

## FRIEDER W. LICHTENTHALER und FRIEDRICH CRAMER

Zur Chemie der „energiereichen Phosphate“, XVII<sup>1)</sup>**Über die Reaktivität von Enolphosphaten**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg \*)

(Eingegangen am 14. Februar 1962)

Die Hydrolysegeschwindigkeiten einer Reihe von Diäthyl-vinyl-phosphaten in 0.1 *n* HCl/40-proz. Äthanol bei 80° wurden bestimmt (Tab. 1). Hierbei wird nur die Vinylestergruppe, und zwar unter Spaltung der P—O-Bindung hydrolysiert. Diäthyl-[1-äthoxy-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphat erwies sich als die reaktivste der untersuchten Verbindungen. Diäthyl-vinyl-phosphat hydrolysiert 250 mal langsamer. Substitution in 1-Stellung der Vinylgruppe erhöht die Reaktivität in der Folge  $H < CO_2C_2H_5 < C_6H_5 < CH_3$ . — Bei der Acidolyse dieser Diäthyl-vinyl-phosphate mit substituierten Phosphorsäuren ergeben sich, qualitativ, analoge Reaktivitätsunterschiede. — Durch Monodeäthylieierung mit Natriumjodid lassen sich nur aus den stabileren Diäthyl-vinyl-phosphaten die entsprechenden Natrium-äthyl-vinyl-phosphate darstellen (Tab. 2); bei den reaktiveren (Nr. 1—4, Tab. 1) treten Folgereaktionen ein.

Den Vinylestern der Phosphorsäure war nach der Entdeckung der Phosphoenolbrenztraubensäure (PEB) im Jahre 1934 durch K. LOHMANN und O. MEYERHOF<sup>2)</sup> vorwiegend biochemisches Interesse zuteil geworden. So erbrachten enzymatische Studien die Aufklärung der biologischen Rolle von Phosphoenolbrenztraubensäure im Kohlenhydratstoffwechsel als Zwischenglied von 2-Phospho-glycerinsäure, aus der sie sich durch Dehydratisierung bildet, und Brenztraubensäure<sup>3)</sup>. Letztere entsteht hierbei durch Acidolyse von PEB mit ADP unter gleichzeitiger Bildung von ATP. Der Abfall der freien Energie beim Übergang von PEB in Brenztraubensäure ist so hoch, daß PEB thermodynamisch als eines der „energiereichsten“ Phosphate überhaupt anzusehen ist<sup>4, 5)</sup>. In ihrem kinetischen Verhalten *in vitro* jedoch erwies sich PEB als weniger reaktiv im Vergleich zu anderen „energiereichen Phosphaten“, wie sich aus der verhältnismäßig langsamen sauren Hydrolyse<sup>6)</sup> und der dadurch bedingten Ein-

\*) Derzeitige Adresse der Autoren: Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt.

1) XVI. Mittel.: F. CRAMER, E. SCHEIFFELE und A. VOLLMAR, Chem. Ber. **95**, 1670 [1962].

2) Biochem. Z. **273**, 60 [1934].

3) O. MEYERHOF und W. KIESSLING, Biochem. Z. **276**, 239 [1935]; H. A. LARDY und J. A. ZIEGLER, J. biol. Chemistry **159**, 343 [1945].

4) O. MEYERHOF und P. OESPER, J. biol. Chemistry **179**, 1371 [1949]; P. OESPER, Arch. Biochem. Biophysics **27**, 255 [1950].

5) Den weitaus größten Teil dieser Energie liefert nicht die Spaltung der P—O—C-Bindung, sondern der Übergang der primär entstehenden Enolform der Brenztraubensäure in die thermodynamisch stabilere Ketoform.

6) W. KIESSLING, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 597 [1935]; E. BAER und H. O. L. FISCHER, J. biol. Chemistry **180**, 145 [1949].

reihung zwischen stabile und labile Phosphate<sup>7)</sup> ergibt. Eine *in vitro*-Acidolyse von PEB mit Phosphorsäuren zu Pyrophosphaten ist daher unter physiologischen Bedingungen nicht möglich.

Die Untersuchung der Reaktivität PEB-analoger Phosphate wurde lange Zeit durch Schwierigkeiten in ihrer Darstellung behindert. Zwar waren mehrere Methoden zur Synthese von PEB entwickelt worden<sup>8-10)</sup>, jedoch erlangten diese, bedingt durch relativ niedrige Ausbeuten, keine allgemeine Bedeutung und wurden auch nicht — mit einer Ausnahme<sup>11)</sup> — zur Synthese analoger Enolphosphate herangezogen. Erst durch die Entwicklung neuer Insektizide auf Organophosphat-Basis, die nach dem Bekanntwerden der Arbeiten von G. SCHRADER<sup>12)</sup> einsetzte, wurden mehrere neue Methoden zur Darstellung von Enolphosphaten gefunden<sup>13)</sup>. Diese ermöglichten nicht nur eine weitere Synthese von PEB<sup>14)</sup>, sondern auch die Darstellung einer Vielzahl verwandter Verbindungen, die sich z. T. als wesentlich reaktiver gegenüber Acidolyse erwiesen als PEB<sup>15)</sup>.

Die präparative Zugänglichkeit der Enolphosphate einerseits<sup>13)</sup> und ihre Anwendung zur Synthese biochemisch wichtiger Phosphate andererseits<sup>15)</sup> veranlaßte uns zur Untersuchung des hydrolytischen bzw. acidolytischen Verhaltens einer Reihe PEB-analoger Enolphosphate, über deren Ergebnisse vorliegende Arbeit<sup>16)</sup> berichtet.

#### 1. DIE REAKTIONSGESCHWINDIGKEIT DER SAUREN HYDROLYSE VON DIÄTHYL-VINYL-PHOSPHATEN

Der Verlauf der sauren Hydrolyse von Dialkyl-vinyl-phosphaten ist stark abhängig von den Reaktionsbedingungen. Mit Salzsäure (1 : 1) bei 100° tritt Hydrolyse aller Estergruppen ein, wobei sich neben Phosphorsäure und der entsprechenden Carbonylverbindung hauptsächlich Alkylchlorid bildet<sup>17, 18)</sup>. Ähnliche Ergebnisse bringt die Hydrolyse mit 30-proz. Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur<sup>19)</sup>.



7) L. F. LELOIR und C. F. CARDINI, *Methods of Enzymology*, Vol. III, S. 842, Acad. Press, Inc., New York 1957.

8) W. KIESSLING, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 597 [1935]; **69**, 2331 [1936]; G. SCHMIDT und J. G. THANNHAUSER, *J. biol. Chemistry* **149**, 369 [1943]; P. OHLMEYER, ebenda **190**, 21 [1951]; G. SCHMIDT, *Methods of Enzymology*, Vol. III, S. 223, Acad. Press, Inc., New York 1957.

9) E. BAER und H. O. L. FISCHER, *J. biol. Chemistry* **180**, 145 [1949]; E. BAER, *Biochem. Preparations* **2**, 25 [1952].

10) E. CHERBULIEZ und J. RABINOWITZ, *Helv. chim. Acta* **39**, 1461 [1956].

11) P. KARRER und H. BENDAS, *Helv. chim. Acta* **19**, 98 [1936].

12) G. SCHRADER, *British Intelligence Objectives Subcommittee, Final Report No. 714* [1947]; *Angew. Chem. Monographie No. 62*, Verlag Chemie, Weinheim 1952.

13) F. W. LICHTENTHALER, „*Chemistry and Properties of Enol Phosphates*“, *Chem. Reviews* **61**, 607 [1961].

14) F. CRAMER und D. VOGES, *Chem. Ber.* **92**, 952 [1959].

15) F. CRAMER, *Angew. Chem.* **72**, 239 [1960].

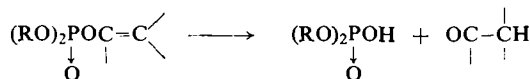
16) Vgl. Dissertat. F. W. LICHTENTHALER, Univ. Heidelberg 1959.

17) J. F. ALLEN, S. K. REED, O. H. JOHNSON und N. J. BRUNSVOLD, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3715 [1956].

18) A. N. PUDOVIK, *J. allg. Chem. (russ.)* **25**, 2173 [1955]; C. A. **50**, 8486 [1956].

19) A. N. PUDOVIK und V. P. AVERYANOVA, *J. allg. Chem. (russ.)* **26**, 1426 [1956], C. A. **50**, 14512 [1956]; A. N. PUDOVIK und L. G. BIKTMIROVA, *J. allg. Chem. (russ.)* **27**, 1708 [1957], **28**, 1496 [1958]; C. A. **52**, 3714 [1948], **53**, 216 [1959].

Durch Anwendung milderer Bedingungen läßt sich jedoch eine selektive Hydrolyse der Vinylestergruppe unter Bildung von Dialkylphosphat und der entsprechenden Carbonylverbindung erzielen, wie am Beispiel des Dimethyl-[2.2-dichlor-vinyl]-phosphats (pH 1–7, 70°, und pH 5–7, 37.5°) gezeigt worden war<sup>20, 21)</sup>. Unter den von



uns für Diäthyl-vinyl-phosphate gewählten Bedingungen (0.1 n HCl in Äthanol/Wasser (2:3) bei 85°; s. Versuchsteil) tritt ebenfalls nur Verseifung der Vinylestergruppe ein, und der Verlauf der Hydrolyse läßt sich bequem durch titrimetrische Bestimmung der entstehenden Diäthylphosphorsäure verfolgen. Die Geschwindigkeitskonstanten und die Halbwertszeiten der untersuchten Diäthyl-vinyl-phosphate sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1. Hydrolysegeschwindigkeiten von Diäthyl-vinyl-phosphaten<sup>22)</sup>  
(0.1 n HCl in Äthanol/Wasser (2:3) bei 85°)

	Diäthyl-vinyl-phosphat	$k \cdot 10^3$ (Min. <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}$ (Stdn.)
1.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P} \begin{array}{l}   \\ \text{O} \end{array} - \text{O} - \text{C} = \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ $\quad \quad \quad   \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{OC}_2\text{H}_5$	130	0.1
2.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P} \begin{array}{l}   \\ \text{O} \end{array} - \text{O} - \text{C} = \text{CH}_2$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	14.88	0.78
3.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P} \begin{array}{l}   \\ \text{O} \end{array} - \text{O} - \text{C} = \text{CH}_2$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{C}_6\text{H}_5$	6.46	1.79
4.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P} \begin{array}{l}   \\ \text{O} \end{array} - \text{O} - \text{C} = \text{CCl}_2$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{OC}_2\text{H}_5$	3.77	3.06
5.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P} \begin{array}{l}   \\ \text{O} \end{array} - \text{O} - \text{C} = \text{CH}_2$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	2.38	4.86
6.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O}) - \text{O} - \text{CH} = \text{CCl}_2$	1.34	8.65
7.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P} \begin{array}{l}   \\ \text{O} \end{array} - \text{O} - \text{C} = \text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	0.99	11.71
8.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O}) - \text{O} - \text{CH} = \text{CH}_2$	0.46	25.21
9.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P} \begin{array}{l}   \\ \text{O} \end{array} - \text{O} - \text{C} = \text{CH} \cdot \text{[CH}_2\text{]}_3 \cdot \text{CH}_2$	0.37	31.59
10.	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{PO}$ <sup>23)</sup>	0.037	308.70

Eine parallel zur Vinylesterhydrolyse verlaufende Verseifung der Äthylestergruppen läßt sich, obwohl nicht im einzelnen jeweils verfolgt, praktisch ausschließen. Wie z. B.

<sup>20)</sup> R. MÜHLMANN und G. SCHRADER, Z. Naturforsch. **12b**, 206 [1957].

<sup>21)</sup> R. L. METCALF, R. T. FUKUTO und R. B. MARCH, J. econ. Entomol. **52**, 44 [1959].

<sup>22)</sup> Literaturhinweise zur Darstellung der Vinylphosphate siehe l. c.<sup>13)</sup>

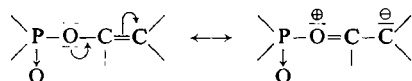
<sup>23)</sup> C. A. VERNON (Chem. Soc. [London], Special Publ. No. **8**, 18 [1957]) erhielt unter ähnlichen Bedingungen (82° in Wasser) für die Konstante einen Wert von  $0.095 \cdot 10^{-3}$  Min.<sup>-1</sup>. Die Abweichung erklärt sich aus den unterschiedlichen Reaktionsmedien (Äthanol/Wasser (2:3) bzw. Wasser).

ein Vergleich der Hydrolysegeschwindigkeit der Vinylphosphate mit der des Triäthylphosphats ergibt, wird in letzterem (Nr. 10 in Tab. 1) eine Äthylestergruppe fast 10mal langsamer hydrolysiert als die Vinylestergruppe im stabilsten der untersuchten Vinylphosphate (Nr. 9 in Tab. 1).

Bei den Phosphaten dagegen, die Carboxylester-Gruppen im Vinylesterteil enthalten, läßt sich eine gleichzeitige Carbonsäureester-Hydrolyse nur bei den relativ schnell hydrolysierenden Verbindungen (Nr. 1 und 4 in Tab. 1) ausschließen. Die jeweiligen Nebenprodukte, Malonsäure-diäthylester und Dichloressigsäure-äthylester, lassen sich bei acidolytischer Spaltung des Vinylphosphats (s. unten) in guter Ausbeute isolieren. Im Falle des PEB-triäthylesters (Nr. 5 in Tab. 1) tritt jedoch mit fortschreitender Vinylester-Hydrolyse in zunehmendem Maße Verseifung des entstandenen Brenztraubensäure-äthylesters ein, wie aus dem langsamen Ansteigen der  $k$ -Werte nach ca. 40% Verseifung hervorgeht. Ebenso weisen die  $k$ -Werte für die Hydrolyse von Diäthyl-[1-methyl-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphat (Nr. 7. in Tab. 1)<sup>24)</sup> nach ca. 40% einen Gang nach höheren Werten auf, bedingt durch Miterfassung der entstandenen Acetessigsäure bzw. deren Decarboxylierungsprodukt (CO<sub>2</sub>) bei der Titration. Die in Tab. 1 für diese beiden Ester (Nr. 5 und 7) angegebenen Werte sind daher nur aus den  $k$ -Werten bis zu 40% Verseifung ermittelt.

## 2. DIE pH-ABHÄNGIGKEIT DER HYDROLYSEGESCHWINDIGKEIT

Im Gegensatz zu Carbonsäureestern sowie mono- und disubstituierten Phosphorsäuren zeigen einfache trisubstituierte Phosphate, wie z. B. Trimethylphosphat, keine Säurekatalyse bei der Verseifung in wäßrigem Medium zwischen pH 7 und pH 0<sup>25)</sup>. Bei Dialkyl-vinyl-phosphaten sollte jedoch das System



am Sauerstoff und am  $\beta$ -C-Atom genügend basisch sein, um ein Proton binden und somit die Hydrolyse beschleunigen zu können.

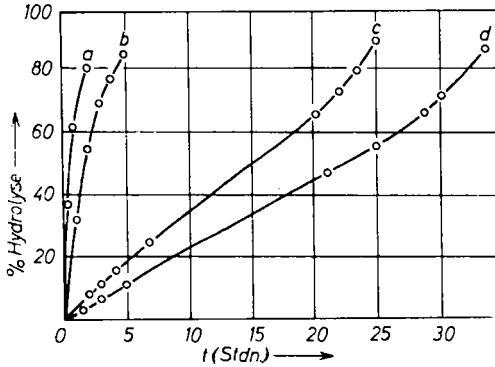
Die Verfolgung der Hydrolyse von Diäthyl-[1-phenyl-vinyl]-phosphat bei verschiedenem pH (Abbild., Kurven a—d) ergab eine beachtliche Zunahme der Geschwindigkeit mit Zunahme der Acidität. Auch weist die bei den Kurven c und d mit fortschreitender Verseifung zunehmende Abweichung vom normalen, exponentiellen Verlauf (Autokatalyse durch die entstehende Diäthylphosphorsäure) auf eine Säurekatalyse hin, ebenso wie die leichte Acidolyse einiger Vinylphosphate mit Dialkylphosphorsäuren, während die weniger aciden Carbonsäuren keine Reaktion geben.

Dagegen wurde am Beispiel des Dimethyl-[2,2-dichlor-vinyl]-phosphats gefunden, daß die Hydrolysegeschwindigkeit mit zunehmender Acidität abnimmt, ein Minimum bei pH 2 durchläuft und unterhalb von pH 2 wieder ansteigt<sup>20)</sup>. Diese voneinander

<sup>24)</sup> Diese, nach der Perkow-Reaktion dargestellte Verbindung besteht aus einem Gemisch der beiden geometrischen Isomeren: *cis*- bzw. *trans*-3-[Diäthyl-phosphoryloxy]-crotonsäure-äthylester im Verhältnis von etwa 7 : 3 (vgl. l. c.<sup>13)</sup>, S. 630).

<sup>25)</sup> P. W. C. BARNARD, C. A. BUNTON, D. R. LLEWELLYN, C. A. VERNON und V. A. WELCH, J. chem. Soc. [London] 1961, 1636.

abweichenden Ergebnisse lassen sich auf Grund des bisher vorliegenden Versuchsmaterials nicht deuten.



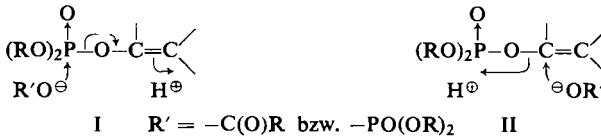
Hydrolyse von Diäthyl-[1-phenyl-vinyl]-phosphat bei 85°

- a) *n* HCl in Äthanol/Wasser (2 : 3); b) 0.1 *n* HCl Äthanol/Wasser (2 : 3);  
c) 0.01 *n* HCl Äthanol/Wasser (2 : 3); d) Äthanol/Wasser (2 : 3)

### 3. MECHANISMUS DER SPALTUNG DER P—O—C-BINDUNG

Bei der Hydrolyse von einfachen Trialkylphosphaten in saurem oder neutralem Medium tritt Spaltung der C—O-Bindung ein, wie durch Untersuchungen mit <sup>18</sup>O bewiesen wurde<sup>25, 26</sup>. Mechanistisch analog (Angriff des Nucleophils am C-Atom der P—O—C-Bindung) verläuft die Monodealkylierung von Trialkylphosphaten mit Alkalihalogeniden<sup>27–29</sup>. Bei der sauren Hydrolyse einer Enolestergruppe in einem Dialkyl-vinyl-phosphat erfolgt jedoch Spaltung nicht der C—O-, sondern der P—O-Bindung, wie die folgenden Ergebnisse zeigen:

a) Die Acidolyse einiger Diäthyl-vinyl-phosphate mit Carbonsäuren bzw. substituierten Phosphorsäuren ergibt in glatter Reaktion die entsprechenden Acyl- bzw. Pyrophosphate, deren Bildung nur durch Spaltung der P—O-Bindung (I) (s. unten) und nicht durch die C—O-Spaltung (II) erklärt werden kann:



b) Würde bei der sauren Hydrolyse der Dialkyl-vinyl-phosphate die C—O-Bindung gespalten, was einen Angriff des Nucleophils (Wasser) am C-Atom der Vinylestergruppe

<sup>26</sup>) E. BLUMENTHAL und J. B. M. HERBERT, *Trans. Faraday Soc.* **41**, 611 [1945].

<sup>27</sup>) V. M. CLARK und A. R. TODD, *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 2030; J. LECOQ und A. R. TODD, *ebenda* **1954**, 2387; J. W. CREMLYN, G. W. KENNER, J. MATHER und A. R. TODD, *ebenda* **1958**, 528.

<sup>28</sup>) L. ZERVAS und J. DILARIS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5334 [1955]; *Chem. Ber.* **89**, 925 [1956].

<sup>29</sup>) M. IKEHARA, T. UEDA und K. A. WATANABE, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **8**, 661 [1960]; *C. A.* **55**, 18648 [1961].

erfordert, so sollte bei der Monodealkylierung dieser Verbindung mit NaJ (s. unten) der Angriff des stärker nucleophilen Jod-Ions an derselben Stelle noch günstiger sein. Es entsteht jedoch bei der Dealkylierung in glatter Reaktion Alkyljodid und ein Natrium-alkyl-vinyl-phosphat.

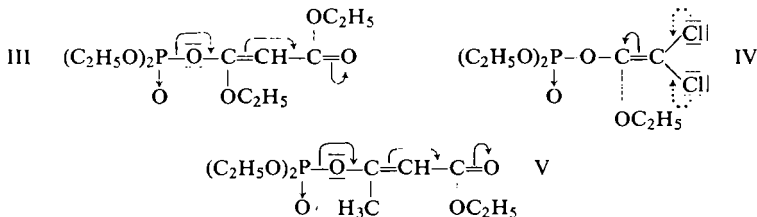
c) Ein Vergleich der relativen Hydrolysegeschwindigkeiten von Essigsäure-äthylester bzw. Essigsäure-vinylester mit der von Triäthyl- bzw. Diäthyl-vinyl-phosphat ergibt, daß der Reaktivitätsunterschied im Falle der beiden Phosphate (1 : 12.45; Tab. 2) bemerkenswert größer ist als bei den entsprechenden Acetaten (1 : 1.23<sup>30,31</sup>); Tab. 2).

Tab. 2. Vergleich der relativen Hydrolysegeschwindigkeiten von Äthyl- und Vinylacrylaten

Ester	$k \cdot 10^{-3}$ [Min. <sup>-1</sup> ]	Relative Geschwindigkeit
$(C_2H_5O)_2POCH_2 \cdot CH_3$	0.037	1
↓ O		
$(C_2H_5O)_2POCH-CH_2$	0.46	12.45
↓ O		
$CH_3 \cdot CO_2CH_2 \cdot CH_3$	6.58 <sup>30)</sup>	1
$CH_3 \cdot CO_2CH=CH_2$	8.13 <sup>31)</sup>	1.23

Da die Hydrolyse beider Acetate unter Spaltung der Acyl-O-Bindung abläuft, läßt sich der relativ große Reaktivitätsunterschied der beiden Phosphate nur durch einen unterschiedlichen mechanistischen Verlauf der Hydrolyse erklären: Triäthylphosphat hydrolysiert unter Spaltung der C-O-Bindung in der nicht protonierten Äthylestergruppe<sup>25)</sup>, während bei der Hydrolyse von Diäthyl-vinyl-phosphat die P-O-Bindung der sehr wahrscheinlich protonierten Enolestergruppierung gespalten wird<sup>32)</sup>.

*Diskussion der Ergebnisse:* Wie die in Tab. 1 angegebenen Werte zeigen, ist die Reaktivität der Vinylestergruppe in saurem Medium stark abhängig von der Art der Substituenten an der C=C-Doppelbindung. Als die bei weitem reaktionsfähigste Verbindung erwies sich das Diäthyl-[1-äthoxy-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphat, das 35mal schneller hydrolysiert wird als die entsprechende 1-Äthoxy-2,2-dichlor-vinyl-Verbindung (Nr. 4 in Tab. 1), obwohl beide, als Acylale des Ketens, sehr reaktive Vinylestergruppen besitzen. Die erhöhte Reaktivität des ersteren (III) dürfte wohl auf



<sup>30)</sup> A. SKRABAL und A. ZAHORKA, Mh. Chem. 53/54, 562 [1929].

<sup>31)</sup> A. SKRABAL und A. ZAHORKA, Mh. Chem. 48, 459 [1927].

<sup>32)</sup> Ein Vorschlag zum Mechanismus der sauren Hydrolyse von Dialkyl-vinyl-phosphaten unter Zugrundelegung der Säurekatalyse und der Spaltung der P-O-Bindung findet sich in l.c.<sup>16)</sup>.

den mit der Aufrichtung der Carbonylgruppe verbundenen, starken mesomeren Effekt zurückzuführen sein, der die Spaltung der P—O-Bindung erleichtert. In IV dagegen überlagert sich dem in gleicher Richtung verlaufenden induktiven Effekt der beiden Chloratome ein stärkerer, gegenläufiger mesomerer Effekt, der die Spaltung der P—O-Bindung erschwert.

Einen entscheidenden Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit der Vinylestergruppe hat jedoch auch der Substituent in 1-Stellung, wie der Vergleich der Verbindungen 2., 3., 5., 8. in Tab. 1 ergibt. Es tritt in der Reihenfolge  $H < CO_2C_2H_5 < C_6H_5 < CH_3$  eine z. T. beachtliche Erhöhung der Reaktivität im Verhältnis 1 : 5 : 14 : 32 ein. Dies zeigt auch der Vergleich von III mit V. Der Austausch der Methylgruppe in V gegen eine Äthoxygruppe (III) erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit auf das 130fache.

Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß am reaktivsten die Vinylphosphate sind, welche einerseits in 1-Stellung der Vinylestergruppe Substituenten mit starkem induktivem Effekt, wie z. B. OR (Ketenacylalstruktur), besitzen, andererseits in 2-Stellung sehr stark elektronenanziehende, mesomeriefähige Gruppen (z. B.  $CO_2R$ ) aufweisen.

#### 4. ACIDOLYSE DER VINYLPHOSPHATE

##### a) Diäthyl-vinyl-phosphate

Die sich aus der kinetischen Verfolgung der sauren Hydrolyse ergebende Reaktivitätsskala von Diäthyl-vinyl-phosphaten (Tab. 1) läßt sich, zumindest qualitativ, auf deren Acidolyse übertragen. Diäthyl-[1-äthoxy-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphat (III) erwies sich als das reaktivste der untersuchten Enolphosphate. Schon bei 37° wird es von Carbonsäuren oder substituierten Phosphorsäuren acidolysiert, unter Bildung der entsprechenden Acyl- bzw. Pyrophosphate<sup>33, 34</sup>. Dagegen waren Diäthyl-[1-äthoxy-2,2-dichlor-vinyl]-phosphat (IV), ebenso wie III ein Ketenacylal, sowie die [1-Phenyl-vinyl]- und [1-Methyl-vinyl]-diäthyl-phosphate bei der Acidolyse weit weniger reaktiv: Bei Erhitzen (80°) mit Diphenylphosphorsäure in Acetonitril wird das entsprechende Pyrophosphat gebildet (chromatographisch nachweisbar), während mit Benzoesäure auch nach längerer Reaktionszeit keine sichtliche Acidolyse eintrat (Rückgewinnung der Benzoesäure zu 80--90%).

##### b) Äthyl-vinyl-phosphate

Die Acidolyse von einigen Äthyl-vinyl-phosphaten, dargestellt durch Monodeäthylierung<sup>27-29</sup> der entsprechenden Diäthyl-vinyl-phosphate mit Natriumjodid (s. Tab. 3), ließ sich nicht unter physiologischen Bedingungen durchführen. Die in Tab. 3 angeführten Verbindungen sind so säurestabil, daß sich einerseits ihre freien Säuren ( $pK \sim 2$ ) ohne nennenswerte Selbstacidolyse der Vinylestergruppe darstellen lassen, andererseits bei Acidolyse mit Monophenylphosphorsäure in Acetonitril 5–20 Stdn. auf 80° erhitzt werden muß, um die Umsetzung zu bewirken. Allerdings bildet sich unter diesen Bedingungen nicht nur das *P*<sup>1</sup>-Äthyl-*P*<sup>2</sup>-phenyl-pyrophosphat, sondern infolge Umanhydrierung auch die symmetrischen Diphenyl- bzw. Diäthylpyrophosphate. Mit Carbonsäuren, wie z. B. Benzoesäure, trat auch bei längerem Erhitzen keine merkliche Acidolyse ein, wie deren Rückgewinnung in 70–80-proz. Ausbeute anzeigte.

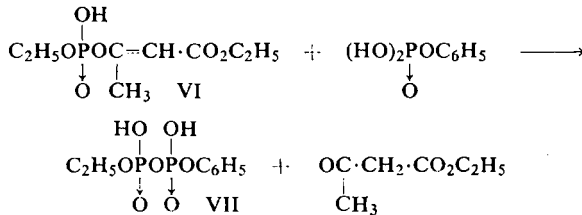
<sup>33</sup>) F. CRAMER und K. G. GÄRTNER, Chem. Ber. 91, 704, 1562 [1958].

<sup>34</sup>) F. CRAMER und R. WITTMANN, Chem. Ber. 94, 328 [1961].

Tab. 3. Natrium-äthyl-vinyl-phosphate, dargestellt durch Monodeäthylierung der entsprechenden Diäthyl-vinyl-phosphate mit Natriumjodid

$\begin{array}{c} \text{NaO} \\ \diagdown \\ \text{P}-\text{R} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\ \downarrow \\ \text{O} \\   \\ \text{R} \end{array}$	Ausb. (%)	$R_F$ -Wert <sup>35)</sup>
OCH=CH <sub>2</sub>	42	0.64
OCH-CCl <sub>2</sub>	88	0.86
OC=CH <sub>2</sub>	63	0.67
 CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		
OC=CH·CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	73	0.70
 CH <sub>3</sub>		

Äthyl-[1-methyl-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphorsäure (VI) z. B. ergab bei Umsetzung mit Monophenylphosphorsäure (5 Stdn. bei 80° in Acetonitril) quantitativ *P*<sup>1</sup>-Äthyl-*P*<sup>2</sup>-phenyl-pyrophosphat (VII), im Gemisch mit *P*<sup>1</sup>.*P*<sup>2</sup>-Diäthyl- und *P*<sup>1</sup>.*P*<sup>2</sup>-Diphenyl-pyrophosphat.



Die Monodeäthylierung der [1-Äthoxy-2-carbäthoxy-vinyl]-, [1-Äthoxy-2,2-dichlorvinyl]-, [1-Methyl-vinyl]- und [1-Phenyl-vinyl]-diäthyl-phosphate — nach ihrer Hydrolysegeschwindigkeit (Tab. 1) gerade die reaktivsten Verbindungen — verlief nicht eindeutig. Die Analysenwerte der unter Feuchtigkeitsausschluß isolierten Natriumsalze (C-Werte 30% zu tief, P-Werte zu hoch), das Fehlen einer ausgeprägten Vinyl-Bande im IR-Spektrum sowie die Nachweisbarkeit von Monoäthylphosphat und *P*<sup>1</sup>.*P*<sup>2</sup>-Diäthyl-pyrophosphat im Chromatogramm lassen den Schluß zu, daß die intermediär gebildeten Natrium-äthyl-vinyl-phosphate größtenteils unter Abspaltung des Vinylrestes mit sich selbst reagieren. Wird nach Monodeäthylierung (15 Min.) Monophenylphosphorsäure zugesetzt, so läßt sich chromatographisch neben *P*<sup>1</sup>.*P*<sup>2</sup>-Diäthyl-pyrophosphat auch *P*<sup>1</sup>-Äthyl-*P*<sup>2</sup>-phenyl- und *P*<sup>1</sup>.*P*<sup>2</sup>-Diphenyl-pyrophosphat nachweisen, was ebenfalls das zumindest teilweise Vorhandensein der monodeäthylierten Produkte anzeigt.

Die Arbeit wurde von der ROCKEFELLER-STIFTUNG, New York, und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, Bad Godesberg, unterstützt.

<sup>35)</sup> Laufmittel: Isopropylalkohol/Ammoniak/Wasser (8:1:1), absteigend; Papier Schleicher & Schüll 2043 b.



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

## A. Hydrolyse von Diäthyl-vinyl-phosphaten

Die saure Hydrolyse einer Reihe von Diäthyl-vinyl-phosphaten wurde kinetisch verfolgt durch titrimetrische Bestimmung der dabei entstehenden Diäthylphosphorsäure. 0.1 *n* HCl wurde jeweils vorgegeben, um Autokatalyse durch die im Verlauf der Hydrolyse entstehende Säure zu vermeiden. Da die meisten Diäthyl-vinyl-phosphate nicht ausreichend wasserlöslich sind, wurde Äthanol (jeweils 40 vol.-proz.) zur Erzielung einer homogenen Lösung zugefügt.

*Arbeitsmethodik:* 0.02 Mol an frisch dest. Vinylester wurden mit 40 ccm 98-proz. Äthanol in einen 100-ccm-Meßkolben gespült und nach Zugabe von 10 ccm *n* HCl mit dest. Wasser auf 100-ccm aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden jeweils 10 ccm in Ampullen abgezogen und diese in einem Thermostaten auf  $85 \pm 0.2^\circ$  erhitzt. Nach bestimmten Zeiten — die Intervalle richteten sich nach der Hydrolysegeschwindigkeit — wurde eine Ampulle aus dem Temperaturbad entnommen, abgekühlt und der Inhalt nach Verdünnen mit Wasser mit 0.1 *n* NaOH gegen Phenolphthalein autitriert.

Die Geschwindigkeitskonstanten wurden nach der Gleichung  $k = 2.303/t \cdot \lg(100/100 - x)$  berechnet ( $x = \% \text{ Verseifung}$ ), da die saure Hydrolyse von Diäthyl-vinyl-phosphaten bezüglich der Konzentration an Vinylester eine Reaktion erster Ordnung ist. Zur Mittelwertbildung der berechneten *k*-Werte wurden der zeitlich erste Wert und Werte, die über 85% Verseifung lagen, nicht berücksichtigt, da diese meist mit größeren Fehlern behaftet sind<sup>36)</sup>. Die Halbwertszeiten wurden aus *k* auf Grund der Beziehung  $t_{1/2} = 0.693/k$  berechnet.

Tab. 4. Hydrolysegeschwindigkeit von Diäthyl-[2.2-dichlor-vinyl]-phosphat bei 85° (0.1 *n* HCl in Äthanol/Wasser (2 : 3))

<i>t</i> [Min.]	ccm 0.1 <i>n</i> NaOH	% Verseifung	<i>k</i> · 10 <sup>3 37)</sup> [Min. <sup>-1</sup> ]
0	10.00	—	—
15	10.45	2.25	(1.52)
30	10.85	4.25	(1.45)
75	11.92	8.60	1.20
135	13.30	16.50	1.28
245	15.20	26.00	1.23
300	16.41	32.05	1.29
360	17.80	39.00	1.37
450	19.25	46.25	1.38
480	19.55	47.75	1.35
540	20.55	52.75	1.39
600	21.19	55.95	1.37
1200	26.20	81.00	1.38
1320	17.00	85.00	(1.44)
1380	17.75	88.75	(1.59)
1500	18.50	92.50	(1.73)

$\bar{k} = 1.32 \cdot 10^{-3} \text{ [Min.}^{-1}\text{]}; t_{1/2} = 525 \text{ Min.} = 8.75 \text{ Stdn.}$

<sup>36)</sup> R. HUISGEN, „Ausführung kinetischer Versuche“, in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. III/1, 99, Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

<sup>37)</sup> Die in Klammern stehenden Werte wurden bei der Mittelwert-Bildung nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt. An zwei Beispielen (Tab. 4 und 5) sind die Messungen im einzelnen wiedergegeben.

Tab. 5. Hydrolysegeschwindigkeit von Diäthyl-vinyl-phosphat bei 85° (0.1 *n* HCl in Äthanol/Wasser (2 : 3))

<i>t</i> [Min.]	ccm 0.1 <i>n</i> NaOH	% Verseifung	<i>k</i> · 10 <sup>3</sup> <sup>37)</sup> [Min. <sup>-1</sup> ]
0	10.05	0.25	--
15	10.16	0.80	(0.54)
45	10.50	2.50	(0.56)
135	11.25	6.25	0.48
285	12.50	12.50	0.47
405	13.50	17.50	0.48
1410	19.10	45.50	0.43
1650	20.55	52.75	0.45
1845	21.15	55.75	0.44
3060	26.65	83.25	(0.58)
3300	27.50	87.25	(0.63)

$$\bar{k} = 0.47 \cdot 10^{-3} \text{ Min.}^{-1}; t_{1/2} = 1512 \text{ Min.} = 25.21 \text{ Stdn.}$$

Diäthyl-[1-äthoxy-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphat war unter diesen Bedingungen schon nach 10 Min. verseift, woraus sich die Geschwindigkeitskonstante zu etwa  $130 \cdot 10^{-3} \text{ Min.}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 5 \text{ Min.}$ ) abschätzen läßt.

Eine Verfolgung der Hydrolyse bei 20° unter sonst gleichen Bedingungen, wobei der Vinyl-ester in die im Temperaturbad befindliche Hydrolyselösung eingetragen wurde, ergab  $k = 6.64 \cdot 10^{-3} \text{ Min.}^{-1}$  ( $t_{1/2} = 101.96 \text{ Min.} = 1.74 \text{ Stdn.}$ ).

Tab. 6. Hydrolysegeschwindigkeit von Diäthyl-[1-äthoxy-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphat bei 20° (0.1 *n* HCl in Äthanol/Wasser (2 : 3))

<i>t</i> [Min.]	ccm 0.1 <i>n</i> NaOH	% Verseifung	<i>k</i> · 10 <sup>3</sup> <sup>37)</sup> [Min. <sup>-1</sup> ]
0	10.15	—	—
30	13.52	18.50	6.82
60	16.30	33.05	6.69
90	18.77	44.93	6.63
120	20.42	54.65	6.59
175	22.95	67.87	6.67
285	26.00	84.10	6.45
350	26.90	88.76	(6.25)
405	27.55	92.20	(6.13)
510	27.65	92.63	(5.98)

Die *pH-Abhängigkeit* der sauren Hydrolyse in Äthanol/Wasser (2 : 3) bei 85° wurde am Beispiel des Diäthyl-[1-phenyl-vinyl]-phosphats untersucht:

a) 1 *n* HCl in Äthanol/Wasser (2 : 3): 7.687 g (0.03 Mol) Vinylester wurden in 60 ccm Äthanol gelöst, 37.5 ccm 4 *n* HCl zugegeben und mit Wasser auf 150 ccm aufgefüllt. Auf Grund der hohen vorgegebenen Säurekonzentration wurden jeweils fünf Proben zur Bestimmung eines Meßwertes herangezogen. Nach ½ Stde. war der Vinylester zu 27.0% und nach 2 Stdn. zu 80.0% verseift.

b) Tab. 7. 0.1 n HCl in  
Äthanol/Wasser (2 : 3)

<i>t</i> [Min.]	% Verseifung	<i>k</i> · 10 <sup>3</sup> [Min. <sup>-1</sup> ]
0	0.25	—
30	18.65	6.88
60	31.75	6.37
90	43.75	6.39
120	54.50	6.56
180	69.50	6.59
240	77.00	6.13
300	85.00	6.32

c) Tab. 8. 0.01 n HCl in  
Äthanol/Wasser (2 : 3)

<i>t</i> [Min.]	% Verseifung	<i>k</i> · 10 <sup>3</sup> [Min. <sup>-1</sup> ]
30	2.00	0.674
60	4.15	0.707
120	8.25	0.710
180	11.25	0.720
240	15.75	0.714
345	22.35	0.733
1230	64.75	0.848
1320	71.25	0.945
1350	74.50	1.012
1410	79.25	1.115
1500	87.75	1.400

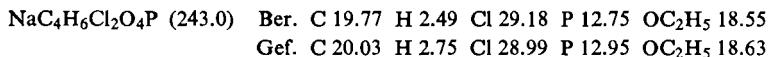
d) Tab. 9. Äthanol/Wasser (2 : 3)

<i>t</i> [Min.]	% Verseifung	<i>k</i> · 10 <sup>3</sup> [Min. <sup>-1</sup> ]	<i>t</i> [Min.]	% Verseifung	<i>k</i> · 10 <sup>3</sup> [Min. <sup>-1</sup> ]
0	—	—	1500	54.50	0.512
68	2.50	0.373	1740	64.25	0.592
180	6.50	0.372	1830	70.00	0.659
300	10.75	0.379	2040	84.25	0.948
1260	46.25	0.494			

Die Ergebnisse sind in der Abbild. (S. 1975), Kurven a) bis d), graphisch dargestellt.

### B. Natrium-äthyl-[2.2-dichlor-vinyl]-phosphat

1. a) *Natrium-äthyl-[2.2-dichlor-vinyl]-phosphat*: Zu einer Lösung von 67.5 g (0.45 Mol) *Natriumjodid* in 675 ccm Methyläthylketon wurden 113 g (0.45 Mol) *Diäthyl-[2.2-dichlor-vinyl]-phosphat* zugegeben und 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der sich beim Abkühlen ausscheidende feine Niederschlag wurde abgesaugt und mehrmals mit Methyläthylketon gewaschen. Ausb. 96 g (88% d. Th.); Zers. ab 190°.



1. b) *Äthyl-[2.2-dichlor-vinyl]-phosphat*: 12.1 g (0.05 Mol) des Natriumsalzes wurden in 10 ccm Wasser gelöst, mit Äther überschlachtet und unter Schütteln 50 ccm 1 n HCl (0.05 Mol) zugegeben. Nach viermaligem Ausäthern der wäßr. Phase und Trocknen der äther. Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat wurde vom Äther, zum Schluß i. Vak., befreit. Es blieben 9.8 g (89%) einer farblosen, öligen Flüssigkeit zurück,  $n_D^{25}$  1.4553. Die Analysenwerte waren etwas zu tief. Aus der potentiometrischen Titration mit 0.1 n NaOH läßt sich ein Reinheitsgrad von 88% abschätzen.

2. a) *Natrium-äthyl-[1-methyl-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphat*: 149.4 g *Diäthyl-[1-methyl-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphat* wurden zu einer Lösung von 84 g *Natriumjodid* in 600 ccm Methyläthylketon gegeben und 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Kristallisation trat erst nach Abdampfen der Hälfte des Lösungsmittels ein. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methyl-

äthylketon mehrmals gewaschen und getrocknet (70.5 g). Aufarbeiten der Mutterlauge ergab weitere 35.7 g. Ausb. 106.2 g (72.6%). Schmp. 188–190°.

$\text{NaC}_3\text{H}_{14}\text{O}_6\text{P}$  (260.1) Ber. C 36.95 H 5.42 P 11.91  $\text{OC}_2\text{H}_5$  34.64  
Gef. C 36.65 H 5.67 P 11.94  $\text{OC}_2\text{H}_5$  34.44

2. b) *Äthyl-[1-methyl-2-carbäthoxy-vinyl]-phosphat*: 5.2 g des Natriumsalzes wurden mit Salzsäure behandelt, wie unter 1. a) beschrieben, was 4.3 g (90.3%) eines farblosen Öles ergab;  $n_D^{25}$  1.4466. Analysenwerte etwas zu tief. Reinheitsgrad nach potentiometrischer Titration mit 0.1 *n* NaOH 95%.

3. *Natrium-äthyl-vinyl-phosphat*: 18 g *Diäthyl-vinyl-phosphat* wurden zu einer Lösung von 15 g *Natriumjodid* in 120 ccm Methyläthylketon gegeben und 30 Min. zum Sieden erhitzt. Bei Raumtemperatur schied sich anschließend kein Niederschlag ab, auch nicht nach teilweisem Abdampfen des Lösungsmittels. Erst nach Zugabe von Petroläther (60–70°) trat langsam Kristallisation ein. Absaugen und Waschen mit kaltem Methyläthylketon, was verlustreich ist, ergab 7.25 g (42%).

$\text{NaC}_4\text{H}_8\text{O}_4\text{P}$  (174.1) Ber. P 17.80  $\text{OC}_2\text{H}_5$  25.88 Gef. P 17.51  $\text{OC}_2\text{H}_5$  25.20

Die Substanz war chromatographisch rein.

Beim Versuch zur Darstellung von Äthyl-vinyl-phosphat aus dem Natriumsalz, wie unter 1. b) beschrieben, ließ sich die freie Säure in der äther. Lösung chromatographisch ( $R_F$  0.64) nachweisen. Bei Abziehen des Äthers trat jedoch vollständige Hydrolyse der Vinylestergruppe ein, da im Rückstand chromatographisch nur Äthylphosphat ( $R_F$  0.03) nachweisbar war.

4. *Natrium-äthyl-[1-carbäthoxy-vinyl]-phosphat*: 11.9 g *Diäthyl-[1-carbäthoxy-vinyl]-phosphat* (PEB-triäthylester) wurden mit 7.5 g *Natriumjodid* in 100 ccm Methyläthylketon 30 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen bildete sich ein voluminöser, gallertiger Niederschlag, der nach Absaugen und Waschen nicht farblos wurde, sondern gelb blieb. Auch Umkristallisieren aus trockenem Aceton hellte die Farbe nicht auf. Ausb. 7.3 g (63.3%).

$\text{NaC}_7\text{H}_{12}\text{O}_6\text{P}$  (246.2) Ber. P 12.50  $\text{OC}_2\text{H}_5$  36.60 Gef. P 11.56  $\text{OC}_2\text{H}_5$  35.53

Die Substanz enthielt Spuren von Äthylphosphat ( $R_F$  0.03). Ein Versuch zur Darstellung der freien Säure ergab infolge weitgehender Hydrolyse der Vinylester-Gruppe ein Gemisch von Äthyl- und Äthyl-[1-carbäthoxy-vinyl]-phosphat ( $R_F$  0.03 und 0.67).