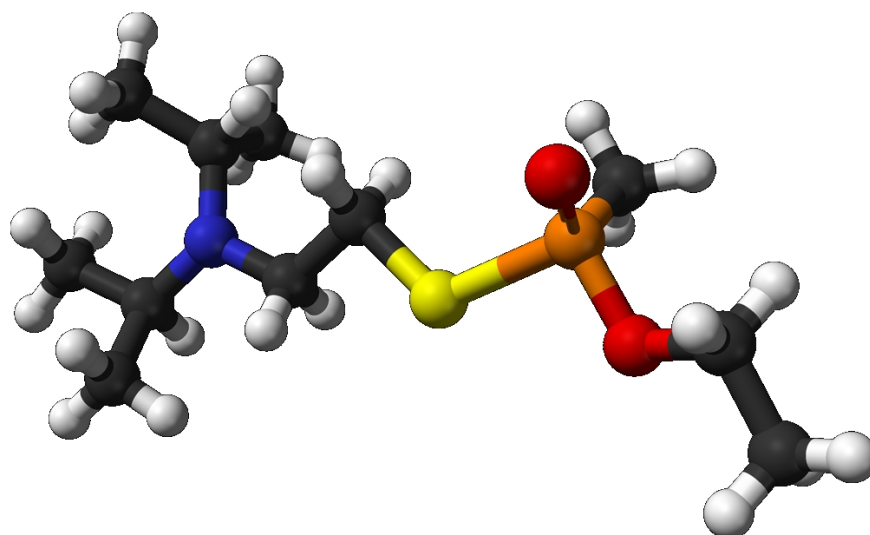

Herstellung von Methan-thiophosphon-säure-O-äthyl-S-(2-diisopropylamino-äthyl)-ester



Allgemeines

Die Substanz VX (O-Äthyl-S-(2-diisopropylamino-äthyl)methylthiolphosphat, $C_{11}H_{26}NO_2PS$) ist ein chemischer Kampfstoff und wurde erstmalig von Ranajit Ghosh in England während seiner Arbeiten auf dem Gebiet der Organophosphate in den Plant Protection Laboratories des Britischen Unternehmens Imperial Chemical Industries in den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts entdeckt und hergestellt. Weitere Entwicklungen und Erforschung dieser Substanzklasse erfolgten in Porton Down, England, einer behördlichen Einrichtung, die dem Verteidigungsministerium von Großbritannien unterstellt ist. Der Ester ist im reinen Zustande eine farb- und geschmacklose, durch Verunreinigungen oft leicht gelblich gefärbte, ölige Flüssigkeit. Die Viskosität ist dem von Motorenöl ähnlich. Er besitzt eine sehr geringe Flüchtigkeit, sein Siedepunkt weist einen Wert von $298^{\circ}C$ auf, wobei Zersetzung eintritt. Der Dampfdruck von VX beträgt $0,0007\text{ mmHg}$ ($25^{\circ}C$) und liegt weit unterhalb dem von z.B. Ethanol ($59,03\text{ mmHg}$ bei $25^{\circ}C$). Die Verbindung ist damit in die Gruppe der sesshaften Kampfstoffe einzuordnen. Die Dichte beträgt $1,0083\text{ g cm}^{-3}$, die molare Masse hat einen Wert von $267,37\text{ g Mol}^{-1}$. Der Schmelzpunkt beträgt $-38,2^{\circ}C$. VX ist wenig löslich in Wasser, dafür aber gut fettlöslich. Die Verbindung besitzt ein Stereozentrum am Phosphoratom, es gibt also zwei Enantiomere in R- und S-Konfiguration.

Herstellung von VX

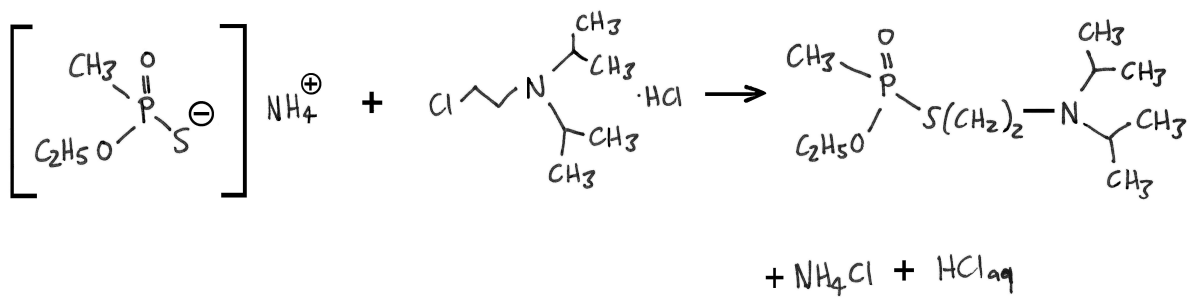
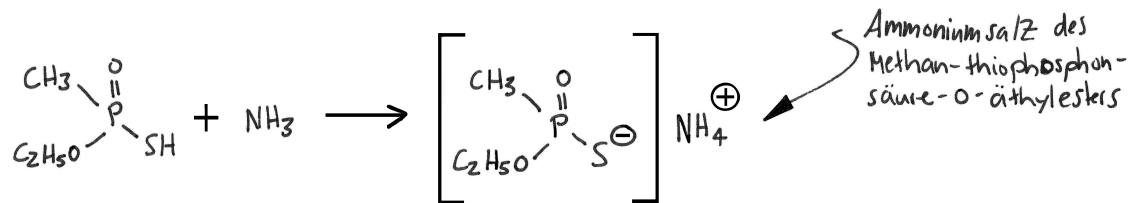
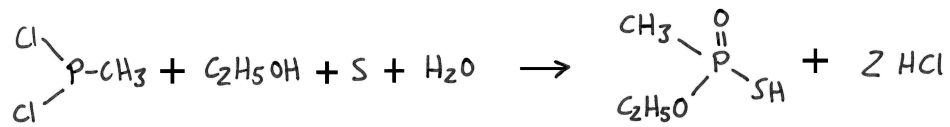


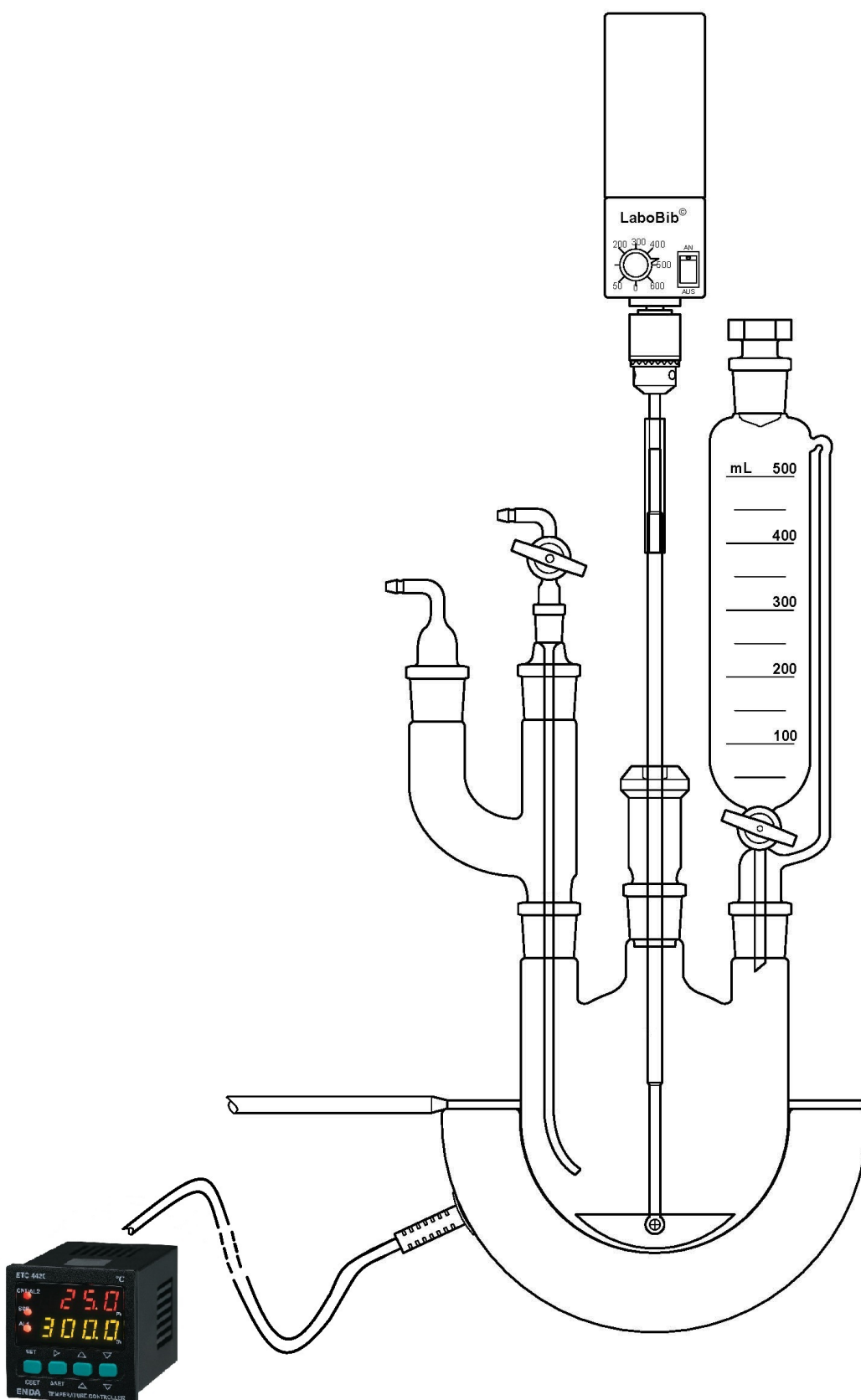
++VORSICHT++

VX ist hochgiftig. Jeglichen Kontakt mit der Substanz verhindern. Kleinste Mengen wirken tödlich. Atemmaske, Handschuhe und Schutzkleidung tragen. Unter einem Abzug arbeiten. Die Durchführung darf nur in einem speziellen Sicherheitsbereich erfolgen.

In einem mit einem Tropftrichter, Gaseinleitung, Rührwerk, Heizhaube sowie Temperaturregler versehenen 3 l Rundhalskolben (siehe Abbildung unten) werden unter Stickstoffatmosphäre 584,6 g (5 Mol) Methyl-phosphonigsäure-dichlorid (Methyl-dichlor-phosphin) ($\text{CH}_3\text{Cl}_2\text{P}$) unter Rühren innerhalb einer halben Stunde zu 691,03 g (15 Mol) frisch destilliertem Äthanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) zugetropft. Die Temperatur wird währenddessen auf 25°C gehalten. Nach erfolgter Zugabe des Methylphosphonigsäuredichlorids lässt man die Reaktionslösung noch eine weitere Stunde bei einer Temperatur von 25°C stehen. Es wird weiter mit Stickstoff gespült und 160,33 g (5 Mol) orthorhombisches Schwefelpulver und 1500 ml Äthanol ($\cong 25,7$ Mol) hinzu gegeben. Nach erfolgter Zugabe wird Ammoniak (NH_3) unter kräftigem Rühren zügig in das Reaktionsgemisch eingeleitet, wobei die Temperatur durch Kühlung auf 20 bis 30°C gehalten wird. Nach etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden ist die exotherme Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf 50 bis 60°C erwärmt, um überschüssigen Ammoniak auszutreiben, anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktionsmischung wird nach Zugabe von 1500 ml Wasser (≈ 83 Mol) kräftig gerührt. Die gebildete wässrige Phase wird abgetrennt, mit 500 ml Benzol gewaschen und, falls erforderlich, mit wenigen Tropfen konzentrierter Salzsäure (HCl_{aq}) neutralisiert. Es wird eine stabile Lösung des Ammoniumsalzes des Methan-thiophosphonsäure-O-äthylesters erhalten. Ein Teil der Lösung (1 Mol in 650 ml) wird mit 190,14 g (95% von 1 Mol) kristallinem 2-Diisopropylaminoäthylchlorid Hydrochlorid ($\text{C}_8\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}$) vermischt. Man erhöht die Temperatur auf 80°C und hält diese 10 Minuten lang. Dabei muss gelegentlich gerührt werden. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und extrahiert die Reaktionsmischung zweimal mit 250 ml Benzol. Die so erhaltene wässrige Phase wird mit 106 g (1 Mol) Natriumkarbonat (Na_2CO_3) in 250 ml Wasser gewaschen, um den Ester aus seiner sauren, wässrigen Lösung des Hydrochlorids zu erhalten. Der freigesetzte Methan-thiophosphonsäure-O-äthyl-S-(2-diisopropylamino-äthyl)-ester wird zuerst mit 750 ml und anschließend nochmals mit 300 ml Benzol aus der wässrigen Phase extrahiert. Das Lösungsmittel Benzol wird unter vermindertem Druck abdestilliert (etwa 30 mmHg bzw. 40 mbar) und der farblose Rückstand bei 80°C und 0,1 mmHg bzw. 0,13 mbar im Vakuum eine halbe Stunde lang destilliert und von niedrigsiedenden Bestandteilen befreit. Es werden 75% der theoretischen Ausbeute des Methan-thiophosphonsäure-O-äthyl-S-(2-diisopropylamino-äthyl)-esters (O-Äthyl-S-(2-diisopropylamino-äthyl)methylthiolphosphat) erhalten.

Reaktionsschemata





Vorstufen

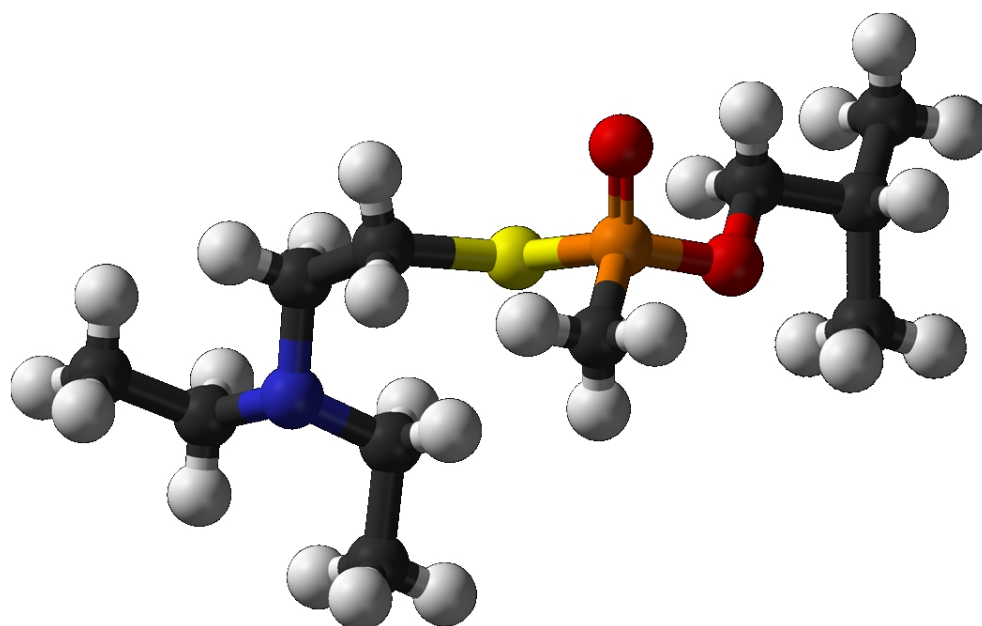
Methyl-phosphonigsäure-dichlorid

Zu 370 g Aluminium-(III)-chlorid (AlCl_3) und 191 g Phosphor-(III)-chlorid (PCl_3), die sich in einem mit Tieftemperaturrückflusskühler versehenen Reaktionsgefäß befinden, werden 70 g gekühltes Methylchlorid (CH_3Cl) getropft, wobei sich die flüssige Komplexverbindung $[\text{CH}_3\text{-PCl}_3]^+ \cdot [\text{Al}_2\text{Cl}_7]^-$ bildet. Nach Zugabe von 25 g Aluminiumspänen wird die Mischung etwa auf 100°C erwärmt und die Heizung entfernt. Die Reaktionstemperatur steigt langsam bis 180°C . Falls erforderlich, wird mit Luft gekühlt. Nachdem das gesamte Aluminium verbraucht ist, wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach der Zugabe von 325 g Natriumchlorid (NaCl) (1,5 Mol NaCl je Mol AlCl_3) wird das entstandene Methylphosphonigsäure-dichlorid (CH_3PCl_2) im Vakuum abdestilliert. Die Ausbeute an flüssigem CH_3PCl_2 vom Kp. = $81,5^\circ\text{C}$ beträgt 141 g (87% der Theorie).

2-Diisopropylaminoäthylchlorid Hydrochlorid

In einem beheizbaren 3 l Rundhalskolben mit einem Normschliff-Thermometer und Rühreinrichtung lässt man zu einer Mischung von 250 ml frischem Toluol ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$) und 143,4 g 1-Brom-2-chlor-ethan ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, Ethylenbromchlorid) bei 35 bis 40°C 111,3 g reines Diisopropylamin (flüssig) ($[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$) zufließen. Anschließend werden 2,3 g Benzyltrimethylammoniumbromid ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{Br})(\text{CH}_3)_3$) und innerhalb einer Stunde bei 35 bis 40°C 84 g 50%ige Natronlauge (NaOH_{aq}) zugegeben. Während des ganzen Vorganges muss kräftig gerührt werden. Nach einstündigem Erwärmen auf 45 bis 50°C wird soviel Wasser zugegeben, dass der gebildete Kristallbrei gerade in Lösung geht. Die wässrige, untere Phase wird abgetrennt und das Reaktionsgemisch (die Toluolschicht) nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen. Danach lässt man zur organischen Phase 50 Teile destilliertes Wasser und 90 Teile konzentrierte Salzsäure (36 %ig) langsam zufließen, bis ein pH-Wert von 4,5 bis 5,0 erreicht ist. Nach dem Absitzen wird die untere, wässrige, Phase abgetrennt. Es wird eine wasserhelle, klare, ölige Flüssigkeit erhalten, die etwa 60% 2-Diisopropylaminoäthylchlorid Hydrochlorid entsprechend 86-90% der Theorie gelöst enthält. Die wässrige Lösung ist längere Zeit ohne Zersetzung haltbar. Die Lösung kann anschließend im Vakuum bis zur Trockne eingedampft werden, wobei das 2-Diisopropylaminoäthylchlorid Hydrochlorid als farbloses bis leicht gelbliches, hygroskopisches Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 131 bis 134°C erhalten wird.

Herstellung von Methan-thiophosphon-säure-O-isobutyl-S-(2-diäthylamino-äthyl)-ester



Allgemeines

Die Substanz VR (O-Isobutyl-S-(2-diethylamino-ethyl)methylthiolphosphat, $C_{11}H_{26}NO_2PS$) ist ein chemischer Kampfstoff und wurde in den späten 1950er und frühen 60er Jahren des 20. Jahrhunderts in der Sowjetunion durch Sergei Zotovich Ivin, Leonid Soborovsky und Iya Danilovna erforscht und hergestellt. Es handelt sich bei dieser Verbindung um ein Isomer des VX¹. Der Ester weist einen Siedepunkt von 86°C auf, im Gegensatz zu VX mit 298°C. Er ist also um etwa den Faktor 3,5 niedrig siedender als sein Konstitutionsisomer. Der Dampfdruck von VR beträgt 0,00062 mmHg (25°C) und liegt im Bereich von VX. Die Dichte beträgt 1,003 g cm⁻³, die molare Masse hat einen Wert von 267,37 g Mol⁻¹. Die Flüchtigkeit von VR beträgt bei 25°C 0,009 mg/m³, im Gegensatz zu VX mit einem Wert von 0,01 mg/m³. Die Flüchtigkeit ist also ebenfalls ähnlich. Die Verbindung besitzt wie VX ein Stereozentrum am Phosphoratom, es gibt also zwei Enantiomere in R- und S-Konfiguration.

¹ Unter Isomerie versteht man das Auftreten von zwei oder mehreren chemischen Verbindungen mit gleicher Summenformel und Molekülmasse, die sich jedoch in der Verknüpfung oder der räumlichen Anordnung der Atome unterscheiden. Die entsprechenden Verbindungen werden Isomere genannt und lassen sich durch unterschiedliche Strukturformeln wiedergeben.

Herstellung von VR



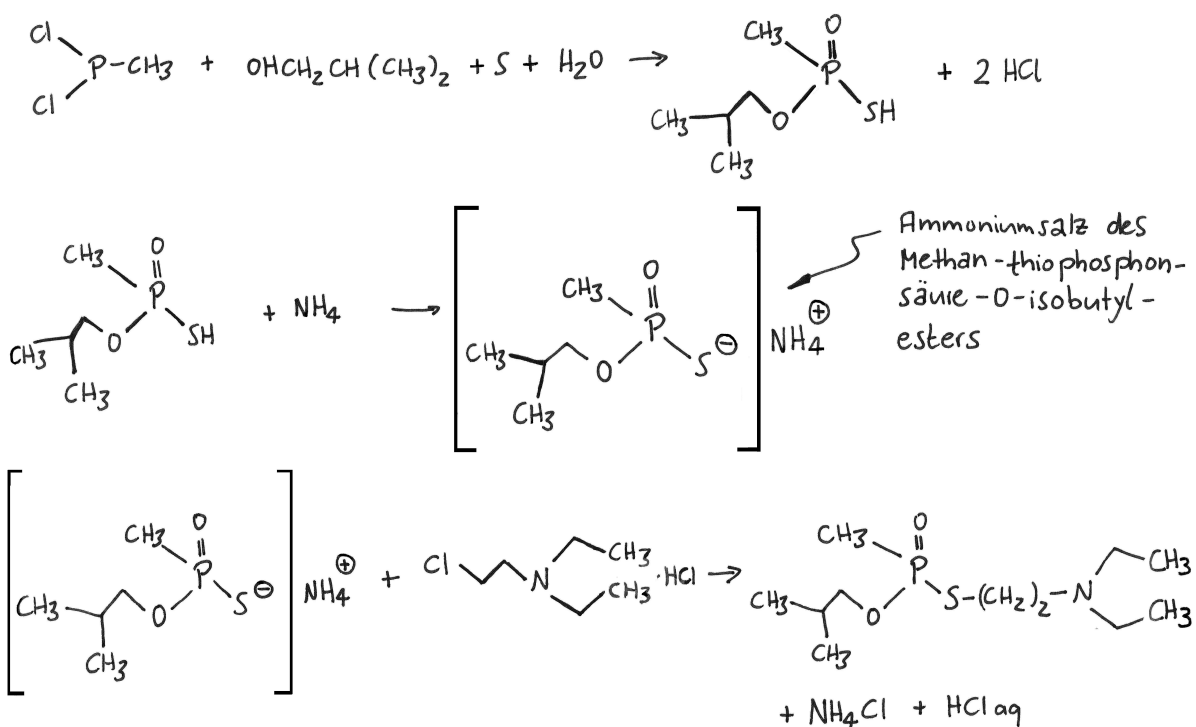
++VORSICHT++

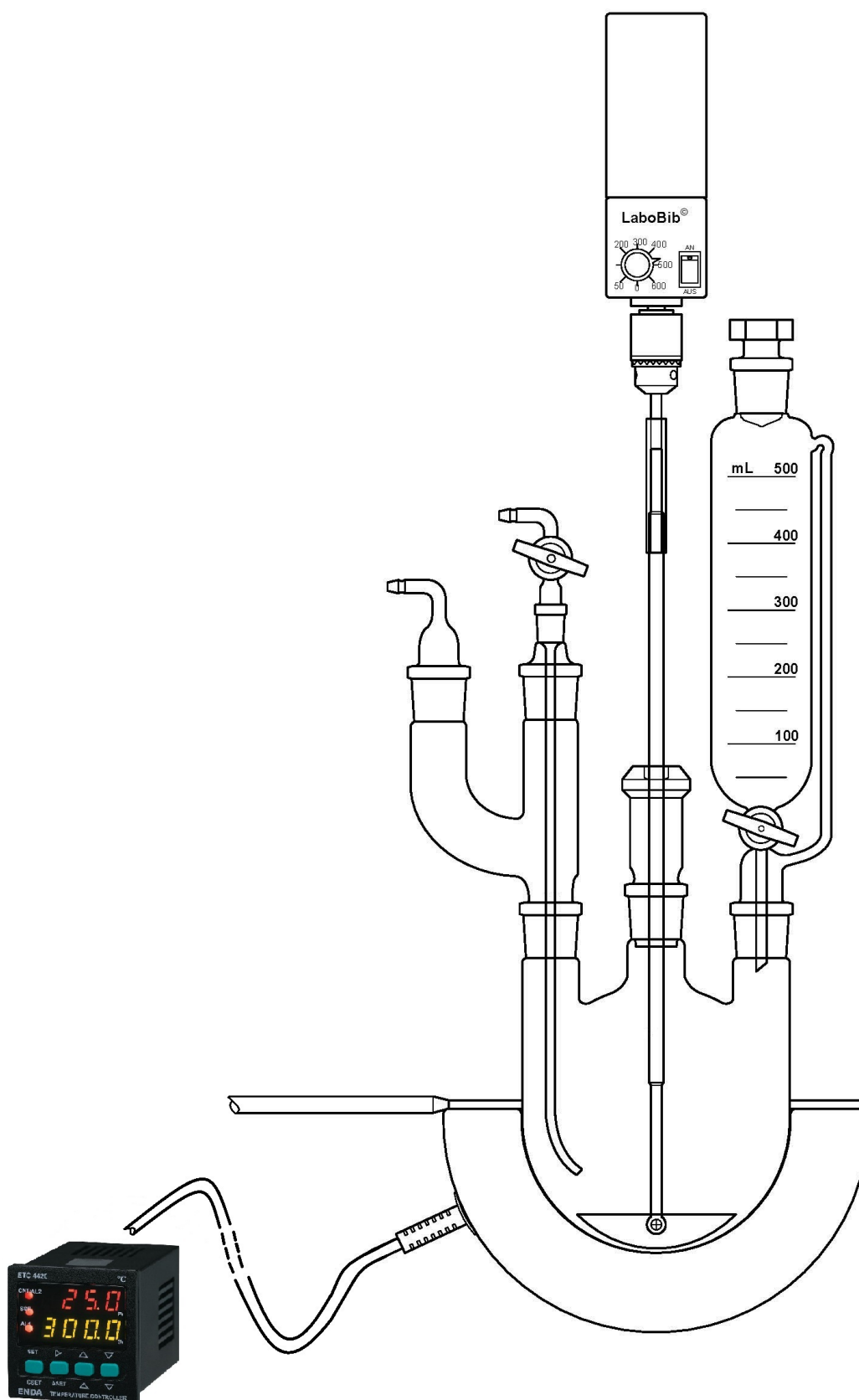
VR ist hochgiftig. Jeglichen Kontakt mit der Substanz verhindern. Kleinste Mengen wirken tödlich. Atemmaske, Handschuhe und Schutzkleidung tragen. Unter einem Abzug arbeiten. Die Durchführung darf nur in einem speziellen Sicherheitsbereich erfolgen.

In einem mit einem Tropftrichter, Gaseinleitung, Rührwerk, Heizhaube sowie Temperaturregler versehenen 3 l Rundhalskolben (siehe Abbildung unten) werden unter Stickstoffatmosphäre 584,6 g (5 Mol) Methyl-phosphonigsäure-dichlorid (Methyl-dichlor-phosphin) ($\text{CH}_3\text{Cl}_2\text{P}$) unter Rühren innerhalb einer halben Stunde zu 1111,8 g (15 Mol) frischem Isobutylalkohol (2-Methyl-1-propanol, $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$) zugetropft. Die Temperatur wird währenddessen auf 25°C gehalten. Nach erfolgter Zugabe des Methylphosphonigsäuredichlorids lässt man die Reaktionslösung noch eine weitere Stunde bei einer Temperatur von 25°C stehen. Es wird weiter mit Stickstoff gespült und 160,33 g (5 Mol) orthorhombisches Schwefelpulver und 1500 ml Benzol (C_6H_6) hinzu gegeben. Nach erfolgter Zugabe wird Ammoniak (NH_3) unter kräftigem Rühren zügig in das Reaktionsgemisch eingeleitet, wobei die Temperatur durch Kühlung auf 20 bis 30°C gehalten wird. Nach etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden ist die exotherme Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf 50 bis 60°C erwärmt, um überschüssigen Ammoniak auszutreiben, anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktionsmischung wird nach Zugabe von 1500 ml Wasser (≈ 83 Mol) kräftig gerührt. Die gebildete wässrige Phase wird abgetrennt, mit 500 ml Benzol gewaschen und, falls erforderlich, mit wenigen Tropfen konzentrierter Salzsäure (HCl_{aq}) neutralisiert. Es wird eine stabile Lösung des Ammoniumsalzes des Methan-thiophosphonsäure-O-isobutylesters erhalten. Ein Teil der Lösung (1 Mol in 650 ml) wird mit 163,5 g (95% von 1 Mol) kristallinem 2-Diäthylaminoäthylchlorid Hydrochlorid ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$) vermischt. Man erhöht die Temperatur auf 80°C und hält diese 10 Minuten lang. Dabei muss gelegentlich gerührt werden. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und extrahiert die Reaktionsmischung zweimal mit 250 ml Benzol. Die so erhaltene wässrige Phase wird mit 106 g (1 Mol) Natriumkarbonat (Na_2CO_3) in 250 ml Wasser gewaschen, um den Ester aus seiner sauren, wässrigen Lösung des Hydrochlorids zu erhalten. Der freigesetzte Methan-thiophosphonsäure-O-isobutyl-S-(2-diäthylamino-äthyl)-ester wird zuerst mit 750 ml und anschließend nochmals mit 300 ml Benzol aus der wässrigen Phase extrahiert. Das Lösungsmittel Benzol wird unter vermindertem Druck abdestilliert (etwa 30 mmHg bzw. 40 mbar) und der farblose Rückstand bei 23°C (d.h. Raumtemperatur) und 0,1 mmHg bzw. 0,13 mbar im Vakuum eine halbe Stunde

lang destilliert und von niedrig siedenden Bestandteilen befreit. Es werden etwa 80% der theoretischen Ausbeute des Methan-thiophosphonsäure-O-isobutyl-S-(2-diäthylamino-äthyl)-esters (O-Isobutyl-S-(2-diäthylamino-äthyl)methylthiolphosphat) erhalten.

Reaktionsschemata





Vorstufen

Methyl-phosphonigsäure-dichlorid

Zu 370 g Aluminium-(III)-chlorid (AlCl_3) und 191 g Phosphor-(III)-chlorid (PCl_3), die sich in einem mit Tieftemperaturrückflusskühler versehenen Reaktionsgefäß befinden, werden 70 g gekühltes Methylchlorid (CH_3Cl) getropft, wobei sich die flüssige Komplexverbindung $[\text{CH}_3\text{-PCl}_3]^+ \cdot [\text{Al}_2\text{Cl}_7]^-$ bildet. Nach Zugabe von 25 g Aluminiumspänen wird die Mischung etwa auf 100°C erwärmt und die Heizung entfernt. Die Reaktionstemperatur steigt langsam bis 180°C . Falls erforderlich, wird mit Luft gekühlt. Nachdem das gesamte Aluminium verbraucht ist, wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach der Zugabe von 325 g Natriumchlorid (NaCl) (1,5 Mol NaCl je Mol AlCl_3) wird das entstandene Methylphosphonigsäure-dichlorid (CH_3PCl_2) im Vakuum abdestilliert. Die Ausbeute an flüssigem CH_3PCl_2 vom Kp. = $81,5^\circ\text{C}$ beträgt 141 g (87% der Theorie).

2-Diäthylaminoäthylchlorid Hydrochlorid

In einem beheizbaren 3 l Rundhalskolben mit einem Normschliff-Thermometer und Rühreinrichtung lässt man zu einer Mischung von 250 ml frischem Toluol ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$) und 143,4 g 1-Brom-2-chlor-ethan ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, Ethylenbromchlorid) bei 35 bis 40°C 80,5 g reines Diäthylamin (flüssig) ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$) zufließen. Anschließend werden 2,3 g Benzyltrimethylammoniumbromid ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{Br})(\text{CH}_3)_3$) und innerhalb einer Stunde bei 35 bis 40°C 84 g 50%ige Natronlauge (NaOH_{aq}) zugegeben. Während des ganzen Vorganges muss kräftig gerührt werden. Nach einstündigem Erwärmen auf 45 bis 50°C wird soviel Wasser zugegeben, dass der gebildete Kristallbrei gerade in Lösung geht. Die wässrige, untere Phase wird abgetrennt und das Reaktionsgemisch (die Toluolschicht) nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen. Danach lässt man zur organischen Phase 50 Teile destilliertes Wasser und 90 Teile konzentrierte Salzsäure (36 %ig) langsam zufließen, bis ein pH-Wert von 4,5 bis 5,0 erreicht ist. Nach dem Absitzen wird die untere, wässrige, Phase abgetrennt. Es wird eine wasserhelle, klare, ölige Flüssigkeit erhalten, die etwa 60% 2-Diäthylaminoäthylchlorid Hydrochlorid entsprechend 86-90% der Theorie gelöst enthält. Die wässrige Lösung ist längere Zeit ohne Zersetzung haltbar. Die Lösung kann anschließend im Vakuum bis zur Trockne eingedampft werden, wobei das 2-Diäthylaminoäthylchlorid Hydrochlorid als farbloses bis leicht gelbliches, hygroskopisches Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 208 bis 212°C erhalten wird. Der Siedepunkt beträgt 255°C .