

Koordinationspolyedern. Diese Forderung erfüllen z. B. Elemente der B-Gruppen des Periodensystems. Nach Orgel [81] ist dieses Verhalten bei Ionen, die eine d^{10} -Elektronenkonfiguration besitzen, auf die Ausbildung eines d-s-Hybrids zurückzuführen, für das die Anregungsenergie besonders bei den Ionen Cu^+ , Ag^+ , Au^+ und Hg^{2+} relativ gering ist. Die Kristallfeldtheorie zeigt, daß dann eine oktaedrische Umgebung so stark verzerrt wird, daß zwei starke lineare Bindungen übrigbleiben. – Eine zweite Gruppe von Elementen mit scheinbar niedriger Koordinationszahl bildet Ionen, die außer zehn d-Elektronen noch s-Elektronen besitzen. Ein Hybrid aus s- und p-Funktionen besetzt das Atom nun teilweise mit eigenen Elektronen und erzwingt dadurch die Ausbildung ausgesprochen unsymmetrischer und niedriger Koordinationen. Strukturen von Verbindungen des Tl^+ , Sn^{2+} , Pb^{2+} , Bi^{3+} und Sb^{3+} liefern hierfür zahlreiche Beispiele.

5. Verhalten von Metallo-Komplexen

Lieser bestimmte die Stabilitätskonstanten von Argento-halogen-Komplexen [82] in wäßriger Lösung; sie nehmen mit der Größe des Zentralatoms zu. Es ist aber nicht bekannt, in welchem Maße die Koordinationstendenz der metallischen Liganden in Lösung

- [81] L. E. Orgel, J. chem. Soc. (London) 1958, 4186; J. D. Dunitz u. L. E. Orgel, Advances inorg. Chem. Radiochem. 2, 34 (1960).
[82] K. H. Lieser, Z. anorg. allg. Chem. 304, 296 (1960).

durch angelagerte Wassermoleküle befriedigt wird. In Konkurrenzreaktionen kann die Rolle von Zentralatom und Ligand vertauscht werden, so daß sich Komplexe mit kationischem Zentralatom bilden. So werden beispielsweise alle Argento-Komplexe zerstört, wenn sie mit stickstoff-haltigen Molekülen zusammentreffen, wie Ammoniak oder Acetonitril. Sofort bildet sich der entsprechende Silber-Komplex.

Bei den Metallo-Komplexen überwiegen die polynuclearen Komplexe. Unter ihren Reaktionen heben sich diejenigen hervor, bei denen das Komplex-Ion stabil bleibt und die Verbindungen Ionenaustauschereigenschaften annehmen. So gelang es Lieser, Nitrat-Ionen im $[\text{JAg}_3][\text{NO}_3]_2$ gegen Hydroxyd- oder Chlorid-Ionen auszutauschen. Im $\text{K}[\text{NHg}(\text{SO}_3)]$ konnten Weiss et al. Alkali-Ionen durch Tetraalkylammonium-Ionen ersetzen. Ebenso erhält man aus $[\text{S}_2\text{Hg}_3]\text{Cl}_2$ mit verdünnter Salpetersäure das $[\text{S}_2\text{Hg}_3][\text{NO}_3]_2$ [40] oder kann in das Gerüst des $[\text{CHg}_3\text{O}]^+$ -Ions nahezu beliebige Gruppen einbauen [33].

Diese chemischen Eigenschaften zeigen besonders deutlich, wie sehr es berechtigt ist, Baugruppen aus Gittern auch dann herauszugreifen, wenn sie als „unendlich“ ausgedehnte Bestandteile einer Komplexverbindung auftreten.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. O. Schmitz-DuMont und der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Eingegangen am 2. Dezember 1963 [A 383]

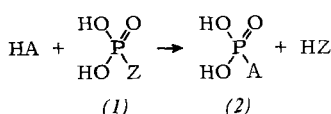
Phosphorylierungsmittel – Bauprinzip und Reaktionsweise

VON V. M. CLARK, D. W. HUTCHINSON, A. J. KIRBY UND S. G. WARREN
UNIVERSITY CHEMICAL LABORATORY, CAMBRIDGE (ENGLAND)

Phosphorylierungsmittel übertragen die Gruppe $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})-$ in freier oder veresterter Form. Zahlreiche Phosphorylierungsmittel lassen sich als P-XYZ-Systeme auffassen; dabei muß das Element oder die Gruppe Z in der Lage sein, die Elektronen der P-X-Bindung aufzunehmen. Außer einer Systematik der P-XYZ-Verbindungen werden viele Beispiele für Phosphorylierungen aus Chemie und Biochemie angegeben.

I. Die Phosphorylierung

Die Phosphorylierung von Alkoholen zu Phosphorsäureestern [(2), $\text{A} = \text{RO}-$], von Aminen zu Amidophosphorsäuren [(2), $\text{A} = \text{R}-\text{NH}-$] und von Phosphorsäure- zu Pyrophosphorsäureestern [(2), $\text{A} = (\text{RO})_2\text{P}(\text{O})-$] erfordert die Addition einer Phosphorylgruppe, $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})-$, an ein nucleophiles Zentrum.



Dies kann zum Beispiel erreicht werden, wenn die Gruppe Z, die an das Phosphoratom des phosphorylierenden Mittels (1) gebunden ist, leicht als Z^\ominus eliminiert wird. Man sollte erwarten, daß Substanzen vom Typ (1) mit Säureanhydridcharakter phosphorylierend wirken. Phosphorsäure ist jedoch dreibasisch, so daß die freien Hydroxylgruppen von (1) mit einem externen nucleophilen Partner konkurrieren und zur Bildung von polymeren Nebenprodukten führen können. In der Praxis sind Reagentien des Anhydrid-Typs nur nützlich, wenn sie zwei Schutzgruppen tragen, wie zum Beispiel $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ [1].

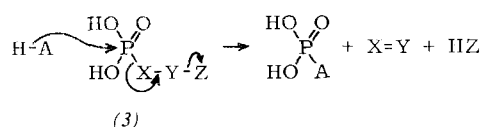
Viele der natürlich vorkommenden Phosphor-Verbindungen sind Mono- oder Diester von Ortho-, Pyro- oder

Polyphosphorsäuren (z. B. Zuckerphosphate, Nucleotide); einige sind N-substituierte Amidophosphorsäuren (z. B. Phosphagene). Um bei deren Synthese den Umweg über Schutzgruppen zu vermeiden, ist es das Ziel neuerer Arbeiten, Reagentien zu entwickeln, die den unsubstituierten Phosphorylrest $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})-$ direkt übertragen können [1]. Zu diesem Zweck wird das phosphorylierende Agens entweder in situ aus einem geeigneten Phosphat-Anion oder einer geeigneten Phosphorsäure gebildet (z. B. bei den Carbodiimid- oder Trichloracetonitril-Methoden), oder es wird ein weniger reaktives Reagens, z. B. eine Amidophosphorsäure, verwendet. In beiden Fällen wird wahrscheinlich die zu eliminierende Gruppe zuerst protoniert, damit ein neutrales Spaltprodukt entstehen kann. Grundsätzlich muß die zu eliminierende Gruppe, sei sie Z^- oder HZ , das Elektronenpaar aufnehmen, das ursprünglich P und Z verband. Überlegungen, wie dies am besten zu verwirklichen ist, sind sowohl für das Verständnis der Phosphorylierung als auch für gezielte Synthesen spezifischer Reagentien von Bedeutung.

II. Das P—XYZ-System

A. Definition

Jede Verbindung der allgemeinen Struktur (3) (X, Y und Z sind Atome eines beliebigen Elements, meistens jedoch H, C, N, O, S und Halogen) ist ein potentielles phosphorylierendes Agens, sofern die Elektronen der P—X-Bindung von Z aufgenommen werden können. Während der Phosphorylierung erhöht sich die Bindungsordnung zwischen X und Y, zwischen Y und Z



Schema 1.

nimmt sie ab, in beiden Fällen um eine Einheit (Schema 1). Z als der primäre Elektronenacceptor muß stark elektronegativer sein oder muß es durch den Angriff eines elektrophilen oder oxydierenden Partners werden.

B. Vorteile

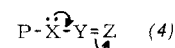
Verbindungen des P—XYZ-Typs besitzen wesentliche Vorteile gegenüber einfachen Reagentien vom P—Z-Typ. Zwei zusätzliche Zentren sind am Übergangszustand der Phosphorylierung beteiligt; es ist deshalb möglich, die Aktivierungsenergie des Prozesses durch Variieren von X und Y bei gegebenem Z zu beeinflussen, ohne daß sich notwendigerweise die gesamte freie Energie der Reaktion ändert. Nach diesem Prinzip kann man stabile phosphorylierende Agentien ohne Schutzgruppen mit leicht eliminierbaren Gruppen herstellen. Zum Beispiel ist die β -Chlorphosphonsäure $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHRCI}$

[1] D. M. Brown in R. A. Raphael, E. C. Taylor u. H. Wynberg: *Advances in Organic Chemistry: Methods and Results*. Interscience, New York 1963, Bd. 3, S. 75.

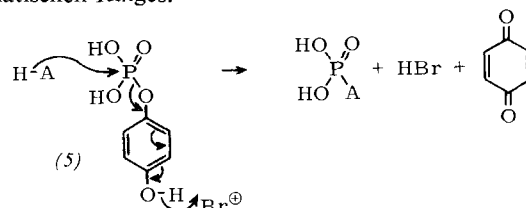
(R = n-Octyl) im Gegensatz zur hochreaktiven Chlorophosphorsäure $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ in saurer wäßriger Lösung stabil [2]; erst im Alkalischen zersetzt sie sich schnell unter gleichzeitiger Phosphorylierung [*].

C. Die P—X-Bindung

Soll eine Verbindung des P—XYZ-Typs (3) phosphorylieren können, dann muß ihre P—X-Bindung schwach und Z so elektronenanziehend wie möglich sein. Bindungen, an denen Phosphor und stark elektronegative Elemente beteiligt sind, sind besonders fest, da die einsamen Elektronenpaare dieser Elemente von den unbesetzten 3d-Schalen des Phosphoratoms aufgenommen werden können, wodurch sich die Bindungsenergie infolge eines $p\pi-d\pi$ -Anteils erhöht. Im System P—XYZ wird die $p\pi-d\pi$ -Überlappung verhindert, wenn X keine einsamen Elektronenpaare besitzt (z. B. wenn X ein sp^3 -hybridisiertes Kohlenstoffatom ist). Falls aber solche Elektronen vorhanden sind, kann der $p\pi-d\pi$ -Bindungsanteil durch Einführung einer reinen $p\pi-p\pi$ -Bindung mit einem sp^2 -hybridisierten Y verringert werden, wie im System (4).

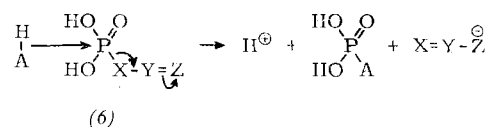


Die $\text{Y}=\text{Z}$ -Bindung kann dabei auch zu einem ausgedehnten π -System gehören. Bei der oxydativen Phosphorylierung unter Beteiligung von Phosphorsäurehydrochinonestern (5) [3] ist sie zum Beispiel Teil eines aromatischen Ringes.



D. Entropie-Effekte

Aus einer phosphorylierenden Verbindung des Typs P—XYZ (6) kann in manchen Fällen ein stabiles mesomeres Anion eliminiert werden.



Wenn Y und Z einfach gebunden sind, wird das Molekül dagegen fragmentiert, wodurch sich die Anzahl der Reaktionsprodukte bei der Phosphorylierung erhöht (vgl. Schema 1). Die Entropieänderung und wahrscheinlich auch die Aktivierungsentropie sollten für diese Reaktion positiv sein.

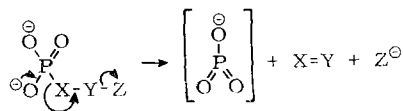
[2] J. A. Maynard u. J. M. Swan, *Austral. J. Chem.* 16, 596 (1963).

[*] Die Aktivierungsenergie für den P—C—C—Hal-Prozeß ist genügend größer als die für die P—Hal-Spaltung, wenn die Phosphatpolymerisation vernachlässigt werden kann. Die gesamte Änderung der freien Energie ist jedoch bei beiden Reaktionstypen etwa gleich groß (Bindungsenergien: P—C = 62, C—C = 62, C—Cl = 77, P—Cl = 77 kcal/Mol).

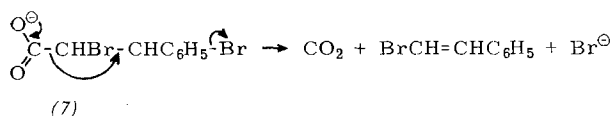
[3] V. M. Clark, D. W. Hutchinson, G. W. Kirby u. Sir A. Todd, *J. chem. Soc. (London)* 1961, 715.

E. Metaphosphate als Zwischenprodukte

Phosphorylierungsmittel ohne Schutzgruppen können entweder nach dem bisher besprochenen bimolekularen Mechanismus reagieren, oder vielleicht auch infolge einer monomolekularen Dissoziation monomeres Metaphosphat ergeben, das wegen seiner hohen Reaktivität ein nicht-selektives Phosphorylierungsmittel sein dürfte [4].



Diesem Prozeß entspricht in der Kohlenstoffchemie die Decarboxylierung von Dibromzimtsäure (7).



Die Vorteile des P-XYZ-Systems sind auch für den zweiten Mechanismus gültig; der Entropiefaktor sollte hier sogar noch günstiger liegen. *Di Sabato* und *Jencks* [5] zeigten, daß die wahrscheinlich monomolekulare Hydrolyse von Acetylphosphat bei pH = 5 ein niedriges positives ΔS^\ddagger besitzt. Bei Reaktionen nach Schema 1 sollte es noch höher sein. Außerdem verleihe die zu erwartende Temperaturabhängigkeit ihrer Reaktivität diesen Phosphorylierungsmitteln einen zusätzlichen Vorteil.

III. Klassifizierung der P-XYZ-Systeme

A. Keine p π -d π -Beteiligung an der P-X-Bindung

- a: P-C-C-Hal
- b: P-C-C=C
- c: P-C-C=O

B. Abschwächung des p π -d π -Anteils durch reine p π -Bindung

1. Abschwächung im Grundzustand

- a: P-N-C=O
- b: P-N-N=N
- c: P-N-N=O
- d: P-O-C=O
- e: P-O-N=O

2. Abschwächung durch elektrophilen Angriff auf Z

- a: P-N-C=N
- b: P-O-C=C
- c: P-O-C=N
- d: P-O-C=O
- e: P-O-N=C

[4] J. D. Chanley u. E. Feageson, J. Amer. chem. Soc. 85, 1181 (1963).

[5] G. Di Sabato u. W. P. Jencks, J. Amer. chem. Soc. 83, 4393 (1961).

3. Abschwächung durch oxydativen Angriff auf Z

- a: P-N-N-H
- b: P-O-O-H

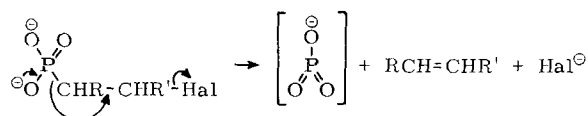
4. Abschwächung durch Eliminierung von Z[⊖]

- a: P-C-C-Hal
- b: P-N=C-Hal
- c: P-S-C-Hal

IV. Beispiele für P-XYZ-Systeme

Aa: P-C-C-Hal (X = Y = C, Z = Hal): β-Halogenphosphonsäureester

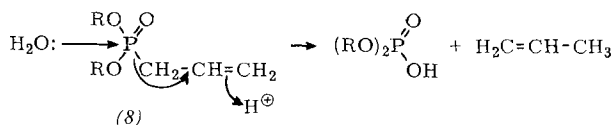
Gesättigte β-Halogenphosphonate sind in saurer Lösung stabil, in Alkali zersetzen sie sich rasch in ein Olefin und ein Phosphat unter Eliminierung eines Halogenid-Ions [2, 6-9].



Die durch Alkali katalysierte Spaltung könnte ein intramolekularer Prozeß sein, oder auch ein Vorgang, der durch einen nucleophilen Angriff eines zweiten Partners auf den Phosphor ausgelöst wird. Verbindungen dieses Typs werden als phosphorylierende Mittel in Gegenwart von Basen verwendet [2].

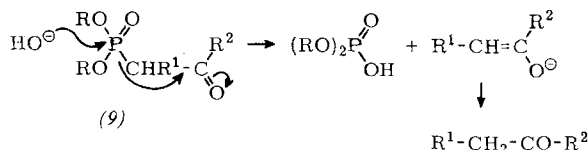
Ab: P-C-C=C (X = Y = Z = C): Ester β,γ-ungesättigter Phosphonsäuren

Durch Protonierung können Z Elektronen entzogen werden: Ester β,γ-ungesättigter Phosphonsäuren (8) hydrolysieren daher in wäßrigen sauren Lösungen unter Bildung eines Olefins und eines Phosphorsäureesters [10].



Ac: P-C-C=O (X = Y = C, Z = O): β-Ketophosphonsäureester

β-Ketophosphonsäureester (9) werden im alkalischen Milieu zu Phosphorsäureester und der Carbonyl-Komponente hydrolysiert [11, 12].



[6] J. B. Conant u. A. A. Cook, J. Amer. chem. Soc. 42, 830 (1920).

[7] J. B. Conant u. S. M. Pollack, J. Amer. chem. Soc. 43, 1665 (1921).

[8] J. B. Conant u. B. B. Coyne, J. Amer. chem. Soc. 44, 2530 (1922).

[9] E. Bergmann u. A. Bondi, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 278 (1933).

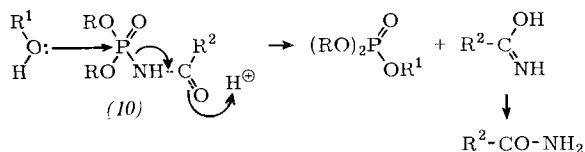
[10] D. W. Hutchinson, unveröffentlichte Ergebnisse.

[11] N. Kreuzkamp u. H. Kayser, Chem. Ber. 89, 1614 (1956).

[12] P. Nylén, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1023 (1924).

Bla: P-N-C=O (X = N, Y = C, Z = O):
N-Acylamidophosphorsäureester

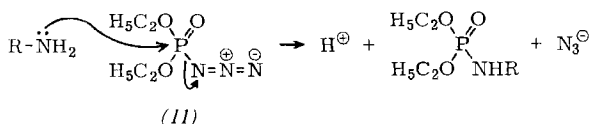
Im Gegensatz zu Amidophosphorsäureestern phosphorylieren N-Acylamidophosphorsäureester (10) Alkohole in neutraler Lösung [13]. Die höhere Reaktivität ergibt sich aus der Abnahme des $p\pi-d\pi$ -Bindungsanteils zwischen Stickstoff und Phosphor auf Grund der Konjugation der Carbonylgruppe mit einer p-Bahn des Stickstoffs.



N-Acylamidophosphorsäureester hydrolysieren auch in wäßriger Lösung, doch kann man hier kaum zwischen einem Mechanismus nach dem P-XYZ-Typ und dem bisher angenommenen unterscheiden, der die Protonierung des Stickstoffs einschließt [14]. Die saure Hydrolyse von N-Phosphorurethanen verläuft ähnlich [15].

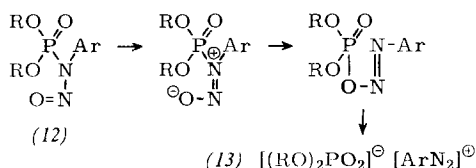
B1b: P-N-N=N (X = Y = Z = N):
Azidophosphorsäureester

Azid-Ionen haben wie Nitrit-Ionen [35] einen katalytischen Effekt bei der alkalischen Hydrolyse von Bis-(dialkylamido)-phosphorsäurechloriden [16]. Azidophosphorsäureester wie (11) sind bereits isoliert und zur Phosphorylierung von Aminen benutzt worden [17].



B1c: P-N-N=O (X = Y = N, Z = O):
N-Nitroso-amidophosphorsäureester

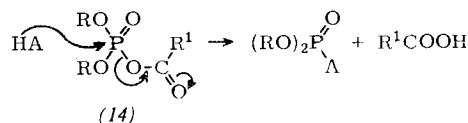
Nitrosierung von N-Arylamidophosphorsäureestern mit Nitrosylhydrogensulfat oder Nitrosylchlorid führt zum Diazoniumsalz (13) [18]. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über eine schnelle intramolekulare Umlagerung des N-Nitrosoamidophosphorsäureesters (12).



- [13] C. Zioudrou, *Tetrahedron* 18, 197 (1962).
 [14] M. Halmann, A. Lapidot u. D. Samuel, *J. chem. Soc. (London)* 1960, 4672.
 [15] M. Halmann u. A. Lapidot, *J. chem. Soc. (London)* 1960, 419.
 [16] D. Samuel u. F. H. Westheimer, *Chem. and Ind.* 1959, 51.
 [17] F. L. Scott, R. Riordan u. P. D. Morton, *J. org. Chemistry* 27, 4255 (1962).
 [18] P. J. Bunyan u. J. I. G. Cadogan, *J. chem. Soc. (London)* 1962, 1304.

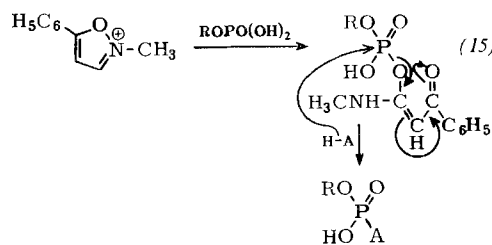
B1d: P-O-C=O (X = Z = O, Y = C) [*]:
Acyolphosphorsäureester

Acyolphosphorsäureester (14) können acylierend und phosphorylierend wirken. Bei der Phosphorylierung verhalten sie sich wie P-XYZ-Systeme.

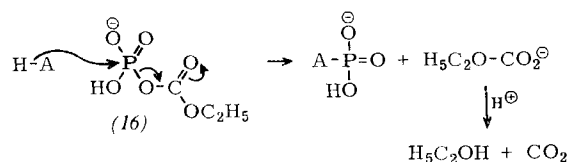


Der nucleophile Angriff geschieht normalerweise am Kohlenstoff unter Eliminierung von Phosphat. Allerdings gibt es Hinweise, daß auch ein Angriff auf den Phosphor – besonders während der basischen Hydrolyse – möglich ist [20–22].

Nucleosid-P¹,P²-diester der Pyrophosphorsäure wurden durch Einwirkung von Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid auf das Mononucleotid hergestellt [23]. In diesem Fall muß das phosphorylierende Agens ein Derivat des Acetylphosphorsäureesters sein. Die Behandlung von Phosphorsäuremonoestern mit Isoxazoliumsalzen [24] führt zu vinylogenen Acyolphosphorsäureestern (15), welche ebenfalls phosphorylierend wirken [25, 26].



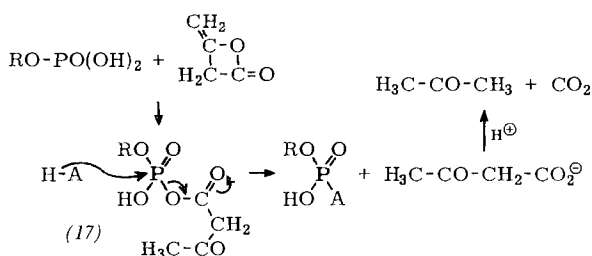
Bei der alkalischen Hydrolyse von Carbamylphosphat [27 bis 30] wird die P-O-Bindung gespalten: also liegt auch hier eine Verbindung des P-XYZ-Typs vor. Die hydrogenolytische Entbenzylierung des Dibenzylesters von (16) führt zu starker Zersetzung unter CO₂-Entwicklung [31].



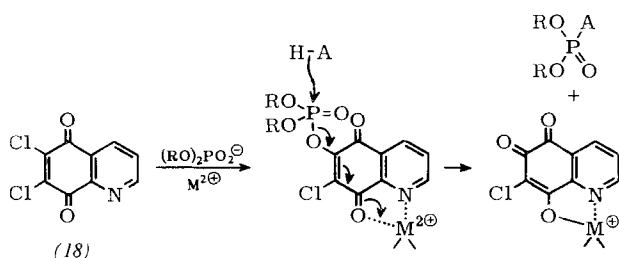
[*] Die Elektronendichte am Sauerstoff im System P-O-C=O [19] ist kleiner als im System P-O-CH₃.

- [19] B. Grabe, *Biochim. biophysica Acta* 30, 560 (1958).
 [20] J. H. Park u. D. E. Koshland, *J. biol. Chemistry* 233, 986 (1958).
 [21] R. Bentley, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 2765 (1949).
 [22] G. Di Sabato u. W. P. Jencks, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 4400 (1961).
 [23] H. G. Khorana u. J. P. Vizsolyi, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 4660 (1959).
 [24] R. B. Woodward, R. A. Olofson u. H. Mayer, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 1010 (1961).
 [25] F. Cramer, H. Neunhoffer, K. H. Scheit, G. Schneider u. J. Tennigkeit, *Angew. Chem.* 74, 387 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* 1, 331 (1962).
 [26] T. M. Jacob u. H. G. Khorana, *Chem. and Ind.* 1962, 932.
 [27] M. E. Jones u. F. Lipmann, *Proc. nat. Acad. Sci. USA* 46, 1194 (1960).
 [28] M. Halmann, A. Lapidot u. D. Samuel, *J. chem. Soc. (London)* 1962, 1944.
 [29] F. Cramer u. M. Winter, *Chem. Ber.* 92, 2761 (1959).
 [30] R. B. Fox u. W. J. Bailey, *J. org. Chemistry* 26, 2542 (1961).

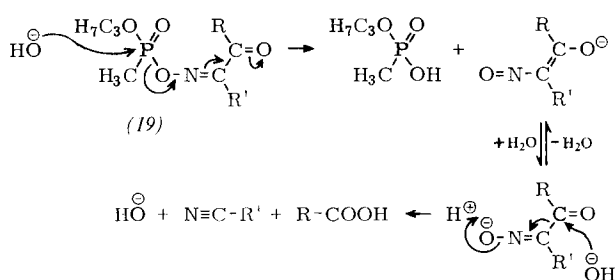
Diketen reagiert mit Phosphorsäuremonoestern zu phosphorylierenden Substanzen [32]; das in situ gebildete Intermediärprodukt (17) zerfällt durch nucleophilen Angriff in Kohlendioxyd, Aceton und die phosphorylierte nucleophile Komponente.



Aus dem Salz eines Phosphorsäurediesters mit einem Übergangsmetall (M) kann durch Reaktion mit 6.7-Dichlor-5.8-chinolinchinon (18) ein phosphorylierendes Agens entstehen [33]. Der Stickstoff und der Chinon-Sauerstoff bilden mit dem Metall ein Chelat, wodurch der Chinonring leichter nucleophil angreifbar wird. Das Chlor-Atom an C-6 kann nunmehr von einem Phosphorsäurediester-Anion verdrängt werden.

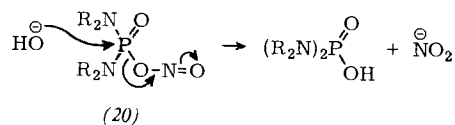


α -Hydroximinoketone reagieren schnell mit Sarin (Isopropylester der Methylfluorphosphonsäure) in neutralem oder schwach alkalischem Medium [34]. Das Intermediärprodukt (19), das Azavinologe eines Acylphosphonsäureesters, zerfällt dann in den Isopropylester der Methylphosphonsäure, in eine Carbonsäure und ein Cyanid.

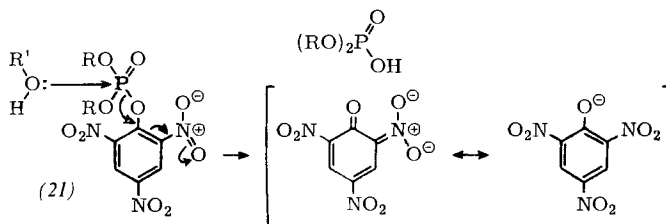


B1e: P-O-N=O (X = Z = O, Y = N): Phosphonitrite und Phosphonitrate

Die Reaktion von Bis-(dialkylamido)-phosphorsäurechloriden mit Hydroxyd-Ionen wird merklich durch Nitrit-Ionen katalysiert [35]. Dies könnte über ein gemischtes Anhydrid (20) geschehen.

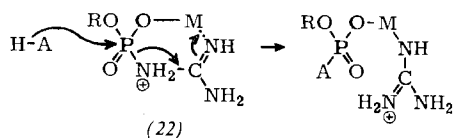


Gemischte Anhydride dieses Typs sind noch nicht isoliert worden, obgleich ihre Vinylogen bekannte Phosphorylierungsmittel sind. So wurde Pikrylchlorid zur Bildung von Nucleosid-2'.3'-cyclophosphaten aus der Mischung von Nucleosid-2'- und -3'-phosphaten benutzt [36,37]. Phosphorsäureester wurden nach der Reaktion eines Alkohols mit Phosphat-Ionen in Gegenwart von Pikrylchlorid isoliert [37]. Die reaktive Zwischenstufe muß ein Ester (21) sein, d.h. das Vinyloge eines Phosphonitrates.

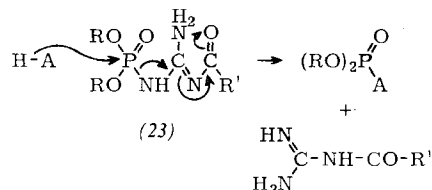


B2a: P-N-C=N (X = Z = N, Y = C): Guanidin-N-phosphorsäureester

Im Gegensatz zu den Amidophosphorsäureestern [38] sind die Guanidin-N-phosphorsäureester selbst in saurer Lösung schwer zu hydrolysieren. Sie sind keine Phosphorylierungsmittel im eigentlichen Sinne. Die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung in einer der tautomeren Formen des Guanidinrestes steht über d-Bahnen in Konjugation mit dem Phosphoratom. Dies führt zu einem starken π -d π -Anteil der Bindung zwischen Phosphor und Stickstoff. Wenn dieser Anteil durch Entzug von Elektronen geschwächt wird, z. B. bei der Bildung eines Metallkomplexes, dann wird aus dem Guanidinphosphorsäureester ein phosphorylierendes Agens (22) [39].



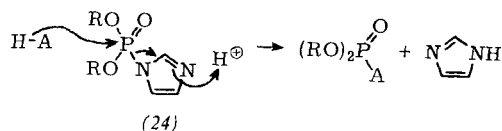
Die Acylierung des Guanidin-Restes hat einen ähnlichen Effekt; N-Acylguanidinphosphorsäureester (23) z. B. wirken im schwach basischen Milieu phosphorylierend [40].



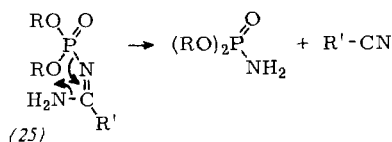
- [31] A. Lapidot u. M. Halmann, J. org. Chemistry 28, 1394 (1963).
[32] T. Mukaiyama, T. Hata u. O. Mitsonobu, J. org. Chemistry 27, 1815 (1962).
[33] E. J. Corey u. H. König, J. Amer. chem. Soc. 84, 4904 (1962).
[34] A. L. Green u. B. Saville, J. chem. Soc. (London) 1956, 3887.
[35] E. W. Crunden u. R. F. Hudson, J. chem. Soc. (London) 1962, 3591.

- [36] J. Stockx, Bull. Soc. chim. belges 70, 595 (1961).
[37] R. Wittmann, Chem. Ber. 96, 2116 (1963).
[38] V. M. Clark, G. W. Kirby u. Sir A. Todd, J. chem. Soc. (London) 1957, 1497.
[39] V. M. Clark, Lord Todd u. S. G. Warren, Biochem. Z. 338, 591 (1963).
[40] V. M. Clark u. S. G. Warren, Nature (London) 199, 657 (1963).

Imidazolyl-N-phosphorsäureester (24) sind in Gegenwart von Säure Phosphorylierungsmittel [41–45].

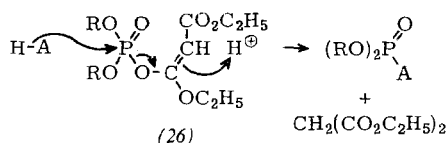


Ein weiteres Beispiel eines P–N–C=N-Systems findet man bei der intramolekularen thermischen Umlagerung von Amidin-N-phosphorsäureestern (25) [46], die wahrscheinlich einen Vierzentren-Übergangszustand durchläuft.

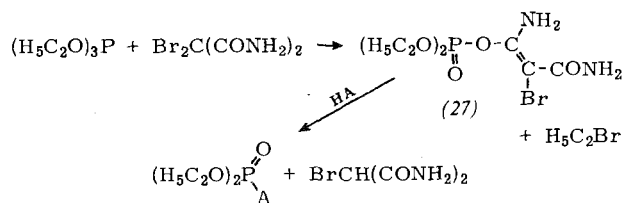


B2b: P–O–C=C (X = O, Y = Z = C): Phosphorsäure-enolester

Durch Elektronenabzug von der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, z. B. durch Protonierung oder Oxydation, werden Phosphorsäure-enolester zu phosphorylierenden Mitteln [47]. So kann z. B. (26) mit einer Carbon- oder Phosphorsäure ein Anhydrid bilden [48–50].



Außerdem spalten katalytische Mengen einer Mineralsäure in Äthanol einen Dialkyl-enolester selektiv zu Phosphorsäuredialkyläthylester und der Carbonyl-Verbindung [47]. Andererseits führt die Hydrolyse in wässrigem saurem oder alkalischen Medium zu Phosphorsäure-dialkylestern [51]. Der Vinyl ester (27) entsteht bei der Reaktion von Triäthylphosphit mit Dibrommalonamid [52]. Solche Mischungen sind zu Phosphorylierungen benutzt worden.



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

[42] H. Hellmann, F. Lingens u. H. J. Burkhardt, Chem. Ber. 91, 2290 (1958).

[43] T. Rathlev u. T. Rosenberg, Arch. Biochem. Biophysics 65, 319 (1956).

[44] L. Goldman, J. W. Marsico u. G. W. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 82, 2969 (1960).

[45] F. Cramer, H. Schaller u. H. A. Staab, Chem. Ber. 94, 1612 (1961).

[46] G. I. Derkach u. A. V. Kirsanov, J. allg. Chem. (russ.) 29, 3424 (1959); Chem. Abstr. 54, 15277 (1960).

[47] F. W. Lichtenthaler, Chem. Reviews 61, 607 (1961).

[48] F. Cramer, Angew. Chem. 72, 236 (1960).

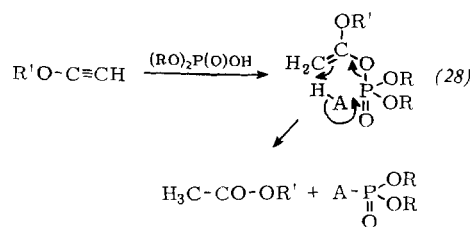
[49] F. Cramer u. K. G. Gärtner, Chem. Ber. 91, 704 (1958).

[50] F. Cramer u. R. Wittmann, Angew. Chem. 72, 628 (1960).

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

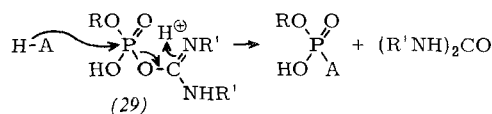
[52] T. Mukaiyama, T. Hata u. T. Tasaka, J. org. Chemistry 28, 481 (1963).

Daneben können auch Alkoxyacetylene Phosphorsäuren durch die Bildung von 1-Alkoxyvinylphosphorsäureestern (28) aktivieren [53, 54].

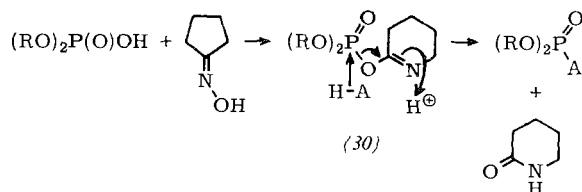


B2c: P–O–C=N (X = O, Y = C, Z = N): Imidoylphosphorsäureester

Imidoylphosphorsäureester (29) [55] entstehen während der Reaktion von Phosphorsäureestern mit Carbodiimiden [56, 57], Cyanamiden [58], Nitrilen [59], Ketenimininen [60], und Isocyanaten [29, 30]. Bisher ist keines der Intermediärprodukte isoliert worden, obgleich die entsprechenden Säurechloride gut bekannt sind [61, 62]. In Gegenwart von Protonendonatoren sind die Imidoylphosphorsäureester kräftige Phosphorylierungsmittel, die häufig zur Synthese von Phosphor- und Pyrophosphorsäureestern verwendet wurden [63].



Die Beckmann-Umlagerung eines Oxims in Gegenwart einer Phosphorsäure führt ebenfalls zu einem Imidoylphosphorsäureester (30) [64].



N,N-Dimethylformamid katalysiert die Reaktion zwischen einem Alkohol und einem Diester der Chlorphosphorsäure, vermutlich über einen Imidoylester (31) als aktives Zwischenprodukt [65].

[53] J. F. Arens u. T. Doornbos, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 79 (1955).

[54] H. H. Wasserman u. D. Cohen, J. Amer. chem. Soc. 82, 4435 (1960).

[55] F. R. Atherton, A. L. Morrison, R. J. W. Cremling, G. W. Kenner, Sir A. Todd u. R. F. Webb, Chem. and Ind. 1955, 1183.

[56] H. G. Khorana u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1953, 2257.

[57] H. G. Khorana u. G. Weimann, J. Amer. chem. Soc. 84, 4329 (1962).

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

[59] F. Cramer u. G. Weimann, Chem. Ber. 94, 996 (1961).

[60] R. J. W. Cremling, G. W. Kenner u. Sir A. Todd, J. chem. Soc. (London) 1960, 4511.

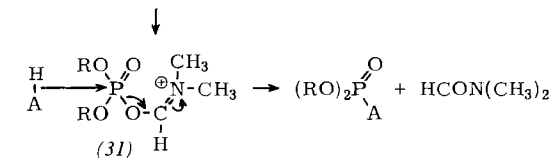
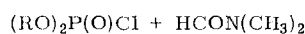
[61] A. Vilsmeier u. A. Haack, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 119 (1927).

[62] H. Bredereck, R. Gompper, K. Klemm u. H. Rempfer, Chem. Ber. 92, 837 (1959).

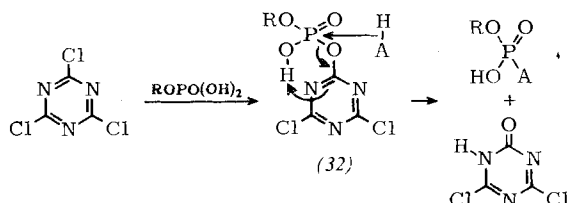
[63] H. G. Khorana: Some Recent Developments in the Chemistry of Phosphate Esters of Biological Interest. Wiley, New York 1961.

[64] G. W. Kenner, Sir A. Todd u. R. F. Webb, J. chem. Soc. (London) 1956, 1231.

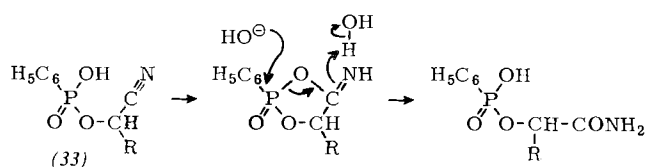
[65] F. Cramer u. M. Winter, Chem. Ber. 94, 989 (1961).



In Gegenwart von Cyanurchlorid sind Monoester der Phosphorsäure gute phosphorylierende Mittel [66]; ein Imidoylphosphat (32) ist das wahrscheinliche Zwischenprodukt.

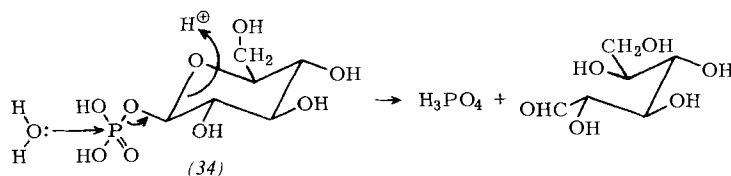


Phosphorsäureester von α -Hydroxynitrilen (33) werden in alkalischen Lösungen zu Amiden hydrolysiert [67]. Der cyclische Imidylester, der sich wahrscheinlich bildet, kann dann am Phosphor von Hydroxyd-Ionen angegriffen werden.



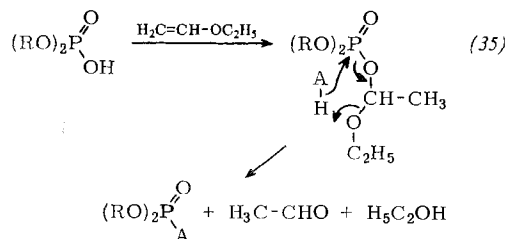
B2d: P-O-C-O (X=Z=O, Y=C): 1-Alkoxyphosphorsäureester

Die Hydrolyse von Glucose-1-phosphat (34) ist säurekatalysiert und läuft unter Ringöffnung ab [68, 69]; die alkalische



Hydrolyse von 1-Acetoxymethylphosphorsäureester könnte auf einem analogen Weg vor sich gehen [70].

Phosphorsäurediester reagieren mit Äthylvinyläther unter Bildung von 1-Äthoxyäthylphosphorsäureestern (35), die in Gegenwart geeigneter nucleophiler Partner phosphorylierend wirken [32].



[66] R. Wittmann u. F. Cramer, Angew. Chem. 73, 220 (1961).

[67] E. Cherbuliez, F. Hunkeler u. J. Rabinowitz, Helv. chim. Acta 45, 2660 (1962).

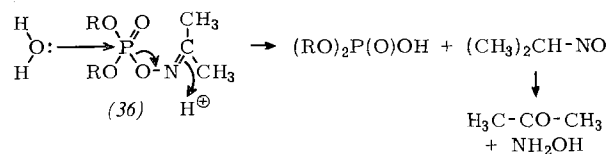
[68] M. Cohn, J. biol. Chemistry 180, 771 (1949).

[69] C. A. Bunton, D. R. Llewellyn, K. G. Oldham u. C. A. Vernon, J. chem. Soc. (London) 1958, 3588.

[70] P. Pratesi, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1459 (1939).

B2e: P-O-N=C (X=O, Y=N, Z=C): O-Phosphoryloxime

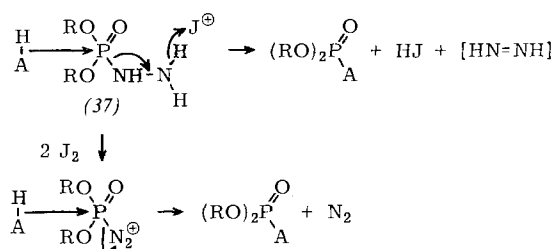
Die saure Hydrolyse von O-Phosphoryloximen (36) kann zu Ketonen führen; die Struktur des phosphorhaltigen Zwischenproduktes ist noch nicht aufgeklärt worden [71].



Die Beschleunigung der Hydrolyse von Halogenphosphorsäureestern durch Hydroxamsäuren [35] und Oxime [72] mag analog verlaufen.

B3a: P-N-N-H (X=Y=N, Z=H): Hydrazidophosphorsäureester

Hydrazidophosphorsäureester (37) als phosphorylierende Agentien reagieren in Gegenwart von Säure ähnlich wie Amidophosphorsäureester [38, 73], unter oxydierenden Bedingungen verhalten sie sich aber wie im Schema 2 dargestellt [73, 74].

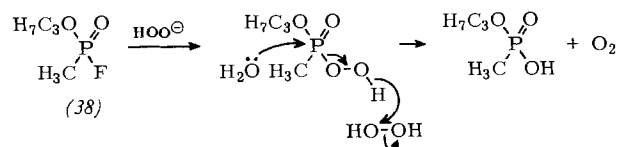


Schema 2

Der tatsächliche Verlauf dieser oxydativen Acylierung muß allerdings noch genauer untersucht werden.

B3b: P-O-O-H (X=Y=O, Z=H): Peroxyphosphorsäureester und Phosphorsäurehydrochinonester

Bei der Reaktion zwischen Sarin (Methylfluorophosphorsäureisopropylester) (38) und Wasserstoffperoxyd wird der Phosphor angegriffen. Die entstehende Peroxy-Verbindung kann zu Sauerstoff und dem Isopropylester der Methylphosphorsäure oxydiert werden [75].



Formal sind Phosphorsäurehydrochinonester als vinyloge Peroxyphosphorsäureester (siehe Abschnitt II C) zu betrachten: beide übertragen Phosphat unter oxydierenden Bedingungen [3, 76, 77].

[71] J. F. Allen, J. Amer. chem. Soc. 79, 3071 (1957).

[72] B. E. Hackley, R. Plapinger, M. Stolberg u. T. Wagner-Jauregg, J. Amer. chem. Soc. 77, 3651 (1955).

[73] J. A. Flint, Dissertation, Universität Cambridge 1962, S. 74.

[74] D. M. Brown u. N. K. Hamer, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 212; D. M. Brown, J. A. Flint u. N. K. Hamer, J. chem. Soc. (London) 1964, 326.

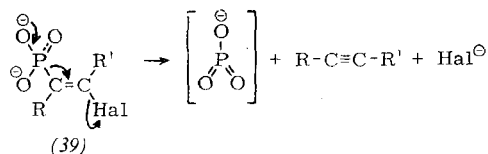
[75] L. Larsson, Svensk kem. Tidskr. 70, 405 (1958).

[76] T. Wieland u. F. Pattermann, Chem. Ber. 92, 2917 (1959).

[77] V. M. Clark, D. W. Hutchinson u. Sir A. Todd, J. chem. Soc. (London) 1961, 722.

B4a: P-C=C-Hal (X = Y = C, Z = Halogen):
 α,β -Ungesättigte β -Halogenphosphonsäureester

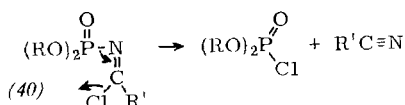
Die Vinylogen der Chlorphosphorsäureester (39) sind sehr viel stabiler als die Chlorphosphorsäureester selbst; z. B. sind die α,β -ungesättigten β -Halogenphosphonsäuren in saurer Lösung beständig. Die Phosphonsäure wird jedoch im alkalischen Milieu zu einem Alkin unter gleichzeitiger Eliminierung des Halogenid-Ions hydrolysiert [8,9].



Wie bei den gesättigten β -Halogenphosphonsäuren kann die alkalische Hydrolyse intra- oder intermolekular ablaufen. Die Fragmentierung, die in beiden Fällen eintritt, begünstigt diesen Reaktionstyp wegen des gleichzeitigen Entropiegewinns.

B4b: P-N=C-Hal (X = N, Y = C, Z = Halogen):
N-Phosphorimidoylhalogenide

Im Vakuum erhitzte N-Phosphorimidoylchloride (40) lagern sich in einen Chlorphosphorsäureester und ein Nitril um [78].

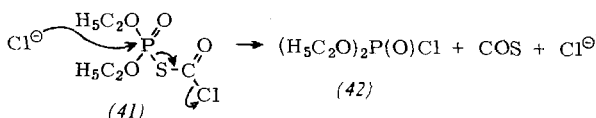


Schema 3

Solche Umlagerungen können, wie im Schema 3 gezeigt, intramolekular ablaufen, oder sie können die Folge des Angriffs eines Chlorid-Ions auf den Phosphor sein. Wieder kommt es zu einer Fragmentierung und einem Entropiegewinn.

B4c: P-S-C-Hal (X = S, Y = C, Z = Halogen):
S-Halogencarbonylthiophosphorsäureester

Salze der O,O'-Diäthylthiophosphorsäure reagieren mit Phosgen zu Chlorphosphorsäure-diäthylester (42) [79]. Möglicherweise wird der intermediär gebildete S-Chlorcarbonylthiophosphorsäurediäthylester (41) von einem Chlorid-Ion angegriffen, wobei der Ester (42) und Kohlenoxysulfid entstehen.



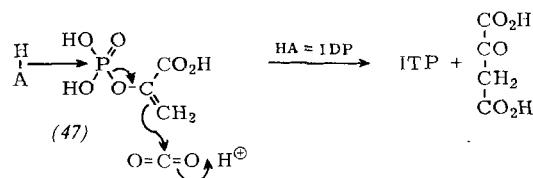
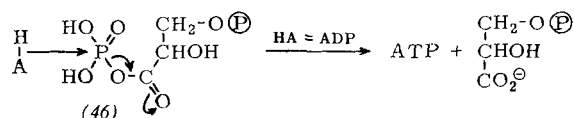
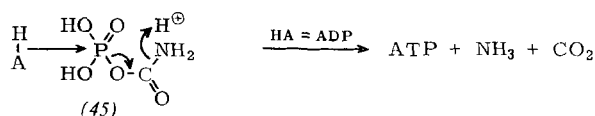
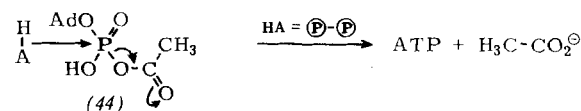
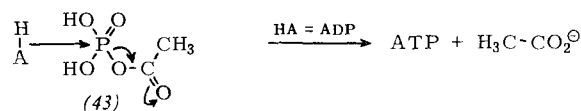
V. Biologische Phosphorylierungen

Phosphorylierende Agentien, die in vivo ADP in ATP verwandeln, gehören zu den Typen B 1 ($p\pi$ - $d\pi$ -Anteil im Grundzustand durch $p\pi$ - $p\pi$ -Beteiligung abgeschwächt), B 2 oder B 3 ($p\pi$ - $d\pi$ -Anteil durch elektrophilen oder oxydativen Angriff auf Z entfernt). Phos-

[78] G. I. Derkach, J. allg. Chem. (russ.) 29, 241 (1959); Chem. Abstr. 53, 21750 (1959).

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

phorylierungen mit Acetylphosphat (43) [80,81], Acetyl-AMP (44) [82,83], Carbamylphosphat (45) [84,85] und 1,3-Diphosphoglycerinsäure (46) [86] sind Reaktionen des B-1-Typs (X = Z = O, Y = C), während die Phosphorylierungen mit Phosphoenolbrenztraubensäure (47) [87 bis 90] zur B-2-Klasse (X = O, Y = Z = C) gehören.



Die Phosphagene [z. B. Phosphokreatin (48)] können als B-2-Reagentien (X = Z = N, Y = C) angesehen werden, doch neues Tatsachenmaterial [40] weist darauf hin, daß der aktive Komplex sehr wohl eine cyclische Anhydroform [z. B. Phosphokreatinin (49)] sein kann, die nach dem B-1-Typ reagiert (Vinyloges X = N, Y = C, Z = O).

Weniger gut zu verstehen sind bis jetzt noch die Reaktionen, durch die ATP während der photosynthetischen [91,92] und oxydativen [93,94] Phosphorylierung ent-

[80] F. Lipmann, Advances in Enzymol. 6, 231 (1946).

[81] I. A. Rose, M. Grunberg-Manago, S. R. Korey u. S. Ochoa, J. biol. Chemistry 211, 737 (1954).

[82] P. Berg, J. biol. Chemistry 222, 991, 1015 (1956).

[83] F. Lipmann, M. E. Jones, S. Black u. R. M. Flynn, J. Amer. chem. Soc. 74, 2384 (1952).

[84] M. E. Jones, L. Spector u. F. Lipmann, J. Amer. chem. Soc. 77, 819 (1955).

[85] M. E. Jones, Science (Washington) 140, 1373 (1963).

[86] T. Bücher, Biochim. biophysica Acta 1, 292 (1947).

[87] K. Kurahashi, R. J. Pennington u. M. F. Utter, J. biol. Chemistry 226, 1059 (1957).

[88] R. S. Bandurski u. C. M. Greiner, J. biol. Chemistry 204, 781 (1953).

[89] R. S. Bandurski, J. biol. Chemistry 217, 137 (1955).

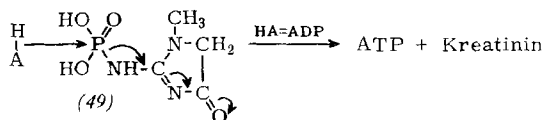
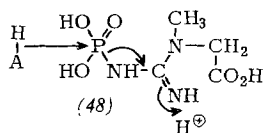
[90] T. T. Tchen u. B. Vennesland, J. biol. Chemistry 213, 533 (1955).

[91] D. I. Arnon, Biological Structure and Function, Proc. IUB/IUBS 1. Intern. Symp., Stockholm 1960, S. 339.

[92] D. I. Arnon, Année Biol. [4], 1, 95 (1962).

[93] E. C. Slater, Rev. pure appl. Chem. 8, 221 (1958).

[94] E. Racker, Advances in Enzymol. 23, 323 (1961).



steht. An der Bildung von zwei der drei ATP-Moleküle, die in der Atmungskette [95] entstehen, sind wahrscheinlich ein Flavoprotein [96] und ein Chinon [97] beteiligt. Die Oxydation von Phosphorsäure-hydrochinonestern unter ATP-Bildung, die als Modell für den Prozeß in vivo angesehen wird [98, 99], ist bereits erwähnt worden. Diese chemischen Spekulationen sind in manchen Fällen experimentell gestützt; sie verlangen jedoch eine biochemische Bestätigung. Auf alle Fälle geben sie aber eine Basis für weitere Diskussionen. Es ist zum Beispiel sicher, daß Phosphohistidin (50) ein phosphory-

[95] A. L. Lehninger u. C. L. Wadkins, *Annu. Rev. Biochemistry* 31, 47 (1962).

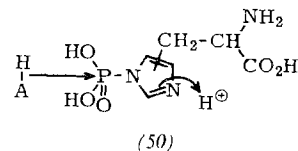
[96] O. Lindberg, B. Grabe, H. Löw, P. Siekewitz u. L. Ernster, *Acta chem. scand.* 12, 598 (1958).

[97] G. E. W. Wolstenholme u. C. M. O'Connor: *Quinones in Electron Transport*. Churchill, London 1961.

[98] M. Vilkas u. E. Lederer, *Experientia* 18, 546 (1962).

[99] V. M. Clark, 14. Mosbacher Colloquium. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, S. 276.

lierendes Mittel des B-2a-Typs ist und nicht an oxydativen Reaktionen des B-3-Typs teilnehmen kann, d.h. Phosphohistidin könnte zwar eine Rolle bei der oxydativen Phosphorylierung spielen [100], jedoch nicht, wie die Nicotinamidnucleotide [101, 102], ein acylierendes und ein Redox-System ineinander umwandeln.



In diesem Sinne kann die P-XYZ-Klassifizierung der Phosphorylierungsmittel sowohl der Klärung bekannter als auch der Entwicklung neuer Reaktionen dienen.

Wir danken für ein I.C.I.-Stipendium an D. W. Hutchinson und für die Zuwendungen des "Department of Scientific and Industrial Research" an A. J. Kirby und S. G. Warren. Die ständige Förderung von V. M. Clark und A. J. Kirby durch das Gonville and Caius College und von S. G. Warren durch das Trinity College wird dankbar anerkannt.

Eingegangen am 9. Dezember 1963 [A 393]
Übersetzt von Dr. G. Scheuerbrandt, Freiburg/Br.

[100] P. D. Boyer, *Science* (Washington) 141, 1147 (1963).

[101] D. E. Griffith, *Federat. Proc.* 22, 1064 (1963).

[102] J. A. Barltrop, P. W. Grubb u. B. Hesp, *Nature* (London) 199, 759 (1963).

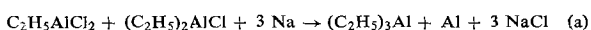
ZUSCHRIFTEN

Verlauf der Enthalgienierung von Äthylaluminiumsesquichloriden mit Natrium

Von Ing. Dr. J. Dvořák und prom. Chem. V. Fic

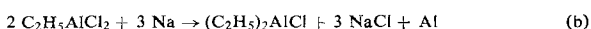
Forschungsinstitut für Makromolekulare Chemie,
Brno (Tschechoslowakei)

Die Herstellung von Triäthylaluminium durch Enthalgienierung von Äthylaluminiumsesquichloriden mit Natrium [1]

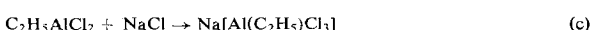


verläuft komplizierter als Gleichung (a) angibt.

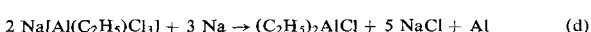
Gibt man zu einer Lösung der Äthylaluminiumsesquichloride in n-Decan bei 120 °C unter intensivem Rühren in einer Stickstoffatmosphäre eine Suspension von Natrium in n-Decan, so reagiert zunächst nur das Äthylaluminiumdichlorid. Es entsteht Diäthylaluminiumchlorid, sehr fein dispergiertes Natriumchlorid und metallisches Aluminium.



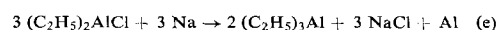
Natriumchlorid reagiert mit Äthylaluminiumdichlorid zu einem Komplex $\text{Na}[\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Cl}_2]$, der ausfällt.



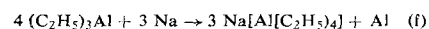
Weiter zugesetztes Natrium reagiert mit diesem Komplex zu Diäthylaluminiumchlorid, Natriumchlorid und Aluminium.



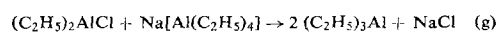
Die Reaktionen (b)–(d) sind stark exotherm und verlaufen sehr schnell. Die Enthalgienierung von Diäthylaluminiumchlorid verläuft langsamer.



Am Ende dieser Reaktion kann im Reaktionsgemisch ein relativer Natrium-Überschuß vorhanden sein, weil Reaktion (e) an der Natrium-Oberfläche abläuft und das Gemisch infolge des ausgeschiedenen Natriumchlorids und Aluminiums schon ziemlich dickflüssig ist. Die Diffusion des Diäthylaluminiumchlorids zur Natrium-Oberfläche kann dann langsamer sein als die Reaktion des Triäthylaluminiums, das an der Natrium-Oberfläche entsteht, mit dem Natrium.



$\text{Na}[\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_4]$ reagiert mit einem Molekül Diäthylaluminiumchlorid unter Bildung von Natriumchlorid und Aluminiumtriäthyl:



Anders verläuft die Enthalgienierung, wenn man die Sesquichloride zu einer Suspension von Natrium in einem höher-siedenden aliphatischen Kohlenwasserstoff gibt (Temperatur: 120 °C; Lösungsmittel: n-Decan; Stickstoffatmosphäre; intensives Rühren). Da jetzt Natrium im Überschuß vorhanden ist, verlaufen bei jedem Zusatz von Sesquichloriden nacheinander die Reaktionen (b)–(f). Endprodukt dieser Reaktionsfolge ist ein Gemisch des Komplexes $\text{Na}[\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_4]$ mit ausgefallenem Aluminium und Natriumchlorid. Setzt man