

Beiträge zur Chemie der Thiophosphate. VII¹⁾

Optisch aktive Thiophosphate²⁾

VON GÜNTER HILGETAG UND GERHARD LEHMANN

Inhaltsübersicht

Das O-Methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat-Anion wird über diastereomere Methostrychniniumsalze in die optischen Antipoden gespalten und zu enantiomorphen O-Methyl-S-alkyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphaten alkyliert. Die Ergebnisse der vorläufigen biologischen Testungen werden mitgeteilt.

Ein wesentliches Merkmal der als Insektizide verwendeten Thiophosphorsäureester ist ihre Hemmwirkung gegenüber gewissen Fermenten, insbesondere Cholinesterasen. Bei der bekannten Stereospezifität solcher Fermentreaktionen³⁾ war die Frage von Interesse, ob bei stereoisomeren Formen derartiger Thiophosphate — sollten solche überhaupt zugänglich sein — Wirkungsunterschiede festgestellt werden können.

Die Stereochemie des 4bindigen Phosphors war schon häufig Gegenstand der Bearbeitung. Eine gänzliche oder teilweise Spaltung von Phosphorverbindungen mit einem asymmetrisch substituierten Phosphoratom als einzigem Asymmetriezentrum in optische Antipoden gelang jedoch bisher erst bei den folgenden Verbindungen^{4)*)}:

Methyl-äthyl-phenyl-phosphin-oxyd⁵⁾

Methyl-benzyl-phenyl-phosphinoxid⁶⁾

¹⁾ VI. Mitt.: G. HILGETAG, G. LEHMANN, A. MARTINI, G. SCHRAMM u. H. TEICHMANN, *J. prakt. Chem.* [4] **8**, 207 (1959).

²⁾ Vorgetragen auf der Chemiedozententagung in Freiberg/Sa. am 13. 6. 1958 von G. LEHMANN; *Angew. Chem.* **70**, 602 (1958).

³⁾ H. S. AARON, H. O. MICHEL, B. WITTEN u. J. I. MILLER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 456 (1958).

⁴⁾ Das ebenfalls in seine Antipoden gesplattene P-Spiro-bis-(1, 2, 3, 4-tetrahydrophosphinolinium)-jodid (F. A. HART u. F. G. MANN, *J. chem. Soc. [London]* **1955**, 4107) enthält kein asymmetrisch substituiertes P-Atom; hier liegt der Fall einer Molekularasymmetrie (Spiranisomerie) vor.

*) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen wurde von K. F. KUMLI, W. E. McEWEN u. C. A. VANDERWERF, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 248 (1959), die Spaltung einer weiteren Verbindung dieser Art, des Methyläthylphenylbenzylphosphonium-Jodids, beschrieben.

⁵⁾ J. MEISENHEIMER u. L. LICHTENSTADT, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **44**, 356 (1911).

⁶⁾ J. MEISENHEIMER, J. CASPER, M. HÖRING, W. LAUTER, L. LICHTENSTADT u. W. SAMUEL, *Liebigs Ann. Chem.* **449**, 213 (1926).

- Butyl-phenyl-p-(ω -carboxyanisyl)-phosphinsulfid⁷⁾
 2-Phenyl-2-(4'-hydroxyphenyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isophosphinolinium-bromid⁸⁾
 Methyl-p-dimethylaminophenyl-phosphinsäure-methylester-methojodid⁹⁾
 Phenylphosphonsäure-phenylester- β -(dimethylamino)-äthylamid-methojodid¹⁰⁾
 Methylphosphonsäure-methylester- α -naphthylester¹¹⁾
 Methyl-3-phenanthryl-thiophosphinsäure-S-benzylester¹¹⁾
 Äthylthiophosphonsäure-mono-O-äthylester¹²⁾.

Die meisten dieser Verbindungen konnten wegen ihres Säure- oder Basencharakters direkt mit optisch aktiven Basen oder Säuren über diastereomere Salze gespalten werden. Die neutralen Ester¹¹⁾ wurden dagegen über Molekülkomplexe mit einer optisch aktiven Hilfsverbindung getrennt. Unter den in optische Antipoden gespaltenen Phosphorverbindungen befindet sich jedoch bisher noch kein Derivat einer Phosphor- oder Thiophosphorsäure. Lediglich einige Diastereomerenpaare vom Typ (RO)(R'O)PONHR'' mit einem zweiten Asymmetriezentrum in der Amidgruppe sind beschrieben worden¹³⁾. Bemühungen zur Darstellung optisch aktiver Thiophosphate waren bisher vergeblich¹⁴⁾.

Wir stellten uns die Aufgabe, die optischen Antipoden eines insektizid wirksamen Thiophosphorsäureesters darzustellen und wählten als Beispiel das O,S-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat, das als einer der wenigen Vertreter dieser Gruppe von Thiophosphaten ein asymmetrisch substituiertes Phosphoratom besitzt.

Da der Ester selbst keinerlei funktionelle Gruppen trägt, die man in einfacher Weise zu einer Spaltung über Diastereomere ausnutzen könnte, mußte die Synthese seiner Antipoden über eine Zwischenstufe geführt werden, die sich leicht und reversibel an einen optisch aktiven Hilfsstoff knüpfen und ohne Reaktion am Asymmetriezentrum in den Ester überführen läßt.

I. Die Synthese von optisch aktiven O-Methyl-S-alkyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphaten

Als Ausgangsmaterial für die Synthese optisch aktiver O-Methyl-S-alkyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphate schien uns das Anion¹⁵⁾ der O-

⁷⁾ W. C. DAVIES u. F. G. MANN, J. chem. Soc. [London] **1944**, 276.

⁸⁾ F. G. HOLLIMAN u. F. G. MANN, J. chem. Soc. [London] **1947**, 1634.

⁹⁾ D. M. COYNE, W. E. MCEWEN u. C. A. VANDERWERF, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3061 (1956).

¹⁰⁾ K. L. MARSI, C. A. VANDERWERF u. W. E. MCEWEN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3063 (1956).

¹¹⁾ M. GREEN u. F. HUDSON, Proceed. chem. Soc. [London] **1957**, 323; J. chem. Soc. [London] **1958**, 3129.

¹²⁾ H. S. AARON u. J. I. MILLER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3538 (1956); H. S. AARON, T. M. SHRYNE, J. I. MILLER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 107 (1958).

¹³⁾ B. D. W. LUFF u. F. S. KIPPING, J. chem. Soc. [London] **95**, 1993 (1909); F. S. KIPPING u. F. CHALLENGER, J. chem. Soc. [London] **99**, 626 (1911).

¹⁴⁾ F. EPHRAIM, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 631 (1911).

¹⁵⁾ Die O-Methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphorsäure ist nur in Form ihrer Salze beständig.

Methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphorsäure geeignet, das, wie in unserer vorigen Mitteilung¹⁾ beschrieben, durch Entalkylierung von O,O-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat („Methyl-E 605“) mit tertiären Aminen oder mit Silbernitrat leicht zugänglich ist. Dieses Anion enthält bereits die asymmetrische Konfiguration des zu synthetisierenden Esters vorgebildet; es läßt also bei geeigneter Wahl eines optisch aktiven Kations die Bildung diastereomerer Salze erwarten und kann schließlich, wie wir ebenfalls bereits berichtet haben, mit Methyljodid leicht zum O,S-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat methyliert werden.

Für die Spaltung des Anions verwendeten wir das Silbersalz, weil es eine glatte Umsetzung mit den Hydrojodiden und Jodmethylenen optisch aktiver Basen gestattet. Trotz seiner geringen Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Acetonitril setzte es sich in alkoholischer Lösung mit einer ganzen Reihe von Hydrojodiden und Jodmethylenen optisch aktiver Basen gut um. In der Mehrzahl der Fälle konnten aber die resultierenden Salze nicht kristallin erhalten werden.

Gut kristallisierende Diastereomere erhielten wir dagegen mit Strychninmethojodid. Beim Arbeiten in methanolischer Lösung fiel dabei das rohe linksdrehende Diastereomere auf Grund seiner geringen Löslichkeit sofort als kristallisierter Körper aus, während das zweite durch Eindampfen der Mutterlauge und Umkristallisation des Rückstandes aus Acetonitril isoliert werden mußte. Überraschenderweise war gerade das zweite, aus der Mutterlauge isolierte Diastereomere verhältnismäßig leicht optisch rein zu erhalten. Es kristallisierte aus Acetonitril in farblosen weichen Nadeln vom Schmelzpunkt 216–218° (Zers.); $[\alpha]_D^{21} = +13,8^\circ \pm 0,8^\circ$ ($c = 0,25$, in Acetonitril). Das schwerer lösliche linksdrehende Diastereomere ließ sich dagegen wesentlich schwieriger in optisch reiner Form gewinnen, da es hartnäckig geringe Mengen der rechtsdrehenden Verbindung festhielt. Die durch verlustreiche Umkristallisation erhaltene reine Verbindung schmolz bei 217–219° (Zers.) und hatte eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{21} = -13,6 \pm 0,5$ ($c = 0,25$, in Acetonitril). Für präparative Zwecke genügte es jedoch, mit einem nur zweimal aus Methanol kristallisierten und deshalb nur zu etwa 97 bis 98% reinen Produkt (Schmp. 213–215°) weiterzuarbeiten, da die geringe optische Verunreinigung auf der nächsten Stufe besser abgetrennt werden konnte.

Beide Diastereomeren haben mit 216–218° und 217–219° recht ähnliche Schmelzpunkte und geben miteinander nur eine geringe Schmelzpunktsdepression (Mischschmelzpunkt 210–215°). Die ungewöhnliche Tatsache, daß hier Diastereomere vorliegen, die in dem Absolutwert ihrer spezifischen Drehung nahezu übereinstimmen, erklärt sich daraus, daß das Methostychninium-Kation in Acetonitril (gemessen beim Jodid) eine kaum von Null verschiedene Drehung zeigt.

Wurde bei der Bestimmung der spezifischen Drehung nicht völlig reines Acetonitril als Lösungsmittel verwendet, beobachteten wir gelegentlich eine merkliche Verschiebung der Drehwerte nach der (+)-Seite. Da diese Erscheinung auch beim Strychninmethojodid auftrat, kann es sich hier nur um eine Veränderung der Strychninkomponente unter dem Einfluß des nicht reinen Acetonitrils handeln. Die von uns früher¹⁶⁾ diskutierte Möglichkeit, daß diesem Phänomen eine chemische Veränderung der Thiophosphatkomponente zugrunde liegt, darf damit ausgeschlossen werden.

Die beiden diastereomeren Methostrychninium-thiophosphate wurden dann mit Methyljodid methyliert. Dabei war es jedoch nicht möglich, die Strychninkomponente quantitativ von dem gebildeten optisch aktiven O,S-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat abzutrennen. Deshalb überführten wir die beiden Diastereomeren zunächst in enantiomorphe Bleisalze; und zwar entstand aus dem (in Acetonitril) linksdrehenden Diastereomeren ein (in Methanol) rechtsdrehendes Bleisalz und umgekehrt. Durch Umkristallisation aus Methanol ließen sich die Bleisalze verhältnismäßig leicht reinigen und von geringen Beimengungen des in Methanol schwer löslichen Racemats befreien. Je nach den Arbeitsbedingungen fielen sie bei der Umkristallisation aus Methanol aber entweder in einer um 118° schmelzenden oder in einer um 80° schmelzenden Form an; gelegentlich fanden wir auch dazwischenliegende Schmelzpunkte. Die spezifische Drehung betrug bei den Antipoden vom Schmelzpunkt um 80° übereinstimmend + 86,7 bzw. - 86,7° (c = 1, in Methanol), bei den um 118° schmelzenden etwa + 84° bzw. - 84° (c = 1, in Methanol). Beide Antipodenpaare lieferten bei der Umkristallisation aus Wasser noch ein drittes Paar enantiomorpher Bleisalze vom Schmelzpunkt 128–131° (Zers.) und der spezifischen Drehung von + 83° bzw. - 83° (c = 1, in Methanol)¹⁷⁾.

Wir sind nicht in der Lage, auf Grund der Analysen eine eindeutige Entscheidung über den Charakter der einzelnen Formen der Bleisalze zu treffen. Mit einigen Vorbehalten nehmen wir an, daß sich die einzelnen Antipodenpaare durch einen verschiedenen Gehalt an Kristallsolvens unterscheiden. Nach der Wasserbestimmung mit KARL-FISCHER-Lösung ist die bei 128–131° schmelzende Form als Dihydrat anzusprechen, während nach dem Ausweis der Methoxybestimmung die bei 118° schmelzende Form annähernd 1 Mol Kristallmethanol enthält und die tiefschmelzende Form lösungsmittelfrei zu sein scheint.

Die Methylierung der Bleisalze mit Methyljodid lieferte die beiden gesuchten Antipoden des O,S-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphats

¹⁶⁾ G. HILGETAG u. G. LEHMANN, *Angew. Chem.* **69**, 506 (1957).

¹⁷⁾ Alle diese Bleisalze zeigten in Wasser einen im Vergleich zu Methanol entgegengesetzten Drehsinn; der Absolutbetrag der spezifischen Drehung in Wasser konnte allerdings wegen der Schwerlöslichkeit der Bleisalze nicht genau bestimmt werden. Die früher¹⁶⁾ mit ± 17 bis 19° (in Wasser) angegebene Drehung ist sicher zu niedrig, da bei diesen Präparaten die racemische Komponente vorher nicht durch Umkristallisation aus Methanol abgetrennt wurde.

als undestillierbare Öle, die beim Anreiben mit Methanol bei -80° kristallisierten. Unabhängig von der Modifikation der eingesetzten Bleisalze entstanden bei gleicher Konfiguration in jedem Falle identische Produkte. Beide Antipoden des Esters zeigten in ihren Schmelzpunkten von 43° und der spezifischen Drehung von $+35,6^{\circ}$ bzw. $-35,6^{\circ}$ ($c = 1,4$, in Methanol) ideale Übereinstimmung.

Analog wurden aus den Bleisalzen mit Äthyl- bzw. Propyljodid die Antipoden der homologen S-Äthyl- und S-Propylester erhalten. Während die S-Äthylester noch durch Umkristallisation bei tiefer Temperatur (Schmp. unter -40°) gereinigt werden konnten, war eine Reinigung bei den beiden S-Propylestern durch Kristallisation oder Destillation nicht möglich. Man kann aber annehmen, daß auch die nicht umkristallisierten S-Propylester schon eine hohe optische Reinheit besitzen, da beispielsweise die spezifische Drehung des primär bei der Methylierung anfallenden öligen S-Methylesters nur um weniger als 4% geringer ist als die der kristallisierten optisch reinen Verbindung. Die spezifische Drehung der S-Äthylester betrug $-13,0$ bzw. $+13,3^{\circ}$ ($c = 0,25$, in Methanol), die der S-Propylester $-11,5$ bzw. $+11,6^{\circ}$ ($c = 1,5$, in Methanol).

II. Biologische Testung

Die auf oben beschriebene Weise dargestellten Antipoden des O,S-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphats wurden einer vorläufigen biologischen Testung unterzogen¹⁸⁾. Nach den Feststellungen von G. UNTERSTENHÖFER bestehen hinsichtlich der insektiziden Wirksamkeit bei *Drosophila funebris* als Testinsekt keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den Antipoden. Eindeutig unterscheiden sie sich jedoch in ihrer Toxizität gegenüber Warmblütern. Die mittlere Toxizität DL_{50} beträgt nach Untersuchungen von G. HECHT bei Ratten per os 135 mg/kg für die rechtsdrehende und 25 mg/kg für die linksdrehende Verbindung, die sich damit als etwa $5\frac{1}{2}$ mal so toxisch erwies. Um den gleichen Faktor unterschieden sich auch die Werte für die Cholinesterase-Hemmwirkung (Rattenhirnserum, in vitro). Nach W. WIRTH liegt die Grenzkonzentration für eine 50proz. Hemmung beim linksdrehenden Ester bei 0,04 γ /ml und beim rechtsdrehenden bei 0,22 γ /ml, entsprechend einer molaren Konzentration von $10^{-6,82}$ bzw. $10^{-6,08}$

¹⁸⁾ Für die Durchführung der biologischen Testungen möchten wir auch an dieser Stelle den Herren Dr. GERHARD SCHRADER, Prof. Dr. GERHARD HECHT, Prof. Dr. G. UNTERSTENHÖFER und Prof. Dr. WOLFGANG WIRTH, Farbenfabriken Bayer, Elberfeld, unseren besonderen Dank aussprechen.

Beschreibung der Versuche

Spaltung von O-Methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphorsäure

35,6 g (0,1 Mol) D, L-Silber-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat¹⁾ und 47,6 g (0,1 Mol) Strychninmethojodid werden in 1,3 Liter Methanol unter gutem Rühren 90 Min. zum Rückfluß erhitzt. Man saugt noch heiß durch eine vorgewärmte Jenaer Glasfritte G 4 und gewinnt so 23—23,4 g (ber. 23,48 g) Silberjodid. Aus dem Filtrat kristallisieren bei 24stündigem Stehen 30—32 g des rohen linksdrehenden Diastereomeren (ber. für jedes Diastereomere 29,1 g), die nach 2-3maliger Umkristallisation aus Methanol bei 213—215° C (Zers.) schmelzen und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{21} = -13,0^\circ \pm 0,4^\circ$ ($c = 0,25$, in Acetonitril) zeigen. Für die unten beschriebenen Umsetzungen ist dieses Präparat genügend rein. Die letzten, geringen Anteile des zweiten Diastereomeren werden so hartnäckig festgehalten, daß sie nur durch sehr verlustreiche Umkristallisationen abgetrennt werden können. Die reine Verbindung schmilzt bei 217—219° C (Zers.), $[\alpha]_D^{21} = -13,6^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 0,25$, in Acetonitril).

$C_{29}H_{32}N_3O_7PS$ (597,6)

ber.	C 58,28	H 5,40	N 7,03	P 5,18	Thiono-S 5,37	NO ₂ 7,70
gef.	58,25	5,35	6,90	5,19	5,46	7,70.

Die bei der Erstkristallisation des obigen Diastereomeren anfallende Mutterlauge wird auf $\frac{1}{3}$ ihres Volumens eingeeengt und die dabei kristallisierende Mischfraktion entfernt. Dann dampft man die restliche Mutterlauge im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand, etwa 20 g (70% d. Th.), wird 3-4mal aus Acetonitril kristallisiert. Die reine Verbindung bildet weiche Nadeln, Schmp. 216—218° (Zers.), $[\alpha]_D^{21} = +13,8^\circ \pm 0,8^\circ$ ($c = 0,25$, in Acetonitril). Der Misch-Schmp. beider Diastereomere liegt bei 210—215° C (Zers.). Zur Analyse wird noch einmal aus Methanol kristallisiert.

$C_{29}H_{32}N_3O_7PS$ (597,6)

ber.	C 58,28	H 5,40	N 7,03	P 5,18	Thiono-S 5,37	NO ₂ 7,70
gef.	58,12	5,73	7,09	5,10	5,30	7,96.

(+)-Blei-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

64 g des in Acetonitril linksdrehenden Diastereomeren werden mit 52 ml 2n HClO₄ schnell im Mörser zerrieben, sofort durch eine Glasfritte in eine schwach essigsäure Lösung aus 21 g Bleiacetat in 150 ml Wasser gesaugt und mit 100—150 ml Wasser nachgewaschen. Diese Operation wird mit dem Absaugrückstand noch 3-4mal wiederholt. Aus den Lösungen, deren Gesamtvolumen 1200—1500 ml erreicht, kristallisieren etwa 36 g (91% d. Th.) des rohen Bleisalzes in Tafeln oder Blättchen, gelegentlich auch in Nadeln vom Schmp. 129—131° C, $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$ bis $+80^\circ$ ($c = 1$, in Methanol). Nach der Analyse liegt das Salz als Dihydrat vor²⁰⁾ (Wasserbestimmung mit KARL-FISCHER-Lösung).

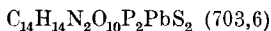
$C_{14}H_{14}N_2O_{10}P_2PbS_2 \cdot 2H_2O$ (739,6)

ber.	C 22,73	H 2,45	N 3,79	P 8,38	S 8,67	2CH ₃ O 8,39	2H ₂ O 4,9
gef.	23,05	2,62	3,78	8,33	8,60	8,35	5,4.

²⁰⁾ Zur Analyse wurde einmal bei 60—70° C unter Einengen im Vakuum aus Wasser umkristallisiert.

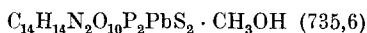
Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man die optisch reine Verbindung. Die Ausbeute beträgt bei der ersten Umkristallisation aus Methanol, bei der racemisches Salz ungelöst bleibt, etwa 75–90%, bei den folgenden 90–95%, bezogen auf die jeweils eingesetzte Menge.

Der Schmelzpunkt der aus Methanol kristallisierten Präparate ist auch nach häufigem Umkristallisieren nicht konstant. Er liegt entweder um 118° (115–121°) oder um 80–85° (79–91°), gelegentlich auch dazwischen. Beide Formen kristallisieren in Nadeln oder Spießen und ändern beim Aufbewahren zuweilen den Schmelzpunkt. Nach dem Trocknen bei 20–60°/15 Torr über P₄O₁₀ schmelzen beide Formen gewöhnlich zwischen 80 und 95° und zeigen die Zusammensetzung eines solvatfreien Salzes.



ber.	C 23,90	H 2,01	N 3,98	2CH ₃ O 8,42
gef.	24,07	2,61	3,79	CH ₃ O 8,64.

Frisch aus Methanol kristallisierte, um 118° schmelzende, lufttrockene Präparate weisen einen höheren CH₃O-Gehalt auf.



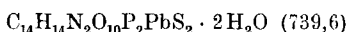
ber.	3CH ₃ O 12,6
gef.	11,4
	11,6.

Die spezifische Drehung lufttrockener, zwischen 80 und 90° schmelzender Präparate beträgt $[\alpha]_D^{20} = +86,5^\circ$ bis $+86,9^\circ$ ($c = 1$, in CH₃OH) und streut bei lufttrockenen Präparaten vom Schmelzpunkt 116–118° zwischen $+83,5$ und $+85^\circ$ ($c = 1$, in CH₃OH).

Werden die aus Methanol kristallisierten Salze anschließend aus Wasser kristallisiert, so erhält man optisch reines Dihydrat vom Schmp. 130–131° und der spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$ ($c = 1$, in CH₃OH).

(–)-Blei-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

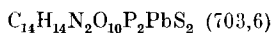
Die Darstellung erfolgt in gleicher Weise wie oben, jedoch aus dem in Acetonitril rechtsdrehenden Diastereomeren. Die Ausbeute liegt durchschnittlich um 2–3% höher. Das Rohprodukt kristallisierte in Tafeln oder Blättchen, seltener in Nadeln vom Schmp. 128–131°. Zur Analyse wurde bei 60–70° unter Einengen im Vakuum einmal aus Wasser kristallisiert.



ber.	C 22,73	H 2,45	N 3,79	2CH ₃ O 8,39	2H ₂ O 4,9
gef.	22,99	2,69	3,67	CH ₃ O 8,12	H ₂ O 5,6.

Das Rohprodukt wird ebenfalls aus Methanol kristallisiert, wobei die gleichen Erscheinungen wie beim rechtsdrehenden Bleisalz beobachtet werden.

Ein mit einem Schmelzpunkt von 118° angefallenes und nach 2stündigem Trocknen bei 65°/15 Torr bei 80° schmelzendes Präparat zeigte die Zusammensetzung eines lösungsmittelfreien Salzes.



ber.	C 23,90	H 2,01	N 3,98	2CH ₃ O 8,42
gef.	23,81	2,57	3,89	CH ₃ O 8,61.

Ein aus Methanol kristallisiertes Salz, das ursprünglich lufttrocken bei 118° schmolz, zeigte nach 24 Stunden einen Schmelzpunkt von 105° und enthielt dann noch fast ein Mol Kristallmethanol.

$C_{14}H_{14}N_2O_{10}P_2PbS_2 \cdot CH_3OH$	(735,6)
ber.	3CH ₃ O 12,6
gef.	11,3
	11,6.

Die spezifische Drehung der lufttrockenen, bei 80–85° schmelzenden Präparate beträgt in guter Übereinstimmung mit dem entsprechenden rechtsdrehenden Salz $[\alpha]_D^{20} = -86,7^\circ$ ($c = 1$, in Methanol).

Bei lufttrockenen Präparaten mit einem Schmelzpunkt von 116–118° streuen die Werte zwischen $-83,2$ und $-85,3^\circ$ ($c = 0,1$, in Methanol).

Nach den Analysen unterscheiden sich die einzelnen Formen wahrscheinlich durch ihren Gehalt an Kristallsolvens. Es ist jedoch zu bedenken, daß die verhältnismäßig große Zahl von Heteroelementen die übliche Genauigkeit der Analyse herabsetzt, so daß die Analysenergebnisse mit einigen Vorbehalten gedeutet werden müssen.

D, L-Blei-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

Eine wäßrige Lösung von Tetramethylammonium-O-methyl-O-p-nitrophenylthiophosphat¹⁾ wird tropfenweise mit schwach essigsaurer Bleiacetatlösung versetzt bis sich kein Niederschlag mehr bildet. Nach mehrstündigem Stehen saugt man ab und kristallisiert aus Wasser um. Schmp. 116°.

Das gleiche Salz erhält man auch durch Mischen der Antipoden und Umkristallisation des Gemisches aus Wasser. Schmp. 116°. $[\alpha]_D^{21} = 0$ ($c = 0,08$, in Wasser).

Nach der Wasserbestimmung mit KARL-FISCHER-Lösung enthält das Salz 3 Mol Kristallwasser.

$C_{14}H_{14}N_2O_{10}P_2PbS_2 \cdot 3H_2O$	(757,6)
ber.	3H ₂ O 7,13
gef.	H ₂ O 7,09
	7,35.

Bei 2stündiger Trocknung bei 65°/15 Torr über P₄O₁₀ erleidet das Salz einen Verlust, der etwa einem Mol Wasser entspricht.

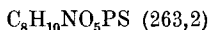
Trockenverlust	ber. für 1H ₂ O	2,05
	gef.	2,0
		2,1.

(–)-O, S-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

19 g des in Methanol rechtsdrehenden Blei-O-methyl-O-p-nitrophenylthiophosphats werden mit 60 ml Acetonitril und 35 ml Methyljodid drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die filtrierte Lösung anfangs im Wasserstrahlvakuum, zum Schluß im Feinvakuum einer Ölpumpe bei etwa 40° C restlos vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt enthält meist noch geringe Mengen fein verteiltes Bleijodid, das durch Zentrifugieren und Absaugen durch eine Jenaer Glasfritte G 4 entfernt wird. Der so mit etwa 90% d. Th. Ausbeute gewonnene rohe Ester stellt ein viskoses gelbes Öl dar; n_D^{21} 1,5635–1,5650. $[\alpha]_D^{21} = -33$ bis -35° ($c = 1,25$, in Methanol).

Durch Anreiben mit 2 bis 3 ml Methanol bei -80°C kristallisiert der Ester. Er wird schnell abgesaugt und mit 2–3 Tropfen Methanol von -80°C grob gewaschen. Beim Versuch, die Kristalle auf der Nutsche trockenzusaugen und abzupressen, schmelzen sie gewöhnlich. Sie werden daher zweckmäßig noch eiskalt und methanolfeucht auf eine harte unglasierte Tonkachel gebracht. Durch schnelles Umschneiteln und leichtem Druck mit einem Hornspatel sorgt man dafür, daß alles Methanol und alle öligen Verunreinigungen schnell vom Ton aufgesaugt werden. Das so gewonnene rohe Kristallisat ist bei Zimmertemperatur schon haltbar, schmilzt bei $41\text{--}42^{\circ}\text{C}$ und zeigt eine spezifische Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -35,2$ bis $-35,4^{\circ}$ ($c = 1,25$, in Methanol). Ausbeute etwa 7,7 g (54% d. Th.). Durch weitere Umkristallisationen aus Methanol erhält man den reinen Ester in prächtigen Nadeln vom Schmp. 43°C mit einer spez. Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -35,6^{\circ} \pm 0,1^{\circ}$ ($c = 1,25$, in Methanol). $n_{\text{D}}^{20} = 1,5646$ (unterkühlte Schmelze).

Der reine, kristallisierte Ester kann bei $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ monatelang ohne nachweisbare Zersetzung aufbewahrt werden, während der rohe ölige Ester unter diesen Bedingungen gewöhnlich schon nach wenigen Tagen unter Abnahme des Brechungsindex und Abnahme der spez. Drehung eine chemische Veränderung erfährt, die durch das Auftreten von Trimethylsulfonium-Ionen gekennzeichnet ist.



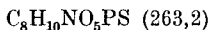
ber.	C 36,50	H 3,83	N 5,32	P 11,77	S 12,18
gef.	36,25	3,64	5,92	11,70	11,91.

(+)-O, S-Dimethyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

Die rechtsdrehende Verbindung wird aus dem Antipoden des Bleisalzes in gleicher Weise und mit ähnlicher Ausbeute gewonnen wie der linksdrehende Ester. Das ölige Rohprodukt weist jedoch meist schon eine höhere optische Reinheit auf als das entsprechende linksdrehende Rohprodukt.

Rohprodukt: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +35,0$ bis $+35,4^{\circ}$ ($c = 1,25$, in Methanol). $n_{\text{D}}^{20} 1,5628$ bis $1,5649$.

Der reine kristallisierte Ester schmilzt bei $43\text{--}44^{\circ}\text{C}$ ohne Zersetzung und zeigt $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +35,6^{\circ} \pm 0,1$ ($c = 1,25$, in Methanol).



ber.	C 36,50	H 3,83	N 5,32	P 11,77	S 12,18
gef.	36,54	4,09	5,33	11,85	12,57.

(-)-O-Methyl-S-äthyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

7,5 g (+)-Blei-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat werden mit 35 ml Acetonitril und 25 ml Äthyljodid vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des ausgefallenen Bleijodids wird nach Zugabe weiterer 15 ml Äthyljodid noch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wiederum das Bleijodid abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand ist nicht ohne Zersetzung destillierbar und stellt ein viskoses gelbes Öl dar. Ausbeute: 85–90% d. Th. $n_{\text{D}}^{21} = 1,5555$; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -12,3^{\circ}$ ($c = 1,5$, in Methanol).

Aus abs. Äther erhält man die Substanz durch starkes Abkühlen in gelblichen Kristallen, die entweder in einer gekühlten Glasfritte gesammelt oder durch Abdekantieren isoliert werden. Nach dreimaliger Wiederholung dieser Operation liegt der Schmp. immer noch

unter -35° . Brechungsindex und spezifische Drehung betragen dann: $n_D^{21} = 1,5553$; $[\alpha]_D^{21} - 13,0^{\circ}$ ($c = 0,25$, in Methanol).

$C_9H_{12}NO_5PS$ (277,2)

ber.	C 38,99	H 4,36	N 5,05	P 11,17	S 11,56
gef.	38,71	4,45	5,35	10,94	10,90.

(+)-O-Methyl-S-äthyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

Die Darstellung erfolgt wie oben angegeben aus (–)-Blei-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat. Als Abdampfrückstand erhält man ebenfalls ein gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 85–90% d. Th. $n_D^{21} = 1,5553-83$; $[\alpha]_D^{21} + 12,1^{\circ}$ ($c = 0,25$, in Methanol).

Durch zweifaches Umkristallisieren der Substanz aus abs. Äther oder abs. Äthanol erhält man fast farblose Kristalle, die unterhalb -40° schmelzen. Die Drehung des umkristallisierten Produktes beträgt $[\alpha]_D^{21} + 13,3^{\circ}$ ($c = 0,25$, in Methanol).

$C_9H_{12}NO_5PS$ (277,2)

ber.	C 38,99	H 4,36	N 5,05	P 11,17	S 11,56
gef.	38,98	4,15	5,29	10,90	10,90.

D, L-O-Methyl-S-äthyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

10 g Silber-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat werden mit 50 ml Acetonitril und 30 ml Äthyljodid $4\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie oben.

Als Abdampfrückstand hinterbleibt der rohe Ester als zähes, gelbliches Öl, $n_D^{22} = 1,5570$ bis 1,5583.

$C_9H_{12}NO_5PS$ (277,2)

ber.	C 38,99	H 4,36	N 5,05	S 11,56
gef.	38,78	4,15	5,04	10,90.

(–)-O-Methyl-S-propyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

10 g (+)-Blei-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat werden mit 35 ml Acetonitril und 30 ml n-Propyljodid 7–8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird vom abgetrennten Bleijodid abfiltriert und mit weiteren 15 ml n-Propyljodid noch 4 Stunden erhitzt. Nach erneuter Filtration dampft man das Lösungsmittel im Vakuum restlos ab. Den öligen Rückstand löst man in wenigen ml Benzol und schüttelte mit 5 ml Wasser aus. Aus der getrockneten benzolischen Lösung erhält man den Ester nach Entfernung des Lösungsmittels als gelbliches viskoses Öl, das bei Temperaturen bis -80° aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallisiert erhalten, aber auch nicht ohne Zersetzung destilliert werden konnte. Ausbeute: 80–90% d. Th. $n_D^{21} = 1,5502$; $[\alpha]_D^{21} - 11,5^{\circ}$ ($c = 1,5$, in Methanol).

$C_{10}H_{14}NO_5PS$ (291,3)

ber.	C 41,24	H 4,85	N 4,81	P 10,64	S 11,01
gef.	41,15	4,64	5,09	10,13	10,61,

(+)-O-Methyl-S-propyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

Die Darstellung erfolgte wie oben angegeben aus (—)-Blei-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat. Als Abdampfrückstand erhält man mit 80–90% Ausbeute ein gelbes viskoses Öl, das bis -80° nicht kristallisierte. n_D^{21} 1,5504; $[\alpha]_D^{21} + 11,6^{\circ}$ ($c = 1,3$, in Methanol).

$C_{10}H_{14}NO_5PS$ (291,3)

ber.	C 41,24	H 4,85	N 4,81	P 10,64	S 11,01
gef.	40,97	4,53	5,09	10,39	10,59.

D, L-O-Methyl-S-propyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat

10 g Silber-O-methyl-O-p-nitrophenyl-thiophosphat werden mit 50 ml Acetonitril und 15 ml Propyljodid $4\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie oben.

Der Ester stellt ein viskoses gelbbraunes Öl dar. n_D^{21} 1,5488.

Berlin-Adlershof, Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. Dezember 1958.