

VON S. G. WARREN^(*)

Reaktionen, die formal elektrophile Substitutionen am Phosphor sind, werden nach ihrem Mechanismus und nach der Koordinationszahl des angegriffenen Phosphoratoms klassifiziert.

1. Einleitung

Während die nucleophile Substitution am Kohlenstoff, an den häufiger auftretenden Heteroelementen und sogar an Metallkomplexen eine übersichtliche, nützliche Zusammenfassung von Reaktionsmechanismen bietet, fehlt für Reaktionen, die formal zur elektrophilen Substitution gehören, ein einheitliches Konzept. Elektrophile Substitutionen an aromatischen Systemen werden wohl kaum mit den Reaktionen von Grignard-Verbindungen oder mit der Decarboxylierung der Acetessigsäure verglichen; dies mag verständlich sein, da es eine nutzbringende Ähnlichkeit zwischen diesen Mechanismen nicht zu geben scheint.

Die elektrophile Substitution am Phosphor unterscheidet sich aber hiervon beträchtlich. Phosphor bildet selten mehr als eine Doppelbindung, und ungesättigte Systeme, die Phosphor enthalten, werden am Phosphor normalerweise von Nucleophilen angegriffen. Der Se(Aryl)-Reaktion entsprechende Reaktionen fehlen in der Phosphorchemie oder sind unwichtig. Die meisten elektrophilen Substitutionen am Phosphor sind mit Änderungen in der σ -Bindungsstruktur des Phosphors verbunden. Deshalb erlaubt die elektrophile Substitution am Phosphor eine einheitliche Klassifizierung gewisser, gut bekannter Reaktionen (z. B. der Reaktionen von Dialkylphosphiten mit Elektrophilen) und einiger „anomaler“ Reaktionen (wie der P-C-Spaltung in Phosphonaten).

Es soll hier versucht werden, die vielen Abhandlungen über nucleophile Substitution am Phosphor sowie über nucleophilen Angriff von Phosphor^[1, 2] durch einen Überblick über Reaktionen, die grundsätzlich als elektrophile Substitutionen aufgefaßt werden können, zu ergänzen. In den meisten Fällen gibt es allerdings noch keinen exakten mechanistischen Beweis.

[*] Dr. S. G. Warren
University Chemical Laboratory, Lensfield Road
Cambridge (England)

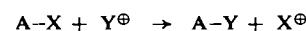
[**] Folgende Bezeichnungen werden verwendet: Se_1 und Se_2 für die mono- und bimolekulare elektrophile Substitution; das nach diesen Symbolen in Klammern stehende Elementsymbol kennzeichnet das Substitutionszentrum, die folgende Ziffer dessen Koordinationszahl. P-3 ist P in X_3P , P-4 ist P in $X_3P=Y$, $P^\ominus-4$ ist P in X_4P^\ominus , P-5 ist P in X_5P , wobei X irgendein Atom oder eine Atomgruppe sein kann und Y normalerweise O, S, Se, NR oder CR_2 ist.

[1] R. F. Hudson: Structure and Mechanism in Organo-Phosphorus Chemistry. Academic Press, London, New York 1965.

[2] A. J. Kirby u. S. G. Warren: The Organic Chemistry of Phosphorus. Elsevier, Amsterdam 1967.

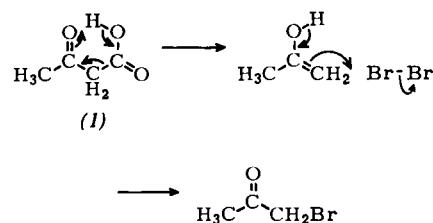
2. Die elektrophile Substitution

Unter elektrophiler Substitution versteht man eine Reaktion, bei der eine an das Zentrum A gebundene Gruppe X ohne die bindenden Elektronen abgelöst wird^[*], ein Elektrophil Y die Elektronen in ein leeres Orbital übernimmt und so die neue Bindung zum Zentrum eingeht.



Ein Beispiel aus der Kohlenstoffchemie ist die Decarboxylierung der Acetessigsäure (1) mit Brom.

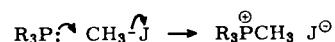
Als Zentrum A fungiert das Methylen-kohlenstoffatom in (1); X ist CO_2 , Y⁺ ist Brom. Die Reaktion verläuft in zwei Schritten über das Enol des Acetons^[4].



In jedem Valenzzustand des Phosphors sind grundsätzlich vier Mechanismen möglich: Se_1 , Se_2 , Addition-Eliminierung und Eliminierung-Addition.

3. $Se(P-3)$ -Reaktionen

Das dreibindige Phosphoratom hat ein einsames Elektronenpaar, das mit Elektrophilen reagieren kann^[5]. Der erste Schritt ist gewöhnlich eine Addition; die Reaktion kann hier bereits beendet sein.



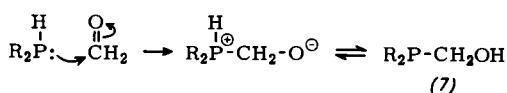
Der Addition kann aber auch eine Erweiterung der Valenzschale des Phosphoratoms zu (2) folgen.

[*] Grob und Schiess [3] bezeichnen X als elektrofuge Gruppe.

[3] C. A. Grob u. P. W. Schiess, Angew. Chem. 79, 1 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 1 (1967).

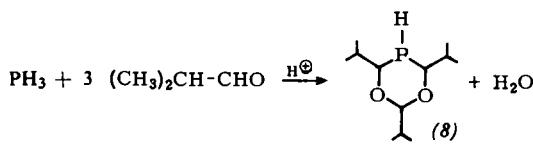
[4] B. R. Brown, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 5, 131 (1951); F. H. Westheimer, Proc. chem. Soc. (London) 1961, 253.

[5] Siehe [1], Kap. 5 und 6; siehe [2], Kap. 3.



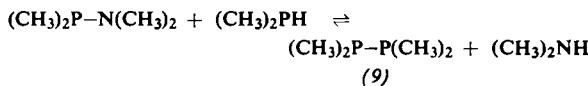
Oft folgen Additionen, wenn Phosphin oder primäre Phosphine verwendet werden, oder Reaktionen mit der Carbonylgruppe, da auch trisubstituierte Phosphine noch nucleophil sind. Gewöhnlich werden dabei cyclische Produkte gebildet [17].

Beispielsweise wird das Perhydro-1,3,5-dioxaphosphorin (8) in einer Ausbeute von 85 % erhalten, wenn gasförmiges Phosphin und flüssiger Isobutyraldehyd gleichzeitig in eine Mischung aus THF und konzentrierter Salzsäure eingeleitet werden [18]. Vermutlich verläuft die Reaktion über Bis(hydroxyalkyl)phosphin, das sich mit einem weiteren Molekül Aldehyd umsetzt.



3.3.1.2. Bildung von P-P-Bindungen

Phosphine greifen auch ein P-3-Atom an, das einen nucleofugen Substituenten, beispielsweise ein Halogenatom, trägt. Dabei entsteht ein Diphosphin (9) [19].



Auf diese Weise wird sogar ein sekundäres Amin verdrängt. Das Gleichgewicht liegt bei Zimmertemperatur zu 89 % auf der rechten Seite; beim Erwärmen kann das Diphosphin (9) schneller erhalten werden (85 % Ausbeute).

3.3.1.3. Andere Reaktionen

Dreibindige P-H-Verbindungen reagieren mit den meisten Elektrophilen, einschließlich der Halogene [20], Epoxide [21], des Kohlendisulfids [22], der Acylhalogenide [23], Isocyanate [24], oxidierenden Agentien [25] und des Schwefels [20].

3.3.2. P-C-Verbindungen

Die Spaltung der P-C-Bindung wird oft als anomal angesehen. Sie ist aber eine zu erwartende Folge des elektrophilen Angriffs auf das Phosphoratom einer P-C-Verbindung, wenn das Kohlenstoffatom elektrofug ist.

[17] Siehe [6], Teil 1, S. 29 ff.

[18] S. A. Buckler u. V. P. Wystrach, J. Amer. chem. Soc. 83, 168 (1961).

[19] A. H. Cowley, Chem. Reviews 65, 617 (1965).

[20] Siehe [6], Teil 1, S. 70.

[21] A. B. Naselew, Diss. Abstr. 24, 1400 (1963).

[22] Siehe [6], Teil 1, S. 72.

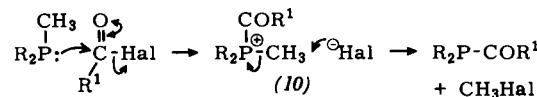
[23] Siehe [6], Teil 1, S. 73.

[24] M. Halmann u. L. Kugel, J. chem. Soc. (London) 1962, 3272.

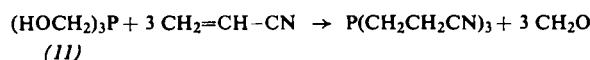
[25] S. A. Buckler, J. org. Chemistry 24, 1460 (1959).

3.3.2.1. sp^3 -Kohlenstoff als austretende Gruppe

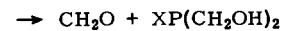
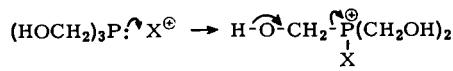
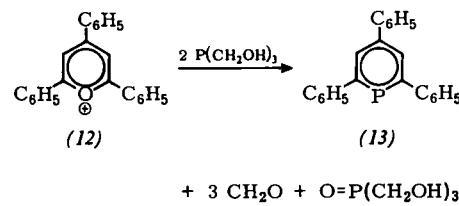
Die Methylgruppe fungiert als elektrofuge austretende Gruppe, wenn ein Methylphosphin von einem Acylhalogenid angegriffen wird. Beim folgenden nucleophilen Angriff des Phosphins auf das Halogenid entsteht eine Phosphoniumverbindung (10). Die Methylgruppe verbindet sich anschließend mit dem im ersten Reaktionsschritt freigesetzten Halogenidion [26].



Sauerstoff als Substituent macht ein sp^3 -Kohlenstoffatom sogar ohne nucleophilen Angriff zur austretenden Gruppe. Hydroxymethylphosphine wie (11) reagieren in saurer Lösung mit einigen Elektrophilen unter Abspaltung von Formaldehyd [27].

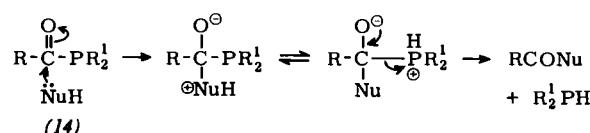


Tris(hydroxymethyl)phosphin wird zur Einführung des Phosphoratoms in elektrophile Moleküle verwendet. Beispielsweise entstehen aus den Pyryliumsalzen (12) unter Abspaltung von drei Molekülen Formaldehyd Phosphabenzole (13) [28, 29]. Dabei wird in mehreren elektrophilen Substitutionen jeweils eine Hydroxymethylgruppe abgespalten.



3.3.2.2. sp^2 -Kohlenstoff als austretende Gruppe

Ein nucleophiler Angriff auf die Carbonylgruppe ist die treibende Kraft bei der Zersetzung von α -Oxophosphinen (14). Sauerstoff-, Stickstoff- und Phosphornucleophile reagieren in gleicher Weise [30]. Zuerst wird das Elektrophil dieser Reaktionen, H^+ , durch nucleophilen Angriff an der Carbonylgruppe erzeugt.



[26] K. Issleib u. E. Priebe, Chem. Ber. 92, 3183 (1959); K. Issleib u. H. O. Fröhlich, Z. Naturforsch. 14b, 349 (1959).

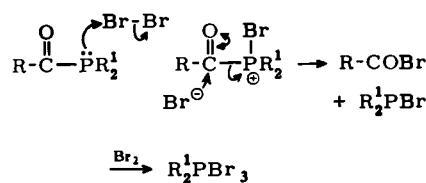
[27] Siehe [6], Teil 1, S. 50 ff.

[28] K. Dimroth u. P. Hoffmann, Angew. Chem. 76, 433, 512 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 384 (1964).

[29] G. Märkl, Angew. Chem. 78, 907 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 846 (1966).

[30] K. Issleib u. O. Löw, Z. anorg. allg. Chem. 346, 241 (1966).

Oxophosphine zersetzen sich aber auch mit Agentien wie Brom, dessen elektrophiler Angriff am Phosphor das Nucleophil für den Angriff an der Carbonylgruppe bildet [30]. In CCl_4 erhält man bei Raumtemperatur in quantitativer Ausbeute R_2^1PBr_3 aus (14).

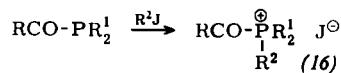
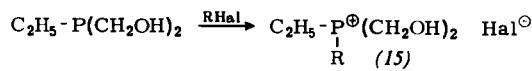


3.3.2.3. Andere Reaktionen mit Elektrophilen

Die Reaktion einer P-3-Verbindung, die einen elektrofugen Substituenten trägt, mit einem Elektrophil führt nicht immer zu einer elektrophilen Substitution. Viele elektrofuge Substituenten sind nucleophil und können sich mit dem elektrophilen Reagens umsetzen. Beispielsweise reagieren Hydroxymethylphosphine mit Säurechloriden am Sauerstoff und nicht am Phosphor [31].

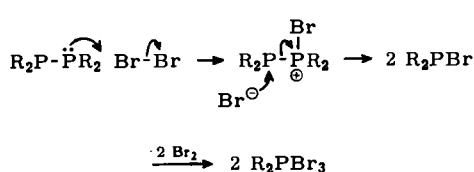


Die austretende Gruppe wird nicht immer abgelöst, auch wenn das Elektrophil das Phosphoratom angreift. So können Hydroxymethyl- (15) [31] und α -Oxoalkyl-phosphoniumsalze (16) [30] durch Alkylierung von Phosphinen dargestellt werden. Man erhitzt Phosphine und Alkyhalogenide kurz zusammen in Aceton unter Rückfluß [30].



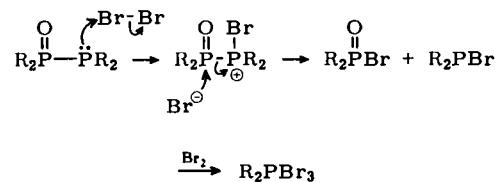
3.3.3. P-P-Verbindungen [19]

Diphosphine und Diphosphinmonoxide werden leicht elektrophil substituiert, weil dem elektrophilen Angriff am einsamen Elektronenpaar des ersten Phosphoratoms ein nucleophiler Angriff am anderen Phosphoratom folgen kann. In CCl_4 werden Diphosphine schon bei Raumtemperatur von Brom quantitativ gespalten [32, 33].

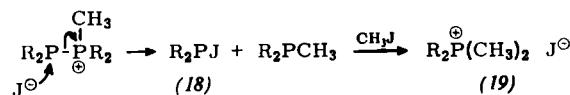
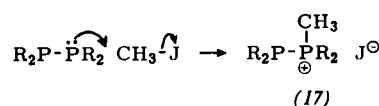


Diphosphinmonoxide werden durch Elektrophile am P-3-Atom und durch Nucleophile am P-4-Atom angegriffen.

- [31] E. I. Grinstein, A. B. Bruker u. L. Z. Soborowskii, *Z. obšč. Chim.* 36, 302 (1966).
 [32] K. Issleib u. W. Seidel, *Chem. Ber.* 92, 2681 (1959).
 [33] W. Kuchen u. H. Buchwald, *Chem. Ber.* 91, 2871 (1958).
 [34] J. McKechnie, D. S. Payne u. W. Sims, *J. chem. Soc. (London)* 1965, 3500.

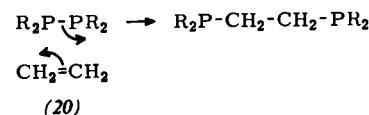


griffen; dabei entsteht z. B. eine äquimolekulare Mischung der Bromide [34]. Die P-P-Bindung kann sogar durch Alkylierung gespalten werden. Tetramethyl- und Tetraäthyldiphosphin geben zwar mit Methyljodid Phosphoniumsalze (17), aber Tetracyclohexyl-diphosphin [32] und andere Diphosphine mit voluminösen [32], aromatischen oder elektronenanziehenden Substituenten [35-37] werden bei der Alkylierung gespalten; es entstehen (18) und (19).

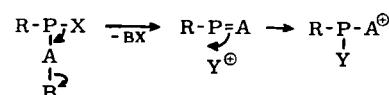


Einige Reaktionen der Diphosphine mit Elektrophilen verlaufen anders. Zwar wird die P-P-Bindung durch Oxidation mit 2 M Salpetersäure schnell gespalten, wobei Phosphinsäuren entstehen, beim Durchleiten von Luft durch eine benzolische Lösung des Diphosphins wird dagegen das Di-oxid gebildet [35].

Manche P-P-Spaltungen sind wahrscheinlich cyclische Prozesse. Die bei der Reaktion von Diphosphin mit Olefinen beobachtete Einschiebung von zwei Kohlenstoffatomen in die P-P-Bindung dürfte sich am besten über (20) beschreiben lassen [38].



3.4. Eliminierung-Addition

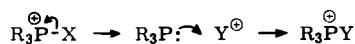


Reaktionen dieser Art gibt es wahrscheinlich nicht, da Zwischenprodukte der Struktur $\text{R}-\text{P}=\text{A}$ offensichtlich lieber mit Nucleophilen als mit Elektrophilen reagieren [39].

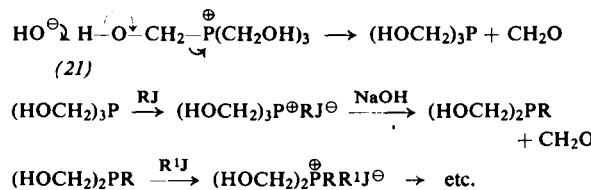
- [35] H. Hoffmann, R. Grünwald u. L. Horner, *Chem. Ber.* 93, 861 (1960).
 [36] W. R. Cullen, *Canad. J. Chem.* 38, 439 (1960).
 [37] K. Issleib u. A. Tzschach, *Chem. Ber.* 92, 1397 (1959).
 [38] A. B. Burg, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2226 (1961).
 [39] G. M. Burch, H. Goldwhite u. R. N. Haszeldine, *J. chem. Soc. (London)* 1964, 572; H. Goldwhite, R. N. Haszeldine u. D. G. Towesell, *ibid.* 1965, 6875.

4. $S_E(P^{\oplus}-4)$ -Reaktionen

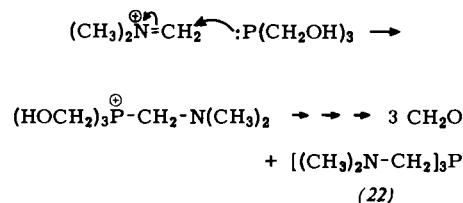
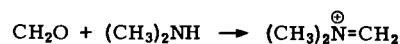
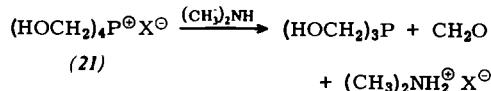
Es wäre überraschend, wenn ein positiv geladenes Atom von einem Elektrophil angegriffen werden würde. Die einzige Reaktion, in der ein positiv geladenes Phosphoratom elektrophil substituiert wird, scheint nach einem $S_E(P^{\oplus}-4)$ -Mechanismus zu verlaufen, bei dem die positive Ladung mit der austretenden Gruppe abgegeben wird, bevor der elektrophile Angriff erfolgt. Es handelt sich um eine Addition-Eliminierung ($S_E(P-3)$) mit den beiden Schritten in umgekehrter Reihenfolge.



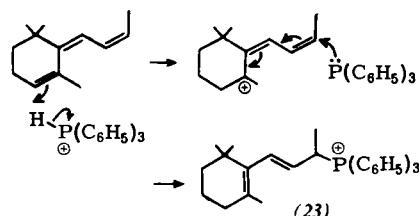
Das einzige wichtige Beispiel ist die Reaktion von Hydroxymethyl-phosphoniumsalzen (21), die mit Basen in Formaldehyd und ein Phosphin zerfallen, das alkyliert wird, bevor es ein weiteres Molekül Formaldehyd verliert. Auf diese Weise können unsymmetrisch substituierte Phosphine synthetisiert werden [40].



Tetrakis(hydroxymethyl)phosphoniumsalze (21) setzen sich mit Dimethylamin zu Tris(dimethylaminomethyl)phosphin (22) um. Diese interessante Variante umfaßt eine Mannich-Reaktion zwischen freigewordenem Formaldehyd, Phosphin und Dimethylamin [41].



Auch Wittig-Reagentien lassen sich nach diesem Mechanismus darstellen. Beispielsweise addieren Olefine Phosphonium-



[40] H. Hellmann u. O. Schuhmacher, Angew. Chem. 72, 211 (1960).

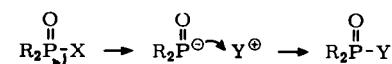
[41] H. Coates u. P. A. T. Hove, DBP 1077214, Brit. Pat. 842593 (beide 1960); Chem. Abstr. 55, 4363 (1961).

salze mit mindestens einem Wasserstoffatom zu Phosphoniumsalzen (23) [42]; anschließende Behandlung mit starken Basen führt zum Wittig-Reagens.

5. $S_E(P-4)$ -Reaktionen

Die formal als $S_E(P-4)$ bezeichneten Reaktionen umfassen beinahe alle Klassen der Elektrophile und austretenden Gruppen. In einigen Fällen wurden mechanistische Untersuchungen vorgenommen, und für wenigstens einen Mechanismus (den Tautomerie-Mechanismus) kennt man jetzt gut bewiesene Beispiele.

5.1. $S_E(P-4)$ -Reaktionen

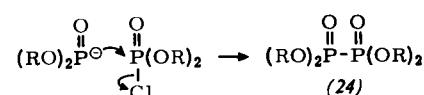


Es sind viele Reaktionen bekannt, in denen Phosphitdiester-Anionen mit Elektrophilen reagieren. Die weniger gut bekannten sekundären Phosphinoxide reagieren vielfach in gleicher Weise. (Die Reaktionen sind vollständig im Houben-Weyl [43] zusammengefaßt.) Auch andere austretende Gruppen als das Proton sind bekannt. Es wird angenommen, daß $S_E(P-4)$ -Reaktionen in starken Basen über ein Anion verlaufen.

5.1.1. Reaktionen von P-H-Verbindungen mit Base und Elektrophil

Dialkyl- und Diarylphosphite bilden mit Alkalimetallen in inerten organischen Lösungsmitteln Anionen $(RO)_2P(O)^{\ominus}$, die sich mit den meisten Elektrophilen umsetzen. Ihre Alkylierungen und Acylierungen sind präparative Standardmethoden [43].

Diese Anionen greifen neben Sauerstoffatomen auch Phosphoratome an, und gewöhnlich wird eine Mischung von Reaktionsprodukten erhalten [44]. Trotzdem ist diese Methode am besten für die Darstellung von Hypophosphaten geeignet, da Ausbeuten bis zu 60% erhalten werden, wenn kalter (0–5 °C) Chlorophosphorsäure-diester zu einer Lösung des Anions in Benzol gegeben wird. Das Hypophosphat (24) wird abdestilliert. Höhere Ausbeuten gewinnt man, wenn das Phosphorsäurehalogenid in Gegenwart des Anions mit einem Reagens wie Sulfurylchlorid erzeugt wird [45].



Phosphit-Anionen sind harte Basen und bevorzugen harte Elektrophile [46], beispielsweise die Carbonyl-

[42] H. Pommer, Angew. Chem. 72, 811 (1960).

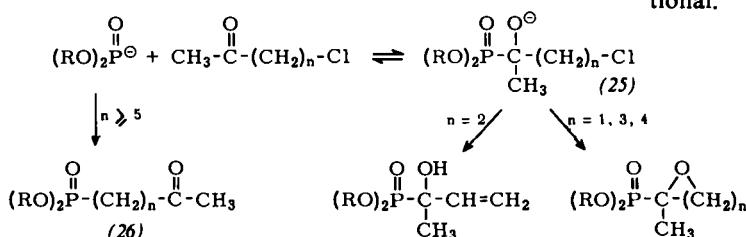
[43] Siehe [6], Teil 2, S. 39 ff.

[44] J. Michalski u. A. Zwierzak, Bull. Acad. polon. Sci., Ser. Sci. chim. 13, 253, 677 (1965); Proc. chem. Soc. (London) 1964, 80.

[45] J. Michalski u. T. Modro, Chem. and Ind. 1960, 1570; Roczniki Chem. (Ann. Soc. chim. Polonorum) 36, 483 (1962).

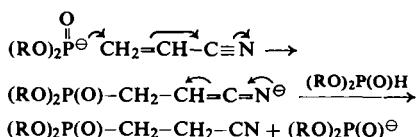
[46] R. G. Pearson u. J. Songstad, J. Amer. chem. Soc. 89, 1827 (1967).

gruppe, gegenüber dem weicheren sp^3 -Kohlenstoffatom. Halogenketone werden deshalb normalerweise zuerst an der Carbonylgruppe angegriffen und das

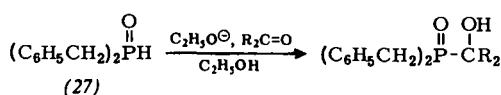


Zwischenprodukt (25) danach durch Abspaltung des Halogenidions stabilisiert. Wenn die Kette genügend lang ist, bildet sich jedoch das thermodynamisch begünstigte Oxophosphonat (26) [47].

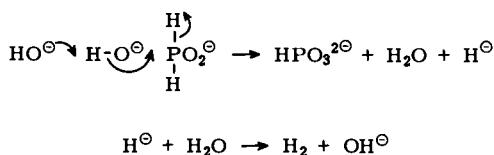
Zur Katalyse der Addition von Dialkylphosphiten an elektrophile Olefine, z. B. Acrylnitril, wird nur eine Spur Base benötigt [48], da das Dialkylphosphit-Anion kontinuierlich regeneriert wird. Im allgemeinen werden die Reaktionen in Alkohol mit einer Spur Alkoxid als Katalysator durchgeführt. Sekundäre Phosphinoxide bilden ebenfalls Anionen, die mit elektrophilen und oxidierenden Agentien reagieren [49]; z. B. liefert $R_2P(O)^\ominus$ mit H_2O_2 bzw. $R^1\text{Hal}$ $R_2PO_2^\ominus$ bzw. $R_2P(O)R^1$.



Phosphinoxide (27) addieren sich unter Basenkatalyse an Aldehyde [49], Ketone [50] und α,β -ungesättigte Ketone [50]. Auch diese Reaktionen werden in Alkohol mit einer Spur Alkoxid durchgeführt.



Sehr harte Basen [46] wie das Hydroxidion in Wasser greifen das Phosphoratom in $H_2PO_2^\ominus$ direkt unter Freisetzung von Hydridionen an [51]. Die Reaktion tritt sogar mit Hypophosphorsäure ein [52], obwohl



[47] G. Sturz, Bull. Soc. chim. France 1964, 2334.

[48] A. N. Pudovik u. B. A. Arbuzov, Ž. obšč. Chim. 21, 282 (1959); Chem. Abstr. 45, 7517 (1951); A. N. Pudovik u. D. Kh. Yarmukhametova, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk 1952, 902; Chem. Abstr. 47, 10468 (1953).

[49] L. Horner, P. Beck u. V. C. Toscano, Chem. Ber. 94, 1317, 1323 (1961).

[50] R. C. Miller, J. S. Bradley u. L. A. Hamilton, J. Amer. chem. Soc. 78, 5299 (1956); R. C. Miller, C. D. Miller, W. Rogers u. L. A. Hamilton, ibid. 79, 425 (1957).

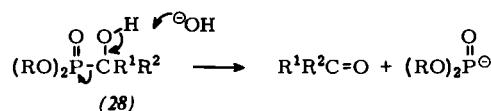
[51] I. G. M. Campbell u. I. D. R. Stevens, Chem. Commun. 1966, 505.

[52] A. Sieverts u. F. Loessner, Z. anorg. allg. Chem. 76, 1 (1912).

kinetische Untersuchungen zeigen, daß eine Katalyse notwendig ist: die Reaktionsgeschwindigkeit ist dem Quadrat der Hydroxidionen-Konzentration proportional.

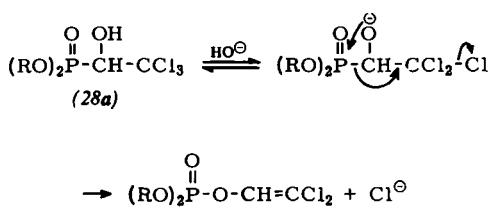
5.1.2. Spaltung der P-C-Bindung

α -Hydroxyphosphonate (28) werden in wässriger Lösung durch starke Basen gespalten; es entstehen eine Carbonylverbindung und ein Phosphit [53, 54]. Das Hydroxidion eliminiert wahrscheinlich ein Proton aus der Hydroxygruppe, darauf bricht die P-C-Bindung unter Abspaltung des Phosphit-anions. Dies ist die der Bildung von α -Hydroxyphosphonaten, die normalerweise in einem nichtwässrigen Lösungsmittel mit einer schwachen Base wie tertiären Aminen oder mit einer Spur einer starken Base ausgeführt wird [55], entgegengesetzte Reaktion.

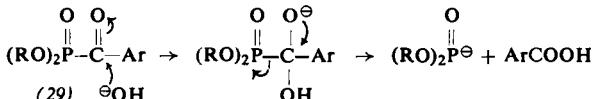


Eine alternative Stelle für den nucleophilen Angriff ist das Phosphoratom. In Nebenreaktionen wird beispielsweise das Kohlenstoffatom als Alkohol [(28), $R=R^1=C_6H_5$, $R^2=H$] [49] oder sogar unter Wasserstoffentwicklung [(28), $R=C_6H_5$, $R^1=R^2=CH_3$] als Keton abgespalten [51].

Wenn das β -Kohlenstoffatom des Phosphonats (28a) einen nucleofugen Substituenten trägt, bildet sich unter Umlagerung und Eliminierung des Nucleofugen als Anion ein Phosphatester [54, 56].



α -Oxophosphonate (29) werden schon durch wässrige Base gespalten, da durch die Addition des Hydroxidions an die Carbonylgruppe eine gute austretende Gruppe erzeugt wird [57].



[53] V. S. Abramov, L. P. Semenova u. L. G. Semenova, Doklady Akad. Nauk SSSR 84, 281 (1952); Chem. Abstr. 47, 3227 (1953).

[54] W. F. Barthel, B. H. Alexander, P. A. Giang u. S. A. Hall, J. Amer. chem. Soc. 77, 2424 (1955).

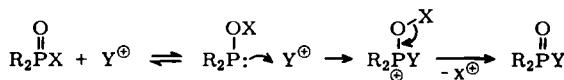
[55] Siehe [6], Teil 1, S. 475.

[56] I. S. Bengelsdorf, J. org. Chemistry 21, 475 (1956).

[57] K. D. Berlin u. H. A. Taylor, J. Amer. chem. Soc. 86, 3862 (1964).

Sehr starke Basen werden für diese Reaktion nicht benötigt. Beispielsweise verwendet man Benzoylphosphonate als benzoylierende Agentien für Nucleophile wie das Thiophenolat^[58]. Dagegen addieren sich ungeladene Nucleophile wie Hydrazin, Hydrogensulfid, Cyanwasserstoff oder Dialkylphosphite an die Carbonylgruppe ohne Spaltung der P-C-Bindung, da hierbei kein Anion entstehen kann^[59].

5.2. Tautomerie-Mechanismus



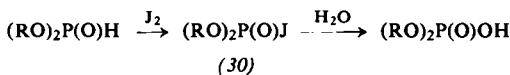
Der Tautomerie-Mechanismus ist besonders begünstigt, wenn $\text{X} = \text{H}$ ist. Wahrscheinlich gilt er für die meisten Reaktionen der Dialkylphosphite und Phosphinoxide, die nicht durch starke Basen katalysiert werden. Die Phosphit-Phosphonat-Tautomerie, die sich im ersten Reaktionsschritt einstellt, liegt fast vollständig auf der linken Seite. Oft ist die Bildung des Phosphit-Tautomeren geschwindigkeitsbestimmend.

5.2.1. Oxidation und Austausch der $\text{P}(\text{O})\text{H}$ -Gruppe^[60]

Die $\text{P}(\text{O})\text{H}$ -Gruppe, beispielsweise der Dialkylphosphite, lässt sich mit oxidierenden Agentien zur $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ -Gruppe oxidieren, außerdem kann der Wasserstoff in $\text{P}(\text{O})\text{H}$ mit D_2O gegen Deuterium ausgetauscht werden.



Dieser Austausch wird sowohl von Säuren als auch von Basen katalysiert^[61, 62]. Der Geschwindigkeitsausdruck hat Terme für die unkatalysierte, basenkatalysierte und sowohl allgemein als auch spezifisch sauer katalysierte Reaktionen. Für die Oxidation, beispielsweise mit Jod, ergibt sich ein identischer Geschwindigkeitsausdruck. Auch die Geschwindigkeitskonstanten beider Reaktionen sind sehr ähnlich^[63, 64] (vgl. Tabelle 1). Die Oxidation mit Jod muß über ein Jodphosphat (30) verlaufen, das schnell zu einem Phosphat-diester hydrolysiert. Die Geschwindigkeit der Reaktion hängt nicht von der Jodkonzentration ab.



[58] A. Takamizawa, Y. Sato u. S. Tanaka, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugakuzasshi) 85, 298 (1965); Chem. Abstr. 63, 9940 (1965).

[59] Siehe [6], Teil 1, S. 511.

[60] D. Samuel, Pure appl. Chem. 8, 449 (1964).

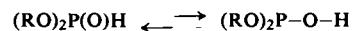
[61] Z. Luz u. B. Silver, J. Amer. chem. Soc. 83, 4518 (1961).

[62] Z. Luz u. B. Silver, J. Amer. chem. Soc. 84, 1095 (1962).

[63] B. Silver u. Z. Luz, J. Amer. chem. Soc. 84, 1091 (1962).

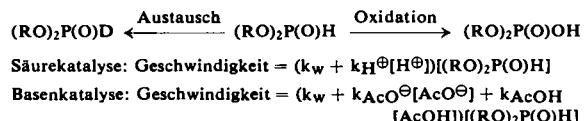
[64] P. Nylen, Z. anorg. allg. Chem. 235, 161 (1938).

Dies lässt vermuten, daß es einen gemeinsamen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die Oxidation und für den Isotopenaustausch gibt: die Phosphit-Phosphonat-Tautomerie.



Der Deuterium-Isotopeneffekt bei der Oxidation stützt diese Annahme. Die Oxidation von $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{D}$ verläuft wesentlich langsamer als die der analogen Wasserstoffsverbindung^[63] (vgl. Tabelle 1).

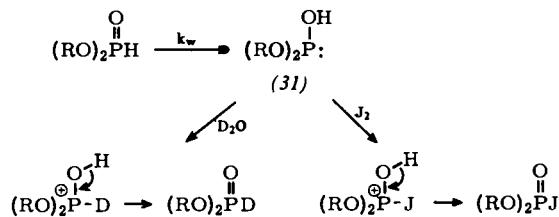
Tabelle 1. Oxidation und Austausch mit Dialkylphosphiten [61–64].



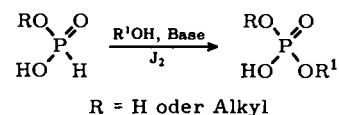
Katalysator	Geschwindigkeitskonstanten [a]	$\text{K}_{\text{H}}/\text{K}_{\text{D}}$ [$(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{D}$]
	Austausch	Oxidation
H^\oplus	$k_{\text{H}^\oplus} = 6 \cdot 10^{-2}$ $k_w = 8 \cdot 10^{-3}$ (23 °C)	$3 \cdot 10^{-2}$ $5 \cdot 10^{-3}$ (20 °C)
AcO^\ominus	$k_{\text{AcO}^\ominus} = 0,52$ (21 °C)	0,32 (20 °C)

[a] $\text{K}_{\text{H}^\oplus}, \text{K}_{\text{AcO}^\ominus}$ in $1 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{mm}^{-1}$; k_w in mm^{-1} .

Die unkatalysierte Reaktion kann deshalb über die Zwischenstufe (31) formuliert werden. Ähnliche Ergebnisse wurden bei



phosphoriger Säure^[65], hypophosphoriger Säure^[66–68], Phenyl-hydrogen-phosphinsäure ($\text{C}_6\text{H}_5\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{OH})$)^[69], Phosphiten^[70] und sekundären Phosphinoxiden^[71] erhalten. Der letzte Schritt der Oxidation von phosphoriger Säure^[72, 73] oder ihrer Monoester^[74] ist der nucleophile Angriff durch Wasser. Bei der Oxidation in Alkohol erhält man in hoher Ausbeute Phosphorsäuremono- oder -diester^[72, 73].



[65] A. D. Mitchell, J. chem. Soc. (London) 1920, 1322; 1921, 1266; 1922, 1624; 1923, 629, 2241.

[66] W. A. Jenkins u. D. M. Yost, J. inorg. nuclear Chem. 11, 297 (1959); J. chem. Physics 20, 538 (1952).

[67] R. L. Carroll u. L. B. Thomas, J. Amer. chem. Soc. 88, 1376 (1966).

[68] J. R. Van Wazer: Phosphorus and its Compounds. Interscience, New York 1950, Bd. 1, S. 359 ff.

[69] J. Reuben, D. Samuel u. B. Silver, J. Amer. chem. Soc. 85, 3093 (1963).

[70] P. Nylen, Svensk. kem. Tidskr. 48, 2 (1936); Chem. Abstr. 30, 3702 (1936).

[71] B. B. Hunt u. B. C. Saunders, J. chem. Soc. (London) 1957, 2413.

[72] A. J. Kirby, Chem. and Ind. 1963, 1877.

[73] N. G. Feschenko u. A. V. Kirsanov, Ž. obšč. Chim. 36, 157 (1966); T. Obata u. T. Mukaiyama, J. org. Chemistry 32, 1063 (1967).

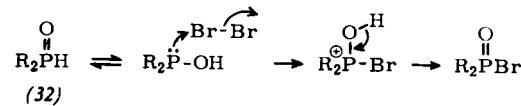
5.2.2. Andere Reaktionen von P(O)H-Verbindungen

5.2.2.1. Dialkylphosphite

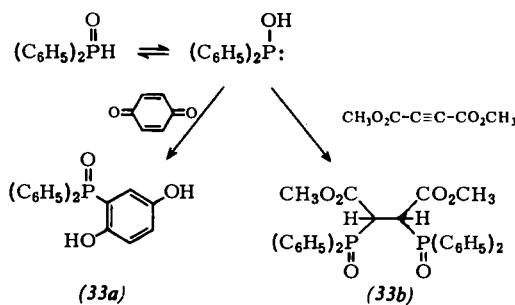
Es sind viele Reaktionen von Dialkylphosphiten mit elektrophilen Reagentien bekannt (siehe^[75]), doch wurden sie quantitativ bisher nicht untersucht.

5.2.2.2. Sekundäre Phosphinoxide^[76]

Dialkyl-^[50, 76] und Diarylphosphinoxide (32)^[71] reagieren mit Halogenen, oxidierenden Agentien wie Salpetersäure, Wasserstoffperoxid^[77] und Schwefel ohne Basenkatalyse. Wahrscheinlich verläuft die Reaktion wie bei den Phosphit-diesteren.

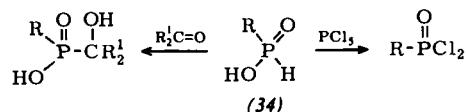


Auch ungesättigte Verbindungen werden addiert: Diphenyl-phosphinoxid beispielsweise gibt mit Chinonen und Acetyldicarbonsäureester 1:1- (*33a*) bzw. 2:1-Addukte (*33b*)⁵¹¹.



5.2.2.3. Hydrogenphosphinate RP(O)(OH)H

Hydrogenphosphinate (34) werden schnell zu Phosphonsäuren oxidiert, reagieren mit halogenierenden Agentien zu Phosphonsäure-dihalogeniden und addieren sich an Carbonylgruppen zu Phosphinsäuren [78, 79]. Phosphorige Säure und Hypophosphorsäure ($R = OH$ bzw. H) verhalten sich ähnlich [80].



5.3. $S_E(P-4)$ -Reaktionen

Basenkatalysierte $S_E(P-4)$ -Reaktionen wurden bei den $S_E(1(P-4))$ -Reaktionen besprochen (Abschnitt 5.1.).

[74] G. M. Blackburn, J. S. Cohen u. Lord Todd, J. chem. Soc. (London) C 1966, 239.

[75] Siehe [6], Teil 2, S. 44 ff.

[76] K. D. Berlin u. G. B. Butler, Chem. Reviews 60, 243 (1960).

[77] *R. H. Williams u. L. A. Hamilton, J. Amer. chem. Soc. 74, 5418 (1952).*

[78] Siehe [6], Teil 1, S. 229, 301 ff.

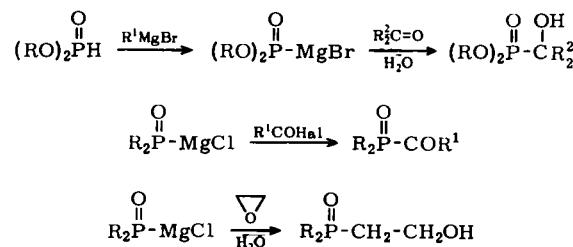
[79] Siehe [6], Teil 1, S. 368 ff.

[80] Siehe [6], Teil 1, S. 360 ff., 448; *M. C. Marie*, Ann. Chim. (8) 3, 335 (1904).

während solche, in denen H^+ als austretende Gruppe fungiert (nicht basenkatalysiert), unter den Tautomerie-Mechanismus eingereiht wurden (Abschnitt 5.2.). Die anderen Reaktionen werden hier behandelt.

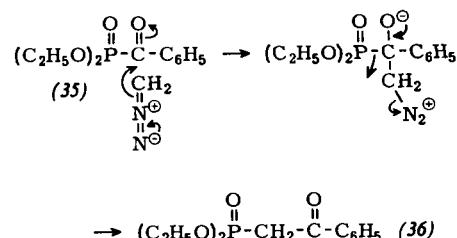
5.3.1. Metallorganische Verbindungen

Das substituierte Metallatom, eine der klassischen elektrofugen austretenden Gruppen in der Kohlenstoffchemie^[81], ist auch in der phosphororganischen Chemie bekannt. Grignard-Reagentien beispielsweise können aus Dialkylphosphiten^[82] und Dialkyl-^[50] oder Diarylphosphinoxiden^[71] dargestellt werden. Sie sind starke Nucleophile und reagieren in guten Ausbeuten mit Ketonen, Acylhalogeniden und Epoxiden zu einer Vielzahl von P-C-Verbindungen.



5.3.2. Phosphor-Wanderungen

Es gibt einige Reaktionen, die ohne die Annahme einer 1,2-Wagner-Meerwein-Wanderung eines Phosphoratoms entlang einer σ -Bindung schwer zu erklären sind. Die Reaktion von Diäthyl-benzoyl-phosphonat (35) mit Diazomethan^[82] ist ein Beispiel hierfür. Im Reaktionsprodukt (36) ist eine Methylengruppe zwischen der Carbonylgruppe und dem Phosphoratom eingeschoben. Eine solche Reaktion ist auch in der Kohlenstoffchemie bekannt und führt dort bei cyclischen Ketonen zu einer Ringerweiterung^[83] und bei acyclischen Ketonen zu einer Umlagerung^[84].



Wenn dieser Mechanismus zutrifft, sollte die $(C_2H_5O)_2P(O)$ -Gruppe besser wandern als die Phenylgruppe. Dies scheint auch bei den α,β -Epoxy-phospho-

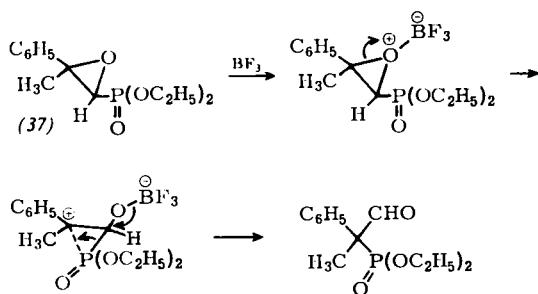
[81] *B. Capon, M. J. Perkins u. C. W. Rees: Organic Reaction Mechanisms*. Interscience, London 1965, S. 81ff; 1966, S. 95 ff.

[82] *B. A. Arbuzov, V. S. Vinogradova, N. A. Polezhaeva u. A. K. Shamsutdinovoa*, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk.

[83] E. Mosettig u. A. Burger, J. Amer. chem. Soc. 52, 3456 (1930).

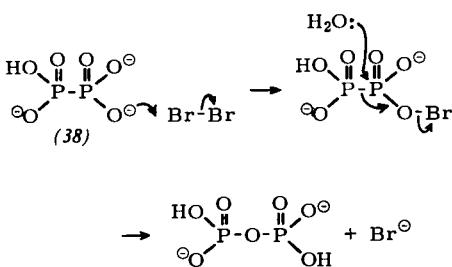
[84] D. W. Adamson u. J. Kenner, J. chem. Soc. (London) 1939, 181.

naten (37) der Fall zu sein, wenn sie erhitzt oder mit BF_3 in Äther behandelt werden^[85].



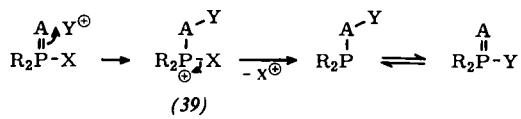
5.3.3. Die Oxidation von Hypophosphorsäure

Bei der Behandlung von Hypophosphorsäure (38) mit Bromwasser bei $\text{pH} = 7$ entsteht in 97% Ausbeute Pyrophosphorsäure^[86]. Das pH/Geschwindigkeitsprofil dieser Reaktion ist glockenförmig: Die beiden



Wendepunkte entsprechen der dritten Dissoziationskonstanten der Hypophosphorsäure und der Reaktion von Brom mit dem Hydroxidion. Demnach reagiert das Trianion der Säure mit Brom. Die sehr hohen Ausbeuten lassen vermuten, daß das Trianion nicht in Phosphat und ein phosphorylierendes Fragment gespalten wird, das das Lösungsmittel phosphorylieren würde. Besser kann die Reaktion mit einer Phosphorwanderung erklärt werden.

5.4. Addition-Eliminierung



Dieser Additions-Eliminierungs-Mechanismus umfaßt dieselben Schritte wie der Tautomerie-Mechanismus, aber in umgekehrter Reihenfolge. Im ersten Schritt greift ein Elektrophil das Sauerstoff- oder Schwefelatom (A) am Phosphor an, die für einen elektrophilen Angriff erwartete Stelle einer P-4-Verbindung. Die entstehende Phosphoniumverbindung (39) kann verschiedenartig weiterreagieren, und nur wenn X eine gute elektrofuge Gruppe ist, wird eine Substitution erfolgen. Der Mechanismus ist besonders begünstigt, wenn X = H ist, da sich die letzte Stufe, das

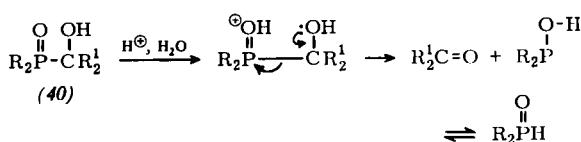
[85] R. H. Churi u. C. E. Griffin, J. Amer. chem. Soc. 88, 1824 (1966).

[86] B. Blaser u. P. Halpern, Z. anorg. allg. Chem. 215, 33 (1933).

Phosphit-Phosphonat-Tautomerengleichgewicht, dann besonders schnell einstellt.

5.4.1. α -Hydroxyphosphonate

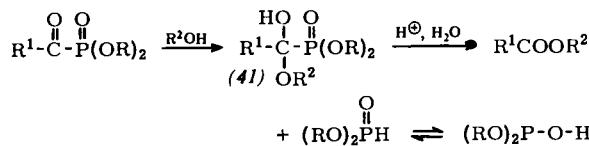
Ein α -Hydroxyphosphonat (40)^[87] (oder -phosphin-oxid^[50]) wird in einer wäßrigen Säurelösung an der P-C-Bindung quantitativ in eine Carbonylverbindung und ein Phosphit gespalten. Die Reaktion kehrt sich bei Abwesenheit von Wasser und durch Basenkatalyse um. Eingeleitet wird die Spaltung wahrscheinlich durch eine Protonierung des Sauerstoffatoms am Phosphor.



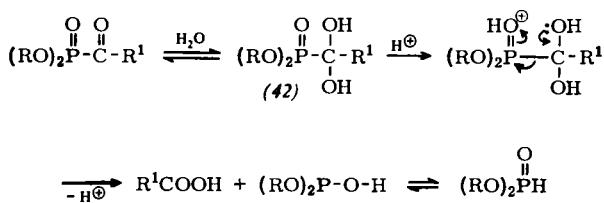
Andere Elektrophile wie Säurechloride oder -anhydride greifen die OH-Gruppe an, ohne die P-C-Bindung zu spalten^[88].

5.4.2. α -Oxophosphonate

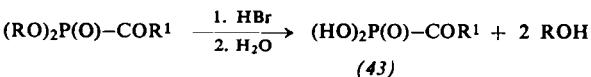
Löst man ein α -Oxophosphonat in einem Alkohol, so kann ein Carbonyl-Addukt (41) isoliert werden. Mit wäßriger Säure zersetzt es sich zu einem Carbonsäureester und einem Phosphit^[89].



Oxophosphonate werden ebenfalls durch wäßrige Säuren, wahrscheinlich nach demselben Mechanismus, hydrolysiert. Halbacetal (41) und Diol (42) sind so lange stabil, bis sie protoniert werden und dabei eine gute austretende Gruppe (Phosphit) entsteht^[57, 90].



Wasserfreie Säuren bewirken nur eine Verseifung zur



reinen Oxophosphonsäure (43) (70–100% Ausb.)^[91].

[87] Siehe [6], Teil 1, S. 385, 523.

[88] Siehe [6], Teil 1, S. 508.

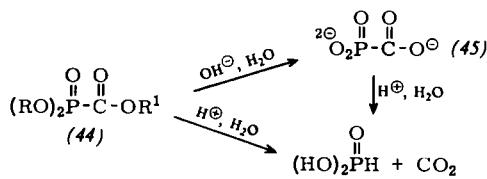
[89] M. I. Kabachnik u. P. A. Rossiyskaya, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk. 1945, 597; Chem. Abstr. 41, 88 (1947).

[90] B. Ackermann, T. A. Jordan, C. R. Eddy u. D. Swern, J. Amer. chem. Soc. 78, 4444 (1956).

[91] V. F. Cooke, W. Gerrard u. W. J. Green, Chem. and Ind. 1953, 351; V. F. Cooke u. W. Gerrard, J. chem. Soc. (London) 1955, 1978.

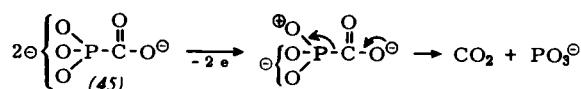
5.4.3. Phosphono-formate

Phosphono-formate (44) hydrolysieren in wäßrigem Alkali schnell; es wird das Trianion (45) der Phosphono-ameisensäure erhalten. In wäßriger saurer Lösung decarboxylieren Ester und Säure zu phosphoriger Säure [92–94].



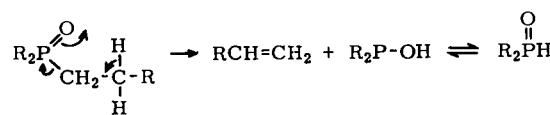
Die Decarboxylierung gelingt auch ohne Katalysator [82, 83]. Mit oxidierenden Agentien reagiert das Trianion unter Abspaltung von CO_2 und Bildung von Phosphat in wäßriger [96] und von Alkylphosphat in alkoholischer Lösung [95].

Bei dieser formal dargestellten Reaktion werden zwei Elektronen aus dem Trianion (45) entfernt, worauf unter CO_2 -Entwicklung ein phosphorylierendes Agens, wahrscheinlich Metaphosphat, gebildet wird [95].



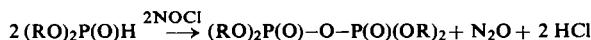
5.4.4. Phosphonate und Phosphinoxide

Die thermische Zersetzung von Alkylphosphonaten und Phosphinoxiden ist nicht säurekatalysiert. Die Eliminierung eines Olefins lässt einen elektrocyclischen Prozeß vermuten, in dem ein Wasserstoffatom vom β -Kohlenstoffatom zum Sauerstoffatom am Phosphor wandert [97].



5.4.5. Phosphite

Die Michalski-Reaktion zwischen einem Dialkylphosphit und Nitrosylchlorid, die in Benzol bis zu 90% Tetraalkyl-pyrophosphat ergibt [98], bot Anlaß zu einigen mechanistischen Spekulationen [99].



Die Reaktion ist gegenüber beiden Reagentien erster Ordnung. ^{18}O -Untersuchungen zeigen, daß das Pyrophosphatsauerstoffatom ausschließlich aus dem Nitrosylchlorid

[92] P. Nylén, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1023 (1924).

[93] A. E. Arbuzov u. A. A. Dunin, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 291 (1927).

[94] P. Nylén, Z. anorg. allg. Chem. 235, 33 (1937).

[95] S. G. Warren u. M. R. Williams, unveröffentlicht.

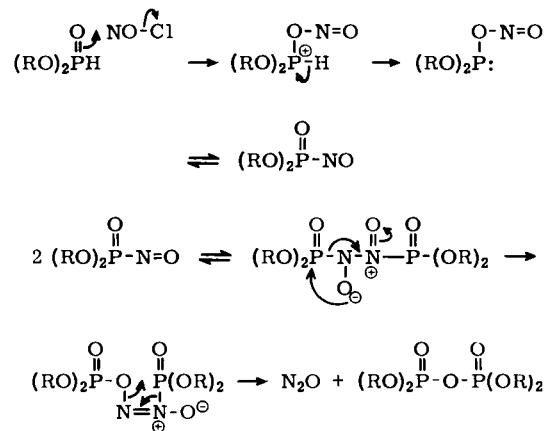
[96] P. Nylén, Z. anorg. allg. Chem. 218, 304 (1934).

[97] W. J. Bailey, M. W. Muir u. F. Marktscheffel, J. org. Chemistry 27, 4404 (1962).

[98] J. Michalski u. A. Zwierzak, Chem. and Ind. 1960, 376; Roczniki Chem. (Ann. Soc. chim. Polonorum) 35, 619 (1961).

[99] D. Samuel u. B. L. Silver, J. chem. Soc. (London) 1963, 3582.

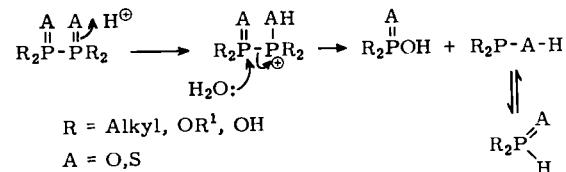
stammt, und daß der Deuterium-Isotopeneffekt bei Verwendung von $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{D}$ vernachlässigt werden kann. Tautomerie- und $\text{S}_{\text{E}2}$ -Mechanismus werden dadurch ausgeschlossen; am wahrscheinlichsten ist ein anfänglicher Angriff auf das Phosphorylsauerstoffatom.



Die Dimerisierung von Nitrosoverbindungen, die cyclische Dreizentren-Umlagerung am Phosphor [53] und die elektrocyclische Vierzentren-Reaktion (ähnlich der Wittig-Reaktion [100]) sind gut gesichert. Andere Beispiele für diesen Mechanismus sind die Oxidation von Dialkylphosphiten und der säurekatalysierte Deuteriumaustausch (Abschnitt 5.2.1).

5.4.6. P–P-Verbindungen

Hypophosphorsäure [101], ihre Ester [44], Diphosphin-dioxide [102] und ihre Thioanalogen [103, 104] werden von Elektrophilen unter Spaltung der P–P-Bindung angegriffen. Die Reaktionen kann man befriedigend mit einem anfänglichen Angriff an Phosphorylsauerstoff oder -schwefel erklären. Dabei bildet sich ein Phosphonium-Zentrum. Es folgt ein nucleophiler Angriff am anderen Phosphoratom. Säuren, Halogene und Sulfurylchlorid reagieren in gleicher Weise.



5.4.7. Elektrophiler Angriff am Phosphorylsauerstoff

Phosphate und Phosphonate werden an der P=O-Gruppe von vielen Reagentien elektrophil angegriffen, ohne daß es zu einer elektrophilen Substitution kommt. So wandelt Phosgen Phosphonat-diester in

[100] Siehe [2], Kap. 6.

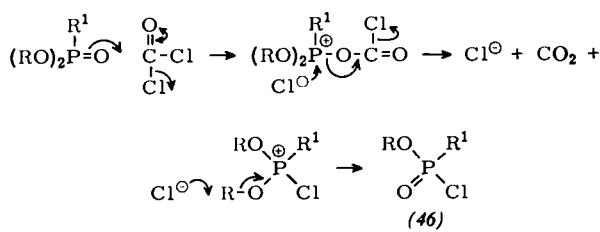
[101] R. G. Van Name u. W. J. Huff, Amer. J. Sci. 45, 91, 103 (1918); A. Rosenheim u. H. Zilg, Z. physik. Chem. Abt. A, 139, 12 (1928).

[102] L. D. Quin u. H. D. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 86, 2090 (1964).

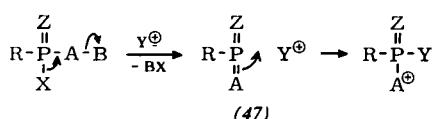
[103] J. Michalski, W. Stec u. A. Zwierzak, Bull. Acad. polon. Sci., Sér. Sci. chim. 13, 680 (1965).

[104] R. Cölln, DBP 1054453 (1959); Chem. Abstr. 55, 6375 (1961); W. Kuchen u. H. Buchwald, Angew. Chem. 71, 162 (1959).

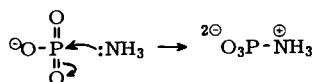
Chlorphosphonsäure-ester (46) um, und zwar durch einen elektrophilen Angriff an der P=O-Gruppe, dem eine nucleophile Substitution am Phosphoratom folgt^[105].



5.5. Eliminierung-Addition

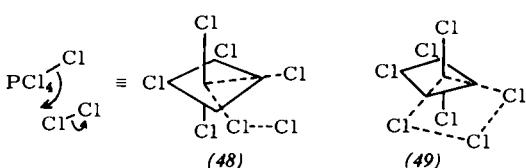


Ein Beispiel für einen solchen Mechanismus wurde noch nicht beschrieben. Er ist auch ziemlich unwahrscheinlich, da Metaphosphat als Beispiel für (47) lieber mit Nucleophilen als mit Elektrophilen reagiert.

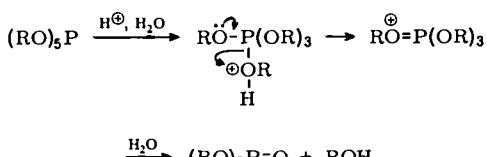


6. $\text{S}_E(\text{P}-5)$

Die einzige $\text{S}_E(\text{P}-5)$ -Reaktion, die bisher beschrieben wurde, ist die Umsetzung von PCl_5 mit radioaktivem Chlor^[106]. Drei Chloratome, wahrscheinlich die äquatorialen Chloratome der trigonalen Bipyramide, werden ersetzt, was einen ionischen Mechanismus ausschließt: Eine mögliche Bildung von PCl_4^+ und PCl_6^- würde zu vier äquivalenten Chloratomen führen. Für die Reaktion wurden die Übergangszustände (48) oder (49) vorgeschlagen.



Die meisten P-5-Verbindungen reagieren mit Elektrophilen unter Änderung der Koordinationszahl^[107].



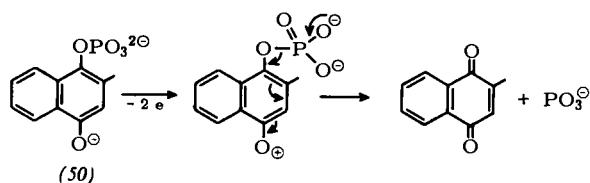
[105] Siehe [2], S. 228.

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

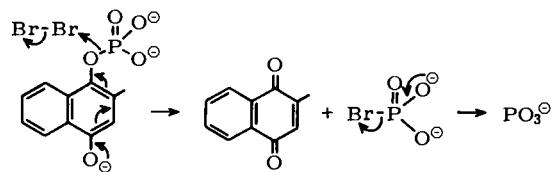
[107] Siehe [2], S. 264.

7. Oxidative Phosphorylierung

Äußerst kompliziert sind die Reaktionen der Atmungskette, in denen anorganisches Phosphat und ADP unter oxidierenden Bedingungen in ATP umgewandelt werden^[108]. Ein chemisches Modell für einen dieser Schritte ist die Oxidation



eines Hydrochinonphosphats (50)^[109]. Gewöhnlich wird eine solche Reaktion als nucleophile Substitution am Phosphor beschrieben^[110], sie kann jedoch auch als $\text{S}_E(\text{P}-4)$ -Reaktion interpretiert werden.



Modelle hierfür sind die Phosphorylierung von Alkoholen durch oxidierende Umsetzung mit phosphoriger Säure^[72] oder dem Phosphonoformiat-trianion^[95]. (Weitere Beispiele siehe^{[111]–[113]}.)

Die oxidative Phosphorylierung muß jedenfalls in zwei Stufen ablaufen: der Inkorporation von anorganischem Phosphat in ein organisches Molekül und der Phosphorylierung von ADP durch diese neue Verbindung. Eine der beiden Stufen muß schließlich eine Oxidation sein. Natürlich können mehrere Schritte zwischen der Inkorporation und der Phosphorylierung liegen.

In der Atmungskette gibt es drei Stellen, an denen die oxidative Phosphorylierung eintritt, wobei an jedem Punkt wahrscheinlich andere Metaboliten beteiligt sind^[114]. Für die analoge photosynthetische Phosphorylierung werden noch mehr Reaktionen benötigt^[115].

Eingegangen am 4. September 1967 [A 649]
Übersetzt von Dr. D. Kuschmitz, Dortmund

[108] H. R. Mahler u. E. H. Cordes: *Biological Chemistry*. Harper and Row, New York 1966, S. 597ff.

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

[110] V. M. Clark, D. W. Hutchinson, A. J. Kirby u. S. G. Warren, Angew. Chem. 76, 704 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 678 (1964).

[111] Th. Wieland u. R. Lambert, Chem. Ber. 89, 2476 (1956); S. Akerfeldt, Acta chem. scand. 14, 1980 (1960); A. L. Nussbaum u. R. Tiberi, J. Amer. chem. Soc. 87, 2513 (1965).

[112] V. M. Clark, D. W. Hutchinson u. D. E. Wilson, Angew. Chem. 77, 259 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 240 (1965).

[113] V. M. Clark, J. W. B. Hersey u. D. W. Hutchinson, Experientia 13, 425 (1966).

[114] A. Asano u. A. F. Brodie, J. biol. Chemistry 240, 4002 (1965); E. C. Slater, Advances in Enzymol. 20, 147 (1958); E. C. Slater in R. S. Harris, I. G. Wool u. J. A. Loraine: *Vitamins and Hormones*. Academic Press, New York 1966, Bd. 24.

[115] F. L. Crane u. M. D. Heminger in R. S. Harris, I. G. Wool u. J. A. Loraine: *Vitamins and Hormones*. Academic Press, New York 1966, Bd. 24, S. 489; H. T. Witt, B. Runberg, P. Schmidt-Munde, V. Siggel, B. Skerra, J. Vater u. J. Weikard, Angew. Chem. 77, 821 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 799 (1965).