

Über die Alkylierungseigenschaften von Thiophosphorsäurealkylestern

von Prof. Dr. G. HILGETAG UND DR. H. TEICHMANN

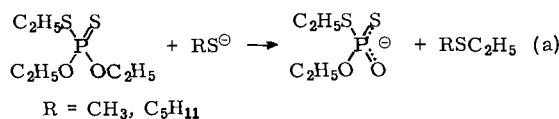
INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER DEUTSCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
ZU BERLIN, BERLIN-ADLERSHOF

Thiophosphorsäure- und Phosphorsäureester werden etwa seit 1945 in großer Zahl synthetisiert und, vor allem für den Pflanzenschutz, in steigenden Mengen produziert. Eine wichtige Eigenschaft von Alkylphosphaten und -thiophosphaten ist ihr Alkylierungsvermögen, das sich mit dem der Dialkylsulfate und Alkyltosylate vergleichen läßt. Die Chemie der Thiophosphate wird wesentlich durch deren alkylierende Eigenschaften bestimmt, da der Schwefel sowohl im Thiophosphorsäureester als auch in dem bei der Entalkylierung entstehenden Thiophosphat-Anion Angriffspunkt für eine Selbstalkylierung sein kann.

I. Einleitung

Die außerordentliche Bedeutung, die organische Thiophosphate in den letzten beiden Jahrzehnten in der Schädlingsbekämpfung erlangt haben [1], hat auch das Interesse an der Chemie dieser Körperklasse nachhaltig gefördert. Nach der Entdeckung der Thiophosphorsäureester durch Cloez [2] und Carius [3] um die Mitte des vergangenen Jahrhunderts und den grundlegenden Arbeiten von Pitschimuka um 1910 [4] war das chemische Verhalten dieser Verbindungen kaum weiter untersucht worden.

Eine wesentliche Eigenschaft tertiärer Thiophosphorsäureester mit mindestens einer Alkoxygruppe am Phosphoratom, ihr Alkylierungsvermögen, hatte bereits Carius erkannt und präparativ zur Synthese unsymmetrischer Sulfide gemäß Gleichung (a) ausgenutzt [3].



Kekulé, der mit Carius befreundet war und selbst beinahe die Dithiophosphorsäureester entdeckt hätte [5], nahm diese Reaktion in sein berühmt gewordenes Lehrbuch auf [6]. Die Kenntnis der alkylierenden Eigenschaften von Thiophosphaten geriet dann jedoch für ein Jahrhundert in Vergessenheit.

1954 wurde im Laboratorium von Todd die Übertragbarkeit der an Trialkylphosphaten entwickelten Me-

[1] Vgl. die Zusammenfassungen: R. D. O'Brien: *Toxic Phosphorus Esters*. Academic Press, New York-London 1960; D. F. Heath: *Organophosphorus Poisons, Anticholinesterases and Related Compounds*. Pergamon Press, London-New York 1961; G. Schrader: *Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäureester*. 3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1963.

[2] Cloez, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 24, 388 (1847).

[3] L. Carius, Ann. Chem. Pharm. 112, 190 (1859).

[4] P. Pitschimuka, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 3854 (1908); J. prakt. Chem. [2] 84, 746 (1911); J. russ. physik.-chem. Ges. 44, 1406 (1912).

[5] A. Kekulé, Ann. Chem. Pharm. 90, 309 (1854).

[6] A. Kekulé: *Lehrbuch der Organischen Chemie*. F. Enke, Erlangen 1861, Bd. 1, S. 423.

thode der „anionischen Entalkylierung“ auf Thiophosphate festgestellt [7]. Wenig später erkannten Hilgetag und Mitarbeiter die entscheidende Beteiligung von Alkylierungsreaktionen bei den thermischen Umlagerungsprozessen der Thionphosphate [8, 9] und demonstrierten die alkylierenden Eigenschaften von Thion- und Thiolphosphaten [10–14]. In Kenntnis dieser Arbeiten wurden von Melnikow analoge Untersuchungen begonnen [15]. Ebenfalls seit Mitte der fünfziger Jahre wurden die Isomerieerscheinungen verschiedener Thionphosphorsäureester-Typen durch mehrere Arbeitskreise studiert [8, 9, 16–22]. Heute verstehen wir die Isomerisierungstendenz der Thionphosphate als Folge ihres Alkylierungsvermögens und wissen, daß die Fähigkeit zur Alkylspaltung das chemische Verhalten der Thiophosphorsäureester viel entscheidender bestimmt, als dies bei den vergleichbaren Phosphorsäureestern der Fall ist.

[7] J. Lecocq u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1954, 2381.

[8] G. Hilgetag, G. Schramm u. H. Teichmann, Angew. Chem. 69, 205 (1957); J. prakt. Chem. [4] 8, 73 (1959).

[9] G. Hilgetag u. G. Schramm, Mitteilungsbl. chem. Ges. DDR, Sonderh. Katalyse, 1959, 205.

[10] G. Hilgetag u. H. Teichmann, J. prakt. Chem. [4] 8, 90 (1959).

[11] G. Hilgetag u. H. Teichmann, J. prakt. Chem. [4] 8, 97 (1959).

[12] G. Hilgetag u. H. Teichmann, J. prakt. Chem. [4] 8, 104 (1959).

[13] G. Hilgetag, G. Lehmann, A. Martini, G. Schramm u. H. Teichmann, J. prakt. Chem. [4] 8, 207 (1959).

[14] Vgl. die Zusammenfassung: H. Teichmann u. G. Lehmann, S.-B. dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem., Geol. Biol. 1962, Nr. 5.

[15] N. N. Melnikow et al., J. allg. Chem. (russ.) 30, 197 (1960).

[16] W. Feldheim, Diplomarbeit, Universität Jena 1954.

[17] T. R. Fukuto u. R. L. Metcalf, J. Amer. chem. Soc. 76, 5103 (1954).

[18] A. Henglein u. G. Schrader, Z. Naturforsch. 10b, 12 (1955).

[19] V. Tichy, Chem. Zvesti 9, 3 (1955); Chem. Zbl. 1959, 7747.

[20] J. B. McPherson u. G. A. Johnson, J. agric. Food Chem. 4, 42 (1956).

[21] T. R. Fukuto u. E. M. Stafford, J. Amer. chem. Soc. 79, 6083 (1957).

[22] L.-E. Tammelin, Acta chem. scand. 11, 1738 (1957).

II. Phosphorsäure- und Thiophosphorsäure-alkylester als Alkylierungsmittel

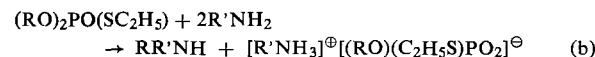
1. Allgemeines

Schwefelfreie Phosphorsäuretriester sind bereits öfter als Alkylierungsmittel eingesetzt worden, und zwar zur Verätherung von Hydroxygruppen an Aromaten und Heterocyclen [23, 24] sowie Alkohol [25, 26], zur N-Alkylierung primärer aromatischer Amine [27–32], zur Darstellung von Isothiuroniumsalzen [33, 34], Alkylhalogeniden [35] und Estern der Essig- [36, 37] und Isocyansäure [38]. Auch Chlorophosphorsäurediester wurden zur Alkylierung von Aminen [39, 40] und zur Darstellung von Isothiuroniumsalzen für die Mercaptangewinnung [34] angewendet.

Daß auch die alkylierenden Eigenschaften von Thiophosphaten von allgemeinem Interesse sind, belegt Tabelle 1 am Beispiel der selektiven Monoalkylierung primärer Amine [vgl. Gl. (b)] [41]. Die größte Bedeutung

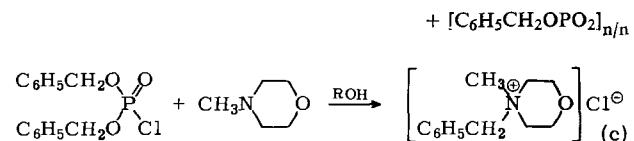
Tabelle 1. Zur Alkylierung primärer Amine nach Gleichung (b) mit $(RO)_2PO(SC_2H_5)$.

R	R'	Lösungsmittel	Zeit [Std.]	Temp. [°C]	RR'NH Ausb. [%]
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ NH ₂	24	115	42
C ₂ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	—	1,5	140	79,7
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	—	5	150	84,3
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ NH ₂	24	100	45
C ₄ H ₉	c-C ₆ H ₁₁	—	1	150	80,8
C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	—	3,5	160	51

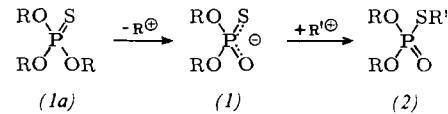


- [23] C. R. Noller u. G. R. Dutton, J. Amer. chem. Soc. 55, 424 (1933).
[24] G. Zemplén et al., Magyar Chem. Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 58, 161 (1952); Chem. Zbl. 1954, 11410.
[25] A. D. F. Toy, J. Amer. chem. Soc. 66, 499 (1944).
[26] W. H. C. Rueggeberg u. J. Chernack, J. Amer. chem. Soc. 70, 1802 (1948).
[27] J. H. Billman, A. Radike u. B. W. Mundy, J. Amer. chem. Soc. 64, 2977 (1942).
[28] D. G. Thomas, J. H. Billman u. C. E. Davis, J. Amer. chem. Soc. 68, 895 (1946).
[29] A. Barker u. C. C. Barker, J. chem. Soc. (London) 1953, 2034.
[30] T. L. Fletcher, M. E. Taylor u. A. W. Dahl, J. org. Chemistry 20, 1021 (1955).
[31] Hsi-lung Pan u. T. L. Fletcher, J. org. Chemistry 27, 3639 (1962).
[32] R. Huisgen u. L. Zirngibl, Chem. Ber. 91, 2375 (1958).
[33] J. B. Parker u. T. D. Smith, J. chem. Soc. (London) 1961, 442.
[34] H. Teichmann u. G. Hilgetag, J. prakt. Chem. [4] 16, 45 (1962).
[35] DAS 1144250 (14. Jan. 1961); Erf.: E. Ruf, Th. Goldschmidt A.-G.; Chem. Zbl. 1964, 13-2150.
[36] G. A. Ropp, J. Amer. chem. Soc. 72, 2299 (1950).
[37] A. Rieker, K. Scheffler u. E. Müller, Liebigs Ann. Chem. 670, 23 (1963).
[38] Th. I. Bieber, J. Amer. chem. Soc. 74, 4700 (1952).
[39] B. P. Lugowkin u. B. A. Arbusow, J. allg. Chem. (russ.) 22, 2041 (1952).
[40] W. Gerrard u. G. J. Jeacocke, Chem. and Ind. 1954, 1538.
[41] G. Hilgetag, M. Krüger u. H. Teichmann, unveröffentlicht.

besitzt die Alkylspaltung der Phosphor- und Thiophosphorsäureester jedoch in der Phosphat-Chemie selbst für die Gewinnung einbasiger Diesterphosphate und -thiophosphate durch Entalkylierung der Triester. Von der Beobachtung ausgehend, daß tertiäre Amine, welche die gebildete Salzsäure binden sollen, bei der Phosphorylierung von Alkoholen mit Chlorophosphorsäure-dialkylestern nach Gleichung (c) konkurrierend quaterniert werden [42–44], wurde die Methode der



„Monoentalkylierung“ im Toddschen Arbeitskreis an Trialkylphosphaten und Tetraalkylpyrophosphaten ursprünglich als Hilfsmethode für die Nucleotid-Chemie entwickelt [44–52]. Inzwischen wird diese Monoentalkylierung allgemein angewendet, zumal man durch Einführung eines neuen Alkylrestes gemischte Triester aufbauen kann. Von besonderer Bedeutung ist die stufenweise Entalkylierung und Alkylierung bei Thiophosphaten, da die Alkylierung eines ambidenten Thiophosphat-Anions wie (1), wenn nicht spezielle, einen S_N1 -Mechanismus besonders begünstigende Bedingungen gewählt werden [52a, 52b], praktisch ausschließlich am Schwefelatom erfolgt [10, 53–55]. Damit ist eine wichtige Methode zur Darstellung von Thiolphosphorsäureestern (2) gegeben. Eine Übersicht über die zur Alkyl-



spaltung von Phosphor- und Thiophosphorsäureestern, Pyrophosphorsäuretetraestern, Chloro-thiophosphorsäure- und Phosphonsäureestern eingesetzten nucleophilen Reagentien gibt Tabelle 2.

- [42] A. R. Todd, Angew. Chem. 60 A, 69 (1948).
[43] F. R. Atherton, H. T. Howard u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1948, 1106.
[44] J. Baddiley, V. M. Clark, J. J. Michalski u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1949, 815.
[45] V. M. Clark u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1950, 2023.
[46] V. M. Clark u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1950, 2030.
[47] J. Baddiley, A. M. Michelson u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1949, 582.
[48] R. Anand, V. M. Clark, R. H. Hall u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1952, 3665.
[49] Brit. Pat. 675779 (8. Dez. 1949), Erf.: A. L. Morrison u. F. R. Atherton, Roche Products Ltd.; Chem. Zbl. 1956, 1973.
[50] S. M. H. Christie, G. W. Kenner u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1954, 46.
[51] G. W. Kenner, A. R. Todd, R. F. Webb u. F. J. Weymouth, J. chem. Soc. (London) 1954, 2288.
[52] V. M. Clark, G. W. Kirby u. A. R. Todd, J. chem. Soc. (London) 1957, 1497.
[52a] T. A. Mastrjukowa et al., Ber. Akad. Wiss. UdSSR 158, 1373 (1964); Chem. Abstr. 62, 2700 (1965).
[52b] G. Kuhlwein, H. Teichmann u. G. Hilgetag, Z. Chem. 5, 179 (1965).

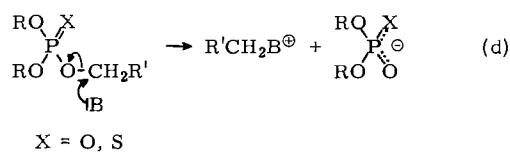
Tabelle 2. Literaturübersicht über Entalkylierungsreaktionen an Estern des fünfwertigen Phosphors.

Nucleophil	Phosphorsäuretriester	Thiophosphorsäuretriester	Halogeno-phosphor-säure-diester	Halogeno-thiophosphorsäure-diester	Pyrophosphorsäure-tetraester	Phosphonsäure-diester
ArOH	[23, 24, 85]				[50, 51]	
ROH; RO-	[25, 26, 64, 79, 86]	[4, 11, 12, 41, 101, 120]				[64, 80]
NRR'R''	[44, 45, 56–60]	[10, 12–15, 41, 58, 59, 102–107]	[43, 83, 84]	[61–63, 83]	[44, 47]	
NRR'H	[26, 45]	[41, 105, 108, 109]	[39]			[100]
NRH ₂	[27–32, 45, 116, 119]	[41, 104, 105, 109, 110]				[31, 96–99]
NH ₃	[65]	[4, 65]				
NH ₂ -	[66]					
CH ₃ CO ₂ -	[36, 37, 46, 57]		[82]	[82]		
Cl-	[7, 35, 45, 46, 50, 67, 68, 72]	[7, 111]			[48]	
Br-	[35, 71, 72]					[69–71]
J-	[35, 73–76]	[11, 77]	[82]		[95]	[71, 78]
OCN-	[38]					
SCN-	[41, 49, 87]	[41]			[52, 81]	
RS-	[88, 89]	[3, 88–92]				[88, 89, 93]
ArS-	[55]	[55, 94]				
R ₂ NCS ₂ -	[49, 118]					
(RO) ₂ PSO-		[9, 111–115]				
R-S-R'		[8, 9, 13]				
(H ₂ N) ₂ CS	[10, 33, 34]	[10, 13, 41]	[34, 83]	[83]		

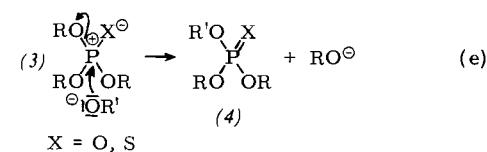
- [53] E. I. Hoegberg u. J. T. Cassaday, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 557 (1951).
- [54] M. I. Kabatschnik u. T. A. Mastrjukowa, *J. allg. Chem. (russ.)* 25, 1924 (1955).
- [55] B. Miller, *Proc. chem. Soc. (London)* 1962, 303.
- [55a] R. F. Hudson u. D. C. Harper, *J. chem. Soc. (London)* 1958, 1356.
- [56] P. Chabrier et al., C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 244, 2730 (1957); 247, 1014 (1958); 249, 1240, 2573 (1959); 254, 2788 (1962).
- [57] J. Cheymoul, P. Chabrier u. N. T. Thuong, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 255, 2451 (1962).
- [58] P. Chabrier et al., C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 257, 2846 (1963); 258, 3738 (1964).
- [59] P. Chabrier et al., *Bull. Soc. chim. France* 1964, 1407.
- [60] J. G. Moffatt u. H. G. Khorana, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 3741 (1957).
- [61] Y. Nishizawa, *Agric. biol. Chem. (Tokyo)* 25, 820 (1961); *Chem. Abstr.* 56, 8684 (1962).
- [62] H. Cierpka, Diplomarbeit, Humboldt-Universität Berlin, 1958.
- [63] G. Kowollik, Diplomarbeit, Humboldt-Universität Berlin, 1959.
- [64] M. Janczak, *Roczniki Chem.* 10, 115 (1930); *Chem. Zbl.* 1930 I, 2869.
- [65] R. Klement u. A. Wild, *Chem. Ber.* 96, 1916 (1963).
- [66] O. Schmitz-Dumont u. H. Reckhard, *Z. anorg. allg. Chem.* 294, 107 (1958).
- [67] E. Hayek u. E. Rhomberg, *Mh. Chem.* 83, 1318 (1952).
- [68] J. Kennedy, E. S. Lane u. B. K. Robinson, *J. appl. Chem.* 8, 459 (1958).
- [69] W. S. Abramow, E. W. Sergejewa u. I. W. Tscholpanowa, *J. allg. Chem. (russ.)* 14, 1030 (1944).
- [70] W. S. Abramow u. E. A. Militzkowa, *J. allg. Chem. (russ.)* 22, 252 (1952).
- [71] W. S. Abramow u. O. D. Samoilowa, *J. allg. Chem. (russ.)* 22, 914 (1952).
- [72] M. Miyamo, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 3524 (1955).
- [73] L. Zervas u. I. Dilaris, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 5354 (1955).
- [74] C. A. Bunton, M. M. Mhala, K. G. Oldham u. C. A. Vernon, *J. chem. Soc. (London)* 1960, 3293.
- [75] E. Maruszewska-Wieczorkowska, J. Michalski u. A. Zwierzak, *Chem. and Ind.* 1961, 1668.
- [76] Brit. Pat. 912287 (12. Mai 1959), Erf.: J. Mather u. A. A. B. Browne, I. C. I.; *Chem. Abstr.* 58, 8971 (1963).
- [77] A. J. Burn u. J. I. G. Cadogan, *J. chem. Soc. (London)* 1961, 5532.
- [78] D. W. Grisley, *J. org. Chemistry* 26, 2544 (1961); US-Pat. 3033891 (27. Nov. 1959), Erf.: D. W. Grisley, Monsanto Chem. Co.; *Chem. Zbl.* 1964, 2-2165.
- [79] J. Rabcewicz-Lubowsky, *J. prakt. Chem.* [2] 86, 318 (1912).
- [80] K. A. Andrianow u. A. S. Shapetin, *Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss.* 1962, 1753; *Chem. Abstr.* 58, 7965 (1963).
- [81] Brit. Pat. 697473 (1. Dez. 1950), Roche Products Ltd.; *Chem. Zbl.* 1954, 5399.
- [82] C. Stölzer u. A. Simon, *Chem. Ber.* 96, 288 (1963).
- [83] C. Stölzer u. A. Simon, *Chem. Ber.* 96, 453 (1963).
- [84] W. Gerrard, *J. chem. Soc. (London)* 1940, 1464; W. Gerrard u. J. M. Z. Gladych, *Chem. and Ind.* 1959, 227.
- [85] G. W. Kenner u. J. Mather, *J. chem. Soc. (London)* 1956, 3524.
- [86] H. D. Orloff, C. J. Worrel u. F. X. Markley, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 727 (1958).
- [87] T. D. Smith, *J. chem. Soc. (London)* 1961, 5050.
- [88] R. G. Harvey u. E. V. Jensen, *J. org. Chemistry* 28, 470 (1963).
- [89] R. G. Harvey, H. I. Jacobson u. E. V. Jensen, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1623 (1963).
- [90] J. Michalski et al., *Roczniki Chem.* 33, 247 (1959).
- [91] J. Michalski u. J. Wasiak, *J. chem. Soc. (London)* 1962, 5056.
- [92] DAS 1136328 (4. Sept. 1959), Erf.: G. Schrader, Bayer; *Chem. Abstr.* 58, 1350 (1963).
- [93] S. Hirai, R. G. Harvey u. E. V. Jensen, Abstr. IUPAC-Symposium „The Chemistry of Natural Compounds“. Kyoto 1964, S. 258.
- [94] B. Miller, *Tetrahedron* 20, 2069 (1964).
- [95] L. Zervas u. I. Dilaris, *Chem. Ber.* 89, 925 (1956).
- [96] A. E. Jakubowitsch u. W. A. Ginsburg, *Ber. Akad. Wiss. UdSSR* 82, 273 (1952).
- [97] K. C. Kennard u. C. S. Hamilton, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 1156 (1955).
- [98] T.-S. Tung u. S.-T. Chern, *Acta chim. sinica* 24, 30 (1958); *Chem. Zbl.* 1963, 17 664.
- [99] K. Zieloff, H. Paul u. G. Hilgetag, *Z. Chem.* 4, 148 (1964).
- [100] T. Reetz, D. H. Chadwick, E. E. Hardy u. S. Kaufmann, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 3813 (1955).
- [101] W. E. Bacon u. W. M. LeSuer, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 670 (1954).
- [102] G. Hilgetag u. G. Lehmann, *J. prakt. Chem.* [4] 9, 3 (1959).
- [103] G. Hilgetag, A. Martini u. I. Eichhorn, *Mber. dtsch. Akad. Wiss. Berlin* I, 571 (1959).
- [104] N. N. Melnikow et al., *J. allg. Chem. (russ.)* 32, 2858 (1962).
- [105] N. N. Melnikow et al., *J. allg. Chem. (russ.)* 33, 2456 (1963).
- [106] N. N. Melnikow et al., *J. allg. Chem. (russ.)* 34, 40 (1964).
- [107] Russ. Pat. 150512 (25. Okt. 1961), Erf.: N. N. Melnikow et al.; *Chem. Abstr.* 58, 8974 (1963).
- [108] N. N. Melnikow et al., *J. allg. Chem. (russ.)* 31, 3605 (1961).
- [109] K. D. Schwetzowa-Schilowskaja et al., *J. allg. Chem. (russ.)* 34, 2138 (1964).
- [110] N. N. Melnikow et al., *J. allg. Chem. (russ.)* 32, 1836 (1962).

2. Mechanismen von Alkylierung und Phosphorylierung

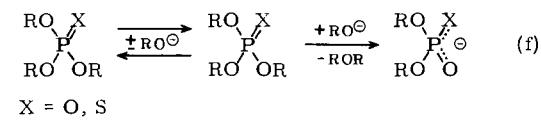
Zwischen der Esterspaltung durch Alkoholat-Ionen einerseits und die übrigen in Tabelle 2 aufgezählten nucleophilen Systeme andererseits besteht ein wesentlicher mechanistischer Unterschied: Im allgemeinen lösen nucleophile Reagentien B eine S_N2 -Reaktion am α -Kohlenstoff-Atom des Esterrestes aus, so daß nach Gleichung (d) das phosphorhaltige Anion austritt [55a].



Alkoxyd-Ionen greifen dagegen vorzugsweise am Phosphor an; aus dem Übergangszustand (3) mit fünfbindigem Phosphor geht dabei zunächst ein neutrales Molekül hervor (4), das mit der austretenden Gruppe entweder erneut in gleicher Weise, also im Sinn einer Umesterung, oder aber konkurrierend nach Gl. (d) reagieren kann. Gegenüber Alkoholat-Ionen wirken solche Ester

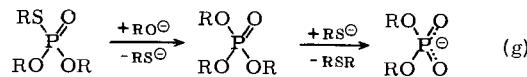


also sowohl alkylierend als auch phosphorylierend. Daraus kann man zwar Trialkylphosphate und -thionphosphate durch Einsatz eines Alkoholats mit gleichem Alkylrest in hohen Ausbeuten entalkylieren [41, 120]



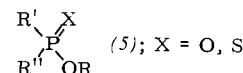
[siehe Gl. (f)], bei Phosphorsäureestern, die eine leichter austretende Gruppe als die Alkoxygruppe enthalten, führt die gleiche Reaktion aber zu einer unerwünschten Modifizierung des Estermoleküls. So spalten Alkyl-aryl-phosphate mit Alkoholat Phenol ab [86]. Thiolphosphate werden gemäß Gleichung (g) weitgehend entschwefelt

- [111] J. E. Casida u. D. M. Sanderson, *Nature (London)* 189, 507 (1961); *J. agric. Food Chem.* 11, 91 (1963).
- [112] G. Hilgetag u. G. Lehmann, *J. prakt. Chem.* [4] 12, 6 (1960).
- [113] G. Berkelhammer, Sh. DuBreuil u. R. W. Young, *J. org. Chemistry* 26, 2281 (1961).
- [114] DAS 1164408 (28. Febr. 1961), Erf.: Sh. DuBreuil et al., Amer. Cyanamid Co.; *Chem. Abstr.* 60, 15 735 (1964).
- [115] H. Teichmann, unveröffentlicht; vgl. H. Teichmann, *Z. Chem.* 5, 118 (1965).
- [116] J. I. G. Cadogan, *J. chem. Soc. (London)* 1957, 1079.
- [117] H. Goldwhite u. B. C. Saunders, *J. chem. Soc. (London)* 1957, 2409.
- [118] T. D. Smith, *J. chem. Soc. (London)* 1961, 3164.
- [119] F. L. Scott, R. Riordan u. P. D. Morton, *J. org. Chemistry* 27, 4255 (1962).
- [120] T. W. Mastin, G. R. Norman u. E. A. Weilmuenster, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 1662 (1945).
- [121] J. R. Cox u. O. B. Ramsay, *Chem. Rev.* 64, 317 (1964).

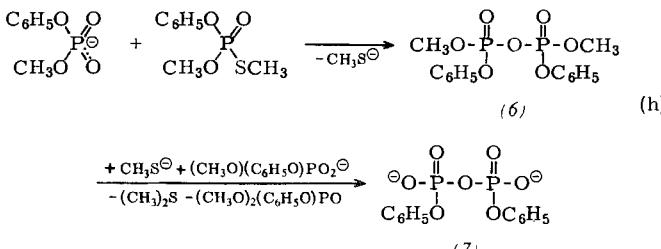


[11, 101]. Die Anwendung von Alkoholat-Ionen zur Entalkylierung phosphorhaltiger Ester ist daher sehr beschränkt. In gleicher Weise wie Alkoholat-Ionen reagieren Hydroxyd-Ionen über einen Übergangszustand mit fünfbindigem Phosphor [121].

Ebenfalls nach Schema (e), unter Phosphorylierung des Nucleophils, können Phosphate und Thiophosphate (5),



die eine geeignete austretende Gruppe R' oder R'' besitzen, mit Phosphat-Ionen reagieren. Derartige Phosphorylierungsmittel zur Herstellung von Pyrophosphat- und Polyphosphat-Bindungen sind Chlorophosphate ($\text{R}' = \text{Cl}$), Amidophosphate ($\text{R}' = \text{NH}_2$) und Pyrophosphate ($\text{R}' = \text{OP}(\text{O})(\text{OR})_2$) (weitere Beispiele siehe [122]). Auch Thiolphosphate ($\text{R}' = \text{SR}$) können in gleicher Weise phosphorylierend wirken. So erhält man aus O,S-Dimethyl-O-phenyl-thiolphosphat und Kalium-methyl-phenylphosphat nach Gleichung (h) in hohen Ausbeuten das Dikaliumsalz der sym. Diphenylpyrophosphorsäure (7), das aus dem Dimethyl-diphenylpyrophosphat (6) durch Entmethylierung durch das Mercaptid- und Phosphat-Ion hervorgeht [123].



Das unterschiedliche Verhalten von Alkoholat- [Gl. (e)] und Mercaptid-Ionen [Gl. (d); $\text{B} = \text{RS}^\ominus$] gegenüber Phosphor- und Thiophosphorsäureestern deutet bereits an, daß für Phosphorylierungen, d.h., Substitutionen am Phosphor, eine andere Nucleophilie-^{*}skala [*] gilt als für Alkylierungen, d.h. S_N2 -Reaktionen am tetraedrischen Kohlenstoffatom [124, 125]. Während schwefel-

[*] Die Reaktivität gegenüber tetraedrischem Kohlenstoff nimmt in folgender Reihe ab:

$\text{S}_2\text{O}_3^{2-} > \text{SH}^- > \text{J}^- \sim (\text{CH}_3\text{O})_2\text{POS}^- > \text{OH}^- > \text{Br}^- > \text{C}_6\text{H}_5\text{O}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$; gegenüber tetraedrischem Phosphor aber gilt die Reihe:

$\text{F}^- > \text{OH}^- > \text{C}_6\text{H}_5\text{O}^- > \text{C}_6\text{H}_5\text{S}^- > \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ [124, 126].

Verschieden definierte, aber gut korrespondierende Nucleophiliekonstanten haben Swain und Scott [126] sowie Edwards [124, 126] für S_N2 -Reaktionen am gesättigten Kohlenstoffatom empirisch ermittelt bzw. errechnet; die angegebene Reihenfolge der Reaktivität am Phosphoratom folgt aus Geschwindigkeitskonstanten vergleichbarer Reaktionen [124].

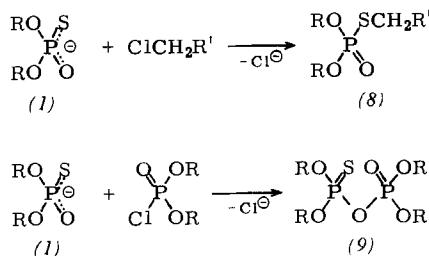
[122] V. M. Clark et al., *Angew. Chem.* 76, 704 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 678 (1964).

[123] G. Hilgetag, M. Krüger u. H. Teichmann, *Z. Chem.* 5, 180 (1965).

[124] J. O. Edwards u. R. G. Pearson, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 16 (1962); R. F. Hudson, *Chimia* 16, 173 (1962).

[125] B. Miller, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 403 (1962).

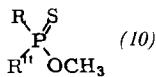
haltige Anionen bei Substitutionen am Kohlenstoffatom besonders hohe Nucleophilitätskonstanten aufweisen [126], zeigen sie sich bei Substitutionen am Phosphor den sauerstoffhaltigen Anionen unterlegen, so daß hier eine weitgehendere Parallelie zwischen Nucleophilie und Basizität beobachtet wird [125]. Diese unterschiedlichen Nucleophilitätsskalen in der Kohlenstoff- und Phosphor-Chemie erklären auch, warum die Reaktion des Thiophosphat-Anions (1) mit Alkylierungsmitteln zu Thiolphosphaten (8), mit Phosphorylierungsmitteln aber zu Thionpyrophosphaten (9) [127, 138] führt.



3. Konstitution und Alkylierungseigenschaft

Bei den in Tabelle 2 registrierten Alkylierungen handelt es sich ausschließlich um die Übertragung niederer Alkylreste (C_1 bis C_4) sowie von Benzyl- und Allylresten. Ähnlich wie bei anderen Alkylierungsmitteln verläuft die Heterolyse von Benzyl-, Allyl- und Methylester-Bindungen erheblich leichter als die von Äthyl- und höheren Alkyl-Sauerstoff-Bindungen.

Die gegenüber Schwefel größere Elektronegativität des Sauerstoffs lässt in den Phosphaten eine stärkere Positionierung des Phosphors und damit eine größere Lockung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung erwarten als in den Thionphosphaten. Entsprechend sind Phosphorsäureester häufig etwas stärkere Alkylierungsmittel als die isologen Thionphosphorsäureester, vor allem bei Abwesenheit von Lösungsmitteln und in Fällen, in denen offenbar Wasserstoffbrücken zwischen Substrat und Sauerstoff der $\text{P}=\text{O}$ -Gruppe eine Rolle spielen [33, 34]. Der umgekehrte Fall ist bei der Alkylierung tertiärer Amine in aprotischen Lösungsmitteln beobachtet worden [59]. Viel entscheidender als die Natur von X ist in einem Molekül des Typs (5) jedoch der induktive Effekt der Substituenten R' und R'' für die Heterolyse der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung. Ein zunehmender Elektronenzug durch R' und R'' verringert nämlich auch die Polarität der $\text{P}=\text{O}$ -Gruppe [128] entsprechend. Das Methylierungsvermögen der Methylester (10)

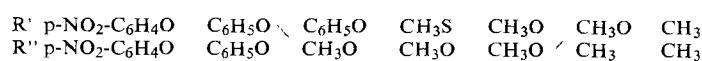


[126] Vgl. z. B. C. G. Swain u. C. B. Scott, J. Amer. chem. Soc. 75, 141 (1953); J. O. Edwards, ibid. 76, 1540 (1954); 78, 1819 (1956).

[127] G. Schrader, W. Lorenz u. R. Mühlmann, Angew. Chem. 70, 690 (1958).

[128] J. V. Bell, J. Heisler, H. Tannenbaum u. J. Goldenson, J. Amer. chem. Soc. 76, 5185 (1954); L. L. Burger, J. phys. Chem. 62, 590 (1958).

nimmt in der Reihenfolge

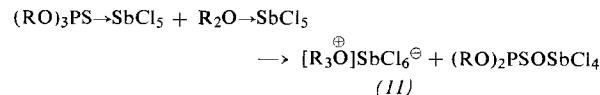


ebenso wie bei den isologen Phosphorylverbindungen deutlich ab.

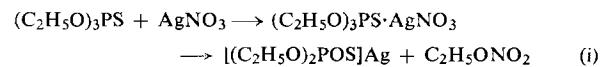
Am Beispiel der Reaktion p-substituierter Diphenylmethylphosphate mit Pyridin wurde neuerdings gezeigt [129a], daß der Substituenteneinfluß auf die Geschwindigkeit der Methylierung erwartungsgemäß ebenso streng der Hammett-Beziehung gehorcht, wie dies z.B. für den Einfluß auf die Dissoziationskonstanten disubstituierter Phosphor- und Thiophosphorsäuren schon länger bekannt ist [129]. Die Fähigkeit der Ester (5) zur Alkylierung geht also den Säurestärken der zugrundeliegenden Säuren $\text{R}'\text{R}''\text{P}(\text{X})\text{OH}$ parallel. Da disubstituierte Phosphor- und Thiophosphorsäuren u.U. wesentlich stärkere Säuren sind als Phosphorsäure, können Alkylester (5) mit geeigneten Substituenten R' und R'' den als Alkylierungsmitteln viel gebräuchlicheren Sulfonsäure-alkylestern und Dialkylsulfaten durchaus überlegen sein.

Wie Dialkylsulfate geben die Trialkyl(thio)phosphate zunächst nur ein Alkyl-Kation ab, da das im Anion zurückbleibende Elektronenpaar die restlichen Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindungen verstärkt. Nach Protonierung eines Dialkylphosphat-Anions kann die entstehende freie Dialkylphosphorsäure dagegen wieder einen Alkylrest abgeben [72]. Die Gegenwart freier Dialkylphosphorsäuren und Monoalkylphosphorsäuren im Gleichgewicht mit ihren Salzen schwächer Basen dürfte auch die Ursache dafür sein, daß bei Alkylierungen aromatischer Amine mit Trialkylphosphaten unter relativ drastischen Bedingungen (200°C und darüber) gelegentlich alle drei Alkylreste nutzbar sind [27–30, 119].

In Trialkylphosphaten und -thiophosphaten mit nur mäßigen Alkylierungseigenschaften kann man teilweise „von außen“ durch Adduktbildung mit Lewis-Säuren eine stärkere Polarisierung der Alkylester-Bindungen erreichen. Derart aktivierte Ester gehören zu den stärksten Alkylierungsmitteln. Mit Triäthylthionphosphat und Antimon(V)-chlorid beispielsweise wird Äther quantitativ zum Triäthylxonium-hexachloroantimonat (11) alkyliert [130].



Die Reaktion von Thionphosphorsäuretriestern mit Silbernitrat, -nitrit oder -acetat, die nach Gleichung (i) über isolierbare Addukte [131] in hohen Ausbeuten zu Silbersalzen disubstituierter Thionphosphorsäuren führt [4, 12, 13, 131], ist dagegen möglicherweise keine eigentliche Entalkylierung.

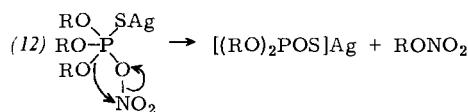


[129] M. I. Kabatschnik, T. A. Mastrjukowa et al., Tetrahedron 9, 10 (1960); M. I. Kabatschnik, Z. Chem. 1, 289 (1961).

[129a] D. W. Osborne, J. org. Chemistry 29, 3570 (1964).

[130] G. Hilgetag u. H. Teichmann, Chem. Ber. 96, 1446 (1963).

[131] G. Hilgetag, K.-H. Schwarz, H. Teichmann u. G. Lehmann, Chem. Ber. 93, 2687 (1960).



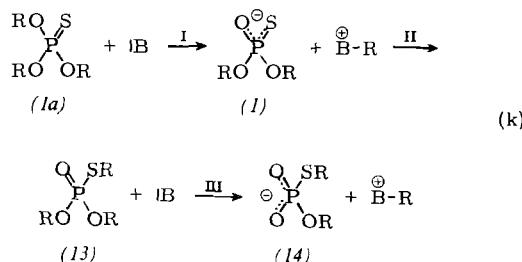
Die ebenfalls ungewöhnlich leicht verlaufende Überführung von Triarylestern in Silber-diarylthionphosphate läßt vielmehr vermuten, daß hier über eine Zwischenstufe (12) mit fünfbindigem Phosphor eine P–O-Spaltung eintritt.

III. Thiophosphorsäurealkylester als besondere Alkylierungsmittel

Das Verhalten der Thiophosphorsäureester als Alkylierungsmittel wird durch das Schwefelatom in zweifacher Hinsicht kompliziert: Erstens kann das durch Entalkylierung eines Thion-phosphorsäureesters entstehende ambidente Thiophosphat-Anion (1) als starkes Nucleophil wieder eine S_N2 -Reaktion etwa am Kohlenstoffatom eines Reaktionsprodukts auslösen, d.h. es kann wieder alkyliert werden; nach Abschnitt II.1 entsteht dabei ein Thiophosphorsäureester. Zweitens erfolgt die Alkylspaltung in Thiophosphorsäureestern nur zwischen Kohlenstoff-Sauerstoff-, nicht aber zwischen Kohlenstoff-Schwefel-Bindungen; die CS-Bindung läßt sich viel schwieriger heterolytisch lösen als die CO-Bindung, da Schwefel und Kohlenstoff etwa die gleiche Paulingsche Elektronegativität haben. Die Kombination dieser beiden Umstände hat zur Folge, daß Thionphosphorsäureester während einer Alkylierung häufig isomerisieren. Solche mit Alkylspaltungen gekoppelte Isomerisierungen können nach zwei Mechanismen vor sich gehen.

1. Rückalkylierung

Entsteht bei der Übernahme eines Alkylrestes durch das Nucleophil B ein neues Alkylierungsmittel B^+R , so kann dieses „rückalkylierend“ auf das Thionphosphat-Anion (1) wirken [8, 10–14, 77, 132, 133]. Der dabei anfallende Thioester (13) ist ein stärkeres Alkylierungsmittel als der eingesetzte Thionphosphorsäureester (1a) und wird von B sofort wieder entalkyliert. In der Bruttoreaktion ist also nach Gleichung (k) aus einem Thionphosphorsäure-O.O.O-trialkylester (1a) ein O.S-Dialkylthiophosphat-Anion (14) entstanden; dies ist z.B. der Fall für B = $(CH_3)_2S$ oder J^- . Man kann die Rückalkylierung



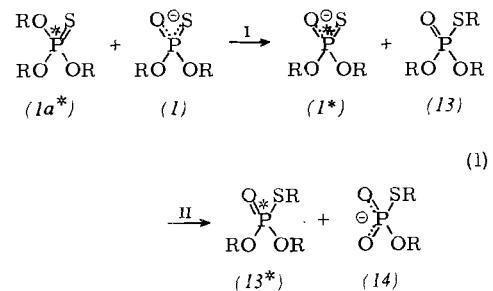
[132] J. I. G. Cadogan u. L. C. Thomas, J. chem. Soc. (London) 1960, 2248.

[133] J. I. G. Cadogan, J. chem. Soc. (London) 1962, 18.

nung nachweisen, wenn man z.B. Trimethylsulfonium-O.O-dimethylthiophosphat in Lösung erwärmt; dabei isomerisiert das Anion in kurzer Zeit vollständig. Das Trimethyl-phenylammonium-Salz isomerisiert unter gleichen Bedingungen langsamer, das Tetramethylammonium-Salz nur sehr wenig, das Na-Salz gar nicht [12]. Trimethylsulfonium-O.O-diarylthiophosphat liefern beim Erwärmen Dimethylsulfid und S-Methyl-O.O-diarylthiophosphat [13]; die Rückalkylierung macht hier auf Stufe II in Gleichung (k) halt, da der entstehende Thioester kein Alkylierungsmittel ist.

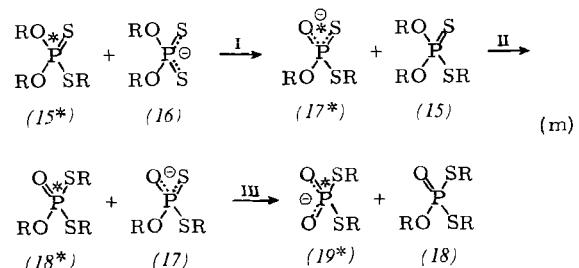
2. Wechselwirkung zwischen Triester und Diester-Anionen

Läßt man Trimethylthionphosphat bei Raumtemperatur mit einem starken Nucleophil reagieren, das den aufgenommenen Methylrest genügend fest bindet (z.B. Trimethylamin), so kann keine Rückalkylierung erfolgen und man erhält gemäß Gl. (k, I) das O.O-Dimethylthiophosphat (1) [12]. Die gleiche Reaktion, bei 80 °C ausgeführt, liefert aber ausschließlich das isomere O.S-Dimethylthiophosphat (14) [10]. Da die Isomerisierung des reinen Tetramethylammonium-O.O-dimethylthiophosphats bei 80 °C kaum ins Gewicht fällt, eine Rückalkylierung also ausgeschlossen ist, muß offenbar eine Reaktion (I) zwischen dem O.O.O-Trimethylthiophosphat (1a) und dem O.O-Dialkylthiophosphat-Anion (1) stattgefunden haben. Das O.O-Dialkylthiophosphat-



Anion (1) wird dabei zunächst unter Selbstreproduktion durch (1a) zum Thioester (13) alkyliert und dieser dann vom gleichen Anion, unter Reproduktion des Thioesters (13*), zum O.S-Dialkylthiophosphat-Anion (14) entalkyliert [9, 112]. Gleichung (l) gibt zusammen mit Gl. (k, I) und (k, III) wieder die Bruttogleichung (k).

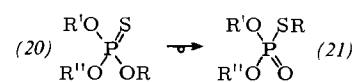
Bei Dithiophosphaten kann die Wechselwirkung zwischen einem Triester (15) und einem O.O-Dialkyldithiophosphat-Anion (16) sogar zu zwei weiteren isomeren Anionen (17) und (19) führen [114, 115] (Gl. m).



Die dünnenschichtchromatographische Kontrolle des Reaktionsverlaufs nach Gl. (m) ($R = \text{CH}_3$) bestätigt die Bildung sämtlicher Isomerer. Reaktion (m, II) läuft nicht vollständig ab, da der O.S.S-Trimethylester (18) als stärkeres Alkylierungsmittel die Methylierung des Anions (17) allein übernimmt, nachdem der O.O.S-Triester (15) etwa zur Hälfte verbraucht ist [115].

IV. Die Selbstalkylierung von Thiophosphorsäurealkylestern

Das Alkylierungsvermögen tertärer Thionphosphorsäureester kann sich bei Abwesenheit eines nucleophilen Agens gegen das Estermolekül selbst richten. Nucleophiles Zentrum ist dann im Normalfall der Thion-Schweifel, so daß eine Isomerisierung (20) \rightarrow (21) resultiert. Bei Ersatz von Alkylgruppen gegen Dialkylamino-alkyl- oder Alkylthio-alkyl-Gruppen in (20) können darüber

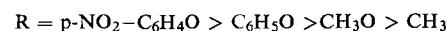


hinaus noch Transalkylierungen zu ionischen Produkten eintreten.

1. Isomerisierung als spezielle Transalkylierung

Die Interpretation der Isomerisierung von Thionphosphorsäureestern als Selbstalkylierung erklärt folgende Beobachtungen:

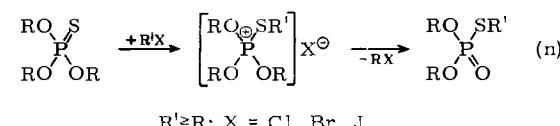
1. Aroxygruppen am Phosphoratom beteiligen sich nicht an Isomerisierungen.
2. Die Isomerisierung wird durch die gleichen induktiven Einflüsse erleichtert wie andere Alkylierungsreaktionen. Für einen Ester $\text{RP}(\text{S})(\text{OCH}_3)_2$ nimmt die Isomerisierungsgeschwindigkeit in der Substituenten-Reihenfolge



deutlich ab [14, 134].

3. Alkylester isomerisieren außerordentlich langsam; der noch am leichtesten isomerisierbare Trimethylester muß bis zum vollständigen Verschwinden des Thion-Schwefels 28 Std. auf 130 °C erhitzt werden [8]. Allylester reagieren wesentlich schneller [135].

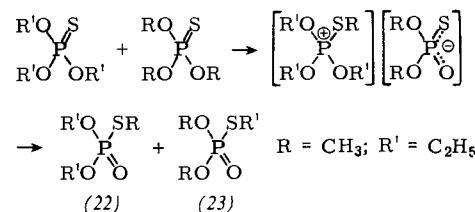
Im allgemeinen erfordert die Isomerisierung von Thionphosphorsäuretriestern, die kein nucleophiles Zentrum enthalten, Temperaturen von 120 bis 180 °C. Diese Iso-



[134] G. Hilgetag u. G. Schramm, unveröffentlicht.

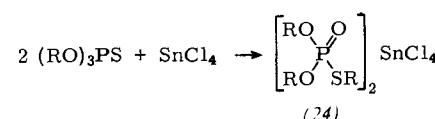
[135] A. N. Pudowik u. J. M. Aladschewa, J. allg. Chem. (russ.) 30, 2617 (1960).

merisierung ist als Spezialfall der Pistschimuka-Reaktion (n) [4] aufzufassen, die unter vergleichbaren Bedingungen abläuft und ebenso wie die thermische Isomerisierung [18] durch polare Lösungsmittel beschleunigt wird [77, 136]. Erhitzt man ein Gemisch aus Trimethyl- und Triäthylthionphosphat, so entstehen neben den beiden isomeren Trialkylthiophosphaten auch O.O-Dimethyl-S-äthyl- (23) und O.O-Diäthyl-S-methylthiophosphat (22) [137]. Alkylierungsmittel für den Thion-Schweifel sind dabei nicht nur die Thionester selbst, sondern vor allem die entstehenden Thiolester.



Da beispielsweise Äthyljodid ein stärkeres Alkylierungsmittel als Triäthylthionphosphat ist, kann die Pistschimuka-Reaktion (n) bei Verwendung von Alkyljodiden mit gleichem Alkylrest ($\text{R}' = \text{R}$) u. U. zur „Katalyse“ der thermischen Isomerisierung ausgenutzt werden [4, 138]; den gleichen Effekt bewirken die Thiolphosphate. Auch nucleophile Reagentien wie Dimethylsulfid oder Thioharnstoff können die thermische Isomerisierung beschleunigen, da sie durch Alkylspaltung Thiophosphat-Ionen erzeugen, die dann Mechanismen etwa gemäß Gleichung (I) auslösen [8, 9, 14]. Ganz allgemein isomerisieren unreine Thionphosphate leichter als gereinigte.

Eine nicht-katalytische Beschleunigung der Isomerisierung erlauben Lewis-Säuren wie FeCl_3 , AlCl_3 , oder SnCl_4 , die bereits bei Raumtemperatur oder darunter quantitativ zu Thiolphosphat-Addukten, z. B. (24) reagieren [139, 140].



Im Gegensatz zu der thermischen Isomerisierung kann man hier die intermediär auftretenden O.O.O.S-Tetraalkyl-thiophosphatacidium-Ionen abfangen: Mit SbCl_5 läßt sich das Hexachloroantimonat (25) quantitativ isolieren [141]; mit nucleophilen Reagentien unterliegt das Kation von (25) sofortiger Alkylspaltung zum Trimethylthiophosphat [141, 142].

[136] A. J. Burn, J. I. G. Cadogan u. A. B. Foster, Chem. and Ind. 1691, 591.

[137] H. Teichmann, unveröffentlicht.

[138] R. A. McIvor, G. D. McCarthy u. G. A. Grant, Canad. J. Chem. 34, 1819 (1956).

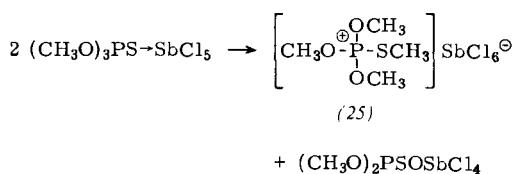
[139] H. Teichmann u. G. Hilgetag, Chem. Ber. 98, 856 (1965).

[140] G. Hilgetag, H. Teichmann u. M. Krüger, Chem. Ber. 98, 864 (1965).

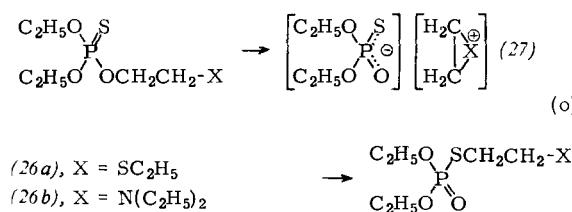
[141] H. Teichmann u. G. Hilgetag, Chem. Ber. 96, 1454 (1963).

[142] G. Hilgetag u. H. Teichmann, Chem. Ber. 96, 1465 (1963).

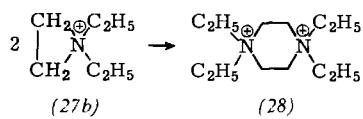
[143] A. Calderbank u. R. Ghosh, J. chem. Soc. (London) 1960, 637.



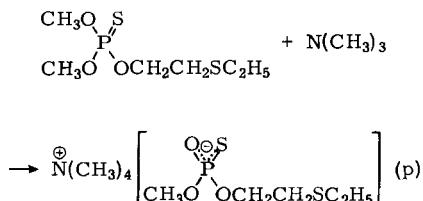
Wesentlich leichter als unsubstituierte Alkyl- oder Alkyl-arylthionphosphate isomerisieren Dialkyl- β -alkylthioäthyl- (26a) [17, 18] und Dialkyl- β -dialkylaminoäthylthionphosphate (26b) [21, 22, 62, 143]. Hier wandert nicht der kleinste Alkylrest an das Schwefelatom, sondern auf Grund eines Nachbargruppen-Effekts der nuc'eophilsubstituierte Alkylrest, z.B. gemäß Schema (o).



Der Primärschritt ist dabei eine intramolekulare Selbstalkylierung zu einem cyclischen Sulfonium- [17] oder Immonium - O.O - dialkylthiophosphat (27) [21, 22, 62, 143], das dann im zweiten Schritt eine Rückalkylierung analog Reaktion (k, II) zum Thiolphosphat erfährt. Gelegentlich sind Tetraäthylpiperazinium-Salze (28) isoliert worden [62, 132], die in einer Nebenreaktion aus dem Cycloimmonium-Kation (27b) hervorgehen. Bietet



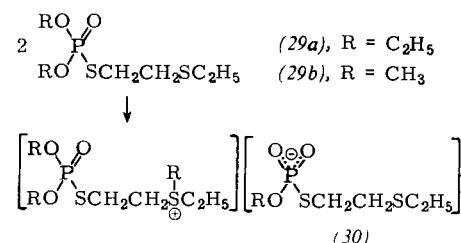
man einem Ester vom Typ (26) ein stärkeres Nucleophil an als es das Stickstoff- oder Schwefelatom im eigenen Molekül ist, so wird die Selbstalkylierung vermieden, und es wird wieder ausschließlich der kleinste Alkylrest abgelöst [103]; Gleichung (p) liefert dafür ein Beispiel.



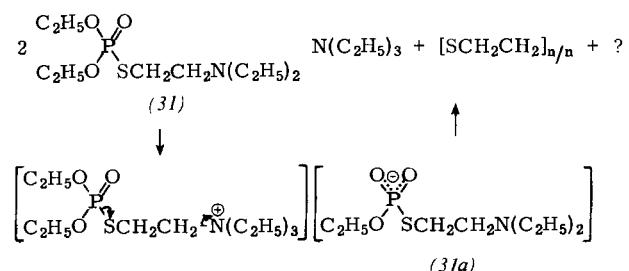
2. Transalkylierungen

Ester vom Typ (26) und vor allem ihre Thiol-Isomeren neigen zur Umwandlung in salzartige Produkte. Äthyl- β -diäthylaminoäthyl-methylthiophosphat beispielsweise wandelt sich bereits bei Raumtemperatur nach einigem Stehen in eine ätherunlösliche Substanz um [62]. Bei den Verbindungen (29a) (Isosystox[®]) und (29b) (Isometasystox[®]) ist diese Zersetzung näher untersucht worden [144]. Temperaturerhöhung oder polare Lösungsmittel beschleunigen die Reaktion erheblich. Eine Oxydation

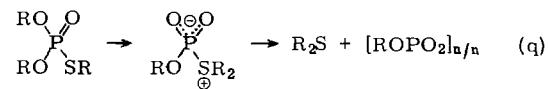
der Thioäther-Gruppe zum Sulfon führt zu stabilen Thiolphosphaten. Nach Heath [144] hat man im wesentlichen mit einer Transalkylierung zu (30) zu rechnen.



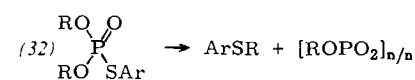
Die Bildung von Triäthylamin beim Erhitzen des Insektizids Amiton[®] (31) ist analog zu erklären [133].



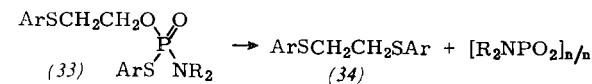
Etwa oberhalb 130 °C kann auch der Thiolester-Schwefel einfacher Alkyl- und Alkyl-arylthiophosphate Alkyl-Akzeptor für Transalkylierungen werden. So werden aus Trimethylthiophosphat [8] oder O-Aryl-O-S-dimethylthiophosphaten [134], wahrscheinlich gemäß Gleichung (q), beträchtliche Mengen Dimethylsulfid freigesetzt. O.O-Dialkyl-S-arylthiophosphate (32) liefern



bei 170 °C hohe bis quantitative Ausbeuten an Alkylarylsulfid [145]. Analog sind 1,2-Diarylthioäthane (34)



aus Arylthiophosphorsäureester-amiden des Typs (33) bequem zugänglich [146].



3. Störungen bei Synthesen

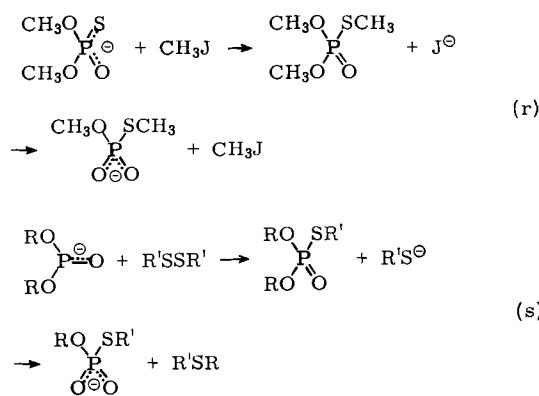
Thiophosphate als Alkylierungsmittel sind nicht nur präparativ interessant; bei ihrer Herstellung und Anwendung spielen die Alkylierungseigenschaften eine ebenso wichtige Rolle.

[144] D. F. Heath, Nature (London) 179, 377 (1957); J. chem. Soc. (London) 1958, 1643; D. F. Heath u. M. Vandekar, Biochem. J. 67, 187 (1957).

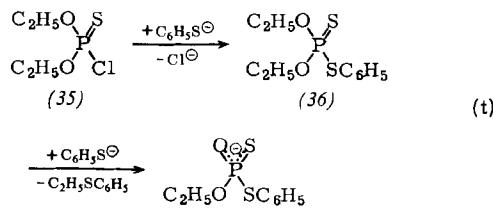
[145] K. Pilgram u. F. Korte, Tetrahedron 21, 203 (1965).

[146] K. Pilgram, D. D. Phillip u. F. Korte, J. org. Chemistry 29, 1848 (1964).

Die Ausbeuten an Thiophosphorsäureestern werden beträchtlich gemindert, wenn bei der Synthese z. B. Jodid-[11] oder Mercaptid-Ionen [89–91] auftreten, wodurch die Ester nach Schema (r) bzw. (s) wieder entalkyliert werden.

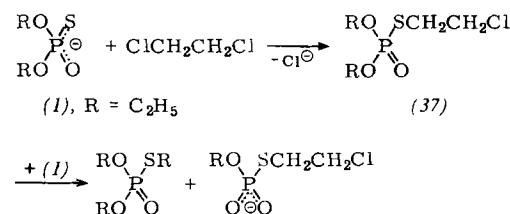


Bei Umsetzungen von Chlorophosphaten mit Mercaptiden oder Thiophenolaten kann das „Veresterungsreagens“ selbst konkurrierend den entstandenen Triester wieder spalten. So gibt Chlorothionphosphorsäure-diäthylester (35) nach Gl. (t) [94] mit Na-Thiophenolat nur 32% O.O-Diäthyl-S-phenyldithiophosphat (36),

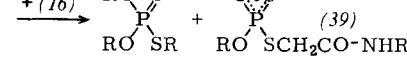
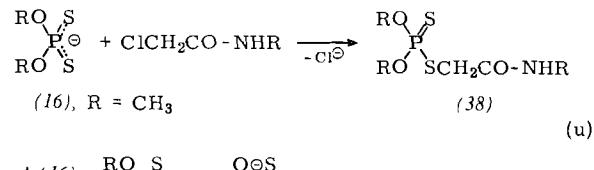


mit dem schwächeren Nucleophil Phenolat unter gleichen Bedingungen dagegen 80 % Diäthyl-phenylthionphosphat. Die Entalkylierung durch tertiäre Amine bei der Veresterung von Alkoholen mit Chloro-phosphorsäureestern ist schon in Gleichung (c) erwähnt worden; Chlorothionphosphorsäureester verhalten sich analog [62, 63].

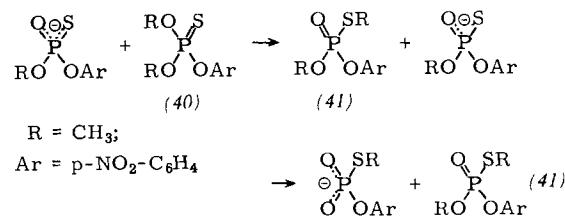
Eine weitere Komplikation wird durch die Wechselwirkung zwischen eingesetztem Thiophosphat-Anion und entstandenem Triester gemäß Gleichung (1) hervorgerufen. Beispielsweise erhält man bei der Reaktion von



O,O-Diäthylthiophosphat (1) mit Äthylendichlorid statt des erwarteten S- β -Chloräthylesters (37) nur dessen Gemisch mit Triäthylthiolphosphat [147]. Das bei der Synthese des Insektizids Rogor® (38) nach Gl. (u) durch Entalkylierung entstehende Anion (39) [111, 113–115] kann durch erneute Alkylierung in ein Isomeres des Insektizids mit höherer Warmblütotoxicität übergehen.



Manchmal ist es möglich, derartige meist unerwünschte Reaktionen präparativ zu nutzen. So beschreibt z. B. ein Patent [114] die Herstellung von O,S-Dimethyl-O-(p-nitrophenyl)-thiolphosphat (41) in hoher Ausbeute durch Umsetzung des isomeren Methyl-Parathions (40) mit seinem Entalkylierungsprodukt.



Thiophosphorsäureester können sich auch bei unsachgemäßem Lagerung, Konfektionierung und Anwendung verändern, was sich auf die pharmakologischen und insektiziden Eigenschaften auswirkt.

Die bei längerer Lagerung bereits bei Normaltemperatur merkliche Isomerisierung der Thionphosphate vom Typ (26) ist im allgemeinen mit einem Toxizitätsanstieg verbunden. Besonders hochwirksame Cholinesterase-Inhibitoren sind die Transalkylierungsprodukte (30) und (31a), deren strukturelle Verwandtschaft zum Acetylcholin augenfällig ist. Polare Lösungsmittel wie Wasser beschleunigen derartige Transalkylierungen außerordentlich [144].

Für die Toxizität von Phosphat- und Thiophosphat-Insektiziden hat man bisher im wesentlichen ihre Cholinesterase-Hemmung verantwortlich gemacht. Heute scheint sicher, daß diese Eigenschaft zur Erklärung nicht ausreicht. In diesem Zusammenhang dürfte es von Interesse und mehr als ein bloßer Zufall sein, daß sämtliche toxischen Phosphor- und Thiophosphorsäure-Insektizide ausgeprägte Alkylierungsmittel sind [148].

Eingegangen am 18. Januar 1965 [A 458]

[147] *T. A. Mastrjukowa, T. B. Sacharowa u. M. I. Kabatschnik, J. allg. Chem. (russ.) 34, 94 (1964).*

[148] Vgl. z. B. G. Schrader, Z. Naturforsch. 18b, 965 (1963).