

Austausch von Chlorisotopen am Phosphoratom, 1. Mitt.:

Dialkylchlorthiophosphate

Von

M. Mikołajczyk und J. Michalski

Institut für organische Chemie, Polnische Akademie der Wissenschaften,
Łódź 40, Żwirki 36

und

A. Halpern und R. Sochacka

Radiochemische Abteilung, Institut für Kernforschung,
Warschau 9, Dorodna 16

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 17. September 1968, endgültige Fassung 26. März 1969)

An den Modellverbindungen Dialkylchlorthiophosphat $(RO)_2P(S)Cl$ ($R = Me, Et, n-Pr$) und Diphenylchlorthiophosphat $(PhO)_2P(S)Cl$ wurde der Austausch Chlorid—Radiochlorid am Thiophosphorylzentrum untersucht. Die bimolekularen Geschwindigkeitskonstanten, die Aktivierungsenergien und Aktivierungsentropien wurden berechnet. Der Einfluß von Substituenten auf bimolekulare Substitutionsreaktionen am vierfach koordinierten Phosphoratom wurde diskutiert.

Chlorine Isotopic Exchange at Phosphorus Atoms, I.: Chloridothiophosphates

The chloride—radiochloride ion exchange at the thiophosphoryl centre has been studied using dialkylchloridothiophosphates $(RO)_2P(S)Cl$ ($R = Me, Et, n-Pr$) and diphenylphosphorochloridothionate, $(PhO)_2P(S)Cl$, as model compounds. The bimolecular rate constants, energies and entropies of activation have been calculated. Effects of the substituents in the bimolecular displacement reaction on four-coordinated phosphorus atom have been discussed.

Es wird allgemein angenommen, daß die freien 3d-Orbitale des Phosphoratoms an der Ausbildung zusätzlicher d_{π} - p_{π} -Bindungen zwischen dem Phosphoratom und Substituenten mit verfügbaren p_{π} -Elektronen

teilnehmen können. Ein typisches Beispiel ist die Bindung zwischen Phosphor und Sauerstoff in der Phosphorylgruppe $P=O$. Die Bindung gilt als semipolar, mit einem d_{π} - p_{π} -Bindungsbeitrag, der aus der Überlappung der 3d-Orbitale des Phosphors und der p_{π} -Orbitale des Sauerstoffs resultiert.

Die im Vergleich zum Phosphor große Elektronegativität des Sauerstoffs macht die resultierende Bindung stark polar¹.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Thiophosphorylgruppe $P=S$, obwohl noch immer einige Zweifel bezüglich ihrer Struktur bestehen. Diese Zweifel beziehen sich auf die Teilnahme der 3d-Orbitale an der Bindungsbildung und an der Ladungsverteilung zwischen dem Phosphor und dem Schwefelatom. Man nimmt an¹, daß der π -Charakter der Bindung in der Thiophosphorylgruppe viel schwächer ist als der in der Phosphorylgruppe.

Bei nukleophilen Substitutionsreaktionen am vierfach koordinierten Phosphor wird die Reaktivität der phosphororganischen Verbindung herabgesetzt, wenn statt des Sauerstoffs (in der Phosphorylgruppe) Schwefel steht². Quantitative Angaben hierüber kann man der Arbeit von Heath³ und der kürzlich erschienenen Arbeit von Loshadkin und Mitarbeitern⁴ über die Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenylphosphat und seinem Schwefelanalogen entnehmen. Loshadkin und Mitarbeiter⁴ fanden eine Erhöhung der Aktivierungsenergie um 4 kcal/Mol und eine deutliche Abnahme der Hydrolysegeschwindigkeit beim Übergang auf den Thioester. Diese großen Unterschiede können aber nicht nur der Veränderung elektronischer Effekte beim Ersatz der $P=O$ -Gruppe durch die $P=S$ -Gruppe zugeschrieben werden. Bei der alkalischen Hydrolyse von Phosphorylverbindungen hat man mit starken Wechselwirkungen zwischen dem Wasser und dem Übergangszustand zu rechnen. Dadurch wird der elektrophile Charakter des Phosphorylphosphors verstärkt und so eine Vergrößerung der Reaktionsgeschwindigkeit hervorgerufen.

Der Chlorisotopenaustausch als Modellreaktion zur Untersuchung des Einflusses von Substituenten auf die Reaktivität von vierfach gebundenem Phosphor hat gegenüber der Hydrolyse (zumindest) zwei Vorteile: Erstens kann man ihn in einem aprotischen Medium ausführen und zweitens braucht man die relative Größe des Einflusses der Bindungsbildung und des Bindungsbruches im Übergangszustand nicht zu berücksichtigen.

¹ R. F. Hudson, Structure and Mechanism in Organo-phosphorus Chemistry, p. 46—83, Academic Press, London and New York (1965).

² J. R. Cox und O. B. Ramsay, Chem. Rev. **64**, 317 (1964).

³ D. F. Heath, J. Chem. Soc. **1956**, 3804.

⁴ N. A. Loshadkin, S. M. Markov, A. M. Polekhin, A. A. Neimysheva, F. L. Maklayev und J. L. Krunnyants, Zh. Obshch. Khim. **36**, 1105 (1966); Chem. Abstr. **65**, 13 467 (1966).

Aus dieser Überlegung heraus untersuchten *Drago* und Mitarbeiter⁵ den Austausch von Chlorid gegen Radiochlorid bei Phosphorochlorid, Thiophosphorylchlorid und Phosphorchloriden $R-P(O)Cl_2$ ($R = Ph, PhO, Me, MeO$). Die Geschwindigkeitskonstanten wurden nur für eine Temperatur bestimmt, wodurch eine Diskussion des Einflusses der Substituenten auf den Mechanismus der nukleophilen Substitution am Phosphoratom nur beschränkt möglich war.

Vor kurzem wurde der Chlorisotopenaustausch für stereochemische Untersuchungen verwendet. *Michalski, Mikołajczyk, Halpern* und *Prószynska*⁶ fanden, daß die Geschwindigkeitskonstante des Austausches zwischen Lithiumchlorid und Äthylthiophosphonsäure-O-äthylesterchlorid, $Et(EtO)P(S)Cl$ in Aceton halb so groß ist wie die Geschwindigkeitskonstante der Racemisierung dieses Chlorids. Das gleiche Ergebnis erhielt man für diese Reaktion in Acetonitril⁷. Das zeigt, daß der Chloridaustausch von einer Konfigurationsumkehr (*Waldenumkehr*) am chiralen Phosphor begleitet ist.

Wir untersuchten den Chlorisotopenaustausch in Dialkyl- und Diphenylchlorthiophosphaten und -chlorphosphaten in der Absicht, mehr über den Einfluß von Substituenten auf die Reaktivität vierbindiger Phosphoratom sowie den Einfluß des Ersatzes des Phosphorylsauerstoffs gegen Schwefel zu erfahren.

In dieser Mitteilung berichten wir über die Ergebnisse des Isotopenaustausches zwischen $Li^{36}Cl$ und Dimethyl-, Diäthyl-, Di-*n*-propyl- und Diphenylchlorthiophosphat in Acetonitril. Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Chlorphosphaten veröffentlichen wir später.

Experimenteller Teil

Reagentien: Die Dialkylchlorthiophosphate erhielten wir durch die Reaktion von $PSCl_3$ mit den entsprechenden Natriumalkoxiden. Sie wurden durch zweimalige Destillation gereinigt. Diphenylchlorthiophosphat erhielten wir durch die Reaktion von $PSCl_3$ mit Natriumphenolat. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation bis zum konstanten Schmp. (66—67° C).

Das radioaktive Lithiumchlorid wurde aus ^{36}Cl -markierter Salzsäure und Lithiumhydroxid erhalten. Nachdem ein pH-Wert von 6,8—7,0 erreicht war, wurde der Großteil des Wassers abdestilliert und einige ml Aceton zu dem sirupösen Rückstand gegeben, um das restliche Wasser zu entfernen und das kristalline Produkt auszuwaschen. Das so erhaltene $Li^{36}Cl$ wurde 3—4 Stdn. bei 130° getrocknet.

⁵ *R. S. Drago, V. A. Mode, J. G. Kay* und *D. L. Lydy*, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 5010 (1965).

⁶ *J. Michalski, M. Mikołajczyk, A. Halpern* und *K. Prószynska*, Tetrahedron Letters **1966**, 1919.

⁷ *R. Sochacka*, unveröffentlichte Versuche.

Acetonitril wurde 24 Stdn. über frisch geglühtem K_2CO_3 getrocknet und dann über Phosphorpentoxid über einer *Widmer*-Kolonnen destilliert. Die Fraktion von 80,5–81° C wurde gesammelt.

Die Konzentration der Lithiumchloridlösung in Acetonitril wurde nach *Fajans* mit Fluorescein als Indikator bestimmt.

Kinetische Untersuchung: Die Isotopenaustauschexperimente wurden mit Lösungen von $Li^{36}Cl$ (Konz. 0,013–0,016*m*) und Chlorthiophosphat (0,2*m*) in Acetonitril in einem geschlossenen Glasgefäß in einem Thermostaten ($\pm 0,1^\circ C$) durchgeführt. Die Reaktanten wurden zur Zeit Null gemischt; in geeigneten Abständen wurden 2 ml entnommen. Die Reaktion wurde durch Trennung der anorganischen Bestandteile und der Phosphorchloride abgebrochen. Das läßt sich durch Schütteln mit einem Gemisch von 13 ml CCl_4 und 3 ml Wasser erreichen. Die ^{36}Cl -Aktivitäten wurden mit einem dünnwandigen Glas-Geiger-Müllerzähler für flüssige Proben gemessen.

Berechnungen: Die Geschwindigkeitskonstanten wurden nach der Formel $k = \ln 2 / (a + b) t_{1/2}$ berechnet. Dabei sind a und b die Konzentrationen der Reaktanten, $t_{1/2}$ die Halbwertszeit des Austausches. Letztere wurde graphisch aus der Kurve $\ln(1 - F)$ gegen Zeit bestimmt, wobei F das Verhältnis der Aktivität der organischen Phase nach der Zeit t zur berechneten Gleichgewichtsaktivität ist.

Die Werte der *Arrheniusschen* Aktivierungsenergie wurde in der üblichen Weise aus der Kurve $\log k$ gegen $1/T$ erhalten. Die Aktivierungsentropien berechneten wir nach der *Eyringschen* Formel für Reaktionen in Lösungen

$$k = \bar{k} T/h \exp(-\Delta H^\ddagger/RT) \exp(\Delta S^\ddagger/R).$$

Ergebnisse

Die Austauschergebnisse wurden bis zu etwa 60 bis 70% des Endwertes verfolgt. In diesem Bereich war die Abhängigkeit von $\log(1 - F)$

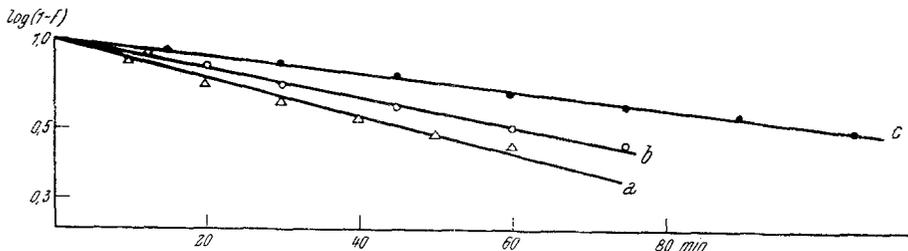


Abb. 1. Kinetikkurven für die Austauschreaktion mit a) Dimethylchlorthiophosphat bei 30° C, b) Diäthylphosphorchloridothionat bei 30° C, c) Diphenylphosphorchloridothionat bei 50° C

von der Zeit linear, danach wurden bei Dialkylchlorthiophosphaten Abweichungen von der Linearität beobachtet. Einige Kurven für die Kinetik sind in Abb. 1 ersichtlich. Jede Geschwindigkeitskonstante ist der Mittelwert aus 3 bis 4 Bestimmungen. Der Fehler im Wert der Geschwindigkeitskonstanten wurde auf 3–5% geschätzt. Für jedes

Chlorthiophosphat wurde die Austauschreaktion bei mindestens drei Temperaturen bestimmt. Typische Abhängigkeiten von $\log k$ von $1/T$ zeigt Abb. 2. Der Fehler beträgt $\pm 0,5$ kcal/Mol. Zur Berechnung der Aktivierungsentropie wurde der Wert der Geschwindigkeitskonstante bei 40°C verwendet (im Fall von Dimethylchlorthiophosphat wurde der berechnete k -Wert verwendet). Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration an Diäthylchlorthiophosphat wurde in einer besonderen Versuchsreihe bestimmt. Die Ergebnisse in

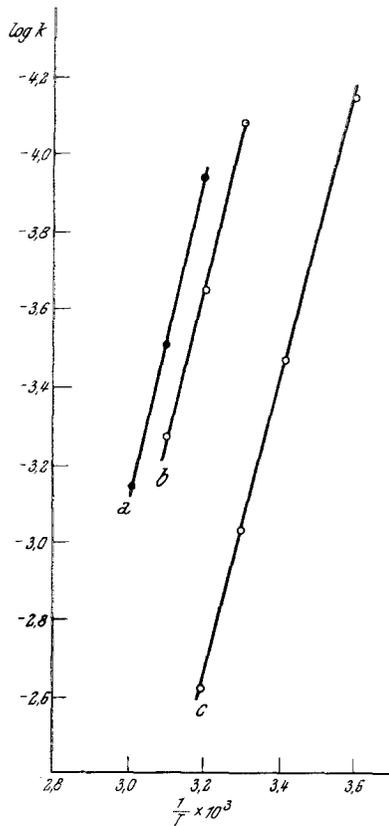


Abb. 2

Abb. 2. Darstellung $\log k$ gegen $1/T$, a) Di-*n*-propylchlorthiophosphat, b) Diphenylchlorthiophosphat, c) Diäthylchlorthiophosphat

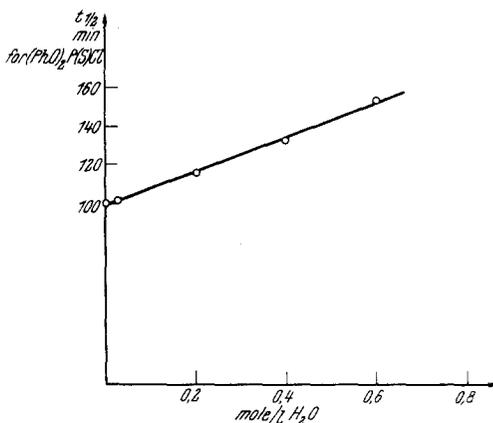


Abb. 3

Abb. 3. Bildliche Darstellung der Abhängigkeit des Chlorisotopenaustausches von der Wasserkonzentration im System

Tab. 2 zeigen, daß die Reaktion zweiter Ordnung ist. Weiters untersuchten wir den Einfluß kleiner Mengen Wasser auf die Reaktionsgeschwindigkeit; Abb. 3 zeigt, daß sie mit steigender Wasserkonzentration abnimmt.

Diskussion

Tab. 1 zeigt einige Merkmale der Austauschreaktion, die man wie folgt zusammenfassen kann:

Tabelle 1. Geschwindigkeitskonstanten, Aktivierungsenergien und Aktivierungsentropien für den Chlorisotopenaustausch mit Chlorthiophosphaten in Acetonitril

Chlorid	Temp., °C	$t_{1/2}$	k_2 Mol ⁻¹ · sec ⁻¹	E kcal/Mol	ΔS^\ddagger cal/grad
(MeO) ₂ P(S)Cl	5	12 Stdn. 35 Min.	$6,85 \cdot 10^{-5}$	19,06	— 10,6
	20	2 Stdn. 19 Min.	$3,83 \cdot 10^{-4}$		
	30	44 Min.	$1,21 \cdot 10^{-3}$		
(EtO) ₂ P(S)Cl	5	12 Stdn. 40 Min.	$6,99 \cdot 10^{-5}$	17,20	— 17,6
	20	2 Stdn. 49 Min.	$3,17 \cdot 10^{-4}$		
	30	59 Min.	$9,37 \cdot 10^{-4}$		
	40	23 Min.	$2,40 \cdot 10^{-3}$		
(n-PrO) ₂ P(S)Cl	40	7 Stdn. 39 Min.	$1,14 \cdot 10^{-4}$	18,82	— 18,5
	50	2 Stdn. 55 Min.	$3,08 \cdot 10^{-4}$		
	60	1 Stde. 41 Min.	$7,27 \cdot 10^{-4}$		
(PhO) ₂ P(S)Cl	30	10 Stdn. 26 Min.	$8,40 \cdot 10^{-5}$	18,15	— 19,3
	40	3 Stdn. 56 Min.	$2,24 \cdot 10^{-4}$		
	50	1 Stde. 40 Min.	$5,40 \cdot 10^{-4}$		

Tabelle 2. Bestimmung der Reaktionsordnung für den Austausch mit Diäthylchlorthiophosphat bei 30° in Acetonitril

$t_{1/2}$ Min.	Konz. des org. Chlorids, Mol/l	Konz. von LiCl Mol/l	$k_2 \cdot 10^{-4}$ l · Mol ⁻¹ · sec ⁻¹
118	0,09926	0,01565	8,5
113	0,09994	0,01565	8,8
45	0,2894	0,01517	8,4
45	0,2974	0,01517	8,2
62,5	0,194	0,0145	8,9
62	0,195	0,0145	8,9

a) In der Reihenfolge Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Einführung einer größeren Alkylgruppe an das Thiophosphorylzentrum ab.

b) Man beobachtet eine Verkleinerung der Aktivierungsenergie beim Übergang von Dimethyl- auf Diäthylchlorthiophosphat, während sonst der Wert innerhalb der Fehlergrenze praktisch gleich bleibt. Gleichzeitig wird die Aktivierungsentropie immer stärker negativ, wobei wiederum der größte Unterschied zwischen der Dimethyl- und der Diäthylverbindung auftritt.

c) Der Ersatz einer Alkoxy- durch eine Phenoxy-gruppe beeinflußt die Kinetik der Austauschreaktion nicht nennenswert.

Um die obigen Resultate zu deuten, sollte man sich erinnern, daß nach jetzigen Ansichten^{2, 8} die direkte nukleophile Substitution an einem tetraedrischen Phosphoratom nach einem S_N2 -P-Mechanismus verläuft, der eher die Bildung eines Übergangszustandes mit sich bringt als die einer pentavalenten instabilen Additionsverbindung. Diese Ansicht wird durch die beobachtete Reaktionsordnung und die Tatsache nahegelegt, daß die Phosphorylgruppe während der Hydrolyse von Chloro- und Fluorophosphaten keinen Sauerstoff mit Wasser austauscht. Auch neuere stereochemische Untersuchungen⁶ bestätigen den S_N2 -P-Mechanismus. Hier muß man feststellen, daß viele Nachweise für die Inversion, die von *Michalski* und *Mikołajczyk*⁹ und anderen¹⁰ vorgebracht wurden, sich mit der nukleophilen Substitution am Thiophosphoryl $P=S$ -Zentrum befassen.

Bei der vorliegenden Austauschreaktion kann der Übergangszustand durch eine trigonale Bipyramide dargestellt werden, in welcher die Chloratome die axialen und die Thiophosphoryl- und die Alkoxygruppen die radialen Positionen einnehmen. Im Übergangszustand verringern sich die Abstände zwischen dem Phosphoratom und den radialen Substituenten, so daß der induktive Effekt sowie der Einfluß und die Unterschiede der Elektronegativitäten stärker zum Tragen kommen als im Grundzustand und so die kinetischen Parameter der Reaktion beeinflussen können.

Der Einfluß der Substituenten ist schwierig zu diskutieren, weil Alkoxygruppen zwei entgegengesetzte elektronische Effekte bewirken können:

a) Den induktiven ($-I$)-Effekt, als Folge der Verschiebung der σ -Elektronen. Er bewirkt ein Anwachsen der positiven Ladung am Phosphoratom und dadurch eine Verringerung der Aktivierungsenergie.

b) $d_{\pi-p\pi}$ -Kopplung zwischen Phosphor und Sauerstoff. Dadurch wird die positive Ladung des Phosphoratoms verringert.

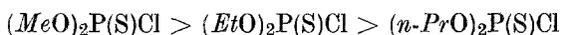
Das Ansteigen der Reaktivität der Phosphorverbindungen beim Ersatz von Alkoxy- durch Alkylgruppen^{11, 3} scheint zu zeigen, daß der zweite Effekt stärker ist. Die Donoreigenschaften der Alkoxygruppen sollten ihrerseits durch den positiven Effekt der Alkylgruppen beeinflußt werden. Die beobachtete Abnahme der Geschwindigkeitskonstante für den Chlorisotopenaustausch in der Reihenfolge

⁸ *A. J. Kirby* und *S. G. Warren*, *Org. Chem. of Phosphorus*, p. 301, Elsevier (1967).

⁹ *J. Michalski*, *Bull. Soc. Chim. France* **1967**, 1109.

¹⁰ *J. N. Seiber* und *H. Tolkmith*, *Tetrahedron Letters* **1967**, 3333.

¹¹ *J. Dostrovsky* und *M. Halman*, *J. Chem. Soc.* **1953**, 503.



könnte darauf deuten, daß dies der entscheidende Faktor ist.

Eine detailliertere Analyse des Einflusses von Alkoxygruppen kann auf Grund der Veränderung der Aktivierungsentropien angestellt werden. Die Aktivierungsenergie für den Austausch mit Dimethylchlorthiophosphat ist etwas höher als die für den Austausch mit den beiden anderen Dialkylchlorthiophosphaten. Dies kann durch die Abnahme der positiven Ladung des Phosphoratoms als Folge des hyperkonjugativen Effekts der Methylgruppen verursacht sein. Gleichzeitig tritt mit der ungünstigeren Aktivierungsenergie eine günstigere Aktivierungsentropie auf und folglich ist die Geschwindigkeitskonstante für den Austausch mit Dimethylchlorthiophosphat größer. *Loshadkin* und Mitarbeiter⁴ berichteten über ebensolche Veränderungen und den besonderen Effekt der Methoxygruppe bei der Hydrolyse von Phosphorylfluoriden $R(RO)P(O)F$.

Die Tatsache, daß man eine Verringerung der Austauschgeschwindigkeitskonstanten und immer negativere Aktivierungsentropien beobachtet, wenn man immer kompliziertere Alkoxygruppen einführt, während die Aktivierungsenergie praktisch konstant bleibt, zeigt klar, daß eine Kompensation der beiden thermodynamischen Parameter bei der nukleophilen Substitution am Thiophosphorylzentrum auftritt.

Daneben könnte ein Teil der Geschwindigkeitsänderung durch sterische Hinderung hervorgerufen sein. Es ist aber im betrachteten System nicht möglich, die sterischen Effekte von den elektronischen zu trennen.

Die letzte Bemerkung bezieht sich auf die Tatsache, daß der Ersatz einer Alkoxy- durch eine Phenoxygruppe den Verlauf der Austauschreaktion nicht wesentlich beeinflußt. Von einem ähnlichen Einfluß bei der Hydrolyse von Phosphonchloriden und verwandten Verbindungen¹² sowie bei der Solvolyse von Phosphorchloridaten wurde bereits berichtet. Dieser kleine Reaktivitätszuwachs wurde als Folge des Elektronenabzuges von dem Phosphoratom zum Sauerstoff in der Phenoxygruppe gedeutet. Diese Erklärung kann vielleicht auch für die entsprechenden Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit gelten.

¹² R. F. Hudson und L. Keay, J. Chem. Soc. 1960, 1859.