

Die Stereochemie von Substitutionsreaktionen am Phosphor

VON DR. R. F. HUDSON UND DR. M. GREEN

CYANAMID EUROPEAN RESEARCH INSTITUTE, COLOGNY, GENF (SCHWEIZ)

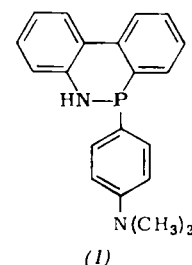
Das Interesse an der Stereochemie von Substitutionsreaktionen an Elementen der zweiten Periode hat zur Darstellung und Racematspaltung asymmetrischer Phosphorverbindungen geführt. In der vorliegenden Arbeit werden behandelt: Änderungen der optischen Aktivität bei Substitutionen an optisch aktiven Phosphoratomen, die Reaktionsfähigkeit cyclischer Phosphate und der Mechanismus intramolekularer Zersetzungsreaktionen, an denen ein Phosphoratom beteiligt ist. In allen Fällen werden die elektronischen Strukturen möglicher Übergangszustände diskutiert.

1. Synthese optisch aktiver Phosphorverbindungen

Sterische Änderungen, die bei chemischen Reaktionen auftreten, stehen in enger Beziehung zu Änderungen in der optischen Aktivität. Man hat sich daher in den letzten Jahren erneut der Darstellung und Racematspaltung von Verbindungen mit einem asymmetrischen Phosphoratom zugewandt. Meisenheimer [1] zeigte erstmals, daß optisch aktive Phosphorverbindungen stabil sind. Später gelang die Racematspaltung bei Phosphinsulfiden [2] sowie bei gewöhnlichen und spirocyclischen Phosphoniumsalzen [3]. Neuerdings hat man einfache und wirksame Verfahren entwickelt, die es gestatten, Racemate von Phosphorylverbindungen [4] und Phosphoniumsalzen [5] in ihre optischen Antipoden zu trennen. Damit wurde es möglich, die Stereochemie von Substitutionsreaktionen am Phosphor als asymmetrischem Zentrum zu untersuchen.

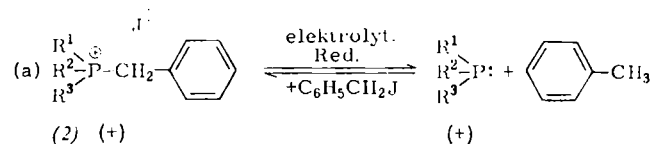
Während die optische Stabilität der genannten Verbindungen sicher ist, glaubte man bis vor kurzem, daß optisch aktive Phosphine bei Raumtemperatur rasch race-

misieren würden. Weston [6] berechnete die Energieschwelle für die Inversion der pyramidalen Struktur aus einer Potentialkurve, die aus Schwingungsfrequenzen und Molekülgröße abgeleitet worden war. Er erhielt für die mittlere Lebensdauer der optischen Antipoden folgende Werte: NH_3 $2,5 \cdot 10^{-11}$ sec; PH_3 $2,3 \cdot 10^{-6}$ sec; AsH_3 1,4 Jahre; $(\text{CH}_3)_3\text{P}$ 2 Stunden. Kürzlich ließ sich jedoch zeigen, daß Phosphine optisch beträchtlich stabiler sind, als es nach diesen Werten zu erwarten wäre. So läßt sich die Verbindung (1) in ihre Antipoden zerlegen, und diese sind optisch beständig [7]. Die optische Aktivität der Verbindung (1) dürfte auf ihren unebenen und damit unsymmetrischen Bau zurückzuführen sein.



Horner und Mitarbeiter [8] haben mehrere optisch aktive Phosphine durch elektrolytische Reduktion der entsprechenden Benzylphosphoniumsalze (2) dargestellt.

(+)-Methyl-n-propyl-phenylphosphin racemisiert in kochendem Toluol sehr langsam. Die Aktivierungsenergie für diese Umwandlung liegt in der Gegend von 25



[1a] J. Meisenheimer u. L. Lichtenstadt, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 356 (1911).

[1b] J. Meisenheimer, J. Casper, M. Höring, W. Lauter, L. Lichtenstadt u. Samuel, Liebigs Ann. Chem. 449, 213 (1926).

[2] W. C. Davies u. F. G. Mann, J. chem. Soc. (London) 1944, 276.

[3a] F. G. Holliman u. F. G. Mann, J. chem. Soc. (London) 1947, 1634.

[3b] F. A. Hart u. F. G. Mann, J. chem. Soc. (London) 1955, 4107.

[4a] D. M. Coyne, W. E. McEwen u. C. A. Vander Werf, J. Amer. chem. Soc. 78, 3061 (1956).

[4b] K. L. Marsi, C. A. Vander Werf u. W. E. McEwen, J. Amer. chem. Soc. 78, 3063 (1956).

[4c] G. Hilgetag u. G. Lehmann, J. prakt. Chem. 8, 224 (1959).

[4d] G. Hilgetag u. G. Lehmann, J. prakt. Chem. 9, 3 (1959).

[4e] M. Green u. R. F. Hudson, J. chem. Soc. (London) 1958, 3129.

[4f] M. Green u. R. F. Hudson, Proc. chem. Soc. (London) 1961, 145.

[4g] H. S. Aaron, T. M. Shryne u. J. I. Miller, J. Amer. chem. Soc. 80, 107 (1958).

[4h] H. S. Aaron, J. Braun, T. M. Shryne, H. F. Frack, G. E. Smith, R. T. Uyeda u. J. I. Miller, J. Amer. chem. Soc. 82, 596 (1960).

[5] K. F. Kumli, W. E. McEwen u. C. A. Vander Werf, J. Amer. chem. Soc. 81, 248 (1959).

[6] R. E. Weston, J. Amer. chem. Soc. 76, 2645 (1954).

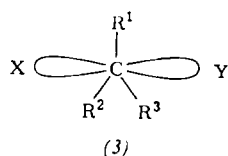
[7] I. G. M. Campbell u. J. K. Way, J. chem. Soc. (London) 1960, 5034.

[8] L. Horner, H. Winkler, A. Rapp, A. Mentrup, H. Hoffmann u. P. Beck, Tetrahedron Letters Nr. 5, 161 (1961).

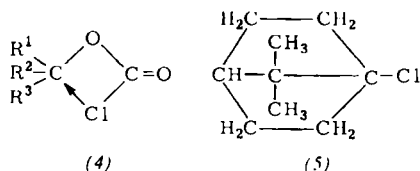
kcal/Mol [9]. Behandelt man das optisch aktive Phosphin mit Benzyljodid unter Bedingungen, die eine Substitution am Phosphor ausschließen, so bildet sich das zur elektrolytischen Reduktion eingesetzte Phosphoniumsalz mit unveränderter Konfiguration zurück. Daher ist zu vermuten, daß die elektrolytische Reduktion unter nucleophiler Wechselwirkung [10] der Kathode mit der Methylengruppe des Benzylrestes als S_N2 -Reaktion verläuft.

2. Substitutionen an Elementen der ersten und zweiten Periode

Die Untersuchung stereochemischer Änderungen bei der Substitution an gesättigten C-Atomen hat zu einigen sehr einfachen Orientierungsregeln geführt. So sind bimolekulare Substitutionsreaktionen stets von einer Inversion der Konfiguration begleitet [11]. Theoretisch kann man dies darauf zurückführen, daß ein 2p-Orbital des C-Atoms die eintretende und die austretende Gruppe bindet (3), da die Energie der anderen Orbitale des C-Atoms für eine wirksame Bindung zu hoch liegt.



Einige monomolekulare Umlagerungen, beispielsweise die thermische Zersetzung von Chlorameisensäureestern, verlaufen unter Konfigurationserhaltung [12]. Wahrscheinlich bildet sich hier ein cyclischer Übergangszustand (4) (S_Ni), doch ist auch die Annahme eines intermediär auftretenden Ionenpaares verbreitet.



Der Bindungszustand in (4) ist schwer zu beschreiben, doch zeigt die Existenz [13] von Substanzen, in denen Methylbrücken auftreten, z. B. Dimethylberyllium, $[\text{Be}(\text{CH}_3)_2]_n$, oder Trimethylaluminium, daß noch andere Konfigurationen als (3) möglich sind. Übergangszustände, in denen die Konfiguration erhalten bleibt, sind energetisch benachteiligt, was aus der Beständigkeit von (5) gegen nucleophile Substitution am Brückenkopf folgt [14].

[9] L. Horner, persönliche Mitteilung.

[10] G. Klopman, *Helv. chim. Acta* 54, 1908 (1961).

[11] C. K. Ingold: *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*. G. Bell, London 1953, S. 372.

[12a] A. H. J. Houssa u. H. Phillips, *J. chem. Soc. (London)* 108, 1232 (1932).

[12b] K. B. Wiberg u. T. M. Shryne, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 2774 (1955).

[13] H. C. Longuet-Higgins, *Quart. Reviews* 11, 121 (1957).

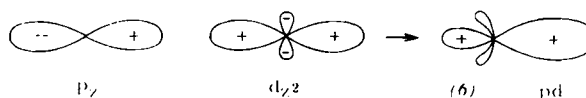
[14] P. D. Bartlett u. L. H. Knox, *J. Amer. chem. Soc.* 61, 3184 (1939).

Bei den Elementen der zweiten Periode sind die Verhältnisse komplizierter, da hier die höheren Wertigkeitsstufen stabiler sind. Dies wird normalerweise der Beteiligung eines 3d-Orbitals an der Hybridisierung zugeschrieben, die mehrere Strukturen ermöglicht. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Energie der 3d-Orbitale sehr hoch liegt und daß höhere Wertigkeitsstufen auch allein durch elektrostatische Kräfte stabilisiert werden können [15]. Die größere Koordinationszahl ist dann auf den größeren Atomradius zurückzuführen.

Substitutionen an Siliciumatomen [16] haben bei Inversion und bei Konfigurationserhaltung vergleichbare Geschwindigkeiten. Rasch verlaufende Substitutionsreaktionen sind an Silicium-Brückenköpfen beobachtet worden. Wie beim Kohlenstoff und Silicium, sind die Elektronen in Phosphorverbindungen mit drei oder vier Substituenten etwa tetraedrisch um das Phosphoratom verteilt. Reaktionen mit nucleophilen Partnern, die über Zwischenprodukte (oder Übergangszustände) mit zehn Elektronen am zentralen Phosphoratom führen, unterliegen daher den gleichen stereochemischen Einflüssen wie nucleophile Substitutionen am Kohlenstoff oder Silicium.

3. Strukturen von Verbindungen und Übergangszuständen mit fünfwertigem Phosphor (PX_5)

Die Struktur einer Verbindung PX_5 hängt davon ab, welcher d-Orbital an der Hybridisierung des Phosphoratoms beteiligt ist. Beispielsweise hybridisiert sich der d_{z^2} -Orbital mit dem p_z -Orbital zu zwei pd -Hybridorbitalen der Form (6).



Die beiden pd -Orbitale zusammen mit drei sp^2 -Orbitalen ergeben eine bipyramidale Struktur (7), wie sie für PF_5 , PCl_5 , PCl_3F_2 und für PBr_5 im Gaszustand bewiesen wurde [17]. Während die Bindungen in tetraedrischen und oktaedrischen Komplexen äquivalent sind, ist dies in einem bipyramidalen Molekül nicht notwendig so. Vielmehr gibt es hier drei Möglichkeiten:

a) Bei einer $pd-sp^2$ -Hybridisierung sind die achsial gerichteten pd -Bindungen länger und schwächer als die radial gerichteten sp^2 -Bindungen. Ein Übergangszustand mit dieser Struktur ähnelt dem Übergangszustand einer S_N2 -Reaktion und wird zur Umkehrung der Konfiguration führen.

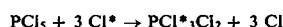
[15] L. Pauling: *Nature of the Chemical Bond*. 1. Aufl., Cornell University Press, Ithaca 1940, S. 232.

[16] L. H. Sommer, *Angew. Chem.* 74, 176 (1962).

[17] *Interatomic Distances*. Chem. Soc. Special Publication Nr. 11, London 1958, S. M 54 and M 55.

b) Durch Rehybridisierung entstehen fünf äquivalente sp^3d -Bindungen. Craig und Mitarbeiter [18] haben gezeigt, daß in einem solchen Fall die Überlappungsintegrale für alle fünf Bindungen und – daraus folgend – die Bindungsstärken gleich sein können, wenn die achsialen Bindungen etwas länger als die radialen sind. Ein Übergangszustand dieser Art müßte zu einem Racemat führen, da Retention und Inversion gleich wahrscheinlich sind.

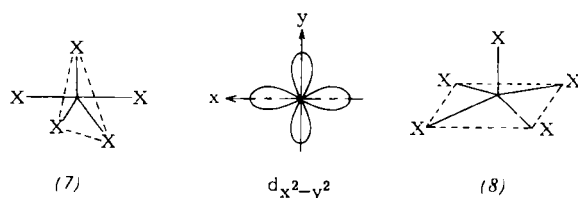
c) Die radialen Bindungen in einer sp^3 -hybridisierten Struktur sind schwächer als die achsialen. Daß dies möglich ist, zeigen Berechnungen von Duffey [19] sowie die Tatsache, daß PCl_5 drei Chloratome leicht gegen radioaktives Chlor austauscht [20]:



Eine Substitution, an der nur radiale Bindungen beteiligt sind, müßte unter Inversion verlaufen [21].

Für den stereochemischen Verlauf einer Reaktion mit bipyramidal gebautem Übergangszustand gibt es also mehrere Möglichkeiten, die sich mit folgender Hypothese in ein System bringen lassen: da der fünfzählige Zustand (unter Beteiligung eines $3d$ -Orbitals) durch die von elektronegativen Gruppen induzierte positive Ladung am Phosphoratom stabilisiert wird, ist bei kleiner Ladung die unter a) beschriebene Struktur, bei großer Ladung eine der unter b) und c) beschriebenen Strukturen zu erwarten. Eine Anwendung dieser Hypothese beschreiben wir im Abschnitt 6.

Hybridisierungen mit anderen d -Orbitalen führen zu anderen Strukturen. So erhält man bei $d_{x^2-y^2}$ $p_x p_y s$ -Hybridisierung eine ebene, quadratische Struktur. Beteiligung eines weiteren p -Orbitals ergibt eine pyramidale Struktur mit quadratischer Grundfläche (8).



Die Abstoßung zwischen nicht direkt miteinander verbundenen Atomen ist in (8) größer als in (7), aber der Energieunterschied kann durch verstärkte $d_{x^2-y^2} p_x p_y s$ -Bindung ausgeglichen werden, wenn die Substituenten X zur Konjugation fähig sind. Kürzlich wurde nachgewiesen [22], daß $Sb(C_6H_5)_5$ im festen Zustand die Struktur (8) hat (das Antimonatom liegt etwa $0,5 \text{ \AA}$ über der Grundfläche), und die gleiche Struktur wird für $P(C_6H_5)_5$ und $As(C_6H_5)_5$ angenommen. Möglicherweise wird diese Konfiguration hier durch Kristallkräfte stabilisiert; auf

[18a] D. P. Craig, A. MacColl, R. S. Nyholm, L. E. Orgel u. L. E. Sutton, J. chem. Soc. (London) 1954, 332.

[18b] H. H. Jaffé, J. chem. Physics 21, 258 (1953).

[19] G. H. Duffey, J. chem. Physics 17, 196 (1949).

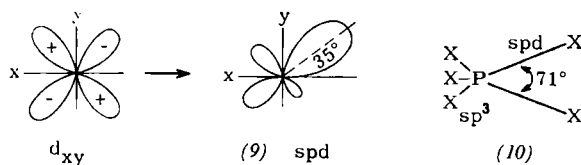
[20] J. Downs u. R. E. Johnson, J. chem. Physics 22, 143 (1954).

[21] P. C. Haake u. F. H. Westheimer, J. Amer. chem. Soc. 83, 1102 (1961).

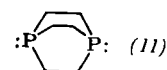
[22] P. J. Wheatley u. G. Wittig, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 251.

jeden Fall zeigen diese Beispiele, daß andere Strukturen als die bipyramidale Form (7) möglich sind. Ein Übergangszustand vom Typ (8) würde zur Erhaltung der Konfiguration führen.

Hybridisierung eines sp^3 -Orbitals mit einem d_{xy} -Orbital (9) ergibt eine Struktur (10), in der die beiden sp^3 -Bindungen einen Winkel von 71° einschließen [23].



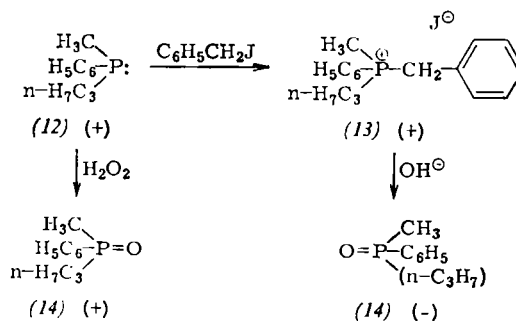
Ein Übergangszustand mit dieser Struktur tritt wahrscheinlich bei Reaktionen an Silicium-Brückenköpfen auf. Leider sind bisher keine Reaktionen an Phosphor-Brückenköpfen bekannt, obwohl mehrfach versucht wurde, entsprechende Verbindungen herzustellen. Mann [24] gelang die Synthese des 1,4-Diphospho-bicyclo-[2.2.2]octans (11).



Man erkennt aus dieser kurzen Betrachtung, daß bei Substitutionen am Phosphor verschiedene Übergangszustände auftreten können, und dies zeigt sich auch in den Reaktionen, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden.

4. Phosphine und Phosphoniumsalze

Mit optisch aktiven Phosphinen wurden die im Schema 1 gezeigten Umsetzungen ausgeführt [8].



Schema 1

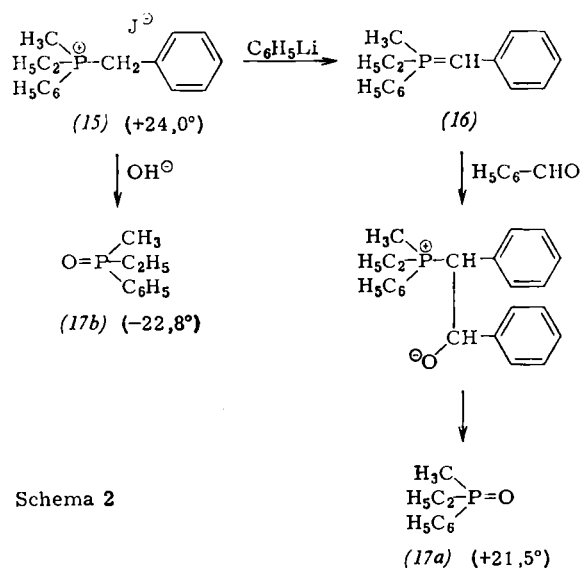
Nimmt man an, daß Quaternisierung und Oxydation, bei denen keine Substitution am Phosphor stattfindet, unter Retention verlaufen, so folgt, daß das Methyl-n-propylphenyl-benzylphosphonium-Ion (13) mit Natriumhydroxyd stereospezifisch unter Inversion zum Methyl-n-propyl-phenylphosphinoxid (14) reagiert.

Vander Werf und Mitarbeiter [5] trennten Methyl-äthyl-phenyl-benzylphosphoniumjodid (15) über die Salze der D(-)- und L-(+)-Dibenzoylweinsäure in seine

[23] R. J. Gillespie, J. chem. Soc. (London) 1952, 1002.

[24] R. C. Hinton u. F. G. Mann, J. chem. Soc. (London) 1959, 2835.

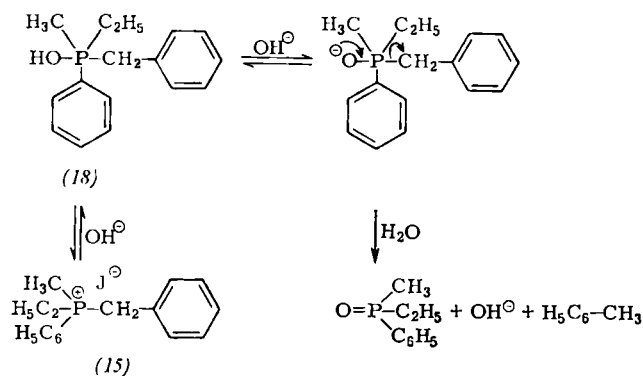
optischen Antipoden. Das optisch aktive Phosphoran (16) wurde aus einem dieser Antipoden mit Phenyllithium erhalten und mit Benzaldehyd zum Phosphinoxid (17a) umgesetzt [25]. Einwirkung von Natriumhydroxyd auf (15) lieferte wie im Schema 1 das Phosphinoxid (17b) [26].



Schema 2

Die im Schema 2 angegebenen Drehwerte zeigen, daß an einem positiv geladenen Phosphoratom sowohl Inversion als auch Retention mit hoher Stereospezifität möglich sind. Kombiniert man Schema 1 und 2, so sieht man, daß die Reaktion zwischen dem Phosphoran (16) und einem Aldehyd über einen cyclischen Übergangszustand unter Erhaltung der Konfiguration verlaufen muß.

Die Reaktion zwischen Phosphoniumsalzen und Hydroxyl-Ionen ist dritter Ordnung und zeigt eine Abhängigkeit zweiter Ordnung von der Natriumhydroxyd-Konzentration [27]. In Übereinstimmung mit stereochemischen und kinetischen Beobachtungen ist eine trigonalbipyramidale Zwischenstufe (18) anzunehmen, die reversibel ein Proton verliert unter Bildung der konjugierten Base. Diese gibt das Benzyl-Ion frei, das in Gegenwart von Wasser Toluol bildet. Wie im Abschnitt 3 gezeigt



Schema 3

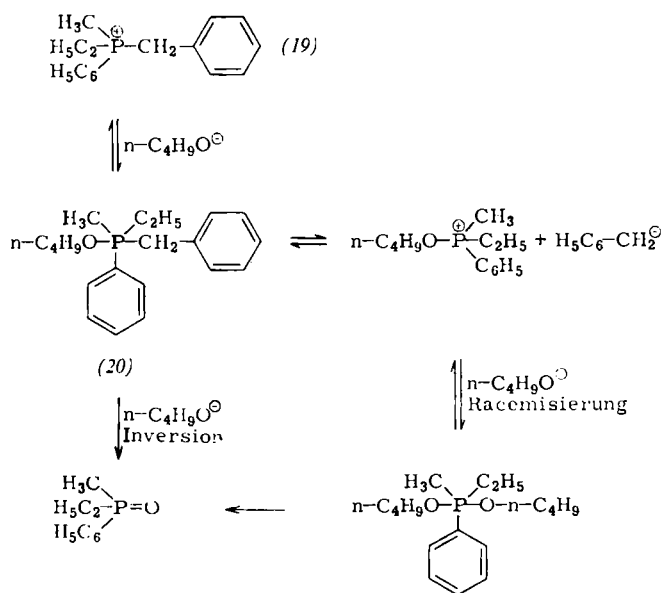
[25] A. Bladé-Font, C. A. Vander Werf u. W. E. McEwen, J. Amer. chem. Soc. 82, 2396 (1960).

[26] K. F. Kumli, C. A. Vander Werf u. W. E. McEwen, J. Amer. chem. Soc. 81, 3805 (1959).

[27] M. Zanger, C. A. Vander Werf u. W. E. McEwen, J. Amer. chem. Soc. 81, 3806 (1959).

wurde, bedeutet die Umkehrung der Konfiguration nicht notwendig, daß Sauerstoff, Phosphor und Benzyl-Rest auf einer Geraden liegen. Vielmehr fände man die gleichen stereochemischen Änderungen, wenn die drei Gruppen in der radialen Ebene stünden und miteinander einen Winkel von 120° bilden würden.

Einen weiteren Hinweis auf die Existenz eines Übergangszustandes mit fünfzähligem Phosphor erbrachten Untersuchungen [28] über die stereochemischen Veränderungen bei der Reaktion von optisch aktivem Methyläthyl-phenyl-benzylphosphonium-butylat (19) mit Natriumbutylat in alkoholischer Lösung. Nach Grayson und Keough [29] bilden Phosphoniumalkoxyde des Typs $[\text{R}_3\text{PCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+\text{R}'\text{O}^-$ unter diesen Bedingungen Toluol, Phosphinoxid und den Äther $\text{R}'\text{OR}'$. Aus einem optisch aktiven Phosphoniumsalz entsteht ein weitgehend racemisches Phosphinoxid, was dafür spricht, daß eine Zwischenstufe mit fünf Liganden am Phosphor durchlaufen wird. Im Abschnitt 3 wurde gezeigt, daß man ein Racemat erhält, wenn im Übergangszustand alle fünf sp^3d -Bindungen gleichwertig sind. Schema 4 beschreibt die Bildung des weitgehend racemischen Phosphinoxids. Es wurde von McEwen und Vander Werf [28] vorgeschlagen.



Schema 4

Bei der Umsetzung des optisch aktiven Phosphorans (16) mit Benzonitril tritt ein orangefarbenes Zwischenprodukt auf, das bei der Behandlung mit wäßrigem Alkali das optisch aktive Phosphinoxid (17) und Desoxybenzoin liefert [30]. Nachdem die relativen Konfigurationen der Verbindungen (16) und (17) bekannt waren, ergab eine Messung der optischen Aktivität des Phosphinoxids, daß die Reaktion zu 68% unter Inversion verläuft. Dies bedeutet, daß zwei Reaktionswege auftreten müssen, von denen der eine zu einem Produkt mit

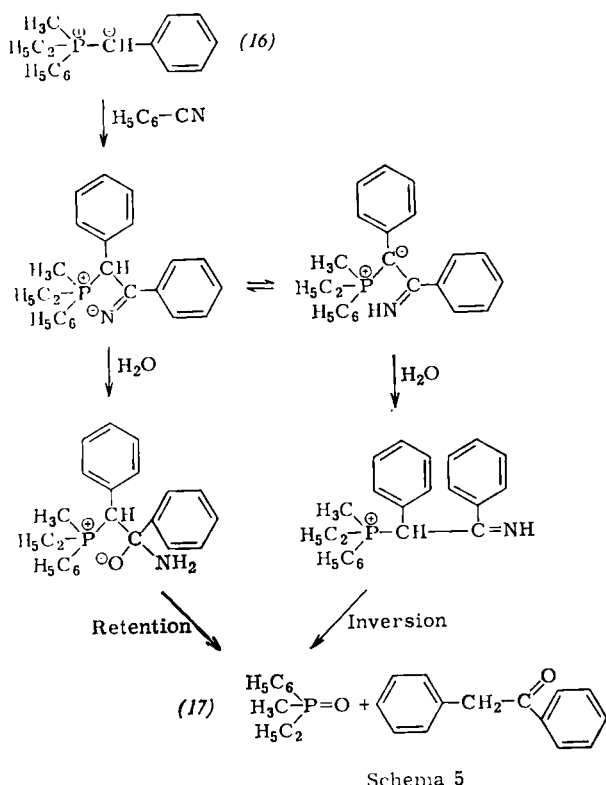
[28] C. B. Parisek, C. A. Vander Werf u. W. E. McEwen, J. Amer. chem. Soc. 82, 5503 (1960).

[29] M. Grayson u. P. T. Keough, J. Amer. chem. Soc. 82, 3919 (1960).

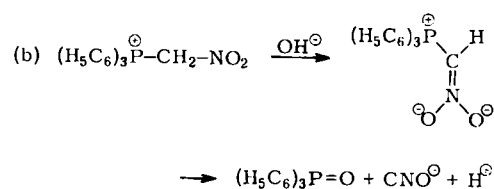
[30] A. Bladé-Font, C. A. Vander Werf u. W. E. McEwen, J. Amer. chem. Soc. 82, 2646 (1960).

erhaltener, der andere zu einem Produkt mit umgekehrter Konfiguration führt (Schema 5).

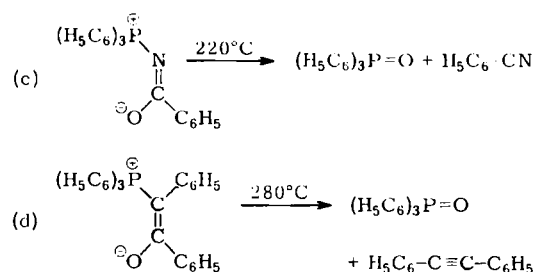
5. Phosphorylierung



Kürzlich wurde das optisch aktive Phosphoran (16) mit Styrol-epoxyd umgesetzt. Mit 12% Ausbeute entstand die Verbindung (17) als Racemat, was gleichfalls auf zwei stereochemisch verschiedene Reaktionswege weist [31]. Es gibt zahlreiche Reaktionen phosphororganischer Verbindungen, die als intramolekulare Umlagerungen wahrscheinlich über cyclische Zwischenstufen verlaufen. So führt die Umsetzung eines α -Nitromethyl-phosphoniumsalzes mit Natriumhydroxyd zum Phosphinoxid [32].



Ähnlich zersetzen sich Phosphoniumbetaine bei der Pyrolyse [33, 34].



[31] W. E. McEwen, A. Bladé-Font u. C. A. Vander Werf, J. Amer. chem. Soc. 84, 677 (1962).

[32] S. Trippett u. D. M. Walker, J. chem. Soc. (London) 1959, 3874.

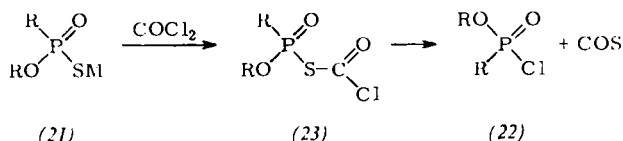
[33] H. Staudinger u. E. Hauser, Helv. chim. Acta 4, 861 (1921).

[34] S. Trippett u. S. T. D. Gough, J. chem. Soc. (London) 1962, 2333.

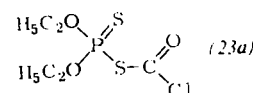
Die biochemische Bedeutung von Phosphorylierungsreaktionen erhöht das Interesse an der Stereochemie dieser Umsetzungen. Allerdings tritt hier sehr viel leichter Racemisierung ein, was an der optischen Reinheit einiger Zwischenstufen zweifeln läßt. Die leichte Racemisierung ist nicht auf eine spontane Inversion der tetraedrischen Struktur zurückzuführen, sondern auf spurenweis vorhandene Verunreinigungen in besonders reaktionsfähigen Verbindungen, z. B. Fluoriden und Chloriden.

a) Chloride

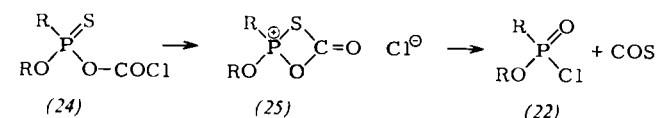
Die Racematspaltung [35] von Alkylthiophosphonsäure-O-alkylestern (21), $M=H$, hat diese Verbindungen zu Ausgangsmaterialien für die stereospezifische Synthese anderer optisch aktiver Phosphorverbindungen gemacht. Beispielsweise reagieren die optisch aktiven Natriumsalze dieser Säuren (21), $M=Na$, mit Phosgen unter milden Bedingungen zu den optisch aktiven Phosphonsäurechloriden (22) [35]. Der stereochemische Verlauf dieser Reaktion hängt nicht vom Lösungsmittel ab. Daß man das Phosphonsäurechlorid erhält und nicht das Thiophosphonsäurechlorid, spricht für ein Zwischenprodukt der Struktur (23).



Ein ähnliches Zwischenprodukt (23a) konnte kürzlich nach der Reaktion von Dithiophosphorsäure-O,O-di-äthylester mit Phosgen isoliert werden [36].



Dagegen verläuft die Umsetzung von Salzen der Thiophosphonsäure mit Acetylchlorid oder Phosphorylchlorid unter O-Acylierung bzw. O-Phosphorylierung. Es ist daher vorgeschlagen worden, daß auch bei der Reaktion mit Phosgen zunächst das Zwischenprodukt (24) entsteht, das sich dann über (25) zu (22) umlagert [35].



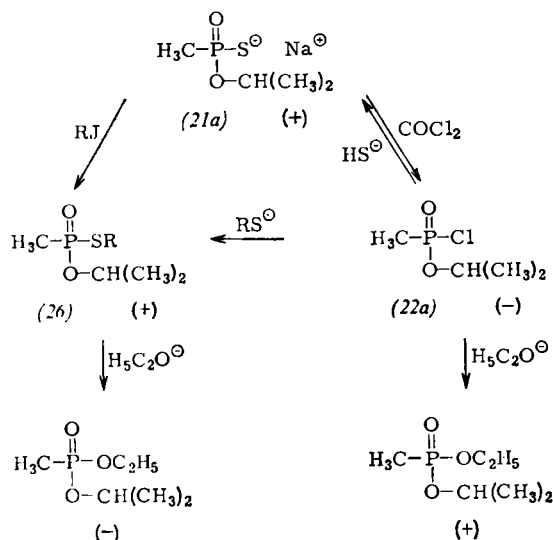
Untersuchungen mit ^{18}O haben jedoch eine cyclische Zwischenstufe bei der analogen Reaktion von Phosgen mit einem Phosphinat ausgeschlossen [37].

[35] H. S. Aaron, R. T. Uyeda, H. F. Frack u. J. I. Miller, J. Amer. chem. Soc. 84, 617 (1962).

[36] J. I. G. Cadogan, J. chem. Soc. (London) 1961, 3067.

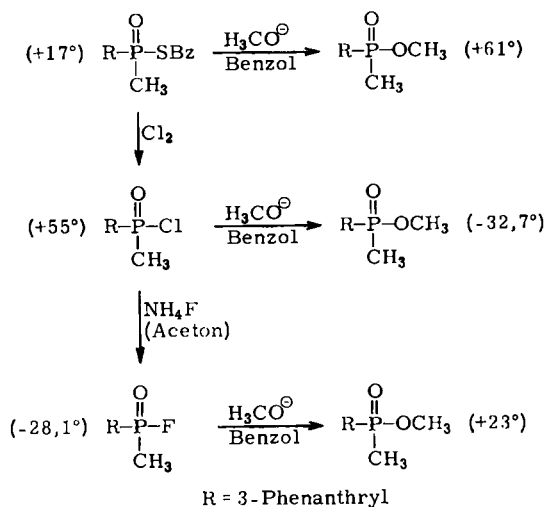
[37] M. Green u. R. F. Hudson, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 217.

Mit Hilfe der optisch aktiven Phosphonsäurechloride (22) ist nun die Stereochemie einiger nucleophiler Substitutionen am asymmetrischen Phosphoratom erforscht worden [35].



Nimmt man an, daß die beiden im Schema 6 dargestellten Substitutionen mit Äthylat-Ionen stereochemisch gleichartig verlaufen, so müssen Säurechloride (22a) und Diester (26) entgegengesetzte Konfigurationen haben, und das Phosphonsäurechlorid (22a) muß mit dem Alkylmercaptid-Ion überwiegend unter Inversion reagieren. Da bei der Alkylierung des Natriumsalzes der Thiophosphonsäure (21a) die Konfiguration mit Sicherheit erhalten bleibt, muß auch bei der Umsetzung des Salzes mit Phosgen Inversion eintreten. In allen Fällen waren die Produkte nicht optisch rein, so daß möglicherweise auch unter Konfigurationserhaltung verlaufende Reaktionen auftreten.

Eine ähnliche Reihe von Substitutionen ist beim (+)-3-Phenanthryl-methyl-thiophosphonsäure-S-benzylester [*] un-

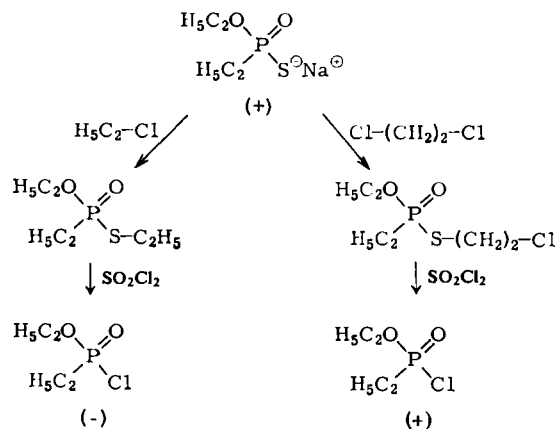


[*] Anm. des Übers.: Verbindungen vom Typ RPO_3H_2 und R_2PO_2H werden als Phosphonsäuren, solche der Zusammensetzung RPO_2H als Phosphinsäuren bezeichnet.

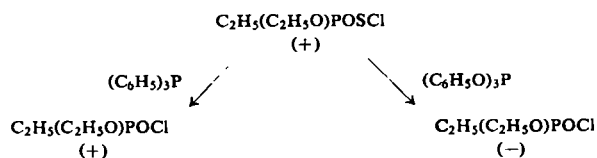
tersucht worden [38] (Schema 7), dessen Racemat durch Komplexbildung mit optisch aktiver α -(2,4,5,7-Tetranitrofluoren-9-ylidenaminoxy)-propionsäure zerlegt werden konnte [4e].

Nimmt man an, daß Reaktionen zwischen Anionen und Phosphonsäure-Derivaten stereochemisch gleichartig verlaufen, so folgt, daß alle im Schema 7 aufgeschriebenen Umsetzungen mit einer Umkehrung der Konfiguration einhergehen. Endgültige Schlüsse ließen sich jedoch nicht ziehen, da die Produkte infolge Racemisierung und Zersetzung bei der Destillation nicht isoliert werden konnten. Trotzdem boten diese und ähnliche Beobachtungen eine Basis für vollständigere Untersuchungen und zeigten, daß es besser ist, mit weniger reaktionsfähigen Verbindungen zu arbeiten (siehe Abschnitt 5b).

Die der Diskussion von Schema 6 und 7 zugrundegelegte Annahme, gleichartige Reaktionen würden stereochemisch gleichartig verlaufen, ist mit Vorsicht zu gebrauchen. Michalski und Ratajczak [39] konnten zeigen, daß man einmal die (+)-, das andere Mal die (-)-Form des Äthylphosphonsäure-äthylester-chlorids erhält, wenn man zwei verschiedene Thiophosphonsäureester gleicher Konfiguration mit Thionylchlorid umsetzt (Schema 8).



Michalski [39a] hat ferner ein Beispiel gefunden, bei dem zwei ähnliche Reaktionen die optischen Antipoden eines Phosphonsäureester-chlorids liefern.



b) Ester

Da optisch aktive Phosphonsäurechloride sehr leicht racemisieren, ist es besser, für Untersuchungen über den Reaktionsverlauf Ester, Thioester oder Amide zu verwenden.

Vorläufige Messungen [40] zeigten, daß (+)-Methylphosphonsäure-O-methyl-O-1-naphthyl-diester (27) und (+)-Methyl-3-phenanthryl-thiophosphonsäure-S-benzylester (28) mit Alkoxyd-Ionen unter Ersatz des Naphthoxy- bzw. des Benzylmercapto-Restes zu optisch aktiven Estern reagieren.

[38] M. Green u. R. F. Hudson, Proc. chem. Soc. (London) 1959, 227.

[39] J. Michalski u. R. Ratajczak, Chem. and Ind. 1960, 1241.

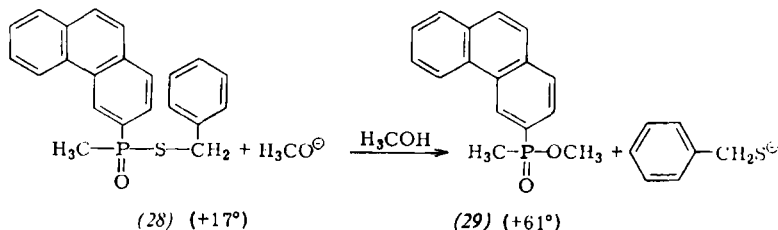
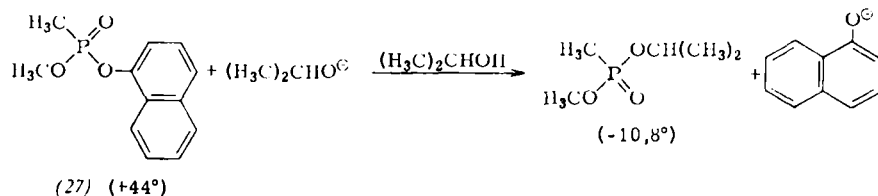
[39a] Persönliche Mitteilung.

[40] M. Green, Ph.D. Thesis, London 1958.

Die Änderung der optischen Aktivität wäre sowohl mit einer Umkehrung als auch mit der Erhaltung der Konfiguration zu vereinbaren. Daß sich das Produkt (29) in Gegenwart von Methylat-Ionen rasch racemisiert, spricht für eine Inversion. Auch hier kann man nur annehmen, daß der Ersatz von OR

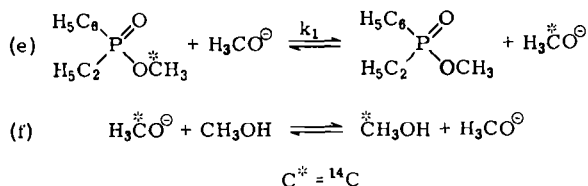
lyse von Thiophosphonsäure-S-estern (30) [42] als auch deren Reaktion mit Alkoholen [43].

Die Drehung des so mit guter Ausbeute erhaltenen O-Esters (31) hat das gleiche Vorzeichen und nahezu den-



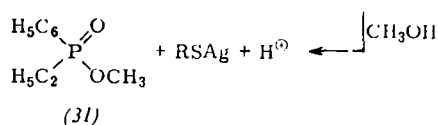
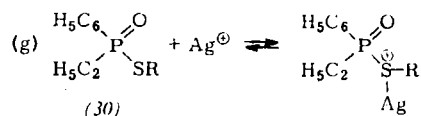
und SR durch OR' in einem protolytischen Lösungsmittel mit der gleichen sterischen Änderung einhergeht [*].

Ein direkter Beweis für eine unter Inversion verlaufende Substitution wurde kürzlich dadurch erbracht, daß man die Geschwindigkeit des $^{14}\text{CH}_3$ -Austausches zwischen Äthyl-phenylphosphonsäure-methylester und Methylat-Ionen mit der Geschwindigkeit der Racemisierung unter gleichen Bedingungen verglich [41].



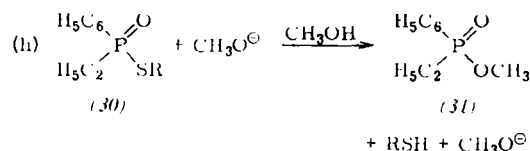
Das Gleichgewicht (f) macht die Reaktion (e) praktisch nicht umkehrbar und sichert so, daß die gemessene Geschwindigkeitskonstante k_1 nur für den Ersatz von O^*CH_3 gegen OCH_3 gilt. Die Geschwindigkeitskonstante für die pseudomonomolekulare Racemisierung ist nun doppelt so groß wie k_1 , und dies zeigt, daß jeder Substitutionsschritt von einer Umkehrung der Konfiguration begleitet ist.

Um zu prüfen, ob die stereochemische Änderung mit der Art der Reaktion wechselt, wurde folgender Vergleich angestellt: Silberionen katalysieren sowohl die Hydro-



[*] Sommer [16] konnte zeigen, daß Substitutionen mit Hydroxyl-Ionen am Silicium stereochemisch verschieden verlaufen, je nachdem ob Wasser oder Xylol als Lösungsmittel verwendet wird. [41] M. Green u. R. F. Hudson, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 307.

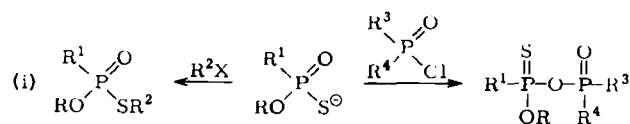
selben Betrag wie die Drehung des nach (h) durch Umsetzung mit Methylat-Ionen dargestellten Esters [4b].



Dies zeigt, daß beide Reaktionen stereochemisch gleichartig verlaufen, vermutlich unter Inversion. Der Versuch, den Thioester (30) mit einer Alkylquecksilber-Verbindung umzusetzen und so eine mit Konfigurationserhaltung einhergehende Substitution zu finden, blieb erfolglos [43].

c) Anhydride

Schrader [44] hat gezeigt, daß bei der Phosphorylierung von Thiophosphonsäuren die O-Pyrophosphate entstehen. Dies wurde durch Messung der kernmagnetischen Resonanz bestätigt [45]. Dagegen erhält man bei der Alkylierung ausschließlich die S-Alkylester.



Michalski [46] hat darauf hingewiesen, daß sich das O-Pyrophosphat auch durch Umlagerung eines zunächst entstandenen S-Pyrophosphates (32) bilden könnte. Wä-

[42] B. Saville, J. chem. Soc. (London) 1961, 4624.

[43] M. Green u. R. F. Hudson, unveröffentlicht.

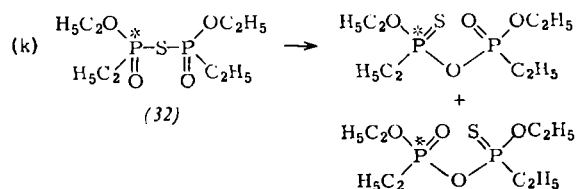
[44] G. Schrader, W. Lorenz u. R. Mühlmann, Angew. Chem. 70, 690 (1958).

[45a] R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky u. J. Michalski, Proc. chem. Soc. (London) 1959, 321.

[45b] H. Finegold, Ann. N.Y. Acad. Sci. 70, 875 (1958).

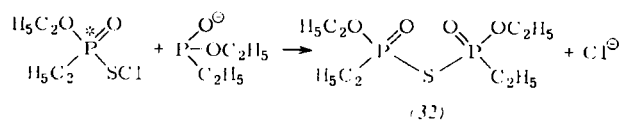
[46] J. Michalski, M. Mikolajczyk u. A. Ratajczak, Chem. and Ind. 1962, 819.

re dies der Fall, so sollte die Phosphorylierung einer optisch aktiven Thiophosphonsäure von der in Reaktion (k) dargestellten „Disproportionierung“ begleitet sein.



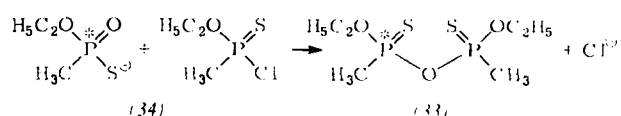
Nach der Hydrolyse des Pyrophosphates mit Kaliummethylat müßte dann die ursprüngliche Säure nur noch die halbe optische Aktivität haben. Man erhält die Säure aber mit mindestens 90 % ihrer anfänglich vorhandenen optischen Aktivität zurück, was dafür spricht, daß die in Gleichung (k) beschriebene Umlagerung nicht stattfindet.

Der Versuch, das S-Pyrophosphat (32) durch nucleophilen Angriff eines Phosphinsäureesters auf das S-Chlorid eines Thiophosphonsäure-O-esters darzustellen, führte



zum O-Pyrophosphat. Dessen Hydrolyse mit Kaliummethylat lieferte den Thiophosphonsäureester mit nur etwa 50 % seiner ursprünglichen optischen Aktivität zurück. Hier hat sich also das zunächst offenbar entstandene S-Pyrophosphat (32) zum thermodynamisch stabileren Isomer umgelagert.

Kürzlich wurde das Thiopyrophosphat (33) aus einem optisch aktiven Methylthiophosphonsäure-O-äthylester (34) und dem optisch inaktiven Methylphosphonsäure-O-äthylester-chlorid dargestellt [47].

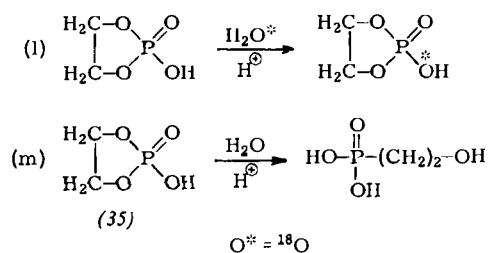


Bei der Hydrolyse mit wäßrigem Alkali erhält man aus dem optisch aktiven Pyrophosphat die ursprünglich optisch aktive Säure als nahezu inaktive Verbindung. Da das OH⁻-Ion an beiden Phosphoratomen des Pyrophos-

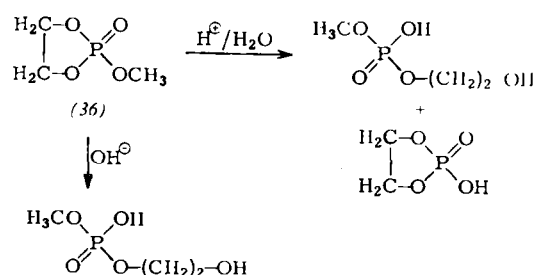
phates mit gleicher Wahrscheinlichkeit angreift, bedeutet die Bildung des racemischen Methylthiophosphonsäure-O-äthylesters, daß am angegriffenen Phosphoratom Inversion eintritt (Schema 9).

6. Cyclische Phosphate [*]

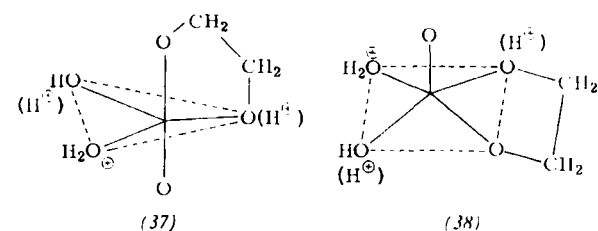
Neben den Umsetzungen optisch aktiver Verbindungen können auch Untersuchungen an Molekülen mit spezieller Konformation, besonders an cyclischen Substanzen, Aufschluß über das stereochemische Verhalten geben. Man weiß zum Beispiel, daß Äthylenphosphat (35) infolge der Spannung im fünfgliedrigen Ring sehr reaktionsfähig ist [48]. Haake und Westheimer [21] zeigten, daß in saurer Lösung ¹⁸O-Austausch (l) und Hydrolyse (m) gleich schnell verlaufen, wogegen das Phosphat in alkalischer Lösung nur hydrolysiert wird.



Ähnlich führt die Hydrolyse des Äthylenphosphat-methylesters (36) in alkalischer Lösung ausschließlich zu einer Aufspaltung des fünfgliedrigen Ringes, während bei saurer Hydrolyse auch das cyclische Produkt mit abgespaltener Methylgruppe auftritt [49].



Daß cyclische Phosphate vom Typ (35) etwa 10⁷-mal so schnell hydrolysiert werden, wie ihre Analogen mit



[*] Neuere Zusammenfassung: R. S. Edmundson, Chem. and Ind. 1962, 1770.

[48] F. H. Westheimer: Chem. Soc. Special Publication No. 8. London 1957, S. 1.

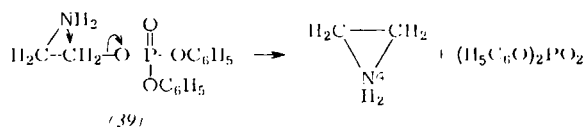
[49] F. H. Westheimer, persönliche Mitteilung.

[47] M. Green u. R. F. Hudson, J. chem. Soc. (London), im Druck.

offener Kette, ist auf die bei der cyclischen Verbindung stärkere Molekülspannung im Übergangszustand zurückzuführen. Da die Reaktionen (l) und (m) in saurer Lösung gleich schnell verlaufen, muß der O–P–O-Winkel im Übergangszustand beider Reaktionen gleich sein. Nimmt man an [21], daß dieser Winkel 90° beträgt, so sind für den Übergangszustand die Strukturen einer trigonalen Bipyramide (37) und einer Pyramide mit quadratischer Grundfläche (38) denkbar.

Im ersten Fall finden die Substitutionen in der radialen Ebene statt, und die Angriffsstellen bilden miteinander Winkel von 120°. Im Abschnitt 3 wurde gezeigt, daß diese Konstellation zur Inversion führen muß. Im zweiten Fall sind die reagierenden Bindungen äquivalent, ¹⁸O-Austausch und Hydrolyse verlaufen unter Retention. Gegenwärtig ist eine Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten nicht zu treffen, doch zeigt das Beispiel, daß mehrere Übergangszustände denkbar sein können, und daß sich diese an Hand der im Abschnitt 3 beschriebenen Hypothese in ein System bringen lassen: Der Übergangszustand der Reaktion in alkalischer Lösung muß ein Anion mit hoher Elektronendichte am Phosphoratom sein. Er sollte den Übergangszuständen gleichen, die bei S_N2-Reaktionen auftreten, d. h. in Richtung des nucleophilen Angriffs schwache pd-Bindungen haben. Dagegen ermöglicht bei der Hydrolyse in saurer Lösung die geringe Elektronendichte am Phosphoratom des protonierten Esters die Beteiligung eines 3d-Orbitals, d. h. die Bildung einer stabilen Struktur mit fünfzähligen Phosphor, und damit einen andersartigen Reaktionsverlauf.

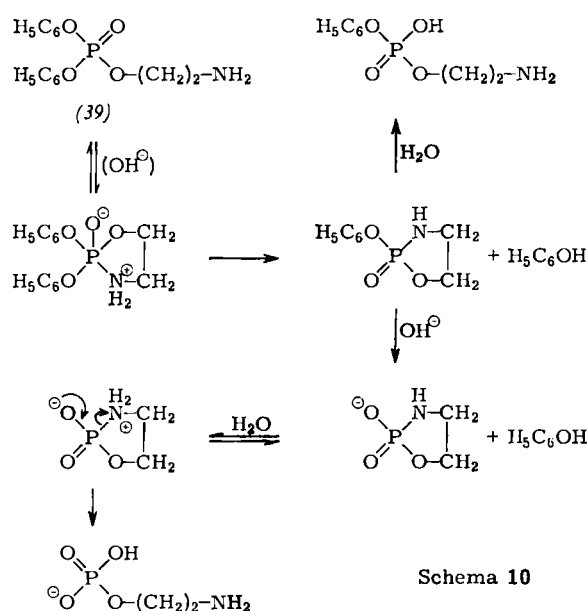
Daß die Reaktionen (l) und (m) mit vergleichbarer Geschwindigkeit ablaufen, bedeutet, daß der fünfgliedrige Ring in (35) die Substitution einer exocyclischen Gruppe fördert – ein ungewöhnlicher Effekt, der sich möglicherweise zu Synthesen ausnutzen läßt. Beispielsweise werden aus 2-Aminoäthyl-diphenylphosphat (39) in alkalischer Lösung rasch zwei Mol Phenol freigesetzt. Dagegen reagiert 2-Aminoäthyl-monophenylphosphat in alkalischer Lösung überhaupt nicht [50], und in verdünnter alkalischer Lösung verhält sich (39) wie ein Stickstoff-Lost-Derivat, d. h. man erhält Äthylenimin und dessen cyclisches Dimer.



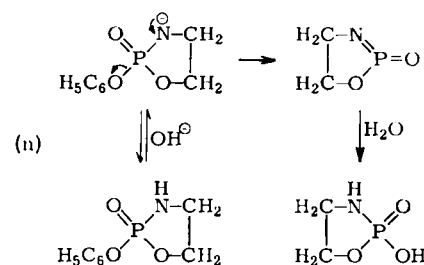
Da die Phenolabspaltung von der Konzentration an Hydroxyl-Ionen abhängt, könnte ihr erster Schritt – ähnlich wie die Reaktion von Aminen mit Phenylacetat [51] – basenkatalysiert sein. Daraus würde folgen, daß ein Übergangszustand mit fünfzähligen Phosphor auftritt, und daß die Substitution des zweiten Phenolat-Restes durch den im ersten Schritt gebildeten fünfgliedrigen Ring erleichtert wird (Schema 10).

[50] G. J. Durrant, J. H. Turnbull u. W. Wilson, Chem. and Ind. 1958, 157.

[51] W. P. Jencks u. J. Carriuolo, J. Amer. chem. Soc. 82, 675 (1960).

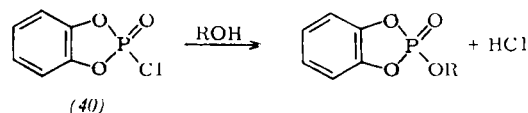


Eine andere Möglichkeit ist, daß sich intermediär ein Ion mit negativer Ladung am Stickstoff bildet, das dann in einer monomolekularen Reaktion unter Abgabe des Phenolat-Restes zerfällt [52].



Reaktionen dieser Art verlaufen vermutlich über einen ebenen Zwischenzustand unter Beteiligung einer (dp)_π-p_π-Bindung.

Auch Derivate des Brenzcatechinphosphats (40) sind sehr reaktionsfähig [52,53], und eine ähnliche Aktivierung durch den fünfgliedrigen Ring könnte hier auftreten, doch ist dies noch nicht durch kinetische Messungen geprüft worden.



7. Umlagerungen von Phosphonsäure-Derivaten

Der Wittig-Reaktion analoge Olefin-Synthesen mit Phosphonaten und Phosphinoxyden sind entwickelt worden [54]. Sie verlaufen über Zwischenstufen, die aus

[52a] F. H. Westheimer, [48], S. 180.

[52b] E. W. Crunden u. R. F. Hudson, Chem. and Ind. 1958, 1478.

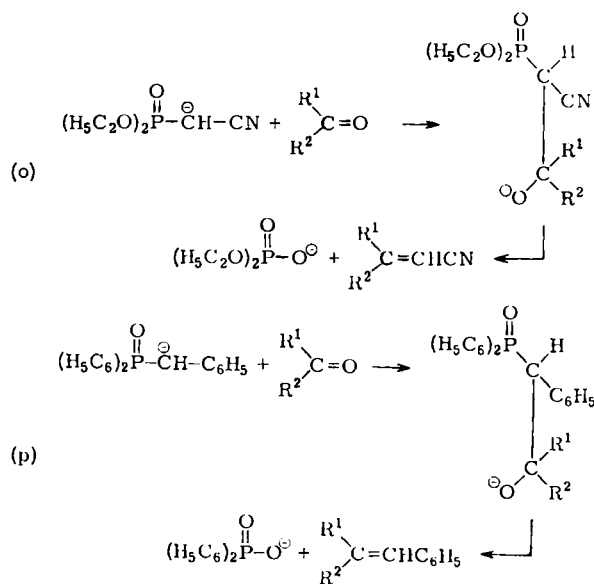
[53] W. S. Reich, Nature (London) 157, 133 (1946).

[54a] L. Horner, H. Hoffmann u. H. G. Wippel, Chem. Ber. 91, 61 (1958).

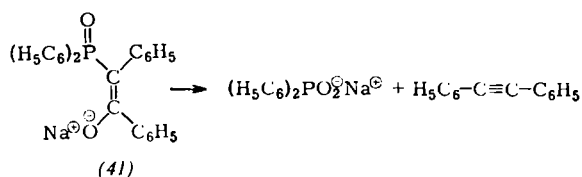
[54b] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel u. G. Klahre, Chem. Ber. 92, 2499 (1959).

[54c] W. S. Wadsworth u. W. D. Emmons, J. Amer. chem. Soc. 83, 1733 (1961).

stabilisierten Carbanionen und Ketonen oder Aldehyden entstehen.



Kürzlich wurde eine ähnliche Acetylsynthese beschrieben [34], bei der die Pyrolyse des Phosphinoxyds (41) zur Eliminierung des Natriumsalzes der Diphenylphosphonsäure führt.

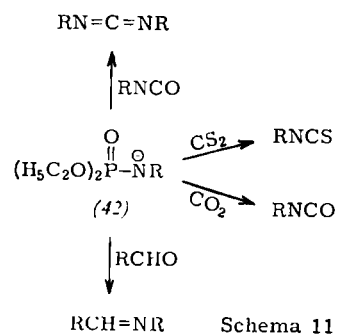


Die Anionen von Phosphorsäure-dialkylester-amiden (42) reagieren mit Carbonylverbindungen [55] ähnlich wie Phosphinimine [33] und Phosphorsäure-imide [56] (Schema 11).

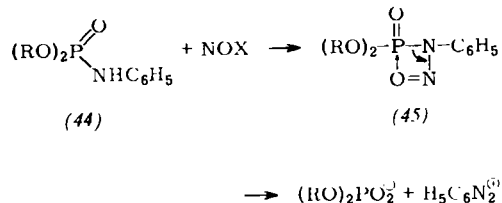
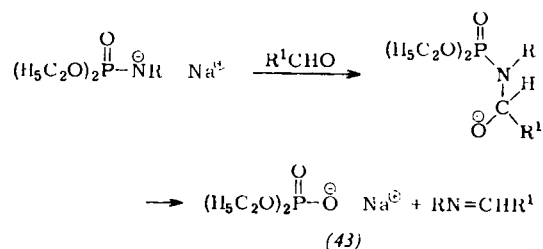
Wie die Olefinsynthese mit Phosphonaten verlaufen diese Reaktionen wahrscheinlich unter Eliminierung von Natrium-diäthylphosphat aus der Zwischenstufe (43).

Auch bei der Bildung von Diazoniumphosphaten durch Nitrosierung von N-Aryl-phosphorsäure-diäthylester-

amiden (44) [57] tritt wahrscheinlich eine Zwischenstufe mit viergliedrigem Ring (45) auf.



Die Leichtigkeit, mit der all diese Reaktionen stattfinden, spricht dafür, daß sich Zwischenstufen mit viergliedrigem Ring an einem Phosphoratom leicht bilden



können, doch ist die Molekularität dieser Reaktionen noch nicht geprüft worden. Die Bildung solcher Zwischenstufen ist leicht zu verstehen, wenn man eine d-Orbital-Hybridisierung annimmt (siehe Formel (10) im Abschnitt 3). Wir haben aber im Abschnitt 2 gezeigt, daß auch andere Strukturen denkbar sind, ohne daß die Reaktionen energetisch ungünstiger werden. Eine Untersuchung der genannten Umsetzungen mit optisch aktiven Phosphorverbindungen wäre von großem Interesse.

Übersetzt von Dr. H. Grünwald, Heidelberg

Eingegangen am 27. August 1962 [A 260]

[55] W. S. Wadsworth u. W. D. Emmons, J. Amer. chem. Soc. 84, 1316 (1962).

[56] M. I. Kabachnik u. V. A. Gilyarov, Nachr. Akad. Wiss., UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1956, 790.

[57] P. J. Bunyan u. J. I. G. Cadogan, J. chem. Soc. (London) 1962, 1304.