

hat. Der ^{32}P -Gehalt der durch Papier-Elektrophorese isolierten Desoxynucleosid-3'-phosphate ist also ein Maß dafür, wie häufig das markierte Substrat mit jedem der vier Nucleotide während der Synthese verknüpft worden ist. Wiederholt man dieses Verfahren dreimal und markiert jedesmal ein anderes Nucleotid, so erfährt man die relative Häufigkeit aller 16 möglichen Dinucleotid-Sequenzen in einer DNS-Kette.

Wir haben diese Untersuchungen bisher mit Starter-DNS aus sechs verschiedenen, natürlichen Quellen durchgeführt. Die Ergebnisse sind:

1. In jedem Fall enthält das Produkt alle 16 möglichen Dinucleotid-Sequenzen.
2. Das Häufigkeits-Verhältnis dieser Nucleotid-Sequenzen hat in jedem Fall einen anderen, reproduzierbaren Wert und kann nicht aus der Basen-Zusammensetzung der DNS vorausberechnet werden.
3. Bei der Synthese lagern sich die Basen Adenin und Thymin bzw. Guanin und Cytosin paarweise aneinander.
4. Aus den Häufigkeits-Verhältnissen geht außerdem hervor, daß bei der enzymatischen Reduplikation zwei DNS-Stränge mit entgegengesetzter Basen-Sequenz entstehen, wie dies nach dem von Watson und Crick vorgeschlagenen DNS-Modell zu erwarten ist.

Durch eine Erweiterung solcher Untersuchungen sollte es möglich sein, in allen DNS-Proben, die sich enzyma-

tisch reduplizieren lassen, das Häufigkeits-Verhältnis der Dinucleotide festzustellen und so einige Anhaltspunkte zur Entzifferung des DNS-Code zu erhalten. Leider kann man so die Häufigkeit der möglichen Trinucleotide nicht ermitteln, aber wir hoffen, daß durch Verbesserung der enzymatischen Analyse-Methoden und der chromatographischen Technik zur Isolierung der Abbauprodukte auch in dieser Richtung Fortschritte möglich sein werden.

5. Alle vier Triphosphate und DNS sind zur DNS-Synthese nötig

Wir haben bereits erwähnt, daß alle vier Desoxynucleosid-triphosphate und DNS anwesend sein müssen, wenn eine DNS-Synthese stattfinden soll. Wir können dieses Erfordernis jetzt als einen weiteren Beweis für die Existenz von Wasserstoff-Brücken anschen. Fehlt die DNS, so ist keine Matrize für die Bildung von Wasserstoff-Brücken vorhanden. Fehlt eines der vier Nucleosid-triphosphate, so hört die Synthese frühzeitig und abrupt auf, weil es für eine Base der Matrize keinen Partner zur Bildung der Wasserstoff-Brücke mehr gibt.

An dieser Stelle möchte ich den Herren J. Adler, M. J. Bessman, J. Josse, I. R. Lehman und E. S. Simms und Frau S. Kornberg meinen herzlichsten Dank für ihre Beiträge abstellen.

Übersetzt von Dr. H. Grünwald, Heidelberg

Eingegangen am 27. Januar 1960 [A 24]

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie III

2. Darstellung von Estern, Amiden und Anhydriden der Phosphorsäure

Von Prof. Dr. F. CRAMER

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

Es wird über bekannte Phosphorylierungsmethoden referiert. Außerdem werden folgende neue Reaktionen beschrieben: Darstellung von Pyrophosphaten mit Isocyanat über die Carbamylphosphate; Reaktionen von Ketenacylalen zu unsymmetrischen Pyrophosphaten; Trichloracetonitril als Veresterungsmittel für Phosphorsäuren und die Darstellung von Geranylphosphat und Farnesylphosphat; Darstellung und Reaktionsweisen von Imidazoliden der Phosphorsäure.

1. Einleitung
2. Verwendung von Säurechloriden, klassische Verfahren
3. Ester mit geschützten Gruppen
4. Selektive Entfernung schützender Gruppen
5. Phosphonester, Michaelis-Arbusow-Reaktion
6. Enolphosphate, Perkow-Reaktion
7. Amide und Guanide der Phosphorsäure
8. Probleme der Pyrophosphat- und Phosphorsäure-diester-Synthese

9. Carbodiimid-Methode
10. Carbamylphosphate
11. Reaktionen von Amidophosphorsäuren
12. Ketenacylate der Phosphorsäure
13. Imidoylphosphate, Trichloracetonitril-Methode
14. Imidazolidine der Phosphorsäure
15. Arbeitsvorschriften

1. Einleitung

Die Chemie der organischen Phosphorverbindungen hat sich im letzten Jahrzehnt außerordentlich rasch entwickelt, die theoretische und praktische Bedeutung der Phosphorylierungsmethoden ist erheblich gewachsen. Hierfür gibt es mehrere Gründe: Viele wichtige Naturstoffe und Coenzyme sind Ester oder Anhydride der Phosphorsäure. Die Synthese dieser empfindlichen Verbindungen erfordert sehr spezifische und schonende Phosphorylierungsmethoden. Die Nucleinsäure ist ein Polyester der Phosphorsäure; Phosphorsäure-Derivate spielen bei biologischen Synthesen und Energieumwandlungsvorgängen eine entscheidende Rolle. Viele Ester und Anhydride

der Phosphorsäure sind überdies wirksame Insektizide. Die Zusammenfassung kann sich bei der Fülle des Materials nur auf eine Auswahl aus den Arbeiten seit etwa 1950 beziehen; die Monographien von Kosolapoff¹⁾ und Schrader²⁾ können als Leitfaden durch die frühere Literatur dienen. Über die physikalischen Grundlagen dieser Verbindungsklasse unterrichtet die Monographie von van Wazer³⁾.

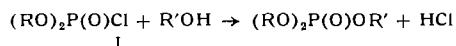
¹⁾ G. M. Kosolapoff: *Organophosphorus Compounds*, J. Wiley and Sons, New York 1950.

²⁾ G. Schrader: *Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphor-Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1952.

³⁾ J. R. van Wazer: *Phosphorus*, Bd. I, Interscience Publ. New York 1958.

2. Verwendung von Säurechloriden, klassische Verfahren

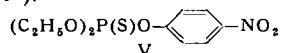
Die Verwendung von Phosphorsäurechloriden I zur Darstellung von Esteren der Phosphorsäure ist seit über 100 Jahren bekannt¹⁾. Im Phosphoroxytrichlorid



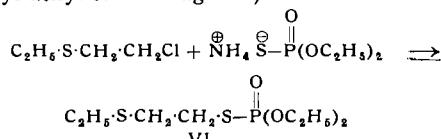
kann man die Chlor-Atome stufenweise durch Alkoxy- oder Aryloxy-Gruppen ersetzen und so je nach der Menge des Alkohols zum Monoesterdichlorid (II), Diestermonochlorid (III) und Triester (IV) gelangen.



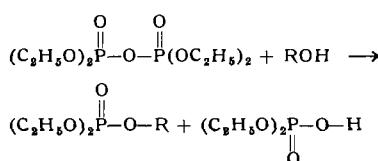
Zur technischen Darstellung des Thiophosphorsäure-O,O-diäthyl-O-p-Nitrophenylesters (E 605) (V) wird das Diäthyl-thiophosphorsäurechlorid mit p-Nitro-phenolnatrium umgesetzt⁴⁾.



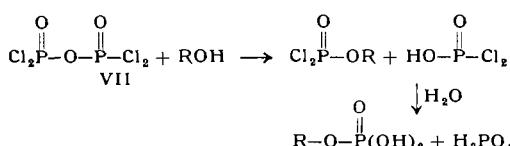
Ein anderer Weg zur Darstellung von V ist die Umsetzung von PCl_3 mit zunächst 2 Molen Na-äthylat und anschließend 1 Mol p-Nitro-phenolnatrium⁵⁾. Derart werden viele technisch wichtige Phosphorsäureester hergestellt²⁾. Man kann jedoch auch von den Salzen der Phosphorsäure durch Reaktion mit Alkylhalogeniden zu Phosphorsäureestern gelangen. Am besten reagieren die Silbersalze der Phosphorsäuren mit Alkylhalogeniden⁶⁾ (Clermont-Methode); nach Möglichkeit benutzt man die Alkylbromide oder -jodide. Das Verfahren wird u. a. zur Herstellung der Thiol-Systox-Insektizide VI⁷⁾ verwendet, wobei das Ammoniumsalz der Diäthyl-thiophosphorsäure mit β -Chloräthyl-äthyl-sulfid reagiert⁸⁾.



Statt der Säurechloride kann man auch die meist schwerer zugänglichen Tetraester der Pyrophosphorsäure verwenden. So erhält man z. B. aus Tetraäthyl-pyrophosphat und Alkohol in Gegenwart von Base den entspr. Ester der Diäthylphosphorsäure neben Diäthylphosphat. Eine



interessante Variation ist durch das Pyrophosphorylchlorid VII^{9, 10)} möglich geworden, welches durch Alkohole an der P—O—P-Bindung, merkwürdigerweise nicht an der P—Cl-Bindung, gespalten wird und so die Synthese von Monoestern der Phosphorsäure erlaubt.

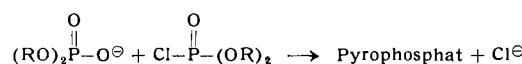


- ⁴⁾ DBP. 814152 und 814297 (Farbenfabriken Bayer, Erf. G. Schrader).
- ⁵⁾ Kirk-Othmer: Enzyklop. of Chem. Technology, Interscience Publ. 1951, Bd. VII, S. 897.
- ⁶⁾ P. de Clermont, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 39, 338 [1854]; eine neuere Anwendung s. z. B. F. Cramer u. H. Hettler, Chem. Ber. 91, 1181 [1958]; dort auch frühere Literatur.
- ⁷⁾ G. Schrader, diese Ztschr. 69, 86 [1957].
- ⁸⁾ DBP. 830509 (Farbenfabriken Bayer, Erf. G. Schrader).
- ⁹⁾ H. Grunze, Z. anorgan. allg. Chem. 296, 63 [1958].
- ¹⁰⁾ H. Grunze u. W. Koransky, Angew. Chem. 71, 407 [1959].

Die glatte Oxydation von tert. Phosphiten zu Triestern der Phosphorsäure ist eine Reaktion, die lange Schwierigkeiten bereitet hat. Neuerdings sind einige Oxydationsverfahren angegeben worden; danach kann man Ester der phosphorigen Säure mit Luftsauerstoff, verschiedenen Oxydationsmitteln¹¹⁾ oder indirekt über die Halogenierung²⁴⁾ zu Estern der Phosphorsäure oxydieren. Schwefel wird mit Leichtigkeit direkt beim Erhitzen mit tert. Phosphiten aufgenommen unter Bildung von Thiophosphaten¹⁾. Ester der phosphorigen und der Phosphorsäure können mit sauren oder basischen Katalysatoren umestern^{1, 12)}; in der Regel destilliert der niedriger siedende Alkohol ab, und es bildet sich der Ester des höher siedenden.

Amide der Phosphorsäure (Amidophosphorsäuren, Phosphoramidate) werden nach den gleichen Methoden gewonnen, also durch Umsetzung von entspr. Phosphorsäurechloriden mit aliphatischen oder aromatischen Aminen, die meist sehr glatt verläuft. Auch hier lassen sich im $POCl_3$ die einzelnen Cl-Atome nacheinander durch die Amin- oder substituierte Amin-Gruppe ersetzen.

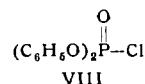
Zur Bereitung von Phosphorsäureanhydriden (Pyrophosphaten) kann man die klassische Methode der Umsetzung eines Salzes mit einem Säurechlorid benutzen.



Da Verbindungen dieser Klasse technisches Interesse als Insektizide besitzen, sind einfache industrielle Verfahren zu ihrer Herstellung erarbeitet worden; u. a. erhält man Tetraäthylpyrophosphat aus Triäthylphosphat und P_4O_{10} ¹³⁾. Auch mit $POCl_3$ läßt sich Triäthylphosphat „umestern“, wobei man zu einem insektiziden Anhydrid der Summenformel $(C_2H_5O)_6P_4O$ gelangt¹⁴⁾ (Schrader-Prozeß).

3. Ester mit geschützten Gruppen

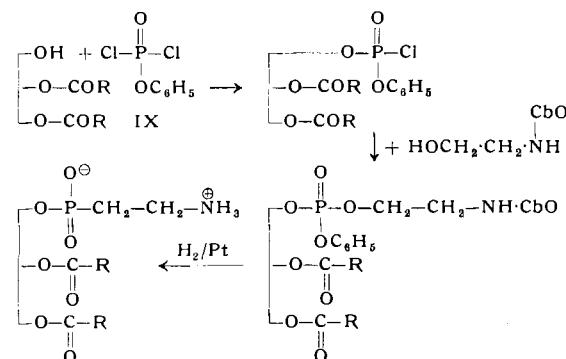
Zur Synthese komplizierterer, phosphat-haltiger Naturstoffe bestand seit etwa 20 Jahren das Bedürfnis, solche Ester und Säurechloride der Phosphorsäure zu verwenden, aus denen sich ein Teil der Estergruppen leicht und unter Schonung empfindlicher Molekülteile wieder entfernen ließ. Ein erster Schritt war die Einführung des Phosphorsäurediphenylester-chlorides VIII^{15, 16)}, da sich die Phenylester-



Gruppen in Phosphorsäure mit Platin/Wasserstoff (Adams-Katalysator) abhydrieren lassen^{15, 17)}. So wurde z. B. Glucose-6-phosphat aus 1,2,3,4-Tetraacetyl-glucose und VIII in Pyridin und nachfolgende Hydrierung bereitet^{17, 18)}.

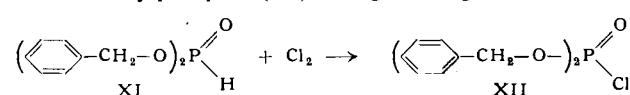
- ¹¹⁾ E. V. Kuznetsov u. R. K. Valetdinov, Trans. Kirov's Inst. chem. Technol. Kazan 1956, Nr. 21, 167 (C. A. 51, 11985 [1957]); J. R. Cox u. F. H. Westheimer, J. Amer. chem. Soc. 80, 5441 [1958]; K. Dimroth u. R. Ploch, Chem. Ber. 90, 801 [1957]; D. C. Ayres u. H. N. Rydon, J. chem. Soc. [London] 1957, 1109; H. Stetter u. K. H. Steinacker, Chem. Ber. 85, 451 [1952].
- ¹²⁾ F. W. Hoffmann, R. J. Ess u. R. P. Usinger, J. Amer. chem. Soc. 78, 5817 [1956]; W. Gurnlich u. F. A. Fries, Dtsch. Pat.-Anm. 1011866; F. C. Gzemski, U.S.-Pat. 2253588 (C. A. 38, 6548 [1944]); D. C. Ayres u. H. N. Rydon, J. chem. Soc. [London] 1957, 1109; A. E. Arbusow u. M. G. Imaeff, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 112, 856 [1957] (C. A. 51, 13741 [1957]).
- ¹³⁾ Amer. Pat. 2402703.
- ¹⁴⁾ DRP. 720577 (Farbenfabriken Bayer, Erf. G. Schrader); Amer. Pat. 2336230.
- ¹⁵⁾ P. Brigl u. H. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 2121 [1939].
- ¹⁶⁾ K. Zeile u. Meyer, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 256, 131 [1938].
- ¹⁷⁾ H. A. Lardy u. H. O. L. Fischer, Biochem. Prep. 2, 39 [1952].
- ¹⁸⁾ H. O. L. Fischer u. H. A. Lardy, J. biol. Chemistry 164, 513 [1946].

Das bifunktionelle Monophenyl-phosphorsäure-dichlorid IX diente u. a. zur Darstellung von Phosphatiden^{19, 20).}

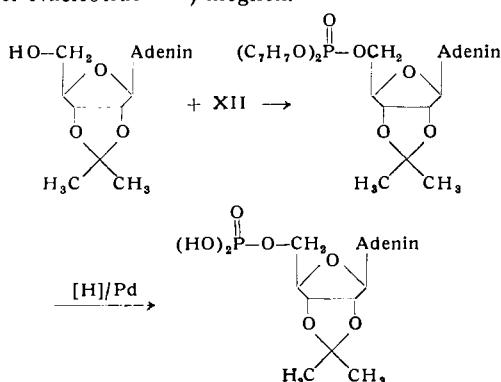


Statt VIII kann gelegentlich das Tetraphenyl-pyrophosphat²¹⁾ oder das Tetra-p-nitrophenyl-pyrophosphat²²⁾ vorteilhafter sein. Die Abhydrierung der beiden Phenyl-Gruppen in den Estern des Typs X ($R = H$ oder NO_2) geht mit so ähnlicher Geschwindigkeit vor sich, daß sich das Zwischenprodukt mit einer Phenylester-Gruppe nicht fassen

läßt. Derartige Zwischenprodukte mit teilweise entfernten schützenden Gruppen sind jedoch für bestimmte synthetische Zwecke sehr erwünscht und lassen sich in der Benzyl-Reihe fassen. Milde alkalische Hydrolyse von X ($R = NO_2$) ermöglicht allerdings die Isolierung von Mono-p-nitrophenylalkylphosphorsäuren²²⁾. Variabler und wichtiger sind die Derivate der Dibenzyl-phosphorsäure²³⁾. Ihr Säurechlorid (Phosphorsäure-dibenzylester-chlorid, Dibenzyl-phosphochloridat) XII gewinnt man durch Chlorierung von Dibenzylphosphit (XI) mit gasförmigem Chlor oder



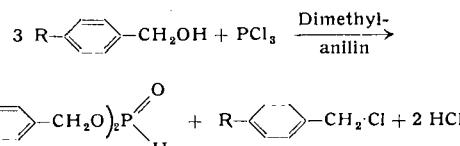
N-Chlorsuccimid²⁴⁾ (vgl. Versuchsteil^{24a}). Mit XII war die Synthese von Adenosin-monophosphorsäure²⁵⁾ und anderer Nucleotide²⁶⁻²⁸⁾ möglich.



- ¹⁹⁾ W. G. Rose, J. Amer. chem. Soc. 69, 1384 [1947].
- ²⁰⁾ E. Baer, J. Maurukas u. M. Russell, J. Amer. chem. Soc. 74, 152 [1952]; E. Baer u. V. Mahadevan, ebenda 81, 2494 [1959].
- ²¹⁾ N. S. Corby, G. W. Kenner u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1952, 1234.
- ²²⁾ H. G. Khorana u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1953, 2257; H. G. Khorana u. J. G. Moffatt, J. Amer. chem. Soc. 79, 3741 [1957].
- ²³⁾ F. R. Atherton, H. T. Openshaw u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1945, 382; A. R. Todd hat mit dieser Mitteilung seine wichtige Publikationsserie „Studies on Phosphorylation“ eröffnet, die das hier referierte Gebiet erst erschlossen hat; XVIII. Mitteilung dieser Reihe: V. M. Clark, G. W. Kirby u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1958, 3039.
- ²⁴⁾ G. W. Kenner, A. R. Todd u. F. J. Weymouth, J. chem. Soc. [London] 1952, 3675. — a) F. R. Atherton, H. T. Howard u. A. R. Todd, ebenda 1948, 1106.
- ²⁵⁾ J. Baddiley u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1947, 648.
- ²⁶⁾ A. M. Michelson u. A. R. Todd, ebenda 1949, 2476.
- ²⁷⁾ A. M. Michelson u. A. R. Todd, ebenda 1953, 951; 1954, 34.
- ²⁸⁾ D. H. Hayes, A. M. Michelson u. A. R. Todd, ebenda 1955, 808.

In der Nucleotid-Chemie ist man auf Benzylester angewiesen, denn die Nucleobasen würden die bei der Verwendung von Phenylester-Schutzgruppen notwendige Hydrierung mit Platinkatalysatoren nicht überstehen.

Dibenzyl-phosphorsäurechlorid ist ein wenig beständiges Öl, das unmittelbar nach seiner Herstellung verwendet wird. Analog zum Dibenzylphosphit (XI) lassen sich die p-substituierten Dibenzyl-phosphite (p-Cl, p-Br, p-Nitro)^{29, 30)} aus den Benzylalkoholen und PCl_3 bereiten.



Die p-substituierten Dibenzylphosphite kristallisieren zum Teil sehr gut und lassen sich mit Sulfurylchlorid in die beständigen substituierten Säurechloride überführen. Die gleichen Säurechloride können auch aus den Phosphorsäure-dibenzylestern mit Phosphorpentachlorid bereitet werden^{31, 32)}.

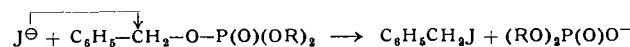
4. Selektive Entfernung schützender Gruppen

Bei Phosphorylierungen muß man häufig aus einem Triester der Phosphorsäure eine Gruppe selektiv verseifen bzw. entfernen.

Bei Tribenzylphosphat und p-substituierten Tribenzylphosphaten vermögen tert. Basen durch Quaternierung eine Benzylgruppe abzuspalten^{33, 34)}; geeignet ist z. B. N-Methylmorpholin. Triester werden so in 80–90% Ausbeute

$(BzO)_2P(O)-O-CH_2-R + :NR_3 \quad (RCH_2\overset{\oplus}{N}R_3)(BzO)_2P(O)O^-$ zu Dibenzyl-hydrogenphosphat usw. abgebaut. Tetrabenzyl-pyrophosphat liefert das Tribenzyl-pyrophosphat. Der Quaternierungsprozeß ist auf neutrale Ester beschränkt, macht also auf der Stufe des Mono-Anions halt.

Präparativ noch wichtiger ist die selektive Monodebenzylierung mit Anionen (anionische Debenzylierung). Man setzt den Triester mit anorganischen Salzen wie Ammoniumrhodanid, Lithiumchlorid oder Natriumjodid in organischen Lösungsmitteln (z. B. Methyläthylketon)^{32, 35, 36)} um. In gemischten Estern wie Diphenyl-n-propylphosphat gelingt es auch die Alkylgruppe abzuspalten, obwohl diese einem nucleophilen Angriff des Anions weniger leicht zugänglich ist³⁷⁾. Die Debenzylierung mit Natriumjodid ist eine sehr bequeme Reaktion; nach wenigen Minuten fällt beim Kochen unter Rückfluß das Natriumsalz der Säure aus dem organischen Lösungsmittel aus³²⁾. Die Ausbeuten sind häufig quantitativ. Auch bei Natriumjodid-Überschuß bleibt die Diester-Stufe intakt.



Die hydrolytische Spaltung von Benzylestern der Phosphorsäure führt in der Regel zu einer vollständigen Abspaltung der Benzyl-Gruppen ohne die Möglichkeit, partiell debenzylierte Produkte zu fassen. Wenn man jedoch in Gegenwart von Basen hydriert, so wird die Geschwindigkeit der Hydrogenolyse der zweiten und evtl. dritten Ben-

²⁹⁾ M. Miyano u. S. Funahashi, J. Amer. chem. Soc. 77, 3522 [1955].
³⁰⁾ G. Fölsch, Acta chem. scand. 10, 686 [1956].

³¹⁾ L. Zervas u. I. Dilaris, J. Amer. chem. Soc. 77, 5354 [1955].

³²⁾ L. Zervas u. I. Dilaris, Chem. Ber. 89, 925 [1956].

³³⁾ J. Baddiley, V. M. Clark, J. J. Michalski u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1949, 815.

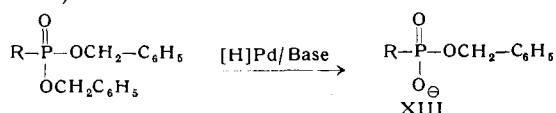
³⁴⁾ V. M. Clark u. A. R. Todd, ebenda 1950, 2023.

³⁵⁾ V. M. Clark u. A. R. Todd, ebenda 1950, 2030.

³⁶⁾ R. J. W. Cremllyn, G. W. Kenner, J. Mather u. A. R. Todd, ebenda 1958, 528.

³⁷⁾ J. Lecocq u. A. R. Todd, ebenda 1954, 2381.

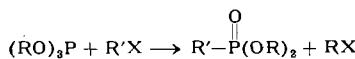
zyl-Gruppe so stark vermindert oder völlig inhibiert, daß die entspr. Zwischenprodukte (XIII) gefaßt werden können³⁸⁻⁴⁰⁾.



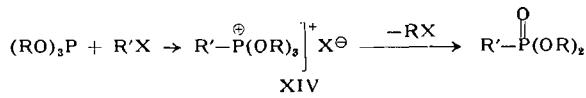
Die Methode hat sich besonders zur Darstellung von Phosphorsäure-monobenzylester-amiden bewährt, die anders schwer zugänglich sind. Als Katalysator werden 5 oder 10-proz. Palladium-Kohle, als Basen Cyclohexylamin, Triäthylamin oder NaOH benutzt. In gewissen Fällen lassen sich auch ohne Basenzusatz nach Aufnahme von genau 1 Mol H₂ die monodebenzylierten Produkte erhalten, z. B. das Phosphorsäure-monobenzylester-isothioureid, (XIII, R = NH-C≡NH), welches — selbst eine schwache Base — offenbar durch Zwitterionenbildung die Hydrierung zu stoppen vermag⁴¹⁾.

5. Phphonester, Michaelis-Arbusow-Reaktion⁴²⁾

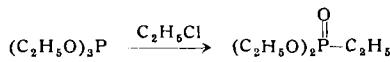
In einer schon lange bekannten Reaktion^{43, 44)} setzen sich tert. Alkylphosphite mit Alkylhalogeniden unter Bildung von Phphonestern um. Hierbei müssen R und R' aliphatische Reste sein; mit Triaryl-phosphiten einerseits



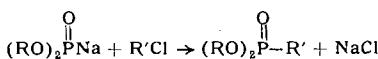
und Arylhalogeniden andererseits tritt die Reaktion nicht ein. Im Verlauf der Reaktion bildet das basische Elektronenpaar des tert. Phosphites mit dem Alkylhalogenid ein quartäres Phosphoniumsalz, das Alkyl-trialkoxy-phosphoniumhalogenid XIV, welches sich durch Abspaltung eines Alkylhalogenides zum Phphonester stabilisiert^{45, 46)}.



Über den Anwendungsbereich dieser Reaktion sind kürzlich zwei Zusammenfassungen erschienen⁴²⁾. Wenn in der Michaelis-Arbusow-Reaktion der Alkyl-Rest des Phosphites und des Halogenides gleich sind, findet lediglich Isomerisierung des tert. Phosphites zum Phphonester unter katalytischer Mitwirkung des Alkylchlorides statt (Arbusow-Umlagerung im engeren Sinne), z. B.



Wenn die beiden Reste verschieden sind, ist es im Prinzip möglich, daß man zu zwei verschiedenen Phphonosäuren gelangt. In der Regel wird jedoch Triäthylphosphit als Ausgangsmaterial verwendet, das entstehende Äthylchlorid destilliert ab und wird aus der Reaktionsmischung entfernt. In anderen Fällen kann man einen Überschuß des Halogenids verwenden. Die Ausbeuten der Reaktion liegen meist bei 90 %. Auch Amidophosphite gehen die Reaktion mit Leichtigkeit ein. Sekundäre Phosphite reagieren als Natriumsalze mit Alkylhalogeniden:



³⁸⁾ A. R. Todd, Angew. Chem. 60, 69 [1948].

³⁹⁾ F. Cramer u. A. Vollmar, Angew. Chem. 69, 104 [1957].

⁴⁰⁾ V. M. Clark, G. W. Kirby u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1958, 3039.

⁴¹⁾ Unveröffentl. Versuche von E. Scheiffele, Darmstadt.

⁴²⁾ G. M. Kosolapoff, Org. Reactions 6, 273 [1951]; L. D. Freedman u. G. O. Doak, Chem. Rev. 57, 479 [1957].

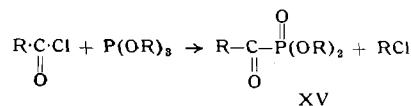
⁴³⁾ L. Michaelis u. R. Kaehne, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1048 [1898]; L. Michaelis u. Th. Becker, ebenda 30, 1003 [1897].

⁴⁴⁾ E. A. Arbusow, J. russ. phys.-chem. Ges. 38, 687 [1906]; 42, 395 [1910].

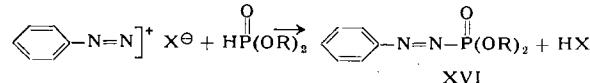
⁴⁵⁾ Vgl. z. B. K. Dimroth u. A. Nürenbach, Angew. Chem. 70, 26 [1958].

⁴⁶⁾ W. Gerrard u. W. J. Green, J. chem. Soc. [London] 1957, 2550.

Die Reaktivität der Halogenide nimmt in der Michaelis-Arbusow-Reaktion in der Reihenfolge Cl, Br, J zu. Sek. Halogenide reagieren, abgesehen von einigen Ausnahmen wie den Aryl-methyl-halogeniden schlecht, tert. reagieren gar nicht. Säurechloride ergeben α -Keto-phosphonsäuren⁴⁷⁾ XV:

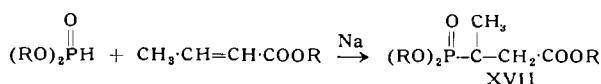


Mit α -Halogenketonen oder -estern verläuft die Reaktion anomal (s. bei Enolphosphaten). Sekundäre Phosphite kuppeln mit Diazonium-salzen zu Azophphonestern XVI⁴⁸⁾, die zu Hydraziden der Phosphorsäure reduziert werden können:

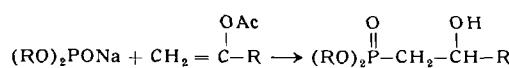


Sekundäre Phosphite addieren an äthylenische Doppelbindungen, wenn diese durch Carbonyl-, Cyano- oder Carbonester-Gruppen aktiviert sind⁴⁹⁻⁵¹⁾.

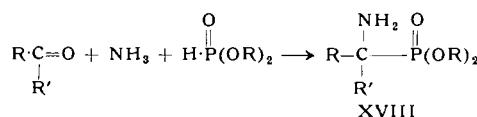
Crotonsäure ergibt so in 82 % Ausbeute den entspr. β -Phphonester XVII⁴⁹⁾:



Auch an die Doppelbindung von Enolestern kann Natrium-Diäthylphosphit addieren⁵²⁾:



In anderen Fällen stellt sich die olefinische Doppelbindung wieder her, und man gelangt zu ungesättigten Phphonestern⁵³⁾. Aus Aldehyden bzw. Ketonen, Ammoniak bzw. Aminen und sek. Phosphiten entstehen sehr glatt die α -Amino-phphonester XVIII⁵⁴⁻⁵⁶⁾:



Wegen weiterer spezieller Methoden zur Darstellung von Phphonestern muß auf Zusammenfassungen⁴²⁾ verwiesen werden.

6. Enolphosphate, Perkow-Reaktion

Die Michaelis-Arbusow-Reaktion verläuft bei α -Halogen-carbonyl-Verbindungen anomal, insbes. bei Polyhalogenketonen oder -aldehyden. So erhält man aus Chloral und

⁴⁷⁾ M. I. Kabachnik u. P. A. Rossishaja, Nachr. Acad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1945, 364 (C. A. 40, 4688 [1946]).

⁴⁸⁾ F. Suckfüll u. H. Haubrich, Angew. Chem. 70, 238 [1958].

⁴⁹⁾ B. Bochwic u. J. Michalski, Nature [London] 167, 1035 [1951]; Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] 25, 338 [1951] (C. A. 43, 12013 [1954]).

⁵⁰⁾ A. N. Pudovik u. B. A. Arbusow, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1949, 522 (C. A. 44, 1893 [1950]) u. folgende Mitt.; Ber. Akad. Wiss. UdSSR 73, 327 [1950] (C. A. 45, 2853 [1951]); A. N. Pudovik, R. D. Sabirova u. T. A. Tener, J. allg. Chem. (russ.) 24, 1026 [1954] (C. A. 49, 8790 [1955]).

⁵¹⁾ Vgl. a. V. A. Kuchtin, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 118, 505 [1958].

⁵²⁾ S. Preis, T. C. Myers u. E. V. Jensen, J. Amer. chem. Soc. 77, 6225 [1955]; R. L. McConnell u. H. W. Coover jr., ebenda 79, 1961 [1957].

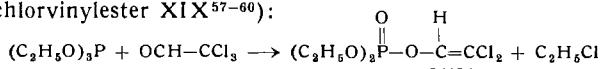
⁵³⁾ N. Kreutzkamp, H. Schindler u. M. Genser, Angew. Chem. 70, 438 [1958]; Chem. Ber. 92, 1695 [1959].

⁵⁴⁾ M. I. Kabachnik u. T. Y. Medved, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 83, 689 [1952] (C. A. 47, 2724 [1953]); Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1953, 868 (C. A. 49, 840 [1955]).

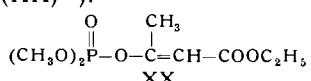
⁵⁵⁾ E. K. Fields, J. Amer. chem. Soc. 74, 1528 [1952].

⁵⁶⁾ M. E. Chalmers u. G. M. Kosolapoff, ebenda 75, 5278 [1953].

Triäthylphosphit den Phosphorsäure-diäthylester- β,β -dichlorvinylester XIX⁵⁷⁻⁶⁰):



Die Reaktion vollzieht sich überraschend glatt; für das angegebene Beispiel ist sie stark exotherm, und es muß gekühlt werden. Die Konstitution der Enolphosphate ist chemisch und physikalisch gesichert. Die Reaktionsfähigkeit der Aldehyde ist unterschiedlich: Chloral bildet mit Triäthylphosphit spontan und einheitlich das Dichlorvinylphosphat. Dichlor-acetaldehyd reagiert noch exotherm, aber weit weniger stürmisch; bei der Umsetzung von Monochlor-acetaldehyd dagegen muß auf 110 °C erhitzt werden. Die Reaktionsfähigkeit nimmt also mit den Halogenatomen am α -C-Atom ab. Die Reaktion ist nicht auf die Chloral-Reihe beschränkt. Aus Trimethyl-phosphit und α -Chlor-acetessigester erhält man das Insektizid „Phosdrin“ (XX)⁶¹.



(P) = $(C_2H_5O)_2P(O)-$

Formel	Literatur	aus $(C_2H_5O)_3P +$	Ausb. %
(P)-O-CH=CH ₂	⁶²⁾ ⁶³⁾	Monochlor-acetaldehyd	67
(P)-O-C(=CH ₂) CH ₃	⁶²⁾ ^{64), 65)} ⁶⁶⁾ ⁶⁷⁾	Chloraceton	56 95 65 80
(P)-O-C(=CH ₂) CH ₂ Cl	⁶²⁾ ⁶⁸⁾	α,α' -Dichloraceton	82 ?
(P)-O-C(=CH ₂) CH ₂ Br	⁶⁸⁾	α,α' -Dibrom-aceton	?
(P)-O-C(=CH ₂) COOC ₂ H ₅	⁶⁹⁾	Brombrenztraubensäureester	74
(P)-O-C(=CH ₂) CH ₂ -P(OC ₂ H ₅) ₂ O	⁶⁸⁾ ⁶⁷⁾	1-Chlormethyl-vinyl-diäthylphosphat	33 84
(P)-O-C(=CH ₂) C ₆ H ₅	⁶⁴⁾ ⁶³⁾	ω -Chlor-acetophenon	90 81
(P)-O-C(=CH ₂) P(OC ₂ H ₅) ₂ O	⁷⁰⁾	Chlor-acetyl-chlorid	85
(P)-O-CH=C Cl	⁶⁰⁾ ⁶²⁾	Dichlor-acetaldehyd	60 54

Tabelle 1. Enolphosphate der Diäthylphosphorsäure

⁵⁷⁾ W. Perkow, K. Ullerich u. F. Meyer, Naturwissenschaften 39, 353 [1952]; s. a. Food Machinery a. Chemical Corp., Brit. Pat. 784985 u. 784986; R. C. Morris u. J. L. van Winkle, US-Pat. 2744128.

⁵⁸⁾ W. Perkow, K. Ullerich, G. Meyer-Schwickerath u. F. Meyer, Arzneimittel-Forsch. 3, 496 [1953].

⁵⁹⁾ W. Perkow, Chem. Ber. 87, 755 [1954].

⁶⁰⁾ W. Perkow, E. W. Krockow u. K. Knoevenagel, Chem. Ber. 88, 662 [1955].

⁶¹⁾ US-Patent 2685552, Shell Developm., Erf. A. R. Stiles (C. A. 48, 12365c [1954]); Chem. Engng. News 34, 4009 [1956].

⁶²⁾ J. F. Allen u. O. H. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 77, 2871 [1955].

⁶³⁾ F. W. Lichtenthaler, Dissert. Heidelberg 1958.

⁶⁴⁾ A. N. Pudovik, J. allgem. Chem. (russ.) 25, 2173 [1955] (C. A. 50, 8486i [1956]).

⁶⁵⁾ A. N. Pudovik u. V. P. Averyanova, ebenda 26, 1426 [1956] (C. A. 50, 14512f [1956]).

⁶⁶⁾ N. Kreutzkamp u. H. Kayser, Chem. Ber. 89, 1614 [1956].

⁶⁷⁾ H. I. Jacobson, M. J. Griffin, S. Preis u. E. V. Jensen, J. Amer. chem. Soc. 79, 2608 [1957].

⁶⁸⁾ A. N. Pudovik u. L. G. Salekhova, J. allgem. Chem. (russ.) 26, 1431 [1956] (C. A. 50, 14513c [1956]).

⁶⁹⁾ F. Cramer u. K. G. Gärtner, Chem. Ber. 91, 704 [1958].

⁷⁰⁾ A. N. Pudovik u. L. G. Biktimirova, J. allg. Chem. (russ.) 27, 2104 [1957] (C. A. 52, 6156i [1958]).

Fortsetzung von Tabelle 1

Formel	Literatur	aus $(C_2H_5O)_3P +$	Ausb. %
(P)-O-CH=C CH ₂ Cl	⁶⁰⁾ ⁶²⁾	2,3-Dichlor-propanal	41 100?
(P)-O-CH=C CHC ₆ H ₅ Cl	⁶²⁾	2,3-Dichlor-3-phenyl-propanal	100?
(P)-O-C(=Cl) H ₃ C	⁷¹⁾	α,α -Dichlor-aceton	76
(P)-O-C(=Br) H ₃ C	⁷¹⁾	α,α -Dibrom-aceton	
(P)-O-C(=H) H ₃ C COOC ₂ H ₅	⁷¹⁾ ⁶⁸⁾	Chlor-acetessigester	85 76
(P)-O-C(=H) H ₃ C C(=O)CH ₃	⁷¹⁾ ⁷⁴⁾	Chlor-acetyl-aceton	66 71
(P)-O-C(=H) H ₃ C	⁷⁶⁾	3-Chlorbutanon-2	
(P)-O-C(=H) COOC ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	⁶⁹⁾	Brom-malonester	82
(P)-O-C(=H) C ₆ H ₅	⁷⁷⁾ ⁶³⁾	Chlorcyclohexanon	88,5
(P)-O-C(=H) C ₆ H ₅ CH=CCl ₂	⁶²⁾	Phenyl-trichlorpropenylketon	100
(P)-O-C(=H) CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂ O	⁷⁰⁾	α -Brom-propion-säurebromid	78,6
(P)-O-CH=C(Cl) Cl	⁵⁹⁾ ⁷³⁾ ⁶²⁾	Chloral	85-90 98 98
(P)-O-CH=C(Br) Br	⁵⁹⁾	Bromal	70
(P)-O-CH=C(CH ₃) ₂	⁷²⁾	2-Chlor-isobutanol	73
(P)-O-CH=C(CH ₃) Cl CHCH ₃ Cl	⁶⁰⁾	2,2,3-Trichlorbutanal	45 90
(P)-O-C(=CCl ₂) OC ₂ H ₅	⁷⁸⁾ ⁶²⁾ ⁶⁸⁾	Trichloressigester	40 53 51
(P)-O-C(=Br) COOC ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	⁶²⁾	Dibrommalonester	--
(P)-O-C(=CCl ₂) C ₆ H ₅	⁷³⁾	ω -Trichlor-acetophenon	91

⁷¹⁾ A. N. Pudovik, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 105, 735 [1955] (C. A. 50, 11230f [1956]).

⁷²⁾ B. A. Arbusow u. V. S. Vinogradowa, ebenda 106, 263 [1956] (C. A. 50, 13787e [1956]).

⁷³⁾ M. S. Kharash u. J. S. Bengelsdorf, J. org. Chemistry 20, 1356 [1955].

⁷⁴⁾ N. Kreutzkamp u. H. Kayser, Liebigs Ann. Chem. 609, 39 [1957].

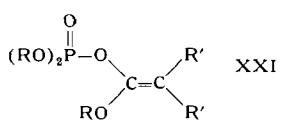
⁷⁵⁾ H. Wilms, O. Bayer u. R. Wegler, Farbenfabriken Bayer, DBP. 949948 [1956]; Chem. Zbl. 1957, 4808.

⁷⁶⁾ B. A. Arbusow, Symposium on Phosphoric Esters, Cambridge 1957.

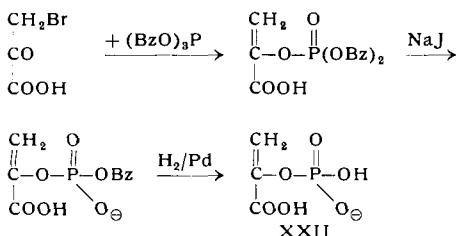
⁷⁷⁾ A. N. Pudovik u. N. M. Lebedeva, Ber. Akad. Wiss. UdSSR. 101, 889 [1955] (C. A. 50, 3219e [1956]).

Fortsetzung von Tabelle 1

Interessanterweise reagieren auch einige α -Halogenester mit Trialkylphosphiten, und man gelangt so zu sehr reaktionsfähigen Ketenacyclalen (XXI) (s. unten). Eine An-



wendung der *Perkow*-Reaktion besteht in der Darstellung der Phosphoenol-brenztraubensäure (XXII)⁷⁸:



Sekundäre Phosphite lagern sich an die Carbonyl-Gruppe der α -Halogenketone unter Bildung von Additionsverbindungen (XXIII) an, die beim Abspalten von HCl in Enolphosphate übergehen⁷⁹). Bei manchen Umsetzungen werden neben den Enolphosphaten auch die Phosphonester erhalten, insbesondere, wenn man von Bromketonen ausgeht^{66,67}). Chloraceton reagiert mit Triäthylphosphit bei 120 bzw. 170 °C unter Bildung des Vinylesters als Hauptprodukt. Bei Verwendung von Bromaceton ist der Anteil an Vinylester umso höher, je niedriger die Temperatur gehalten wird. Mit Jodaceton entsteht auch bei tiefer Temperatur hauptsächlich (90 %) Phosphonester⁸⁰). In jedem Falle begünstigt erhöhte Reaktionstemperatur die Bildung des Phosphonesters. α -Halogen- β -diketone reagieren hauptsächlich zu Enolphosphaten^{71,72,81}). Mit α -Halogen-Säure-

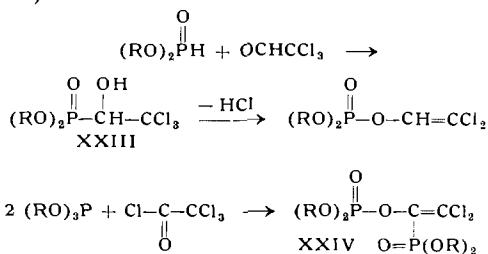
⁷⁸⁾ F. Cramer u. D. Voges, Chem. Ber. 92, 952 [1959].

⁷⁹) W. Lorenz, A. Henglein u. G. Schrader, J. Amer. chem. Soc. 77, 2554 [1955].

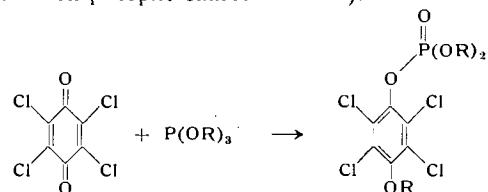
⁸⁰⁾ A. N. Pudovik, E. G. Cebotarewa, J. allg. Chem. (russ.) 28, 2492 [1958] (C. A. 53, 3117 [1959]).

⁸¹⁾ A. N. Pudovik u. L. G. Biktimirova, J. allg. Chem. (russ.) 28, 1496 [1958].

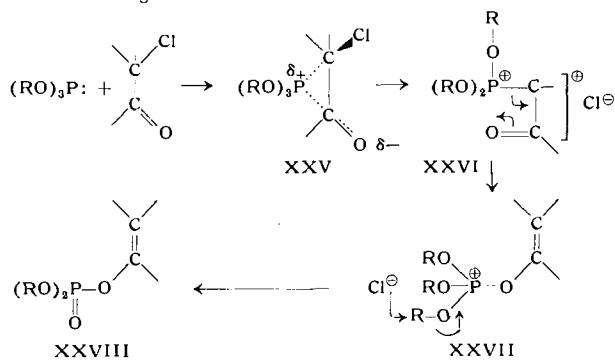
chloriden findet gleichzeitige *Perkow*- und *Arbusow*-Reaktion unter Bildung von Verbindungen der Struktur XXIV statt^{70,75}).



Auch Thiophosphite reagieren mit Chloral, und zwar wird dabei der am Schwefel befindliche Alkyl-Rest abgespalten⁸²). Mit der *Perkow*-Reaktion verwandt ist die Umsetzung von α -Halogen-chinonen mit Triäthylphosphit zu Hydrochinon-phosphorsäureestern^{83, 84}).

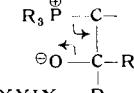


Zum Mechanismus der Reaktion sind mehrere Ansichten geäußert worden^{70, 80, 86, 87, 84, 82, 73, 85}). Der erste Schritt ist wohl, analog zur Arbusow-Reaktion, ein Angriff des einsamen Elektronenpaars des Phosphors am Phosphit auf das halogen-tragende C-Atom unter gleichzeitiger Ausbildung eines Phosphonium-Zwischenproduktes XXVI⁸⁵). Der Übergangszustand kann dabei wie XXV formuliert werden, d. h. es bleibt offen, ob der Angriff der Base primär an der C—Cl-Bindung oder an der Carbonyl-Gruppe einsetzt. Bevor sich RCl aus XXVI abspaltet, muß der Phosphor an den Carbonyl-Sauerstoff wandern, denn eine nachträgliche Isomerisierung von Phosphonestern zu Enolphosphaten findet erfahrungsgemäß nicht statt. Es bildet sich also durch Eintreten der Elektronenpaare des Carbonyl-Sauerstoffs in die d-Orbitale des Phosphors und anschließendes Umlappen des Bindungssystems über einen cyclischen Vier-Punktemechanismus das Enolphosphat bzw. dessen Phosphonium-chlorid XXVII, welches sofort in XXVIII übergeht



Der Ablauf XXVI → XXVII hat seine Analogie in der Wittig-Reaktion^{8d}) mit einem in diesem Falle „zwitterionischen“ Zwischenprodukt XXIX.

Der vorgeschlagene Mechanismus⁸⁷⁾ vermag eine Reihe von Eigentümlichkeiten der Reaktion zu erklären, worauf hier nicht näher eingegangen werden kann.



Enolphosphate addieren leicht Chlor oder Brom; die Hydrierung der Doppelbindung mit verschiedenen Katalysatoren ist möglich, es kann jedoch auch zu einer hydrierenden Spaltung der Enolesterbindung kommen^{67, 62}. Aus dem Benzylester lässt sich eine Benzyl-Gruppe den-

⁸²⁾ Farbenfabriken Bayer, Patentanmeldung 1058046, Erf. G. Schrader.

^{83) F. Ramirez u. S. Dershowitz, J. org. Chemistry 23, 778 [1958].}

⁸⁴⁾ F. Ramirez u. S. Dershowitz, J. Amer. chem. Soc. 81, 587 [1959].

⁸⁵) E. Y. Spencer, A. R. Todd u. R. F. Webb, J. chem. Soc. [London] 1958, 2068.

⁸⁶) G. Wittig, Angew. Chem. 68, 505 [1956].

⁸⁷⁾ Vorschlag von H. Hettler, Dissert. Heidelberg 1959.

Phosphoenol-brenztraubensäure bei gleichzeitiger Schöpfung der Doppelbindung abhydrieren⁷⁸). Allgemein dürfte die Doppelbindung eines Enolphosphates etwas langsamer hydriert werden, als eine isolierte Doppelbindung. Enolphosphate können polymerisieren⁸⁸).

Die Enolphosphat-Bindung wird wie bei den Vinylresten der Carbonsäuren leicht sauer verseift, wobei sich der Aldehyd bildet.

Einen Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten der Verseifungsreaktion zeigt Abb. 1 (85 °C, 0,1 n HCl, 40-proz. Äthanol)⁸⁹.

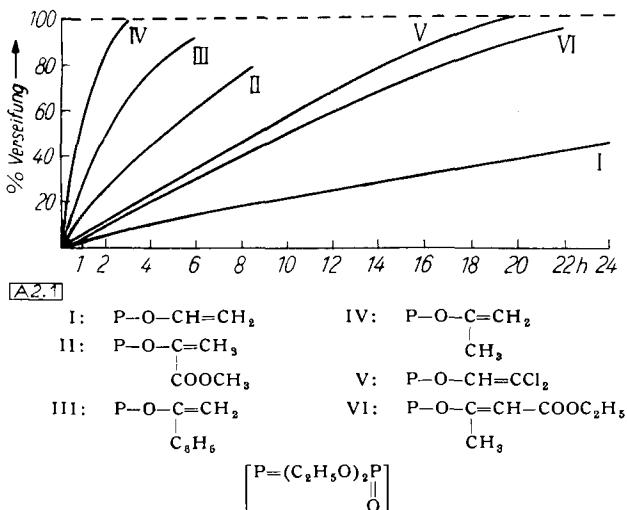
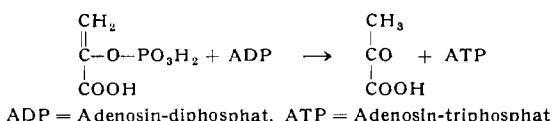
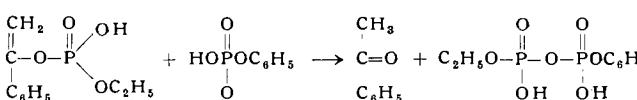


Abb. 1. Verseifungsgeschwindigkeiten der Enolphosphate bei der sauren Verseifung

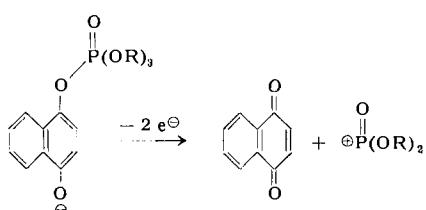
Die natürlich vorkommende Phosphoenol-brenztraubensäure kann ihren Phosphat-Rest enzymatisch auf Adenosin-Diphosphat unter Bildung einer zusätzlichen Anhydrid-Bindung übertragen, was einer Acidolyse der Enolbindung gleichkommt.



Analoge Übertragungsreaktionen sind mit einfachen Enolphosphaten möglich⁸⁹), z. B.



Wesentlich reaktionsfähiger im gleichen Sinne sind die Ketenacylale (s. unten). Enolphosphate können bei der Oxydation ihren Phosphat-Rest übertragen, also phos-



phorylierend wirken^{90, 91}). Sie stellen Modelle für eine mögliche Wirkung des Coenzyms Q in der oxydativen Phosphorylierung dar.

⁸⁸) US-Pat. 2844618, Monsanto Chem. Corp.

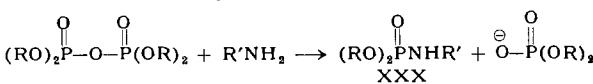
⁸⁹) Ausführliche Diskussion der Reaktionsgeschwindigkeiten s. ⁶⁹.

⁹⁰) V. M. Clark, G. W. Kirby u. A. R. Todd, Nature [London] 181, 1650 [1958]; V. M. Clark, Vortrag Intern. Kongr. f. Biochemie, Wien 1958, Sektion 5, Nr. 77, Ref.-Bd. S. 67.

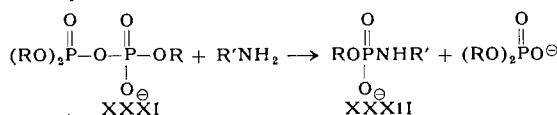
⁹¹) Th. Wieland u. F. Pattermann, Angew. Chem. 70, 313 [1958]; Chem. Ber. 92, 2917 [1959].

7. Amide und Guanidine der Phosphorsäure

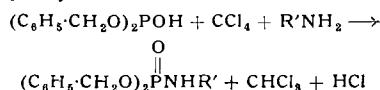
Zur Darstellung von Phosphorsäure-diester-amiden kann man – wie unter 2. beschrieben – ein Säurechlorid mit dem Amin reagieren lassen. Tetraalkyl- oder -arylpypyrophosphate werden aminolytisch zu 1 Mol Diesteramid (XXX)



und 1 Mol Säure gespalten¹¹²). Tri-ester der Pyrophosphorsäure XXXI spalten ausschließlich im Sinne einer Bildung des Phosphorsäure-monoester-amides XXXII⁹³).

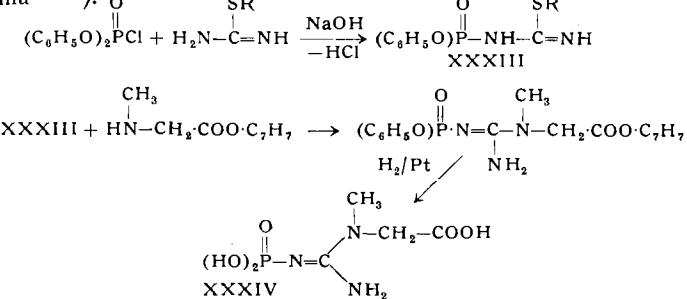


Ein sehr elegantes und einfaches Verfahren zur Darstellung von XXX ist die Phosphit-Tetrachlorkohlenstoff-Methode^{92, 94}). Gibt man zu Dibenzylphosphit in Tetrachlorkohlenstoff eine starke Base wie Cyclohexylamin, so tritt starke Erwärmung ein und man kann das Phosphorsäure-dibenzylester-cyclohexylamid in 90% Ausbeute isolieren. In Gegenwart tert. Basen können auch Alkohole phosphoryliert werden.



Diese bemerkenswerte Reaktion verläuft wahrscheinlich über ein Säurechlorid^{92, 95}). Auch CCl_3Br ist verwendet worden. Man kann diese Reaktion sogar zweiphasig mit wäßrigem Alkali austühen, in welchem die zu phosphorylierende Base gelöst oder suspendiert ist. Die Lösung wird mit Dibenzylphosphit in CCl_4 unterschichtet und gerührt^{92, 96}). Die schützenden Gruppen können hier in der üblichen Weise durch vollständige⁹⁷) oder partielle Hydrogenolyse entfernt werden. Weitere Methoden zur Darstellung von Phosphorsäureamiden sind in den Abschnitten 9. bis 13. beschrieben.

Guanidine und Amide der Phosphorsäure können prinzipiell nach den gleichen Methoden bereitet werden. In manchen Fällen, z. B. bei der Synthese der Phosphagene⁹⁸), ist es jedoch zweckmäßiger, einen anderen Weg zu beschreiten. Man phosphoryliert zunächst einen Iso(thio)-Harnstoff in der normalen Weise zum N-Phosphoryl-isothio-Harnstoff XXXIII und setzt diesen dann mit Amin zum Guanidin um⁹⁹). Derart gelang die Synthese der Kreatinphosphorsäure (XXXIV) nach folgendem Schema^{99, 100}.



⁹²) F. R. Atherton u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1947, 674.

⁹³) R. Wittmann, Dissert. Heidelberg 1959.

⁹⁴) F. R. Atherton, H. T. Openshaw u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1945, 660.

⁹⁵) G. M. Steinberg, J. org. Chemistry 15, 637 [1950].

⁹⁶) F. Cramer u. A. Vollmar, Chem. Ber. 91, 911 [1958].

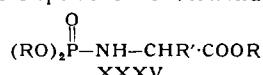
⁹⁷) J. Sambeth u. M. Becke-Goehring, Angew. Chem. 70, 594 [1958].

⁹⁸) S. Zusammenfassg. A. H. Ennor u. J. F. Morrison, Physiol. Rev. 38, 631 [1958].

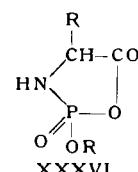
⁹⁹) F. Cramer u. A. Vollmar, Chem. Ber. 91, 919 [1958].

¹⁰⁰) F. Cramer u. A. Vollmar, Chem. Ber. 92, 392 [1959]; vgl. a. die Synthese von Lombricin, I. M. Beatty u. D. Magrath, Nature [London] 183, 591 [1959].

α -N-Phosphoryl-aminoäuren bzw. -aminoäure-ester (XXXV) sind verschiedentlich als geschützte Verbindungen in der Peptidchemie verwendet worden¹⁰¹⁻¹⁰⁵.



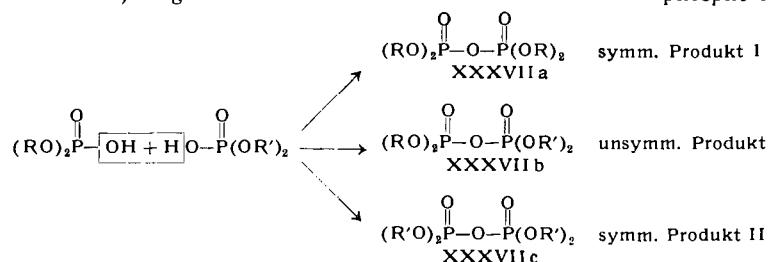
Wenn R in XXXV eine abhydrierbare Schutzgruppe darstellt, z. B. Benzyl, so kann man zu den freien N-Phosphoryl-aminoäuren gelangen. Die P-N-Bindung ist hier – wie allgemein – in alkalischem und neutralem Medium stabil, wird jedoch schwach sauer sofort gespalten. Sie dürfte eine ideale Schutzgruppe für das Arbeiten in wäßrigen Lösungen sein. Neuerdings wurde ein cyclisches Phosphorsäure-aminoäure-anhydrid XXXVI dargestellt¹⁰⁶, welches



in sich die Eigenschaften eines Anhydrides und einer N-geschützten Aminoäure vereinigt. N-Dibenzylphosphoryl-aminoäuren (XXXV, R = C₆H₅) kann man auch nach dem oben angeführten Ein-topfverfahren erhalten^{107, 108}.

8. Probleme der Pyrophosphat- und Phosphorsäure-diester-Synthese

Beim Verknüpfen zweier verschieden substituierter Phosphorsäuren zum Pyrophosphat ist im Prinzip die Bildung von drei Pyrophosphorsäuren (XXXVIIa, XXXVIIb, XXXVIIc) möglich.



Die unsymmetrischen Pyrophosphate sind eine weitverbreitete, höchst wichtige Klasse von Naturstoffen und Coenzymen; die synthetische Aufgabe liegt hier darin, durch selektive präparative Methoden XXXVIIb als Hauptprodukt zu erhalten^{109, 110}. Eine weitere Erschwernis bedeutet es, daß unsymmetrisch substituierte Tetraester der Pyrophosphorsäure die Tendenz zeigen, sich zu den symmetrischen Produkten zu isomerisieren^{111, 112}. Das Gleichgewicht stellt sich besonders in Gegenwart von Basen ein und liegt weitgehend auf Seiten der Verbindungen XXXVIIa und XXXVIIc. Trotz dieser Schwierigkeiten waren etwa solche chemisch präparativen Meisterleistungen, wie die Synthese des ADP, ATP¹¹³) und UTP¹¹⁴) durch Umsetzung der entsprechend substituierten Silbersalze der Phosphorsäure mit Dibenzylphosphorsäurechlorid bzw. analogen Verbindungen nach dem klassischen Schema (s. oben) möglich.

¹⁰¹ L. J. Sciarini u. J. S. Fruton, J. Amer. chem. Soc. 71, 2940 [1949].

¹⁰² Si-OhLi, ebenda 74, 5959 [1952].

¹⁰³ Si-OhLi u. R. E. Eakin, ebenda 77, 1866 [1955].

¹⁰⁴ T. Wagner-Jauregg u. R. E. Plapinger, ebenda 75, 5757 [1953].

¹⁰⁵ L. Zervas u. P. G. Katsoyannis, J. Amer. chem. Soc. 77, 5351 [1955]; L. Zervas u. I. Dilaris, ebenda 77, 5354 [1955].

¹⁰⁶ H. Keller, H. Nether u. B. Niemann, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 313, 244 [1958].

¹⁰⁷ A. Vollmar, Dissertat. Heidelberg 1957.

¹⁰⁸ G. Schmitt, Diplomarb. Heidelberg 1959.

¹⁰⁹ Vgl. A. R. Todd, Nobel-Vortrag, Angew. Chem. 70, 527 [1958]; Chem. and Ind. 1958, 170.

¹¹⁰ A. R. Todd, Chem. and Ind. 1956, 802.

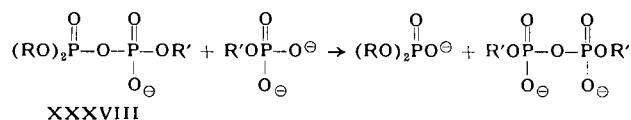
¹¹¹ H. S. Mason u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1951, 2267.

¹¹² N. S. Corby, G. W. Kenner u. A. R. Todd, ebenda 1952, 1234.

¹¹³ J. Baddiley u. A. R. Todd, ebenda 1947, 648; J. Baddiley, A. M. Michelson u. A. R. Todd, ebenda 1949, 582.

¹¹⁴ G. W. Kenner, A. R. Todd, R. F. Webb u. F. J. Weymouth, J. chem. Soc. [London] 1954, 2288.

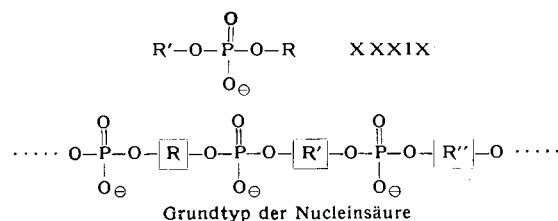
Unsymmetrische Triester (XXXVIII) der Diphosphorsäure isomerisieren nicht so leicht, werden allerdings auch mit Wasser hydrolysiert. In Gegenwart von Phosphat-Anionen findet jedoch ein Austausch statt⁹³), so daß wegen der leichten Hydrolysierbarkeit von XXXVIII und der damit zusammenhängenden Bildung von Phosphat auch hier symmetrisches Pyrophosphat entstehen kann.



Über XXXVIII sind eine Reihe von Coenzymen durch Umsetzung entsprechend substituierter Salze von Mono-ester-phosphorsäuren mit entspr. Phosphorsäureester-chloriden und anschließende Abhydrierung von Benzyl-Gruppen dargestellt worden, so das Flavin-adenin-dinucleotid¹¹⁵) und die Uridin-diphosphat-glucose¹¹⁶). Der Weiterentwicklung der klassischen Methode: Säurechlorid + Salz = Säureanhydrid sind aber wegen der Empfindlichkeit der veresterten Pyrophosphate gegen Hydrolyse und Austausch Grenzen gesetzt, und es besteht weiterhin ein Bedürfnis nach Methoden zur gezielten Synthese unsymmetrischer Pyrophosphate (s. u.).

Eine andere bedeutende Aufgabe ist es, Methoden zur Darstellung von unsymmetrischen Diestern der Orthophosphorsäure XXXIX zu finden. Diese ist besonders deshalb lohnend, weil die Nucleinsäuren Verbindungen dieses Typs sind, nämlich Polyester der bifunktionellen Phosphorsäure mit bifunktionellen Alkoholen.

Trotz gewisser Anfangserfolge in der Synthese von Di- und Polynucleotiden¹¹⁷⁻¹¹⁹) ist man von einer Beherrschung der mit der Polynucleotid-Synthese zusammenhängenden Fragen noch sehr weit entfernt.



Schließlich muß in diesem Zusammenhang noch die Synthese von Phosphorsäure-carbonsäure-anhydriden (XL) erwähnt werden. Derartige Anhydride sind in Enzymsystemen Überträger von Acyl-Gruppen, z. B. im Verlauf der biologischen Peptid-Synthese¹²⁰). Die Schwierigkeiten der Synthese liegen hier an ähnlicher Stelle wie bei den unsymmetrischen Pyrophosphaten¹²¹); es treten leicht Isomerisierungen auf. Zur Darstellung von Acetylphosphat (XL, R und R' = H; R'' = CH₃) setzt man das Silbersalz der Dibenzylphosphorsäure mit Acetylchlorid um und hydriert anschließend¹²²).

¹¹⁵ S. M. H. Christie, G. W. Kenner u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1954, 46.

¹¹⁶ A. M. Michelson u. A. R. Todd, ebenda 1956, 3459.

¹¹⁷ A. M. Michelson u. A. R. Todd, ebenda 1955, 2632.

¹¹⁸ H. G. Khorana u. P. T. Gilham, J. Amer. chem. Soc. 80, 6212 [1958]; G. M. Tener, H. G. Khorana, R. Markham u. E. H. Pol, ebenda 80, 6223 [1958].

¹¹⁹ A. M. Michelson, J. chem. Soc. [London] 1959, 1371.

¹²⁰ Vgl. Intern. Kongr. f. Biochemie, Wien 1958, Bd. VIII.

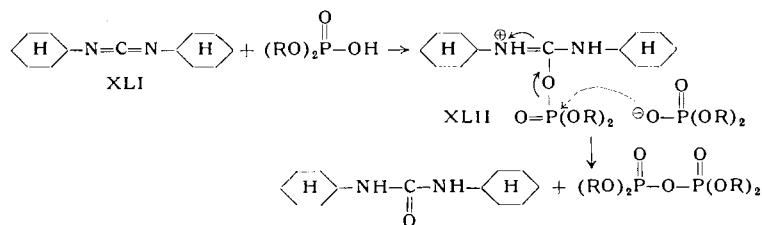
¹²¹ A. W. D. Avison, J. chem. Soc. [London] 1955, 732.

¹²² F. Lynen, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 367 [1940].

Die folgenden Methoden sind erdacht worden, um spezifische Pyrophosphat- oder Di-ester-Synthesen mit empfindlichen Stoffen durchführen zu können.

9. Carbodiimid-Methode

Carbodiimide, besonders das viel verwendete Dicyclohexyl-carbodiimid (XLI), sind geeignete Reagenzien zur Wasserabspaltung aus Phosphorsäuren und damit zur Bildung von Pyrophosphaten; Di-ester-phosphorsäuren, Mono-ester-phosphorsäuren und anorganische Phosphorsäure reagieren unter Bildung von Anhydriden¹²³⁾. Tetrabenzylypyrophosphat, symm. Diphenyl-pyrophosphat u. ä. Verbindungen werden häufig nahezu quantitativ bei Raumtemperatur in Pyridin erhalten. Die Reaktion verläuft so, daß sich 1 Mol Phosphorsäure an die CN-Doppelbindung des Carbodiimids anlagert. Aus dem entstandenen Enolphosphat des Harnstoffs (XLII) bildet sich mit einem zweiten Mol Phosphorsäure das Pyrophosphat. Der substituierte Harnstoff ist das einzige Nebenprodukt.



Diese überaus elegante, schonende und einfache Synthesemethode, die auch in die Peptid-Chemie Eingang gefunden hat und dort mit größtem Erfolg angewendet wird¹²⁴⁾, hat die Synthese zahlreicher Coenzyme ermöglicht. Allerdings bilden sich die drei möglichen Pyrophosphate XXXVII a, b und c nebeneinander, und zwar bei einer statistischen Verteilung im Verhältnis 1:2:1. Es können also selbst bei 100-proz. Umsatz höchstens 50% des unsymmetrischen Produktes gebildet werden. Da die Aufarbeitung derartiger Reaktionsmischungen umständlich, verlustreich und schwierig ist und die Ausgangsmaterialien kostbar sind, möchte man die Synthese möglichst in eine Richtung lenken. Nun verläuft die Reaktion häufig nicht nach dem statistischen Verhältnis, da die Anlagerung an das Carbodiimid und die Weiterreaktion des Zwischenproduktes XLII von den p_K -Werten der Phosphorsäuren bzw. den Nucleophilitäten ihrer Anionen abhängt. Deswegen geht z. B. die Synthese des Diphosphopyridin-nucleotides (Cozymase) weitgehend in Richtung auf das Coenzym¹²⁵⁾. Eine andere Möglichkeit, die Reaktion in eine Richtung zu lenken, ist die, daß man eine der beiden Komponenten im Überschuß zufügt und mit einem großen Überschuß an XLI arbeitet¹²⁶⁾. Mit der Carbodiimid-Methode gelangt die Synthese folgender Coenzyme:

- Adenosintriphosphat (ATP)¹²⁶⁾
- Uridindiphosphat und -triphosphat^{126, 127)}
- Diphosphopyridinnucleotid¹²⁵⁾
- Cytidin-diphosphat-cholin¹²⁸⁾
- Cytidin-diphosphat-glycerin^{128a)}
- Cytidin-diphosphat-ribitol^{128a)}

¹²³⁾ H. G. Khorana u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1953, 2257.
¹²⁴⁾ J. C. Sheehan u. G. P. Hess, J. Amer. chem. Soc. 77, 1067 [1955] u. folgende Arbeiten.

¹²⁵⁾ N. A. Hughes, G. W. Kenner u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1957, 3733.

¹²⁶⁾ H. G. Khorana, J. Amer. chem. Soc. 76, 3517 [1954]; H. Hall u. H. G. Khorana, ebenda 76, 5056 [1954].

¹²⁷⁾ M. Smith u. H. G. Khorana, ebenda 80, 1141 [1958].

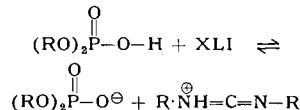
¹²⁸⁾ E. P. Kennedy u. S. B. Weiss, J. biol. Chemistry 222, 185 [1956]; a) J. Baddiley, J. G. Buchanan u. A. R. Sanderson, J. chem. Soc. [London] 1958, 3107; J. Baddiley, J. G. Buchanan u. C. P. Fawcett, ebenda 1959, 2192.

Die Ausbeuten bei Verwendung eines 50-fachen Überschusses an XLI und der 10-fachen Menge an H_3PO_4 sind, ausgehend vom Nucleosid-monophosphat, in Tabelle 2 aufgeführt¹²⁷⁾.

Ausgangsnucleotid, Monophosphat von	Reaktionsprodukt % →			
	Monoph.	Diph.	Triph.	höhere
Adenosin	2	28	60	10
Cytidin	26	14	39	21
Guanosin	5	15	71	9
Uridin	5	21,5	64,5	9
Desoxycytidin ..	34	14	43	9
Desoxyguanosin	3,3	17,2	79,5	—

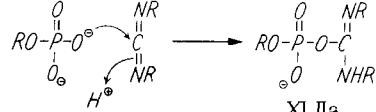
Tabelle 2 (vgl. Text)

Der Mechanismus der Carbodiimid-Reaktion und die Lage der Gleichgewichte bei den Reaktionsschritten XLI → XLII und bei der nachfolgenden Bildung des Pyrophosphates wurde eingehend untersucht¹²⁹⁾. Danach sind im wesentlichen zwei Faktoren für den Ablauf der Reaktion bestimmend; zunächst die Protonierung von XLI:

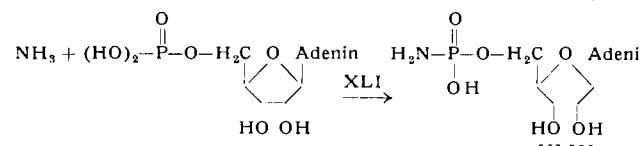


Dieses Gleichgewicht liegt um so weiter rechts, je stärker die zugesetzte Säure ist.

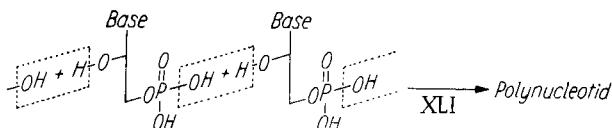
Durch stärkere Basen wird das protonierte Carbodiimid deprotoniert; deshalb reagieren Diesterphosphorsäuren (p_K 1–2) nur als freie Säuren oder als Pyridiniumsalze, nicht dagegen als Triäthylammoniumsalze. Bei Monoesterphosphorsäuren ($p_{K_1} = 2$ und $p_{K_2} = 7$) dürfte der nucleophile Angriff des Phosphat-di-anions geschwindigkeitsbestimmend sein, so daß hier auch Tributylammonium-salze reagieren.



Mit XLI kann man auch – analog zur Peptid-Synthese – Monoesterphosphorsäure-amide darstellen. So ließ sich Adenosin-5'-phosphorsäure-amid (XLIII) aus AMP, wäßrigem Ammoniak und XLI in 87% Ausbeute bereiten¹³⁰⁾.



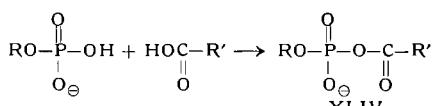
Die Umsetzung von Phosphorsäuren, Alkoholen und XLI zum Phosphorsäure-ester, also die Verwendung von XLI als Veresterungsmittel ist gleichfalls bekannt. Für eine direkte Veresterung aus dem Zwischenprodukt XLII bzw. XLIIa ist jedoch ein großer Alkohol-Überschuß notwendig, andernfalls weicht die Reaktion zum Pyrophosphat aus¹²⁹⁾. Dagegen ist eine Veresterung auf dem Umweg über ein „aktiviertes Pyrophosphat“ möglich und hier eröffnet sich eine interessante Möglichkeit zur Polynucleotid-Synthese¹¹⁸⁾.



¹²⁷⁾ M. Smith, J. G. Moffatt u. H. G. Khorana, J. Amer. chem. Soc. 80, 6204 [1958].

¹²⁸⁾ R. W. Chambers u. J. G. Moffatt, ebenda 80, 3752 [1958].

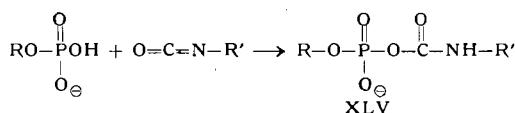
Aus Phosphorsäuren und Carbonsäuren erhält man – prinzipiell nach dem gleichen Schema wie bei der Pyrophosphat-Synthese – die Phosphorsäure-carbonsäure-anhydride XLIV.



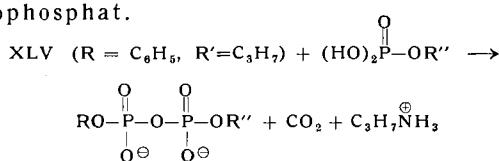
Da XLIV Zwischenverbindungen bei der enzymatischen Aminosäure-Aktivierung (und vielleicht allgemein Acylierung) sind, hat man Adenylsäure-aminoäure-anhydride (XLIV, R = Adenosin-5') aus Aminosäuren bzw. Carbobenzoxyaminoäuren und XL1 dargestellt^{131–135}.

10. Carbamylphosphate¹³⁶⁾

Isocyanate können in ihren Reaktionen am Allen-System in gewisser Weise den Carbodiimiden verglichen werden. Additionsreaktionen der Isocyanate werden in der Regel durch nucleophilen Angriff am C-Atom der Gruppe eingeleitet. Die Anlagerung verläuft also um so leichter, je nucleophiler (stärker basisch) das angreifende Reagenz ist. Dementsprechend reagieren die Diester-phosphorsäuren nicht mit Isocyanaten, Monoester-phosphorsäuren lagern sich dagegen als Anionen glatt und meist quantitativ an Isocyanate zu den Carbamylphosphaten (XLV) an, wobei im Gegensatz zum vergleichbaren Zwischenprodukt der Carbodiimid-Reaktion XLIIa die Carbamylphosphate leicht zu fassende, beständige Verbindungen sind. Auch Kaliumcyanat vereinigt sich mit Orthophosphorsäure zum entspr. Carbamylphosphat (XLV, R und R' = H)¹³⁷⁾.



Für präparative Zwecke verwendet man am besten die Carbamylphosphate mit R' = Phenyl- oder n-Butyl, die als Triäthylammonium-salze gut kristallisieren und unter Feuchtigkeitsausschluß haltbar sind. In saurer wäßriger Lösung werden sie zersetzt, mit Alkali ist die Bildungsreaktion rückläufig. Auch bei höherer Temperatur liegt das Bildungsgleichgewicht auf der linken Seite. In der enzymatischen Reaktion¹³⁷⁾ ist das Anhydrid des Typs XLV ein Überträger des Carbamoyl-Restes. Bei entspr. Substitution reagieren XLV jedoch mit Phosphorsäure-monoestern unter Übertragung des Phosphat-Restes und Bildung von Pyrophosphat.



Die Reaktion wird in Pyridin ausgeführt; die Ausbeute an einfachen Pyrophosphaten ist nahezu quantitativ.

Ein Vorteil der Reaktion ist, daß leicht zugängliche Ausgangsmaterialien als Kondensationsmittel verwendet werden; ein Nachteil besteht darin, daß das Bildungsgleichgewicht von XLV sich rasch einstellt und bei den zur Pyro-

¹³¹⁾ M. B. Hoagland, Biochim. Biophys. Acta 16, 288 [1955].

¹³²⁾ Th. Wieland, F. Jaenicke, H. Merz u. M. Ossorio, Liebigs Ann. Chem. 613, 95 [1958].

¹³³⁾ P. Castelfranco, K. Moldave u. A. Meister, J. Amer. chem. Soc. 80, 2335 [1958].

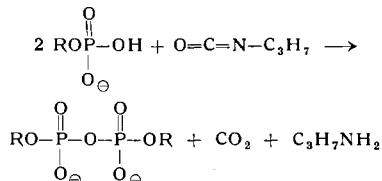
¹³⁴⁾ R. Lambert, F. Zilliken u. S. Gurin, Angew. Chem. 70, 571 [1958].

¹³⁵⁾ P. Berg, J. biol. Chemistry 233, 608 [1958].

¹³⁶⁾ F. Cramer u. M. Winter, Chem. Ber. 92, 2761 [1959].

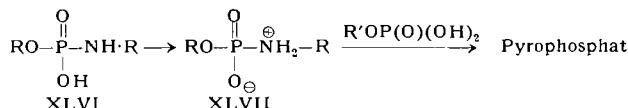
¹³⁷⁾ F. Lipmann, L. Spector u. M. E. Jones, J. Amer. chem. Soc. 77, 819 [1955]; M. L. Hall, R. L. Metzenberg u. P. P. Cohen, J. biol. Chemistry 230, 1013 [1958].

phosphat-Bildung notwendigen Temperaturen (40 °C) teilweise auf Seiten der Komponenten liegt. Auf dem Umwege über dieses Gleichgewicht kommt es daher beim Versuch zur Darstellung von unsymmetrischen Pyrophosphaten nach den bisherigen Erfahrungen stets zur Bildung aller drei möglichen Produkte. Die Verhältnisse sind deshalb, obwohl XLV-Derivate in Substanz isoliert werden können, ähnlich gelagert wie bei der Carbodiimid-Methode. Außerordentlich einfach ist das „Eintopfverfahren“ zur direkten Darstellung von Pyrophosphaten¹³⁸⁾.

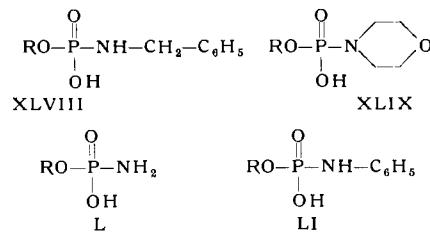


11. Reaktionen von Amidophosphorsäuren

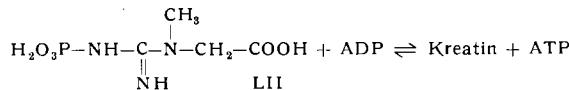
Amidophosphorsäuren mit mindestens einer freien Säurefunktion (XLVI) sind in Form ihrer Alkalialze sehr beständig, werden jedoch in schwach saurer Lösung unter Spaltung der P-N-Bindung leicht hydrolysiert. Statt der Hydrolyse kann in Gegenwart von Phosphat-Anionen, möglichst in wasserfreien Lösungsmitteln, auch eine „Phosphatolyse“ d. h. Pyrophosphat-Bildung stattfinden^{139, 140)}. Alkohole werden jedoch nicht phosphoryliert; es handelt sich hier um eine reine Pyrophosphat-Synthese.



Da die Phosphat-Übertragung höchstwahrscheinlich aus der Zwitterionenform XLVII erfolgt, nimmt die Reaktionsfähigkeit der Amide in dem Maße ab, indem die Basizität des Amid-stickstoffs abnimmt. Nach dem bisher vorliegenden Material sind daher zur Pyrophosphat-Synthese die folgenden Amide in abnehmender Reihenfolge geeignet: XLVIII und XLIX > L > LI^{139–141)}.



In diesem Zusammenhang müssen die Phosphorsäure-guanidine (Phosphagene) erwähnt werden, die im Organismus als Träger energiereicher Phosphorsäure z. B. im Phosphokreatin LII vorhanden sind und dort zur Pyrophosphat-Synthese verwendet werden.



Da Guanidine besonders starke Basen sind, sollte die Phosphorylierungsreaktion im Sinne der obigen Gleichung mit Phosphoguanidinen besonders gut verlaufen. Andererseits kann sich die positive Ladung im Zwitterion LIII mesomer auf 3 Atome verteilen (LIIIa,b,c), wodurch die Verbindung stabilisiert wird. Diese Ver-

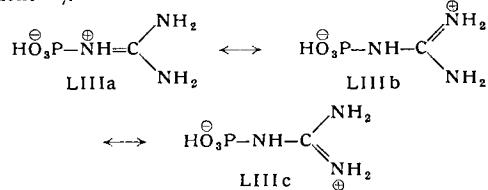
¹³⁸⁾ H.-J. Baldauf, Darmstadt, unveröffentl.

¹³⁹⁾ R. W. Chambers u. H. G. Khorana, Chem. and Ind. 1956, 1022.

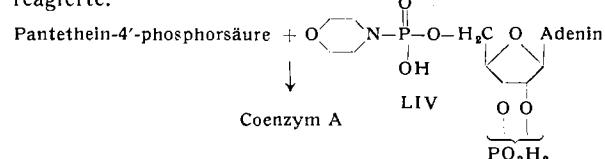
¹⁴⁰⁾ V. M. Clark, G. W. Kirby u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1957, 1497.

¹⁴¹⁾ a) H. G. Khorana u. J. G. Moffatt, J. Amer. chem. Soc. 80, 3756 [1958]. b) J. G. Moffatt u. H. G. Khorana, ebenda 81, 1265 [1959].

hältnisse, die für das Verständnis des Mechanismus der enzymatischen Transphosphorylierung wichtig sind, werden z. Z. näher untersucht¹⁴²⁾.

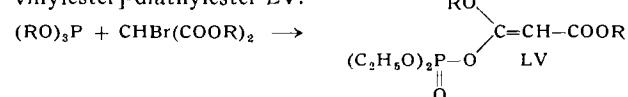


Zur Synthese von Nucleosid-polyphosphaten^{139, 140, 141a)} geht man von den leicht zugänglichen Phosphorsäure-mono-benzylester-amiden aus, die mit Nucleotiden in Pyridin zu den Diphosphat-benzylestern reagieren (Amidophosphorsäure anstelle der Amide dürfte weniger günstig sein, da die Möglichkeit zur Bildung von anorganischem Polyphosphat gegeben ist). Anschließende Hydrogenolyse gibt das Diphosphat. Mit Hilfe der Amid-Methode lässt sich Flavin-adenin-dinucleotid synthetisieren^{141a)}. Kürzlich ist die erste Synthese von Coenzym A gelungen^{141b)}. Dazu wurde zunächst Adenosin-2'-(3')-5'-diphosphat¹⁴³⁾ mit Morpholin zum entspr. Morpholid LIV umgesetzt, welches dann mit Pantethein-4'-phosphorsäure in Pyridin bei Raumtemperatur in 15 h in 50% Ausbeute zum Coenzym A reagierte.

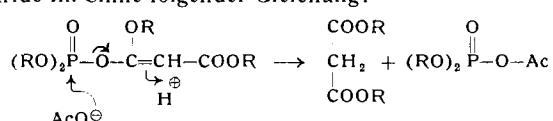


12. Ketenacylale der Phosphorsäure

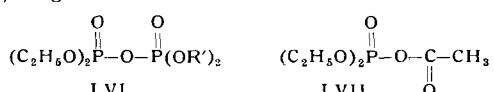
Die Perkow-Reaktion zur Darstellung der Enolphosphate lässt sich auf bestimmte α -Halogen-carbonsäureester ausdehnen⁶⁹⁾, so erhält man aus Triäthylphosphit und Brommalonester den Phosphorsäure-[α -äthoxy- β -carbäthoxyvinylester]-diäthylester LV.



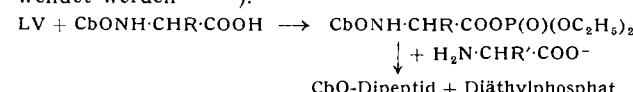
Als Derivat des Ketens ist LV sehr reaktionsfähig. Mit anorganischen und organischen Säuren erhält man Anhydride im Sinne folgender Gleichung:



So lassen sich Tetraester der Pyrophosphorsäure mit unsymmetrischen Substituenten herstellen⁶⁹⁾ (LVI); mit Carbonsäuren werden die Phosphorsäure-carbonsäureanhydride, z. B. das Diäthyl-acetyl-phosphat (LVII) in guten Ausbeuten erhalten.



Aus dieser Reaktion lässt sich eine Peptid-Synthese ableiten, bei der — analog zur enzymatischen Reaktion^{131, 135)} — Phosphorsäure-aminosäure-anhydride verwendet werden^{144, 145)}.



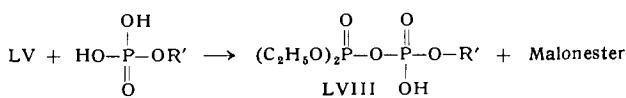
¹⁴²⁾ K. Studivarski, Darmstadt.

¹⁴³⁾ F. Cramer, G. W. Kenner, N. A. Hughes u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1957, 3297.

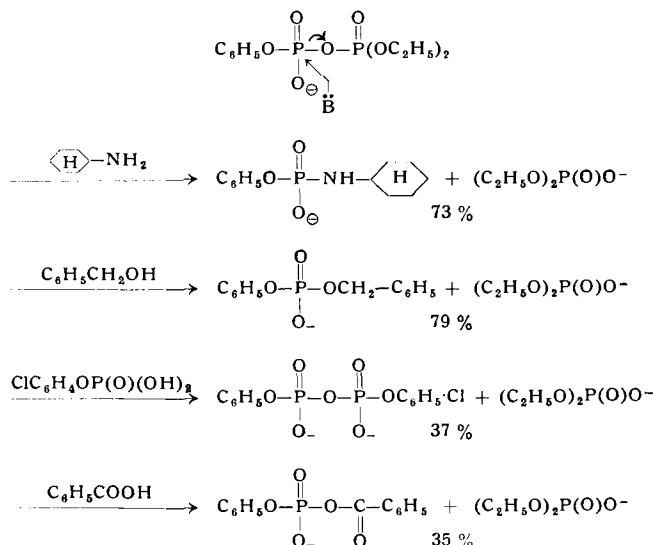
¹⁴⁴⁾ F. Cramer u. K. G. Gartner, Chem. and Ind. 1958, 560.

¹⁴⁵⁾ F. Cramer u. K. G. Gartner, Chem. Ber. 91, 1562 [1958].

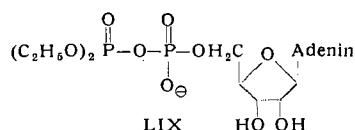
Die Umsetzung von LV mit Monoester-phosphorsäuren liefert unsymmetrische Triester der Pyrophosphorsäure⁹³⁾ (LVIII), die damit zugänglich werden¹¹²⁾.



LVIII reagiert mit Säuren zu Acylphosphaten, mit Aminen zu Phosphorsäureesteramiden, mit Alkoholen zu unsymmetrischen Phosphorsäureestern und mit Phosphorsäure-monoestern zu unsymmetrischen Pyrophosphaten, und zwar verläuft die Reaktion stets und ausschließlich in dem Sinne, daß der Monoester-Rest (rechte Hälfte aus LVIII) übertragen wird⁹³⁾ z. B.:



Adenosinmonophosphat reagiert mit LV zum Diäthylester des Adenosin-diphosphates (LIX). Das in 90% Ausbeute entstehende Na-Salz von LIX zeigt die gleichen Reaktionen wie LVIII; so erhält man mit Methanol den AMP-Methylester (56%), mit Cyclohexylamin das AMP-Cyclohexylamid (90%) und mit Monophenylphosphat das



Monophenyl-ADP. Adenosin-3'-phosphat liefert zunächst 2'.3'-Cyclophosphat, welches mit LV weiter reagiert. Dabei entsteht Polynucleotid.

Vieleicht lassen sich aus dem reaktiven Verhalten von LIX Rückschlüsse auf den enzymatischen Phosphat-Übertragungsvorgang von Nucleosid-polyphosphaten ziehen. ATP und analoge Substanzen sind bekanntlich trotz hohem thermodynamischen Energieinhalt kinetisch recht stabil; die Veresterung des Polyphosphates in LIX hat einen labilisierenden Effekt der in Analogie zu dem des Enzyms steht¹⁴⁶⁾.

Wenn das Enzym also einen ähnlichen Einfluß ausübt, wie ihn die Veresterung darstellt, z. B. Unterdrückung der Dissoziation in nur einer Molekülhälfte des Pyrophosphates, so wäre die enzymatische Phosphat-Übertragung erklärbar. Einige Versuche mit einem „Einschlußverbindungsmodell“ weisen in diese Richtung¹⁴⁷⁾.

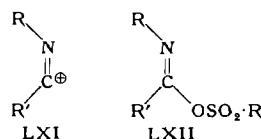
¹⁴⁶⁾ Vgl. entsprechende Überlegungen von A. R. Todd, Nobelvortrag 1957¹⁰⁹⁾.

¹⁴⁷⁾ Unveröffentl. Versuche von F. Cramer u. A. R. Todd.

13. Imidoylphosphate, Trichloracetonitril-Methode

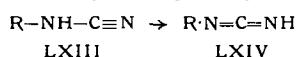
Das reaktive Zwischenprodukt der Carbodiimid-Methode LXII ist ein Enol-Derivat des Harnstoffs, ein Imidoylphosphat LX, und es sind eine Reihe weiterer Enolphosphate von Säureamiden (= Imidoylphosphate) zu Pyrophosphat-Synthesen verwendet worden.

Imidchloride von Carbonsäuren setzen sich mit Silbersalzen von Phosphorsäuren zu LX um, die zu Pyrophosphaten weiterreagieren¹⁴⁸⁾. Aus den bei der Beckmann-Umlagerung von Ketoxim-sulfonaten im wasserfreien Medium auftretenden intermediären Kationen LXI, bzw. aus den Imidolsulfonaten LXII, entstehen durch Austausch mit dem stärker nucleophilen Phosphat-Anion Ver-



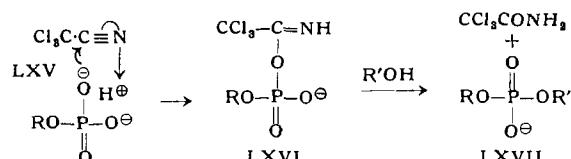
bindungen vom Typ LX, die sofort zu Pyrophosphaten reagieren¹⁴⁹⁾ und auf diese Weise die Synthese von Coenzymen ermöglichen¹⁴⁹⁾.

Cyanamid (LXIII) oder seine Derivate können aus einer tautomeren Carbodiimid-Form heraus reagieren (LXIV) und so zu Pyrophosphat-Synthesen verwendet werden¹⁵⁰⁾.

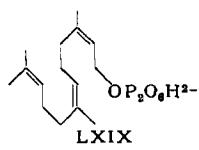
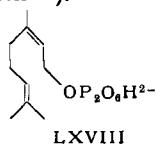


Ausbeuten und das Verhältnis von symmetrischem und unsymmetrischem Pyrophosphat sind hier ähnlich wie bei der Carbodiimid-Methode.

Trichlor-acetonitril (LXV) addiert in einer basenkatalysierten Reaktion sehr leicht Alkohole zu Imidestern¹⁵¹⁾, aber auch die zweite Dissoziationsstufe der Phosphorsäureester ist genügend nucleophil, um sich rasch an LXV zum reaktionsfähigen Zwischenprodukt LXVI zu addieren, welches sich in Gegenwart von Alkoholen zu Estern LXVII (R' = Alkyl), mit Phosphorsäuren zu Pyrophosphaten (LXVII, R' = P(O)(OR'')OH) umsetzt¹⁵²⁾.



Die Reaktion kann auch mit unsubstituierter Orthophosphorsäure ausgeführt werden. Dabei kann man durch Zugabe von entweder 1 oder 2 Mol Base den Reaktionsablauf so lenken, daß sie entweder auf der Mono- oder diester-Stufe stehen bleibt. Die bei der Biosynthese der Carotinoide und Steroide wichtigen Ester Geranylpyrophosphat (LXVIII) und Farnesylpyrophosphat (LXIX)¹⁵³⁾ wurden mit dieser Reaktion in 29% bzw. 23% Ausbeute erhalten¹⁵⁴⁾.



¹⁴⁸⁾ F. Atherton, R. Creely, G. W. Kenner, A. Morrison, A. R. Todd u. R. F. Webb, Chem. and Ind. 1955, 1183.

¹⁴⁹⁾ G. W. Kenner, A. R. Todd u. R. F. Webb, J. chem. Soc. [London] 1956, 1231; B. H. Chase, G. W. Kenner, A. R. Todd u. R. F. Webb, ebenda 1956, 1371.

¹⁵⁰⁾ G. W. Kenner, C. B. Reese u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1958, 546.

¹⁵¹⁾ F. Cramer, K. Pawelzik u. H.-J. Baldauf, Chem. Ber. 91, 1049 [1958]; F. Cramer u. H.-J. Baldauf, ebenda 92, 370 [1959].

¹⁵²⁾ F. Cramer u. G. Weimann, Chem. and Ind. 1960, 46.

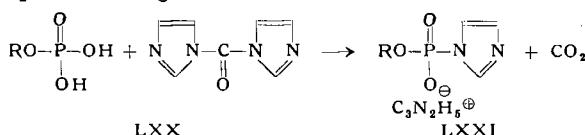
¹⁵³⁾ F. Lynen, H. Eggerer, U. Henning u. Ingrid Kessel, Angew. Chem. 70, 738 [1958]; F. Lynen, B. W. Agronoff, H. Eggerer, U. Henning u. E. M. Möslin, ebenda 71, 657 [1959].

¹⁵⁴⁾ F. Cramer u. W. Böhm, ebenda 71, 775 [1959].

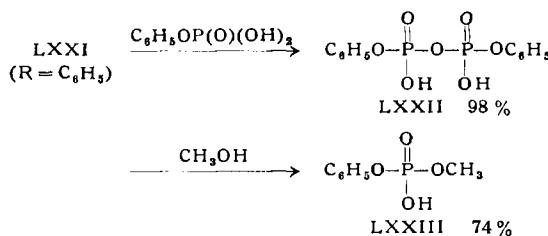
Der Vergleich der Carbodiimid- und der Trichloracetonitril-Methode ergibt: Mit LXV ist in Gegenwart von etwa stöchiometrischen Mengen Alkohol die Veresterung stark bevorzugt; bei der Carbodiimid-Methode werden unter gleichen Bedingungen bei weitem überwiegend Pyrophosphate erhalten. In der Pyrophosphat-Synthese verhalten sich, soweit bisher zu übersehen, beide Reagenzien etwa gleich. Es werden also in der Regel symmetrische und unsymmetrische Produkte nebeneinander erhalten. Die Trichloracetonitril-Methode ist selektiver, denn sie läßt sich auf Wunsch in Richtung der Mono- oder Diester-Stufe lenken (vgl. Arbeitsvorschriften). Im Gegensatz zum Carbodiimid reagiert LXV weder mit Diester-phosphorsäuren noch mit Carbonsäuren, Wasser usw., sondern nur mit der zweiten Dissoziationsstufe der Phosphorsäure, da allein diese die richtige Nucleophilie besitzt.

14. Imidazolide der Phosphorsäure¹⁵⁵⁾

N-Acylimidazole sind schonende und zugleich wirksame Acylierungsmittel¹⁵⁶⁾, denen möglicherweise bei enzymatischen Acylierungen und Verseifungen eine Rolle kommt. Phosphorsäure-diphenylester-imidazolid¹⁵⁷⁾ ist ein Phosphorylierungsmittel. Übertragungen der Phosphorsäure werden über Phosphorsäure-imidazolide katalysiert¹⁵⁸⁾. Phosphorsäure-monoester-imidazolide LXXI sind aus den freien Phosphorsäuren und Carbonyldiimidazol¹⁵⁹⁾ LXX bequem in guten Ausbeuten zugänglich, indem man die Komponenten z. B. in Acetonitril bei Raumtemperatur zusammenfügt und abwartet, bis die CO₂-Entwicklung vorüber ist.



LXXI reagieren mit Phosphorsäuren zu Pyrophosphaten LXXII und mit Alkoholen zu Diestern LXXIII.



Die in Teilen dieses Berichtes enthaltenen eigenen Beiträge sind das Ergebnis einer überaus erfreulichen Zusammenarbeit in meinem Arbeitskreis. Ich danke den Herren Dr. H.-J. Baldauf, Dipl.-Chem. W. Böhm, Dr. K. G. Gärtner, Dr. H. Hettler, Dr. F. Lichtenhaller, Dipl.-Chem. H. Schaller, Dipl.-Chem. E. Scheiffele, Dr. K. Studniarski, Dipl.-Chem. K. von der Trappen, Dr. D. Voges, Dr. A. Vollmar, Dr. G. Weimann, Dr. M. Winter und Dr. R. Wittmann.

15. Arbeitsvorschriften

Phosphorsäure-diphenylester-chlorid (Diphenyl-phosphochloridat)¹⁵⁶⁾

168 g Phosphoroxychlorid und 188 g Phenol (p.a.) werden in einem 1 l-Rundkolben mit Rückflußkühler und Thermometer gemischt und langsam im Ölbad auf 180 °C erwärmt. Die entweichende Salzsäure fängt man mit NaOH auf. Nach Beendigung der

¹⁵⁵⁾ H. A. Staab, H. Schaller u. F. Cramer, ebenda 71, 736 [1959].

¹⁵⁶⁾ Vgl. z. B. H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 [1956] und folgende Mitteilungen.

¹⁵⁷⁾ J. Baddiley, J. G. Buchanan u. R. Letters, J. chem. Soc. [London] 1956, 2812.

¹⁵⁸⁾ T. Rathlev u. Th. Rosenberg, Arch. Biochem. Biophys. 65, 319 [1956].

¹⁵⁹⁾ H. A. Staab, Angew. Chem. 68, 754 [1956]; Liebigs Ann. Chem. 609, 75 [1957].

Reaktion (ca. 2 h) wird der Kolbeninhalt der Vakuumdestillation unterworfen und die bei 140–155 °C/1,3 mm übergehende Fraktion redestilliert. Kp 147–148 °C/1,3 mm; Ausb. ca. 200 g = 75 %.

Durch entsprechende Variation der Molverhältnisse erhält man das Phosphorsäure-monophenylester-dichlorid, Kp 110 °C/11 mm.

Dibenzyl-hydrogenphosphit und Phosphorsäure-dibenzylester-chlorid^{23, 24a)}

Zu einer eisgekühlten Lösung von 147,5 g Phosphortrichlorid in 750 cm³ Benzol wird langsam unter Rühren während 2 h eine Mischung von 242 g Dimethylanilin und 216 g Benzylalkohol zuge tropft. Das Rühren wird 1/2 h fortgesetzt und anschließend werden 108 g Benzylalkohol in der gleichen Weise zugegeben. Die Reaktionsmischung lässt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen, fügt 500 cm³ Wasser hinzu und wäscht die Benzol-Phase im Scheide trichter 2 mal mit 500 cm³ Wasser, 2 mal mit 500 cm³ 5 n Ammoniak und 2 mal mit 500 cm³ Wasser. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Benzol im Vakuum abgedampft. Das hinterbleibende gelbliche Öl erhitzt man in einem nicht zu kleinen Kolben einer Destillationsapparatur mit „Stickstoff-Kapillare“ im Ölbad langsam auf 150 °C bei 10⁻² mm. Oberhalb 150 °C besteht, besonders bei Zutritt von Luft, Explosions gefahr! Nachdem alles Benzylchlorid und evtl. überschüssiger Benzylalkohol übergegangen sind, wird das Ölbad entfernt. Die Apparatur lässt man noch bis zum Abkühlen unter Vakuum. Der Kolbenrückstand ist ein gelbliches Öl (190 g), welches im Kühl schrank nach einigen Tagen erstarrt und einen Fp von ungefähr 10 °C besitzt. Dieses rohe Dibenzylphosphit ist für die meisten Umsetzungen genügend rein. Zur Destillation wird das Rohprodukt zunächst mit Ammoniakgas gesättigt, von evtl. Niederschlägen abfiltriert und in Gegenwart von 3 % N-Methyl-morpholin in nicht zu großen Portionen destilliert. Es sind die gleichen Vorsichtsmaß regeln wie oben zu beachten. Zunächst destilliert das N-Methyl morpholin über und wird in einer Falle kondensiert. Man erhitzt das Ölbad rasch auf 180 °C (Vorsicht vor örtlichen Überhitzungen), wobei das Dibenzylphosphit bei 165 °C/10⁻¹ mm übergeht.

Zur Überführung in das Dibenzyl-phosphorsäurechlorid werden 39,3 g Dibenzylphosphit in 200 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und dazu bei –15 °C langsam eine 1,4 n-Lösung von Chlor in Tetrachlorkohlenstoff hinzugegeben. Dabei wird gerührt und die Temperatur stets unter –10 °C gehalten. Danach leitet man bei Raumtemperatur solange trockenen Stickstoff durch den Kolben, bis keine Salzsäure mehr entweicht (Calciumchlorid-Rohr, 1–5 h). Nach Verdampfen des Tetrachlorkohlenstoffs bei Raumtemperatur bei 0,2–2 mm Druck hinterbleibt das Säurechlorid als gelbes Öl, das sogleich verwendet wird.

Debenzylierung von Tetraethyl-pyrophosphat³⁶⁾

a) Entfernung von zwei Gruppen: Eine Lösung von 0,199 g Tetraethyl-pyrophosphat und 0,11 g Natriumjodid in 3 cm³ Methyläthylketon wird 40 min unter Rückfluß gekocht. Das Di benzyl-pyrophosphat fällt aus, wird abfiltriert und aus wäßrigem Aceton umkristallisiert. 0,125 g, (84 % d.Th.).

b) Entfernung einer Gruppe: 0,3 g Tetraethylpyrophosphat und 0,083 g Natriumjodid werden in 15 cm³ Acetonitril gelöst 1 h bei 51 °C gehalten. Man lässt bei 0 °C kristallisieren, filtriert und schließt eine Umkristallisation aus Methyläthylketon an (Ausb. 61 % d.Th.).

Phosphorsäure-monobenzylester-cyclohexylamid^{39, 40, 107)}

3,40 g Phosphorsäure-dibenzylester-cyclohexylamid werden in 100 cm³ Methanol nach Zugabe von 2,02 g Triäthylamin mit 240 mg Palladium/Kohle (5 % Pd) hydriert. Nach 15 min sind 236 ml Wasserstoff aufgenommen und die Reaktion bleibt stehen. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand im Wasser aufgenommen. Man filtriert und säuert mit verd. Schwefelsäure an. Nach 1 h Stehen bei 0 °C werden die Kristalle abgesaugt, mit Wasser nach gewaschen und getrocknet. Umkristallisieren aus Benzol/Cyclo hexan/Petroläther, Fp 99 °C, Ausbeute 2,16 g (85 % d.Th.).

1-Naphthyl-methanphosphonsäure¹⁶⁰⁾

Eine Mischung von 43 g 1-Chlormethyl-naphthalin und 41 g Triäthyl-phosphit werden 4 h auf 150–160 °C erhitzt. Anschließend wird destilliert und der bei 205–206 °C/5 mm übergehende 1-Naphthyl-methanphosphonsäure-diäthylester in 87 % Ausbeute aufgefangen. Der Ester wird 8 h mit 200 cm³ konz. Salzsäure unter Rückfluß versetzt, die ausgefallene Phosphonsäure in der Kälte abfiltriert und aus heißem Wasser umkristallisiert; Fp 212 °C, Ausb. 90 %.

Dimethyl-(1-Carbomethoxy-1-propen-2-yl)-phosphat (Phosdrin)⁶¹⁾

100 g Trimethylphosphit werden tropfenweise während einer Stunde zu 121,5 g α-Chlor-acetessigsäure-methylester in einem

¹⁶⁰⁾ G. M. Kosolapoff, J. Amer. chem. Soc. 67, 2259 [1945].

Kolben mit Rückflußkühler hinzugegeben. Dabei steigt die Temperatur auf 85 °C und Methylchlorid entweicht. Die Mischung wird im Vakuum destilliert. Kp 107 °C/1 mm; Ausbeute 123 g.

Dibenzylester der Phosphoenol-brenztraubensäure⁷⁸⁾

86,5 g Tribenzylphosphit (83-proz.) werden auf 10 °C abgekühlt und bei weiterer Kühlung tropfenweise mit 33,6 g Brom-brenztraubensäure in Äther versetzt. Danach wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionslösung in einen Scheide trichter gegossen, in welchem sich 150 cm³ Wasser, 18 g NaHCO₃ und Eisstückchen befinden. Es wird etwas Äther nachgefüllt, die wäßrige Phase abgetrennt, nochmals nachgeäthert und die ätherischen Phasen verworfen. Die wäßrige Lösung wird bei 0 °C mit 50 cm³ Äther überschichtet und langsam mit eisgekühlter Salzsäure (25 cm³ konz.) und 50 cm³ Wasser versetzt. Das abgeschiedene Öl geht sofort in den Äther; es wird noch zweimal mit je 25 cm³ nachgeäthert, die vereinigten ätherischen Lösungen werden getrocknet, im Vakuum eingeengt und bei –15 °C 10 h der Kristallisation überlassen. Ausbeute 42 g (60 %); Fp 75–78 °C.

Dibenzyl-glycinäthylester-phosphonat¹⁰⁷⁾

Zu 26,2 g Glycinäthylester-hydrochlorid, suspendiert in 50 cm³ Chloroform, gibt man 20,2 g Triäthylamin. Nach 10 min werden unter erneutem Umschütteln und Eiskühlung 26,2 g Dibenzylphosphit in 100 cm³ CCl₄ hinzugefügt. Nach 1 h wird mit Wasser, verd. Schwefelsäure und Natriumdcarbonat ausgeschüttelt und in Äther aufgenommen. Das nach dem Abdampfen zurückbleibende Öl kristallisiert in der Kälte; umkristallisieren aus Cyclohexan. Ausbeute 28,0 g (77 %); Fp 37–40 °C.

Phosphorsäurediphenylester-S-Methylisothioureid⁹⁹⁾

13,4 g Phosphorsäure-diphenylester-chlorid in 100 cm³ Benzol werden bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 7 g S-Methylisothioharnstoff-sulfat in 45 cm³ Wasser gerührt. Innerhalb 10 min werden 4 g NaOH in 20 cm³ Wasser hinzugefügt. Nach 1/2 h wird die organische Phase mit verd. Schwefelsäure und NaHCO₃-Lösung geschüttelt, getrocknet und eingeengt. Nach Zugabe von Cyclohexan kristallisiert das Ureid. Ausbeute 12,5 g (78 %); Fp 78 °C (aus Benzol/Cyclohexan). 1,16 g dieser Substanz werden in 30 cm³ Äthanol mit 0,54 g Quecksilberoxyd und 0,5 g Anilin 1 h unter Rückfluß gekocht. Das Mercaptid wird abfiltriert, die Lösung eingeengt und der Kristallisation überlassen. Fp 139 °C (aus Benzol/Petroläther); Ausbeute 1,5 g (81 %).

Tetraethyl-pyrophosphat¹²³⁾

Zu 0,556 g Dibenzyl-phosphorsäure in Äther werden 0,227 g Dicyclohexyl-carbodiimid gegeben. Nach 1/2 h wird vom ausgefallenen Dicyclohexyl-harnstoff abfiltriert, der Äther abgedampft und der Rückstand aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert; Fp 61 bis 62 °C, Ausbeute 90 %.

Adenosintriphosphat¹²⁷⁾

0,766 g Adenosin-monophosphat (Dihydrat) und 2,32 g 85-proz. Phosphorsäure werden in 40 cm³ Pyridin und 10 cm³ Tri-n-butylamin gelöst und 20,6 g Dicyclohexyl-carbodiimid hinzugefügt. Nach 46 h bei 20 °C wird vom Dicyclohexyl-harnstoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und die vereinigten Filtrate werden auf 100 cm³ verdünnt. Diese wäßrige Lösung wird 3 mal mit Äther extrahiert, wobei der Äther wiederum mit etwas Wasser gewaschen wird. Die vereinigten wäßrigen Lösungen dampft man bei 20 °C im Vakuum ein, fügt erneut 20 cm³ Wasser hinzu und wiederholt das Eindampfen. Nun wird mit 50 cm³ Wasser aufgenommen. 60 % des in dieser Lösung enthaltenen Nucleotides sind ATP, welches über eine Ionenaustauschersäule in der üblichen Weise aufgearbeitet werden kann.

(N-n-Butyl-carbamyl)-O-phenylphosphat¹³⁶⁾

8,70 g Monophenyl-phosphorsäure werden in 30 cm³ Acetonitril gelöst und mit 5,05 g Triäthylamin versetzt. Dann werden 4,95 g n-Butylisocyanat zugefügt, wobei sich die Mischung erwärmt. Zur Kristallisation wird gekühlt, nach einiger Zeit abgesaugt und mit kaltem Acetonitril und Äther nachgewaschen. Ausbeute 33,4 g (89,3 %).

Darstellung von P¹,P²-Diestern der Pyrophosphorsäuren¹³⁸⁾

10⁻² Mol einer Monoester-phosphorsäure werden in 10 cm³ Pyridin gelöst und 3 cm³ n-Butyl-isocyanat zugegeben. Die klare Lösung wird entweder 3–5 h bei 50 °C oder einige Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt; die Reaktion lässt sich bequem papier chromatographisch verfolgen. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 25 cm³ Wasser und 100 cm³ Aceton versetzt und ein geringer Überschuss der berechneten Menge Cyclohexylamin zugegeben. Nach kurzer Zeit bei 0 °C wird das Rohprodukt abgesaugt und mit Aceton gewaschen (umkristallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von Pyridin). Die Ausbeuten an chromatographisch reinen Verbindungen liegen bei 80 %.

Propionyl-phosphorsäure-diäthylester¹⁴⁹)

Zunächst wird das Enolphosphat des Malonesters dargestellt. Zu einer eisgekühlten Lösung von 6,2 g Triäthylphosphit im doppelten Volumen-Äther läßt man unter Rühren eine gekühlte Lösung von 9 g Brommalonsäure-diäthylester im doppelten Volumen-Äther zutropfen. Jede Erwärmung muß vermieden werden. Der Äther wird verdampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert; Kp 124–126 °C/0,05 mm; Ausbeute 9 g, (82%). 8 g des erhaltenen Enolphosphates werden mit 2 g wasserfreier Propionsäure versetzt und 12 h bei 37 °C gehalten. Anschließend wird im Hochvakuum destilliert; Kp 68 °C/0,05 mm; Ausbeute 7 g (63%).

CbO-Glycyl-DL-phenylalanin¹⁴⁵)

1,04 g CbO-Glycin in 2 cm³ Aceton und 1,48 g des Enolphosphates (s. oben) werden 1 h bei 70 °C gehalten. Nach dem Erkalten versetzt man mit 2 cm³ Benzol und läßt langsam in eine Lösung von 0,82 g Phenylalanin und 0,2 g NaOH in 2 cm³ Wasser eingetropfen. Die wäßrige Lösung ist mit Phenolphthalein versetzt und 2 n-Natronlauge wird in dem Maße zugefügt, wie die Lösung sich entfärbt. Nach Abtrennen der Benzol-Phase wird die wäßrige Schicht vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert und das CbO-Peptid aus Wasser umkristallisiert; Ausbeute 1,05 g, (61%); Fp 160 °C.

Monobenzyl-phosphorsäure¹⁵²)

0,196 g krist. Orthophosphorsäure werden mit 10 g Benzylalkohol und 0,404 g Triäthylamin versetzt. Dann werden 1,44 g Trichlor-acetonitril hinzugefügt. Man hält das Gemisch 4 h bei 75 °C. Das überschüssige Acetonitril wird im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 20 cm³ Wasser aufgenommen und zur Entfernung des überschüssigen Benzylalkohols zweimal mit 15 cm³ Äther extrahiert. Dann werden 2 cm³ Cyclohexylamin zugegeben, im Vakuum dampft man zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 15 cm³ Wasser heiß gelöst und bis zur einsetzenden Trübung mit Aceton versetzt. Die Lösung wird der Kristallisation überlassen

und endlich die Fällung durch Zugabe von Aceton vervollständigt; Ausbeute 0,595 g (76,5%). Das Salz läßt sich über Ionenaustauscher in die freie Säure, Fp 104–105 °C, überführen.

Bei Verwendung von nur 0,202 g Triäthylamin ist bei sonst gleichen Bedingungen Dibenzyl-phosphorsäure das einzige Reaktionsprodukt; Ausbeute 0,360 g (65%), Fp 79 °C.

Monophenyl-phosphorsäure-imidazolid¹⁵⁵)

3,05 g Monophenyl-phosphorsäure werden in 3 cm³ Acetonitril und 10 cm³ Benzol gelöst und 3,5 g Carbonyl-diimidazol hinzugefügt. Nach 15 min bei 20 °C ist die CO₂-Entwicklung beendet. Es wird noch kurze Zeit zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt und schließlich gibt man 5 cm³ Cyclohexylamin, 0,2 cm³ Wasser und 30 cm³ Äther hinzu. Die nicht umgesetzte Monophenyl-phosphorsäure kristallisiert aus und wird abfiltriert. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, das zurückbleibende Öl in 50 cm³ Aceton aufgenommen und mit 50 cm³ Äther versetzt. Nach 2 h bei 0 °C sind 4,45 g (79%) an Cyclohexyl-ammoniumsalz des Monophenyl-phosphorsäure-imidazolides auskristallisiert; Fp 115 °C.

Diphenylpyrophosphat¹⁵⁶)

0,323 g des obigen Cyclohexyl-ammonium-salzes werden in 3 cm³ Dimethylformamid gelöst, mit 0,175 g Monophenyl-phosphorsäure und 3 cm³ Pyridin versetzt und 1 h bei 100 °C gehalten. Dann werden 1 cm³ Cyclohexylamin und 10 cm³ Aceton zugefügt. Das Cyclohexyl-ammoniumsalz der Diphenyl-pyrophosphorsäure kristallisiert sofort aus; Ausbeute 0,521 g (98,7%); Fp 251 °C.

Phosphorsäure-monophenylester-monomethylester¹⁵⁵)

0,81 g des obigen Salzes des Monophenyl-phosphorsäure-imidazolides werden in 5 cm³ Methanol gelöst, 4 h unter Rückfluß erwärmt, eingedampft und mit Aceton aufgenommen. Es kristallisieren 0,117 g des Cyclohexyl-ammoniumsalzes der Phenylmethylphosphorsäure aus (74%).

Eingegangen am 6. Oktober 1959 [A 2]

Thermisch resistente Polymere

Von Prof. Dr. S. M. ATLAS und Prof. Dr. H. F. MARK

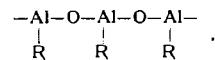
Bronx Community College und Polytechnic Institute of Brooklyn, USA

Temperaturbeständige Polymere gewinnen wachsend an Bedeutung. Es werden neuere Arbeiten über anorganische oder „halb“-anorganische Polymere zusammengefaßt, für die Brauchbarkeit bis zu etwa 550 °C angestrebt wird.

Verbindungen mit Sauerstoff-Gerüst

Aluminium-haltige Verbindungen

Polymere mit Sauerstoff-Gerüst und geeigneten Seitengruppen hat W. C. Woods¹⁾ beschrieben. Ein Poly-aluminoxan kann als eine modifizierte Form des Aluminiumoxyds Al₂O₃ aufgefaßt werden:



Diese Struktur widersteht der homolytischen Spaltung der Hauptkette bei höheren Temperaturen durch die hohe Bindungsenergie der Al—O-Bindung. Eine der wichtigsten Aufgaben ist es, Substituenten zu finden, die trotz des katalytischen Effektes des elektronenarmen Aluminium-Atoms mehrere hundert Grad Celsius aushalten. Prototypen solcher Verbindungen mit verschiedenen Seitengruppen wurden dargestellt, thermisch abgebaut und ihre Pyrolyse-Produkte identifiziert.

Als Zwischenprodukt zur Darstellung von Poly-phenoxy-aluminoxan wurde Diisopropoxy-phenoxy-aluminium hergestellt, das gleichzeitig als Modell für den Vergleich der relativen thermischen Stabilität der Isopropoxy- und Phenoxy-Gruppen diente. Bei der Destillation erhielt man unter Zersetzung ein Harz. Pyrolyse bei 315 °C liefert Propylen, Isopropyl-alkohol, etwas Isopropyl-äther und gleichfalls ein Harz, das in den gebräuchlichen Lösungs-

mitteln unlöslich und im Vakuum bis über 400 °C beständig war. Die 8-Hydroxy-chinolin-Gruppierung erwies sich als thermisch außerordentlich stabil. Aluminium-Oxinat (Tris-(8-hydroxy-chinolin)-aluminium), Fp 414–418 °C, bleibt unterhalb 400 °C unverändert und wird bei 500 °C in einem evakuierten Gefäß zu einer orange-roten Flüssigkeit.

Diäthoxy-(8-hydroxy-chinolin)-aluminium pyrolysierte bei 350–410 °C zu Äthanol und Spuren von Diäthyläther.

In einem Versuch, die erwartete Stabilität der Phenoxy- wie der 8-Hydroxy-chinolin-Gruppe in einer einzigen Molekül zu vereinen, wurde Diphenoxy-(8-hydroxy-chinolin)-aluminium untersucht. Im Vakuum färbte sich dieses Material bei über 350 °C langsam dunkel und war bei 460 °C dunkelbraun.

Silicium-Verbindungen

In Fortführung Andrianovscher Arbeiten²⁾ über Poly-triäthyl-siloxy-aluminoxane, die harte, thermisch widerstandsfähige Filme auf Metallocberflächen bilden, wurden Prototypen und Monomere mit Trimethyl- und Triphenyl-siloxy-Gruppen synthetisiert. (In Siliconen sind Methyl- und Phenyl-Substituenten widerstandsfähiger gegenüber hohen Temperaturen als Äthyl-Gruppen³).

Durch Reaktion von Trimethyl-silyl-acetat mit Iso-propoxy-aluminium wurde Di-isopropoxy-(trimethyl-siloxy-

¹⁾ W. G. Woods u. M. L. Iverson, „Conference on High Temperature Polymers“, 26. Mai 1959, Dayton, Ohio (USA).

²⁾ K. A. Andrianov, A. A. Zhadanov u. V. G. Dulova, Ber. Akad. Wiss. UdSSR No. 6, 1050 [1957].

³⁾ K. A. Andrianov, Fortschr. Chemie (russ.) 26, 895 [1957].