосфоновой кислоты дали данные рентгенографического анализа⁹⁸ *S*-алкилового эфира (LVII), полученного из правовращающей кислоты (IV) в результате реакций, не нарушающих симметрию хирального центра (схема 28). Абсолютная конфигурация



эфира (LVII) была рентгенографически определена как (+)-(*R*), поэтому исходная *O*-изопропилметилтиофосфоновая кислота (IV) должна также иметь конфигурацию (+)-(*R*).

Таким же образом, экстраполяцией до фосфиноксида, Беншоп и Ботер определили абсолютную конфигурацию метилфенилтиофосфиновой кислоты (XXI) (схема 29). Исследуемая кислота (XXI) и полученный из нее тиолфосфинат (LVIII) имеют одинаковую абсолютную конфигурацию, так как *S*-метилирование не нарушает ни одной связи у атома фос-

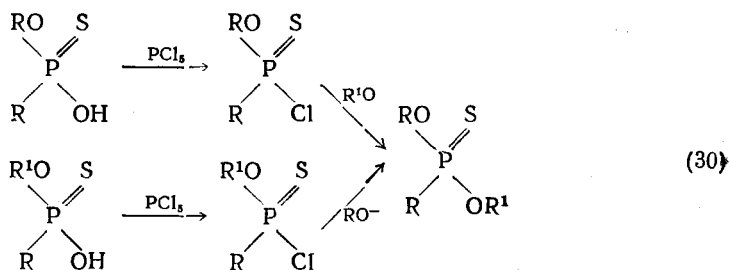
* Сохранение конфигурации при действии реактива Гриньяра на тиолфосфонаты было доказано рентгенографическим анализом тиофосфоната (2a), являющегося промежуточным продуктом в превращении (*R*_P)-*O*-ментилфенилфосфонита (1a) в (*R*_P)-*O*-ментилметилфенилфосфинат (3a).



фора. Реакция получения метил-*n*-пропилфенилфосфиноксида (*R*)-(+)-(LIV) из *S*_P-ментилметилфенилфосфината (LIX) в присутствии бромида *n*-пропилмагния (реакция 5, схема 29) протекает с обращением конфигурации. Поэтому Беншоп и Ботер предположили, что подобная реакция изопропилметилфенилфосфината (LV) с бромидом *n*-пропилмагния (реакция 3) также протекает с обращением конфигурации у атома фосфора. Известно, что замещение тиометильной группы алкоксильной (реакция 2) ведет к изменению конфигурации фосфорильного центра. Итак, превращение (*S*)-(-)-тиолфосфината (LVIII) в (*S*)-(-)-фосфиноксид (LIV), происходящее в результате двух последовательных реакций, протекающих с обращением конфигурации, позволило авторам приписать абсолютную конфигурацию *S* левовращающей метилфенилтиофосфиновой кислоте (XXI).

С другой стороны, получение (*R*)-(+)-фосфиноксида (LIV) при действии бромида *n*-пропилмагния на левовращающий метилфенилтиофосфинат (LVIII) явилось доказательством того, что *S*-метилловые тиофосфинаты в отличие от *S*-метилловых тиофосфонатов, реагируют с реактивом Гриньяра с обращением конфигурации у атома фосфора.

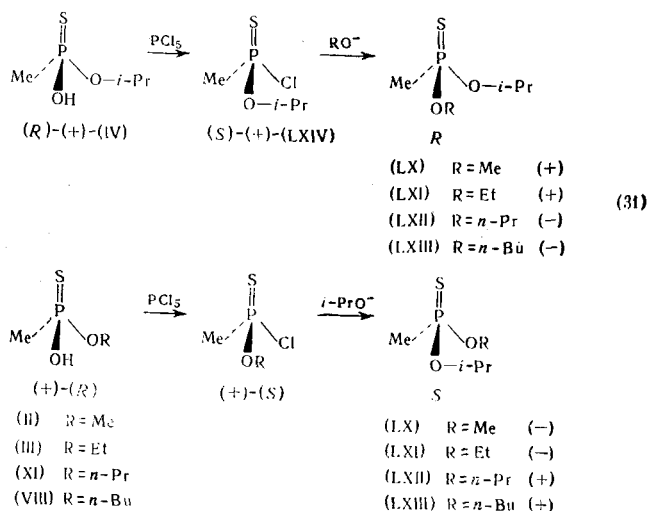
Недавно Миколайчик, Омелянчук и Пара-Лейтлофф⁸¹ определили абсолютную конфигурацию целой серии оптически активных *O*-алкилалкилтиофосфоновых кислот, используя в качестве конфигурационного образца (*R*)-(+)-*O*-изопропилметилтиофосфоновую кислоту. Химическая корреляция была выполнена на основании стереоспецифического двухстадийного превращения тиокислот в оптически активные тиофосфонаты, протекающего по схеме 30.



Согласно результатам предыдущих исследований, как реакция тиокислот с пятихлористым фосфором, так и замещение атома хлора в хлор-

тионфосфонатах алкоксильной группой протекает с обращением конфигурации у атома фосфора.

На схеме 31 представлена химическая корреляция конфигурации правовращающих О-алкилметилтиофосфоновых кислот.



(*R*)-(+)-О-изопропилметилтиофосфоновая кислота (IV) была переведена в (*S*)-(+)-хлортионфосфонат (LXIV), из которого в результате реакций с алколятами RO⁻ (R-Me, Et, *n*-Pr, *n*-Bu) были получены соответствующие оптически активные изопропилалкилметилтиофосфонаты (LX—LXIII) с конфигурацией *R*.

С другой стороны, в результате тех же превращений (под действием PCl₅ и *i*-PrO⁻) были получены те же эфиры, только с противоположными знаками вращения, т. е. с противоположной конфигурацией, из правовращающих О-алкилметилтиофосфоновых кислот (II, III, VIII, XI). Сравнение обоих видов полученных тионэфиров указывает на то, что все исследуемые О-алкилметилтиофосфоновые кислоты имеют абсолютную конфигурацию (*R*)-(+). Таким же образом была проведена химическая корреляция кислот О-алкилэтилтиофосфоновых (I и V) и О-алкилизопропилтиофосфоновых (VI и X) рядов.

Все результаты, полученные на основании химических корреляций, указывают на то, что правовращающие О-алкилалкилтиофосфоновые кислоты имеют одинаковую конфигурацию *R*, независимо от размеров алкильных групп, связанных непосредственно или кислородным мостиком с атомом фосфора.

V. АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СУЛЬФОКСИДОВ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ТИОКИСЛОТАМИ ФОСФОРА

Асимметрические синтезы и реакции, в которых происходит кинетическое разделение рацемата, как и стереоспецифические превращения, часто являются источником информации об абсолютной конфигурации оптически активных реагирующих соединений. Поэтому может быть интересным рассмотрение результатов, полученных авторами обзора при исследовании асимметрического восстановления хиральных сульфоксидов при помощи оптически активных тиокислот фосфора.

Это подтверждается также для метилаллилсульфоксида, который, в противоположность простым насыщенным метилалкилсульфоксидам, имеет конфигурацию *S* для левовращающего и соответственно *R* — для правовращающего изомера.

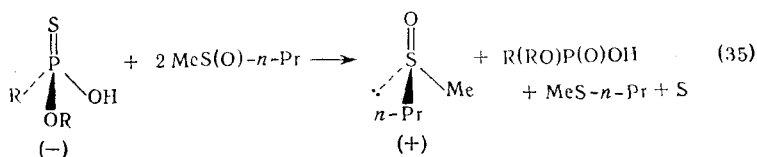
Вышеприведенные результаты свидетельствуют о том, что существует определенная зависимость между хиральностью оптически активной тиокислоты и хиральностью реагирующих с ней сульфоксидов. Еще более отчетливо эта зависимость выражена в случае асимметрического восстановления метил-*n*-пропилсульфоксида, изученного при помощи серии оптически активных *O*-алкилалкилтиофосфорных кислот. Результаты этих исследований представлены в табл. 5.

ТАБЛИЦА 5

Асимметрическое восстановление метил-*n*-пропилсульфоксида *O*-алкилалкилтиофосфорными кислотами (RO)R¹P(S)OH

№	R	R ¹	Тиокислота		Сульфоксид	
			[α] _D , °	Абсолютная конфигурация	[α] _D , °	Абсолютная конфигурация
II	Me	Me	-2,89	<i>S</i>	+1,33	<i>S</i>
			+2,14	<i>R</i>	-1,27	<i>R</i>
III	Et	Me	-9,75	<i>S</i>	+4,47	<i>S</i>
			+10,72	<i>R</i>	-3,51	<i>R</i>
XI	<i>n</i> -Pr	Me	-1,03	<i>S</i>	+0,32	<i>S</i>
			+1,30	<i>R</i>	-0,35	<i>R</i>
IV	<i>i</i> -Pr	Me	-13,9	<i>S</i>	+1,29	<i>S</i>
			+12,6	<i>R</i>	-3,66	<i>R</i>
VIII	<i>n</i> -Bu	Me	-12,6	<i>S</i>	+3,30	<i>S</i>
			+13,02	<i>R</i>	-3,34	<i>R</i>
V	Me	Et	-8,31	<i>S</i>	+2,80	<i>S</i>
			+4,70	<i>R</i>	-1,78	<i>R</i>
I	Et	Et	-13,50	<i>S</i>	+5,27	<i>S</i>
			+12,90	<i>R</i>	-4,92	<i>R</i>
X	Me	<i>i</i> -Pr	-13,00	<i>S</i>	+0,58	<i>S</i>
			-14,67	<i>R</i>	-2,17	<i>R</i>
VI	Et	<i>i</i> -Pr	+21,54	<i>S</i>	+6,45	<i>S</i>
			+7,34	<i>R</i>	-2,97	<i>R</i>

Результаты показывают, что во всех случаях сульфоксид, восстановленный после реакции с (*S*)-(—)-тиокислотой, был правовращающим, т. е. содержал избыток энантиомера *S*, а сульфоксид, регенерированный после реакции с (*R*)-(+)-тиокислотой, имел конфигурацию *R*-(—).



Существование отчетливой зависимости между хиральностью тиокислот и сульфоксидов в анализируемой реакции не только указывает на возможность использования этой реакции для определения относительной или абсолютной конфигурации тиокислот фосфора, но и является основанием для определения модели переходного состояния исследуемого асимметрического восстановления.

VI. ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ И КОНФИГУРАЦИИ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТИОКИСЛОТ ФОСФОРА

Согласно общим рассуждениям о симметрии частиц¹⁰³, группы ядер или ядра, имеющие одинаковое химическое окружение при внешнем или внутреннем сравнении, которые не могут взаимозаменяться в результате любой операции симметрии, находятся в диастереотопном окружении как в ахиральных, так и в хиральных растворителях. Такие ядра анизохронны и, как правило, должны иметь различные химические сдвиги и различные константы спин-спинового взаимодействия. В отличие от них энантиотопные ядра одинаково экранированы в ахиральных растворителях и изохронны. Однако в хиральных растворителях или в ахиральных растворителях, содержащих хиральные парамагнитные сдвигающие реактивы, эти ядра становятся диастереотопными.

Эти зависимости позволяют применять метод ЯМР при определении оптической чистоты хиральных соединений. Он дает возможность определить состав диастереомеров, полученных из смеси энантиомеров и оптически чистого реагента (устойчивые диастереомеры), или измерить энантиомерный состав в хиральных растворителях или в ахиральных растворителях, содержащих хиральные парамагнитные сдвигающие реактивы (динамические диастереомерные системы).

Магнитную неравноценность диастереомеров, в которых хиральные центры ковалентно связаны в одной молекуле, заметили впервые Матос и Крам¹⁰⁴. Это явление было использовано для определения оптической чистоты многих хиральных органических соединений^{105, 106}.

Подобный эффект наблюдал Пиркль¹⁰⁷ для смеси энантиомеров в оптически активных растворителях. В этом случае вследствие взаимодействия между растворенным веществом и растворителем (например, в результате образования водородных связей) образуются неустойчивые сольватационные диастереомеры. Благодаря этому энантиомеры оказываются в разном химическом окружении, что является причиной появления магнитной неравноценности в спектрах ЯМР.

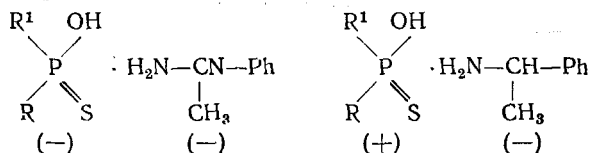
Пиркль также нашел, что в пределах одного класса соединений сигналы, отвечающие энантиомерам с одинаковой конфигурацией, сдвинуты в одинаковом направлении по сравнению с сигналами, отвечающими энантиомерам с противоположной конфигурацией. Это явление было им названо *sense of magnetic nonequivalence (s. m. n.)*. Таким образом, если сигналы данного энантиомера расположены в более слабом поле, то этот энантиомер обладает «низким» *s. m. n.*, а энантиомер с противоположной конфигурацией характеризуется «высоким» *s. m. n.* магнитной неравноценности. Зная конфигурацию *s. m. n.* одного представителя данного класса соединений, можно определить конфигурацию любого соединения этого класса, пользуясь только спектрами ЯМР.

Диастереомерные соли являются системами, в которых выступают более сильные взаимодействия между компонентами (кислота — основание), чем в сольватационных диастереомерах, изученных Пирклем. Поэтому можно ожидать, что спектры ЯМР диастереомерных солей должны быть также различны, а величины магнитной неравноценности $\Delta\delta$ должны быть более высокими.

Впервые магнитную неравноценность в случае систем этого типа заметил Оро с сотр.¹⁰⁸, изучавший спектры ЯМР диастереомерных хиральных солей карбоксильных кислот с оптически активным α -фенил-этиламином.

Миколайчик и сотр.^{47, 109, 110}, продолжая исследования абсолютной конфигурации хиральных тиокислот фосфора, нашли, что они образуют

с оптически активными аминами диастереомерные динамические системы, которые в неполярных растворителях имеют различные спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{31}P . В этих исследованиях применяли оптически активный α -фенилэтиламин из-за доступности обоих его энантиомеров, хорошей растворимости его солей в неполярных растворителях, а также потому, что он чаще всего употребляется для оптического разделения тиокислот фосфора.



В случае О-алкилметилтиофосфоновых кислот магнитная неравноценность лучше всего наблюдается на сигналах Р-метильной группы, а для класса О-метилалкилтиофосфоновых кислот — на сигналах метоксильной группы. Представленные спектры ЯМР ^1H диастереомерных солей О-метилметилтиофосфоновой кислоты иллюстрируют оба эти случая (рис. 1).

На рис. 2 приведены спектры ^{31}P — ЯМР диастереомерных солей О-изопропилметилтиофосфоновой кислоты.

Особого внимания заслуживает применение Миколайчиком и Омельянуком^{47, 110} техники двойного резонанса, благодаря которой спектры ЯМР ^{31}P диастереомерных солей упрощаются до двух одиночных сигналов, отвечающих энантиомерным кислотам.

При этом наблюдаются достаточно большие значения химических сдвигов $\Delta\delta$ (табл. 6), что позволяет легко определить энантиомерный состав и, следовательно, оптическую чистоту хиральных тиокислот фосфора^{59, 63}.

Кроме того, было замечено, что низкий *s. m. n.* характерен для всех О-алкилалкилтиофосфоновых кислот с конфигурацией *S* и, как и в случае сольватационных диастереомеров, остается неизменным в границах

ТАБЛИЦА 6

Величины магнитной неравноценности $\Delta\delta$ и *s. m. n.* для диастереомерных солей тиокислот фосфора с (—) α -фенилэтиламином

Тиокислота	$\Delta\delta^*$, <i>гц</i> ЯМР ** ^1H	$\Delta\delta$, <i>гц</i> ЯМР *** ^{31}P	<i>s. m. n.</i>
Me (MeO) P (S) OH (II)	9,2	2,0	низкий для (S)-(—)
Me (EtO) P (S) OH (III)	18,9	2,1	низкий для (S)-(—)
Me (<i>i</i> -PrO) P (S) OH (IV)	7,0	6,4	низкий для (S)-(—)
Me (<i>n</i> -PrO) P (S) OH (XI)	6,9	3,9	низкий для (S)-(—)
Me (BuO) P (S) OH (VIII)	18,6	3,5	низкий для (S)-(—)
Et (MeO) P (S) OH (V)	2,9	2,1	низкий для (S)-(—)
<i>i</i> -Pr (MeO) P (S) OH (X)	0,6	1,2	низкий для (S)-(—)
<i>t</i> -Bu (MeO) P (S) OH (IX)	4,2	—	—
Et (EtO) P (S) OH (I)	—	2,1	низкий для (S)-(—)
<i>i</i> -Pr (EtO) P (S) OH (VI)	—	1,1	низкий для (S)-(—)

* Величины $\Delta\delta$ относятся к рацемическим солям тиокислот.

** Спектры получены на приборе типа Вариан-НР-60 в поле 60 *мгц* в присутствии тетраметилсилана — внутреннего стандарта. Протоны, для которых приведены величины $\Delta\delta$, подчеркнуты.

*** Спектры получены техникой двойного резонанса на приборе INM-60-НЛ в поле 24,3 *мгц* в присутствии фосфорной кислоты — внутреннего стандарта.

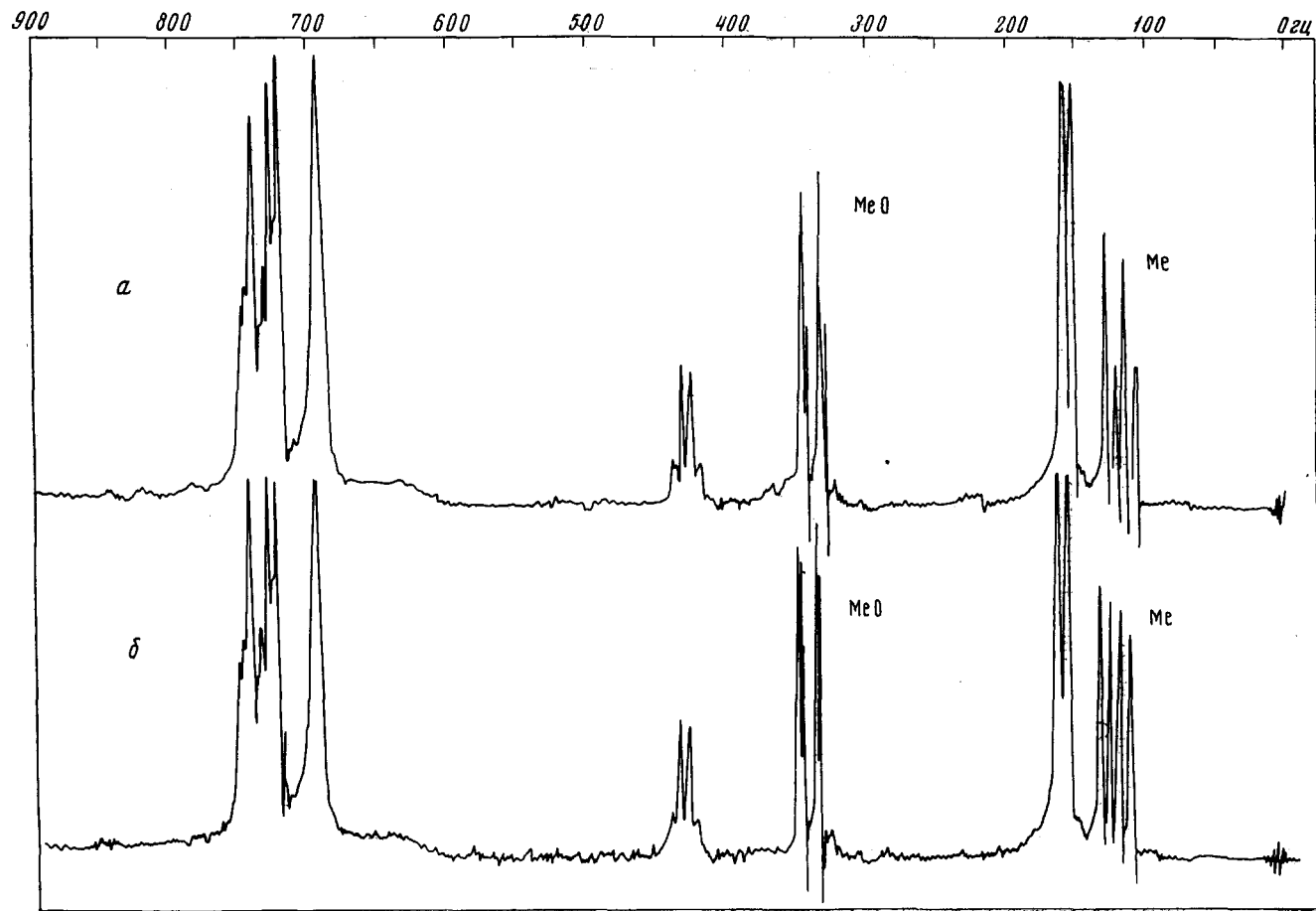


Рис. 1. ЯМР ^1H диастереомерных солей О-метилметилтиофосфоновой кислоты (II) с (—)- α -фенилэтиламинном: а) 70% (S)-(-)-II, б) рацемическая II

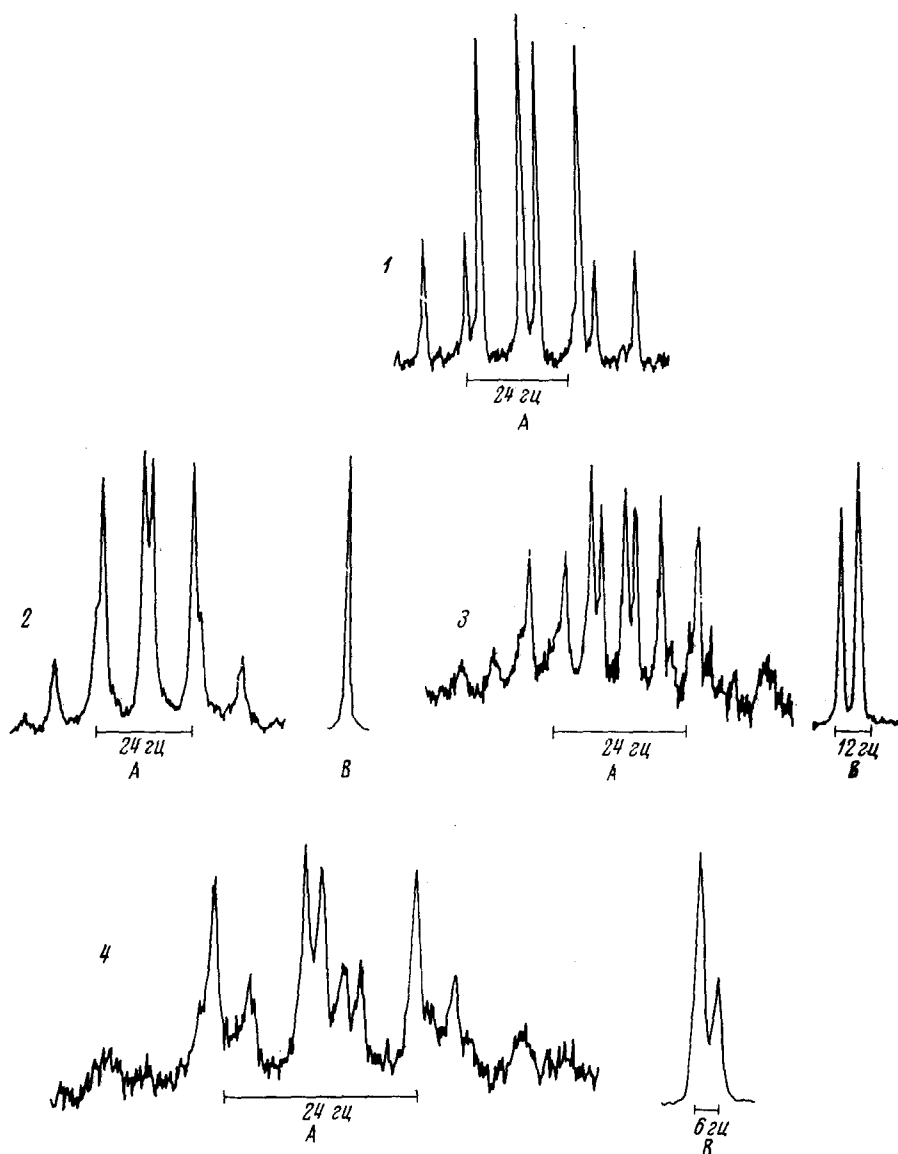


Рис. 2. ЯМР ^{31}P диастереомерных солей О-изопропилметилтиофосфоновой кислоты (IV) с α -фенилэтиламинем (PhEA) А — основные спектры, Б — спектры двойного резонанса 1 — (\pm) (IV); 2 — (\pm) (IV) \cdot (\pm) PhEA; 3 — (\pm) (IV) \cdot $(-)$ PhEA; 4 — $(-)$ (IV) \cdot $(-)$ PhEA (использована тиокислота (IV) с преобладанием $(-)$ антипода)

одного класса соединений. Таким образом, магнитная неравноценность диастереомерных солей может быть также использована для определения относительной или абсолютной конфигурации тиокислот фосфора.

Результаты исследований зависимости величины магнитной неравноценности от температуры, растворителя и концентрации¹¹ дают право предполагать, что в неполярных растворителях имеет место равновесие кислота — основание (схема 36).

ТАБЛИЦА 7

Удельное вращение $[\alpha]_D$, данные КД и спектров УФ исследуемых
О-алкилалкилтиофосфоновых кислот R (R¹O) P (S) OH

Тиокислота		$[\alpha]_D$ °	Абсолют- ная конфигу- рация	Растворитель	КД: $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\Delta\epsilon$)	УФ: $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ)
R	R ¹					
Me	Me	+2,8	R	{ изооктан вода	197 (-1,3) 202 (-2,3)	— —
Me	Et	+9,5	R	{ изооктан вода	196 (-2,9) 205 (-2,3)	— —
Me	n-Pr	+1,3	R	{ изооктан вода	195 (-0,86) 201 (-0,66)	— —
Me	i-Pr	+14,7	R	{ изооктан нитрилацетат этанол	196 (-3,3) 197 (-1,5) 197 (-1,8)	— — —
Me	n-Bu	-12,6	S	{ изооктан вода	198 (+4,4) 204 (+2,8)	— —
Et	Me	-8,3	S	{ изооктан вода этанол	199 (+5,2) 205 (+3,4) 200 (+1,8)	190 (9900) 206 (5600) 190 (10 500)
Et	Et	+12,9	R	{ 0,5N HCl изооктан	200 (+2,7) 197 (-2,3)	— —
Et	Et	-13,9	S	{ изооктан этанол вода	197 (+2,3) 198 (+1,4) 205 (+1,5)	— — —
i-Pr	Me	-17,0	S	{ вода — KOH (pH 12) изооктан вода	213 (+1,3) 198 (+2,9) 204 (+1,8)	— — —
i-Pr	Et	-21,3	S	{ изооктан вода	198 (+4,2) 205 (+2,6)	— —
t-Bu	Me	+13,2	R	{ изооктан этанол вода	200 (-5,7) 202 (-3,5) 210 (-4,4)	190 (7150) 185 (8200) 196 (5800) 207 (4950) 185 (7700)

Следует заметить, что применение правил конформационной асимметрии¹²¹ приводит к таким же выводам, а именно, что (+)-О-алкилалкилтиофосфоновые и (+)-фенилалкилтиофосфиновые кислоты имеют конфигурацию R и в растворах выступают в тионовой форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Meisenheimer, L. Lichtenstadt, Ber., 44, 356 (1911).
2. J. G. M. Campbell, J. K. Way, J. Chem. Soc., 1961, 2133.
3. W. C. Davies, F. G. Mann, Там же, 1944, 276.
4. W. Stec, A. Okruszek, J. Michalski, Angew. Chem., 83, 491 (1971); Angew. Chem. Intern. Edition, 10, 494 (1971).
5. W. E. McEwen, K. F. Kumli, A. Blade-Font, M. Zanger, C. A. Vander-Werf, J. Am. Chem. Soc., 86, 2378 (1964).
6. W. E. McEwen, Topics Phosph. Chem., 2, 1 (1965).
7. M. Green, R. F. Hudson, J. Chem. Soc., 1958, 3129.
8. T. L. Emmick, R. L. Letsinger, J. Am. Chem. Soc., 90, 3459 (1968).
9. O. Cervinka, O. Belovsky, M. Hepnerova, Chem. Comm., 1970, 562.
10. W. B. Franham, R. A. Lewis, R. K. Murray, K. Mislów, J. Am. Chem. Soc., 92, 5808 (1970).
11. W. B. Farnham, R. K. Murray, K. Mislów, J. Am. Chem. Soc., 92, 5809 (1970).

12. L. P. Reiff, H. S. Aaron, J. Am. Chem. Soc., 92, 5275 (1970).
13. L. J. Szafraniec, L. P. Reiff, H. S. Aaron, J. Am. Chem. Soc., 92, 6391 (1970).
14. H. P. Benschoop, D. H. J. M. Platenburg, F. H. Heppelder, H. L. Boter, Chem. Comm., 1970, 33.
15. F. H. Meppelder, H. P. Benschoop, G. W. Kraay, Chem. Comm., 1970, 431.
16. H. P. Benschoop, D. H. J. M. Platenburg, Chem. Comm., 1970, 1098.
17. H. P. Benschoop, G. R. Van den Berg, D. H. J. M. Platenburg, Chem. Comm., 1971, 606.
18. H. P. Benschoop, G. R. Van den Berg, Chem. Comm., 1970, 1431.
19. W. B. Farnham, R. K. Murray, K. Mislow, Chem. Comm., 1971, 146.
20. W. B. Farnham, R. K. Murray, K. Mislow, Chem. Comm., 1971, 605.
21. D. Hellwinkel, Coll. Intern. Centr. Nat. Rech. Sci., 1970, № 182, 177.
22. M. Green, R. F. Hudson, Angew. Chem., 75, 47 (1963).
23. M. Mikotańczyk, Wiad. Chem., 21, 67 (1967).
24. M. Mikotańczyk, Wiad. Chem., 21, 205 (1967).
25. M. J. Gallagher, J. D. Jenkins, Topics, Stereochem., 1968, 3, 1.
26. K. Mislow, G. Zon, Forsch. Chem. Forsch., 1971, 19, 61; C. A. 75, R1094229.
27. H. Christol, H. J. Cristau, Ann. Chim., 6, 179 (1971).
28. H. Christol, H. J. Cristau, Ann. Chim., 6, 191 (1971).
29. J. Michalski, Coll. Intern. Centr. Nat. Rech. Sci., 1970, 285.
30. М. И. Кабачник, Т. А. Матрюкова, Н. И. Курочкин, Е. Н. Попов, ЖОХ, 26, 2228 (1956).
31. M. Mikotańczyk, Wiad. Chem., 19, 589 (1965).
32. С. А. Шевелев, Усп. химии, 39, 1773 (1970).
33. R. C. Pearson, J. Am. Chem. Soc., 85, 3533 (1963).
34. Р. Дж. Пирсон, Усп. химии, 40, 1259 (1971).
35. R. M. Caven, J. Chem. Soc., 81, 1362 (1902).
36. F. S. Kipping, F. Challenger, J. Chem. Soc., 99, 626 (1911).
37. W. J. Pope, C. S. Gibson, J. Chem. Soc., 101, 740 (1912).
38. F. Ephraim, Chem. Ber., 44, 631 (1911).
39. А. Е. Арбузов, Г. Камау, ЖРФХО, 61, 2037 (1929).
40. H. S. Aaron, J. I. Miller, J. Am. Chem. Soc., 78, 3538 (1956).
41. H. S. Aaron, T. M. Shryne, J. I. Miller, J. Am. Chem. Soc., 80, 107 (1958).
42. J. Michalski, A. Ratajczak, Roczniki Chem., 36, 911 (1962).
43. H. S. Aaron, J. Braun, T. M. Shryne, H. F. Frack, G. E. Smith, R. T. Uyeda, J. I. Miller, J. Am. Chem. Soc., 82, 596 (1960).
44. H. L. Boter, A. J. Ooms, Congress of IUPAC, London 1963, Abstract A, p. 157.
45. H. L. Boter, D. H. M. Platenburg, Rec. Trav. Chim., 86, 399 (1967).
46. B. Krawiecka, J. Michalski, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 19, 373 (1971).
47. M. Mikotańczyk, J. Omelańczuk, Phosphorus, 3, 47 (1973).
48. M. Leitloff, doctor thesis, Technical University (Politechnika Łódź, 1973).
49. G. Hilgetag, G. Lehman, Angew. Chem., 69, 506 (1957).
50. G. Hilgetag, G. Lehman, J. Prakt. Chem., 9, 3 (1959).
51. J. Michalski, A. Ratajczak, Z. Tulimowski, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 11, 237 (1963).
52. C. Donninger, D. H. Hutson, Tetrahedron Letters, 1969, 4871.
53. H. Teichmann, Phi trong Lam, Z. Chem., 9, 310 (1969).
54. N. K. Hamer, J. Chem. Soc., 1965, 2731.
55. A. F. Gerrard, N. K. Hamer, J. Chem. Soc. (B), 1967, 1122.
56. J. N. Seiber, H. Tolkmith, Tetrahedron, 25, 381 (1969).
57. H. Green, R. F. Hudson, J. Chem. Soc., 1963, 540.
58. H. P. Benschoop, G. R. Van den Berg, H. L. Boter, Rec. Trav. Chim., 87, 362 (1968).
59. N. J. Death, K. Ellis, D. J. H. Smith, S. Trippet, Chem. Comm., 1971, 714.
60. M. Dominiak, A. Ratajczak, цитир.²¹
61. В. А. Чаузов, И. Ф. Луценко, ЖОХ, 43, 69 (1913).
62. C. Krawiecki, J. Michalski, Z. Tulimowski, Chem. Ind., 1965, 34.
63. B. Krawiecka, Z. Skrypczyński, J. Michalski, Phosphorus, 3, 177 (1973).
64. И. А. Нуретдинов, Н. А. Буина, Е. В. Баяндина, Ф. Г. Сибгатулина, Изв. АН СССР, 1974, 483.
65. Я. Михальски, М. Миколайчик, Химия и применение фосфорорганических соединений, 1972, 181.
66. H. S. Aaron, R. T. Uyeda, H. F. Frack, J. I. Miller, J. Am. Chem. Soc., 84, 617 (1962).
67. H. P. Benschoop, G. R. Van den Berg, H. L. Boter, Rec. Trav. Chim., 87, 387 (1968).
68. J. Michalski, A. Ratajczak, Chem. and Ind., 1959, 539.
69. B. Krawiecka, J. Michalski, J. Mikotańczyk, M. Mikotańczyk, J. Omelańczuk, A. Skowrońska, Chem. Comm., 1974, 630.
70. J. Michalski, M. Mikotańczyk, A. Ratajczak, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 11, 11 (1963).
71. H. Green, R. F. Hudson, Proc. Chem. Soc., 1959, 227.

72. J. Michalski, A. Ratajczak, *Roczniki Chem.*, **37**, 1185 (1963).
73. A. Ratajczak, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim.*, **12**, 145 (1964).
74. H. L. Boter, A. J. J. Ooms, G. R. Van den Berg, C. Van Dijk, *Rec. Trav. Chim.*, **85**, 147 (1966).
75. G. Hilgetag, H. Teichman, *Angew. Chem.*, **77**, 1001 (1965); *Angew. Chem. Int. Ed.*, **4**, 914 (1965).
76. J. Michalski, M. Mikołajczyk, *Chem. and Ind.*, **1964**, 661.
77. J. Michalski, M. Mikołajczyk, *Tetrahedron*, **22**, 3055 (1966).
78. M. Mikołajczyk, *Tetrahedron*, **23**, 1543 (1967).
79. J. Michalski, M. Mikołajczyk, *Chem. Comm.*, **1965**, 35.
80. J. Michalski, M. Mikołajczyk, A. Halpern, K. Proszynska, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 1919.
81. M. Mikołajczyk, J. Omelańczuk, M. Para, *Tetrahedron*, **28**, 3855 (1972).
82. A. F. Gerrard, N. K. Hamer, *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, 539.
83. A. F. Gerrard, N. K. Hamer, *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 1122.
84. J. Michalski, M. Mikołajczyk, B. Pliszka-Krawiecka, *Angew. Chem.*, **73**, 716 (1966).
85. J. Michalski, M. Mikołajczyk, B. Pliszka-Krawiecka, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim.*, **17**, 75 (1968).
86. J. Omelańczuk, doctor theisi, Institute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences, Warszawa, 1969.
87. Т. А. Мастрюкова, А. Е. Шупов, Е. М. Понов, М. И. Кабачник, *Проблемы органического синтеза*, М., 1965, стр. 248.
88. M. Mikołajczyk, J. Omelańczuk, J. Michalski, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim.*, **17**, 155 (1969).
89. J. Michalski, *Bull. Soc. Chim. France*, **1967**, 1112.
90. J. Michalski, M. Mikołajczyk, A. Ratajczak, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim.*, **13**, 277 (1965).
91. J. Michalski, M. Mikołajczyk, J. Omelańczuk, *Tetrah. Lett.*, **23**, 1779 (1965).
92. M. Mikołajczyk, *Chem. Ber.*, **99**, 2083 (1966).
93. J. Michalski, M. Mikołajczyk, B. Młotkowska, J. Omelańczuk, *Tetrahedron*, **25**, 1743 (1969).
94. M. Green, R. F. Hudson, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3883.
95. O. Korpiun, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4784 (1967).
96. O. Korpiun, R. A. Lewis, J. Chickos, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4842 (1968).
97. J. Denohue, N. Mandel, W. B. Farnham, R. K. Murray, K. Mislow, H. P. Benschof, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3792 (1971).
98. G. R. Van den Berg, D. H. J. M. Platenburg, H. P. Benschof, *Rec. Trav. Chim.*, **91**, 929 (1972).
99. M. Mikołajczyk, *Angew. Chem.*, **78**, 393 (1966).
100. M. Mikołajczyk, *Chem. and Ind.*, **1966**, 2059.
101. M. Mikołajczyk, M. Para, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim.*, **16**, 295 (1968).
102. M. Mikołajczyk, M. Para, *Chem. Comm.*, **1969**, 1192.
103. М. Рабан, К. Мислоу, *Избранные проблемы стереохимии*, «Мир», М., 1970, стр. 9, 284.
104. J. L. Mateos, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2756 (1959).
105. M. Raban, K. Mislow, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 4249.
106. J. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973).
107. W. H. Pirkle, S. D. Beare, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5150 (1969).
108. M. J. Guette, L. Lacombe, M. A. Horeau, *Compt. Rend.*, **267c**, 166 (1968).
109. M. Mikołajczyk, M. Para, A. Ejchart, J. Jurczak, *Chem. Comm.*, **1970**, 654.
110. M. Mikołajczyk, J. Omelańczuk, *Tetrahedron Letters*, **1972**, 1539.
111. M. Mikołajczyk, A. Ejchart, J. Jurczak, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim.*, **19**, 721 (1971).
112. A. Ejchart, J. Jurczak, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim.*, **19**, 725 (1971).
113. Л. Л. Морозов, Э. И. Федин, М. И. Кабачник, *ЖФХ*, **47**, 2210, 1973.
114. L. Mamlok, A. Narquet, L. Lacombe, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 1039.
115. C. A. R. Baxter, H. C. Richards, Там же, **1972**, 3357.
116. A. Mannschreck, W. Seitz, *Intern. Union of Pure and Appl. Chem.*, **1971**, 310.
117. A. Ejchart, J. Jurczak, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim.*, **18**, 445 (1970).
118. A. Ejchart, J. Jurczak, K. Bańkowski, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim.*, **19**, 731 (1971).
119. L. Vellus, *Optical circular dichroism*, New York — London, 1960.
120. M. Mikołajczyk, M. Para, J. Omelańczuk, M. Kajtar, G. Snatzke, *Tetrahedron*, **28**, 4357 (1972).
121. J. H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5475 (1959).