

Klaus Hunger

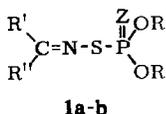
## Darstellung von *S*-Dialkoxyphosphoryl- und *S*-Dialkoxythiophosphoryl-thiooximen

Aus der Shell Grundlagenforschung-Gesellschaft mbH, Schloß Birlinghoven/Siegkreis

(Eingegangen am 11. November 1966)

*S*-Dimethoxyphosphoryl-thiooxime **1b** werden durch Reaktion von Ketiminen mit Dimethoxyphosphoryl-schwefelchlorid (**7**) in Gegenwart einer tertiären Base dargestellt. Die Synthese des *S*-Dialkoxythiophosphoryl-thiooxims **1a** gelingt durch Spaltung von Bis-diäthoxythiophosphoryl-disulfid (**5**) mit Diphenylmethylenamino-magnesiumbromid (**6**).

Verbindungen der allgemeinen Struktur **1** sind bisher nicht in der Literatur beschrieben. Sie sollten auf Grund ihrer Struktur cholinomimetische Eigenschaften haben, d. h. Acetylcholinesterase durch Acylierung des Enzyms hemmen.



**a:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R', R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Z = S

**b:** R = CH<sub>3</sub>, R', R'' = Alkyl, Aryl, Z = O

Die Darstellung von *O*-Dialkoxyphosphoryl-oximen ist in den letzten Jahren von mehreren Autoren beschrieben worden<sup>1)</sup>. Sie gelingt am einfachsten durch Reaktion des Natriumsalzes von Oximen mit Chlorophosphaten oder -thiophosphaten<sup>2)</sup>. Dieser Weg läßt sich aber nicht auf die Darstellung von Thioketoximphosphaten **1** aus Thioketoximen übertragen, da letztere auf Grund der Instabilität von Thiohydroxylaminen H<sub>2</sub>N—SH<sup>3)</sup> bisher nicht zugänglich sind.

Wir untersuchten daher die Möglichkeiten der Synthese von **1** durch Knüpfung der S—N-Bindung.

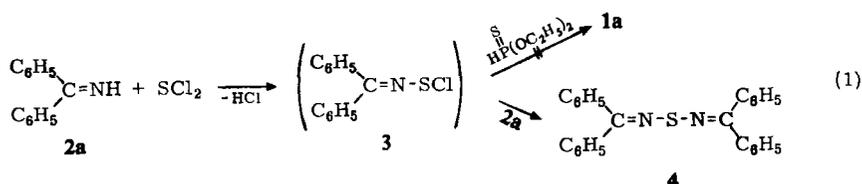
Versuche, die Synthese mit freien Ketiminen<sup>4)</sup>, insbesondere Diphenylketimin (**2a**), Schwefeldichlorid und Diäthylthiophosphit durchzuführen, ergaben das bisher unbekannte Bis-diphenylmethylenamino-sulfid (**4**). Offenbar reagiert intermediär gebildetes Diphenylmethylenamino-sulfenylchlorid (**3**) bevorzugt mit weiterem Ketimin unter Bildung des gelben kristallinen **4** (Gl. 1).

<sup>1)</sup> Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XII/2, S. 548—550, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.

<sup>2)</sup> California Spray Comp. (Erf. M. J. Diamond), Amer. Pat. 2 957 016, C. A. **55**, 3431 g (1961); Food Machinery and Chem. Corp. (Erf. J. F. Allen), Amer. Pat. 2 816 128, C. A. **52**, 5449 e (1958); J. F. Allen, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3071 (1957).

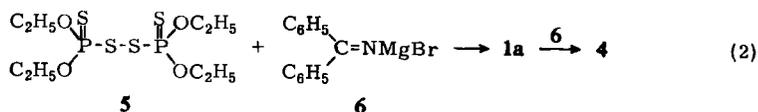
<sup>3)</sup> A. Meuwesen und R. Gösl, Angew. Chem. **71**, 736 (1959).

<sup>4)</sup> P. L. Pickard und T. L. Tolbert, J. org. Chemistry **26**, 4886 (1961); P. L. Pickard und D. J. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. **72**, 876 (1950).



Dagegen führten zwei andere Wege zum gewünschten Ergebnis. Bis-thiophosphoryl-disulfide lassen sich mit magnesiumorganischen Verbindungen zu den entsprechenden Dithiophosphorsäure-*O,O,S*-estern spalten<sup>5)</sup>.

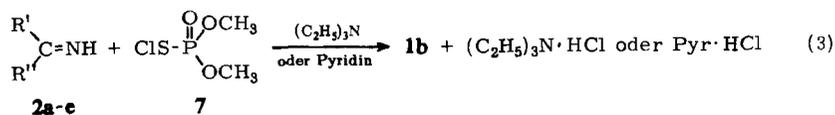
Entsprechend führte die Einwirkung von Diphenylmethylenamino-magnesiumbromid (**6**) auf Bis-diäthoxythiophosphoryl-disulfid (**5**) nun erstmalig zu einem Thioketoximthiophosphat **1a**, wobei **4** in größerer Menge als Nebenprodukt entstand (Gl. 2).



Die Bildung von **4** kann durch die Aufspaltung von **1a** an der S-P-Bindung mit überschüssiger Grignard-Verbindung **6** erklärt werden.

Zur Umgehung der durch Methylenaminomagnesiumbromid bewirkten Nebenreaktion ließ man bei der Darstellung von *S*-Dialkoxyphosphoryl-thiooximen **1b** Dimethoxyphosphoryl-schwefelchlorid (**7**) in Gegenwart einer tertiären Base wie Triäthylamin oder Pyridin auf freie Ketimine einwirken. Besonders diarylsubstituierte Phosphorylthiooxime **1b** wurden auf diese Weise in guter Ausbeute erhalten.

Dialkoxyphosphoryl-schwefelchloride wurden erstmalig von *Michalski* und *Lenard*<sup>6)</sup> aus Thiophosphorsäure-*O,O*-dialkylestern und Sulfurylchlorid gewonnen. Noch einfacher lassen sich diese Verbindungen aus Thiophosphorsäure-*O,O,O*-trialkylestern und Sulfurylchlorid darstellen<sup>7)</sup>. Die wenig stabilen Verbindungen sollten möglichst im frischdestillierten Zustand bei tiefer Temperatur (0 bis  $-20^\circ$ ) umgesetzt werden (Gl. 3):



**a:** R', R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**b:** R' = CH<sub>3</sub>, R'' = Alkyl, Aryl

**c:** R' = Alkyl, R'' = NH<sub>2</sub>

**d:** R' = Alkyl, R'' = O-Alkyl

**e:** R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'' = HNC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

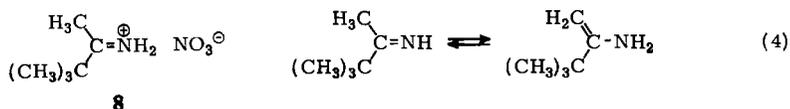
<sup>5)</sup> B. Miller, J. Amer. chem. Soc. **82**, 6205 (1960).

<sup>6)</sup> J. Michalski und B. Lenard, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] **30**, 655 (1956).

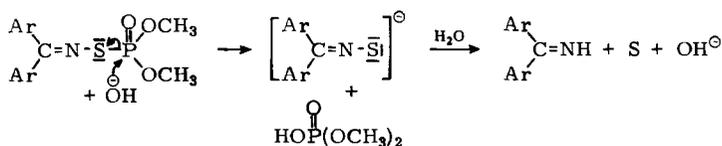
<sup>7)</sup> J. Michalski und A. Skowronska, Chem. and Ind. **1958**, 1199.

Setzte man **7** dagegen mit **6** um, so erhielt man neben Spuren **1b** hauptsächlich wieder das Sulfid **4**, was die Beobachtung der Aufspaltung von Phosphoryl- bzw. Thiophosphoryl-thiooximen durch magnesiumorganische Verbindungen noch unterstützt.

Die Synthese der Thiooximphosphate **1b** läßt sich mit Diaryl-, Arylalkyl- und Dialkylketiminen durchführen. Die Darstellung eines freien methylsubstituierten Ketimins **2b** gelang nicht. Auch durch Reaktion von Methyl-tert.-butyl-ketimonium-nitrat (**8**)<sup>8)</sup> mit **7** in Gegenwart einer Base konnten keine einheitlichen Produkte isoliert werden. **8** reagiert nach Freisetzen durch eine Base offenbar in der Vinylamin-Form, deren Umsetzung mit **7** nicht zu stabilen Reaktionsprodukten führt (Gl. 4):



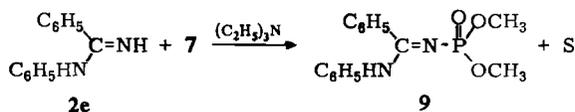
Diarylthiooximphosphate bzw. -thiophosphate sind farblose, kristalline Verbindungen, die sich in den meisten organischen Lösungsmitteln gut lösen und sich sogar ohne Zersetzung aus Methanol oder Äthanol umkristallisieren lassen, jedoch nur im reinen Zustand und unter Luftausschluß längere Zeit beständig sind. Die alkylsubstituierten Verbindungen **1b** (R', R'' = Alkyl) sind flüssig. Die angenommenen Strukturen wurden durch Elementaranalyse, IR- und Massenspektroskopie bestätigt. Diarylthiooximphosphate **1b** sind gegen Wasser beständig. Alkalien hydrolysieren unter Gelbfärbung und Schwefelabscheidung (0.1*n* NaOH in 50-proz. wäfr. Äthanol, Halbwertszeit 4.5 Stdn.). Die Hydrolyse läuft vermutlich über das Thiooximat-Ion nach folgender Gleichung:



Ein ähnlicher Mechanismus wurde für die alkalische Hydrolyse von Oximphosphaten beschrieben<sup>9)</sup>.

Versuche, die Darstellung von **1b** auf analoge Verbindungen zu erweitern, indem man Amidine **2c** oder Imidsäureester **2d** anstelle von Ketiminen einsetzte, führten nicht zu isolierbaren, stabilen Reaktionsprodukten.

Ließ man *N*-Phenyl-benzamidin (**2e**) in Gegenwart von Triäthylamin mit **7** reagieren, so wurde neben elementarem Schwefel eine kristalline Verbindung isoliert, der auf Grund von Elementaranalyse und Massenspektrum die Struktur *N*-Dimethoxyphosphoryl-*N'*-phenyl-benzamidin (**9**) zugeordnet wird.



<sup>8)</sup> Die Vorschrift zur Darstellung dieser Verbindung wurde uns freundlicherweise von Herrn Dr. J. W. Cornforth, Milstead Laboratory of Chemical Enzymology, Sittingbourne, Kent, England, zur Verfügung gestellt.

<sup>9)</sup> C. V. Hovidonk und L. Ginjaar, Chem. and Ind. 1966, 702.

Herrn Prof. Dr. F. Korte gilt mein Dank für sein Interesse an dieser Arbeit.

Fräulein R. Epbinder und Herrn D. Oehme sei herzlich für sorgfältige experimentelle Mitarbeit gedankt.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert, die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Modell 221, die Massenspektren mit dem Atlas CH-4- oder CEC 21110-Gerät gemessen.

*Bis-diphenylmethylenamino-sulfid* (4): Zu 21.2 g (0.2 Mol) Schwefeldichlorid in 10 ccm absol. Äther wurde eine Mischung von 36.2 g (0.2 Mol) Diphenylketimin und 15.8 g (0.2 Mol) Pyridin in 50 ccm Äther bei  $-50^{\circ}$  getropft. Unmittelbar nach Beendigung der Zugabe wurden 30.2 g (0.2 Mol) O.O-Diäthyl-thiophosphit in 20 ccm Äther unter Rühren zu der Mischung gegeben. Nach Abfiltrieren des ausgeschiedenen Pyridinhydrochlorids (22.7 g, 98%) wurde die Lösung i. Vak. eingedampft. Die zurückbleibenden gelben Kristalle kamen aus Benzol mit Schmp.  $162^{\circ}$ , Ausb. 19.8 g (50%).

$C_{26}H_{20}N_2S$  (392.6) Ber. C 79.56 H 5.14 N 7.14 S 8.17  
Gef. C 79.53 H 4.91 N 6.96 S 8.40

*S-Diäthoxythiophosphoryl-benzophenon-thiooxim* (1a): Die Diphenylketimin-Grignard-Verbindung 6 aus je 0.45 Mol Brombenzol, Magnesium und Benzonitril in 300 ccm Äther wurde zu 185.0 g Bis-diäthoxythiophosphoryl-disulfid (5) in 250 ccm Äther unter Rühren und Stickstoff gegeben. Nachdem alles gelöst war, wurde noch 30 Min. unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde in Eiswasser gegeben, die organische Phase abgetrennt, mit kaltgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde der Äther i. Vak. abgezogen. Aus dem öligen Rückstand kristallisierten beim Stehenlassen grobe Plättchen; aus Äthanol oder Hexan Schmp.  $70-70.5^{\circ}$ , 29.2 g (18%).

$C_{17}H_{20}NO_2PS_2$  (365.5) Ber. C 55.86 H 5.52 N 3.83 P 8.47 S 17.54  
Gef. C 55.69 H 5.55 N 3.73 P 8.61 S 17.45

Aus der Mutterlauge wurden noch 39.2 g (44%) 4, Schmp.  $163^{\circ}$ , isoliert.

*Darstellung der Ketimine*: Die Ketimine wurden gemäß der Vorschrift von Pickard et al.<sup>4)</sup> aus den Nitrilen und Aryl- oder Alkylmagnesiumbromiden über die entsprechenden Methylenamino-magnesiumbromide und deren Zersetzung mit wasserfreiem Methanol gewonnen. Folgendes neues Beispiel soll die Darstellung illustrieren:

*3.4.4'-Trichlor-diphenylketimin*: Eine Grignard-Lösung wurde dargestellt aus 38.2 g (0.2 Mol) p-Brom-chlorbenzol, 4.8 g (0.2 g-Atom) Magnesium und 300 ccm Äther. Nach Ende der Reaktion wurde der Äther i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 200 ccm Toluol aufgenommen und 32.1 g (0.19 Mol) 3.4-Dichlor-benzonitril in 100 ccm Toluol zugetropft. Anschließend wurde 48 Stdn. bei  $100^{\circ}$  unter Rückfluß erhitzt und die abgekühlte Lösung mit 38.4 g (1.2 Mol) absol. Methanol zersetzt. Nach Absaugen des unlöslichen Methylmagnesiumbromids wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand einer Molekulardestillation unterworfen; Sdp.<sub>0.05</sub>  $250^{\circ}$ , 29.3 g (53%) eines zähen gelblichen Öles, das allmählich kristallisierte. Aus Petroläther Schmp.  $70^{\circ}$ . IR (kapillar): C=N-Bande bei  $1585/cm$ .

$C_{13}H_8Cl_3N$  (284.6) Ber. C 54.86 H 2.84 Cl 37.37 N 4.92  
Gef. C 54.75 H 2.91 Cl 37.44 N 5.12

*Dimethoxyphosphoryl-schwefelchlorid* (7)<sup>7)</sup>: 93.8 g (0.6 Mol) Thiophosphorsäure-O.O-O-trimethylester wurden tropfenweise bei  $-10^{\circ}$  zu einer Lösung von 81.0 g (0.6 Mol) Sulfuryl-

chlorid in 50 ccm Benzol gegeben. Die Reaktion war exotherm, man ließ die Temp. nicht über  $-5^{\circ}$  ansteigen. Nach beendeter Zugabe wurden  $\text{SO}_2$  und Benzol i. Vak. entfernt und die verbleibende Flüssigkeit an der Ölpumpe destilliert; Sdp.<sub>0.06</sub>  $50-51^{\circ}$ , 89.2 g (84%),  $n_D^{20}$  1.4788.

**Reaktion von Diphenylmethylenamino-magnesiumbromid (6) mit 7:** 15.7 g (0.1 Mol) Brombenzol und 2.4 g (0.1 g-Atom) Magnesium in 40 ccm absol. Äther wurden mit 10.3 g (0.1 Mol) Benzonnitril in 300 ccm absol. Äther behandelt. Zu dieser Lösung von 6 wurden bei  $-40^{\circ}$  15.9 g (0.09 Mol) 7 in 20 ccm Äther getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wurde auf Eis gegossen und mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung behandelt. Dann wurde die org. Phase abgetrennt und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl ergab beim Behandeln mit Petroläther etwa 1 g farblose Kristalle, Schmp.  $82-83^{\circ}$ , die sich durch Analyse und Misch-Schmp. als identisch mit 1b ( $R', R'' = \text{C}_6\text{H}_5$ ) erwiesen. Die Hauptmenge, 17.1 g (87%), aber bestand aus gelben Kristallen von 4, Schmp.  $164^{\circ}$ . Der Misch-Schmp. mit dem oben erhaltenen Material zeigte keine Depression.

*S*-Dimethoxyphosphoryl-propylisopropylketon-thiooxim (1b,  $R' = n\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $R'' = i\text{-C}_3\text{H}_7$ ): 22.6 g (0.2 Mol) Propylisopropylketimin und 20.2 g (0.2 Mol) Triäthylamin in 300 ccm Äther wurden mit 34.2 g (0.2 Mol) 7 in 30 ccm Äther bei  $-30^{\circ}$  versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde langsam auf Raumtemp. erwärmt, vom Triäthylammoniumchlorid (21.9 g, 80%) abgesaugt und das Lösungsmittel abdestilliert. Dabei fiel das restliche Hydrochlorid noch aus, das abfiltriert wurde. Der ölige Rückstand wog 33.2 g (65%),  $n_D^{20}$  1.4938.

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{PS}$  (253.3) Ber. C 42.67 H 7.96 N 5.53 P 12.23 S 12.66  
Gef. C 41.79 H 8.31 N 6.25 P 11.58 S 12.60

*S*-Dimethoxyphosphoryl-benzophenon-thiooxim (1b,  $R' = R'' = \text{C}_6\text{H}_5$ ): 14.8 g (0.08 Mol) Diphenylketimin und 6.4 g (0.08 Mol) Pyridin in 150 ccm Äther wurden bei  $-40^{\circ}$  unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 13.6 g (0.08 Mol) frisch hergestelltem 7 in 70 ccm Äther versetzt. Es fiel sofort Pyridinhydrochlorid aus, das nach Erwärmen des Ansatzes auf Raumtemp. abgesaugt wurde, 10.9 g (95%). Nach Abdampfen des Äthers i. Vak. wurde der ölige Rückstand mit wenig Petroläther behandelt, wobei er sofort durchkristallisierte. Aus Cyclohexan und Äther/Petroläther 20.7 g (81%) analysenreines Produkt, Schmp.  $82^{\circ}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{PS}$  (321.3) Ber. C 56.07 H 5.02 N 4.36 P 9.64 S 9.98  
Gef. C 55.56 H 5.21 N 4.08 P 9.57 S 10.21

*S*-Dimethoxyphosphoryl-tert.-butylphenylketon-thiooxim (1b,  $R' = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R'' = \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ): Zu 16.1 g (0.1 Mol) tert.-Butylphenylketimin und 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in 400 ccm absol. Äther wurden bei  $0^{\circ}$  tropfenweise 17.6 g (0.1 Mol) 7 in 30 ccm Äther gegeben. Nach Stehenlassen bei Raumtemp. über Nacht wurde vom Triäthylammoniumchlorid abgetrennt, 12.8 g (93%). Das Filtrat wurde mit Wasser und verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wog das erhaltene kristalline Rohprodukt 23.7 g (79%). Aus Petroläther erhielt man farblose Nadeln, Schmp.  $49^{\circ}$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{PS}$  (301.4) Ber. C 51.80 H 6.69 N 4.64 P 10.28 S 10.64  
Gef. C 51.93 H 6.84 N 4.91 P 10.03 S 10.88

*S*-Dimethoxyphosphoryl-tert.-butyl-*p*-tolylketon-thiooxim (1b,  $R' = 4\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$ ,  $R'' = \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ): Zu 17.7 g (0.1 Mol) 7 in 100 ccm Äther wurde unter Eiskühlung und Stickstoff ein Gemisch von 17.5 g (0.1 Mol) tert.-Butyl-*p*-tolylketimin und 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin getropft. Nach 18 Stdn. bei  $20^{\circ}$  wurde das Triäthylammoniumchlorid abgesaugt, 13.0 g (94%). Die äther. Phase wurde mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und der Äther i. Vak. abgezogen. Das zurück-

bleibende Öl kristallisierte langsam durch, 27 g (86%) Rohausb., aus Petroläther 15 g (48%), Schmp. 55–56°, farblose Nadeln.

$C_{14}H_{22}NO_3PS$  (315.4) Ber. C 53.31 H 7.03 N 4.44 P 9.82 S 10.17  
Gef. C 53.90 H 7.04 N 4.83 P 10.16 S 10.25

*S*-Dimethoxyphosphoryl-3,4,4'-trichlor-benzophenon-thiooxim (**1b**,  $R' = 4-Cl-C_6H_4$ ,  $R'' = 3,4-Cl_2C_6H_3$ ): Zu einer Mischung von 21.4 g (0.075 Mol) 3,4,4'-Trichlor-benzophenonimin und 7.6 g (0.075 Mol) Triäthylamin in 400 ccm absol. Äther wurden unter Eiskühlung 13.3 g (0.075 Mol) **7** in 20 ccm absol. Äther getropft. Unter Rühren ließ man innerhalb einer Stde. auf Raumtemp. erwärmen, saugte das ausgefallene Triäthylammoniumchlorid ab (9.9 g = 96%) und dampfte die äther. Lösung i. Vak. ein. Der feste Rückstand wurde aus Benzol/Petroläther und noch zweimal aus Methanol umkristallisiert, farblose Prismen, 9.0 g (27%), Schmp. 114°.

$C_{15}H_{13}Cl_3NO_3PS$  (424.7) Ber. C 42.43 H 3.08 Cl 25.05 N 3.30 P 7.32 S 7.54  
Gef. C 42.63 H 3.11 Cl 25.54 N 3.06 P 7.35 S 7.80

Fragmente und Molekular-Peak ( $m/e = 424$ ) im Massenspektrum bestätigten die angenommene Struktur.

*N*-Dimethoxyphosphoryl-*N'*-phenyl-benzamidin (**9**): Zu einer Mischung von 10.0 g (0.05 Mol) *N*-Phenyl-benzamidin und 5.0 g (0.05 Mol) Triäthylamin in 400 ccm Benzol wurden bei 20° 9.0 g (0.05 Mol) frisch dest. **7** getropft. Nach 2stdg. Rühren wurden 6.6 g (94%) Triäthylammoniumchlorid abfiltriert. Die benzolische Lösung wurde dann kurz mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels i. Vak. aus Benzol/Petroläther und Cyclohexan farblose Prismen, Schmp. 129–130°, Ausb. 4.0 g (26%). Das Massenspektrum zeigte ausschließlich  $m/e = 304$  als Molekular-Peak.

$C_{15}H_{17}N_2O_3P$  (304.3) Ber. C 59.20 H 5.63 N 9.21 P 10.18  
Gef. C 60.32 H 5.88 N 9.60 P 8.91