

FRIEDRICH CRAMER, HEINZ SCHALLER und HEINZ A. STAAB

Zur Chemie der „energiereichen Phosphate“, XI¹⁾**Darstellung von Imidazoliden der Phosphorsäure**Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt
und dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 18. Oktober 1960)

Imidazole von Phosphorsäure-monoestern (III, R = H) und Orthophosphorsäure (III, R u. R' = H) wurden durch Reaktion von *N,N'*-Carbonyl-diimidazol (II) mit den entsprechenden Phosphorsäuren erhalten. Das Imidazolid der Adenosin-5'-phosphorsäure (VI) wurde auf diese Weise dargestellt. Imidazolyl-(1)-phosphonate *) wurden auch aus den entsprechenden Säurechloriden und Imidazol direkt erhalten.

Im Zusammenhang mit Diskussionen über den Mechanismus enzymatischer Transphosphorylierungsreaktionen wurden bisher einige Diester der Imidazolyl-(1)-phosphorsäure^{2,3)} (III, R u. R' = Alkyl oder Aryl) und die Imidazolylphosphonsäure selbst sowie das 1.3-Diphosphoryl-imidazol⁴⁾ dargestellt und ihre phosphorylierenden Eigenschaften untersucht. Die als Modellsubstanzen für gruppenübertragende Transphosphorylierungen interessanten Monoester-imidazolylphosphonsäuren (III, R' = H) wurden bisher nur in zwei Fällen in stark verunreinigter Form erhalten, nämlich die Monobenzyl-imidazolylphosphonsäure durch anionische Debenzylierung des Dibenzylesters³⁾ und das Imidazolid des Adenosin-5'-phosphates (VI) durch Kondensation von Adenosin-5'-phosphorsäure und Imidazol mit Carbodiimid^{5,11)}. Über phosphorylierende Eigenschaften dieser Verbindungsklasse war bisher nichts bekannt. Wir berichten in dieser Mitteilung über allgemeine Darstellungsmethoden von phosphorylierten Imidazolen — insbesondere mit *N,N'*-Carbonyl-diimidazol⁶⁻⁸⁾; in den folgenden Mitteilungen⁹⁾ sollen die Reaktionen der dargestellten Verbindungen beschrieben werden¹⁰⁾.

*) Zur Nomenklatur: s. U. S.-British Agreement; Direction for authors. Chem. Soc. [London], Special Publication No 14, 1960.

1) X. Mitteil.: F. CRAMER und R. WITTMANN, Chem. Ber. **94**, 328 [1961].

2) T. WAGNER-JAUREGG und B. E. HACKLEY, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2125 [1955].

3) J. BADDILEY, J. G. BUCHANAN und R. LETTERS, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2812.

4) T. RATHLEV und TH. ROSENBERG, Arch. Biochem. Biophysics **65**, 319 [1956].

5) H. G. KHORANA und J. G. MOFFAT, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3756 [1958].

6) G. W. ANDERSON und R. PAUL, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4423 [1958].

7) H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. **609**, 75 [1957].

8) H. A. STAAB und K. WENDEL, Chem. Ber. **93**, 2902 [1960].

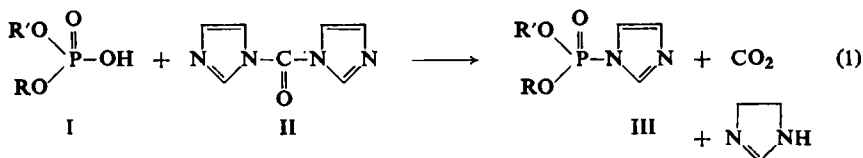
9) H. SCHALLER, H. A. STAAB und F. CRAMER, Chem. Ber. **94**, 1621 [1961], nachstehend.

10) Vgl. vorläuf. Mitteil.: H. A. STAAB, F. CRAMER und H. SCHALLER, Angew. Chem. **71**, 736 [1959].

11) Nach Abschluß und kurzer Mitteilung¹⁰⁾ unserer Untersuchungen haben L. GOLDMANN, J. W. MARSICO und G. W. ANDERSON (J. Amer. chem. Soc. **82**, 2969 [1960]) VI auf die gleiche Weise dargestellt, jedoch nicht isolieren können.

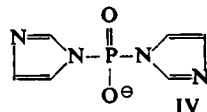
DARSTELLUNG VON IMIDAZOLYLPHOSPHONSÄUREN DURCH REAKTION VON
 PHOSPHORSÄUREN MIT *N,N'*-CARBONYL-DIIMIDAZOL

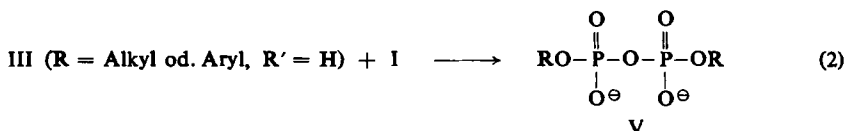
Durch Umsetzung von Carbonsäuren⁶⁾ und Sulfonsäuren⁸⁾ mit *N,N'*-Carbonyl-diimidazol (II) kann man die entsprechenden Imidazolide in hohen Ausbeuten erhalten. Bei der Phosphorsäure sind die Verhältnisse insofern komplizierter, als die drei OH-Gruppen verschiedener Acidität bzw. die Anionen verschiedener Nucleophilität verschieden reagieren. Wir haben versucht, *Diester*phosphorsäuren (I, R u. R' = Alkyl oder Aryl), *Monoester*phosphorsäuren (I, R = Alkyl oder Aryl, R' = H) und *Orthophosphorsäure* in die Reaktion einzusetzen:



Eine Reaktion von *Diesterphosphorsäuren* (I, R u. R' = Alkyl oder Aryl) ist in Lösung nicht zu beobachten. Auch nach 5stdg. Kochen einer Tetrahydrofuran-Lösung der Reaktionspartner konnten nur 5% der theoretischen CO₂-Menge nachgewiesen werden, während bei Umsetzung der Lösung mit Anilin noch 80% von II als Diphenylharnstoff nachzuweisen waren. Nur in einer Schmelze von Diphenylphosphat und II bei 80–90° findet stärkere CO₂-Entwicklung statt, die neben einer Zersetzung von II auf einer Reaktion zu III beruhen mag. Die anschließende Reaktion mit *n*-Butylamin ergibt nur Spuren von Phosphorsäure-diphenylester-*n*-butylamid. Auch der Versuch, bei der Umsetzung von II mit Dimethylphosphat das Folgeprodukt Tetramethylpyrophosphat durch Destillation aus der Schmelze zu isolieren, blieb ohne Erfolg. Die Reaktion ist also entgegen unserer ursprünglichen Annahme¹⁰⁾ zur Imidazolid-Darstellung ungeeignet.

Im Gegensatz dazu reagieren *Orthophosphate* und *Monoesterphosphate* selbst in Gegenwart starker Basen (Triäthylamin, $pK_b = 3.23$) schon bei Raumtemperatur. Die Reaktion hält jedoch trotz Überschuß von II bei der Stufe des Diimidazolylphosphinates (IV) bzw. Monoester-monoimidazolylphosphonates (III, R' = H) an. Mit 1 Mol. II erhält man aus Orthophosphat das Monoimidazolylphosphonat (III, R u. R' = H). Die Reaktionen verlaufen quantitativ; die Imidazolide, die in der Reaktionslösung als Imidazoliumsalze vorliegen, werden durch Fällung mit Cyclohexylamin oder Natriumjodid als Cyclohexylammonium- bzw. Natriumsalze erhalten. Diese Salze sind jedoch in den meisten organischen Lösungsmitteln fast unlöslich; man verwendet zur weiteren Phosphorylierung daher sofort die Lösung der Imidazolium- oder Triäthylammoniumsalze. Diese sind meist Öle, nur das Imidazoliumsalz der Monothymyl-imidazolyl-phosphonsäure (III, R = C₁₀H₁₃, R' = H) wurde bisher kristallin erhalten. Wenn man die Reaktion in Gl. (1) ohne Zusatz von Base durchführt, findet in konzentrierter Lösung in geringem Maße als Sekundärreaktion des Imidazolids mit noch vorhandener Phosphorsäure Bildung von Pyrophosphat V statt (5%):

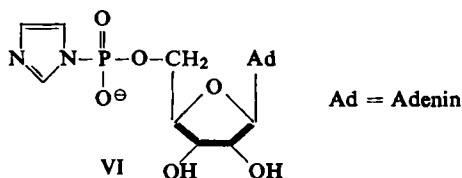




Die Spaltungsreaktion von Monoester-imidazolylphosphonaten (III, R = Alkyl oder Aryl, R' = H) wird also durch Zusatz von starken Basen, wie Triäthylamin, gehemmt, während die Reaktion (1) davon nicht beeinflusst wird.

Zusatz der schwachen Base Imidazol verhindert ebenfalls die Nebenreaktion (2), doch aus anderen Gründen: hier fällt das schwer lösliche Monoimidazoliumsalz der Monoester-phosphorsäure sofort aus, kann aber dennoch mit II reagieren und geht im Verlauf von Reaktion (1) unter CO₂-Entwicklung und Bildung des leicht löslichen Imidazolidphosphats langsam in Lösung.

Diese Methode kann bei der Orthophosphorsäure nicht angewandt werden, da hier die Imidazolylphosphorsäure (III, R und R' = H) ein unlösliches Imidazoliumsalz bildet. Die Reaktion bleibt daher ohne Zusatz von Triäthylamin beim Monoimidazolylphosphonat stehen. Auch beim Imidazolid des Adenosin-5'-phosphates (VI) erschwert die Löslichkeit der Imidazolium- und Triäthylammoniumsalze die Darstellung. Durch Zusatz von Dimethylformamid kann jedoch eine Lösung von VI erreicht werden, während das nicht umgesetzte Adenosin-5'-phosphat noch weitgehend ungelöst bleibt; die Bildung von Diadenosylpyrophosphat (V, R = Adenosyl-5'-) wird dadurch vermieden.

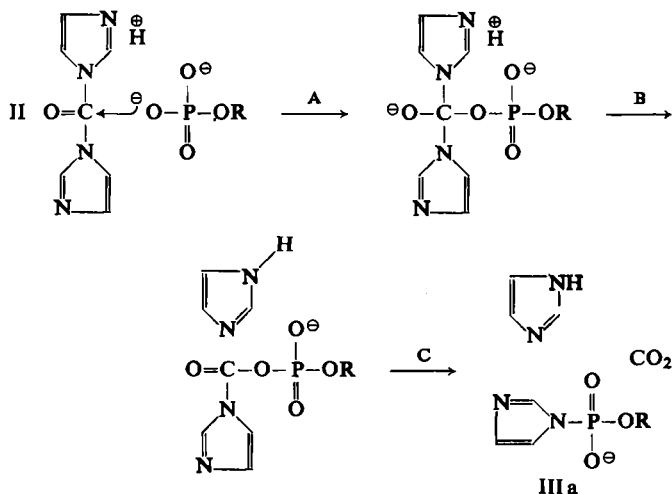


Das Imidazolid VI kann als Na-Salz ausgefällt werden¹¹⁾. Es zeigt die gleiche Reaktivität wie alle Monoester-imidazolylphosphonate und ist in alkalischer, wäßriger Lösung stabil. Seine Reaktionen, die denen der einfachen Imidazolidphosphate entsprechen, wurden untersucht; hierüber soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

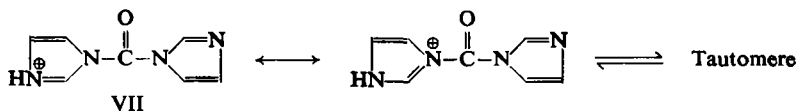
Bei der Reaktion von Phosphorsäuren mit Carbonyldiimidazol ist keine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Protonenkonzentration zu beobachten, wichtig sind hier nur Nucleophilität und Konzentration des Phosphatanions. Geschwindigkeitsbestimmend ist die wahrscheinlich reversible Addition des Anions an das positiviert Carbonyl-Kohlenstoffatom von II (s. Schema S. 1615, Schritt A).

Die irreversiblen Folgereaktionen B und C laufen sehr schnell ab. Selbst die schwache „Säure“ (C₂H₅)₃NH[⊕] genügt zur Protonierung der Base in 3-Stellung: Imidazol und CO₂ werden abgespalten. Als schnelle Schritte bleiben diese von der Protonenkonzentration zweifelsohne abhängigen Reaktionen ohne Einfluß auf die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion. Ebenso ist es nicht möglich, Zwischenprodukte zwischen II und IIIa zu isolieren.

Bei Anwesenheit von Alkoholen werden hauptsächlich Kohlensäureester gebildet. Schritt A verläuft also langsamer als bei den Carbonsäuren, die auch in Gegenwart von Alkohol nur zum Acylimidazol reagieren¹²⁾.

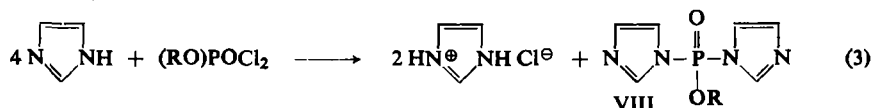


Das Ausbleiben der Reaktion mit Diesterphosphat (I, R und R' = Alkyl oder Aryl) kann folgendermaßen erklärt werden: Das Diesterphosphat-Anion ist nur wenig nucleophil; es gelingt damit im Gegensatz zum Monoesterphosphat keine Addition an ungesättigte Systeme wie $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ¹³⁾ oder $\text{Cl}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$ ¹⁴⁾. Mit Carbodiimid erfolgt eine Anlagerung nur an die protonierte Form; in Gegenwart starker Basen findet keine Reaktion statt¹⁵⁾. Beim Carbonyl-diimidazol vermag auch die durch die starke Diesterphosphorsäure ($pK_s = \text{ca. } 1.5$) sicher vorhandene protonierte Form VII nicht, das Phosphation anzulagern.



DARSTELLUNG VON IMIDAZOLYLPHOSPHONATEN UND DIIMIDAZOLYLPHOSPHINATEN AUS PHOSPHORSÄURECHLORIDEN UND IMIDAZOL

Analog der Diestermonoimidazolid-Synthese von BADDILEY³⁾ erhält man Monoester-diimidazolylphosphinate (VIII) in quantitativer Ausbeute durch die Reaktion (3):



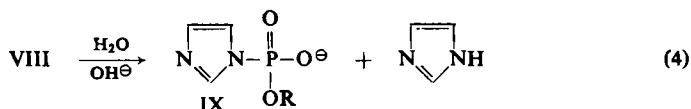
¹²⁾ H. A. STAAB, *Angew. Chem.* **71**, 164 [1959]; **71**, 194 [1959].

¹³⁾ M. WINTER, *Diplomarb. Univ. Heidelberg* 1957.

¹⁴⁾ F. CRAMER und G. WEIMANN, *Chem. and Ind.* **1960**, 46; s. a. dieselben, *Chem. Ber.* **94**, 996 [1961].

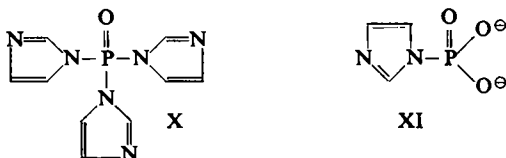
¹⁵⁾ J. G. MOFFAT und H. G. KHORANA, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6204 [1958]; **81**, 1265 [1959].

Diese Imidazolide sind sehr reaktionsfähig, man kann aus VIII durch vorsichtige alkalische Hydrolyse quantitativ das entsprechende Monoester-monoimidazolylphosphonat IX erhalten:



Monoester-monoimidazolylphosphonsäuren IX sind also auch leicht von den Monoester-phosphorsäuredichloriden aus zugänglich. Die dargestellten Verbindungen sind im Versuchsteil aufgeführt.

Die analoge Reaktion führt vom Phosphoroxotrichlorid zum Triimidazolid X, dem Triimidazolylphosphinoxyd, einer überaus reaktiven und sehr hygroskopischen



Substanz, die mit Wasser und Alkoholen unter Aufzischen reagiert.

Durch Hydrolyse einer Lösung in Aceton, Acetonitril oder Tetrahydrofuran mit einem Mol. Wasser erhält man das Diimidazolid der Orthophosphorsäure (IV), das als schwerlösliches Imidazoliumsalz ausfällt. Mit Natriumjodid kann das Na-Salz ausgefällt werden. Alkalische Hydrolyse mit einem Überschuß an Wasser gibt daraus weiter das Monoimidazolid der Orthophosphorsäure (XI)⁴⁾.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, der ROCKEFELLER-STIFTUNG und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Darstellung von Imidazolylphosphonsäuren durch Reaktion von Phosphorsäuren mit Carbonyldiimidazol

1. Versuche zur Darstellung von Diester-imidazolyl-phosphonaten

a) Die Lösung von 2.5 g *Phosphorsäure-diphenylester* (10 mMol) und 3.3 g II (20.4 Mol) in 10 ccm Tetrahydrofuran wurde zum Sieden erhitzt und gleichzeitig langsam trockener, CO₂-freier Stickstoff über die Lösung geleitet; am Ausgang der Apparatur wurde das entstandene CO₂ mit Natronkalk absorbiert und gravimetrisch bestimmt. Nach 5 Stdn. waren nur 18 mg (4.3%) Gewichtszunahme festzustellen.

Eine Probe der Lösung wurde mit Anilin versetzt und chromatographiert: Phosphorsäurediphenylester-anilid war nicht nachweisbar.

b) 5.05 g Diphenylphosphat (20 mMol) wurden mit 3.3 g II (20.4 mMol) gemischt und im Ölbad langsam erwärmt. Bei 80–90° begann die Mischung zu schmelzen, gleichzeitig entwich CO₂. Das Reaktionskölbchen wurde jede Stunde gewogen und so der CO₂-Verlust bestimmt:

Stdn.	CO ₂		% d. Th.
	mg	mMol	
1	487	(11.0)	55
4	632	(14.4)	72
9	647	(14.7)	74

Die braune Schmelze wurde in 10 ccm Acetonitril gelöst, und es wurden 5 ccm n-Butylamin (50 mMol) zugegeben. Bei Wasserzusatz fiel Dibutylharnstoff in 4 Fraktionen aus. Die erste Fraktion enthielt eine Phosphorverbindung von R_F (A) *) 0.95, die durch Vergleichssubstanzen als $(C_6H_5O)_2P(O)NHC_4H_9$ identifiziert wurde.

c) In einer kleinen Destillationsapparatur von ca. 5 ccm Inhalt wurden 863 mg II (5.3 mMol) und 1.190 mg Imidazoliumsalz des Phosphorsäure-dimethylesters (6.15 mMol) im Ölpumpenvakuum (<0.2 Torr) langsam erwärmt. Bei einer Badtemperatur von 120° schmolz die Mischung plötzlich unter Aufschäumen zusammen, und es ging langsam ein dickflüssiges, farbloses Öl über. Nach 2 Stdn. bei 110–115° wurde abgestellt.

Rückstand: 1.35 g zähes, braunes Öl. Das Chromatogramm zeigte eine große Anzahl von Phosphaten vom R_F (A) *) >0.50.

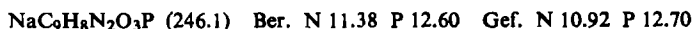
Destillat: 490 mg enthielten keine phosphorhaltige Verbindung und keinesfalls das gesuchte Tetramethylpyrophosphat. Im Chromatogramm (A) war nur Imidazol festzustellen.

2. *O-Phenyl-imidazolyl-(1)-phosphonat* (III, $R = \text{Phenyl}$, $R' = H$): 1.74 g *Monophenylphosphat* (10 mMol), 680 mg *Imidazol* (10 mMol) und 9 ccm Aceton wurden unter Rühren gemischt; nach einigen Minuten kristallisierte das Imidazoliumsalz. Jetzt wurden 1.68 g II (10.3 mMol) zugegeben, der Niederschlag löste sich unter CO₂-Entwicklung, ein geringer Rest wurde durch kurzes Sieden gelöst. Der Gewichtsverlust der Lösung betrug 405 mg (92% d. Th.). Die Lösung wurde in Anteilen von 1 ccm (= 0.85 mMol) getrennt weiter verarbeitet.

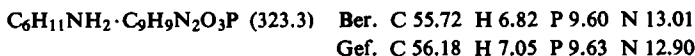
a) *Imidazoliumsalz*: 1 ccm Lösung wurde i. Vak. eingedampft. Es blieb ein zähes Öl, das in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich, in polaren löslich ist. Ausb. 310 mg.

Nach 2 Tagen in 1 ccm Methanol gelöst und 8 Stdn. auf 50° erwärmt, zeigte sich im Chromatogramm nur Phenyl-methyl-phosphat.

b) *Natriumsalz*: 1 ccm Lösung wurde zu 150 mg NaJ (1 mMol) in 5 ccm Aceton gegeben, die Fällung nach 1 Stde. abfiltriert und gut mit Aceton ausgewaschen. Ausb. 204 mg (97% d. Th.); Schmp. > 250°.



c) *Cyclohexylammoniumsalz*: 1 ccm Lösung wurde zu 0.15 ccm Cyclohexylamin (1.3 mMol) in 4 ccm Aceton/Äther (1:1) gegeben. Nach 2 Stdn. bei -20° wurde filtriert und mit dem Lösungsmittel nachgewaschen. Ausb. 275 mg (100% d. Th.); Schmp. 111–112°.



Auf gleiche Weise wurden auch die Imidazolylphosphonate anderer Phosphorsäuren erhalten (siehe die Tabelle).

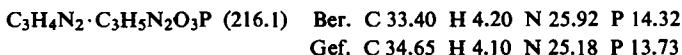
3. Monoimidazolid der Orthophosphorsäure (III, R u. $R' = H$)

a) *Imidazoliumsalz*: 974 mg II (6.00 mMol) wurden in 8 ccm Dimethylformamid gelöst und unter Überleiten von trockenem, CO₂-freiem N₂ auf 100° erhitzt. Dabei wurde u. U. gebildetes CO₂ im Natronkalkrohr absorbiert. Nach 10 Min. war kein Gewichtsunterschied

*) Tabellen der R_F -Werte und Lösungsmittel s. XII. Mittel.⁹⁾ (folgende Arbeit).

festzustellen. Die Carbonyldiimidazol-Lösung wurde mit 310 mg H_3PO_4 (krist., wasserfrei, Fluka) (3.15 mMol) in 1 ccm Dimethylformamid/1 ccm Acetonitril versetzt. Unter stürmischer CO_2 -Entwicklung schied sich Schmier ab. Nach 1 stdg. Rühren bei 100° war keine weitere CO_2 -Absorption mehr festzustellen. 186 mg CO_2 (4.2 mMol).

Der Reaktionskolben wurde verschlossen und etwa 1 Monat bei Raumtemperatur aufbewahrt. Alsdann wurde die kristallin gewordene Fällung abfiltriert und mit Acetonitril und Äther gewaschen. Ausb. 490 mg (72% d. Th.); Schmp. 135–160°. Die Substanz zeigt im Chromatogramm noch Orthophosphat.



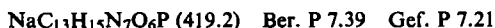
b) *Dinatriumsalz*: 200 mg H_3PO_4 (2.06 mMol) wurden in 8 ccm Acetonitril unter Zusatz von 620 mg Triäthylamin (6 mMol) gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur 346 mg *II* (2.13 mMol) zugegeben. Nach 3 Std. wurde die klare Lösung mit 670 mg *NaJ* (4.5 mMol) in 10 ccm Aceton versetzt und die Fällung nach 1/2 Stde. abfiltriert, mit Aceton und Äther gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausb. 365 mg hygroskopisches Salz (92% d. Th.); Schmp. >250°. Die Substanz zeigt im Chromatogramm noch Orthophosphat.



4. *Mononatriumsalz des Diimidazolid der Orthophosphorsäure (IV)*: 65 mg H_3PO_4 (0.67 mMol) wurden in 4 ccm Acetonitril mit 67 mg Triäthylamin (0.66 mMol) gelöst und 240 mg *II* (1.48 mMol) zugegeben: CO_2 -Entwicklung und Schmier. Nach Zusatz von 80 mg Triäthylamin (0.79 mMol) löste sich die Fällung langsam. Nach 1 Stde. bei 20° wurden 150 mg *NaJ* (1 mMol) in 5 ccm Aceton zugegeben und die Fällung gut gewaschen. Ausb. 110 mg (75% d. Th.); Schmp. >250°.

5. *Imidazolid der Adenosin-5'-phosphorsäure (VI)***: 853 mg *Adenosin-5'-phosphorsäure* (freie Säure, wasserfrei über P_2O_5 i. Vak. bei 50° getrocknet) (2.46 mMol), 20 ccm Dimethylformamid und 870 mg Tri-*n*-octylamin (2.47 mMol) wurden kurz auf 100° erwärmt und abgekühlt. Der klaren Lösung wurden unter Rühren 827 mg *II* (5.11 mMol) in 8 ccm Dimethylformamid zugesetzt. Das Chromatogramm (B) zeigte viel Imidazolid (R_F 0.59), wenig Adenosinmonophosphat (R_F 0.34) und Spuren Diadenosylpyrophosphat (R_F -Werte s. folgende Mitteilung⁹).

Natriumsalz: 10 ccm der obigen Lösung (= ein Drittel des Ansatzes) wurden i. Vak. (1–2 Torr) bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in möglichst wenig Methanol gelöst und im Streifenchromatogramm getrennt (Schleicher & Schüll 2043 b, *n*-Propanol/ NH_3/H_2O = 6:3:1). Das Imidazolid wurde mit Methanol/Triäthylamin (10:1) 4 mal vom Papier eluiert. Das Eluat wurde i. Vak. auf ein möglichst geringes Vol. (ca. 5 ccm) eingengt und mit 1 ccm einer konz. Lösung von $NaClO_4$ in Aceton versetzt. Durch Zugabe von etwas Aceton wurde die Fällung vervollständigt. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert, dekantiert und 2 mal mit Aceton und 1 mal mit Äther gewaschen. Ausb. 246.5 mg (67% d. Th.). Das Produkt ist chromatographisch rein. Die Extinktion (260 m μ) einer 3.56×10^{-5} molaren Lösung war 0.53, was einer 99.3-proz. Reinheit entspricht.



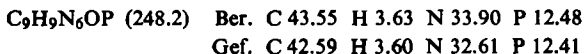
B. *Darstellung von Phosphorsäure-imidazoliden aus Phosphorsäurechloriden und Imidazol*

1. *Triimidazolyl-(1)-phosphinoxid (X)*: 26.2 g *Imidazol* und 0.5 g *II* (zum Entfernen von Spuren H_2O , insgesamt 390 mMol *Imidazol*) wurden in 300 ccm Tetrahydrofuran gelöst

* N-Bestimmungen von Phosphaten fallen wegen der Bildung unverbrennbarer P,N-haltiger Produkte häufig wesentlich zu niedrig aus.

** Mitbearbeitet von Herrn Dipl.-Chem. H. NEUNHOEFFER.

und unter Rühren 6 ccm *Phosphoroxotrichlorid* (64.2 mMol) zugegeben. Nach dem Erkalten wurde unter Feuchtigkeitsausschluß vom Imidazol-hydrochlorid abfiltriert, das Filtrat auf ca. 100 ccm eingengt und mit 100 ccm Äther versetzt. Im Laufe eines Tages kristallisierten bei -20° große, farblose Kristalle. Ausb. 10.3 g (65% d. Th.), Schmp. 135–137°.

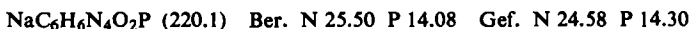


2. Diimidazolyl-(1)-phosphinsäure (IV)

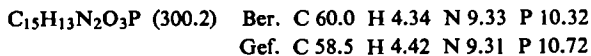
a) *Imidazoliumsalz*: Ansatz wie bei B. 1., aber in Aceton als Lösungsmittel. Bei Zusatz von 1.1 ccm Wasser (61 mMol) zur Triimidazolid-Lösung fiel unter Erwärmung ein weißer, körniger Niederschlag aus. Ausb. 15.1 g (88% d. Th.), Schmp. 185–195°.



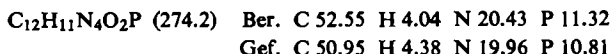
b) *Natriumsalz*: Wurde vor der Wasserzugabe mit 10 ccm Triäthylamin versetzt, so fiel kein Imidazoliumsalz aus. Bei Zugabe von Wasser und 10 g NaJ, in 100 ccm Aceton gelöst, fiel das Na-Salz aus; Ausb. 10.4 g (74% d. Th.).



3. *O,O-Diphenyl-imidazolylphosphonat* (III, R u. $R' = \text{C}_6\text{H}_5$): Einer Lösung von 6.83 g *Imidazol* (100.5 mMol) in 50 ccm Tetrahydrofuran wurden unter Schütteln 13.46 g *Diphenylchlorophosphat* (50 mMol) in 20 ccm Tetrahydrofuran zugesetzt. 5.03 g Imidazol-hydrochlorid fielen aus und wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde im Wasserstrahlvakuum bei 50° eingedampft. Es blieb ein Öl, das erstarrte. Ausb. 14.56 g (97% d. Th.); Schmp. 73–80°.



4. *O-Phenyl-diimidazolylphosphinat* (VIII, $R = \text{C}_6\text{H}_5$): 13.75 g *Imidazol* (202 mMol) wurden in 300 ccm Benzol suspendiert und unter Schütteln 10.6 g *Phenyl-dichlorophosphat* (50.2 mMol) zugegeben. Der dicke Brei wurde durch Erwärmen auf 60° dünnflüssig gemacht und unter Feuchtigkeitsausschluß filtriert, einmal mit Benzol nachgewaschen und dann das Filtrat auf 0° abgekühlt. Das Diimidazolid fiel kristallin aus. Nach 1 Stde. wurde unter Feuchtigkeitsausschluß filtriert und mit Benzol und Äther gewaschen. Die überaus hygroskopische Substanz schmilzt bei $90-92^{\circ}$. Ausb. 14.8 g (81% d. Th.).



Beim Arbeiten in Tetrahydrofuran ist die Ausbeute an Diimidazolid quantitativ, das Produkt ist jedoch nicht ganz frei von Imidazol-hydrochlorid.

5. *Cyclohexylammoniumsalz des O-Phenyl-imidazolylphosphonates* (III, $R = \text{C}_6\text{H}_5$): 2.75 g *O-Phenyl-diimidazolylphosphinat* (VIII, $R = \text{C}_6\text{H}_5$) (10 mMol) wurden in einem Gemisch von 20 ccm Aceton, 2 ccm Triäthylamin und 175 mg Wasser (9.7 mMol) gelöst. Nach Abkühlen der Lösung wurden 2 ccm *Cyclohexylamin* (17 mMol) zugesetzt: das Salz fiel in Nadeln aus. Nach Zusatz von 20 ccm Äther wurde bei -20° abfiltriert und mit Aceton/Äther (1:1) nachgewaschen. Ausb. 3.01 g (93% d. Th.), Schmp. 111° , Misch-Schmp. 111° .

Ein Produkt vom gleichen Schmp. und R_F -Wert wurde aus Monophenylphosphat und II gewonnen (s. A. 2. und Tabelle).

Es ist einfacher, die Lösung des Diimidazolides nach der Synthese (s. B. 4.) direkt zu hydrolysieren und das Salz auszufällen.

6. *O-Thymyl-diimidazolylphosphinat* (VIII, $R = \text{Thymyl}$): 14.0 g *Imidazol* wurden in 150 ccm Benzol mit 13.4 g *Thymyl-dichlorophosphat* umgesetzt und kalt filtriert. Das Filtrat

Aus *N,N'*-Carbonyl-dimidazol und Phosphat dargestellte Imidazolidphosphate

Phosphorsäure 	Basenzusatz		Imidazolidphosphat			Analysen		Schmp. °C	
	Imidazol (C ₂ H ₅) ₃ N	mg	Lösungsmittel	mg	Kation	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausbeute mg % d. Th.		Ber.
Phenyl- 	148	58	Aceton	143	Na [⊕]	NaC ₉ H ₉ N ₂ O ₃ P (246.1)	204	98	P 12.61 12.70 N 11.38 10.92
	148	58	Aceton	143	CHA ^{⊕***}	C ₁₅ H ₂₂ N ₃ O ₃ P (323.3)	275	100	P 9.60 9.63 N 13.00 12.90 C 55.80 56.18 H 6.82 7.05
4-Chlor-phenyl-	208	200	Aceton	175	Na [⊕]	NaC ₉ H ₇ ClN ₂ O ₃ P (280.6)	264	94	P 11.03 11.00 N 9.98 9.51
β-Naphthyl-	465		Aceton	400	Na [⊕]	NaC ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₃ P (296.2)	581	94	P 10.48 10.51 N 9.46 8.11
	448		Aceton	400	CHA [⊕]	C ₁₉ H ₂₄ N ₃ O ₃ P (373.4)	710	95	P 8.32 8.24 N 11.28 11.01
Thymyl-	460	200	Aceto- nitril	370	Na [⊕]	NaC ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ P (302.2)	490	81	P 10.27 10.38 N 9.27 9.30
	460		Aceto- nitril	375	ImH ^{⊕***}	C ₁₆ H ₂₁ N ₄ O ₃ P (348.3)	535	75	P 8.91 8.98 N 16.08 16.46
Benzyl-	382	136	Aceton	400	Na [⊕]	NaC ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ P (260.1)	510	96	P 11.92 11.87 N 10.77 10.09
β-Methoxy-äthoxy- 139 *)		50	Aceton	250	Na [⊕]	NaC ₆ H ₁₀ N ₂ O ₄ P (228.1)	113	70	P 13.60 13.43 N 12.28 11.11
5'-Adenosyl-	284	290 **)	DMF	275	Na [⊕]	NaC ₁₃ H ₁₅ N ₇ O ₆ P (419.2)	246	67	P 7.39 7.21
H	200	450	Aceton	345	Na ^{⊕†}	Na ₂ C ₃ H ₃ N ₂ O ₃ P (192.0)	360	92	P 16.13 17.01 N 14.60 7.24
H	65	67 + 80	Aceton	246	Na ^{⊕††}	NaC ₆ H ₆ N ₄ O ₂ P (220.0)	110	76	P 14.08 14.30 N 25.50 24.58
H	310		DMF	974	ImH ^{⊕†††}	C ₆ H ₉ N ₄ O ₃ P (216.1)	340	50	P 14.32 13.73 N 25.95 25.18 C 33.40 34.65 H 4.17 4.10

Die N-Werte der Na-Salze sind infolge mangelhafter Verbrennung nicht reproduzierbar und immer zu niedrig

*) Die Säure enthält Wasser

**) Tri-n-octylamin

***) CHA = Cyclohexylammonium, ImH = Imidazolium

†) Diätriurnsalz des Monimidazolides (s. A. 3. b)

††) Monatriurnsalz des Dimidazolides (s. A. 4. und B. 2. b)

†††) Monimidazoliumsalz des Monimidazolides (s. A. 3. a)

wurde eingedampft und mit 200 ccm Äther aufgenommen. Eine geringe Fällung wurde abfiltriert. 680 mg; Schmp. 92°; wahrscheinlich III, R = Thymyl, R' = H (vgl. B. 7.). Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft. Es blieb ein Öl, das bei Zusatz von Impfkristallen sofort, sonst erst nach einigen Wochen kristallisierte. Ausb. 15.7 g (95% d. Th.), Schmp. 70–73°.

$C_{16}H_{19}N_4O_2P$ (330.3) Ber. N 16.96 P 9.40 Gef. N 16.97 P 9.50

7. *O*-Thymyl-imidazolylphosphonat (III, R = Thymyl, R' = H): Die Benzol-Lösung von 100 mMol Diimidazolid aus dem doppelten Ansatz von B. 6. wurde i. Vak. auf ca. 100 ccm eingeengt und dann mit 1.7 ccm Wasser (95 mMol) in 100 ccm Aceton versetzt. Das Salz kristallisierte unter Erwärmung aus. Nach Zugabe von 50 ccm Äther wurde filtriert und mit Äther/Aceton (1:1) gewaschen. Ausb. 32.0 g (92% d. Th.); Schmp. 93°.

Ein Produkt vom gleichen Schmp. und R_F -Wert wurde aus Thymylphosphat und II gewonnen (s. Tabelle).

HEINZ SCHALLER, HEINZ A. STAAB und FRIEDRICH CRAMER

Zur Chemie der „energiereichen Phosphate“, XII¹⁾

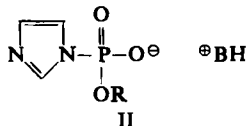
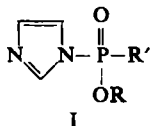
Phosphorylierungsreaktionen mit Salzen der Imidazolylphosphonate und Diimidazolylphosphinate

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt
und dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 18. Oktober 1960)

Salze von Imidazolyl-(1)-phosphonaten (II) sind Phosphorylierungsmittel, ihre Reaktivität ist in starkem Maße abhängig von der Protonenkonzentration. Sie bilden mit Aminen Phosphorsäureester-amide, mit Alkoholen Phosphorsäurediester und mit Phosphorsäureestern asymm. Pyrophosphate. Die drei Reaktionsarten ließen sich auch mit dem Imidazolid der Adenosin-5'-phosphorsäure durchführen. Diimidazolyl-(1)-phosphinat (III) reagiert als bifunktionelles Reagenz beidseitig entsprechend zu Diamiden oder Diestern der Phosphorsäure bzw. zu P^1, P^3 -Diestern (VII) der Triphosphorsäure. Die p_H -Abhängigkeit der Hydrolyse von II und III wurde untersucht.

Die vollveresterten Mono- oder Diimidazolide der Phosphorsäure (I, R = Alkyl oder Aryl, R' = Imidazolyl-(1) oder -O-Aryl bzw. -O-Alkyl) unterscheiden sich in ihren Reaktionen grundsätzlich von den Salzen der Imidazolyl-(1)-phosphonate II;



während I in Wasser rasch hydrolysiert werden und in ihren Reaktionen sich ähnlich wie Säurechloride verhalten²⁾, sind die Phosphonate II in alkalisch wässriger Lösung

¹⁾ XI. Mittel.: F. CRAMER, H. SCHALLER und H. A. STAAB, Chem. Ber. **94**, 1612 [1961], vorstehend.

²⁾ J. BADDILEY, J. G. BUCHANAN und R. LETTERS, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2812.