

WOLFGANG KAMPE

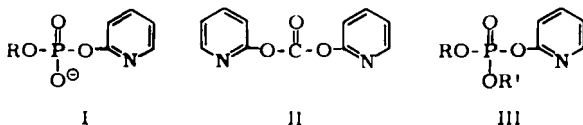
Phosphatübertragung mit Salzen von α -Pyridylphosphorsäuren¹⁾

Aus der Chemischen Abteilung der Medizinischen Forschungsanstalt
der Max-Planck-Gesellschaft, Göttingen

(Eingegangen am 3. Oktober 1964)

Salze von α -Pyridylphosphaten (I) reagieren mit Phosphorsäure-monoestern zu unsymmetrischen Diphosphaten, mit Alkoholen zu Phosphorsäure-diestern und mit Aminen zu Phosphorsäureester-amiden. Ihre Reaktivität hängt weitgehend vom pH ab.

Die Reaktivität der α -Pyridylphosphate I (R = Aryl bzw. Alkyl) (vgl. vorstehende Mittel.) zeichnet sich durch eine starke pH-Abhängigkeit aus; unter alkalisch wäßrigen Bedingungen stabil, zersetzen sie sich mit steigender Protonenkonzentration sehr rasch.



Im Gegensatz zu I werden die Phosphate III (R' = α -Pyridyl, Aryl oder Alkyl) in Gegenwart von Wasser sehr schnell hydrolysiert. Sie verhalten sich bei verminderter Reaktivität ähnlich wie Phosphorsäurechloride und wurden nicht näher untersucht.

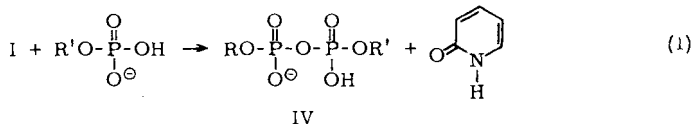
Die Verbindungen I wurden zu weiteren Umsetzungen entweder vorher als gut kristallisierte Cyclohexylammoniumsalze isoliert oder aber (speziell bei der Darstellung mit II) direkt in Lösung als Triäthylammoniumsalze verwendet (Eintopfverfahren). Als Reaktionsmedium hat sich absolutes Pyridin besonders bewährt. Zwar sind die meisten der hier verwendeten Cyclohexylammoniumsalze von I in Pyridin ziemlich schlecht löslich, dennoch erfolgt beispielsweise die Bildung unsymmetrischer Diphosphate aus I und Monoesterphosphorsäuren als praktisch heterogene Reaktion (aktiviertes Phosphat und Reaktionsprodukt sind schwerlöslich) in 1–2 Std. bei Raumtemperatur nahezu quantitativ. In Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran verlaufen die Phosphorylierungen mit I wesentlich langsamer. Möglicherweise hat das Pyridin einen spezifischen, noch nicht durchschaubaren Einfluß auf den Reaktionsablauf.

I wird gewöhnlich in absolutem Acetonitril mit einem geringen Überschuß an II dargestellt. Beim „Eintopfverfahren“ wird daher nach Beendigung der Umsetzung zunächst II unter Wahrung des alkalischen Milieus durch Zusatz der berechneten Menge Wasser zerstört, dann das Acetonitril im Vakuum entfernt und schließlich die zu phosphorylierende Komponente, gelöst in absolutem Pyridin, zugegeben.

¹⁾ V. Mitteil. „Reaktive Ester heterocyclischer Alkohole“; IV. Mitteil.: W. KAMPE, Chem. Ber. 98, 1031 [1965], vorstehend.

1. UNSYMMETRISCHE DIPHOSPHATE AUS I UND PHOSPHORSÄUREN

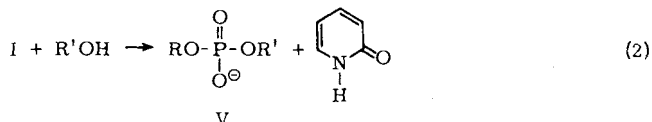
Die Verbindungen I setzen sich besonders leicht nach (1) um.



Sind R und R' verschieden, so erhält man ausschließlich unsymmetrische Diphosphate vom Typ IV. Setzt man den Monoester als freie Säure ein, so ist der Umsatz bei Raumtemperatur nach 1–2 Stunden nahezu quantitativ. Die Reaktion ist damit den bisher besten Methoden zur Knüpfung der Diphosphatbindung (Amidmethode^{2,3}), Triesterdiphosphatmethode⁴) und Imidazolidmethode⁵) zumindest ebenbürtig. Die Ausbeuten sind sehr befriedigend (s. Tab. 2), auch bei einem 1:1-Verhältnis der Reaktionspartner. Der Zusatz eines Äquivalents einer starken Base, wie z. B. Triäthylamin, verzögert die Reaktion erheblich. Um vollständigen Umsatz zu erreichen, muß man dann vielfach die Temperatur erhöhen. Die Reaktion verlangt absolute Lösungsmittel da andernfalls die Ausbeuten absinken. Infolge Hydrolyse von I und Reaktion von entstandenem RPO_4H^- nach (1) erhält man auch das symmetrische Diphosphat (IV, $\text{R} = \text{R}'$).

2. PHOSPHORSÄURE-DIESTER AUS I UND ALKOHOLEN

Im Gegensatz zu Reaktion (1) verläuft Reaktion (2) bei Raumtemperatur wesentlich langsamer. Erst bei Temperaturen von 50–60° verkürzen sich die Reaktionszeiten auf ein vertretbares Maß. Sofern man unter Feuchtigkeitsausschluß arbeitet und die reinen



Cyclohexylammoniumsalze von I einsetzt, lassen sich gute Ausbeuten erzielen. (Das „Eintopfverfahren“ ist bei Alkoholyse von I nicht sehr ergiebig.) Die Ausbeuten variieren etwas mit der Natur der verwendeten Alkohole.

Während sich primäre und sekundäre Alkohole mit sterisch nicht zu anspruchsvollen Resten R' verhältnismäßig leicht umsetzen, reagieren tertiäre Alkohole überhaupt nicht. Dagegen werden mit I, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ und 2',3'-Isopropyliden-uridin als Alkoholkomponente trotz der Größe von R' immer noch Ausbeuten von 50–60% an V erreicht (chromatographisch ermittelt).

3. PHOSPHORSÄUREESTER-AMIDE AUS I UND AMINEN

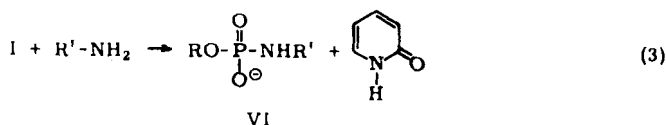
Erwartungsgemäß erfolgt die Spaltung von I durch Amine (Gl. 3) bei Raumtemperatur nur in geringem Umfang, wie schon die Fällbarkeit der Verbindungen I als Cyclohexylammoniumsalze zeigt. Darüber hinaus ist die Reaktivität von I gegenüber

²) V. M. CLARK, G. W. KIRBY und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] 1957, 1497.

³) J. G. MOFFAT und H. G. KHORANA, J. Amer. chem. Soc. 83, 649 [1961].

⁴) F. CRAMER und R. WITTMANN, Chem. Ber. 94, 328 [1961].

⁵) H. SCHALLER, H. A. STAAB und F. CRAMER, Chem. Ber. 94, 1621 [1961].



Aminen in charakteristischer Weise von deren Basizität abhängig. Stark basische Amine (z. B. Cyclohexylamin) geben auch bei höheren Temperaturen keinen nennenswerten Umsatz. Dagegen erhält man mit den schwächer basischen aromatischen Aminen und auch noch mit Morpholin bei 50–60° in sehr guten Ausbeuten die entsprechenden Phosphorsäureamide VI.

4. HYDROLYSE VON I

Die Hydrolyse der Verbindungen I wurde nur qualitativ untersucht. Bei Raumtemperatur in Citrat-puffer von pH 2 ist nach ca. 3 Stunden kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden, bei pH 4 dauert es nahezu 4 Tage und schon bei pH 7 scheinen die Verbindungen I fast unbegrenzt stabil zu sein.

Fräulein H. STÖTERS sei für fleißige und gewissenhafte Mitarbeit, Herrn Prof. Dr. F. CRAMER für sein förderndes Interesse gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Chromatographie

1. *Dünnschichtchromatographie*: Die Bildung von Phosphorsäure- α -pyridylestern kann dünn-schichtchromatographisch auf Celluloseplatten verfolgt werden. Platten: 10 × 20 cm, Cellulose: MN 300 Macherey, Nagel & Co., Isopropylalkohol/konz. Ammoniak/Wasser (8 : 1 : 1), Entwicklungsdauer 1–2 Stdn.

Während die Phosphorsäure- α -pyridylester, α -Hydroxy-pyridin und eventuell vorhandenes Diphosphat in der Front laufen und daher nicht gut getrennt werden, bleiben Phosphorsäuremonoester mit R_F -Werten von 0.1–0.3 deutlich zurück. An der Abnahme ihrer Fleckenintensität kann daher der Fortgang der Reaktion verfolgt werden. (Die Celluloseplatten können ebenso wie Papier mit dem Isherwood-Hanes-Reagenz besprüht und durch UV- bzw. Tageslicht entwickelt werden.)

2. *Papierchromatographie*: Aufarbeitung und Reinheit der dargestellten Verbindungen wurden papierchromatographisch geprüft. (Isopropylalkohol/konz. Ammoniak/Wasser (8 : 1 : 1), absteigend, Schleicher & Schüll-Papier 2043 b gewaschen). R_F -Werte siehe Tab. 1.

B. Diphosphate IV

1. Eintopfverfahren

Beispiel: Diphosphorsäure-P1-phenylester-P2-[4-chlor-phenylester]: Die Lösung von 312 mg (1.5 mMol) 4-Chlor-phenylphosphat, 303 mg (3.0 mMol) Triäthylamin und 700 mg (3.24 mMol) Di- α -pyridyl-carbonat (II) in 3 ccm absol. Acetonitril wurde über Nacht bei 60° gehalten. Am nächsten Morgen war im Chromatogramm kein 4-Chlor-phenylphosphat mehr nachweisbar. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden zum Zerstören von überschüss. II 0.025 ccm Wasser zugegeben und 3.5 Stdn. wurde bei Raumtemperatur belassen. Dann wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand mit 4 ccm absol. Pyridin versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß erneut eingengt. Dieser Vorgang wurde noch einmal wiederholt, und anschließend wurden

Tab. 1. R_F -Werte für die Papierchromatographie von Phosphorsäureestern

Phenylphosphat	0.08
4-Chlor-phenylphosphat	0.16
β -Naphthylphosphat	0.11
Benzylphosphat	0.11
Thymylphosphat	0.32
2-Cyan-äthylphosphat	0.11
Phenyl- α -pyridyl-phosphat	0.62
[4-Chlor-phenyl]- α -pyridyl-phosphat	0.72
β -Naphthyl- α -pyridyl-phosphat	0.64
Benzyl- α -pyridyl-phosphat	0.64
Thymyl- α -pyridyl-phosphat	0.76
[2-Cyan-äthyl]- α -pyridyl-phosphat	0.55
Di- α -pyridyl-phosphat	0.53
α -Hydroxy-pyridin	0.68
Diphosphorsäure- P^1 -phenylester- P^2 -benzylester	0.46
Diphosphorsäure- P^1 -phenylester- P^2 - β -naphthylester	0.46
Diphosphorsäure- P^1 -phenylester- P^2 -[4-chlor-phenylester]	0.49
Diphosphorsäure- P^1 -benzylester- P^2 - β -naphthylester	0.44
Diphosphorsäure- P^1 -[4-chlor-phenylester]- P^2 - β -naphthylester	0.50
Methyl-phenyl-phosphat	0.57
Äthyl-phenyl-phosphat	0.63
Propyl-phenyl-phosphat	0.70
Isopropyl-phenyl-phosphat	0.68
sek.-Butyl-phenyl-phosphat	0.72
Phenyl-benzyl-phosphat	0.72
Methyl-[4-chlor-phenyl]-phosphat	0.63
Propyl-[4-chlor-phenyl]-phosphat	0.75
Phosphorsäure-phenylester-anilid	0.63
Phosphorsäure-phenylester-morpholid	0.56
Phosphorsäure- β -naphthylester-morpholid	0.56

522 mg (3.0 mMol) trockenes Phenylphosphat in 4 ccm absol. Pyridin zugegeben. Nach 6–8 Stdn. bei Raumtemperatur wurde mit 10 ccm Wasser und 800 mg *Cyclohexylamin* versetzt, die Fällung abgesaugt und mit Wasser und Aceton gewaschen. Aus Äthanol/Wasser (1:1) Ausb. 747 mg (88.4%), Schmp. 262–264°.

2. Aus den isolierten α -Pyridylestern

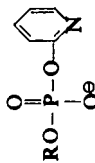
Beispiel: Diphosphorsäure- P^1 -phenylester- P^2 - β -naphthylester: 600 mg (1.5 mMol) β -Naphthyl- α -pyridyl-phosphat-cyclohexylammoniumsalz und 270 mg (1.55 mMol) Phenylphosphat wurden 16 Stdn. im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet, dann rasch mit 10 ccm absol. Pyridin versetzt und bei Raumtemperatur geschüttelt. Das aktivierte Phosphat löst sich dabei nur zum Teil. Nach 2–3 Stdn. war ein dicker Brei entstanden. Nun wurden 400 mg *Cyclohexylamin* und 10 ccm Wasser zugegeben, i. Vak. wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol/Wasser (1:2) unter Zusatz von einigen Tropfen Cyclohexylamin umkristallisiert. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser und Aceton resultierten 768 mg (88.6%) perlmuttartig glänzende Blättchen vom Schmp. 230–232°.

Analog zu diesen beiden Verfahren wurden die in Tab. 2 aufgeführten Diphosphate dargestellt.

Tab. 2. Darstellung von unsymmetrischen Diphosphaten vom Typ IV aus α -Pyridylphosphaten *)

1. Eintopfverfahren

$\text{RO}-\text{P}(\text{OH})_2$ R	II mg	Triäthyl- amin mg	$\text{R}'\text{O}-\text{P}(\text{OH})_2$ R' = C ₆ H ₅ mg	Zeit (Stdn.)	Diphosphat- Ausb. (Cyclohexyl- ammoniumsalz) mg %	Schmp.	Umkristallisiert aus
β -Naphthyl	336	300	520	12	788 91.0	229—230°	Wasser/Äthanol 2:1
4-Chlor-phenyl	312	300	280	24	682 80.8	264—266°	Wasser/Äthanol 2:1
4-Chlor-phenyl	312	300	520	7	747 88.4	262—264°	Wasser/Äthanol 2:1

2. Aus den isolierten α -Pyridylphosphat-cyclohexylammoniumsalzen

R	R'	mg	mg	Zeit (Stdn.)	Diphosphat- Ausb. (Cyclohexyl- ammoniumsalz) mg %	Schmp.	Umkristallisiert aus
4-Chlor-phenyl	β -Naphthyl	577	350	4	762 83.2	243—244°	Wasser/Propanol 2:1
4-Chlor-phenyl	Phenyl	577	270	3	686 81.3	250—251°	Wasser/Äthanol 1:1
β -Naphthyl	Phenyl	600	270	5	768 88.6	230—232°	Wasser/Äthanol 2:1
β -Naphthyl	Benzyl	600	300	7	722 81.4	223—225°	Wasser/Äthanol 2:1
β -Naphthyl	4-Chlor- phenyl	600	322	5	804 87.5	242—245°	Wasser/Isopropyl- alkohol 1:1
Phenyl	Benzyl	525	301	3	618 76.1	220—222°	Wasser
Phenyl	β -Naphthyl	525	358	4	706 81.4	228°	Wasser/Äthanol 2:1

*) Reaktionstemperatur bei allen Ansätzen 20°.

C. Phosphorsäure-diester V

Aus den isolierten Phosphorsäure- α -pyridylestern

Beispiel: sek.-Butyl-phenyl-phosphat: 525 mg (1.5 mMol) *Phenyl- α -pyridyl-phosphat* (Cyclohexylammoniumsalz) und 1.12 g (15 mMol) trockener *sek.-Butylalkohol* wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in 5 ccm absol. Pyridin auf 60° erwärmt. Innerhalb von 4–5 Stdn. geht das aktivierte Phosphat in Lösung. Nach 20 Stdn. wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert und dabei eine geringe Menge unlöslichen Materials durch rasches Absaugen der heißen Lösung entfernt. Nach mehrstdg. Stehenlassen im Eisschrank wurde das in feinen Nadelchen kristallisierende Produkt abgesaugt und mit kaltem Acetonitril sowie Äther gewaschen. Ausb. 415 mg (84.5%), Schmp. 180°. Analog wurden die in Tab. 3 aufgeführten Verbindungen dargestellt.

Tab. 3. Synthese von unsymmetrischen Phosphorsäure-diestern V aus α -Pyridylphosphaten (Reaktionstemperatur 60°)

$\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$		R'OH		Zeit (Stdn.)	$\text{RO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{OR}'$		Schmp. **) °C
R	mg	R'	mg		RO-OR'	HCHA ^{⊕*})	
					mg	%	
Phenyl	525	Methyl	480	4	399	93.0	152–153
Phenyl	525	Methyl	144	10	393	91.2	152–154
Phenyl	525	Äthyl	692	3	289	66.4	110–112
Phenyl	525	Propyl	900	4	397	84.0	111–112
Phenyl	525	Propyl	270	20	417	88.4	115–117
Phenyl	525	Isopropyl	900	10	395	83.6	166–168
Phenyl	525	sek.-Butyl	1120	20	415	84.5	180
Phenyl	525	Benzyl	1620	10	450	83.0	143–144
4-Chlor-phenyl	577	Methyl	480	2	370	76.6	160–162
4-Chlor-phenyl	577	Propyl	900	6	405	77.3	135–136

* CHA = Cyclohexylamin.

** Alle Verbindungen sind identisch mit den nach F. CRAMER, K. H. SCHEIT und H. J. BALDAUF, Chem. Ber. 95, 1657 (1962), dargestellten Substanzen.

D. Phosphorsäureester-amide

1. *Phosphorsäure-phenylester-anilid* (Cyclohexylammoniumsalz): 525 mg (1.5 mMol) *Phenyl- α -pyridyl-phosphat* (Cyclohexylammoniumsalz) und 1.4 g (15 mMol) *Anilin* wurden in 10 ccm absol. Pyridin bei 60° gehalten. Innerhalb von 2–3 Stdn. war das aktivierte Phosphat in Lösung gegangen und nach weiteren 2 Stdn. hatten sich schöne Nadeln gebildet. Nach 10 Stdn. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand zum Entfernen des α -Hydroxypyridins in 10 ccm warmem Acetonitril digeriert, abgesaugt und mit Acetonitril nachgewaschen. Ausb. 438 mg (84.4%), Schmp. 197°.

2. *Phosphorsäure-phenylester-morpholid* (Cyclohexylammoniumsalz): 700 mg (2.0 mMol) *Phenyl- α -pyridyl-phosphat* (Cyclohexylammoniumsalz) und 1.74 g (20 mMol) *Morpholin* wurden in 20 ccm absol. Pyridin 2 Tage auf 60° erwärmt. Das Lösungsmittel wurde dann i. Vak. bei 30–40° abgezogen und das entstandene α -Hydroxy-pyridin durch Behandeln des

Rückstandes mit 15–20 ccm warmem Acetonitril entfernt. Nach Absaugen und Waschen des Rückstandes resultierten 620 mg (90.6%) chromatographisch reines Produkt. Schmp. 192–194° (aus Dimethylformamid).

$C_6H_{14}N]C_{10}H_{13}NO_4P$ (342.4) Ber. C 56.20 H 7.95 N 8.18 P 9.04
Gef. C 56.04 H 7.75 N 8.46 P 9.09

3. *Phosphorsäure-β-naphthylester-morpholid* (Cyclohexylammoniumsalz). *Eintopfverfahren*: 336 mg (1.5 mMol) *β-Naphthylphosphat*, 300 mg (3.0 mMol) Triäthylamin und 700 mg (3.24 mMol) *Di-α-pyridyl-carbonat* wurden in 3 ccm absol. Acetonitril über Nacht bei 60° gehalten. Am Morgen war im Dünnschichtchromatogramm kein *β-Naphthylphosphat* mehr nachweisbar. Nun wurde das Acetonitril unter Feuchtigkeitsausschluß i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 4 ccm absol. Pyridin sowie 1.3 g (15 mMol) *Morpholin* versetzt und die Mischung wiederum auf 60° erwärmt. Nach 48 Stdn. waren im Chromatogramm nur *Morpholid* sowie Spuren *β-Naphthylphosphat* und *Diphosphorsäure-P¹.P²-di-β-naphthylester* zu sehen. Das Produkt wurde durch Zugabe von 250 mg *Cyclohexylamin* gefällt, anschließend abgesaugt und mit wenig Pyridin sowie Acetonitril gewaschen. Rohausb. 548 mg (93.3%). Aus trockenem Dimethylformamid Schmp. 202–203°.

$C_6H_{14}N]C_{14}H_{15}NO_4P$ (392.4) Ber. C 61.3 H 7.44 N 7.14 P 7.88
Gef. C 60.9 H 7.00 N 7.15 P 7.92
