

FRIEDRICH CRAMER, KARL-HEINZ SCHEIT
und HANS-JOACHIM BALDAUF

Zur Chemie der „energiereichen Phosphate“, XIV¹⁾

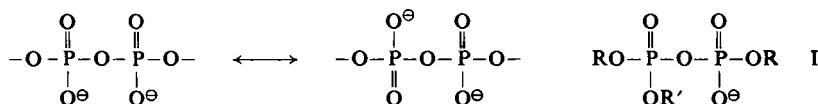
Die Aktivierung der Pyrophosphatbindung durch
Trichloracetonitril

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 16. September 1961)

*P*¹.*P*²-Diester-pyrophosphate werden durch Trichloracetonitril reaktionsfähig und sind dann Phosphorylierungsmittel. Auf diese Weise lassen sich Diester der Phosphorsäure mit zwei verschiedenen Liganden vom Typ $\text{OP} \begin{matrix} \text{OR} \\ \text{O}^\ominus \\ \text{OR} \end{matrix}$ leicht und in guten Ausbeuten erhalten. Die Reaktion ist abhängig von der Basenstärke der zugesetzten Base, da sie ein Protonierungs-Deprotonierungs-Gleichgewicht einschließt.

Die Pyrophosphatbindung ist durch Resonanz stabilisiert, infolgedessen verhalten sich symmetrische Diester-pyrophosphate nicht wie typische Anhydride²⁾.



In Triestern der Pyrophosphorsäure (I) ist diese Resonanz einseitig aufgehoben, wodurch diese zu milden Phosphorylierungsreagenzien werden^{2,3)}. Die Pyrophosphatbindung wird weiterhin durch Schwermetallionen⁴⁾ oder durch Nachbargruppeneffekte in Einschlußverbindungen⁵⁾ aktiviert. KHORANA⁶⁾ hat gefunden, daß Veresterungen von Monoesterphosphorsäuren zu Diesterphosphorsäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid offenbar teilweise über Diesterpyrophosphate verlaufen und daraus geschlossen, daß Carbodiimid die Pyrophosphatbindung aktivieren könne.

Wir finden nun, daß Trichloracetonitril (II) die Pyrophosphatbindung aktiviert und daß sich daraus eine generelle Methode der Darstellung von Diestern der Phosphorsäure ableiten läßt^{7,8)}.

1) XIII. Mittell.: F. CRAMER und H. SCHALLER, Chem. Ber. **94**, 1634 [1961].

2) Vgl. entspr. Diskussion bei F. CRAMER und R. WITTMANN, Chem. Ber. **94**, 322 [1961].

3) F. CRAMER und R. WITTMANN, Chem. Ber. **94**, 328 [1961].

4) E. BAMANN und Mitarbb., Zusammenfassung von H. TRAPMANN, Arzneimittel-Forsch. **9**, 341, 403 [1959]; E. BAMANN und M. MEISENHEIMER, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 2233 [1938].

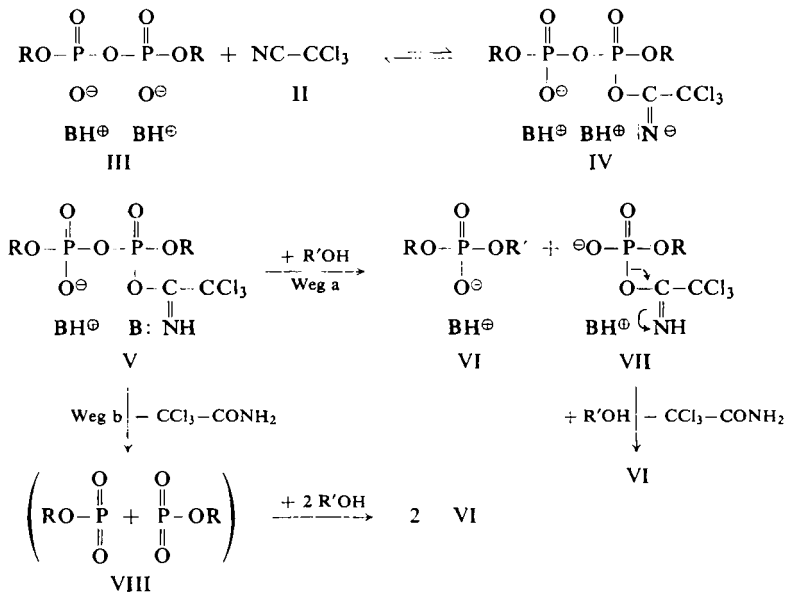
5) N. HENNRICH und F. CRAMER, Chem. and Ind. **1961**, 1224.

6) S. z. B. G. M. TENER, H. G. KHORANA, R. MARKHAM und E. H. POL, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6223 [1958]; P. T. GILHAM und H. G. KHORANA, ebenda **80**, 6212 [1958].

7) Vorläuf. Mittell.: F. CRAMER und H.-J. BALDAUF, Angew. Chem. **72**, 627 [1960].

8) P. T. GILHAM (Privatmittell. v. 6. 6. 1960) ist unabhängig von uns zu ähnlichen Ergebnissen gekommen.

Zur Reaktion müssen die *Pyridinium*-Salze der Pyrophosphorsäuren vorliegen, Salze mit starken Basen reagieren nicht oder nur sehr viel langsamer. Die Reaktion dürfte nach untenstehendem Schema verlaufen. Die Addition von II an das Pyrophosphat III zu IV ist vermutlich reversibel⁹⁾, und das Gleichgewicht liegt weitgehend auf der Seite von III. Erst die Protonierung von IV am Imidoyl-Stickstoff führt zum reaktiven Zwischenprodukt V, dem „aktivierten Pyrophosphat“, und eben diese Protonierung (IV→V) ist nur bei den Salzen schwacher Basen wie Pyridin möglich. So erklärt sich also die Abhängigkeit der Reaktion von der Art des Kations¹⁰⁾. Es gelang uns jedoch nicht, V infrarotspektroskopisch nachzuweisen, da die charakteristische C=N-H-Gruppierung sich nicht von den Banden des Pyridins differenzieren läßt.

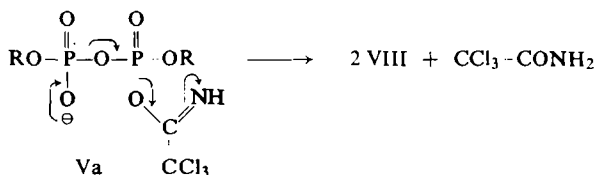


Von V aus kann die Reaktion in zwei Richtungen verlaufen. Man kann V als einen reaktionsfähigen Triester³⁾ vom Typ I auffassen, der demzufolge langsam mit Alkohol zum unsymm. Diester VI und zum Imidoylphosphat VII reagiert (Weg a). VII ist seinerseits reaktionsfähig und liefert mit Alkohol ein weiteres Molekül VI. Wahrscheinlicher als dieser schrittweise Zerfall erscheint uns jedoch Weg b, bei dem unter dem Einfluß des Elektronensogs (pull) der Imidoylgruppe und des Elektronendrucks des Anions (push) (vgl. Va, S. 1659) im Molekül eine Fragmentierung der P-O-P-Bindung zu 2 Moll. reaktivem Metaphosphat erfolgt. Diese Reaktion läßt sich zwanglos in das Schema anderer Fragmentierungen einordnen.

⁹⁾ Vgl. die entspr. Verhältnisse bei Imidoestern: F. CRAMER und K. PAWELZIK, *Chem. Ber.* **91**, 1049 [1958]; N. S. BAYLISS, R. L. HEPPOLETTE, L. H. LITTLE und J. MILLER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1978 [1956].

¹⁰⁾ Analoges kann man für das Carbodiimid diskutieren, das nur in Gegenwart schwacher Basen ein gutes Phosphorylierungsmittel ist. M. SMITH, J. G. MOFFATT und H. G. KHORANA, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6204 [1958].

Ein analoger Mechanismus ist für die Wirkungsweise von Carbodiimiden diskutiert worden¹¹⁾.



Pyrophosphat, Alkohol und Trichloracetonitril wurden im molaren Verhältnis 1:2.5:10 gelöst und solange bei 70° gehalten, bis das Chromatogramm erkennen ließ, daß die Reaktion quantitativ zum Diester verlaufen war. Die Reaktionsdauer lag im allgemeinen bei 20–48 Stunden. Sie war bei höheren aliphatischen Alkoholen und Phenolen größer als bei niederen aliphatischen Alkoholen. Sekundäre und primäre Alkohole reagieren in gleicher Weise. Die Ausbeuten der dargestellten Diesterphosphate (s. Versuchsteil) lagen im allgemeinen zwischen 70 und 80% d. Th. Ohne Erfolg waren die Versuche, die aktivierten Pyrophosphate mit tert. Alkoholen, wie tert.-Amylalkohol oder tert.-Butylalkohol, zu spalten. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100–120° war in diesen Fällen ohne Einfluß.

Damit ist gezeigt, daß die Veresterungsreaktion von Phosphorsäuren mit Trichloracetonitril nicht grundsätzlich über primär gebildetes Pyrophosphat verläuft, sondern – wie wir es ursprünglich formuliert haben¹²⁾ – teilweise auch über ein Anlagerungsprodukt der Monoesterphosphorsäure an Trichloracetonitril, denn sonst wäre die Bildung von tert.-Butylphosphorsäure¹²⁾ nicht erklärlich.

Sämtliche Verbindungen wurden chromatographisch und infrarotspektroskopisch charakterisiert.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Ausgangsmaterialien

*P*¹.*P*²-Diphenylpyrophosphorsäure und *P*¹.*P*²-Bis-[4-chlor-phenyl]-pyrophosphorsäure wurden nach F. CRAMER und M. WINTER¹³⁾ dargestellt. 8.5 g des anfallenden Dilitiumsalzes wurden in 75 ccm Wasser gelöst und mit Hilfe eines Ionen-Austauschers (H[⊖]-Form) unter anschließendem Neutralisieren mit Pyridin in das Pyridiniumsalz übergeführt. Da die freie Säure instabil ist, mußte die Austauscher-Säule vorher mit eiskaltem, destilliertem Wasser gekühlt werden. Die wäßrige Lösung wurde i. Vak. bei einer Badtemperatur von 40° eingeeengt und die letzten Reste Wasser azeotrop mit 1.4-Dioxan abdestilliert. Der sirupöse Rückstand konnte durch Anreiben mit einem Gemisch von Pyridin/Äther (2:1) zur Kristallisation gebracht werden. Da die Kristalle an der Luft schnell zerfließen, wurde unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit abgesaugt. Ausb. 7.4 g (60% d. Th.) *Dipyridiniumsalz der Diphenylpyrophosphorsäure*

C₂₂H₂₂N₂O₇P₂ (488.3) Ber. N 5.74 P 12.71 Gef. N 5.54 P 13.45

und 4.8 g (65% d. Th.) *Dipyridiniumsalz der Bis-[4-chlor-phenyl]-pyrophosphorsäure*.

¹¹⁾ A. R. TODD, Proc. nat. Acad. Sci. USA **45**, 1389 [1959]; J. A. SCHOFIELD und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] **1961**, 2316.

¹²⁾ F. CRAMER und G. WEIMANN, Chem. Ber. **94**, 996 [1961]; F. CRAMER, W. RITTERSDORF und W. BÖHM, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

¹³⁾ Chem. Ber. **92**, 2761 [1959].

B. Papierchromatographie

Lösungsmittel: Isopropylalkohol/konz. NH_3 /Wasser (8:1:1); Papier: Schleicher & Schüll 2043 b absteigend; Entwickler: Perchlorsäure, Ammoniummolybdat. Die R_F -Werte bringt Tab. 1.

C. Darstellung von Diester-phosphaten

Allgemeine Vorschrift am Beispiel des *Cyclohexylammoniumsalzes der Methyl-phenyl-phosphorsäure* (Ansatz $0.5 \cdot 10^{-3}$ molar): Die Lösung von 0.244 g des *Dipyridiniumsalzes der Diphenylpyrophosphorsäure* in 5 ccm Pyridin wird mit 0.2 ccm *Methanol* und 0.5 ccm *Trichloracetonitril* versetzt und bei 70° solange im Trockenschrank aufbewahrt, bis das Chromatogramm die quantitative Umsetzung zum Diester erkennen läßt. Die nunmehr bernsteingelbe, klare Lösung wird bei 40° i. Vak. zum Sirup eingeengt und der Rückstand mit 15 ccm *Acetonitril* und 0.15 ccm *Cyclohexylamin* versetzt. Nach längerem Stehenlassen im Eisschrank scheiden sich lange, farblose Nadeln ab, die abgesaugt und mit wenig eiskaltem *Acetonitril* gewaschen werden. Eventuell kann aus *Acetonitril* und *Aceton* umkristallisiert werden. Ausb. 250 mg farblose Nadeln vom Schmp. 151° (87.5% d. Th.).

In Tab. 1 sind die dargestellten Substanzen zusammengefaßt. *Dibenzylpyrophosphat* wurde im Reaktionsgefäß aus *Monobenzylphosphorsäure* mit *Trichloracetonitril* hergestellt. Nachdem das Chromatogramm die Umsetzung zum *Pyrophosphat* angezeigt hatte, wurde der *Alkohol* zugefügt.

Alle Ausbeuten beziehen sich auf umgesetztes *Pyrophosphat*. In allen Fällen wurde 0.5 ccm *Trichloracetonitril* verwendet, die Reaktionstemperatur war, wenn nicht anders angegeben, 70° .

D. Infrarotspektren

a) *Aromatische P-O-C-Valenzschwingung*: Die P-O-C_{ar} -Absorption wurde von L. J. BELLAMY und L. BEECHER¹⁴⁾ dem Gebiet von 1190–1240/cm zugeordnet. Eine zweite, schwächere P-O-C_{ar} -Bande fanden die Autoren nahe 1030/cm, in einem Gebiet, in dem auch Moleküle mit der P-O-C_{al} -Bindung absorbieren. Erstere ist aber wesentlich intensiver, so daß eine Unterscheidung leicht möglich war. Charakteristisch für die IR-Spektren von *Alkyl-aryl-* und *Diaryl-phosphaten* ist die starke P-O-C_{ar} -Absorption, die sehr konstant bei 1210–1220/cm auftritt. Äußerst lagekonstant zeigt sich auch in fast allen Spektren die von BELLAMY und BEECHER angegebene zweite P-O-C_{ar} -Bande bei 1027/cm.

In Übereinstimmung mit einer Angabe von BELLAMY¹⁵⁾ zeigen die *Diaryl-* und *Alkyl-aryl-phosphate* noch eine weitere P-O-C_{ar} -Absorption im Bereich von 1165–1178/cm.

b) *Aliphatische P-O-C-Valenzschwingung*: Von einer Reihe von Autoren wird angegeben, daß Moleküle mit der Gruppierung P-O-C im Bereich von 1050–990/cm absorbieren¹⁶⁾. Die *Alkyl-aryl-phosphate*, mit Ausnahme des *Methyl-* und *Äthylesters*, zeigen starke Absorption bei 1020–1000/cm. *sek.-Octyl-phenyl-phosphat* absorbiert etwas niedriger bei 995/cm in Übereinstimmung mit Beobachtungen von L. C. THOMAS¹⁷⁾, der Verschiebungen nach kürzeren Frequenzen bei Anwesenheit langer *Alkylketten* feststellte. Einige Spektren besitzen in diesem Gebiet eine zweite starke Bande bei 1040–1050/cm. Nach den bisherigen Erfahrungen muß diese ebenfalls der P-O-C_{al} -Schwingung zugeordnet werden.

¹⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 475, 1701.

¹⁵⁾ L. J. BELLAMY, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y., 1958, 371.

¹⁶⁾ L. W. DAASCH und D. C. SMITH, *Analytic. Chem.* 30, 853 [1951]; C. I. MEYRICK und H. W. THOMPSON, *J. chem. Soc. [London]* 1950, 225; B. HOLMSTEDT und L. LARSSON, *Acta chem. scand.* 5, 1179 [1951]; E. D. BERGMANN, U. Z. LITTAUER und S. PINCHAS, *J. chem. Soc. [London]* 1952, 847; D. E. C. CORBRIDGE, *J. appl. Chem.* 1956, 456.

¹⁷⁾ *Chem. and Ind.* 1957, 198.

Tab. 1. Übersicht über die dargestellten Cyclohexylammoniumsalze der Diester-phosphorsäuren

| Nr. | Pyrophosphat (Pyridin-Salz) R = | Pyridin ccm | Alkohol R'OH R' = | Reaktions- zeit ccm | Ausbeute Diester als (Cyclohexylamm.-Salz) | | Schmp. °C | R _F | Analysen | Ber. | Gef. |
|-----|--|----------------|--|---------------------------|---|---------------------|--------------|----------------|----------|------|------|
| | | | | | Stdn. | g | | | | | |
| 1 | C ₆ H ₅ | 0,244 | CH ₃ | 0,5 | 24 | 0,25 | 88 | 151 | 0,61 | | |
| 2 | C ₆ H ₅ | 0,244 | C ₂ H ₅ | 0,3 | 24 | 0,47 | 82 | 109 | 0,65 | | |
| 3 | C ₆ H ₅ | 0,244 | C ₃ H ₇ | 0,4 | 48 | 0,30 | 95 | 111 | 0,72 | | |
| 4 | C ₆ H ₅ | 0,244 | (CH ₃) ₂ CH | 0,4 | 12 | 0,257 | 82 | 169 | 0,70 | | |
| 5 | C ₆ H ₅ | 0,244 | n-C ₃ H ₁₁ | 0,5 | 24 | 0,283 | 83 | 106 | 0,78 | | |
| 6 | C ₆ H ₅ | 0,244 | C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CH ₂ | 1,2 | 48 | 0,296 | 79 | 134 | 0,77 | | |
| 7 | C ₆ H ₅ | 0,244 | CH ₂ ·CH·CH ₂ | 0,35 | 24 | 0,228 ^{*)} | 73 | 95-98 | | | |
| 8 | C ₆ H ₅ | 0,244 | C ₆ H ₅ ·CH ₂ | 0,54 | 40 | 0,320 | 88 | 143 | 0,75 | | |
| 9 | C ₆ H ₅ | 0,244 | (CH ₃) ₂ CH·CH ₂ | 0,46 | 48 | 0,312 | 95 | 179 | 0,73 | | |
| 10 | C ₆ H ₅ | 0,244 | CH ₃ ·[CH ₂] ₂ ·CH(CH ₃) | 0,2 | 30 | 0,356 | 95 | 78 | 0,80 | | |
| 11 | 4-Cl·C ₆ H ₄ | 0,278 | CH ₃ | 0,2 | 20 | 0,303 | 95 | 160 | 0,67 | | |
| 12 | 4-Cl·C ₆ H ₄ | 0,278 | n-C ₃ H ₇ | 0,4 | 24 | 0,321 | 92 | 135 | 0,76 | | |
| 13 | C ₆ H ₅ ^{**)} | 0,244 | C ₆ H ₅ | 0,094 | 20 | 0,301 | 86 | 192 | 0,77 | | |
| 14 | C ₆ H ₅ ^{**)} | 0,244 | 4-CH ₃ ·C ₆ H ₄ | 0,108 | 48 | 0,368 | 99 | 158 | 0,77 | | |
| 15 | C ₆ H ₅ ^{**)} | 0,244 | 4-Cl·C ₆ H ₄ | 0,320 | 24 | 0,310 | 81 | 193 | 0,78 | | |
| 16 | C ₇ H ₇ †) | 0,188 | C ₃ H ₅ | 0,3 | 10 Tg. | 0,255 | 81 | 111 | 0,70 | | |
| 17 | C ₇ H ₇ †) | 0,188 | CH ₃ | 0,2 | 10 Tg. | 0,216 | 70 | 96 | 0,64 | | |
| 18 | C ₇ H ₇ †) | 0,188 | n-C ₃ H ₇ | 0,4 | 10 Tg. | 0,264 | 80 | 108 | 0,74 | | |
| 19 | C ₇ H ₇ †) | 0,188 | (CH ₃) ₂ CH | 0,4 | 10 Tg. | 0,28 | 85 | 134 | 0,73 | | |

*) Aus Wasser/Aceton umkristallisiertes Bariumsalz

**) Reaktionstemperatur 110°

†) Es wurde Phosphorsäure-monobenzylester eingewogen und im Reaktionsgefäß zu Pyrophosphat umgesetzt (s. allg. Bemerkungen). Reaktionstemperatur 25°.

Tab. 2. Charakteristische Absorptionen der Diester-phosphate

Zeichenerklärung: s = stark, m = mittel, w = schwach. Alle Angaben erfolgen in Wellenzahlen (cm⁻¹)

| Nr. | Cyclohexyl- ammoniumsalz | P—O—Car | P—O—Ca | P [∠] O | C=Car | N—H | P—O—CH ₃ | P—O—CH ₂ — | P—O—CH |
|-----|--|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------|------------------|--------|---------------------|-----------------------|--------|
| 1 | sek.-Butyl-phenyl- phosphat | 1225 s 1170 m | 1000 s 1030 s | 1070 s | 1600 m 1490 m | 2200 w | | 1155 w | |
| 2 | sek.-Octyl-phenyl- phosphat | 1225 s 1170 w | 1020 m 995 s | 1070 —80 s | 1600 m 1490 m | 2200 w | | 1155 w | |
| 3 | n-Propyl-[4-chlor- phenyl]-phosphat | 1230 s 1165 w | 1005 s | 1070 —80 s | 1600 m 1490 m | 2170 w | | | |
| 4 | Phenyl-tolyl- phosphat | 1235 s 1225 w 1165 w 1025 w | | 1085 s | 1600 m 1495 m | 2175 w | | | |
| 5 | β-Phenäthyl-phenyl- phosphat | 1228 s 1175 w | 1055 s 1000 m | 1085 s | 1600 m 1485 m | 2175 w | | 1155 w | |
| 6 | Phenyl-[4-chlor- phenyl]-phosphat | 1213 s 1225 w 1165 w 1025 w | | 1085 s | 1600 m 1490 m | 2150 w | | | |
| 7 | Phenyl-benzyl- phosphat | 1228 s 1163 w | 1023 s | 1082 s | 1600 m 1490 m | 2175 w | | 1152 w | |
| 8 | Diphenyl-phosphat | 1210 s 1160 w 1025 w | | 1090 s | 1600 m 1490 m | 2160 w | | | |
| 9 | Äthyl-phenyl- phosphat | 1225 s 1182 w 1025 w | 1050 s | 1090 s | 1600 m | 2170 w | 1166 w | | |
| 10 | Propyl-phenyl- phosphat | 1225 s 1173 w 1025 w | 1000 s | 1090 s | 1600 m 1485 m | 2180 w | | 1155 w | |
| 11 | Amyl-phenyl- phosphat | 1225 s 1163 w | 1025 s | 1080 s | 1600 m 1490 m | 2200 w | | | |
| 12 | Isopropyl-phenyl- phosphat | 1220 s 1175 w 1020 m | 995 s 1045 s | 1085 s | 1600 m 1485 m | 2160 w | | | 1150 w |
| 13 | Methyl-[4-chlor- phenyl]-phosphat | 1225 s 1163 w | 1015 s | 1085 s | 1600 m 1490 m | 2175 w | 1190 w | | |
| 14 | Methyl-phenyl- phosphat | 1220 s 1165 w 1025 w | 1052 s | 1090 s | 1600 m 1490 m | 2175 w | 1187 w | | |
| 15 | Äthyl-benzyl- phosphat | | 995 m 1025 s 1035 s 1060 s | 1085 s | | 2220 w | 1160 w | | |
| 16 | Methyl-benzyl- phosphat | | 1035 s 1070 s 1010 m 1025 s | 1090 s | | 2225 w | | 1155 w | |
| 17 | Isopropyl-benzyl- phosphat | | 1070 s 1040 s 1025 s 995 s | 1080 s | | 2220 w | | | 1138 w |
| 18 | Propyl-benzyl- phosphat | | 1065 s 1040 s 1025 s 997 s | 1085 s | | 2225 w | | 1150 w | |

Methyl-aryl- und Äthyl-aryl-phosphate zeigen die erwarteten Banden bei 1190 bzw. 1160/cm. THOMAS fand, daß auch Moleküle mit der Gruppierung P—O—CH₂— Absorptionsmaxima bei 1140—1176/cm aufweisen. Wir konnten bei einigen Verbindungen, auch bei Alkyl-benzyl-phosphaten, tatsächlich Absorption in diesem Bereich feststellen.

Demselben Autor gelang es, Phosphorsäureestern, die eine HC—O—P-Bindung enthielten, eine Absorption bei 1150—1130/cm zuzuordnen. Die Spektren von Isopropyl-aryl- und Isopropyl-benzyl-phosphaten weisen in diesem Bereich signifikante Maxima auf.

Alkyl-benzyl-phosphate geben im IR-Spektrum zwei starke Banden bei 1035–1040 und 1060–1070/cm. Durch Vergleich mit dem Spektrum des Dibenzyl-phosphats konnten diese Maxima der P–O–Benzyl-Absorption zugeordnet werden. Die P–O–C_{alkyl}-Gruppierung dieser Verbindungen veranlaßt normale Absorption im Bereich von 990–1020/cm. Auffallend ist, daß Methyl-benzyl-phosphat nicht die erwartete P–O–CH₃-Absorption veranlaßt.

c) *Die ionische Phosphatgruppe*: Die Spektren von Diester-phosphaten mit Arylsubstituenten zeigten nach L. J. BELLAMY und L. BEECHER¹⁸⁾ starke Absorption im Gebiet von 1090–1040/cm. Der Vergleich der Spektren der freien Diphenylphosphorsäure und Dibenzylphosphorsäure mit den entsprechenden der Cyclohexylammoniumsalze, brachte das Auftreten einer neuen starken Bande bei 1070–1090/cm. Diese Absorptionen zeigen alle Diesterphosphate ohne Ausnahme.

¹⁸⁾ Vgl. J. chem. Soc. [London] 1953, 728.