

ANGEWANDTE CHEMIE

85. Jahrgang 1973
Heft 3
Seite 99–154

Austausch-Reaktionen von Phosphor(v)-Verbindungen und ihre pentakoordinierten Zwischenstufen^{[1][**]}

Von Dieter Marquarding, Fausto Ramirez, Ivar Ugi und Paul Gillespie^[*]

Die Reaktionen von Phosphor(v)-Verbindungen, in deren Verlauf Übergänge zwischen tetra- und pentakoordinierten Spezies stattfinden, werden in einer kritischen Übersicht unter besonderer Berücksichtigung der stereochemischen Aspekte des Reaktionsmechanismus diskutiert. Die Diskussion schließt die Bildung und den Zerfall der stabilen Oxyphosphorane, die Michaelis-Arbusov-, Perkov- und Wittig-Reaktionen, die wechselseitigen Umwandlungen von Phosphanen und deren Oxiden sowie nucleophile Substitutionen an Phosphonium-Ionen mit ein. Umsetzungen von Phosphorsäureestern und verwandten Verbindungen werden in den Vordergrund gestellt. Die gesamte chemische Argumentation entstammt der Betrachtung derjenigen Faktoren, welche die Stabilität von Phosphoran-Derivaten sowie die Geschwindigkeiten ihrer Bildung, ihres Zerfalls und ihrer Umordnungsprozesse durch Deformation, Knüpfen und Lösen von Bindungen bestimmen. Die einheitliche Behandlung dieses weiten Gebietes wird durch Vorstellungen ermöglicht, die erst zum Teil in einer vorangehenden Publikation^[2] eingeführt wurden. Es wird aufgezeigt, daß eine umfassende mechanistische Interpretation eine Weiterentwicklung der bisherigen Konzeptionen erfordert, und daß einige der früheren Vorstellungen revisionsbedürftig sind.

1. Einführung

Die wechselseitigen Umwandlungen von Phosphor(v)-Verbindungen sind für viele Bereiche der reinen und ange-

wandten organischen und anorganischen Chemie, wie auch der Biochemie, von grundlegender Bedeutung. Dies röhrt zu einem wesentlichen Teil von der Tatsache her, daß gewisse Derivate der Phosphorsäure auf vielerlei Weise für Lebensvorgänge wichtig sind, während andere biochemische Reaktionen inhibieren.

Die umfangreiche Literatur^[3–18] über die mechanistischen Aspekte der Chemie des fünfwertigen Phosphors erweckt

[*] Prof. Dr. I. Ugi und Dr. P. Gillespie
Department of Chemistry
University of Southern California
Los Angeles, Calif. 90007 (USA)

Neue Adresse:
Organisch-chemisches Laboratorium der
Technischen Universität
8 München 2, Arcisstraße 21

Prof. Dr. F. Ramirez
Department of Chemistry
State University of New York
Stony Brook, N. Y. 11790 (USA)

Dr. D. Marquarding
Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der Bayer AG
509 Leverkusen-Bayerwerk

[**] Folgende Abkürzungen werden verwendet:

ADP = Adenosin-diphosphat
AMP = Adenosin-monophosphat
ATP = Adenosin-triphosphat
BE = Bindungsenergie
BPR = Berry-Pseudorotation [2, 38]
RG = Reaktionsgeschwindigkeit
TBP = Trigonale Bipyramide oder trigonal-bipyramidal
TR = Turnstile-Rotation [2, 29, 46]
ÜZ = Übergangszustand

den Eindruck, als wären die grundsätzlichen Probleme bereits gelöst, und nur peripherie Detailfragen bedürften noch der Beantwortung. Im folgenden sei kritisch untersucht, welche der bisher publizierten Schlußfolgerungen durch die verfügbaren experimentellen Befunde gesichert sind, und welche weiteren Aussagen gerechtfertigt erscheinen.

Um eine konsistente Behandlung der mechanistischen Probleme dieses Gebietes zu erreichen, müssen die bis dato gebräuchlichen Vorstellungen erweitert und modifiziert werden. Die Eigenschaften der durchlaufenen pentakoordinierten Zwischenstufen spielen bei der vorliegenden Diskussion eine entscheidende Rolle. Die wechselseitigen Umwandlungen tetra- und pentakoordinierter Phosphorverbindungen werden mittels der Annahme gedeutet, daß Nucleophile die tetrakoordinierten Spezies „apical“ angreifen, d. h., in die Tetraederfläche eintreten, und aus pentakoordinierten Spezies apical austreten, wobei letztere Zwischenstufen in manchen Fällen zuvor permutationellen Umordnungs-Prozessen unterliegen können.

Die Faktoren, welche die Stabilität der jeweils maßgebenden Permutations-Isomeren der pentakoordinierten Zwischenstufen bestimmen und deren Bildung, Umordnung und Zerfall beeinflussen, ergeben sich aus früher entwickelten Vorstellungen^[2].

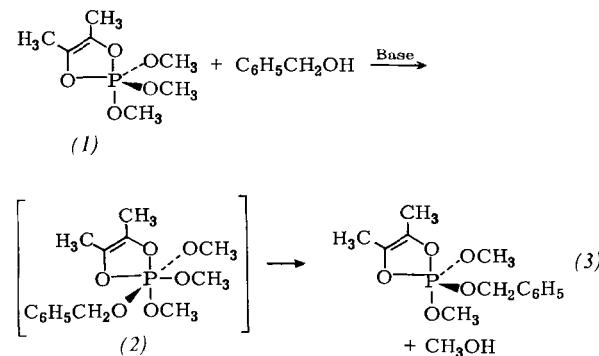
2. Stabile Oxyphosphoran-Derivate

Die Existenzfähigkeit stabiler Oxyphosphorane^[19, 20] stützt die Hypothese, daß metastabile Oxyphosphorane Zwischenstufen vieler Phosphor(v)-Reaktionen sind.

Die isolierbaren Phosphoran-Derivate sind in der Regel imstande, sich durch rasche Bindungsdeformations-Prozesse, d. h. reguläre Permutations-Isomerisierungen, umzuordnen.

Der base-katalysierte Austausch von Alkoxy-Gruppen dieser Verbindungen erfolgt über hexakoordinierte Spezies (s. Reaktion 2.1). Falls ein Alkohol^[21], der einer der Alkoxy-

Reaktion 2.1 [21]



Gruppen des Oxyphosphoran-Derivates entspricht, an derlei Prozessen teilnimmt, so kann eine irreguläre Permutations-Isomerisierung des letzteren stattfinden^[2].

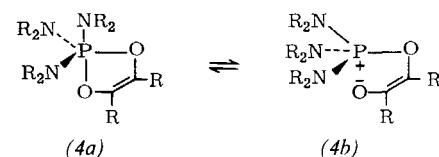
Der Austausch der Alkoxy-Gruppen von (1) geschieht unter Ringerhaltung und wird durch Kollidin katalysiert.

Es ist plausibel anzunehmen, daß sich diese Reaktion durch Anlagerung und Eliminierung von Alkohol via (2) vollzieht, welches entweder einen Übergangszustand oder eine Zwischenstufe darstellt. In diesem Zusammenhang sei an die base-katalysierte Hydrolyse von Halogenoamin-kobalt-Komplexen erinnert. Es wird angegeben^[22], daß sie über die Anlagerung von Wasser an einen trigonal-bipyramidalen pentakoordinierten Kobalt-Komplex verläuft.

Aus experimentellen Beobachtungen^[23–25] geht hervor, daß Phosphorane in Ionen-Paare dissoziieren können, was bisweilen zu irregulären Permutations-Isomerisierungen führt^[26, 27].

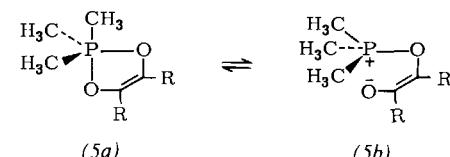
Die Umordnung von Phosphorane über tetrakoordinierte Spezies wird möglich, wenn elektronenspendende Gruppen das Phosphonium-Ion stabilisieren und einer der Phosphoran-Liganden eine gute Austrittsgruppe ist. Das Phosphoran-Derivat (4) kann in zwei kristallinen Formen

Reaktion 2.2 [25a, b]



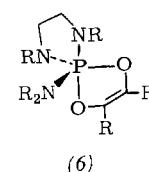
(4a) und (4b) erhalten werden^[25a, b]. In Lösung ergeben beide Isomere nach NMR-Analyse das gleiche mobile Gleichgewichts-System (s. Reaktion 2.2), dessen Lage lösungsmittelabhängig ist. Die ³¹P-chemische Verschiebung ergibt sich aus der von (4a) ($\delta^{31}\text{P} = +40$ ppm, gegen H_3PO_4) und (4b) ($\delta^{31}\text{P} = -40$ ppm, gegen H_3PO_4)^[25a, b].

Reaktion 2.3 [25c, d]



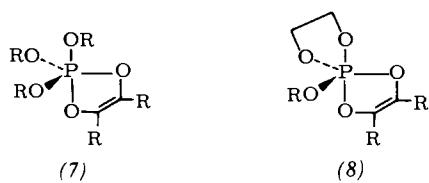
Analoge Gleichgewichte werden auch bei Trialkyl-dioxyphosphoranen, z. B. (5a) \rightleftharpoons (5b), gefunden^[25c, d] (s. Reaktion 2.3).

Spirophosphorane zeigen eine erhöhte relative Stabilität der pentakoordinierten Form; im Falle von (6) läßt sich keine Ionisierung nachweisen^[25a, b] (vgl. mit (4a) \rightleftharpoons (4b)).



Auch elektronegative Liganden^[28] begünstigen Phosphorane gegenüber Phosphonium-Verbindungen; die Penta-

oxyphosphorane (7) und (8) existieren nur in der Phosphoran-Form^[25a,b].



Kürzlich wurden Fälle von säure-katalysierten irregulären Permutations-Isomerisierungen^[2, 29, 30] über tetrakoordinierte Zwischenstufen festgestellt. Die beiden 4-Ring-Oxyphosphorane^[31] (9) und (14) sind Epimere, die sich bezüglich der Konfiguration des TBP-Chiralitätszentrums unterscheiden. Das ^{31}P -NMR-Signal von (9) erscheint bei δ $^{31}\text{P} = +30.3$ ppm, das von (14) bei δ $^{31}\text{P} = +21.0$ ppm. Die wechselseitige Umwandlung von (9) und (14) durch reguläre Umordnungs-Prozesse ist nicht möglich, weil die erforderlichen Sequenzen von BPR- oder TR-Prozessen Spezies von prohibitiv hoher Energie durchlaufen müßten, d. h. Spezies mit diäquatorialem 4-Ring oder mit apicalen P—C-Bindungen^[19d, 31]. (Zum Verständnis der hier und im folgenden verwendeten Abkürzungen sei auf die Fußnote^[**] am Beginn dieses Beitrags verwiesen.)

Die Isomerisierung (9) \rightleftharpoons (14) findet nur in Gegenwart saurer Katalysatoren, wie Hexafluorisopropanol, statt, in ihrer Abwesenheit unterbleibt sie^[29]. Da (9) bzw. (14) rasch unter Bildung von Hexafluorisopropanol hydrolysiert wird, muß Feuchtigkeit ausgeschlossen werden, wenn man die wechselseitige Umwandlung von (9) und (14) vermeiden will. Der im Reaktionsschema 2.4 angegebene

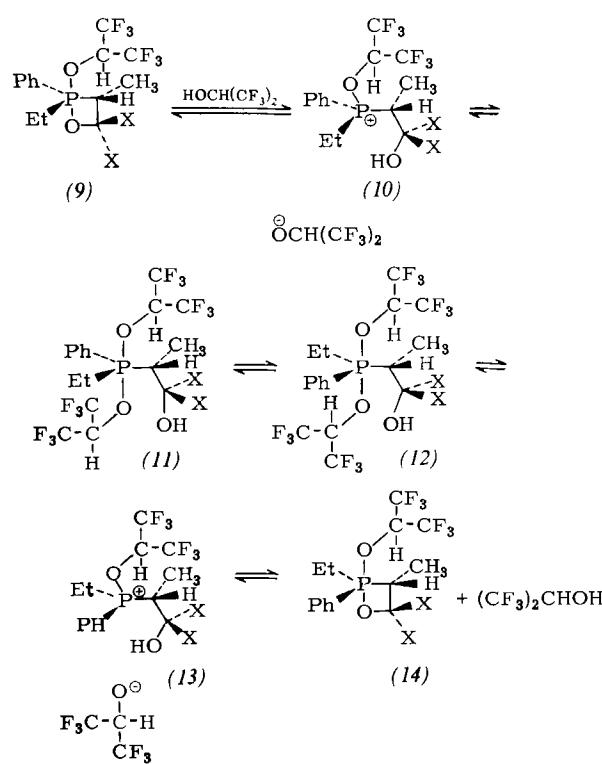
Mechanismus gestattet, die experimentellen Fakten zu interpretieren.

Die Entdeckung dieser Art säure-katalysierter irregulärer Permutations-Isomerisierungen^[29, 30] unterstreicht die Notwendigkeit, die reguläre oder irreguläre Natur eines gegebenen Prozesses sicherzustellen, bevor eine mechanistische Deutung versucht wird. Die publizierten Auswahlregeln^[5, 8c–e] für Phosphatester-Hydrolysen berücksichtigen diesen Aspekt des Problems nicht und sollten einer erneuten Untersuchung unterzogen werden.

Mit die informativsten experimentellen Daten bezüglich der Phosphoran-Derivate entstammen röntgen-kristallographischen Messungen an 4-^[31b,c] und 5-gliedrigen^[32, 33] cyclischen Oxyphosphoranen. Die apicalen Bindungen des TBP-Systems sind länger als die entsprechenden äquatorialen Bindungen. Sowohl 4-Ringe als auch 5-Ringe sind apical-äquatorial am TBP-Molekülgerüst platziert.

In TBP-Oxyphosphoranen findet man erhebliche Kompression des Liganden-Systems: oft liegen sehr geringe Abstände (≈ 2.63 Å) zwischen nichtgebundenen Atomen vor. Dies hat zur Folge, daß 4- und 5-Ringe Oxyphosphorane in erheblichem Maße stabilisieren. Die wechselseitige Abstoßung sperriger Molekülteile von Oxyphosphoranen kann sich stärker auswirken als die durch Bindungswinkel-Deformationen gegebene Ringspannung. Im Gegensatz dazu überwiegt in tetrakoordinierten Systemen der Energiebeitrag der Ringspannung meistens die Abstoßungs-Effekte. Dieses grundlegend unterschiedliche Verhalten tetr- und pentakoordinierter Phosphor(v)-Verbindungen hat wichtige Konsequenzen für die Chemie und Biochemie der Phosphorsäureester. Verglichen mit Verbindungen, deren Phosphoratom nicht Ringglied ist, sind die entsprechenden 5-gliedrigen cyclischen Phosphorsäureester energiereicher, wogegen die cyclischen Oxyphosphorane stabiler sind als ihre acyclischen Analoga. Somit profitiert die Anlagerung von Nucleophilen, wie Hydroxid- oder Alkoxid-Ionen, an Phosphorsäureester in kinetischer und thermodynamischer Hinsicht von der Anwesenheit eines 5-Ringes im Substrat oder der Gegenwart von Gruppen, die im Zuge der Reaktion einen 5-Ring bilden, insbesondere wenn ein solcher Schritt RG-bestimmend ist^[19d]. Dieser Aspekt spielt in der nachfolgenden Diskussion in verschiedener Form eine wichtige Rolle.

Reaktion 2.4

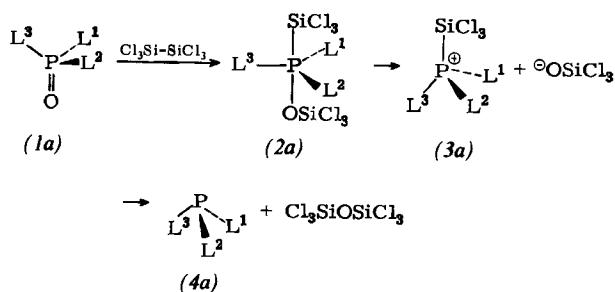


3. Der stereochemische Verlauf der Phosphanoxid-Reduktion und der Austausch-Reaktionen von Phosphonium-Salzen sowie verwandter Umsetzungen

3.1. Acyclische Systeme

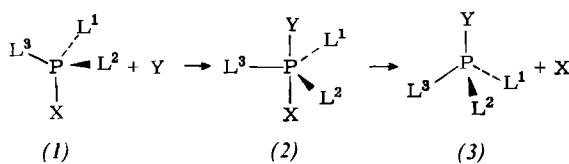
Die Reduktion optisch aktiver acyclischer Phosphanoxide mit Silanen verläuft unter Inversion der Konfiguration am zentralen Phosphoratom^[3, 13] (ausgenommen mit Trichlorsilan^[34]). Reaktion 3.1 ergibt einen plausiblen Mechanismus^[3] dieser Umsetzung wieder. Demzufolge besteht zwischen den Phosphanoxid-Reduktionen und den Austauschreaktionen von Phosphonium-Verbindungen ein enger Zusammenhang.

Reaktion 3.1



Diese Umsetzungen entsprechen dem allgemeinen Reaktionsschema 3.2, dessen wesentliche Züge vor rund 40 Jahren von Ingold et al.^[35a, b] erkannt und erstmals von McEwen et al.^[35c–g] explizit mit einer pentakoordinierten Zwischenstufe des Typs (2) formuliert wurden.

Reaktion 3.2



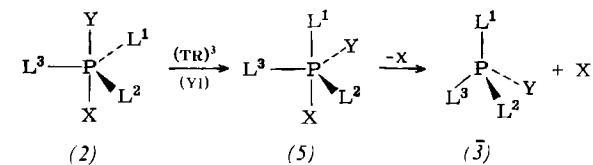
Der stereochemische Ablauf von Reaktion 3.2 trifft immer dann für die Reduktion acyclischer Phosphanoxide^[3] und Phosphinate^[36, 37] und für die Austausch-Reaktionen acyclischer Phosphonium-Ionen^[4, 35] zu, wenn das eintretende Nucleophil das tetraedrische Molekül an derjenigen „Tetraederfläche“ angreift, die gegenüber der Austrittsgruppe X liegt. In diesem Fall erscheint die Austrittsgruppe X in einer apicalen Position der TBP-Zwischenstufe (2). Das TBP-Molekül (2) mit apicalem X ist nach der sogenannten Polaritäts-Regel^[1, 39, 40] bevorzugt – einer semiempirischen Regel, die auf empirischen Daten und theoretischen Überlegungen basiert (s. Abschnitt 4.3). Bei den meisten „normalen“ Reaktionen des betrachteten Typs ist X erheblich stärker elektronegativ^[28] als L^1 , L^2 und L^3 , und der in Reaktion 3.2 angegebene sterische Ablauf wird in der Tat beobachtet. Wenn jedoch L^1 , L^2 und L^3 sich hinsichtlich der Apicophilie (s. Abschnitt 4.3) nicht nennenswert unterscheiden, so kann das zu einem andersartigen stereochemischen Reaktionsablauf führen.

Jeglicher einschränkende Einfluß, der verhindert, daß X in der pentakoordinierten Zwischenstufe eine apicale Stellung einnimmt oder einen der Liganden L^1 , L^2 oder L^3 in eine apicale Position des TBP-Gerüstes zwingt, hat einen von Reaktion 3.2 abweichenden sterischen Reaktionsverlauf zur Folge. Der wichtigste Typ von solchem einschränkenden Einfluß^[2, 19d] führt von 4- und 5-Ringen her. Diese Strukturelemente zwingen einen der ringbildenden Liganden in eine apicale Position der TBP; auf die Folgen hier von wird in Abschnitt 3.2 näher eingegangen. Allgemein greifen Nucleophile die „Flächen“ der Gerüst-Tetraeder an und begeben sich in apicale Positionen der TBP penta-kordinierter Zwischenstufen^[2–5, 41–45]. Falls Phosphor das tetrakoordinierte Zentralatom ist und falls die penta-

koordinierte Spezies eine metastabile Zwischenstufe ist, so besteht der nächste Reaktionsschritt im Zerfall der Zwischenstufe durch Austritt der Gruppe X aus einer apicalen Position des TBP-Gerüstes. Der apicale Austritt von X aus (2) (ohne vorangehende Permutations-Isomerisierung von (2)) ergibt die tetrakoordinierte Spezies (3), die zu (1) heterochiral^[30] ist; hierbei werden die Ein- und Austrittsgruppen als sequentiell äquivalent angesehen (entsprechend kann man (4a) der Reaktion 3.1 als heterochiral zu (1a) ansehen). Dies entspricht einer nucleophilen Substitution mit Walden-Umkehr^[3, 4c, 35c – e.g., 36, 37]. Eine Substitution von X durch Y in (1) wird konfigurationserhaltend oder retentiv genannt, falls (3) als Produkt resultiert, welches zu (1) homochiral^[30] ist.

Die retentive Substitution (1) \rightarrow (3) über die TBP (2) setzt eine Permutations-Isomerisierung von (2) durch einen dreifachen TR- oder (TR)³-Prozeß^[2, 29, 46] voraus oder durch eine Folge von drei einfachen TR- oder BPR-Schritten. Eine einfache TR- oder BPR-Umordnung, oder eine geradzahlige Folge dieser Prozesse, ist mit retentiver Substitution via (2) nicht vereinbar. Einer der (TR)³-Prozesse, durch den Y und ein Ligand L vertauscht werden, ohne daß X und die beiden anderen Liganden verändert werden, wird durch Reaktion 3.3 erläutert. Hier tauschen Y und L^1 die Gerüstplätze, wobei (5) resultiert, aus dem durch Austritt von X die tetrakoordinierte – zu (1) homochirale – Spezies (3) retentiv entsteht.

Reaktion 3.3



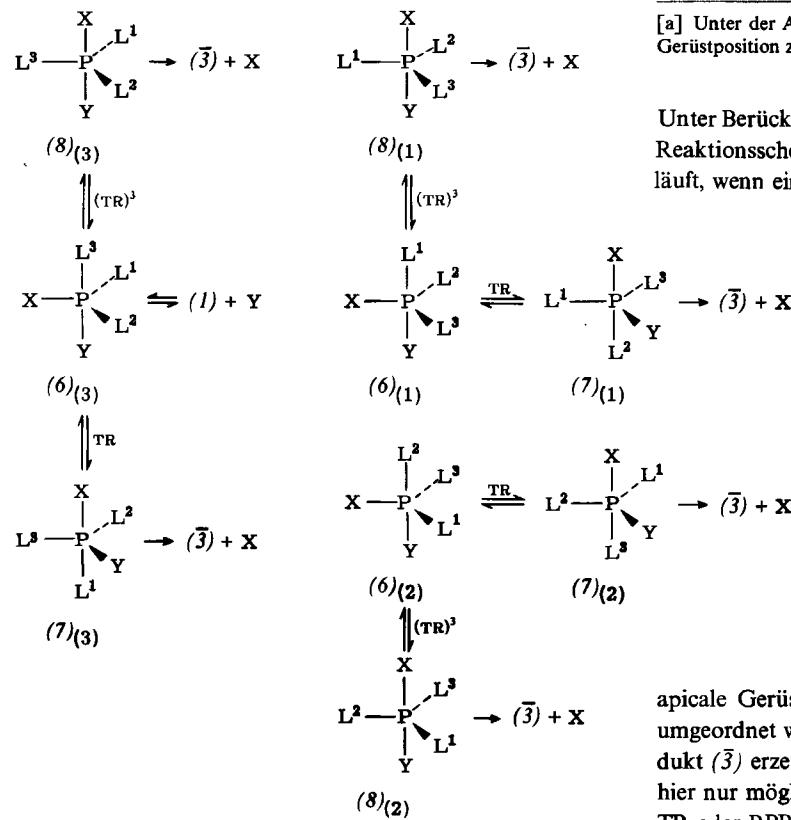
Gewöhnlich ist das Nucleophil Y wie auch die Austrittsgruppe X stärker elektronegativ (oder apicophiler) als L^1 , L^2 oder L^3 . Somit ist TBP (2) (welche ohne Permutations-Isomerisierung Inversion ergibt) gegenüber TBP (5) (die Retention ergeben kann) energetisch bevorzugt. Diese Effekte begünstigen Reaktion 3.2, d. h. Austausch mit Konfigurations-Umkehr, wenn acyclische Systeme vorliegen, in denen X und Y apicophiler sind als L^1 , L^2 und L^3 .

Betrachten wir nun den Fall, in dem X und die Liganden L sich hinsichtlich der Apicophilie nicht nennenswert unterscheiden. Er ist komplizierter, aber aus anderen Gründen, als den in der Literatur^[31] angegebenen. Sind X, L^1 , L^2 und L^3 apicophiliemäßig vergleichbar, hört die Bevorzugung des Angriffs durch Y an der X gegenüberliegenden Seite auf. Der nucleophile Angriff kann nunmehr einen der Liganden L^1 , L^2 oder L^3 in eine apicale Gerüstposition bringen; das Ausmaß der bevorzugten apicalen Placierung eines bestimmten Liganden hängt von der jeweiligen relativen Apicophilie – d. h. Elektronegativität, Fähigkeit mit dem d-Orbital des Phosphors in Wechselwirkung zu treten und Raumfüllung – der Liganden ab (in apicaler Gerüstposition verursachen sperrige Liganden mehr repulsive Wechselwirkung als in äquatorialer). Die TBP-Zwischenstufe kann nun in Umkehrung ihrer Bildung zerfallen, oder

sie kann sich umordnen durch Permutations-Isomerisierungen, welche X in eine apicale Position bringen, aus der X austreten kann (s. Reaktion 3.4).

Die Mechanismen, nach denen reguläre Permutations-Isomerisierungen pentakoordinierter Moleküle mit TBP-Gerüst ablaufen, sind in einer vorangehenden Abhandlung ausführlich diskutiert worden^[2, 29]. An dieser Stelle genügt es, lediglich die Bedingungen aufzuzählen, unter denen es im Zuge des mit TR- und BPR-Prozessen gekoppelten Austausches zu Inversion bzw. Retention kommt, und wann das Nucleophil Y gegenüber X bzw. L¹, L² oder L³ in eine der vier Tetraederflächen eintritt.

Reaktion 3.4



Wenn Y an der Tetraederfläche gegenüber X eintritt, führt das unmittelbar, ohne TR oder BPR zu durchlaufen, oder aber nach einer (TR)²-Umordnung oder einer geradzahligen Folge von einfachen TR- oder BPR-Prozessen zu Substitution mit *Konfigurationsumkehr*^[46]. *Retention* ist nur nach einem (TR)³ oder einer Folge von drei einzelnen TR oder BPR möglich. *Retention* kann nicht durch eine einfache TR- oder BPR-Umordnung der primär gebildeten Zwischenstufe erreicht werden, weil dabei die Austrittsgruppe X in eine äquatoriale Gerüstposition gebracht wird, aus der sie nicht unter Bildung einer tetraedrischen Anordnung austreten kann.

Wenn Y gegenüber L¹, L² oder L³ eintreten kann, ist *Inversion* nur in Kombination mit (TR)² oder einer geraden Anzahl von einfachen TR oder BPR möglich. *Retention* ergibt sich nur nach einem einfachen TR- oder BPR-Prozeß (unter der Annahme, daß Y befähigt ist, sich in eine äquatoriale Position zu begeben) oder über (TR)³ (s. Reaktion 3.4).

Tabelle 1. Sterischer Ablauf der Substitutionsreaktionen tetrakoordinierter Phosphorverbindungen über Oxyphosphoran-Zwischenstufen.

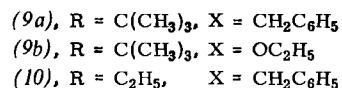
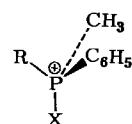
Ort des nucleophilen Angriffs von Y	Permutations-Isomerisierung der TBP-Zwischenstufe	Stereochemisches Ergebnis am P-Zentrum
gegenüber X	keine	Inversion
gegenüber X	eine BPR oder eine TR	keine Reaktion
gegenüber X	zwei BPR oder zwei TR oder eine (TR) ²	Inversion
gegenüber X	drei BPR oder drei TR oder eine (TR) ³	Retention
gegenüber L ¹ , L ² oder L ³	keine	keine Reaktion
gegenüber L ¹ , L ² oder L ³	eine BPR oder eine TR	Retention [a]
gegenüber L ¹ , L ² oder L ³	zwei BPR oder zwei TR oder eine (TR) ²	Inversion
gegenüber L ¹ , L ² oder L ³	drei BPR oder drei TR oder eine (TR) ³	Retention

[a] Unter der Annahme, daß Y befähigt ist, sich in eine äquatoriale Gerüstposition zu begeben.

Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen folgt aus dem Reaktionsschema 3.4, daß die Substitution retentiv verläuft, wenn ein einfacher TR- oder BPR-Prozeß X in eine

apicale Gerüstposition bringen kann, d. h. wenn (6) so umgeordnet wird, daß der apicale Austritt von X das Produkt $(\bar{3})$ erzeugt. Andererseits ist Austausch mit Inversion hier nur möglich, falls solche (TR)² oder Folgen von zwei TR oder BPR stattfinden, die (6) in (2) überführen.

Anhand der skizzierten Vorstellung wird verständlich, daß das Phosphonium-Ion (9a) X gegen OH retentiv austauscht^[47] (s. Reaktion 3.4), während das analoge Ion (9b)^[48] mit einem Alkoxy-Liganden der Substitution mit Inversion (s. Reaktion 3.2) unterliegt^[48-50]. Es ist zu bemerken, daß in (9a) L¹, L², L³ und X von vergleichbarer Elektronegativität (Apicophilie) sind ($\text{X} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), und daß hier Y an der L¹ ($= \text{C}_6\text{H}_5$) gegenüberliegenden Tetraederfläche angreifen kann. In (9b) sind L¹, L² und L³ von erheblich geringerer Apicophilie als X ($= \text{OC}_2\text{H}_5$), und Y muß gegenüber X eintreten.



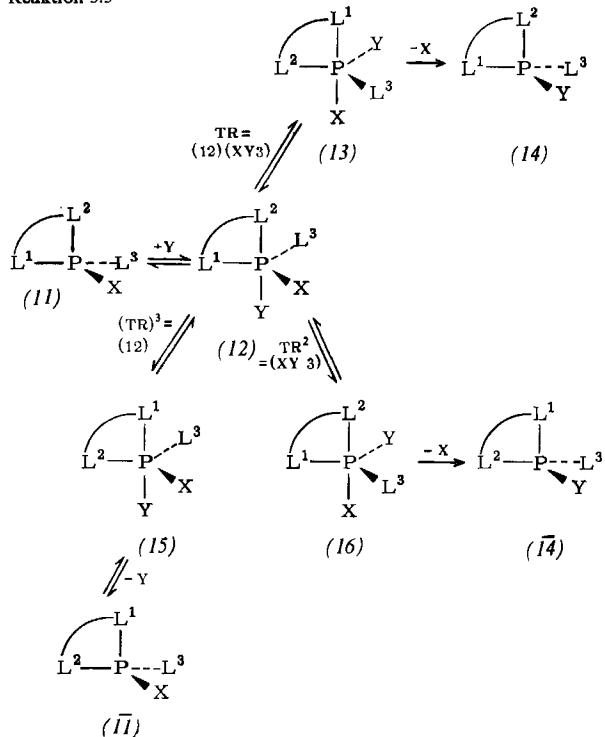
Das Phosphonium-Ion (9a) unterscheidet sich von (10) nur hinsichtlich der Größe eines der Liganden $(CH_3)_3C > C_2H_5$, und doch wird (9a) rententiv^[47] substituiert, während (10) unter Inversion austauscht^[4c, 35c-g]. In beiden Beispielen ist die relative Apicophilie von X, L¹, L² und L³ vergleichbar. Wir nehmen an, daß im tert-Butyl-Fall (9a) der bevorzugte Reaktionsweg einem nucleophilen Angriff gegenüber Phenyl, gefolgt von einer raschen TR oder BPR und dem Austritt des nun apicalen Benzyls (=X) entspricht (s. Reaktion 3.4). Die rasche Umordnung der TBP-Zwischenstufe ist wohl darauf zurückzuführen, daß die TBP-Zwischenstufe mit apicalem Phenyl und äquatorialem tert.-Butyl relativ zur Barriersituation energiereich ist. Wenn sperrige Liganden vorhanden sind, stoßen diese sich in der TBP-Anordnung stark ab^[19d, 32, 33] (s. Abschnitt 4). Im Verlauf des hier erörterten Reaktionsmechanismus braucht die sperrige tert-Butyl-Gruppe nie in die sterisch benachteiligte apicale Gerüstposition zu gehen. Im Äthyl-Fall (10) stellt der bevorzugte Reaktionsweg einen nucleophilen Angriff gegenüber der Benzyl-Gruppe und Austritt der letzteren dar, ohne Umordnung der TBP-Zwischenstufen^[4c, 35c-g] (s. Reaktion 3.2). Hier ist die Barriere für TR- oder BPR-Prozesse, die für Alternativmechanismen erforderlich sind, vergleichsweise höher.

3.2. Cyclische Systeme

Wenn das Phosphoratom von Phosphanoxiden bzw. Phosphonium-Ionen Glied eines kleinen Ringes ist, d. h. eines 4- oder 5-Ringes, so verläuft die Reduktion bzw. nucleophile Substitution in der Regel unter Erhaltung der Konfiguration am reagierenden P-Zentrum^[51-54] (s. auch^[55-57]), im Gegensatz zu den analogen Umsetzungen *acyclischer* Systeme, wo Inversion die Regel ist. Die Begründung für dieses unterschiedliche Verhalten von 4- und 5-gliedrigen *cyclischen* Systemen auf der einen Seite und den *acyclischen* Systemen auf der anderen Seite ergibt sich aus dem TR-Mechanismus^[2, 46]. Sowohl TR- als auch BPR-Prozesse sind akzeptable Permutations-Isomerisierungs-Mechanismen *acyclischer* Phosphorane. Jedoch gestatten nur die einfachen und multiplen TR- und (TR)ⁿ-Prozesse, bei denen der Ring die Rolle des „Paars“ spielt und die restlichen Liganden das „Trio“ darstellen, die experimentellen Daten^[2, 29], die sich auf *cyclische* Phosphorane beziehen, allgemein und konsistent zu interpretieren. Die betrachtete Situation läßt sich wie folgt analysieren^[58]. Aus Spannungsgründen können 4- und 5-Ringe an einem TBP-Molekülgerüst nicht diäquatorial, sondern nur apikal-äquatorial platziert werden, auch wenn dies die Polaritätsregel verletzt. Deshalb muß das Nucleophil Y gegenüber einem der beiden an Phosphor gebundenen Ringglieder angreifen (s. (11) \rightarrow (12) und (11) \rightarrow (15); Reaktion 3.5).

Da nun das Nucleophil Y apikal eintreten und eines der Ringglieder ebenfalls eine apicale Gerüstposition einnehmen muß, kann die austretende Gruppe X in der primären TBP-Zwischenstufe nur äquatorial platziert werden, und die Substitution von X durch Y ist nur nach Umordnen von (12) möglich, weil X nur aus einer apicalen Position austreten kann. Die cyclische TBP-Zwischenstufe (12)

Reaktion 3.5

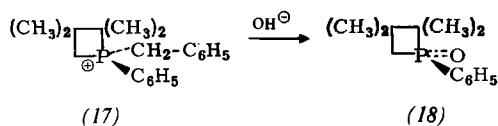


kann durch TR-, (TR)²- oder (TR)³-Prozesse^[46] umgeordnet werden, wobei in der Regel die multiplen TR-Prozesse höhere Energiebarrieren haben als einfache TR. Derjenige TR-Prozeß, bei dem der Ring als Paar fungiert und der die Austrittsgruppe X in eine apicale Stellung bringt, wird durch die Permutation (12) (XY3) repräsentiert; er verwandelt (12) in (13). Der apicale Austritt von X aus (13) ergibt (14), das homochiral zu (11) ist (retentive Substitution).

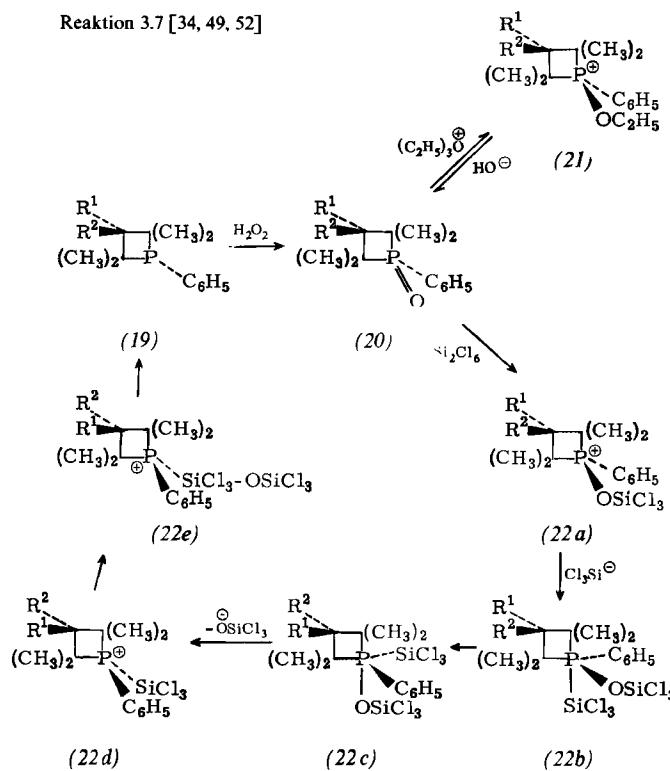
Jener (TR)²-Prozeß, welcher den Ring zum Paar hat und X in eine apicale Position befördert, entspricht der Permutation^[2, 29, 30] (XY3) und führt von (12) nach (16); der Austritt von X aus einer apicalen Position von (16) ergibt (14), den optischen Antipoden von (14), der zu (11) heterochiral ist (Substitution mit Inversion). Da einfache TR für gewöhnlich niedrigere Barrieren haben als (TR)², ist zu erwarten, daß die retentive Substitution gemäß (11) \rightleftharpoons (12) \rightleftharpoons (13) \rightarrow (14) den bevorzugten Substitutions-Mechanismus tetrakoordinierter Phosphor-Verbindungen mit 4- oder 5-Ringen darstellt. Der Einbau des Phosphoratoms in einen 4- oder 5-Ring hat eine weitere bemerkenswerte Konsequenz. Da das Nucleophil nur apical ein- und austreten kann und der Ring bei TR-Prozessen als Paar partizipiert, muß der (TR)³-Prozeß hier im Gegensatz zu den acyclischen Fällen^[2, 29] zu Inversion ohne Substitution führen. Die wechselseitige Umwandlung von Diastereomeren durch Inversion der P-Konfiguration tetrakoordinierter cyclischer Phosphor-Verbindungen ist somit auf die Kombination von apicalem Ein- und Austritt eines Nucleophils Y mit einem (TR)³-Prozeß zurückzuführen, bei dem der Ring als Paar teilnimmt^[2, 29].

Die Reaktionen 3.6 bis 3.9 sind bekannte Beispiele für Phosphonium-Verbindungen und Phosphanoxide mit 4- oder 5-Ringen, deren Austausch-Reaktionen und Reduktion retentiv verlaufen (bei Reaktion 3.7 ist (21) \rightarrow (20) eine Substitution und (20) \rightarrow (22) \rightarrow (19) eine Reduktion).

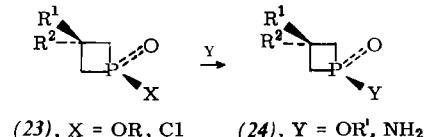
Reaktion 3.6 [51]



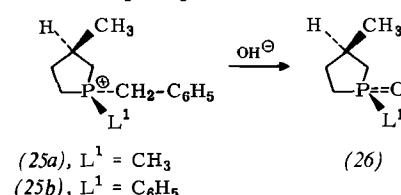
Reaktion 3.7 [34, 49, 52]



Reaktion 3.8 [53]

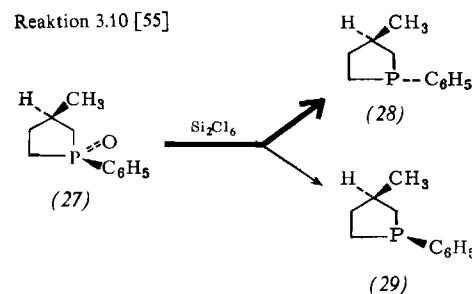


Reaktion 3.9 [54, 57]



Reaktion 3.10 beschreibt einige Experimente, deren Deutung bisher nicht in zufriedenstellender Weise möglich gewesen ist [55]. Die Reduktion von (27) ergibt vorwiegend unter Inversion (28) und nicht unter Retention (29) ($[(28)] \gg [(29)]$).

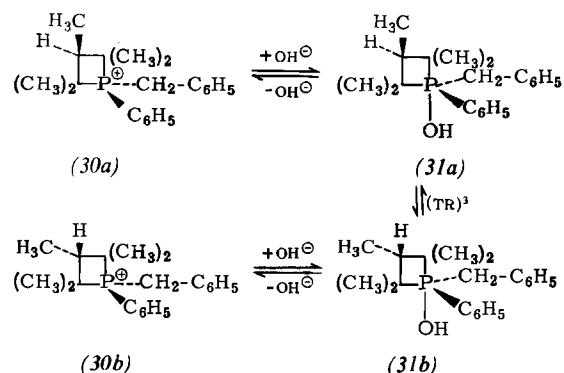
Reaktion 3.10 [55]



Für diese Anomalie gibt es zwei Deutungen. Entweder werden (28) und (29) entsprechend Reaktion 3.5 gebildet, wobei allerdings der $(TR)^2$ -Prozeß eine niedrigere Barriere haben muß als TR, so daß $(12) \rightleftharpoons (16) \rightarrow (14)$ gegenüber $(12) \rightleftharpoons (13) \rightarrow (14)$ bevorzugt ist und Inversion dominiert^[58] oder – als mechanistische Alternative – das homochirale Produkt (29) wird gemäß Reaktion 3.5 nach $(11) \rightleftharpoons (12) \rightleftharpoons (13) \rightarrow (14)$ erzeugt, während das heterochirale Produkt (28) gemäß Reaktion 3.1 nach $(1a) \rightarrow (2a) \rightarrow (3a) \rightarrow (4a)$ entsteht. Diese Interpretation erfordert eine diäquatoriale Placierung des 5-Ringes in der TBP-Zwischenstufe, was mit großer Ringspannung^[2] (ca. 40 kcal/mol) verbunden ist, die allerdings durch die günstige apicale Anordnung des elektronegativen Liganden X ($= OSiCl_3$) in (2a) kompensiert wird (in (12) ist X äquatorial); weiterhin ist der Kohlenstoff ($= L^2$) in (2a) äquatorial, aber apikal in (12). Daher könnte in diesem Fall TBP (2a) gegenüber (12) aufgrund der Polaritätsregel und trotz der Ringspannung bevorzugt sein.

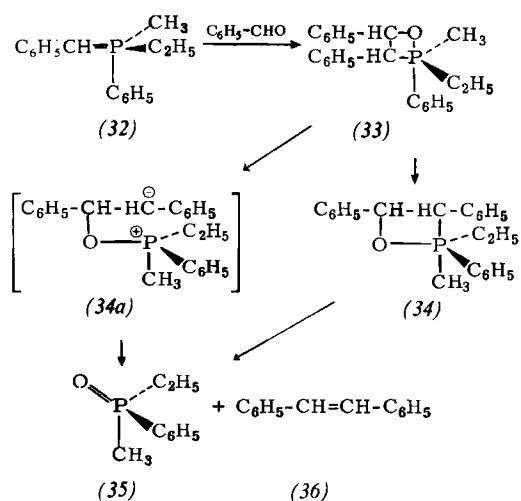
Reaktion 3.11 ist ein Beispiel für Konfigurations-Inversion über eine TBP-Zwischenstufe, die ohne Substitution abläuft. Aufgrund der zuvor entwickelten Vorstellungen er-

Reaktion 3.11 [3, 56]



folgt dieser Vorgang gemäß $(11) \rightarrow (12) \rightarrow (15) \rightarrow (17)$ (Reaktion 3.5), wobei ein $(TR)^3$ mit dem Ring als Paar beteiligt ist. Diese Umordnung bringt die apicophile OH-Gruppe zurück in eine begünstigte apicale Position, $(31a) \rightarrow (31b)$ ^[2].

Reaktion 3.12 [35d, g]

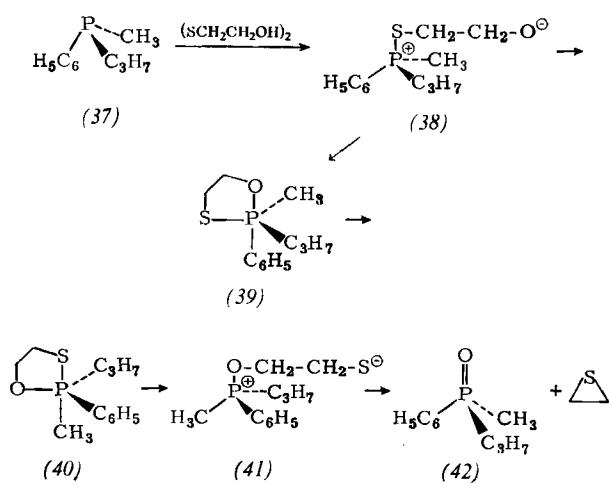


Reaktion 3.12 entspricht einer Interpretation der Tatsache, daß die Wittig-Reaktion bezüglich des Phosphors retentiv verläuft [4c, 30, 35d,f,g].

Die Deutung der Wittig-Reaktion mit TBP-pentakoordinierten Zwischenstufen und apicalem Ein- und Austritt erfordert die Umwandlung des ersten TBP-Adduktes (33) in (34) oder (34a). Es ist vorstellbar, daß der Zerfall von (33) zu (35) und (36) mit der Umordnung (z. B. durch TR) konzertiert verläuft, so daß die C—O- und P—C-Bindungen bereits in der TR-Barrierensituation geschwächt sind. Die Notwendigkeit, daß der 4-Ring das Paar des TR-Prozesses sein muß, zieht den retentiven Reaktionsverlauf nach sich (vgl. [29]).

Der sterische Verlauf der Reaktion 3.13 ist eine offenkundige Folge apicalen Ein- und Austritts in Kombination mit einem TR-Prozeß, bei dem der Ring als Paar fungiert.

Reaktion 3.13 [13b]



In sechsgliedrigen und größeren Ringen treten jene Kräfte nicht auf, denen die kleineren Ringe unterworfen sind, d. h. die größeren Ringe plazieren sich am TBP-Molekülerüst diäquatorial.

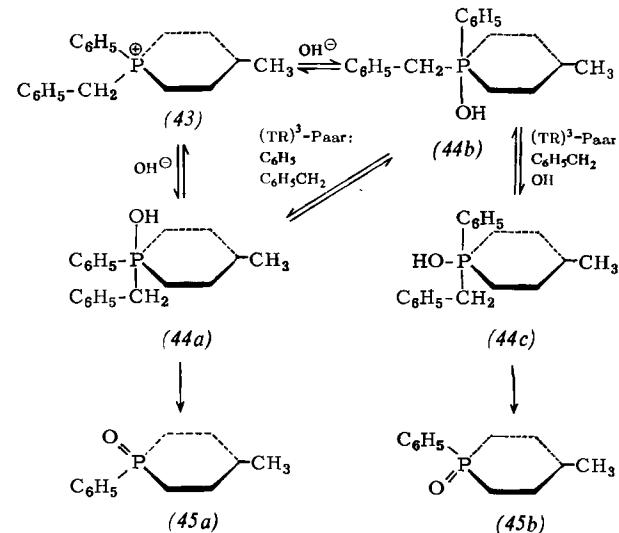
Falls es die relative Apicophilie zuläßt, bevorzugen 6-gliedrige Ringe eine diäquatoriale Anordnung, jedoch können sie auch apical-äquatorial angeordnet sein. Nimmt ein 6-gliedriger Ring die bevorzugte diäquatoriale Anordnung ein, so fungiert er bei TR-Prozessen des Trios. In diesem Falle führen TR- oder (TR)²-Umordnung zu einer apical-äquatorialen Placierung des Ringes, während (TR)³-Prozesse ihn unverändert diäquatorial belassen. Es ist interessant, daß hier ein BPR-Prozeß nur dann möglich ist, wenn ein Glied des diäquatorialen 6-gliedrigen Ringes als Fixpunkt dient und eine apical-äquatoriale Anordnung des Ringes resultiert. Andernfalls würde sich nämlich eine aus Spannungsgründen unmögliche diapicale Placierung des Ringes ergeben.

Spielt ein ursprünglich apical-äquatorialer Ring die Rolle des Paars bei TR-Bewegungen, so belassen ihn TR, (TR)² wie auch (TR)³ apical-äquatorial, wenn auch die mit dem Zentralatom verknüpften Teile des Ringes bei TR und (TR)³ die Plätze wechseln (jedoch nicht bei (TR)²). Nimmt

hingegen der Ring am Trio einer TR- oder (TR)²-Umordnung teil, so kommt es zu einer apical-äquatorialen Placierung mit vertauschten Ring-Termini oder zu einer diäquatorialen Verknüpfung, während (TR)³ die ursprüngliche Anordnung des Ringes nicht verändert.

In 6-gliedrigen cyclischen Systemen – genauso wie in den acyclischen – verlaufen nucleophile Substitutionen normalerweise unter Inversion (s. Reaktion 3.2). Reaktion 3.14 stellt eine Ausnahme dar; es wird eine partielle Retention beobachtet, wenn auch die Inversion überwiegt [57]. Wird hierbei die Erhaltung der bevorzugten diäquatorialen Placierung des Rings angenommen, so ist das Ergebnis durch eine mit (TR)³-Umlagerung der TBP-Zwischenstufe (44) mit dem Ring als Teil des Trios verbundene nucleophile Substitution zu deuten. In Reaktion 3.14 besteht kein nennenswerter Elektronegativitätsunterschied zwischen der Austrittsgruppe X und den Liganden L¹, L² und L³. Unter den TBP-Zwischenstufen ist (44b) mit apicalem Phenyl (=L¹) gegenüber (44a) mit apicalem Benzyl (=X) bevorzugt. Die Retention erfordert jedoch einen (TR)³-Prozeß, (44b) $\xrightarrow{\text{(TR)}^3}$ (44c) $\xrightarrow{\text{(TR)}^3}$ (45b), während die Substitution mit Inversion ohne Permutations-Isomerisierung einer TBP-Zwischenstufe möglich ist, (44a) $\xrightarrow{\text{(TR)}^3}$ (45a).

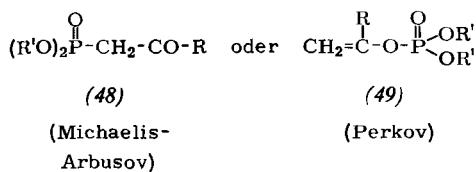
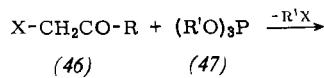
Reaktion 3.14 [57]



3.3. Bemerkungen zur Perkov- und Michaelis-Arbusov-Reaktion

Die Reaktionen von Phosphor(III)-Verbindungen mit α -Halogencarbonyl-Verbindungen (Reaktion 3.15) stellen uns in mechanistischer Hinsicht vor viele reizvolle und widersprüchliche Probleme [59]. Je nach Konstitution der Phosphor(III)-Verbindung, der Art des Halogens X, den α -Substituenten der Carbonyl-Verbindung und dem Typus der funktionellen Gruppe (R = H, Alkyl, Aryl, Alkoxy etc.) erhält man entweder ein Phosphonat (48) (oder eine Phosphonium-Verbindung) mit einer neuen P—C-Bindung oder den thermodynamisch stabileren Enolester (49) mit einer neuen P—O-Bindung oder auch Gemische von beiden, (48) und (49).

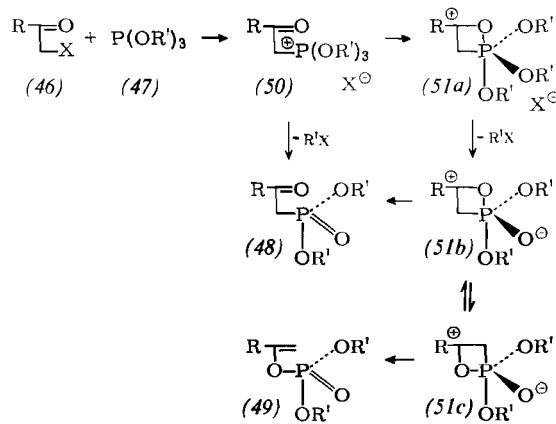
Reaktion 3.15



Es sind mehrere Reaktionsmechanismen vorgeschlagen worden^[59], um die vielfältigen Eigenheiten dieser Reaktionen zu erklären, und man hat erkannt, daß beide Reaktionstypen über eine gemeinsame Zwischenstufe verlaufen können oder auch unabhängig voneinander. Manches spricht für die letztgenannte Hypothese^[59b].

Die in der vorliegenden Abhandlung präsentierten Vorstellungen legen eine weitere plausible Alternative für die Klärung der mechanistischen Probleme nahe, die mit der Perkov- und Michaelis-Arbusov-Reaktion zusammenhängen. Beide Reaktionen können mit der Bildung der Phosphonium-Zwischenstufe (50)^[30, 31, 60] beginnen, die entweder direkt oder über (51a) und (51b) zum Michaelis-Arbusov-Produkt (48) weiterzureagieren vermag oder aber über (51c) das Perkov-Produkt (49) bilden kann (s. Reaktion 3.16).

Reaktion 3.16



Die nachfolgende Formulierung des Curtin-Hammett-Prinzips erscheint uns besonders zweckmäßig: In einem kinetischen System von Folge- und Parallelreaktionen verhält sich jegliche in thermodynamischem Gleichgewicht befindliche Untermenge von Reaktionsteilnehmern wie eine einzige Spezies und kann durch jeden Teilnehmer der jeweiligen Gleichgewichtssysteme repräsentiert werden. Diese Aussage gilt unter der Voraussetzung, daß die betrachteten Parallelreaktionen gleicher kinetischer Ordnung sind und daß die Gleichgewichtssysteme sich im Vergleich zu den anderen Reaktionsschritten rasch einstellen, so daß zu jedem Zeitpunkt der Reaktion das thermodynamische Gleichgewicht gegeben ist. Trifft dies zu, so werden die Mengenverhältnisse der Produkte ausschließlich von den Übergangszuständen der zu diesen Produkten führenden RG-bestimmenden Stufen festgelegt.

Dieses Prinzip beruht darauf, daß thermodynamische Gleichgewichte und RG in gleicher Weise von den Freien Enthalpien der betrachteten Spezies abhängen, d. h., daß in beiden Fällen Funktionen des Typs $\exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$ gelten.

Gl. (3.1) beschreibt die Abhängigkeit des Mengenverhältnisses der Michaelis-Arbusov- und Perkov-Produkte, (48) bzw. (49), von den RG-Konstanten der einzelnen Reaktionsschritte des Reaktionsschemas 3.16.

$$\frac{d[(48)]}{dt} / \frac{d[(49)]}{dt} = k_{(50) \rightarrow (48)} \cdot k_{(50) \rightarrow (51a)}^{-1} \cdot k_{(51c) \rightarrow (49)}^{-1} \quad (3.1)$$

$$\cdot [-k_{(51c) \rightarrow (51b)} + k_{(51b) \rightarrow (51c)}^{-1} (k_{(51b) \rightarrow (48)} + k_{(51c) \rightarrow (49)})]$$

$$\cdot k_{(51b) \rightarrow (48)} \cdot k_{(51b) \rightarrow (51c)}^{-1}$$

$$\cdot k_{(51c) \rightarrow (49)}^{-1} (k_{(51c) \rightarrow (51b)} + k_{(51c) \rightarrow (49)})^{-1}$$

Daraus folgt, daß es ohne zusätzliche Daten, die eine geeignete Vereinfachung der Terme gestatten, nicht möglich ist, für ein gegebenes α -Halogenketon unter ausgewählten Reaktionsbedingungen vorauszusagen, ob die Bildung von (48) oder (49) überwiegen wird.

4. Mechanistische Probleme bei der Phosphorsäureester-Hydrolyse und verwandten Reaktionen

Die Problematik der Phosphorsäureester-Hydrolyse sowie verwandter Umsetzungen läßt sich durch folgende Fragestellungen wiedergeben.

4.1. Sind Oxyphosphorane Zwischenstufen der Hydrolyse von Phosphorsäureestern?

Die vorliegenden^[2, 5, 8, 9, 11, 12, 20, 32, 61] experimentellen Befunde stützen die Annahme, daß Oxyphosphorane als Zwischenstufen der Hydrolyse fünfgliedriger cyclischer Phosphorsäureester und analoger Verbindungen fungieren. Die Konzeption, daß Phosphorane Zwischenstufen der Austauschreaktionen tetrakoordinierter Phosphorverbindungen sind, geht auf McEwen et al.^[35c-g] zurück. Westheimer et al.^[8a] bevorzugten zunächst die Alternativ-Hypothese, daß pentakoordinierte Spezies *Übergangszustände* solcher Umsetzungen seien. Kurz darauf stellten Ramirez et al.^[19a, 11, 20a-d] fest, daß das Zwischenstufen-Postulat von McEwen et al.^[35] für diese Reaktionen zutrifft, und auch Westheimer et al.^[5, 8c-e, g] kamen später zum gleichen Schluß. Im Falle der Trialkylphosphate lag weniger überzeugendes Beweismaterial vor, jedoch spricht die Gesamtheit der experimentellen Beobachtungen dafür, daß Reaktion 4.1 ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus, allgemein zutrifft, wobei T und T' tetrakoordinierte Phosphorsäure-Derivate, TBP ein Oxyphosphoran, und N sowie N' Nucleophile sind.

Reaktion 4.1

$$\text{N} + \text{T} \rightleftharpoons \text{TBP} \rightleftharpoons \text{T}' + \text{N}'$$

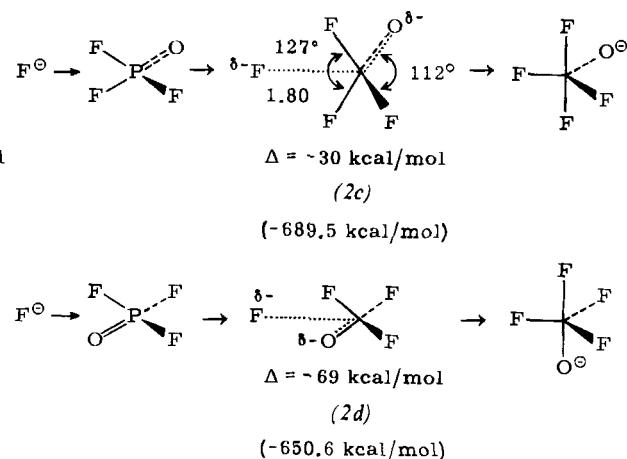
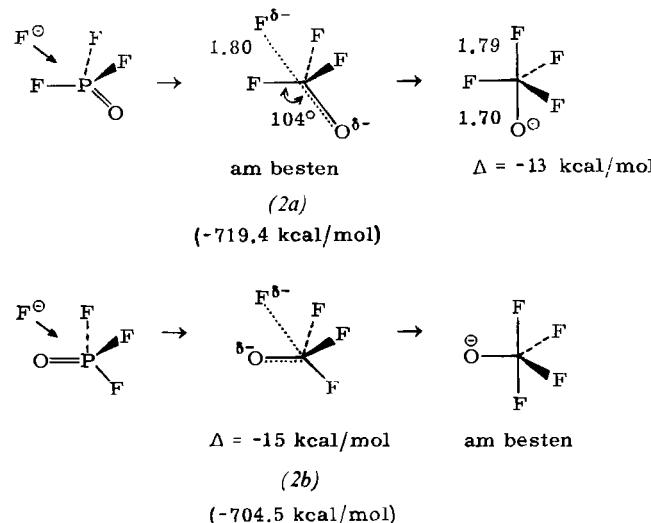
Man weiß nur wenig über die Dynamik dieses Reaktionstyps; es ist zu erwarten, daß von Fall zu Fall große Unterschiede in den relativen RG der Teilprozesse bestehen.

Die auf die tetrakoordinierte Vorstufe bezogene relative Stabilität einer Oxyphosphoran-Zwischenstufe steigt mit der Zahl der P—O-Bindungen und nimmt bei Anhäufung sperriger Gruppen ab. Die bisher isolierten stabilen Oxyphosphorane enthalten mindestens zwei P—O-Bindungen, und in solchen Fällen sind ein oder zwei 4- oder 5-Ringe vorhanden, durch welche die Raumerfüllung des Ligandenatzes reduziert wird. Acyclische Oxyphosphorane sind nur isolierbar, wenn sie vier oder fünf P—O-Bindungen enthalten^[20c,f].

4.2. Verläuft die Bildung und der Zerfall der pentakoordinierten Zwischenstufen nach einem wohldefinierten und allgemein zutreffenden stereochemischen Schema?

Experimentelle Daten weisen darauf hin, daß die Oxyphosphoran-Zwischenstufe aus dem tetrakoordinierten Ausgangsmolekül durch Angriff des Nucleophils an einer der „Tetraederflächen“ hervorgeht, was bezüglich des TBP-Molekül-Gerütes einen apicalen Eintritt bedeutet; die Zersetzung der Oxyphosphoran-Zwischenstufe unter Bildung einer tetrakoordinierten Verbindung geschieht durch Austritt einer apicalen Gruppe (vgl. Abschnitt 3), gemäß

einer der „Tetraederkanten“ nähert, kommt zwei Liganden der tetrakoordinierten Spezies so nahe, daß erhebliche Abstoßung wirksam wird, bevor die eintretende Spezies dem Zentralatom nahe genug ist, um mit diesem so weit in Bindungsbeziehung zu treten, daß solche repulsiven Wechselwirkungen wie auch die Deformation der Tetraederwinkel in Richtung der neuen apicalen Bindungen des angestrebten TBP-Gerütes kompensiert werden können. Die Umkehrung dieses Prozesses ergibt für äquatoriale Austritt gleichermaßen eine hohe Energiebarriere. Für apicale Prozesse sind die Verhältnisse günstiger. Die relativ längeren apicalen Bindungen im TBP-Bindungssystem lassen folgern, daß eine äquatorial eintretende Gruppe sich dem Zentralatom stärker nähern muß, um in bindende Wechselwirkung zu treten, als dies für vergleichbaren apicalen Eintritt der Fall wäre. Es erscheint interessant, einen detaillierten quantitativen Vergleich zwischen den apicalen Mechanismen und ihren Alternativen anhand von Beispielen vorzunehmen. In diesem Zusammenhang haben wir Aktivierungsschwellen der verschiedenen Arten nucleophilen Angriffs von F^- auf POF_3 (1), eines Modellsystems, nach dem CNDO/2-Näherungsverfahren^[43b] (s. auch^[21] und zit. Lit.) berechnet. Es ergibt sich, daß die Barrierensituationen näherungsweise (2a)–(2d) mit den angegebenen Bindungsenergien entsprechen.



dem von Ingold et al.^[35a,b] konzipierten mechanistischen Schema, das von McEwen et al. weiterentwickelt wurde^[35c–g].

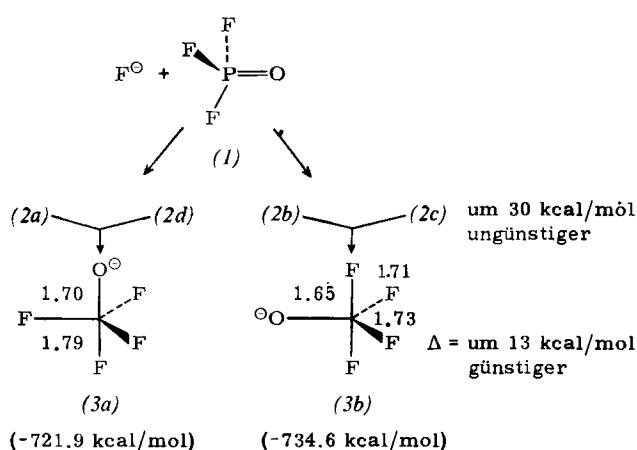
Für den postulierten apicalen Ein- und Austritt können Argumente angeführt werden, die denen für den S_N2 -Mechanismus^[2, 3, 4c, 5, 8, 39–44] ähneln. Zudem ist diese Anschauung in Einklang mit der Tatsache, daß in Phosphoran-Derivaten die apicalen Bindungen schwächer und länger^[30] als vergleichbare äquatoriale Bindungen^[33, 39, 40] sind und geringere Kraftkonstanten^[31b,c] haben.

Westheimer et al.^[5, 8a,b] haben äquatoriale Ein- und Austritt als Alternative zu den apicalen Prozessen in Betracht gezogen, und Cram et al.^[45] bevorzugen für Substitutionen am Schwefel äquatoriale Prozesse. Eine angreifende Spezies, die sich einem Molekül mit tetraedrischem Gerüst an

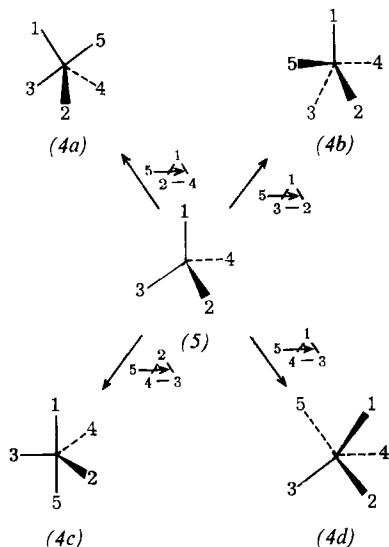
Aus den Modellrechnungen geht hervor, daß der apicale Angriff an der F—F—F-Fläche via (2a) der günstigste Modus der Anlagerung von F^- an POF_3 ist. Im Vergleich zum Angriff an der O—F—F-Fläche via (2b) ist diese Reaktionsweise um 15 kcal/mol begünstigt, vornehmlich weil es beim Eintritt in die O—F—F-Fläche bei (2b) zu starker elektrostatischer Abstoßung kommt, bevor Energie durch bindende Wechselwirkung gewonnen wird. Der äquatoriale Angriff an einer F—F-Kante, (2c), ist um 30 kcal/mol benachteiligt (im Vergleich zu (2a)), und der Eintritt an einer F—O-Kante, (2d), hat eine um 69 kcal/mol höhere Aktivierungsbarriere (relativ zu (2a)).

Wie der Vergleich von (2a) und (2b) lehrt, ist die Bildung der thermodynamisch stabilen TBP-Spezies nicht immer kinetisch begünstigt (vgl. Reaktion 4.2).

Reaktion 4.2



Reaktion 4.3



Durch apicale Anlagerung eines Nucleophils kann ein tetrakoordiniertes Molekül (5) in vier verschiedene Permutations-Isomere (4a)–(4d) einer pentakoordinierten Zwischenstufe umgewandelt werden.

Der Zerfall einer pentakoordinierten Spezies durch Austritt eines apicalen Liganden kann zu zwei verschiedenen Molekülen mit tetraedrischem Gerüst führen, die nicht unbedingt Isomere sein müssen. Bei diesem Zerfall wird der Ligand mit der höheren Austrittsneigung bevorzugt abgegeben [41–43] [4].

[*] Anmerkung bei der Korrektur: Die apicale Eliminierung und Addition (Wiedereintritt des eliminierten apicalen Liganden in eine der vier „Tetraederflächen“ der tetrakoordinierten Zwischenstufe) von Liganden pentakoordinierter Moleküle mit TBP-Gerüst entspricht einem irregulären Umordnungsmechanismus [2], der von einer gegebenen Spezies ausgehend direkt zu sechs anderen (der bei fünf verschiedenen Liganden zwanzig möglichen) Permutations-Isomeren führt. Der apicale Eliminierungs-Additions-Mechanismus (=AEA) ist hinsichtlich des Ergebnisses dem $(TR)^2$ -Mechanismus gleichwertig. Der AEA-Mechanismus ermöglicht die wechselseitige Umwandlung von je zehn Permutations-Isomeren und partitioniert die Menge der zwanzig Isomeren in zwei Äquivalenzklassen, d. h. „spiegelbildliche Ensembles“. Zu jeder Spezies aus einem dieser Ensembles gibt es eine spiegelbildliche im anderen Ensemble. Der AEA- und $(TR)^2$ -Mechanismus werden beide durch den gleichen, aus zwei elementefremden, getrennten Teilen bestehenden, Graphen [2] beschrieben. Die jeweils aus 10 Punkten und 30 Verbindungslien bestehenden Teilgraphen geben 10 Spezies und deren 30 paarweise wechselseitige Umwandlungen wieder.

4.3. Gibt es eine energetisch begünstigte Liganden-Verteilung für Oxyphosphoran-Zwischenstufen?

Quantenchemische Überlegungen, die d-Orbital-Effekte berücksichtigen, gestatten es, den Liganden-satz einer pentakoordinierten Phosphorverbindung in apicophile und apicophobe Liganden^[2] zu unterteilen. Oft entsprechen die apicophilen Liganden den elektronegativeren^[28] im Sinne der Polaritätsregel in ihrer ursprünglichen Form^[39, 40]. Bindungsenergie-Daten (BE) pentakoordinierter Phosphorverbindungen, die nach dem CNDO/2-Verfahren berechnet wurden, lassen jedoch erkennen, daß man unter Verwendung nur einer Liganden-Eigenschaft, z. B. der Elektronegativität, bestenfalls bei Isomeren-Paaren zu einer groben Abschätzung der relativen Stabilitäten von permutationsisomeren Phosphoran-Derivaten gelangen kann^[2, 29]. Wenn mehr als zwei Permutations-Isomere im Spiel sind, ist eine verlässliche Abschätzung ihrer relativen Stabilitäten anhand der Polaritätsregel oft nicht möglich.

4.4. Ist die apical-äquatoriale Anordnung von 5-Ringen in der pentakoordinierten Zwischenstufe der Hydrolyse cyclischer Phosphorsäureester bevorzugt?

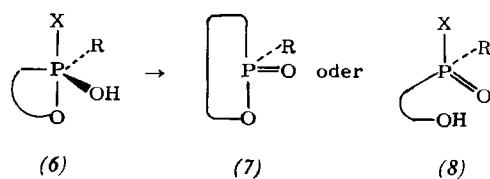
Westheimer et al.^[8a] zogen eine pentakoordinierte Spezies mit einem TBP-Gerüst und apical-äquatorial placiertem 5-Ring als eine unter sechs Alternativen für den „aktivierten Komplex“ der Hydrolyse von Äthylen-hydrogenphosphat in Betracht, und sie gingen dazu über, die Austauschreaktionen des letztgenannten Verbindungstyps durch pentakoordinierte Zwischenstufen mit apical-äquatorialen 5-Ringen zu deuten^[8c], nachdem durch röntgenkristallographische Untersuchungen cyclischer Oxyphosphorane Derivate mit 5-Ring die apical-äquatoriale Verknüpfung des Ringes am TBP-Gerüst nachgewiesen worden war^[32, 33]. Ähnliches findet man für cyclische Oxyphosphorane mit 4-gliedrigen Ringen^[31b, c]. Eine TBP mit einem apical-äquatorialen Winkel von ca. 90° im 4-Ring ist eindeutig weniger gespannt als eine TBP mit einem diäquatorialen Winkel von ca. 120° im 4-Ring^[2, 29]. Analoge Argumente gelten für 5-Ringe, wie sich anhand von CNDO/2-Rechnungen an geeigneten Modellen zeigen lässt^[2, 29]. Die Gesamtspannung ergibt sich als Summe der Beiträge aller Winkeldeformationen an Ringgliedern sowie der konformationellen Beiträge^[62]. Ähnliche Überlegungen legen nahe, daß 6-gliedrige Ringe sich an TBP-Gerüsten bevorzugt diäquatorial anordnen. Eine gründliche experimentelle und theoretische Studie 6-gliedriger cyclischer Oxyphosphorane ist indessen noch vonnöten, um die Allgemeingültigkeit dieser Aussage nachzuweisen.

4.5. Bleiben Ringe bei der Zersetzung cyclischer Oxyphosphorane vorzugsweise erhalten oder werden sie gespalten?

Es gibt keine allgemeingültige Antwort auf diese Frage. Das Schicksal des Ringes hängt von der chemischen Konstitution des Oxyphosphoran-Derivates und den Reaktionsbedingungen ab und variiert so von Fall zu Fall. Es liegt umfangreiches experimentelles Material über die

säure- und base-katalysierte Hydrolyse cyclischer Phosphorsäure- und Phosphonsäureester in wasserhaltigen Medien vor; diese Daten sind ausführlich diskutiert worden^[5, 6, 8, 10, 12]. Alle Bemühungen haben jedoch bisher noch kein allgemeines und konsistentes Bild vom Verhalten dieser Systeme ergeben. Wertvolle zusätzliche Information resultiert aus dem Studium der Hydrolyse cyclischer Phosphorsäureester^[9a, 61c, d, h] und isolierbarer cyclischer Oxyphosphorane^[9, 20a, b, d, 61a - d, f] mit geringen Anteilen Wasser in aprotischen Lösungsmitteln (s. Abschnitt 6 und 7). Dort verläuft der Übergang vom 5-gliedrigen cyclischen Oxyphosphoran in das tetrakoordinierte Phosphorsäure-Derivat unter Erhaltung des Ringes^[9, 20a, d, 61a - d, f], vgl. (6) → (7) in Reaktion 4.4. Bisweilen wird diese 5-Ring-Erhaltungstendenz beim Abnehmen der Koordinationszahl durch rasche Sekundär-Reaktionen der primären Produkte verschleiert; d. h., der zunächst gebildete Phosphorsäureester wird nachträglich in eine offenkettige Verbindung (8) umgewandelt.

Reaktion 4.4



Der Grund für die Erhaltung 5-gliedriger Ringe beim Zerfall der Oxyphosphoran-Zwischenstufen mag darin zu suchen sein, daß die Reaktion stark exotherm ist, und der ÜZ somit (laut Hammond-Postulat) dem Ausgangszustand ähnlich ist. Die reagierende Spezies ist hier ein cyclisches Oxyphosphoran und derjenige ÜZ, der zur Ringerhaltung führt, sollte gegenüber einem zur Ringöffnung führenden ÜZ energetisch bevorzugt sein.

4.6. Was geschieht mit dem Phosphoryl-Sauerstoff ($P=O$) bei der Umwandlung des tetrakoordinierten Phosphats in ein Oxyphosphoran-Derivat?

Der Phosphoryl-Sauerstoff von Phosphorsäure-Derivaten kann beim Übergang zu Oxyphosphoran-Derivaten zu einem apicalen oder äquatorialen Liganden werden. Je nach Verfügbarkeit von Protonen im Reaktionsmedium entsteht aus dem Phosphoryl-Sauerstoff eine Hydroxy-Gruppe oder ein anionischer Oxo-Ligand. Die berechneten BE-Daten der Mono- und Dianionen geeigneter Oxyphosphoran-Modelle^[2, 29] zeigen eindeutig, daß O²⁻-Liganden eine ausgeprägte Tendenz haben, äquatoriale TBP-Gerüststellen zu besetzen, wie auch schon früher aufgrund der Polaritätsregel (s. Abschnitt 4.3) angenommen worden war^[12]. Die äquatorialen OH-Gruppen von Polyhydroxyphosphoranen sind um viele Größenordnungen acider als entsprechende apicale OH-Gruppen. So ist zu erwarten, daß Oxyphosphoran-Derivate aus tetra-koordinierten Phosphorverbindungen nach zwei verschiedenen Mechanismen gebildet werden.

Mechanismus 4.6.1.

In einem Reaktionsmedium relativ hoher Protonenaktivität und falls das Substrat keinen einschränkenden Einflüssen unterliegt, welche bei Anlagerung eines Nucleophils einen bestimmten Liganden in eine apicale Position zwingen^[63], geht der Phosphoryl-Sauerstoff des Phosphorsäure-Derivats in eine apicale Hydroxy-Gruppe der entstehenden TBP-Spezies über, denn bei diesem Prozeß sind alle daran partizipierenden Teile des entsprechenden Oxyphosphorans kollinear (d. h. das eintreffende Nucleophil, das P- und das Phosphoryl-O-Atom). Auch ist eine Hydroxy-Gruppe apicophiler als eine Alkoxy-Gruppe.

Mechanismus 4.6.2

In einem Reaktionsmedium geringer Protonenaktivität und/oder bei Vorliegen besonderer struktureller Verhältnisse (z. B. bei Vorhandensein eines 5-Ringes) im tetra-koordinierten Substrat, wird aus dem Phosphoryl-Sauerstoff beim Übergang in die TBP-Oxyphosphoran-Zwi-schenstufen ein äquatorialer O^{\ominus} -Ligand.

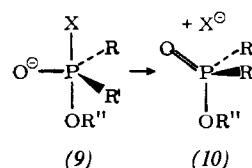
4.7. Wodurch wird der Übergang eines pentakoordinierten Oxyphosphorans in eine tetrakoordinierte Phosphorverbindung gefördert?

Alle Bedingungen, die den Austritt eines apicalen Liganden aus einem TBP-Oxyphosphoran *ohne Ladungstrennung* ermöglichen, erleichtern dessen Zerfall sowohl in Lösungsmitteln, die eine elektrische Ladung auf einem gelösten Molekül stabilisieren, als auch in Medien, wo dies nicht nennenswert geschieht.

4.7.1. Die üblichen Medien, die elektrisch geladene Spezies stabilisieren, sind protonische Lösungsmittel unterschiedlicher Polarität, wie z. B. Wasser und Alkohole. In protonischen Lösungsmitteln beobachtet man drei Situationen:

1. Bei Protonenmangel, z. B. im Falle von Reaktion 4.5, wird die negative Ladung des äquatorialen O^\ominus -Liganden der TBP dem austretenden Liganden X mitgegeben, (9) \rightarrow (10).

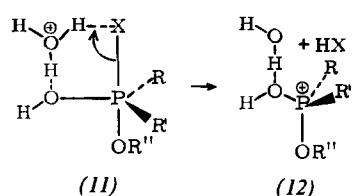
Reaktion 4.5



2. Sind Protonen reichlich verfügbar, wie bei Reaktion 4.6, so wird ein Oxonium-Proton des Mediums auf das zerfallende Oxyphosphoran übertragen, d.h. vom Sauerstoff wird positive Ladung auf den Phosphor übertragen, (11) \rightarrow (12).

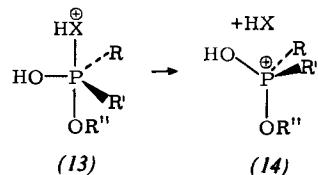
3. Sind Protonen reichlich vorhanden und hat der austretende Ligand X des Oxyphosphorans eine hohe Proton-Basizität, so findet Reaktion 4.7 statt. Hier wird die posi-

Reaktion 4.6



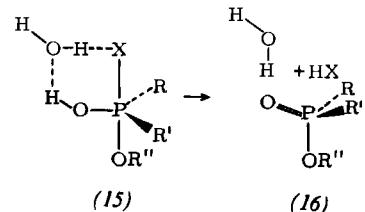
tive Ladung vom Liganden X auf den Phosphor übertragen, (13) \rightarrow (14).

Reaktion 4.7



4.7.2. Aprotische Lösungsmittel niedriger Polarität sind typisch für Reaktionsmedien, die elektrisch geladene Spezies nicht zu stabilisieren vermögen. In diesen Medien ergeben geringe Zusätze von Wasser Wasserstoffbrücken-Addukte der Oxyphosphorane mit einem oder mehreren Molekülen H_2O , beispielsweise (15) in Reaktion 4.8. Protonen-Verschiebungen, die eine Ladungstrennung bei Zerfall verhindern, können in solchen Addukten stattfinden, (15) \rightarrow (16).

Reaktion 4.8



Bei den Reaktionen 4.5 bis 4.8 entsteht der Phosphorylsauerstoff des Produktes aus äquatorialen O^\ominus - oder HO -Liganden, wobei die als Nucleophil eingetretene Hydroxy-Gruppe in allen Fällen eine apicale Position des TBP-Oxyphosphorans einnehmen kann.

4.8. Erfahren die Oxyphosphoran-Zwischenstufen Permutations-Isomerisierungen, und falls ja, nach welchem Mechanismus?

Um die in den Abschnitten 4.1 bis 4.7 entwickelten Vorstellungen allgemein anwenden zu können, ist es notwendig, die Konzeption der Permutations-Isomerisierung von TBP-Oxyphosphoran-Zwischenstufen einzuführen. Hierbei muß zwischen regulären und irregulären Isomerisierungen^[2, 29] unterschieden werden.

Die regulären Prozesse laufen ab, ohne daß Bindungen gelöst und geknüpft werden, unter Erhaltung aller Nachbarschaftsverhältnisse, die durch das Bindungssystem ge-

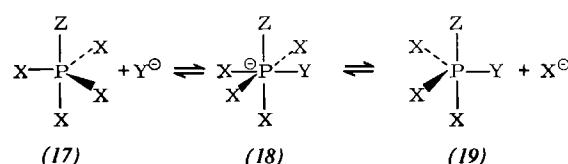
geben sind, und unter Beibehaltung der Koordinationszahlen. Reguläre Prozesse sind nur möglich, wenn das Molekülgerüst flexibel ist. Die regulären Umordnungs-Prozesse von Molekülen mit monozentrischem Gerüst, wie z. B. der pentakoordinierten Phosphorane, entsprechen weitgehend den wechselseitigen konformationellen Umwandlungen der Moleküle mit polyzentrischen Gerüsten, wie z. B. der Äthan-Derivate; die Unterschiede beruhen auf der unterschiedlichen Gerüstflexibilität^[2, 29].

Im Gegensatz zu den regulären Prozessen laufen die irregulären unter Lösen und Knüpfen von kovalenten Bindungen ab, und zwar über Zwischenstufen, die sich von den Vorstufen und Produkten hinsichtlich der Koordinationszahlen unterscheiden^[21, 23 – 27, 29a]. Die regulären Permutations-Isomerisierungen isolierbarer Phosphoran-Derivate und postulierter Phosphoran-Zwischenstufen sind in letzter Zeit Gegenstand intensiver Studien und reger Diskussionen gewesen^[2, 3, 5, 26, 27, 29 – 31, 38, 45, 64 – 68]. Von allen vorstellbaren mechanistischen Alternativen, die durch die Unterklassen der Permutations-Gruppe S_5 gegeben sind^[2, 29], entsprechen nur zwei (bzw. vier^[2, 29]) physikalisch plausiblen Umordnungsprozessen eines pentakoordinierten Moleküls mit einem TBP-Gerüst, nämlich die *Berry-Pseudorotation* (BPR)^[38] sowie die *einfachen und multiplen Turnstile-Rotationen* (TR)^[2, 29]. In manchen Fällen bietet der TR-Mechanismus die einzige Möglichkeit der Deutung experimenteller Beobachtungen^[2, 29]. Cycliche Phosphoran-Derivate, deren Zentralatom Glied eines 4- oder 5-Ringes ist, nehmen nur an solchen TR-Prozessen teil, bei denen der Ring als Paar fungiert.

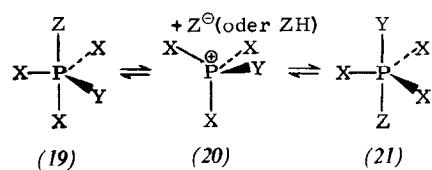
Die irregulären Umordnungsprozesse von Phosphoran-Derivaten verlaufen über tetra- oder hexakoordinierte Spezies. Wenn die Umordnungsprozesse von Phosphoran-Derivaten der NMR-Beobachtung zugänglich sind, so ist es in günstigen Fällen möglich, experimentell zwischen regulären und irregulären Vorgängen zu unterscheiden. Falls z. B. zwischen einem Liganden und dem Zentralatom eine Spin-Spin-Wechselwirkung besteht, dann wird diese Wechselwirkung durch reguläre Prozesse nicht aufgehoben, wohl aber durch irreguläre Prozesse, es sei denn, diese verlaufen außerordentlich rasch.

Die Möglichkeit irregulärer Isomerisierungen von Oxyphosphoran-Zwischenstufen der Hydrolyse von Phosphorsäureestern und verwandten Reaktionen sollte nicht vernachlässigt werden. Es gibt viele experimentelle Befunde, die nur unter Annahme irregulärer Isomerisierungen von Zwischenstufen (s. Abschnitt 2.3) verständlich sind. Base-Katalyse begünstigt irreguläre Prozesse über Spezies höherer Koordinationszahl (s. Reaktion 4.9), während für thermische und säure-katalysierte Reaktionen irreguläre Prozesse über Zwischenstufen niedrigerer Koordinationszahl wahrscheinlicher sind (s. Reaktion 4.10).

Reaktion 4.9



Reaktion 4.10



Es liegt nahe anzunehmen, daß unter bestimmten Bedingungen die Oxyphosphoran-Zwischenstufen der Phosphorsäureester-Hydrolyse Hydroxid-Ionen anlagern können unter Bildung hexakoordinierter Zwischenstufen (oder Übergangszustände). Falls hexakoordinierte Spezies tatsächlich eine Rolle spielen (s. Abschnitt 2), dann werden die für die Hydrolyse cyclischer Phosphorsäureester aufgestellten Auswahlregeln^[5, 8c-d] zum Teil gegenstandslos. Die kinetische Analyse der Hydrolyse von Phosphorsäureestern in Abschnitt 5 zeigt die zusätzlichen mechanistischen Komplikationen, die sich durch die mögliche Teilnahme hexakoordinierter Spezies ergeben. Selbst wenn man diese Spezies vernachlässigt, sind die kinetischen Systeme recht kompliziert, und es läßt sich zeigen, daß kinetische Daten allein nicht ausreichen, um die vorgeschlagenen Auswahlregeln^[5, 8c-d] zu rechtfertigen und um die Schwierigkeiten zu beheben, die sich aus der Anwendung des Prinzips der mikroskopischen Reversibilität ergeben^[3, 5]. Indes, es soll betont werden, daß einige Teile der Auswahlregeln, insbesondere der apicale Ein- und Austritt und der Effekt der Liganden-Polarität (Apicophilie) durchaus sinnvoll und auch in die hier entwickelten Vorstellungen aufgenommen worden sind.

4.9. Wie verändern Metall-Ionen das Verhalten tetra- und pentakoordinierter Phosphorsäure-Derivate?

Die biochemisch relevanten Phosphorsäure-Derivate liegen unter physiologischen Bedingungen weitgehend als Anionen vor. Diese haben nur geringe Neigung, sich mit Nucleophilen umzusetzen, teils aufgrund des verringerten elektrophilen Charakters, teils weil in Polyphosphaten die Austrittsbereitschaft von Phosphat-Gruppen als Anionen durch die negative Ladung im Vergleich zu den undissoziierten Verbindungen stark erniedrigt ist. Es ist seit langem bekannt, daß Metall-Ionen, wie z. B. Mg^{2+} , die Reaktivität dieser Phosphorsäure-Derivate nachhaltig beeinflussen, indem sie negative Ladungen kompensieren und so die Neigung fördern, mit Nucleophilen zu reagieren^[7, 29d, 69, 70]. Man nimmt an^[7d, h], daß die wesentliche Funktion des Magnesium-Ions bei der Beschleunigung von Polyphosphat-Reaktionen in der „Neutralisierung“ negativer Ladungen besteht (s. Abschnitt 8.4). Diese Auffassung wird jedoch nicht allen Beobachtungen gerecht; beispielsweise erhöhen Mg^{2+} und Ca^{2+} die Hydrolysegeschwindigkeit von ATP^[71] bei $pH = 8.5-8.8$ nur geringfügig.

Die Reihenfolge der Stabilitäten der 1:1-Komplexe von Metall-Ionen und Phosphat-Liganden^[72] wie AMP, ADP und ATP ist: $Ba^{2+} \approx Sr^{2+} \approx Ca^{2+} \approx Mg^{2+} < Mn^{2+} \approx Fe^{2+} \approx Co^{2+} \approx Ni^{2+} \approx Cu^{2+} \approx Zn^{2+}$. Diese Ordnung ist unab-

hängig von der Art des Phosphorsäure-Derivates^[72], wie aus Stabilitätsvergleichen von HPO_4^{2-} - und $HP_3O_10^{4-}$ -Komplexen hervorgeht. Auch der Nukleosid-Anteil von Nukleotiden beeinflußt die relative Stabilität der M^{2+} -Addukte nur wenig^[72]. Allgemein sind die sauerstoffhaltigen Donorliganden – im Gegensatz zu ihren Stickstoff- und Schwefel-Analoga – gegenüber den Metall-Ionen in bezug auf die Komplex-Stabilität nicht sonderlich selektiv^[72].

Bei der Diskussion der Rolle, die Metall-Ionen in der Phosphorsäure- und Diphosphorsäure-Chemie spielen, ist es erforderlich, die Bildung von Oxyphosphoran-Zwischenstufen und den Einfluß der Polarität des Lösungsmittels auf die Wechselwirkung von Metall-Ionen mit tetra- und pentakoordinierten Phosphorverbindungen zu berücksichtigen. Es ist beispielsweise vorstellbar, daß die Anlagerung eines Metall-Ions an ein Oxyphosphoran-Anion unter bestimmten Bedingungen sowohl die relativen Stabilitäten der Permutations-Isomeren des letzteren verändert als auch die Aktivierungsbarrieren für deren wechselseitige Umwandlungen. Diese Effekte sind für das Verhalten von AMP, ADP, ATP und verwandter Systeme von Bedeutung.

4.10. Übersicht über die Regeln

Die konsistente Anwendung der im vorangegangenen aufgestellten Postulate gestattet es nunmehr, die Gesamtheit des vorliegenden experimentellen Datenmaterials für die Hydrolyse von Phosphorsäureestern und verwandter Verbindungen zu interpretieren. Die Deutung der Phosphinoxid-Reduktion und der Substitutionsreaktionen an Phosphonium-Verbindungen ist anhand der gleichen Postulate möglich, wobei allerdings der Tatsache Rechnung zu tragen ist, daß man es in diesen Fällen mit $P-C$ -statt mit $P-O$ -Bindungssystemen zu tun hat. Dies betrifft in erster Linie die relativen Stabilitäten von Phosphoran-Zwischenstufen, die Ligandenverteilung am TBP-Gerüst, die Austrittsneigung der Liganden, sowie die Umordnungsbarrieren der Isomerisierungs-Prozesse.

Der wesentliche Inhalt der Regeln, die sich aus den vorliegenden Vorstellungen ergeben, sei hier zusammengefaßt:

1. Die Zwischenstufen-Natur von Oxyphosphoranen.
2. Apicaler Ein- und Austritt.
3. Die durch Berücksichtigung von d-Orbital-Effekten und Ligand-Ligand-Wechselwirkungen modifizierte Polaritätsregel.
4. Die apical-äquatoriale Anordnung von 4- und 5-Ringen in Oxyphosphoranen im Gegensatz zur diäquatorialen Placierung von 6-Ringen.
5. Die bevorzugte Ringerhaltung beim Zerfall cyclischer Oxyphosphorane.
6. Die äquatoriale Placierung von anionischen Oxo-Liganden und die apicale oder äquatoriale Placierung von Hydroxy-Gruppen in Oxyphosphoranen.
7. Die Vermeidung von Ladungstrennung bei Zerfall von Oxyphosphoranen.

8. Die Permutations-Isomerisierung von Oxyphosphoranen durch reguläre und irreguläre Prozesse. Reguläre Permutations-Isomerisierungen offenkettiger Systeme können nach TR- und BPR-Mechanismen ablaufen, während cyclische Systeme sich durch TR umordnen, wobei nur der 4- oder 5-Ring als Paar und der 6-Ring im Trio der Paar-Trio-Kombination der TR-Prozesse von Oxyphosphoranen fungieren. Irreguläre Permutations-Isomerisierungen vollziehen sich über Zwischenstufen (oder Übergangszuständen) mit der Koordinationszahl 6 (base-katalysiert) und mit der Koordinationszahl 4 (thermisch oder säure-katalysiert).

5. Kinetik der Phosphorsäureester-Hydrolyse und verwandter Reaktionen

5.1. Allgemeine Betrachtungen. Hydrolyse von Trimethylphosphat und Äthylen-methylphosphat

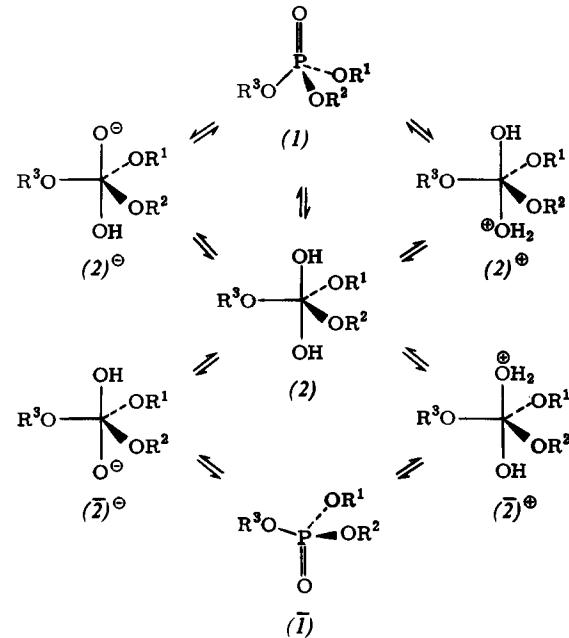
Auf der Grundlage der in Abschnitt 4 enthaltenen Aussagen ist die Hydrolyse von Phosphorsäureestern gemäß den Reaktionsschemata 5.1 bis 5.5 zu deuten.

Bei diesen Umsetzungen tritt eine Hydroxy-Gruppe an einer Gerüst-Tetraederfläche gegenüber dem Phosphoryl-Sauerstoff (Reaktion 5.1) oder protoniertem Phosphoryl-Sauerstoff oder einer Alkoxy-Gruppe des Esters (Reaktion 5.2) apical ein. Die wesentlichen Zwischenstufen sind

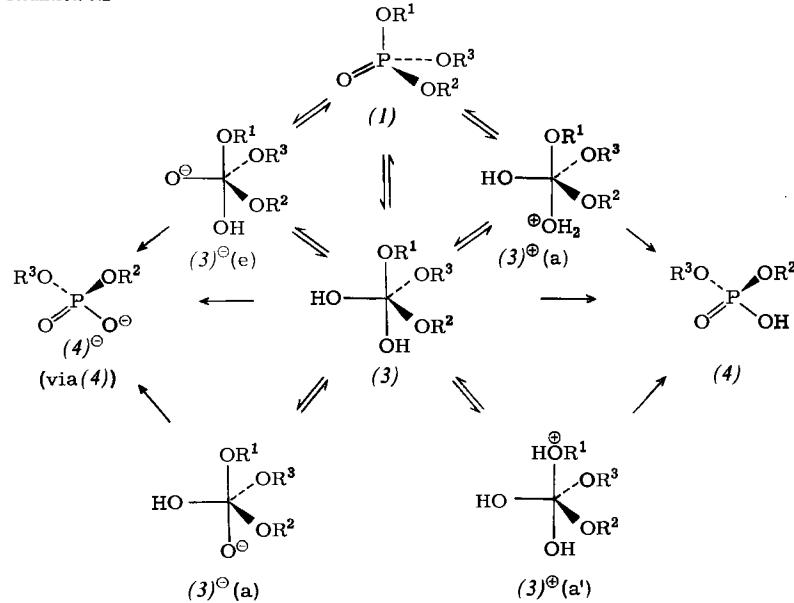
zierte Polaritätsregel verletzen. Der Ionisierungs-Schritt $(3) \rightarrow (3)^\Theta$ (a) der Reaktion 5.2 ist aus dem gleichen Grund ungünstig.

Falls auch hexakoordinierte Übergangszustände mit kollinear ein- und austretenden Liganden eine Rolle spielen,

Reaktion 5.1



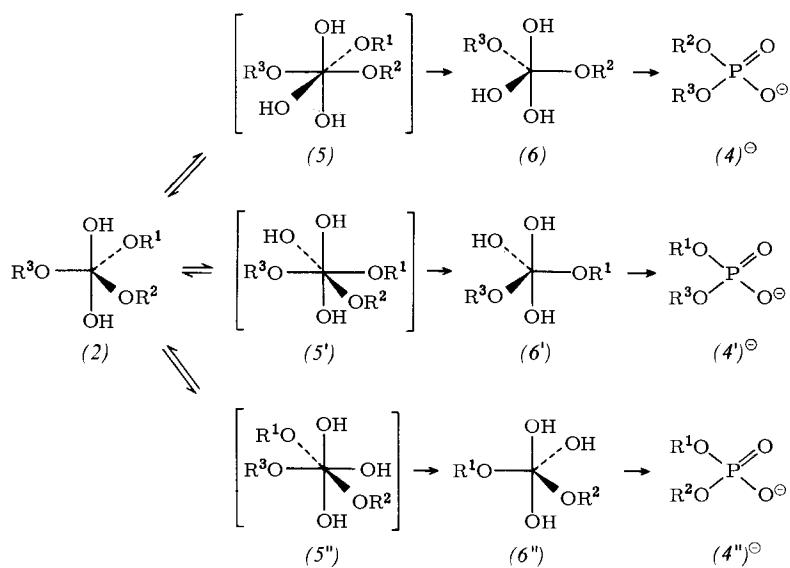
Reaktion 5.2



(2) (Reaktion 5.1) und (3) (Reaktion 5.2) mit zwei apicalen bzw. einem apicalen und einem äquatorialen OH-Liganden. Reaktion 5.1 stellt einen Sauerstoffaustausch $(1) \rightarrow (1')$ dar, während Reaktion 5.2 einer Hydrolyse $(1) \rightarrow (4)$, $(4)^\ominus$ entspricht. Der alkalische Sauerstoff-Austausch ist durch die erforderliche apicale Placierung eines Oxid-Ions in (2) oder $(2)^\ominus$ benachteiligt; dies würde die modifi-

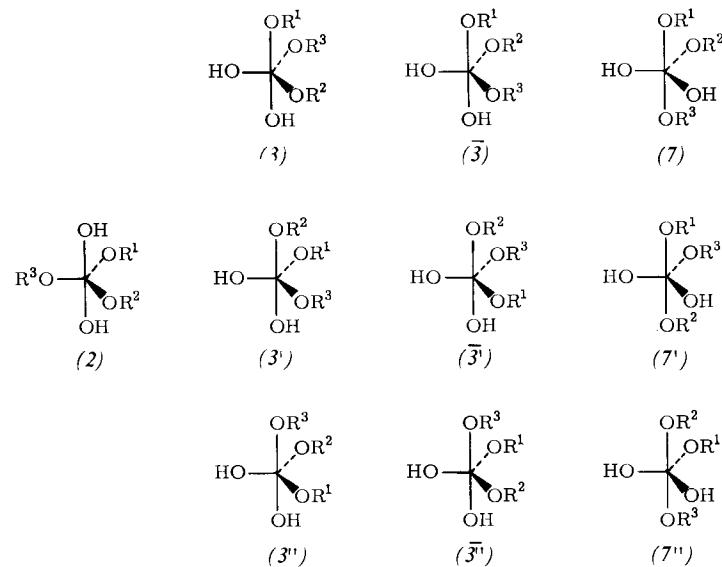
müssen zusätzlich die in Reaktion 5.3 angegebenen Vorgänge berücksichtigt werden. Sind hexakoordinierte Spezies Zwischenstufen, die befähigt sind, sich umzuordnen und/oder unter Abgabe des einen oder anderen Liganden in ein Phosphoran überzugehen, dann müssen noch weitere Schritte, z. B. $(5) \rightarrow (6') \rightarrow (4')^\ominus$, in Betracht gezogen werden.

Reaktion 5.3

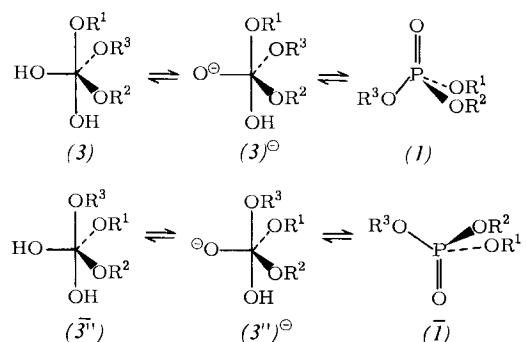


Reaktion 5.4 repräsentiert die Menge der Permutations-Isomeren neutraler Oxyphosphorane, die aus (1) und Wasser entstehen können. Die wechselseitige Umwandlung dieser Isomeren kann durch einfache und multiple TR stattfinden und in Abwesenheit von Ringen auch durch BPR-Prozesse^[2, 29].

Reaktion 5.4



Reaktion 5.5A

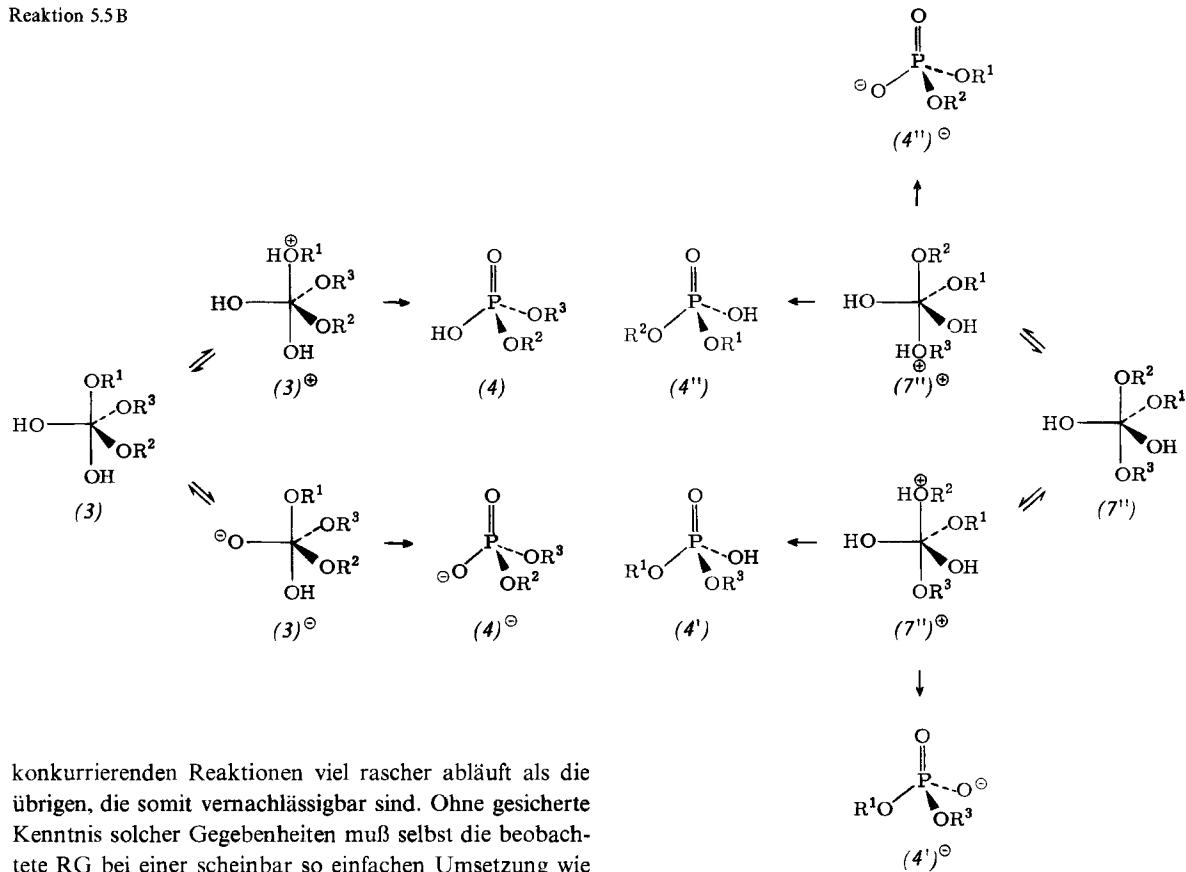


Reaktion 5.5 A gibt die letzten Schritte des Sauerstoffaustausches nach Permutations-Isomerisierungen (s. Reaktion 5.4) wieder, d. h. den Zerfall von (3) bzw. (3'') zu (1) bzw. (1̄). Reaktion 5.5 B entspricht der Endstufe der Hydrolyse nach Umordnung der Zwischenstufe, d. h. dem

Zerfall von (3) oder (7'') zu (4), (4'), (4''), (4)°, (4')° oder (4'')°.

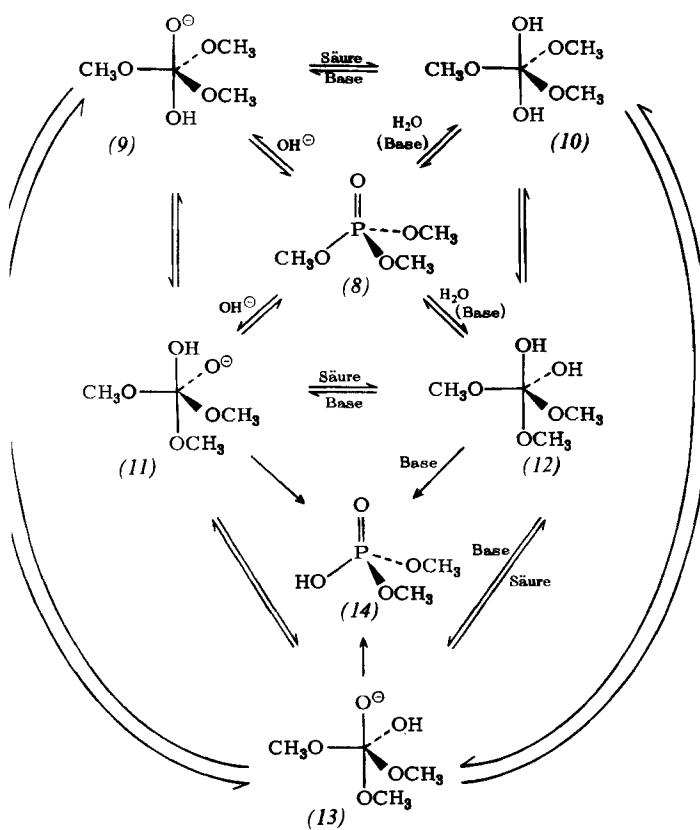
Aus den Reaktionsschemata 5.1 bis 5.5 ist zu ersehen, daß die Oxyphosphoran-Zwischenstufen-Hypothese der Phosphorsäureester-Hydrolyse recht komplizierte reaktions-kinetische Systeme von Folge- und Parallelreaktionen ergibt. Der Vergleich gemessener RG gestattet hier nicht, mechanistische Schlüsse zu ziehen – es sei denn, man hat Grund anzunehmen, daß in einer Folge von Reaktionen ein bestimmter Schritt sehr viel langsamer ist als die übrigen und somit als RG-bestimmend angesehen werden kann oder daß in einem System von Parallelreaktionen eine der

Reaktion 5.5 B



konkurrierenden Reaktionen viel rascher abläuft als die übrigen, die somit vernachlässigbar sind. Ohne gesicherte Kenntnis solcher Gegebenheiten muß selbst die beobachtete RG bei einer scheinbar so einfachen Umsetzung wie der Hydrolyse von Trimethylphosphat (8) in schwach alkalischer Lösung als eine recht komplizierte Funktion von 27 verschiedenen Teilprozessen (s. Reaktion 5.6 A)

Reaktion 5.6 A

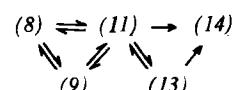


behandelt werden. In stark alkalischer Lösung, wo auch hexakoordinierte Übergangszustände oder Zwischenstufen in Betracht zu ziehen sind, liegen noch verwickeltere Verhältnisse vor.

Die Kompliziertheit dieser Systeme legt nun nahe, die weitreichenden Schlüsse, die zuvor aus RG-Vergleichen gezogen worden sind^[5, 8], anhand der hier diskutierten Vorstellung zu analysieren, um festzustellen, welche der Aussagen gültig sind und welche modifiziert werden müssen.

Betrachtet man die *alkalische Hydrolyse* von Trimethylphosphat (8) → (14) auf der Grundlage der in Abschnitt 4 besprochenen Aspekte solcher Umsetzungen, so lässt Reaktionsschema 5.6 A sich durch das vereinfachte Schema 5.6 B mit 10 Teilprozessen wiedergeben, da die Reaktionen

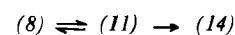
Reaktion 5.6 B



Reaktion 5.6 C



Reaktion 5.6 D



mit Wasser und die protonen-katalysierten Prozesse gegenüber den Reaktionen mit OH^\ominus vernachlässigbar sind.

Wendet man das Bodenstein-Theorem auf 5.6 B an mit

$$\frac{d[(9)]}{dt} = \frac{d[(11)]}{dt} = \frac{d[(13)]}{dt} = 0 \quad (5.6 \text{ a})$$

so erhält man die relativ unübersichtliche Gleichung (5.6 b).

$$\begin{aligned} \frac{d[(14)]}{dt} = & [(8)][\text{OH}^\ominus] \cdot k_{\text{hydro}, \text{obs.}} = [(8)][\text{OH}^\ominus][k_{(11) \rightarrow (14)} \\ & + k_{(13) \rightarrow (14)} \cdot k_{(11) \rightarrow (13)}(k_{(13) \rightarrow (11)} + k_{(13) \rightarrow (14)})^{-1}] \\ & \cdot k_{(8) \rightarrow (11)} k_{(9) \rightarrow (11)}(k_{(9) \rightarrow (8)} + k_{(9) \rightarrow (11)})^{-1} [k_{(11) \rightarrow (8)} \\ & + k_{(11) \rightarrow (9)} + k_{(11) \rightarrow (13)} + k_{(11) \rightarrow (14)}] \\ & - k_{(11) \rightarrow (13)} k_{(13) \rightarrow (11)}(k_{(13) \rightarrow (11)} + k_{(13) \rightarrow (14)})^{-1} \\ & - k_{(11) \rightarrow (9)} k_{(9) \rightarrow (11)}(k_{(9) \rightarrow (8)} + k_{(9) \rightarrow (11)})^{-1}]^{-1} \end{aligned} \quad (5.6 \text{ b})$$

Vernachlässigt man (13), eine durch einen apicalen O^\ominus -Liganden benachteiligte TBP-Spezies, so macht diese Vereinfachung noch zwei weitere möglich. Die erste besteht in der Annahme, daß die zweite ungünstige TBP-Zwischenstufe (9) mit apicalem O^\ominus direkt und ausschließlich gebildet wird und sich anschließend umordnet und gemäß Reaktion 5.6 C zu Dimethylphosphat (14) zerfällt. Die Isomerisierung (9) \rightleftharpoons (11) wird entweder durch einen (TR)²-Prozeß, z. B. mit OH und OCH_3 als Paar^[2, 46] erreicht oder aber durch zwei einfache TR oder BPR. Die RG eines solchen Prozesses wird durch Gl. (5.6 c) wiedergegeben,

$$\begin{aligned} k_{\text{hydro}, \text{obs.}} = & k_{(11) \rightarrow (14)} \cdot k_{(8) \rightarrow (9)} \cdot k_{(9) \rightarrow (11)} \\ & \cdot [k_{(11) \rightarrow (9)} + k_{(11) \rightarrow (14)}(k_{(9) \rightarrow (8)} + k_{(9) \rightarrow (11)}) \\ & - k_{(9) \rightarrow (11)} \cdot k_{(11) \rightarrow (9)}]^{-1} \end{aligned} \quad (5.6 \text{ c})$$

oder durch Gl. (5.6 c'), falls (9) \rightleftharpoons (11) RG-bestimmend ist.

$$k_{\text{hydro}, \text{obs.}} = k_{(8) \rightarrow (9)} \cdot k_{(9) \rightarrow (11)} \cdot k_{(9) \rightarrow (8)}^{-1} \quad (5.6 \text{ c}')$$

Die zweite und attraktivere Näherung geht aus der Annahme hervor, daß (11), die günstige TBP-Zwischenstufe mit einem äquatorialem O^\ominus -Liganden, direkt und ausschließlich gebildet wird und direkt, ohne zwischengeschaltete Umordnung zu (14) zerfällt (s. Reaktion 5.6 D). Daraus ergibt sich Gl. (5.6 d).

$$k_{\text{hydro}, \text{obs.}} = k_{(11) \rightarrow (14)} \cdot k_{(8) \rightarrow (11)} \cdot (k_{(11) \rightarrow (8)} + k_{(11) \rightarrow (14)})^{-1} \quad (5.6 \text{ d})$$

Falls weiterhin $k_{(11) \rightarrow (14)} \gg k_{(11) \rightarrow (8)}$, so gilt Gl. (5.6 d').

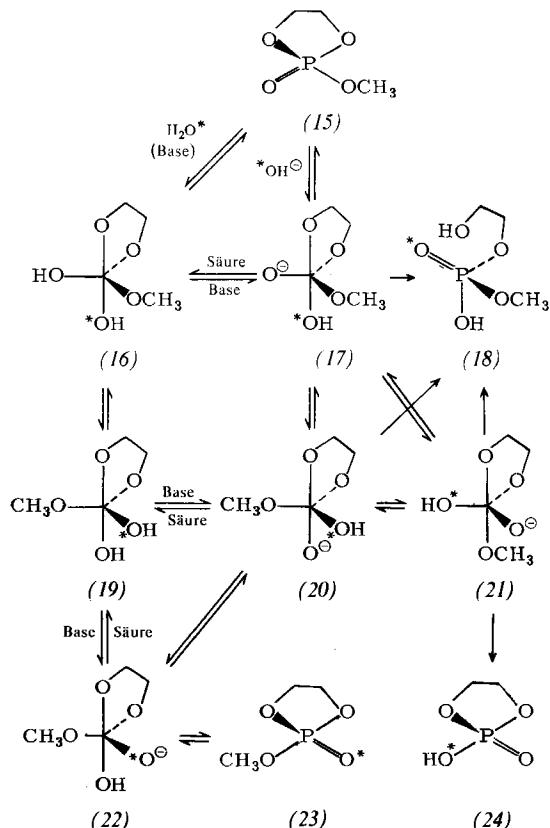
$$k_{\text{hydro}, \text{obs.}} = k_{(8) \rightarrow (11)} \quad (5.6 \text{ d}')$$

Ist hingegen $k_{(11) \rightarrow (8)} \gg k_{(11) \rightarrow (14)}$, so resultiert Gl. (5.6 d'').

$$k_{\text{hydro}, \text{obs.}} = k_{(11) \rightarrow (14)} \cdot k_{(8) \rightarrow (11)} \cdot k_{(11) \rightarrow (8)}^{-1} \quad (5.6 \text{ d}'')$$

Selbst bei der extremen Vereinfachung durch die Reaktion 5.6 D wird $k_{\text{hydro}, \text{obs.}}$ nur dann direkte kinetische Informationen ergeben, falls die TBP-Zwischenstufe (11) beim Zerfall überwiegend das Produkt und nicht die Ausgangsverbindung liefert, wie aus Gl. (5.6 d') und (5.6 d'') zu ersehen ist.

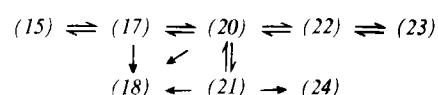
Reaktion 5.7 A



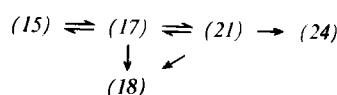
Wenden wir uns nun der eingehend untersuchten Hydrolyse^[5, 8b, e] von Äthyleng-methylphosphat (15) in schwach alkalischer Lösung zu. Ohne Vereinfachungen ergibt sich ein recht kompliziertes Bild (s. Reaktion 5.7 A).

Vernachlässigt man die säure-katalysierten und unkatalysierten Prozesse, so folgt daraus das vereinfachte Schema 5.7 B.

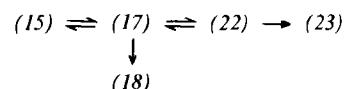
Reaktion 5.7 B



Reaktion 5.7 C



Reaktion 5.7 D



Die Gleichungen (5.7 a), (5.7 c) bzw. (5.7 b), welche die RG der Hydrolyse mit Ringöffnung, (15) \rightarrow (18) (endocyclische Hydrolyse), und mit Ringerhaltung, (15) \rightarrow (24) (exocyclische Hydrolyse), bzw. des Phosphoryl-Sauerstoff-Austausches mit dem Lösungsmittel, (15) \rightarrow (23), wiedergeben, sind unter Berücksichtigung des Terms P, Gl. (5.7 d), recht unübersichtlich. Es ist nicht möglich, aus den be-

obachteten kinetischen Daten $k_{(18)\text{obs.}}$, $k_{(24)\text{obs.}}$ und $k_{(23)\text{obs.}}$ – auch nicht nach jenen Vereinfachungen, die zu Schema 5.7 B führen – diejenigen Faktoren zu isolieren, welche die relativen RG dieser Prozesse bestimmen.

$$\frac{d[(18)]}{dt} = [(15)][\text{OH}^\ominus] \cdot P^{-1} \cdot k_{(17) \rightarrow (18)} (P \cdot k_{(15) \rightarrow (17)} + k_{(20) \rightarrow (17)}) \\ \cdot (k_{(17) \rightarrow (15)} + k_{(17) \rightarrow (18)} + k_{(17) \rightarrow (20)})^{-1} \quad (5.7\text{a}) \\ + k_{(20) \rightarrow (18)} + k_{(20) \rightarrow (21)} \cdot k_{(21) \rightarrow (18)} \\ \cdot (k_{(22) \rightarrow (20)} + k_{(22) \rightarrow (23)})^{-1}$$

$$\frac{d[(23)]}{dt} = [(15)][\text{OH}^\ominus] \cdot P^{-1} \cdot k_{(22) \rightarrow (23)} \cdot k_{(20) \rightarrow (22)} \\ \cdot (k_{(22) \rightarrow (20)} - k_{(22) \rightarrow (23)})^{-1} \quad (5.7\text{b})$$

$$\frac{d[(24)]}{dt} = [(15)][\text{OH}^\ominus] \cdot P^{-1} \cdot k_{(21) \rightarrow (24)} \cdot k_{(20) \rightarrow (21)} \\ \cdot (k_{(21) \rightarrow (18)} + k_{(21) \rightarrow (20)} + k_{(21) \rightarrow (24)})^{-1} \quad (5.7\text{c})$$

$$P = k_{(15) \rightarrow (17)}^{-1} \cdot k_{(17) \rightarrow (20)}^{-1} [(k_{(17) \rightarrow (15)} + k_{(17) \rightarrow (18)} \\ + k_{(17) \rightarrow (20)}) \{ (k_{(20) \rightarrow (17)} + k_{(20) \rightarrow (18)} + k_{(20) \rightarrow (21)} + k_{(20) \rightarrow (22)}) \\ - k_{(20) \rightarrow (21)} \cdot k_{(21) \rightarrow (20)} (k_{(21) \rightarrow (18)} + k_{(21) \rightarrow (20)} + k_{(21) \rightarrow (24)})^{-1} \\ - k_{(20) \rightarrow (22)} \cdot k_{(22) \rightarrow (20)} (k_{(22) \rightarrow (20)} - k_{(22) \rightarrow (23)})^{-1} \} \\ - k_{(17) \rightarrow (20)} \cdot k_{(20) \rightarrow (17)}]$$

Um dieses System anhand der experimentellen Daten näherungsweise analysieren zu können, muß es weiter vereinfacht werden, z. B. zu Reaktion 5.7 C. Man vernachlässigt hierbei den Sauerstoff-Austausch $(15) \rightarrow (23)$ und nimmt an, daß die Ringöffnung $(15) \rightleftharpoons (17) \rightarrow (18)$ ausschließlich auf direktem Wege ohne zwischengeschaltete Umordnung stattfindet und daß die exocyclische Hydrolyse $(15) \rightleftharpoons (17) \rightleftharpoons (21) \rightarrow (24)$ ausschließlich nach einer Umordnung unter Erhaltung der äquatorialen Placierung des Oxid-Ions erfolgt. Man erhält so Gl. (5.7 e) bis (5.7 g).

$$\frac{d[(18)]}{dt} = [\text{OH}^\ominus] [(15)] R^{-1} [k_{(21) \rightarrow (18)} + (k_{(21) \rightarrow (17)} + k_{(21) \rightarrow (18)} \\ + k_{(21) \rightarrow (24)}) \cdot k_{(17) \rightarrow (21)}^{-1} \cdot k_{(17) \rightarrow (18)}] \quad (5.7\text{e}) \\ = [\text{OH}^\ominus] [(15)] k_{\text{obs.}(18)}$$

$$\frac{d[(24)]}{dt} = [\text{OH}^\ominus] [(15)] k_{(21) \rightarrow (24)} \cdot R^{-1} = [\text{OH}^\ominus] [(15)] k_{\text{obs.}(24)} \quad (5.7\text{f})$$

$$R = k_{(15) \rightarrow (17)}^{-1} [(k_{(17) \rightarrow (15)} + k_{(17) \rightarrow (18)} + k_{(17) \rightarrow (21)}) (k_{(21) \rightarrow (17)} \\ + k_{(21) \rightarrow (18)} + k_{(21) \rightarrow (24)}) k_{(17) \rightarrow (24)}^{-1} - k_{(21) \rightarrow (17)}] \quad (5.7\text{g})$$

Das RG-Verhältnis der endo- und exocyclischen Hydrolyse ist durch Gl. (5.7 h) gegeben.

$$\frac{k_{\text{obs.}(18)}}{k_{\text{obs.}(24)}} = [k_{(17) \rightarrow (21)} \cdot k_{(21) \rightarrow (18)} \\ + (k_{(21) \rightarrow (17)} + k_{(21) \rightarrow (18)} + k_{(21) \rightarrow (24)}) \cdot k_{(17) \rightarrow (18)}^{-1}] \quad (5.7\text{h})$$

Um aus $k_{\text{obs.}(18)} \gg k_{\text{obs.}(24)}$ schließen zu können, daß $k_{(21) \rightarrow (18)} \gg k_{(21) \rightarrow (24)}$, muß man entweder annehmen, daß $k_{(17) \rightarrow (18)} \ll k_{(17) \rightarrow (21)}$ oder aber daß $k_{(21) \rightarrow (18)} \gg (k_{(21) \rightarrow (17)} + k_{(21) \rightarrow (24)})$ und $k_{(17) \rightarrow (18)} \approx k_{(17) \rightarrow (21)}$.

Die detaillierte Kenntnis der gesamten Dynamik eines Systems von Folge- und Parallelreaktionen würde es gestatten, das beobachtbare kinetische Verhalten dieses Systems vorauszusagen; umgekehrt ist es aber nur in einfachen Ausnahmefällen möglich, aus den gemessenen RG eines komplizierten Systems von Folge- und Parallelreaktionen in detaillierter Weise auf dessen Teilprozesse und deren wechselseitige Beziehungen zu schließen. Dar-

aus folgt auch, daß der einfache Vergleich von beobachteten RG sinnlos ist.

Die Tatsache, daß $(15) \rightarrow (23)$ im Verhältnis zu $(15) \rightarrow (18) + (24)$ langsam abläuft, könnte durch das weiter vereinfachte Bild 5.7 D gedeutet werden; es stellt eine simultane Protonenübertragung und Umordnung $(17) \rightarrow (22)$ vor, was Gl. (5.7 i) bis (5.7 k) ergibt.

$$k_{\text{obs.}(18)} = S^{-1} \cdot k_{(17) \rightarrow (18)} \cdot k_{(15) \rightarrow (17)} \quad (5.7\text{i})$$

$$k_{\text{obs.}(23)} = k_{(22) \rightarrow (23)} \cdot k_{(15) \rightarrow (17)} \cdot k_{(17) \rightarrow (22)} \\ \cdot S^{-1} (k_{(22) \rightarrow (17)} + k_{(22) \rightarrow (23)})^{-1} \quad (5.7\text{j})$$

$$S = k_{(17) \rightarrow (15)} + k_{(17) \rightarrow (18)} + k_{(17) \rightarrow (22)} - k_{(22) \rightarrow (17)} \cdot k_{(17) \rightarrow (22)} \\ \cdot (k_{(22) \rightarrow (17)} + k_{(22) \rightarrow (23)})^{-1} \quad (5.7\text{k})$$

Das RG-Verhältnis der endocyclischen Hydrolyse $(15) \rightarrow (18)$ und des Sauerstoff-Austausches $(15) \rightarrow (23)$ ist durch Gl. (5.7 l) gegeben.

$$\frac{k_{\text{obs.}(18)}}{k_{\text{obs.}(23)}} = k_{(17) \rightarrow (18)} \cdot k_{(22) \rightarrow (23)}^{-1} \cdot k_{(17) \rightarrow (22)}^{-1} \\ \cdot (k_{(22) \rightarrow (17)} + k_{(22) \rightarrow (23)}) \quad (5.7\text{l})$$

Da $k_{\text{obs.}(18)} \gg k_{\text{obs.}(23)}$ gefunden wird, darf man schließen, daß entweder $k_{(17) \rightarrow (18)} \gg k_{(17) \rightarrow (22)}$ zutrifft – wenn man annimmt, daß $k_{(22) \rightarrow (17)} \ll k_{(22) \rightarrow (23)}$ – oder $k_{(17) \rightarrow (18)} \gg k_{(22) \rightarrow (23)}$, unter der Annahme $k_{(22) \rightarrow (23)} \ll k_{(22) \rightarrow (17)}$ und $k_{(17) \rightarrow (22)} \approx k_{(22) \rightarrow (17)}$.

Diese Analyse zeigt, daß die mechanistische Interpretation der Trimethylphosphat-Hydrolyse (Reaktion 5.6) und der Äthylen-methylphosphat-Hydrolyse (Reaktion 5.7) anhand der vorliegenden Daten vereinfachende Annahmen erfordert, deren Rechtfertigung noch nicht nachgewiesen worden ist. Noch schwieriger erscheint es, aus dem Vergleich der RG-Daten beider Reaktionen mechanistische Schlüsse zu ziehen, d. h. unter anderem die RG-Unterschiede der Reaktionen 5.6 und 5.7 zu erklären. Nehmen wir an, das hydrolytische Verhalten des acyclischen Phosphorsäureesters würde durch Reaktion 5.6 C und dasjenige des cyclischen Phosphates durch Reaktion 5.7 C adäquat repräsentiert. Die endocyclische Hydrolyse ist erheblich rascher als die exocyclische, d. h. $k_{\text{obs.}(18)} \gg k_{\text{obs.}(24)}$, und Gl. (5.7 f) kann gegenüber Gl. (5.7 e) vernachlässigt werden. Für den acyclischen Fall (Reaktion 5.6 C) wird $(9) \rightleftharpoons (11)$ als RG-bestimmend angenommen. Daraus folgt, daß die im Vergleich zur Trimethylphosphat-Hydrolyse $(8) \rightarrow (14)$ sehr rasche endocyclische Hydrolyse $(15) \rightarrow (18)$ mit $k_{\text{obs.}(18)} \gg k_{\text{obs.}(14)}$ auf einen oder zwei oder alle drei der nachfolgenden Faktoren zurückzuführen ist:

1. Die TBP-Zwischenstufe wird für die cyclische Spezies rascher gebildet als für die acyclische, d. h. $k_{(15) \rightarrow (17)} \gg k_{(8) \rightarrow (9)}$.
2. Der Zerfall der cyclischen TBP-Zwischenstufe erfolgt rascher als der Zerfall der acyclischen, d. h. $k_{(17) \rightarrow (18)} \gg k_{(11) \rightarrow (14)}$.
3. Die Umsetzung des acyclischen Esters $(8) \rightarrow (14)$ ist erheblich langsamer als die des cyclischen $(15) \rightarrow (18)$, weil der Umordnungsprozeß $(9) \rightarrow (11)$ für Reaktion 5.6 C erforderlich ist, während die Umsetzung $(15) \rightarrow (18)$ nach Reaktion 5.7 C ohne Isomerisierung von TBP-

Zwischenstufen auskommt. Im acyclischen Fall gilt $k_{(11) \rightarrow (14)} \gg k_{(11) \rightarrow (9)}$ oder $k_{(9) \rightarrow (8)} \gg k_{(9) \rightarrow (11)}$, während im cyclischen Fall $k_{(17) \rightarrow (15)}$ und $k_{(15) \rightarrow (17)}$ sich nicht nennenswert unterscheiden.

Es ist nicht gerechtfertigt, nur aufgrund kinetischer Daten die verglichen mit (8) \rightarrow (14) rasche endocyclische Hydrolyse (15) \rightarrow (18) einer bestimmten Eigenschaft der Substrate (8) bzw. (15) zuzuschreiben^[5, 8], es sei denn, es ließe sich eindeutig feststellen, welcher der drei obengenannten Faktoren für den beobachteten RG-Unterschied verantwortlich ist. Selbst wenn das cyclische Phosphat (15) nachweislich gespannt wäre^[5, 8], lassen kinetische Daten nicht den Schluß zu, daß (15) aus Spannungsgründen rascher hydrolysiert wird als (18), weil Ringspannung die erwähnten drei Faktoren in unterschiedlicher Weise beeinflußt.

Die RG der Hydrolyse von Äthylen-methylphosphat (15) (Reaktion 5.7 A) offenbart eine interessante pH-Abhängigkeit^[8 e] (Abb. 1).

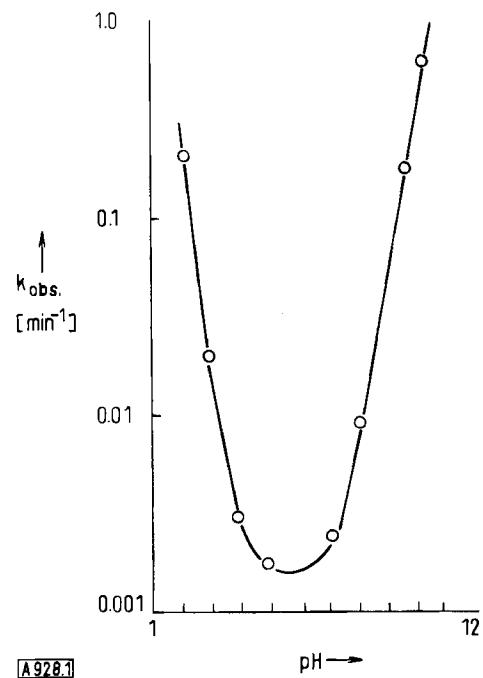


Abb. 1. pH-Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der Hydrolyse von Äthylen-methylphosphat (15) bei 25°C.

Diese pH-Abhängigkeit der gemessenen RG-Konstante läßt sich durch Gl. (5.7 m) ausdrücken^[8 e], wobei die verschiedenen Terme den vorher diskutierten Mechanismen entsprechen.

$$k_{\text{obs.}} = k_{\text{H}^{\oplus}, \text{obs.}} [\text{H}^{\oplus}] + k_{\text{W}, \text{obs.}} + k_{\text{OH}^{\ominus}, \text{obs.}} [\text{OH}^{\ominus}] + k_{2\text{OH}^{\ominus}, \text{obs.}} [\text{OH}^{\ominus}]^2 \quad (5.7 \text{ m})$$

(bei 25°C: $k_{\text{H}^{\oplus}, \text{obs.}} = 0.35 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$; $k_{\text{W}, \text{obs.}} = 2.3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$; $k_{\text{OH}^{\ominus}, \text{obs.}} = 64 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$)

Das RG-Verhältnis der exocyclischen ((15) \rightarrow (24)) und der endocyclischen Hydrolyse ((15) \rightarrow (18)) steht in keinem einfachen Zusammenhang mit dem pH-RG-Profil. Vielmehr ist dieses Verhältnis eine komplizierte Funktion des pH-Wertes^[8 e] (Abb. 2).

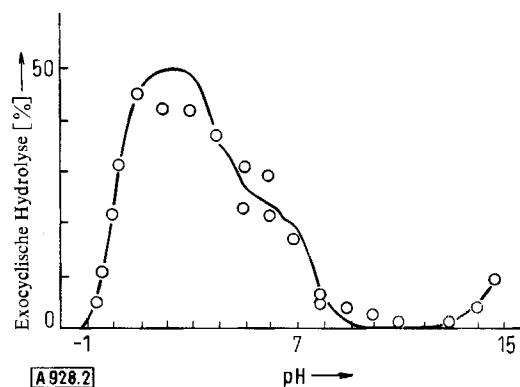


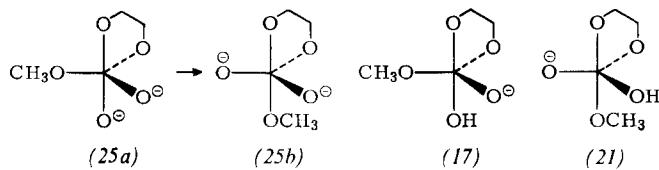
Abb. 2. pH-Produkt-Profil der Äthylen-methylphosphat-Hydrolyse.

In saurer Lösung verläuft die Äthylen-methylphosphat-Hydrolyse gemäß dem allgemeinen Schema 5.2 und Reaktion 5.7 A. Der Abfall der exocyclischen Hydrolyse im stark sauren Bereich^[8 e] ist dadurch zu deuten, daß die RG der endocyclischen Hydrolyse ((15) \rightarrow (17) \rightarrow (18) nach Protonierung) der Protonenkonzentration proportional ist, wogegen die RG der für die exocyclische Hydrolyse ((15) \rightarrow (17) \rightarrow (21) \rightarrow (24) nach Protonierung) erforderlichen Umordnung der TBP-Zwischenstufe von der Acidität des Mediums unabhängig ist. Daher wird die RG der exocyclischen Hydrolyse bei niedrigen pH-Werten durch TR-Prozesse bestimmt und kann mit der endocyclischen Hydrolyse nicht Schritt halten; die relative Ausbeute an exocyclischem Spaltprodukt fällt mit zunehmender Acidität des Mediums gegen Null ab.

Im pH-Bereich von 4–11 kann das pH-Profil von Abbildung 2 auf der Grundlage der Anteile der säure- und base-katalysierten sowie der unkatalysierten Hydrolyse gedeutet werden, wenn man annimmt^[8 e], daß die säure-katalysierte Reaktion 50%, die unkatalysierte 25% (die entsprechende Umsetzung in aprotischen Lösungsmitteln verläuft zu 100% exocyclisch; vgl. Abschnitt 6) und die base-katalysierte Reaktion 0% exocyclischer Hydrolyse ergibt. In stark alkalischer Lösung ($\text{pH} > 12$) findet auch eine $[\text{OH}^{\ominus}]^2$ -proportionale Reaktion statt, und in diesem Aciditätsbereich steigt der Anteil der exocyclischen Spaltung ungefähr linear mit der Alkalikonzentration an; es wird ca. 15% exocyclischer Reaktion in 10 M Alkali erreicht^[8 e]. Westheimer et al.^[8 e] meinten, daß dieses Verhalten von der Bildung des Dianions (25a) herrühre, und daß (25a) sich durch BPR in (25b) umlagert, das nach der modifizierten Polaritätsregel stabiler sein sollte als (25a). Das Dianion (25b) könnte durch exocyclische Spaltung (24) ergeben. Die apicalen OH-Gruppen von Hydroxyphosphoränen sind sehr schwach sauer^[2], und ihre Acidität sollte im äquatorialen Monoanion noch erheblich geringer sein (vgl. (17)). Falls das Dianion (25b) überhaupt in Betracht gezogen wird, so läge es näher, zuerst (17) zu (21) zu isomerisieren und dann die äquatoriale, stärker acide OH-Gruppe von (21) unter Bildung von (25b) zu ionisieren. Indes, keine dieser Alternativen erscheint recht plausibel. Die Hydrolyse von Äthylen-methylphosphat in stark alkalischer Lösung verläuft wahrscheinlich über eine hexakoordinierte Spezies gemäß Reaktion 5.3. Westheimer

et al.^[18a] erwogen zwar diese Möglichkeit, maßen ihr aber keine Bedeutung bei. Die RG der Hydrolyse über eine hexakoordinierte Spezies ist, in Übereinstimmung mit dem Experiment, proportional $[\text{OH}^\ominus]^2$. Dieser Mechanismus läßt auch etwa gleiche Anteile an exo- und endocyclischen Spaltprodukten erwarten; er ist weiterhin in Einklang mit der base-katalysierten nucleophilen Substitution von Oxyphosphoranen durch Alkohole^[21] (s. Abschnitt 2).

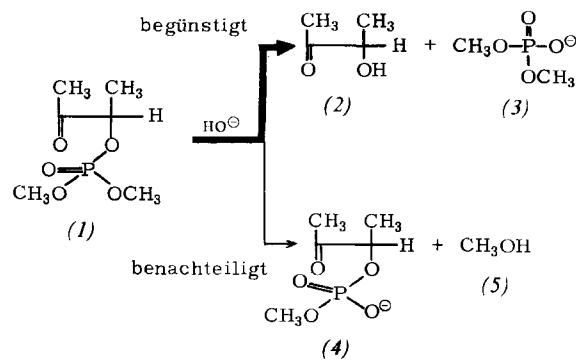
Reaktion 5.7 E



5.2. Rasche alkalische Hydrolyse von Acetoin-dimethylphosphonat und Acetoin-methyl-methylphosphonat

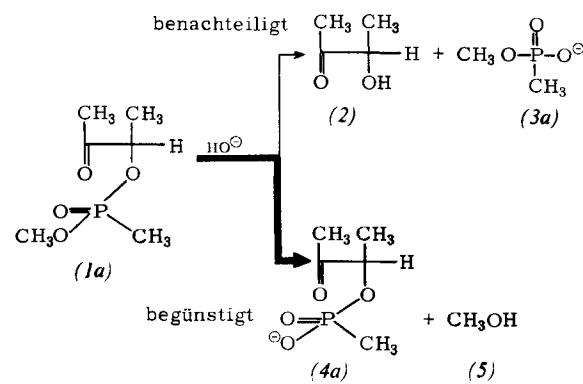
Die Hydrolyse von Acetoin-dimethylphosphonat (1) (Reaktion 5.8) verläuft bei $\text{pH} = 7.7\text{--}8.2$ verglichen mit der Trimethylphosphat-Hydrolyse sehr rasch^[11]. Die Hauptpro-

Reaktion 5.8



dukte sind Acetoin (2) und Dimethylphosphonat (3) („Acetoin-Austausch“); es bildet sich sehr wenig (ca. 3–4%)^[12] Methanol (5) und Acetoin-methylphosphonat (4) („Methanol-Austausch“).

Reaktion 5.9



($k_{(1)} \text{,obs.} \gg k_{(1a)} \text{,obs.}$). Die vorliegenden Daten weisen auf eine Beteiligung der Carbonylgruppe bei der Bildung der pentakoordinierten Zwischenstufe^[11] hin, jedoch lassen sich Mechanismen nicht völlig ausschließen, an denen die Enolformen von (1) und ($1a$) beteiligt sind oder die zur Spaltung der $\text{C}_\alpha\text{--O}$ -Bindung führen. Die Reaktionsschemata 5.8 A und 5.9 A, welche auf Oxyphosphoran-Zwischenstufen nach den Regeln von Abschnitt 4 beruhen, ermöglichen es, die Daten der Reaktionen 5.8 und 5.9 zu deuten. Die beiden Fälle unterscheiden sich darin, daß es bei der Phosphonat-Hydrolyse 5.9 A keine TBP-Zwischenstufen gibt, die den Zwischenstufen (13) und (7) der Phosphat-Hydrolyse 5.8 A entsprechen, weil die Analoga von (13) und (7) wegen apikalener Methylgruppen die modifizierte Polaritätsregel^[21] verletzen, woraus folgt, daß die entsprechenden Reaktionswege im Schema 5.9 A entfallen.

Berücksichtigt man jeweils nur die bevorzugten der Parallelreaktionen und faßt man einige der Reaktionsfolgen zusammen, so erhält man aus den Reaktionen 5.8 A und 5.9 A die vereinfachten Schemata 5.8 B und 5.9 B.

Bemerkenswert ist, daß ($7a$) und ($13a$) nicht entstehen können. Die kinetischen Gleichungen (5.8 a) bis (5.8 h) beschreiben die Phosphat-Hydrolyse gemäß Reaktion 5.8 B und die Gleichungen (5.9 a) bis (5.9 d) die Phosphonat-Hydrolyse gemäß Reaktion 5.9 B. Die RG-Verhältnisse des Methanol-Austausches ($(1) \rightarrow (4) + (5)$ bzw. $(1a) \rightarrow (4a) + (5)$) und Acetoin-Austausches ($(1) \rightarrow (2) + (3)$ bzw. $(1a) \rightarrow (2) + (3a)$) des Phosphorsäure- bzw. Phosphonatsäureesters sind durch Gl. (5.8 c) bzw. (5.9 d) gegeben.

$$\frac{d[(3)]}{dt} = \frac{[\text{OH}^\ominus][[(1)]k_{(1) \rightarrow (12)} \cdot k_{(12) \rightarrow (11)} \cdot K[k_{(7) \rightarrow (3)} \cdot L + k_{(6) \rightarrow (9)} \cdot k_{(9) \rightarrow (3)}(k_{(9) \rightarrow (3)} + k_{(9) \rightarrow (6)})^{-1} M]}{\text{LO} \cdot \text{MN}} \quad (5.8 \text{ a})$$

$$\frac{d[(4)]}{dt} = \frac{[\text{OH}^\ominus][[(1)]k_{(1) \rightarrow (12)} \cdot k_{(12) \rightarrow (11)} \cdot K[k_{(7) \rightarrow (4)} \cdot L + k_{(6) \rightarrow (4)} M]}{\text{LO} \cdot \text{MN}} \quad (5.8 \text{ b})$$

Die analoge Hydrolyse von Acetoin-methyl-methylphosphonat^[12] ($1a$) (Reaktion 5.9) ist rund 200-fach langsamer als die Hydrolyse von (1) und liefert als Hauptprodukte Methanol und Acetoin-methylphosphonat ($4a$) (ca. 95%).

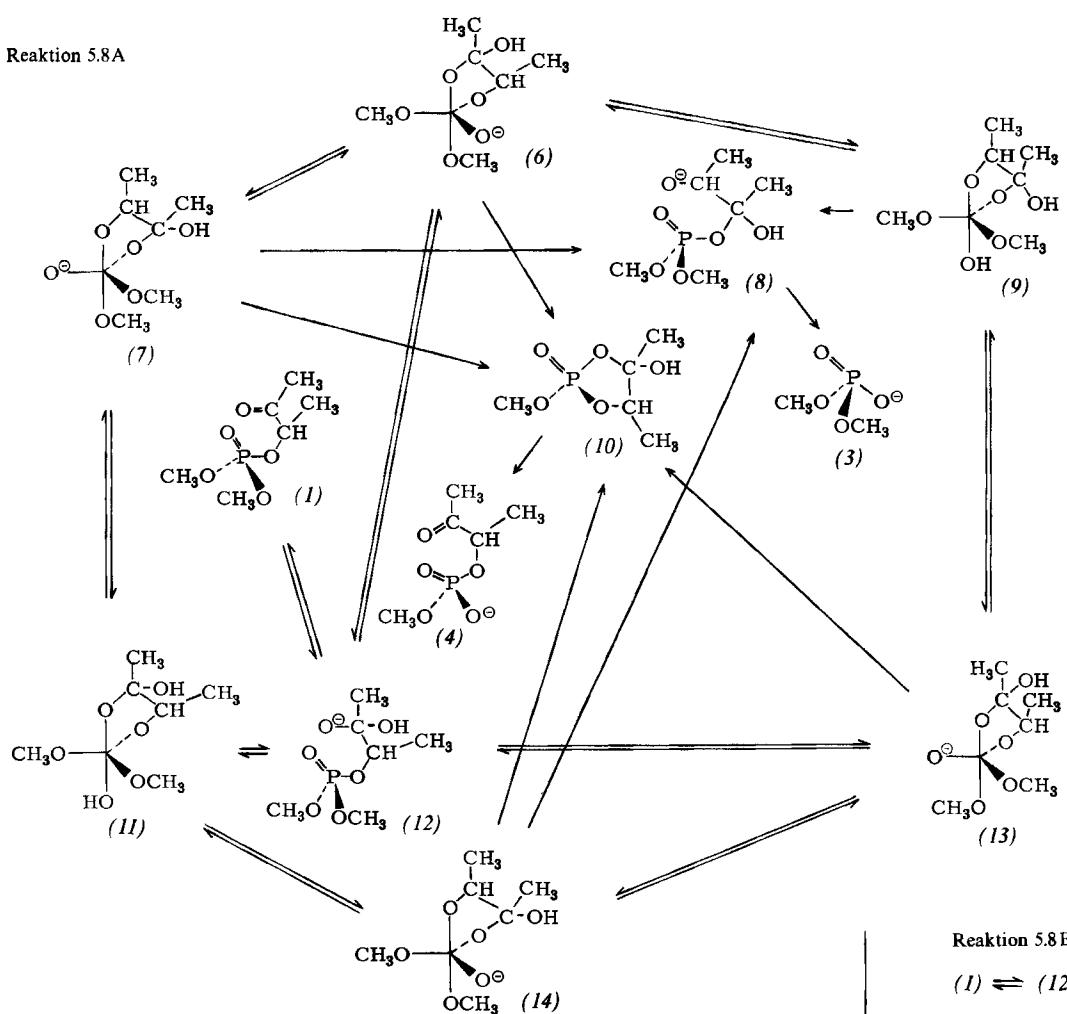
Die RG des Methanol-Austausches sind für beide Fälle von gleicher Größenordnung^[12] ($k_{(1) \rightarrow (4), \text{obs.}} \approx k_{(1a) \rightarrow (4a), \text{obs.}}$). Die RG des Acetoin-Austausches beim Phosphorsäureester, ($1) \rightarrow (2) + (3)$, ist ca. 600-mal höher als beim Phosphonsäureester, ($1a) \rightarrow (2) + (3a)$

Methanol-/Acetoinaustausch:

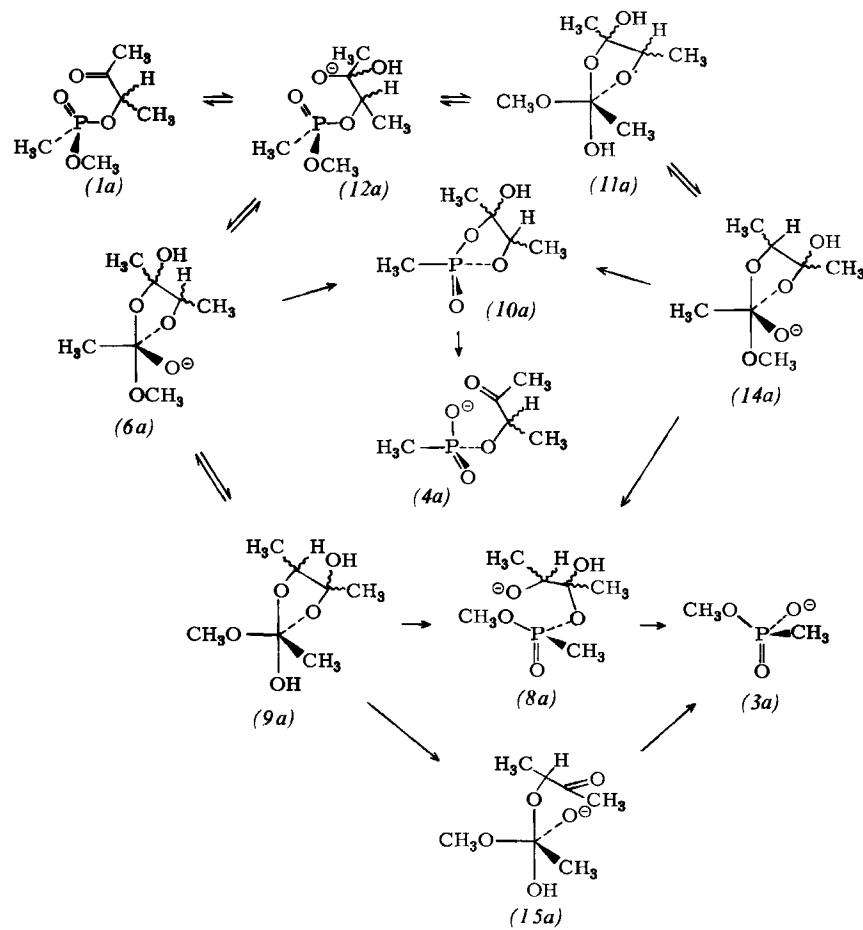
$$\frac{d[(4)]}{dt} / \frac{d[(3)]}{dt} = (k_{(7) \rightarrow (4)} \cdot L + k_{(6) \rightarrow (4)} \cdot M) [k_{(7) \rightarrow (3)} \cdot L + k_{(6) \rightarrow (9)} k_{(9) \rightarrow (3)} (k_{(9) \rightarrow (3)} + k_{(9) \rightarrow (6)})^{-1} M]^{-1} \quad (5.8 \text{ c})$$

$$K = [(k_{(11) \rightarrow (7)} + k_{(11) \rightarrow (12)})(k_{(12) \rightarrow (1)} + k_{(12) \rightarrow (6)} + k_{(12) \rightarrow (11)})^{-1} - k_{(11) \rightarrow (12)} k_{(12) \rightarrow (11)}]^{-1} \quad (5.8 \text{ d})$$

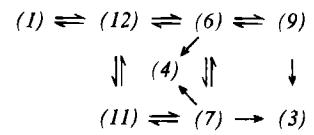
Reaktion 5.8A



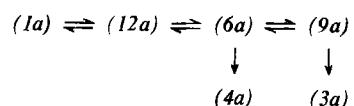
Reaktion 5.9A



Reaktion 5.8B



Reaktion 5.9B



$$\begin{aligned} L &= k_{(6) \rightarrow (7)} \cdot k_{(11) \rightarrow (7)}^{-1} \cdot k_{(11) \rightarrow (12)} \cdot k_{(12) \rightarrow (6)}^{-1} (k_{(11) \rightarrow (7)} \\ &+ k_{(11) \rightarrow (12)})^{-1} (k_{(6) \rightarrow (1)} + k_{(6) \rightarrow (7)} + k_{(6) \rightarrow (9)} + k_{(6) \rightarrow (12)} \\ &+ k_{(6) \rightarrow (9)} \cdot k_{(9) \rightarrow (6)} \cdot k_{(12) \rightarrow (6)}^{-1} (k_{(9) \rightarrow (3)} + k_{(9) \rightarrow (6)})^{-1} (k_{(11) \rightarrow (7)} + k_{(11) \rightarrow (12)})^{-1} \end{aligned} \quad (5.8e)$$

$$\begin{aligned} M &= k_{(11) \rightarrow (7)}^{-1} (k_{(7) \rightarrow (3)} - k_{(7) \rightarrow (4)} + k_{(7) \rightarrow (6)} + k_{(7) \rightarrow (11)}) \\ &+ k_{(12) \rightarrow (6)}^{-1} (k_{(7) \rightarrow (11)} \cdot k_{(12) \rightarrow (6)} - k_{(7) \rightarrow (6)} \cdot k_{(12) \rightarrow (11)}) \\ &\cdot (k_{(11) \rightarrow (7)} + k_{(11) \rightarrow (12)})^{-1} \end{aligned} \quad (5.8f)$$

$$N = k_{(6) \rightarrow (7)} \cdot k_{(1) \rightarrow (7)}^{-1} + k_{(6) \rightarrow (11)} \cdot k_{(12) \rightarrow (11)} K \quad (5.8g)$$

$$O = k_{(11) \rightarrow (7)}^{-1} (k_{(7) \rightarrow (3)} + k_{(7) \rightarrow (4)} + k_{(7) \rightarrow (6)} + k_{(7) \rightarrow (11)}) \\ - k_{(7) \rightarrow (11)}^{-1} K (k_{(12) \rightarrow (1)} + k_{(12) \rightarrow (6)} k_{(12) \rightarrow (11)}) \quad (5.8h)$$

$$\frac{d[(4a)]}{dt} = [(1a)][OH^{\ominus}] \cdot k_{(6a) \rightarrow (4a)} \cdot P \quad (5.9a)$$

$$\frac{d[(3a)]}{dt} = [(1a)][OH^{\ominus}] \cdot k_{(6a) \rightarrow (9a)} \cdot P \quad (5.9b)$$

$$\begin{aligned} P &= [k_{(1a) \rightarrow (12a)}^{-1} \cdot k_{(12a) \rightarrow (6a)}^{-1} (k_{(12a) \rightarrow (1a)} + k_{(12a) \rightarrow (6a)}) (k_{(6a) \rightarrow (12a)} \\ &+ k_{(6a) \rightarrow (4a)} + k_{(6a) \rightarrow (9a)} - k_{(12a) \rightarrow (6a)} \cdot k_{(6a) \rightarrow (12a)}^{-1} + k_{(6a) \rightarrow (9a)}^{-1} \\ &\cdot k_{(9a) \rightarrow (12a)}^{-1} (k_{(12a) \rightarrow (1a)} + k_{(12a) \rightarrow (6a)}) (k_{(9a) \rightarrow (6a)} + k_{(9a) \rightarrow (3a)})]^{-1} \end{aligned} \quad (5.9c)$$

Methanol-/Acetoinaustausch:

$$\frac{d[(4a)]}{dt} / \frac{d[(3a)]}{dt} = k_{(6a) \rightarrow (4a)} \cdot k_{(6a) \rightarrow (9a)}^{-1} \cdot k_{(9a) \rightarrow (3a)}^{-1} \quad (5.9d)$$

Die beobachtete Tatsache, daß

$$k_{obs.(1) \rightarrow (4)} \ll k_{obs.(1) \rightarrow (3)} \quad (k_{\text{Methanol}} \ll k_{\text{Acetoin}}) \quad (5.8i)$$

entspricht

$$k_{(7) \rightarrow (4)} \cdot L + k_{(6) \rightarrow (4)} \cdot M \ll k_{(7) \rightarrow (3)} \cdot L + k_{(6) \rightarrow (9)} \cdot k_{(9) \rightarrow (3)} \cdot (k_{(9) \rightarrow (3)} + k_{(9) \rightarrow (6)})^{-1} M \quad (5.8j)$$

woraus

$$k_{(6) \rightarrow (4)} \ll k_{(6) \rightarrow (9)} \cdot k_{(9) \rightarrow (3)} (k_{(9) \rightarrow (3)} + k_{(9) \rightarrow (6)})^{-1} \quad (5.8k)$$

folgt, falls

$$L \ll M \quad (5.8l)$$

Mit einer weiteren Annahme

$$k_{(9) \rightarrow (3)} \gg k_{(9) \rightarrow (6)} \quad (5.8m)$$

ergibt sich aus Gl. (5.8 k)

$$k_{(6) \rightarrow (4)} \ll k_{(6) \rightarrow (9)} \quad (k_{\text{Spaltung unter Ringerhaltung}} \ll k_{\text{TR}}) \quad (5.8n)$$

d. h., die Permutations-Isomerisierung $(6) \rightarrow (9)$ ist viel schneller als die Spaltung des Oxyphosphorans (6) unter Ringerhaltung zu (10) und weiter zu (4) . Andererseits folgt aus Gl. (5.8 j)

$$k_{(7) \rightarrow (4)} \ll k_{(7) \rightarrow (3)} \quad (\text{Spaltung unter Ringerhaltung} \ll \text{Spaltung unter Ringöffnung}) \quad (5.8o)$$

d. h., die Spaltung des Oxyphosphorans (7) unter Ringöffnung zu (8) und nachfolgend zu (3) ist viel schneller als seine Spaltung unter Ringerhaltung zu (10) und weiter zu (4) , falls

$$M \ll L \quad (5.8p)$$

Aus Gl. (5.9 d) und

$$\begin{aligned} k_{obs.(1a) \rightarrow (4a)} &\gg k_{obs.(1a) \rightarrow (3a)} \\ (k_{obs. \text{ Methanol austausch}} &\gg k_{obs. \text{ Acetoin austausch}}) \end{aligned} \quad (5.9e)$$

folgt

$$(k_{(9a) \rightarrow (6a)} + k_{(9a) \rightarrow (3a)}) k_{(6a) \rightarrow (4a)} \gg k_{(6a) \rightarrow (9a)} \cdot k_{(9a) \rightarrow (3a)} \quad (5.9f)$$

woraus unter der Annahme

$$k_{(9a) \rightarrow (6a)} \ll k_{(9a) \rightarrow (3a)} \quad (k_{\text{TR}} \ll k_{\text{Spaltung unter Ringöffnung}}) \quad (5.9g)$$

$$k_{(6a) \rightarrow (4a)} \gg k_{(6a) \rightarrow (9a)} \quad (k_{\text{Spaltung unter Ringöffnung}} \gg k_{\text{TR}}) \quad (5.9h)$$

geschlossen werden kann.

Da $(1) \rightarrow (4)$ und $(1a) \rightarrow (4a)$ vergleichbare Vorgänge mit ähnlichen RG darstellen, ist die schnellere Hydrolyse von (1) darauf zurückzuführen, daß es bei Reaktion 5.9 A kein Gegenstück zu den Umordnungsprozessen von Reaktion 5.8 A gibt, die zu Bildung von (3) führen. Nach Gl. (5.8 a), (5.8 b) und (5.9 a), (5.9 b) röhren die relativ hohen RG der Hydrolyse von (1) und $(1a)$ von der raschen Bildung der Zwischenstufen (12) und $(12a)$ aus (1) bzw. $(1a)$ und der hohen RG der Prozesse $(9) \rightarrow (3)$, $(11) \rightarrow (7)$ und $(12) \rightarrow (6)$ bzw. $(6a) \rightarrow (4a)$ her.

Die Tatsache, daß die Bildung der Zwischenstufen (12) und $(12a)$ Reaktionen erster Ordnung entspricht, die zu spannungsfreien 5-Ringen führen, ist für die hohen RG dieser Vorgänge verantwortlich, die unter anderem ein weiteres Argument gegen die Hypothese liefern, daß die Beseitigung von 5-Ringspannung^[5, 8] bei der Hydrolyse von Äthylen-phosphaten der Grund für deren hohe Reaktivität sei.

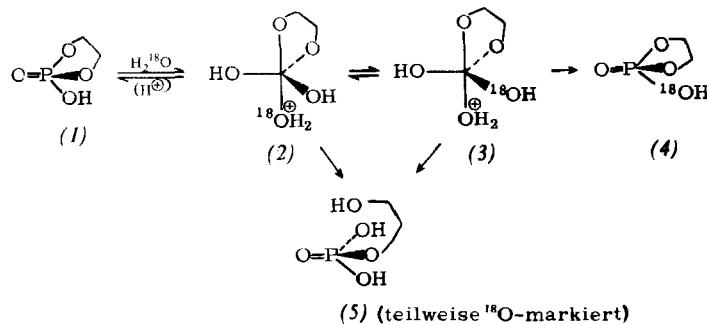
Aus der obigen kinetischen Analyse folgt auch, daß bei Oxyphosphorananen, die sich von Verbindungen des Typs (1) und $(1a)$ ableiten, der Zerfall unter Ringspaltung gegenüber dem Zerfall unter Ringerhaltung bevorzugt ist. Dieses Verhalten scheint der in Abschnitt 4.5 gemachten Aussage, daß bei cyclischen Oxyphosphorananen der Zerfall unter Ringerhaltung begünstigt ist zu widersprechen. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu bemerken, daß $(9a)$ (Reaktion 5.9 A) ein ungewöhnliches Phosphoran darstellt, da es eine Hemiacetal-Gruppierung am quasi-äquatorialen C-Atom aufweist. Wir nehmen an, daß in solchen Fällen die Spaltung der hemiacetalartigen C—O-Bindung unter Bildung eines offenkettigen Phosphoran-Derivates $(15a)$ gegenüber der Spaltung der apicalen P—O-Bindung von $(9a)$ unter Bildung von $(8a)$ bevorzugt ist. Diese Interpretation ist in Einklang mit den Aussagen in Abschnitt 4.5.

5.3. Saure Hydrolyse und ^{18}O -Austausch von Äthylen-phosphat

Die Beobachtung, daß die saure Hydrolyse des 5-gliedrigen cyclischen Äthylenphosphats (1) von Sauerstoff-Austausch begleitet wird^[5, 8a] (Reaktion 5.10), ist für die Untersuchung des Reaktionsmechanismus der Hydrolyse von Phosphor-

säureestern einer der wichtigsten experimentellen Befunde. Die Umordnung $(2) \rightleftharpoons (3)$ ist hier vereinfacht wiedergegeben; vermutlich schließt sie Deprotonierung, Isomerisierung und Reprotonierung an der apicalen Hydroxygruppe mit ein.

Reaktion 5.10



Dieser Versuch stützt in überzeugender Weise die Hypothese, daß bei solchen Austauschreaktionen Oxyphosphoran-Zwischenstufen durchlaufen werden, die Permutations-Isomerisierungen unterliegen. Es ist indes angezeigt, die ursprüngliche Deutung^[5, 8a] der zugehörigen kinetischen Daten auf der Grundlage der in der vorliegenden Abhandlung diskutierten Vorstellungen unter besonderer Berücksichtigung der relativen RG und des Mechanismus, d. h. BPR oder TR, der Umordnung des durchlaufenen cyclischen Oxyphosphoran-Derivates kritisch zu betrachten und erforderlichenfalls zu ergänzen.

Das Reaktionsschema 5.10 ergibt die Gleichungen (5.10a) bis (5.10c)

$$\frac{d[(4)]}{dt} = [(1)][\text{H}^{\oplus}] \cdot k_{(3) \rightarrow (4)} \cdot J \quad (5.10\text{a})$$

$$\frac{d[(5)]}{dt} = [(1)][\text{H}^{\oplus}] \cdot [k_{(2) \rightarrow (3)} \cdot k_{(2) \rightarrow (3)}^{-1} \cdot (k_{(3) \rightarrow (2)} + k_{(3) \rightarrow (4)}) + k_{(3) \rightarrow (5)} + k_{(3) \rightarrow (5)}^{-1}] \cdot J \quad (5.10\text{b})$$

$$J = k_{(1) \rightarrow (2)} \cdot k_{(2) \rightarrow (3)} \cdot [(k_{(2) \rightarrow (1)} + k_{(2) \rightarrow (3)} + k_{(2) \rightarrow (3)}) \cdot (k_{(3) \rightarrow (2)} + k_{(3) \rightarrow (4)} + k_{(3) \rightarrow (5)}) - k_{(3) \rightarrow (2)} \cdot k_{(2) \rightarrow (3)}]^{-1} \quad (5.10\text{c})$$

Nimmt man an, daß Permutations-Isomerisierungen $(2) \rightleftharpoons (3)$ mit gleicher RG in beide Richtungen ablaufen, d. h. $k_{(2) \rightarrow (3)} = k_{(3) \rightarrow (2)}$, und daß (2) und (3) mit gleicher RG endocyclisch gespalten werden (Protonierungen und Deprotonierungen werden hier vernachlässigt), d. h. $k_{(2) \rightarrow (5)} = k_{(3) \rightarrow (5)}$, so erhält man für das RG-Verhältnis der Hydrolyse und des Isotopenaustausches Gl. (5.10d).

$$\frac{d[(5)]}{dt} / \frac{d[(4)]}{dt} = [k_{(2) \rightarrow (5)} \cdot k_{(2) \rightarrow (3)}^{-1} \cdot (k_{(3) \rightarrow (2)} + k_{(3) \rightarrow (4)} + k_{(3) \rightarrow (5)}) + k_{(3) \rightarrow (5)} \cdot k_{(3) \rightarrow (4)}^{-1}] \quad (5.10\text{d})$$

Es sind nun zwei verschiedene Situationen denkbar.

Ist die Umordnung der Oxyphosphorane $(2) \rightleftharpoons (3)$ rascher als ihr Zerfall, d. h. $k_{(2) \rightarrow (3)} \cdot k_{(3) \rightarrow (2)} \gg k_{(2) \rightarrow (5)}$, $k_{(3) \rightarrow (4)}$, $k_{(3) \rightarrow (5)}$, so folgt Gl. (5.10f) aus dem experimentell gefundenen RG-Verhältnis

$$\frac{d[(5)]}{dt} / \frac{d[(4)]}{dt} = 5 \quad (\text{Ringöffnung/Ringerhaltung}) \quad (5.10\text{e})$$

der Hydrolyse und des Isotopen-Austausches:

$$k_{(3) \rightarrow (4)} = 0.4 k_{(2) \rightarrow (5)} \quad (\text{RG-Verhältnis der Spaltung unter Ringerhaltung und Ringöffnung}) \quad (5.10\text{f})$$

In diesem Fall ist die endocyclische Spaltungstendenz des cyclischen Oxyphosphorans 2.5-mal größer als seine Neigung ein Mol Wasser zu verlieren.

Die Alternative dazu ist, daß die Umordnung der TBP-Zwischenstufen $(2) \rightleftharpoons (3)$ langsamer abläuft als ihr Zerfall, d. h. $k_{(2) \rightarrow (3)} \cdot k_{(3) \rightarrow (2)} \ll k_{(2) \rightarrow (5)} \cdot k_{(3) \rightarrow (4)} \cdot k_{(3) \rightarrow (5)}$. Diese Hypothese^[8e] mit $k_{(2) \rightarrow (5)} = k_{(3) \rightarrow (5)} = \alpha \cdot k_{(3) \rightarrow (4)}$ sollte Gl. (5.10g) ergeben. Da Westheimer voraussetzt^[8e], daß die wechselseitige Umordnung der Zwischenstufen langsamer ist als ihr Zerfall ($k_{(2) \rightarrow (3)} \ll k_{(2) \rightarrow (5)}$), ist Gl. (5.10g) wohl kaum mit dem beobachteten RG-Verhältnis [s. Gl. (5.10e)] der Hydrolyse und des Isotopen-Austausches vereinbar, und $k_{(2) \rightarrow (3)} \cdot k_{(3) \rightarrow (2)} \gg k_{(2) \rightarrow (5)} \cdot k_{(3) \rightarrow (4)}$ müssen mindestens von gleicher Größenordnung sein wie $k_{(2) \rightarrow (5)}$ und $k_{(3) \rightarrow (4)}$. Wahrscheinlicher ist $k_{(2) \rightarrow (3)} \cdot k_{(3) \rightarrow (2)} \gg k_{(2) \rightarrow (5)} \cdot k_{(3) \rightarrow (4)}$ – also die zuerst geschilderte Situation.

$$\frac{d[(5)]}{dt} / \frac{d[(4)]}{dt} = k_{(2) \rightarrow (5)} (1 + \alpha) \cdot k_{(2) \rightarrow (5)}^{-1} \quad (5.10\text{g})$$

Diese – wenn auch nicht sehr ausgeprägte – Tendenz einiger Oxyphosphorane, unter Ringspaltung statt unter Ringerhaltung zu zerfallen, scheint gleichfalls Abschnitt 4.5 zu widersprechen. Hier muß jedoch hervorgehoben werden, daß die Aussagen von Abschnitt 4.5 sich auf den Austritt einer Alkoxy-Gruppe aus einem Oxyphosphoran sowohl bei Ringspaltung als auch bei Ringerhaltung beziehen. Demgegenüber tritt in Reaktion 5.10 bei der Ringerhaltung ein Wassermolekül aus ($(3) \rightarrow (4)$), während bei Ringspaltung ($(3) \rightarrow (5)$) ein Alkohol Austrittsgruppe ist. Wir nehmen an, daß sich hier der gegenüber einem OH-Austritt bevorzugte OR-Austritt stärker als die Ringerhaltung-Tendenz auswirkt.

Bemerkenswert erscheint, daß die Ringspaltung um den Faktor 2.5 rascher verläuft als der OH-Austritt unter Ringerhaltung.

Zu erwähnen ist noch, daß das acyclische Oxyphosphoran (15a) (Reaktion 5.9 A) sowohl unter OR-Austritt zu (3a) + Acetoin als auch unter OH-Austritt zu (1a) zerfallen könnte. Der beobachtete Reaktionsverlauf ist ein weiterer Hinweis darauf, daß eine Alkoxy- im Vergleich zur Hydroxy-Gruppe bevorzugt austritt.

Die verglichen mit Dimethylphosphat recht hohe RG der sauren Hydrolyse von Äthylenphosphat (1) \rightarrow (5) (Reaktion 5.10), läßt sich mit der *Beschleunigung der Oxyphosphoran-Bildung durch den 5-Ring* erklären. Dies ist ein weiteres Beispiel für den thermodynamischen und kinetischen Vorzug (s. Abschnitt 2 und 4), den die Umwandlung 5-gliedriger cyclischer, tetrakoordinierter Phosphorsäure-Derivate in cyclische Oxyphosphorane genießt. Die relativ rasche Permutations-Isomerisierung $(2) \rightleftharpoons (3)$ (Reaktion 5.10) ist verständlich, wenn man sie durch einen TR-Mechanismus^[2, 29] mit dem Ring als Paar interpretiert.

5.4. Unterschiedliches Hydrolyse-Verhalten cyclischer Phosphate, Phosphonate und Phosphinate

Die Deutung des unterschiedlichen Hydrolyse-Verhaltens 5-gliedriger cyclischer Phosphate, Phosphonate und Phosphinate^[8c, e, f] ergibt sich unmittelbar aus der zuvor angegebenen (s. Abschnitt 4.10; 8.) TR-Regel für cyclische Phosphoran-Derivate.

Im Gegensatz zum entsprechenden cyclischen Phosphat (6) (Reaktion 5.11), aus dem (8) und (10) entstehen, wird das cyclische Phosphonat (11) bei der raschen

sauren Hydrolyse (Reaktion 5.12) ausschließlich endocyclisch zu (13) gespalten. Die Oxyphosphoran-Zwischenstufe (12) ist wegen der apicophoben P—C-Bindung nicht befähigt, sich durch einen TR-Prozeß mit dem Ring als Paar ((12) \rightarrow (14)) umzulagern, was für eine exocyclische Hydrolyse erforderlich wäre; (TR)²-Prozesse, die zu exocyclischer Hydrolyse führen, sind ebenfalls aus den in^[21] erörterten Gründen ungünstig.

Mechanistisch entspricht die Hydrolyse des Phosphats (6) dem Schema 5.10.

Der cyclische Phosphinsäureester (15) verhält sich wie erwartet. Hier ist die Hydrolyse nur möglich, wenn ein TR-Prozeß ((16) → (17)) mit dem Ring als Paar (17) erzeugt, aus dem die Äthoxy-Gruppe apical austreten kann. Sowohl (16) als auch (17) enthalten eine apicale P—C-Bindung; somit unterscheiden sich diese TBP-Zwischenstufen energetisch nur wenig, und die Umordnung (16) → (17) ist thermodynamisch möglich. Die relativ niedrige RG der Hydrolyse von (15) geht auf eine der beiden folgenden Ursachen oder deren Kombination zurück (s. Gl. (5.13a)–(5.13c)): 1. Die TBP-Zwischenstufe (16) ist wegen einer apicalen P—C-Bindung relativ energiereich (im Gegensatz zu (7) und (12)), woraus eine niedrige RG für den Schritt (15) → (16) resultiert. 2. Die TR-Barriere ist hoch, weil die beiden P—CH₂-Gruppen und der P—O-Teil des Moleküls sich sterisch behindern, was im Falle des Phosphats, (7) → (9), nicht zutrifft. Man erhält aus Gl. (5.13a)

$$k_{\text{hydrolysis, obs.}} = k_{(15) \rightarrow (16)} \cdot k_{(17) \rightarrow (18)} [(k_{(16) \rightarrow (15)} + k_{(16) \rightarrow (17)} (k_{(17) \rightarrow (16)} + k_{(17) \rightarrow (18)}) k_{(16) \rightarrow (17)}^{-1} - k_{(17) \rightarrow (16)}^{-1}]^{-1} \quad (5.13a)$$

mit der Annahme $k_{(16) \rightarrow (17)}, k_{(17) \rightarrow (16)} \gg k_{(16) \rightarrow (15)}$ die Gl. (5.13b)

$$k_{\text{hydrox, obs.}} = k_{(15) \rightarrow (16)} \quad (5.13b)$$

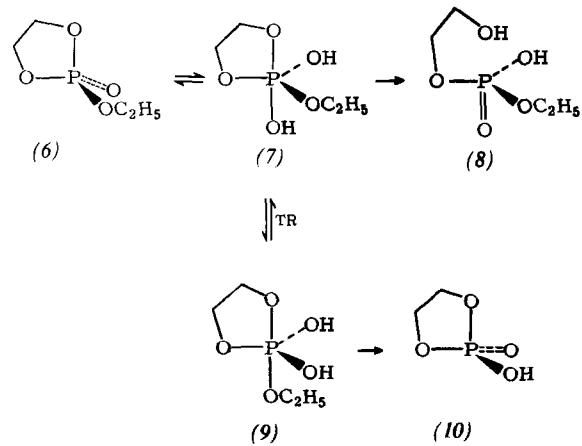
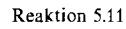
und mit den Annahmen $k_{(16) \rightarrow (17)}$, $k_{(17) \rightarrow (16)}$, $k_{(16) \rightarrow (15)}$,
 $k_{(17) \rightarrow (18)}$ und $k_{(15) \rightarrow (16)} \approx k_{(16) \rightarrow (15)}$ die Gl. (5.13c)

$$k_{\text{hydrolysis, obs.}} = k_{(16) \rightarrow (17)} \quad (5.13c)$$

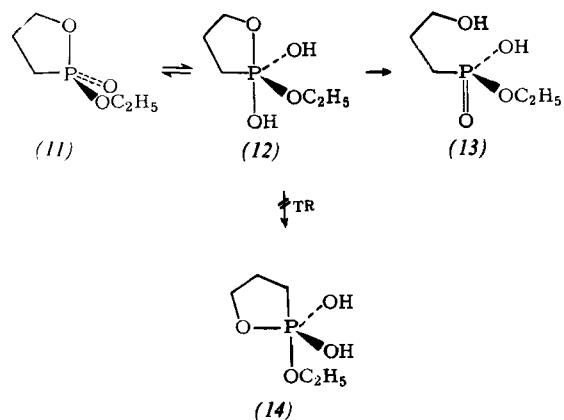
6. Hydrolyse-Reaktionen und Umlagerungen von Phosphorsäureestern in aprototischen Lösungsmitteln und in neutralen wäßrigen Medien

In neutraler Lösung, wo Oxyphosphorane weder in protonierter Form noch als Anionen vorliegen, geht ihr Zerfall mit Ladungstrennung einher (s. Abschnitt 4.7) – es sei denn, es findet rasche Protonenübertragung von Wassermolekülen statt, die mit dem Oxyphosphoran durch Wasserstoffbrücken verbunden sind. So ist zu erwarten, daß die Lebensdauer von Oxyphosphoran-Zwischenstufen im neutralen Medium erheblich höher ist als in sauren oder alkalischen Lösungen; die Wahrscheinlichkeit für Umordnungsprozesse ist infolgedessen auch höher.

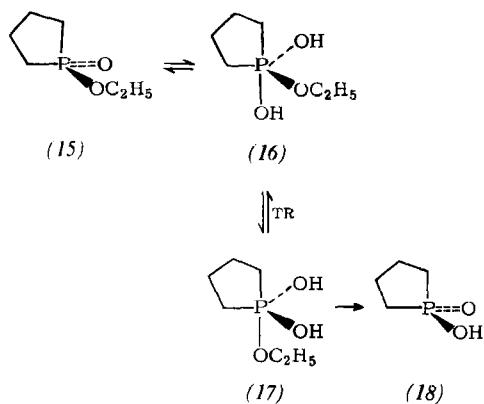
Nach dem pH—RG-Profil^[8 e] der Hydrolyse von Äthylen-methylphosphat (s. Abschnitt 5.1) verläuft die säure-



Reaktion 5.12



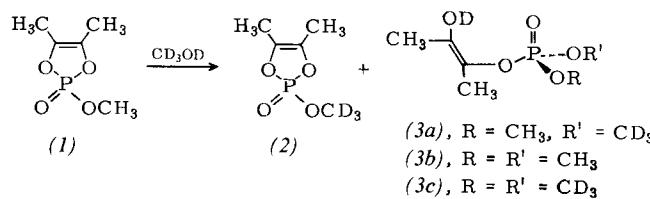
Reaktion 5.13



katalysierte Reaktion mit 50% exocyclischer Hydrolyse; der Anteil der exocyclischen Hydrolyse sinkt in neutraler wässriger Lösung auf 25% ab und auf 0% in alkalischer Lösung. Bei der Hydrolyse 5-gliedriger cyclischer Phosphorsäureester in aprotischen Lösungsmitteln mit begrenzten Mengen Wasser^[9a, 61c, d, h] überwiegt meistens die exocyclische Hydrolyse, und in einigen Fällen hat sich fast vollständige Erhaltung des Ringes nachweisen lassen^[9a, 61c, d, h]. Um diese Tendenz zur Ringerhaltung festzustellen, ist es notwendig, Sekundär-Reaktionen der primär gebildeten Produkte auszuschließen. Es ist noch nicht möglich anzugeben, warum cyclische Oxyphosphorane-Zwischenstufen bei diesen Reaktionen eine so ausgeprägte Tendenz zeigen, durch exocyclischen apicalen Austritt von beispielsweise Methanol unter Ringerhaltung zu zerfallen. Es ist jedoch anzunehmen, daß der entsprechende Übergangszustand weniger gespannt ist als der Übergangszustand für Ringöffnung.

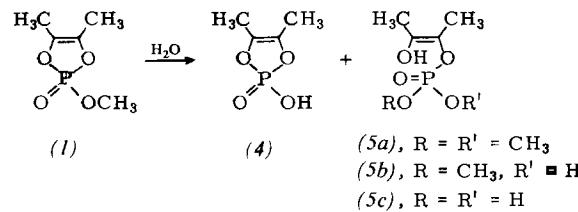
Das Endiol-cyclophosphat (1) (Reaktion 6.1) setzt sich mit Nucleophilen in aprotischen Lösungsmitteln außergewöhnlich rasch um^[61c, h]. Die Halbwertszeit der Umsetzung mit 1 mol CH_3OH in 0.3 M CCl_4 -Lösung bei 20°C beträgt ungefähr 1 min^[61h]. Methanol wird unter Ringerhaltung addiert; dieser Austausch läßt sich mit CD_3OD nachweisen: (1) \rightarrow (2) + (3). Es erscheint möglich, diesen Reaktionstyp für hochselektive Polynucleotid-Synthesen heranzuziehen^[*].

Reaktion 6.1 [61c, h]



Zugabe von einem Moläquivalent Wasser zu einer 0.6 M benzolischen Lösung von (1) (Reaktion 6.2) führt innerhalb weniger Sekunden zum cyclischen Diester (4) und Methanol. Die nachfolgende Umsetzung des entstehenden Methanols mit unverändertem cyclischem Triester (1) und mit dem cyclischen Diester (4) liefert den offenkettigen Triester (5a) bzw. Diester (5b). Es wird auch in geringem Anteil offenkettiger Monoester (5c) gebildet, wohl durch Hydrolyse von (4)^[61h].

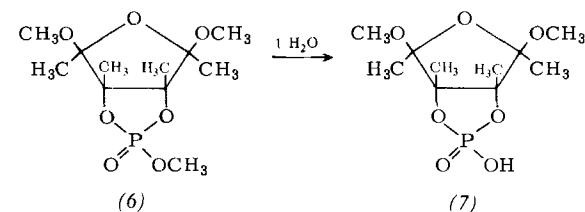
Reaktion 6.2 [61h]



[*] Siehe auch: S. Glaser, F. Ramirez, P. Stern, P. D. Gillespie u. I. Ugi, Angew. Chem. 85, 39 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 66 (1973).

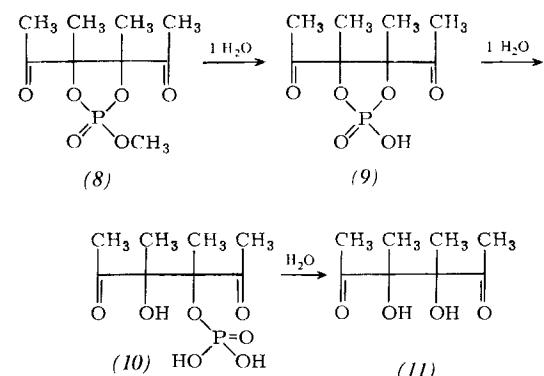
Der Furanose-2,3-cyclotriester (6) (Reaktion 6.3) wird in aprotischen Lösungsmitteln fast quantitativ unter Ringerhaltung hydrolysiert^[9a].

Reaktion 6.3 [9a]



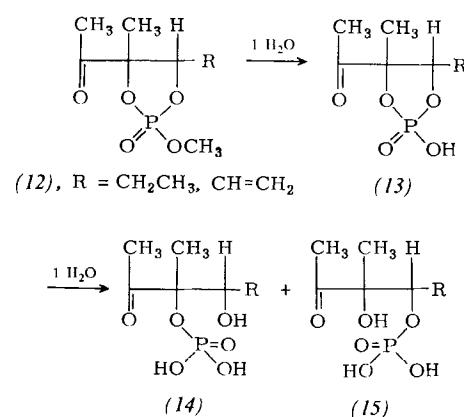
Cyclische Phosphorsäuretriester, die sich von α, β -Dihydroxy- γ -diketonen (8) (Reaktion 6.4) ableiten, werden zu ca. 100% unter Ringerhaltung zu (9) hydrolysiert^[9a, 61]. Die weitere endocyclische Hydrolyse zu (10) und schließlich zu (11) folgt wegen der Carbonyl-Aktivierung von (9) und (10) rasch nach (s. Abschnitt 5.2).

Reaktion 6.4 [9a, 61c]



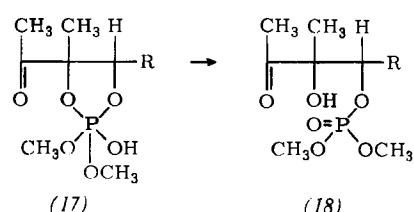
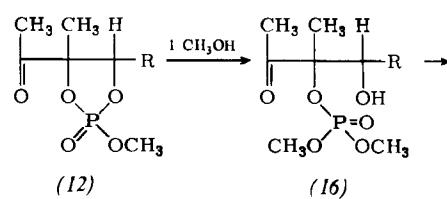
Das Beispiel cyclischer Phosphorsäuretriester von α, β -Dihydroxyketonen (12) (Reaktion 6.5) erläutert die aktivierende Wirkung der benachbarten Carbonyl- sowie einer glykolischen Hydroxy-Gruppe auf Phosphorsäureester^[61d]. Zunächst bildet sich der cyclische Diester (13), der zum α -Phosphat (14) des α, β -Dihydroxyketons weiterhydrolysiert wird. Die Carbonylgruppe begünstigt die Bildung von (15).

Reaktion 6.5 [61d]



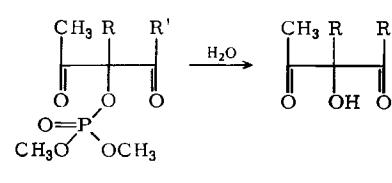
Die Reaktionen von Triestern des Typs (12) (Reaktion 6.6) mit Methanol erfolgen sehr rasch unter Bildung des Triesters (16), der sich rasch zum isomeren Triester (18) umlagert. Diese Isomerisierung ist erheblich schneller als die des Monoesters (14).

Reaktion 6.6 [61d,f]



Eine Phosphorsäureester-Gruppe, die von zwei α -Carbonyl-Gruppierungen flankiert wird, wie in (19) (Reaktion 6.7), ist außerordentlich hydrolyseempfindlich. Dies trifft für Phosphorsäureester von α -Hydroxy- β -diketonen (19a) und (19b), - β -ketoestern (19c) und - β -ketoamiden (19d) in ähnlicher Weise zu. Davon ist (19b) der reaktivste Vertreter; er wird durch ein Moläquivalent Wasser in Äther bei 0°C unter neutralen Bedingungen innerhalb weniger Minuten vollständig gespalten.^[61e]

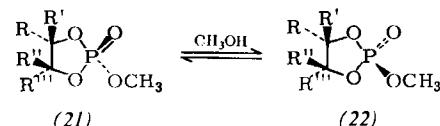
Reaktion 6.7 [61b,e]



(19b), $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{CF}_3$
 (19c), $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{OCH}_3$
 (19d), $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}' = \text{NHR}''$

Diastereomere fünfgliedrige cyclische Phosphorsäuretriester wie (21) und (22) (Reaktion 6.8), die sich hinsichtlich der Konfiguration am Phosphoratom unterscheiden, diastereomerisieren rasch in Gegenwart katalytischer Mengen Methanol durch Konfigurationsumkehr am P-Zentrum^[9b]. Dies läßt sich durch Permutations-Isomerisierung der Oxyphosphoranzwischenstufe durch einen TR-Prozeß, bei dem der Ring als Paar fungiert, deuten.

Reaktion 6.8 [9b]

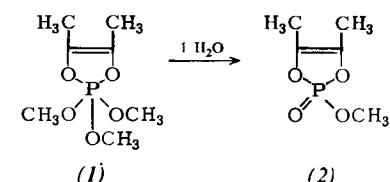


7. Hydrolyse cyclischer Oxyphosphorane in aprotischen Lösungsmitteln

Die Konzeption, daß Oxyphosphoranzwischenstufen bei der Hydrolyse von Phosphorsäureestern durchlaufen werden, und die in den Abschnitten 2 und 4 entwickelten Vorstellungen über die Rolle von 5-Ringen bei derlei Umsetzungen werden durch das Hydrolyse-Verhalten isolierbarer, relativ stabiler 5-gliedriger cyclischer Oxyphosphorane bestätigt und ergänzt.

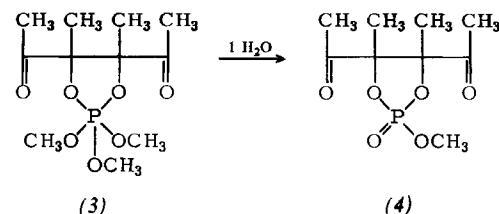
Die Umsetzung des 5-gliedrigen cyclischen Oxyphosphorans (1) (Reaktion 7.1) mit einem Moläquivalent Wasser in Benzol bei 0°C ergibt zwei Moläquivalente Methanol und den Endiolester (2).

Reaktion 7.1 [21,61a,c]



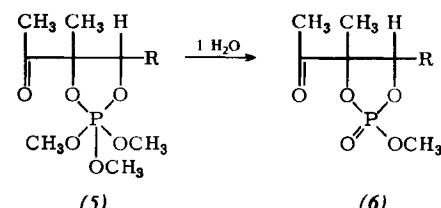
Das Oxyphosphoran (3) (Reaktion 7.2), das durch Anlagerung von 2 mol Biacetyl an 1 mol Trimethylphosphit entsteht, ergibt bei Einwirkung von einem Moläquivalent Wasser den Phosphorsäuretriester (4).

Reaktion 7.2 [9b,20a,b,d,61c]



Die Oxyphosphorane (5) (Reaktion 7.3), die aus je 1 mol Biacetyl, Trimethylphosphit und einem Aldehyd gebildet werden, neigen in aprotischen Lösungsmitteln zur Hydrolyse unter Ringerhaltung.

Reaktion 7.3 [61d,f]



8. Schlußbetrachtung

Nucleophile Austauschreaktionen tetrakoordinierter Phosphorverbindungen, einschließlich der für Lebensvorgänge wichtigen Phosphorsäurederivate, verlaufen allgemein in

Einklang mit den in diesem Beitrag angegebenen Konzeptionen und Regeln. Diese sind nicht nur aus der Empirie hergeleitet, indem sie die bekannte Chemie stabiler Phosphoran-Derivate und die beobachteten nucleophilen Austauschreaktionen tetrakoordinierter Phosphorverbindungen berücksichtigen, sondern auch durch die quantenmechanische Behandlung^[21] der Bindungseigenschaften des pentakoordinierten Phosphors und seiner Liganden-Sätze begründbar. Letztere schließt die Analyse der polytopalen Umordnungs-Mechanismen anhand derjenigen Unterklassen der symmetrischen Permutationsgruppen S_n ein, deren Elemente bezüglich einer Untergruppe von S_n konjugiert sind, welche die Symmetrie des starren Molekülgerüst-Modells wiedergibt^[21a]. Die in der vorliegenden und einer vorangehenden Mitteilung^[21] diskutierten Begriffe und Vorstellungen ermöglichen es, einen wichtigen Teil der Phosphorchemie unter einem einheitlichen Gesichtspunkt in konsistenter Weise zu verstehen, sie gestatten oft sogar detaillierte Voraussagen über relative Reaktionsgeschwindigkeiten und das produktmäßige Ergebnis individueller Reaktionen.

F. R. dankt dem *Cancer Institute der National Institutes of Health (USA)* für großzügige Förderung der Untersuchungen durch Grant CA-04769 sowie der *National Science Foundation (USA)* für Unterstützung durch Grant GP-6690 und GP-23018. I. U. erkennt dankbar die finanzielle Hilfe der *National Science Foundation (USA)* durch Grant GP-28927 X an und ebenso die Unterstützung durch *Biomedical Sciences Support Grant der National Institutes of Health (Grant RR07012-05)*.

Eingegangen am 15. November 1971,
in veränderter Form am 9. Oktober 1972 [A 928]

[*] Anmerkung bei der Überarbeitung: In diesem Zusammenhang sei auf die in [2] diskutierte Klassifizierung der Umordnungsvorgänge pentakoordinierter Moleküle hingewiesen.

Die Permutationen der symmetrischen Gruppe S_5 entsprechen den Permutations-Isomerisierungen pentakoordinierter Moleküle. Hierbei wird ein einzelner Umordnungsvorgang mit charakteristischem Bewegungsablauf und festgelegter Anfangs- und Endsituation eine Permutations-Isomerisierung genannt. Permutations-Isomerisierungen, die bezüglich des Bewegungsablaufes wegen der Gerüstsymmetrie äquivalent sind, werden als Mechanismus zusammengefaßt. (vgl. auch [73]).

- [1] Chemie und logische Strukturen. 5. Mitteilung. – 4. Mitteilung: [2].
- [2] P. Gillespie, P. Hoffmann, H. Klusacek, D. Marquarding, S. Pfohl, F. Ramirez, E. A. Tsolis u. I. Ugi, *Angew. Chem.* 83, 691 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 687 (1971); vgl. auch Tabelle 1.
- [3] K. Mislow, *Accounts Chem. Res.* 3, 321 (1970); R. Luckenbach, *Phosphorus* 1, 223, 229 (1972).
- [4] a) R. F. Hudson u. M. Green, *Angew. Chem.* 75, 47 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* 2, 11 (1963); b) L. Horner, *Pure Appl. Chem.* 9, 225 (1964); c) W. E. McEwen, *Top. Phosphorus Chem.* 2, 1 (1965); d) G. Kamai u. G. M. Usacheva, *Russ. Chem. Rev.* 35, 601 (1966); e) M. J. Gallagher u. I. D. Jenkins, *Top. Stereochem.* 3, 1 (1968).
- [5] F. H. Westheimer, *Accounts Chem. Res.* 1, 70 (1968).
- [6] C. A. Bunton, *Accounts Chem. Res.* 3, 257 (1970).
- [7] a) F. H. Westheimer, *Chem. Soc. (London). Spec. Publ.* No. 8. 1 (1957); b) M. Cohn, *J. Cell. Comp. Physiol.* 54, Suppl. 1, 22 (1959); c) A. Todd, *ibid.* 54, Suppl. 1, 27 (1959); d) E. M. Kosower: *Molecular Biochemistry*. McGraw-Hill, New York 1960; e) H. G. Khorana: Some Recent Developments in the Chemistry of Phosphate Esters of Biological Interest. Wiley, New York 1961; f) M. M. Crutchfield, C. H. Dungan, J. H. Letcher, V. Mark u. J. R. Van Wazer, *Top. Phosphorus Chem.* 5, 1 (1967); g) J. R. Van Wazer: *Phosphorus and Its Compounds*. Wiley-Interscience, New York 1958; h) F. Cramer, *Angew. Chem.* 78, 186 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 173 (1966); i) 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).

- [8] a) P. C. Haake u. F. H. Westheimer, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 1102 (1961); b) F. Covitz u. F. H. Westheimer, *ibid.* 85, 1773 (1963); c) E. A. Dennis u. F. H. Westheimer, *ibid.* 88, 3431, 3432 (1966); d) R. Kluger, F. Kerst, D. G. Lee, E. A. Dennis u. F. H. Westheimer, *ibid.* 89, 3918 (1967); e) R. Kluger, F. Covitz, E. A. Dennis, L. D. Williams u. F. H. Westheimer, *ibid.* 91, 6066 (1969); f) A. Eberhard u. F. H. Westheimer, *ibid.* 87, 253 (1965).

- [9] a) F. Ramirez, O. P. Madan, N. B. Desai, S. Meyerson u. E. M. Banas, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 2681 (1963); b) F. Ramirez, A. V. Patwardhan, N. B. Desai u. S. R. Heller, *ibid.* 87, 549 (1965).

- [10] G. Aksnes u. K. Bergesen, *Acta Chem. Scand.* 20, 2508 (1966).

- [11] F. Ramirez, B. Hansen u. N. B. Desai, *J. Amer. Chem. Soc.* 84, 4588 (1962).

- [12] D. S. Frank u. D. A. Usher, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 6360 (1967).

- [13] a) O. Korpius, R. A. Lewis, J. Chickos u. K. Mislow, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 4842 (1968); b) K. E. DeBruin, K. Naumann, G. Zon u. K. Mislow, *ibid.* 91, 7031 (1969); c) K. E. DeBruin u. K. Mislow, *ibid.* 91, 7393 (1969).

- [14] W. H. Pirkle, S. D. Beare u. R. L. Muntz, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 4575 (1969).

- [15] P. Haake, R. D. Cook, W. Schwarz u. D. R. McCoy, *Tetrahedron Lett.* 1968, 5251.

- [16] G. M. Blackburn u. M. J. Brown, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 525 (1969).

- [17] H. P. Benschop, G. R. Van den Berg u. H. L. Boter, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 87, 387 (1968); H. P. Benschop, D. H. J. M. Platenburg, F. H. Meppelder u. H. L. Boter, *Chem. Commun.* 1970, 33; H. P. Benschop u. G. R. Van den Berg, *ibid.* 1970, 1431.

- [18] W. P. Jencks, *Enzymes* 1959–1963, 6, 339 (1962); B. E. C. Banks, *Chem. Brit.* 5, 514 (1969); L. Pauling, *ibid.* 6, 468 (1970); D. Wilkie, *ibid.* 6, 472 (1970); A. F. Huxley, *ibid.* 6, 477 (1970); R. A. Ross u. C. A. Vernon, *ibid.* 6, 539 (1970); B. E. C. Banks u. C. A. Vernon, *ibid.* 6, 541 (1970).

- [19] F. Ramirez, *Pure Appl. Chem.* 9, 337 (1964); b) *Bull. Soc. Chim. France* 1966, 2443; c) *Accounts Chem. Res.* 1, 168 (1968); d) *Bull. Soc. Chim. France* (in English) 1970, 3491.

- [20] a) F. Ramirez, N. B. Desai u. N. Ramanathan, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 1874 (1963); b) F. Ramirez, A. V. Patwardhan, N. B. Desai, N. Ramanathan u. C. V. Greco, *ibid.* 85, 3056 (1963); c) F. Ramirez u. N. B. Desai, *ibid.* 85, 3252 (1963); d) F. Ramirez, N. Ramanathan u. N. B. Desai, *ibid.* 85, 3465 (1963); e) D. B. Denney u. H. M. Relles, *ibid.* 86, 3897 (1964); f) D. B. Denney, D. Z. Denney, B. C. Chang u. K. L. Marsi, *ibid.* 91, 5243 (1969).

- [21] F. Ramirez, K. Tasaka, N. B. Desai u. C. P. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 751 (1968).

- [22] R. G. Pearson u. F. Basolo, *Inorg. Chem.* 4, 1522 (1965); D. A. Buckingham, J. I. Olson u. A. M. Sargeson, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 6654 (1968); F. R. Nordmeyer, *Inorg. Chem.* 8, 2780 (1969).

- [23] R. Schmutzler, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 4500 (1964); G. S. Reddy u. R. Schmutzler, *Inorg. Chem.* 5, 164 (1966); S. C. Peake u. R. Schmutzler, *Chem. Ind. (London)* 1968, 1482.

- [24] G. Wittig, *Bull. Soc. Chim. France* 1966, 1162; D. Hellwinkel, *Angew. Chem.* 78, 985 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 968 (1966).

- [25] a) F. Ramirez, A. V. Patwardhan, H. J. Kugler u. C. P. Smith, *Tetrahedron Lett.* 1966, 3053; b) *Tetrahedron* 24, 2275 (1968); c) F. Ramirez, J. F. Pilot u. C. P. Smith, *ibid.* 24, 3735 (1968); d) F. Ramirez, C. P. Smith, J. F. Pilot u. A. S. Gulati, *J. Org. Chem.* 33, 3787 (1968); e) F. Ramirez, *Extr. Colloque CNRS*, Paris 1969, No. 182, S. 61.

- [26] T. A. Furtach, D. S. Dierdorf u. H. A. Cowley, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 5759 (1970); H. Dreeskamp u. K. Hildenbrand, *Z. Naturforsch.* 26 B, 269 (1971).

- [27] J. I. Musher, *Angew. Chem.* 81, 68 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* 8, 54 (1969).

- [28] L. Pauling: *The Nature of the Chemical Bond*, 3. Aufl. Cornell University Press, Ithaca N. Y. 1960, S. 90.

- [29] a) F. Ramirez, I. Ugi, S. Pfohl, E. A. Tsolis, J. F. Pilot, C. P. Smith, D. Marquarding, P. Gillespie u. P. Hoffmann, *Phosphorus* 1, 1 (1971); b) I. Ugi, D. Marquarding, H. Klusacek, P. Gillespie u. F. Ramirez, *Accounts Chem. Res.* 4, 288 (1971); c) F. Ramirez u. I. Ugi in V. Gold: *Advances in Physical Organic Chemistry*. Academic Press, New York 1971; d) I. Ugi u. F. Ramirez, *Chem. Brit.* 8, 198 (1972).

- [30] I. Ugi, D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel u. P. Gillespie, *Angew. Chem.* 82, 741 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* 9, 703 (1970).

- [31] a) F. Ramirez, C. P. Smith u. J. F. Pilot, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 6726 (1968); b) M. Hague, C. N. Caughlan, F. Ramirez, J. F. Pilot u. C. P. Smith, *ibid.* 93, 5229 (1971); c) D. D. Swank, C. N. Caughlan, F. Ramirez u. J. F. Pilot, *ibid.* 93, 5236 (1971).

[32] *W. C. Hamilton, S. J. LaPlaca u. F. Ramirez*, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 127 (1965); *W. C. Hamilton, S. J. LaPlaca, F. Ramirez u. C. P. Smith*, *ibid.* 89, 2268 (1967).

[33] *R. D. Spratley, W. C. Hamilton u. J. Ladell*, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 2272 (1967).

[34] *S. E. Cremer u. R. J. Chorvat*, *J. Org. Chem.* 32, 4066 (1967); *L. Horner u. W. D. Balzer*, *Tetrahedron Lett.* 1965, 1157.

[35] a) *G. W. Fenton u. C. K. Ingold*, *J. Chem. Soc.* 1929, 2342; b) *G. W. Fenton, L. Hey u. C. K. Ingold*, *ibid.* 1933, 989; c) *K. F. Kumli, W. E. McEwen, C. A. Van der Werf*, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 3805 (1959); d) *A. Bladé-Font, C. A. Van der Werf u. W. E. McEwen*, *ibid.* 82, 2396, 2646 (1960); e) *C. B. Parisek, E. W. McEwen u. C. A. Van der Werf*, *ibid.* 82, 5503 (1960); f) *W. E. McEwen, A. Bladé-Font u. C. A. Van der Werf*, *ibid.* 84, 677 (1962); g) *W. E. McEwen, K. F. Kumli, A. Bladé-Font, M. Zanger u. C. A. Van der Werf*, *ibid.* 86, 2378 (1964).

[36] *M. Green u. R. F. Hudson*, *Proc. Chem. Soc. (London)* 1962, 307.

[37] *H. S. Aaron, R. T. Uyeda, H. F. Franck u. J. I. Miller*, *J. Amer. Chem. Soc.* 84, 617 (1962).

[38] *R. S. Berry*, *J. Chem. Phys.* 32, 933 (1960).

[39] *R. J. Gillespie u. R. S. Nyholm*, *Quart. Rev. Chem. Soc.* 11, 339 (1957); *R. J. Gillespie*, *J. Chem. Educ.* 47, 18 (1970).

[40] *E. L. Muettterties, W. Mahler u. R. Schmutzler*, *Inorg. Chem.* 2, 613 (1963); *E. L. Muettterties, W. Mahler, K. J. Packer u. R. Schmutzler*, *ibid.* 3, 1298 (1964); *W. Mahler u. E. L. Muettterties*, *ibid.* 4, 1520 (1965); *E. L. Muettterties u. R. A. Schunn*, *Quart. Rev. Chem. Soc.* 20, 245 (1966).

[41] *L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl u. A. Eschenmoser*, *Helv. Chim. Acta* 53, 2059 (1970).

[42] *C. A. Bunton*: *Nucleophilic Substitutions at a Saturated Carbon Atom*. Elsevier, New York 1963; *J. March*: *Advanced Organic Chemistry—Reactions, Mechanisms, and Structures*. McGraw-Hill, New York 1968; *E. Ciuffarin u. A. Fava*, *Progr. Phys. Org. Chem.* 6, 81 (1968).

[43] *P. Gillespie u. I. Ugi*, a) *Angew. Chem.* 83, 493 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 503 (1971); b) unveröffentlicht (1971).

[44] *L. H. Sommer*: *Stereochemistry, Mechanism, and Silicon*. McGraw-Hill, New York 1965.

[45] *D. C. Garwood u. D. J. Cram*, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 4575 (1970); *D. J. Cram, J. Day, D. R. Rayner, D. M. von Schriltz, D. J. Duchamp u. D. C. Garwood*, *ibid.* 92, 7369 (1970).

[46] Die Konsequenzen einfacher und multipler TR-Prozesse ergeben sich wie folgt [2, 29]: Man teilt den Ligandenatz des TBP-Phosphorans in ein *Paar* (ein apicaler und ein äquatorialer Ligand) und ein *Trio* (ein apicaler und zwei äquatoriale Liganden) und führt damit die Liganden-Permutationen durch – TR: Man vertauscht die Liganden des Paars und dreht das Trio um 120°, so daß der apicale Ligand des Trios an die Stelle desjenigen äquatorialen Liganden tritt, welcher während der Umordnung äquatorial bleibt. (TR)²: Das Paar bleibt unverändert, das Trio wird wie beim einfachen TR-Prozeß gedreht. (TR)³: Die Liganden des Paars werden vertauscht, das Trio bleibt unverändert. Die sechsmalige Wiederholung des TR-Prozesses unter Beibehaltung der Paar-Trio-Kombination führt zur Ausgangssituation zurück: (TR)⁶ = Identitätsoperation. Die wirklichen Bewegungsvorgänge der TR-Prozesse werden in [2, 29] diskutiert.

[47] *N. J. De'ath u. S. Trippett*, *Chem. Commun.* 1969, 172.

[48] *R. A. Lewis, K. Naumann, K. E. DeBruin u. K. Mislow*, *Chem. Commun.* 1969, 1010.

[49] *K. Naumann, G. Zon u. K. Mislow*, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 7012 (1969).

[50] *G. Zon, K. E. DeBruin, K. Naumann u. K. Mislow*, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 7023 (1969).

[51] *J. R. Corfield, J. R. Shutt u. S. Trippett*, *Chem. Commun.* 1969, 789.

[52] *S. E. Cremer u. R. J. Chorvat*, *J. Org. Chem.* 32, 4066 (1967).

[53] *W. Hawes u. S. Trippett*, *J. Chem. Soc. C* 1969, 1465; *S. E. Cremer u. B. C. Trivedi*, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 7200 (1969).

[54] *K. L. Marsi*, *Chem. Commun.* 1968, 846; *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 4724 (1969).

[55] *W. Egan, G. Chauvire, K. Mislow, R. T. Clark u. K. L. Marsi*, *Chem. Commun.* 1970, 733.

[56] *S. E. Cremer, R. J. Chorvat u. B. C. Trivedi*, *Chem. Commun.* 1969, 769.

[57] *K. L. Marsi u. R. T. Clark*, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 3791 (1970).

[58] Das Verhältnis der Bildungs-RG von (14) und (14̄) entspricht:

$$\frac{d[(14)]}{dt} / \frac{d[(14̄)]}{dt} = k_{(12) \rightarrow (13)} \cdot k_{(12) \rightarrow (16)}^{-1} \cdot k_{(13) \rightarrow (14)} \cdot k_{(16) \rightarrow (14)}^{-1} \cdot (k_{(13) \rightarrow (12)} + k_{(13) \rightarrow (14)})^{-1} \cdot (k_{(16) \rightarrow (12)} + k_{(16) \rightarrow (14)})^{-1};$$

daraus wird $k_{(12) \rightarrow (13)} k_{(12) \rightarrow (16)}^{-1}$ falls $k_{(13) \rightarrow (12)} \ll k_{(13) \rightarrow (14)}$ und $k_{(16) \rightarrow (12)} \ll k_{(16) \rightarrow (14)}$.

[59] a) *F. W. Lichtenthaler*, *Chem. Rev.* 61, 607 (1961); b) *R. F. Hudson*: *Structure and Mechanism in Organo Phosphorus Chemistry*. Academic Press, New York 1965, S. 135, 153; c) *B. Miller*, *Top. Phosphorus Chem.* 2, 178 (1965); d) *A. J. Kirby u. S. G. Warren*: *The Organic Chemistry of Phosphorus*. Elsevier, New York 1967, S. 37, 123.

[60] *F. Ramirez, E. A. Tsolis u. G. V. Loewengart*, unveröffentlicht; *G. V. Loewengart*, *Ph. D. Thesis*. State University of New York at Stony Brook 1970; *F. Ramirez, G. V. Loewengart, E. A. Tsolis u. K. Tasaka*, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 3531 (1972).

[61] a) *F. Ramirez, O. P. Madan u. C. P. Smith*, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 670 (1965); b) *F. Ramirez, S. B. Bhatia u. C. P. Smith*, *ibid.* 89, 3026 (1967); c) *D. Swank, C. N. Caughlan, F. Ramirez, O. P. Madan u. C. P. Smith*, *ibid.* 89, 6503 (1967); d) *F. Ramirez, H. J. Kugler, A. V. Patwardhan u. C. P. Smith*, *J. Org. Chem.* 33, 1185 (1968); e) *F. Ramirez, S. B. Bhatia, A. J. Bigler u. C. P. Smith*, *ibid.* 33, 1192 (1968); f) *F. Ramirez, H. J. Kugler u. C. P. Smith*, *Tetrahedron* 24, 3153 (1968); g) *F. Ramirez, J. Bauer u. C. D. Telefus*, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 6935 (1970); h) *K. Tasaka*, *Ph. D. Thesis*, State University of New York at Stony Brook 1968.

[62] *E. L. Eliel*: *Stereochemistry of Carbon Compounds*. McGraw-Hill, New York 1962, S. 189; *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*. Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 233.

[63] a) Bei der raschen sauren Hydrolyse cyclischer Phosphate (Abschnitt 5.3) und Phosphonate (Abschnitt 5.4) sowie auf etwas verschiedene Weise auch bei 2-Carboxyphenyl-phosphonsäure-diäthylester [63b, c] über cyclische Oxyphosphorane geht der Phosphorylsauerstoff wegen der gegebenen Beschränkungen in eine äquatoriale Hydroxy-Gruppe über. – b) *M. Gordon, V. A. Nataro u. C. E. Griffin*, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 1898 (1964); c) *G. M. Blackburn u. M. J. Brown*, *ibid.* 91, 525 (1969).

[64] Die Literatur über die Berry-Pseudorotation wurde in [2] und [29] referiert; vgl. auch [65–67].

[65] *G. M. Whitesides u. H. L. Mitchell*, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 5384 (1969).

[66] *E. L. Muettterties*, *Accounts Chem. Res.* 3, 266 (1970); *Rec. Chem. Progr.* 31, 51 (1970).

[67] *D. Gorenstein u. F. H. Westheimer*, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 634 (1970).

[68] *D. Bernard u. R. Burgada*, *C. R. Acad. Sci. Paris* 271 (c), 418 (1970).

[69] *R. M. Smith u. R. A. Albery*, *J. Phys. Chem.* 60, 180 (1956); *R. A. Albery*, *J. Biol. Chem.* 244, 3290 (1969); *R. C. Phillips, P. George u. R. J. Rutman*, *ibid.* 244, 3330 (1969); *P. W. Schneider, H. Brintzinger u. H. Erlenmeyer*, *Helv. Chim. Acta* 47, 992 (1964); *C. A. Bunton, D. R. Llewellyn, K. G. Oldham u. C. A. Vernon*, *J. Chem. Soc.* 1958, 3574.

[70] *P. D. Boyer u. M. P. Stulberg*, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 44, 92 (1958); *M. Cohn u. J. Reuben*, *Accounts Chem. Res.* 4, 214 (1971).

[71] *C. Liebecq u. M. Jocquemotte-Louis*, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 40, 759 (1958).

[72] *H. Sigel u. D. B. McCormick*, *Accounts Chem. Res.* 3, 201 (1970).

[73] *J. I. Musher*, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 5662 (1972).