

HERBERT WITZEL, ARTUR BOTTA und KARL DIMROTH

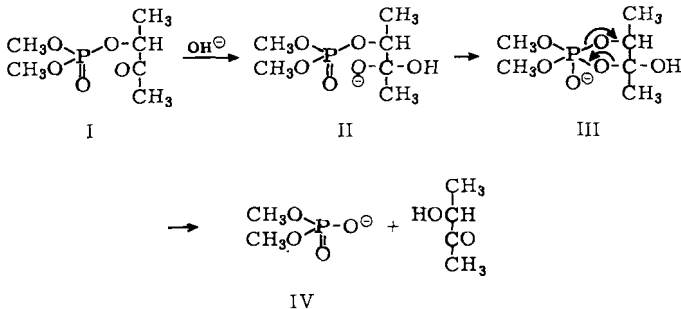
Mechanismus der alkalischen Hydrolyse von Dialkyl-[2-oxo-alkyl]-phosphaten

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 24. November 1964)

Neue Versuche zum Verständnis der sehr rasch verlaufenden Hydrolyse von Phosphorsäure-triestern mit einem β -Keto-alkylrest zeigen, daß das durch Addition von OH^\ominus , OR^\ominus oder R^\ominus gebildete O-Anion der Carbonylgruppe in einer intramolekularen S_N -Reaktion am α -C-Atom und nicht am P-Atom angreift.

Nach RAMIREZ¹⁾ werden Phosphorsäure-triester, die wie Dimethyl-acetoin-phosphat (I) einen 2-Oxo-alkyl-Rest enthalten, durch wäßrige Laugen um viele Zehnerpotenzen schneller hydrolysiert als Phosphorsäure-trialkylester, wie z. B. Trimethylphosphat. Zur Erklärung dieses Unterschiedes wurde angenommen, daß I zunächst ein Hydroxylion an das Carbonyl-C-Atom zu II addiert. Das stark nucleophile Carbonyl-O-Anion soll dann an das P-Atom angelagert werden, wobei sich ein Phosphoran III mit 5 O-Resten am Phosphor bildet. Wie RAMIREZ an anderen Verbindungen dieser Klasse fand²⁾, zerfallen solche Phosphorane äußerst leicht hydrolytisch.



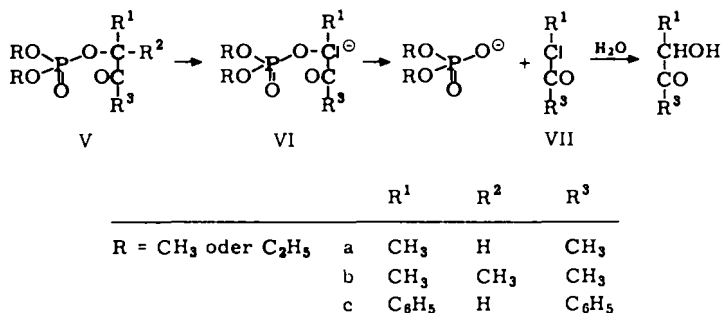
Bei einem solchen Mechanismus kann das ausschließliche Auftreten von Dialkylphosphat IV und Acetoin als Hydrolyseprodukte nicht befriedigend erklärt werden. Denn in Analogie zur alkalischen Hydrolyse von Estern der 2'- oder 3'-Ribonucleotide, bei denen die *cis*-ständige Hydroxylgruppe an C-2' ebenfalls eine um mehrere Größenordnungen gesteigerte Hydrolysegeschwindigkeit bewirkt³⁾, sollte auch hier durch die intramolekulare $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion am P-Atom ein OCH_3^\ominus abgespalten werden. Man sollte demnach als Endprodukt der Reaktion ein Derivat eines Phosphorsäuremono-methylesters erwarten.

¹⁾ F. RAMIREZ, B. HANSEN und N. B. DESAI, J. Amer. chem. Soc. **84**, 4588 [1962].

²⁾ F. RAMIREZ, N. RAMANATHAN und N. B. DESAI, J. Amer. chem. Soc. **84**, 1317 [1962]; F. RAMIREZ, O. P. MADAN, N. B. DESAI, S. MEYERSON und E. M. BANAS, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2681 [1963].

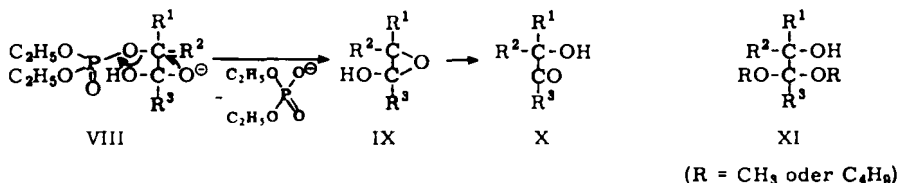
³⁾ D. M. BROWN, D. J. MAGRATH, A. H. NELSON und A. R. TODD, Nature [London] **177**, 1124 [1956]; s. a. H. WITZEL, Progress in Nucleic Acid Research, Vol. **2**, S. 226, Academic Press, New York 1963.

Wir prüften zunächst, ob das Hydroxyl-Ion mit Va lediglich als Base reagiert und das durch die Stellung zwischen der C=O- und der Phosphorsäurediestergruppe stark acidifizierte H-Atom als Proton abgespalten würde. Das verbleibende Anion (in VIa in der Carbanion-Grenzformel wiedergegeben) könnte dann im Sinne einer α -Eliminierung in Dimethylphosphat und das α -Carbonylcarben VII zerfallen, das seinerseits sofort Wasser zu dem Acetoin-Derivat addieren würde:



Da aber auch Diäthyl-[2-oxo-1.1-dimethyl-propyl]-phosphat (Vb), das kein als Proton abspaltbares H-Atom besitzt, fast ebenso rasch (k_2 (25°) = 17.5 l·Mol⁻¹·sec⁻¹) wie Diäthyl-acetoin-phosphat (Va) (k_2 (25°) = 81.6 l·Mol⁻¹·sec⁻¹) hydrolysiert wird und hier ebenfalls Diäthylphosphat (neben 2-Oxo-3-methyl-butanol-(3)) entsteht, scheidet diese Deutung aus. Auch gelang es uns nicht, mit Kalium-tert.-butylat oder Natriumamid in wasserfreiem Medium ein α -Ketocarben nachzuweisen. Andererseits verläuft nach Ersatz der Methylreste R¹ und R³ durch Phenylreste, beim Diäthyl-benzoin-phosphat (Vc), die wäßrig-alkalische Hydrolyse um Größenordnungen langsamer, ohne daß eine prinzipielle Änderung des Reaktionsablaufes eintritt. Somit scheint die alkalische Hydrolyse — so wie es RAMIREZ vermutet — tatsächlich mit der Addition eines Hydroxyl-Ions an der Carbonylgruppe zu beginnen.

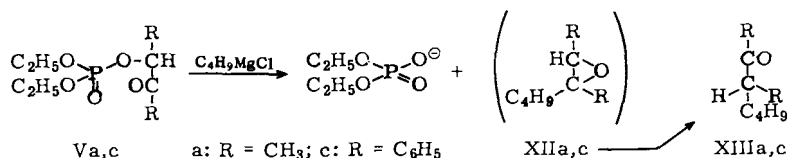
Die Bildung von Dialkylphosphat wird verständlich, wenn das O-Anion des Ketonhydrates VIII nicht am P-Atom, sondern am α -C-Atom angreift: Unter gleichzeitigem Ausstoß des Diäthylphosphat-Anions entsteht dann zunächst ein Hydroxy-oxiran-Derivat IX, das sich unter den basischen Reaktionsbedingungen zum α -Ketoalkohol X stabilisiert.



	R ¹	R ²	R ³
a	CH ₃	H	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃	CH ₃
c	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅

Der Versuch, mit Natriumalkoholat in Benzol oder Äther das Äthoxy-oxiran-Derivat IX (C_2H_5O anstatt HO) abzufangen, scheiterte an der großen Polymerisationsneigung dieses Oxirans⁴⁾, doch konnten wir mit Alkoholaten in wasserfreien Alkoholen die durch zweifache OR-Addition zu erwartenden Ketoacetale der Acyloine (XI) erhalten.

Ähnlich verläuft auch die Reaktion mit Grignard-Verbindungen: Aus Diäthylacetoin-phosphat (Va) und Butylmagnesiumchlorid bzw. Phenylmagnesiumbromid erhält man neben Diäthylphosphat – in allerdings mäßiger Ausbeute – 3-Methylheptanon-(2) (XIIIa) bzw. 3-Phenyl-butanon-(2), während mit Diäthyl-[α -benzoylbenzyl]-phosphat (Vc) und Butylmagnesiumchlorid ω -Butyl- ω -phenyl-acetophenon (XIIIc) entsteht.



Wir nehmen an, daß auch hier der anionische Butylrest zunächst an der $C=O$ -Gruppe addiert wird und dann unter Eliminierung von Diäthylphosphat das Oxiran XIIa bzw. XIIc entsteht; dieses erleidet unter dem Einfluß des Grignard-Reagens z. T. Öffnung des Oxiranringes und dann unter Wanderung eines Hydrid-Ions eine Pinakolinumlagerung zum Keton XIIIa bzw. c.

Der hier vorgeschlagene Mechanismus der alkalischen Hydrolyse von Phosphorsäure-triestern mit einem α -Ketoalkohol-Rest entspricht der alkalischen Spaltung von α -Halogen-ketonen, bei der es STEVENS⁴⁾ gelungen ist, Alkoxy-oxiran-Derivate zu isolieren. Auch die Hydrolyse von Dialkyl- und Monoalkyl-[2-hydroxy-alkyl]-phosphaten^{5,6)} und der entsprechenden 2-Amino-⁷⁾ und 2-Mercapto-Derivate⁸⁾ gehört zum gleichen Typ, schließlich auch die Spaltung von Dialkyl-[2-acetamino-alkyl]-phosphaten⁹⁾, bei denen anstelle des drei- ein fünfgliedriger Ring (Oxazolinring) unter gleichzeitigem Austritt des Dialkylphosphat-Ions entsteht.

Unsere Versuche sprechen auch gegen einen ebenfalls von RAMIREZ¹⁾ diskutierten Hydrolysen-Mechanismus, bei dem sich intermediär ein Enolphosphat-diester bilden soll. Vb, das kein Enolphosphat mehr bilden kann, dürfte dann nicht etwa ebenso rasch wie Va hydrolysiert werden. Auch sollte Vc hiernach viel rascher gespalten werden, als wir fanden. Unverständlich wäre bei einem solchen Reaktionsverlauf auch die Bildung der Acetoinacetale XI bei der Alkohololyse der Acetoinester mit Alkoholaten. J. R. COX und O. B. RAMSAY^{9a)} halten in einer soeben erschienenen

4) C. L. STEVENS, W. MALIK und R. PRATT, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 4758 ff. [1950].

5) D. M. BROWN und N. K. HAMER, *J. chem. Soc.* [London] **1960**, 604.

6) D. M. BROWN und D. A. USHER, *Proc. chem. Soc.* [London] **1963**, 309.

7) D. M. BROWN und G. O. OSBORNE, *J. chem. Soc.* [London] **1957**, 2590.

8) D. F. HEATH, *J. chem. Soc.* [London] **1958**, 1643.

9) G. L. SCHMIR und C. ZILOUDROU, *Biochemistry* **2**, 1305 [1963]; C. ZILOUDROU und G. L. SCHMIR, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3258 [1963].

9a) *Chem. Reviews* **64**, 317 [1964].

Zusammenfassung den von RAMIREZ vorgeschlagenen Enolester-Mechanismus für richtig, da nach unveröffentlichten Versuchen von COX und FARMER bei der Hydrolyse mit $H_2^{18}O$ markiertes Dimethylphosphat gefunden wurde.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Diäthyl-[\alpha-acetyl-äthyl]-phosphat (Va) siehe l. c.¹⁰⁾

Diäthyl-[\alpha-benzoyl-benzyl]-phosphat (Vc), nach l. c.¹¹⁾ als nicht destillierbares Öl beschrieben, kristallisiert aus Xylol mit Schmp. 52–53°.

Diäthyl-[2-oxo-1.1-dimethyl-propyl]-phosphat (Vb)

a) *Diäthyl-[2-oxo-1.1-dimethyl-propyl]-phosphit* entsteht aus 36.5 g *Phosphorsäure-diäthylester-chlorid* mit 24 g *Dimethyl-acetyl-carbinol* und 25 g 2.6-Lutidin in 200 ccm Äther bei 0°. Man saugt vom Lutidinhydrochlorid ab und destilliert mehrmals i. Vak.: 13.5 g farblose Flüssigkeit (26%), n_D^{20} 1.4207, Sdp.₄ 73–79°.

$C_9H_{19}O_4P$ (222.2) Ber. C 48.6 H 8.6 Gef. C 48.0 H 8.5

b) Zur Oxydation werden 11.1 g des *Phosphorsäureesters* in 50 ccm Methylenchlorid tropfenweise unter Eiskühlung mit 22.2 g *Bleitetraacetat* in 100 ccm Methylenchlorid versetzt¹²⁾. Nach einer Stde. saugt man vom Bleiacetat ab und destilliert das Lösungsmittel und zuletzt den Ester i. Vak.: Sdp.₃ 109.5–110°, farbloses Öl, n_D^{20} 1.4240. Ausb. 8.93 g (75%).

$C_9H_{19}O_5P$ (238.2) Ber. C 45.4 H 8.0 Gef. C 45.6 H 8.2

Reaktion der Phosphorsäure-diäthylester-[\beta-keto-alkylester] Va–c mit Natriumalkoholat: Zu einer gekühlten Lösung von 0.6 g *Natrium* in 30 ccm wasserfreiem *Methanol* bzw. *Butanol* gibt man 0.025 Mol *Phosphorsäure-diäthylester-[\beta-keto-alkylester]*, erhitzt 2–6 Stdn. und erhält die *Acyloinacetale* entweder durch Destillation i. Vak. oder besser durch Extraktion des nach Abdampfen des Alkohols verbleibenden Rückstandes mit Äther.

Acetoin-dimethylacetal (XIa, R = CH₃): Ausb. 58%, farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₂ 53–55°.

$C_6H_{14}O_3$ (134.2) Ber. C 53.7 H 10.5 Gef. C 53.3 H 10.1

Acetoin-dibutylacetal (XIa, R = C₄H₉): Ausb. 57%, Sdp._{3.5} 93–95°, n_D^{20} 1.4293.

$C_{12}H_{26}O_3$ (218.3) Ber. C 66.0 H 12.0 Gef. C 65.5 H 11.9

*2.2-Dimethoxy-3-methyl-butanol-(3)*¹³⁾ (*XIb, R = CH₃*): Ausb. 54.2%, n_D^{20} 1.4232.

$C_7H_{16}O_3$ (148.2) Ber. C 56.7 H 10.9 Gef. C 56.4 H 10.4

*Benzoin-dimethylacetal*¹⁴⁾ (*XIc, R = CH₃*): Ausb. 62.2%, gelbliche viskose Flüssigkeit, Sdp._{3.5} 169–171°, n_D^{20} 1.5635, die mit Säure *Benzoin* vom Schmp. 133° liefert.

Reaktionen der Phosphorsäure-diäthylester-[\beta-keto-alkylester] mit Grignard-Reagentien

1) 5.6 g *Diäthyl-[\alpha-acetyl-äthyl]-phosphat (Va)* in 20 ccm Äther werden langsam unter Kühlung mit einer Grignard-Lösung aus 0.6 g *Magnesium* und 2.4 g *Butylchlorid* in 30 ccm Äther versetzt, wobei ein klebriger Niederschlag ausfällt. Nach 2 Stdn. Kochen unter Rückfluß dekantiert man den Äther, destilliert den Rückstand i. Vak. und erhält 0.6 g *3-Methylheptanon-(2)* (*XIIIa*), das durch sein bei 85° schmelzendes *Semicarbazon* identifiziert wird.

$C_9H_{19}N_3O$ (185.3) Ber. C 58.3 H 10.3 N 22.7 Gef. C 58.5 H 10.8 N 22.9

¹⁰⁾ V. A. KUKHTIN, V. S. ABRAMOV und K. M. OREKHOVA, Doklady Akad. Nauk S.S.S.R. 128, 1198 [1959], zit. nach C. A. 54, 7536 b [1960].

¹¹⁾ G. H. BIRUM, J. L. DEVER, Amer. Pat. 3014953, 26. Dez. 1961, C. A. 55, 8292 g [1961].

¹²⁾ K. DIMROTH und B. LERCH, Angew. Chem. 72, 751 [1960].

¹³⁾ J. F. FRONING und G. F. HENNION, J. Amer. chem. Soc. 62, 653 [1940].

¹⁴⁾ C. L. STEVENS, M. L. WEINER und R. C. FREEMAN, J. Amer. chem. Soc. 75, 3977 [1953].

2) Analog erhält man aus 5.6 g Va mit *Phenylmagnesiumbromid* 0.35 g *3-Phenyl-butanon-(2)*, das ein *Semicarbazon* vom Schmp. 172—173° liefert.

$C_{11}H_{15}N_3O$ (205.3) Ber. C 64.4 H 7.42 N 20.7 Gef. C 64.3 H 7.40 N 20.4

3) Aus 8.7 g *Diäthyl-[α -benzoyl-benzyl]-phosphat* (Vc) und *Butylmagnesiumchlorid* wurden analog 1) 4.0 g gelbes Öl erhalten, das zwischen 125 und 135°/10⁻³ Torr siedet. Das IR-Spektrum entspricht dem von *ω -Butyl- ω -phenyl-acetophenon* (XIIIc), doch konnte das Keton nicht analysenrein erhalten werden.

Die *Hydrolyse-Geschwindigkeitskonstanten* der Phosphorsäure-dialkylester-[β -keto-alkyl-ester] Va und Vb wurden nach dem pH-stat-Verfahren (L. LARSSON und B. HANSEN¹⁵⁾) mit einem Radiometer Titrigraph bei 25° und pH 8 bestimmt. Die Anfangskonzentration war 5 · 10⁻⁴ in 0.1 *n* NaCl. Die mit 0.05 *n* NaOH erhaltenen Kurven (Reaktion pseudoerster Ordnung) wurden nach der Methode von E. A. GUGGENHEIM¹⁶⁾ ausgewertet.

$$\text{Va: } k_2 (25^\circ) = 81.6 (85.3; 83.4; 76.0) \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$$

$$\text{Vb: } k_2 (25^\circ) = 17.5 (18.4; 16.6) \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$$

¹⁵⁾ Svensk kem. Tidskr. **68**, 521 [1956].

¹⁶⁾ Phil. Mag. **2**, 538 [1926].