

Über heteroorganische Verbindungen, 34. Mitt.:

Neue Darstellungsmethoden der asymmetrischen Dithio-
pyrophosphorsäure-O,O,O,O-tetraalkylester¹

Von

Lucreția Almasi und L. Paskuez

Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Sozialistischen Republik
Rumänien, Cluj (Klausenburg)

(Eingegangen am 28. August 1967)

Es wird über neue Darstellungsverfahren der asymmetrischen
Dithiopyrophosphorsäure-O,O,O,O-tetraalkylester berichtet und
deren Reaktionsverlauf diskutiert.

New synthetical methods of the asymmetrical O,O,O,O-tetra-
alkyl-dithiopyrophosphates are described and their reaction
mechanism discussed.

Die stark anticholinesterasisch wirkenden asymmetrischen Dithio-
pyrophosphorsäure-O,O,O,O-tetraalkylester, d. h. Verbindungen der
Formel $(RO)_2P(S)SP(O)(OR')_2$, wurden in der Literatur²⁻⁴ vielfach
untersucht.

Ihre asymmetrische Struktur wurde nicht nur chemisch³, sondern
neuerlich auch mit Hilfe von NMR bewiesen⁵.

Dasselbe geht aus den erhaltenen IR-Spektren hervor: Maxima bei
555/cm, 650/cm und 1275/cm die für $P-S-P$, $P=S$ in einem $P=S-$



Skelett und für $P=O$ -Gruppen sprechen.

¹ 33. Mitt.: L. Almasi und A. Hantz, Über heteroorganische Verbindungen, Rev. Roum. de Chimie (im Druck).

² N. N. Melnikoff, K. D. Schwezowa-Schilowskaia und M. I. Kagan, J. obschtsch. Chim. **30**, 200 (1960).

³ J. Michalski und J. Wassiak, J. Chem. Soc. **1962**, 5056.

⁴ W. Lorenz und G. Schrader, Dt. Pat. 1159934; Chem. Abstr. **60**, 118986 (1964).

⁵ R. K. Harris, A. R. Katritzky, S. Musierowicz und B. Ternai, J. Chem. Soc. [Inorg.] **1967**, 37.

Die Umsetzung der von uns früher beschriebenen O,O-Dialkyl-thiophosphoryl-schwefelchloride^{6, 7} mit entsprechenden Nucleophilen bietet neue Möglichkeiten, asymmetrische Dithiopyrophosphorsäure-O,O,O,O-tetraalkylester zu erhalten.

Es ist bekannt^{8, 9}, daß Verbindungen, die eine Schwefelchloridgruppe enthalten, sich mit Trialkylphosphiten nach Art der Reaktion von *Arbuzow* umsetzen.

Wir haben daher Triäthylphosphit mit O,O-Diäthyl-thiophosphoryl-schwefelchlorid versetzt und in 40% Ausbeute, wie erwartet, asymmetrische Dithiopyrophosphorsäure-O,O,O,O-tetraäthylester erhalten. Analysen, Molrefraktion, IR-Spektrum sind im Einklang mit der Konstitution.

Die Reaktion verläuft aber kompliziert, da neben dem Hauptprodukt vier noch viel niedriger siedende Verbindungen entstehen, deren Trennung und Reingewinnung nur chromatographisch mit Hilfe einer Silicagelsäule (Reinheit durch Dünnschichtchromatographie verfolgt) gelang.

Die erste aus der Säule eluierte Verbindung erwies sich als O,O-Diäthyl-chlorthiophosphat, das durch die Überführung in den O,O-Diäthylester der p-Jodbenzolsulfonamido-thiophosphorsäure identifiziert wurde (Mischschmelzprobe).

Die zweite eluierte Verbindung ist O,O-Diäthyl-S-äthyl-dithiophosphat, identifiziert durch physikalische Konstanten, Molrefraktion, Analysen und IR-Spektrum.

Die dritte Verbindung erwies sich als O,O,O-Triäthylthiophosphat, identifiziert wie oben die zweite Verbindung.

Die an Silicagel fest gebundene mit Äthanol eluierbare vierte Verbindung wurde durch das IR-Spektrum identifiziert, das sich mit dem des O,O-Diäthyl-phosphorsäureesters identisch erwies (Maxima bei 1230/cm, 1650—1800/cm, 2100—2700/cm, die den P=O- und assoziierten P—OH-Gruppen entsprechen). O,O-Diäthylphosphorsäureester bildete sich aber nicht in der ursprünglichen Reaktion, sondern entstand erst während der Chromatographierung des Gemisches der vier Verbindungen, und zwar als Hydrolyseprodukt des O,O-Diäthyl-chlor-phosphates, das bei Zimmertemperatur mit Wasser heftig reagiert und O,O-Diäthylphosphorsäureester liefert. Das ist im Einklang mit unseren Befunden: das IR-Spektrum des Reaktionsgemisches der vier Verbindungen vor der Chromatographie enthält ein intensives Maximum bei 1300/cm [charakteristisch für die P=O-Gruppe in (RO)₂PO—Cl und enthält keine Maxima im Gebiet

⁶ L. Almasi und A. Hantz, Chem. Ber. **97**, 661 (1964).

⁷ L. Almasi und L. Paskucz, Chem. Ber. **98**, 3564 (1965).

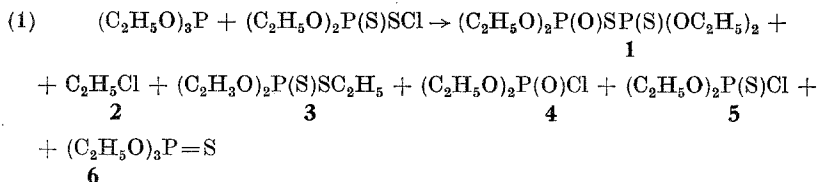
⁸ D. C. Morison, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 181 (1955).

⁹ J. Michalski, M. Mikolajczyk und A. Skowronska, Chem. and Ind. **1962**, 1053.

1650—1800/cm und 2100—2700/cm, charakteristisch für assoziierte P—OH-Gruppen. Die Bande 1300/cm verschwindet fast im IR-Spektrum der organischen Schicht (die beim Waschen einer Probe des Gemisches der vier Verbindungen erhalten wird), während die wäßrige Schicht, nach ihrer Konzentrierung, mit Bleicarbonat das in Wasser gut lösliche Bleisalz der O,O-Diäthylphosphorsäure liefert, das nach Reinigung bei 182° schmilzt (Mischschmelzprobe).

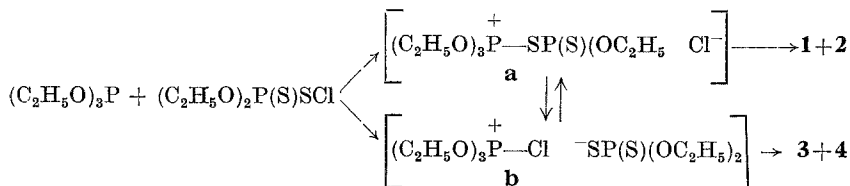
Das in der Reaktion entstandene Äthylchlorid wurde mit Hilfe eines trockenen Luftstromes ausgetrieben und in alkalischem Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; durch Ansäuern mit Salpetersäure und AgNO_3 -Zusatz wurden Chlorionen nachgewiesen.

Alle diese Befunde beweisen, daß aus O,O,O-Triäthylphosphit und O,O-Diäthyl-thiophosphorylschwefelchlorid folgende Produkte entstehen:



Zur Erklärung der Bildung aller dieser Verbindungen werden mehrere Möglichkeiten in Betracht gezogen:

Eine *Arbuzowreaktion*, die zu zwei verschiedenen Zwischenprodukten (Phosphoniumverbindungen **a** und **b**) führt, die weiter in die Verbindungen **1**, **2**, **3** und **4** übergehen:



Die Phosphoniumverbindung **a** ist vom klassischen Typ; die Entstehung der Phosphoniumverbindung **b** ist unter Annahme der Reaktion des „positiven Chlors“ der Schwefelchloride mit dreibindigen phosphororganischen Verbindungen nach einer neuesten Arbeit¹⁰ erklärbar.

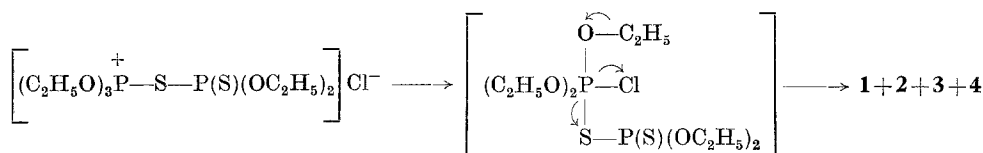
Nach mehreren Literaturangaben^{11, 12} ist der aktive Komplex in *Arbuzowreaktionen* eine pentakovalente, d. h. Phosphoranverbindung,

¹⁰ A. Chopard, *Chimia* [Aarau] **20**, 420 (1966).

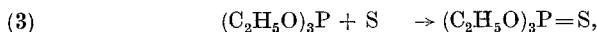
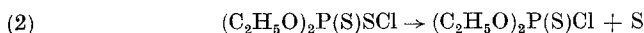
¹¹ G. F. Fenton und C. K. Ingold, J. Chem. Soc. **1929**, 2342.

¹² M. Zanger, C. A. Vander Werf și W. McEwen, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 3806 (1959).

deren Stabilisierung in unserem Falle zur Bildung von **1**, **2**, **3** und **4** führen könnte:



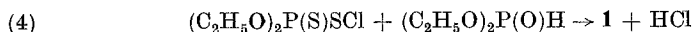
Die Bildung der Verbindungen **5** und **6** ist gemäß den folgenden zwei Gleichungen erklärbar:



da wir kürzlich zeigen konnten⁷, daß O,O-Diäthyl-thiophosphoryl-schwefelchlorid leicht Schwefel ausscheidet und sich in O,O-Diäthyl-chlorthiophosphat umwandelt; Addition des Schwefels an dreibindige Phosphorverbindungen ist lange bekannt. Für einen solchen Verlauf der Reaktion spricht der im Reaktionsgemisch in Spuren vorhandene Schwefel.

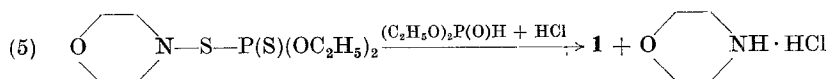
Die behandelte Reaktion ist wegen ihres komplizierten Verlaufs keine geeignete Darstellungsmethode der Dithiopyrophosphorsäure-O,O,O-tetraäthylester; deshalb wurde von uns ein anderes Verfahren versucht.

Die Reaktion



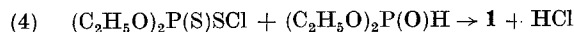
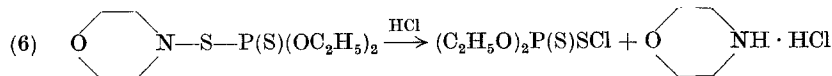
gibt 85% Ausbeute; als Nebenprodukt aber entsteht **5** in kleiner Menge*.

Um die Bildung von **5**, das möglicherweise infolge der Unbeständigkeit des O,O-Diäthyl-thiophosphoryl-schwefelchlorids entsteht, zu vermeiden, wurde die folgende Reaktion ausgeführt:

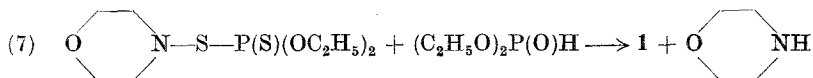


In diesem Falle entstehen keine Nebenprodukte, und **1** wird mit 95% Ausbeute in reinem Zustande erhalten.

Bezüglich des Reaktionsverlaufs können die folgenden Reaktionen in Betracht gezogen werden:



* Mit Hilfe dieser Methode wird auch die Verbindung $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{SP}(\text{O}(\text{C}_4\text{H}_9)_2)_2$ erhalten.



Wir haben festgestellt, daß die Reaktion (7) unter den von uns bei Reaktion 5 (d. h. ätherische Lösung, 5°C 30 Min. Reaktionsdauer) verwendeten Bedingungen nicht stattfindet.

Diese Angaben zeigen, daß in der Reaktion (5) die Verbindung 1 gemäß den Gleichungen (6) und (4), nicht aber (7) entsteht. Mit Hilfe dieser Methode wurden mehrere Vertreter erhalten*.

Für den asymmetrischen Dithiopyrophosphorsäure-O,O,O-tetra-äthylester werden in der Literatur verschiedene Werte des Brechungsindex angegeben²⁻⁴ (n_D^{20} schwankt zwischen 1,5008 und 1,4920), während die Elementaranalyseangaben (C, H, S, P) in allen Fällen befriedigend mit den berechneten übereinstimmen. Diese Tatsache führte uns zur Vermutung, daß es sich um die Anwesenheit der isomeren Verbindung $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{S})\text{---}\text{O}\text{---}\text{P}(\text{S})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (in kleiner Menge) handelt, deren Brechungsindex einen viel kleineren Wert hat¹³ (n_D^{20} 1,4772).

Wir haben festgestellt, daß Temperaturerhöhung die Isomerisierung begünstigt, daß mehrstündiges Aufbewahren bei 120° (0,1 Torr) und 4—5malige Destillation (0,1 Torr) den Wert von n_D^{20} 1,5000 bis auf 1,4895 erniedrigt, ohne die Analysenwerte zu ändern. Im IR-Spektrum vermindert sich die Intensität der Bande bei 1275/cm (charakteristisch für die P=O-Bindung) wesentlich im Vergleich mit derselben Bande der Verbindung, deren Brechungsindex n_D^{20} 1,5000 ist (Intensitätsmessungen in CCl₄-Lösung bei derselben Konzentration und Temperatur), was unsere Vermutung unterstützt.

Experimenteller Teil

Reaktion von O,O-Diäthyl-thiophosphoryl-schwefelchlorid mit Triäthylphosphit

Zu der siedenden Lösung von 10 g Triäthylphosphit in 30 ml absol. Benzol werden unter Durchleiten eines trockenen Luftstroms 13,4 g O,O-Diäthylthiophosphoryl-schwefelchlorid (in 20 ml absol. Benzol) zutropft. Das Benzol wird bei 10 Torr entfernt; der Rückstand liefert bei der Destillation 2 Fraktionen:

1. Sdp._{0,3} 30—54° (12 g),
2. Sdp._{0,3} 120—124° (8 g).

2 g der Fraktion 1 werden an einer Silicagelsäule (75 × 4 cm) mit einem Gemisch von Petroläther (PÄ)—Äther (99:1) als Lösungsmittel chromato-

* Die experimentellen Angaben der Darstellungsmethode 5 und die erhaltenen Verbindungen sind in den „Zuschriften“ der „Angewandten Chemie“¹⁸ zu finden.

¹³ A. E. Arbuzow, B. A. Arbuzow, P. I. Alimov und K. V. Nikonorow, Trudy Kazansk Filiala Akad. Nauk SSSR ser. Khim. Nauk 1956, 21.

graphiert. Man erhält nach Entfernung des Lösungsmittels bei 10 Torr drei Verbindungen (**5**, **3**, **6**), die folgende physikalische Konstanten haben:

O,O-Diäthylchlorthiophosphat (**5**) n_D^{20} 1,4705 (Lit. ¹⁴: n_D^{25} 1,4686). **5** setzt sich nach der von uns beschriebenen Methode¹⁵ mit dem Natriumsalz des p-Jodbenzolsulfonamids zu kristallinem p-Jod-benzolsulfonamido-thiophosphorsäure-O,O-diäthylester vom Schmp. 135° um. Misch-Schmp. ohne Depression.

O,O-Diäthyl-S-äthyl-dithiophosphat (**3**) n_D^{20} 1,5045, d_4^{20} 1,1176 (Lit. ¹⁶ n_D^{20} 1,5013, d_4^{20} 1,1168). Für (C₂H₅O)₂P(S)SC₂H₅, ber. MR_D 57,21, gef. MR_D 56,83. C₆H₁₅O₂PS₄. Ber. P 14,46, S 30,62. Gef. P 14,43, S 30,39.

O,O,O-Triäthylthiophosphat (**6**) n_D^{20} 1,4490, d_4^{20} 1,0735 (Lit. ¹⁷ n_D^{20} 1,4480). Für (C₂H₅O)₃P(S) ber. MR_D 49,58, gef. MR_D 49,52.

C₆H₁₅O₃PS. Ber. P 15,63. Gef. P 15,20.

In der Silicagelsäule bleibt eine Verbindung zurück, die mit Äthanol eluierbar ist; ihr IR-Spektrum ist identisch mit dem der zu diesem Zwecke synthetisierten O,O-Diäthylphosphorsäure.

3 g der Fraktion **1** (Sdp._{0,3} 30—65°) werden mit 15 ml PÄ aufgenommen, mit 10 ml Wasser gewaschen, die wäßr. Schicht bei 0,5 Torr eingengt, mit Bleicarbonat versetzt, abfiltriert und am Wasserbad konzentriert. Die ausgefallenen Kristalle schmelzen (aus Äthanol) bei 182°. Mischschmp. ohne Depression.

Die zweimal destillierte Fraktion **2** hat folgende physikalische Konstanten und Analyseangaben:

Sdp._{0,1} 114—115°, n_D^{20} 1,4980, d_4^{20} 1,2165. (Lit. n_D^{20} 1,5008², 1,4960, 1,4920³, 1,5000¹⁸, n_D^{25} 1,4967⁴). Für (C₂H₅O)₂P(S)SP(O)(OC₂H₅)₂, ber. MR_D 77,95, gef. MR_D 77,67.

C₈H₂₀O₅P₂S₂. Ber. C 29,81, H 6,25, P 19,22, S 19,90.

Gef. C 30,04, H 6,59, P 19,08, S 19,85.

Reaktionen des O,O-Diäthyl-thiophosphoryl-schwefelchlorids mit O,O-Dialkylphosphiten (Allgemeine Methode)

Zu der auf 5° gekühlten äther. Lösung des entsprechenden O,O-Dialkylphosphites wird die äquimolare Menge O,O-Diäthyl-thiophosphoryl-schwefelchlorid in absol. Äther zugetropft. Der Äther wird teilweise i. Vak. entfernt, das Reaktionsgemisch mit PÄ versetzt, mit Wasser, Natriumcarbonatlösung, dann wieder mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel bei 10 Torr entfernt und der Rückstand destilliert. Im Falle der Reak-

¹⁴ J. H. Fletcher, J. C. Hamilton, I. Hechenbleikner, E. I. Hoebeger, B. J. Serfl und J. T. Cassaday, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3943 (1948).

¹⁵ L. Almasi, N. Serban, E. Kolosy und Gh. Illyés, Studii și Cercetări de Chimie Cluj **8**, 159 (1957).

¹⁶ M. I. Kabatschnik und T. A. Mastrukowa, Izv. Akad. Nauk SSSR Otdel. Khim. Nauk **1952**, 727.

¹⁷ B. A. Arbuzow und V. S. Winogradowa, Izv. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk **1947**, 459.

¹⁸ L. Almasi und L. Paskucz, Angew. Chem. **79**, 859 (1967).

tion mit O,O-Diäthylphosphit werden zwei Fraktionen erhalten: Sdp._{0,2} 30° (5% Ausb.), die sich mit dem Natriumsalz des p-Jod-benzol-sulfonamids zu kristallinem p-Jod-benzolsulfonamido-thiophosphorsäure-O,O-diäthylester umsetzte, und eine Fraktion Sdp._{0,2} 118—120° (85% Ausb.), n_D^{20} 1,4995, d_4^{20} 1,2147. Für $(C_2H_5O)_2P(S)SP(O)(OC_2H_5)_2$ ber. MR_D 77,95, gef. MR_D 78,02.

$C_8H_{20}O_5P_2S_2$. Ber. P 19,22. Gef. P 19,25.

Im Falle der Reaktion mit O,O-Diisobutylphosphit wird in 75% Ausbeute der asymmetrische Dithio-pyrophosphorsäure-O,O-diäthyl-O,O-diisobutylester mit folgenden physikalischen Konstanten erhalten: Sdp._{0,15} 133—135°, n_D^{20} 1,4860, d_4^{20} 1,1290. (Lit.¹⁸ n_D^{20} 1,4880, d_4^{20} 1,1322). Für $(C_2H_5O)_2P(S)SP(O)(O\text{-}C_4H_9)_2$ MR_D ber. 96,54, gef. 96,24.

$C_{12}H_{28}O_5P_2S_2$. Ber. P 16,37. Gef. P 16,55.

Umsetzung von O,O-Diäthyl-N-tetrahydro-1,4-oxazindithiophosphat mit O,O-Diäthylphosphit

Die auf 5° gekühlte äther. Lösung des O,O-Diäthyl-N-tetrahydro-1,4-oxazin-dithiophosphates wird mit der äquimolaren Menge des O,O-Diäthylphosphits versetzt und 30 Min. stehengelassen. Das Dünnschichtchromatogramm des Reaktionsgemisches zeigt nur die zwei Ausgangsverbindungen.

Teilweise Isomerisierung der Verbindung 1

10 g **1** wird bei 120° (0,2 Torr) 4 Stdn. aufbewahrt und dann bei 0,2 Torr viermal destilliert. Die physikal. Konstanten und Analysenangaben sind folgende:

Sdp._{0,2} 114—118°, n_D^{20} 1,4895.

$C_8H_{20}O_5P_2S_2$. Ber. C 29,80, H 6,25, P 19,22, S 19,90.

Gef. C 29,41, H 5,97, P 19,11, S 20,10.

Die IR-Spektren* wurden im Gebiet 400—3600/cm mit einem Zeiss UR-10 Spektrophotometer aufgenommen (Küvette 0,02 mm Schichtdicke).

* Die IR-Spektren sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“ (Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße) referiert werden.