

KFK-110

# KERNFORSCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE

Juli 1962

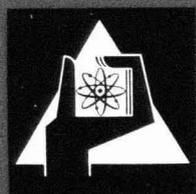
KFK 110

Institut für Radiochemie

Die Darstellung von im Esteramidring mit  $^{14}\text{C}$  und  $^{32}\text{P}$   
markiertem [Bis-( $\beta$ -chlor-äthyl)-amido]-phosphorsäure-  
N, O-trimethylen-esteramid (Endoxan®)

Karl Heinz Schweer

**KERNREAKTOR**  
Bau- und Betriebs-Gesellschaft m. b. H.  
Verwaltung der Zentrallbücherei



KERNREAKTOR  
BAU- UND BETRIEBS-GESELLSCHAFT M. B. H.  
KARLSRUHE

SONDERDRUCKE AUS  
CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

---

KARL HEINZ SCHWEER

Die Darstellung von im Esteramidring mit  $^{14}\text{C}$  und  $^{32}\text{P}$  markiertem  
[Bis-( $\beta$ -chlor-äthyl)-amido]-phosphorsäure-*N.O*-trimethylen-  
esteramid (Endoxan<sup>®</sup>)

Aus dem Institut für Radiochemie, Kernforschungszentrum Karlsruhe

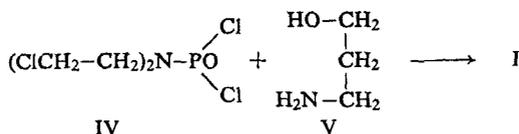
Chem. Ber. 95. Jahrg. 1962

Nr. 7, Seiten 1799–1804

**KERNREAKTOR**  
Bau- und Betriebs-Gesellschaft m. b. H.  
Verwaltung der Zentralbücherei

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.





Zur Darstellung eines in der cyclischen Phosphamidester-Gruppe markierten Endoxans (2-[Bis-( $\beta$ -chlor-äthyl)-amido]-1.3.2-oxazaphosphoridin-*P*-oxyd-[6- $^{14}\text{C}$ ]) (I) mußte 3-Amino-propanol-(1)-[1- $^{14}\text{C}$ ] (V) synthetisiert werden, das wir durch Reduktion von Cyanessigsäure-[1- $^{14}\text{C}$ ]-äthylester erhielten.

Den Cyanessigsäure-[1- $^{14}\text{C}$ ]-äthylester synthetisierten wir analog einer von J. K. H. INGLIS<sup>3)</sup> beschriebenen und von H. G. MANDEL und E. A. BROWN<sup>4)</sup> abgewandelten Methode aus Bromessigsäure-[1- $^{14}\text{C}$ ]<sup>5)</sup> in einer chemischen Ausbeute von 87 bis 98%. Die Aktivitätsausbeuten lagen in dieser Stufe erheblich niedriger als die chemischen; z. Zt. werden Versuche durchgeführt, um diese Erscheinung zu klären.

Obwohl bisher sehr viele Arbeiten über Hydrierungen mit  $\text{LiAlH}_4$  veröffentlicht wurden, ist bisher wenig über die Darstellung von Aminoalkoholen durch Hydrierung der entsprechenden Ausgangsprodukte mit  $\text{LiAlH}_4$  bekannt. KARRER<sup>6)</sup> verwendet es zum ersten Mal zur Darstellung von Aminoalkoholen. Er hydrierte  $\alpha$ -Amino-carbonsäureester bei Raumtemperatur und erhielt in glatter Reaktionsfolge die entsprechenden Aminoalkohole in über 50-proz. Ausbeute.

Die Hydrierung von Cyancarbonsäureestern bzw. ihrer Derivate mit  $\text{LiAlH}_4$  führte zuerst A. DORNOW<sup>7)</sup> aus. Er hydrierte aus Cyanessigsäureester und Aldehyden erhaltene Kondensationsprodukte mit einer  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung im Molekül bei 0° zu den entsprechenden gesättigten Aminoalkoholen (z. B. 3-Amino-2-benzyl-propanol-(1) (VII) aus  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylester (VI)).



Die in den meisten Fällen sehr geringen Ausbeuten führte DORNOW zunächst auf Adsorption der entstandenen Aminoalkohole an Aluminiumhydroxyd zurück. Aufgrund der Erkenntnisse bei der Hydrierung substituierter Cyanessigsäure-äthylester in einer späteren Arbeit<sup>8)</sup> führt DORNOW die niedrigen Ausbeuten auf die in den Ausgangssubstanzen vorhandene Doppelbindung, die in Konjugation zu zwei funktionellen Gruppen steht, zurück. Diese Konfiguration scheint Veranlassung zu Nebenreaktionen zu geben, denn bei der Hydrierung des Benzyl-cyanessigsäure-äthylesters (VIII) zu 3-Amino-2-benzyl-propanol-(1) (VII) lagen die Ausbeuten über 50%. In

<sup>3)</sup> Org. Synthesis, Coll. Vol. I, S. 254, John Wiley, New York 1941.

<sup>4)</sup> Dep. of Pharmacology, The George Washington Univ. School of Medicine, Washington; s. a. Org. Synthesis with Isotopes, Part I, S. 441, Interscience Publishers, New York 1958.

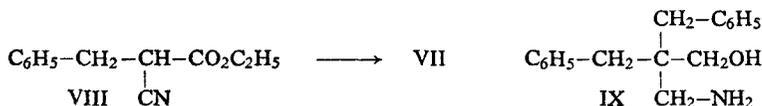
<sup>5)</sup> L. GIDEZ und M. L. KARNOWSKY, J. Amer. chem. Soc. 74, 2413 [1952]; S. NATELSON und S. GOTTFRIED, ebenda 61, 970 [1939]; G. A. ROPP, ebenda 72, 4459 [1950].

<sup>6)</sup> P. KARRER, P. PORTMANN und M. GUTER, Helv. chim. Acta 31, 1617 [1948]; P. KARRER und P. PORTMANN, ebenda 31, 2088 [1948].

<sup>7)</sup> A. DORNOW, G. MESSWARB und H. H. FREY, Chem. Ber. 83, 445 [1950].

<sup>8)</sup> A. DORNOW und K. J. FUST, Chem. Ber. 87, 985 [1954].

diesem Falle wird die Hydrierung nach DORNOW jedoch durch das aktivierte Wasserstoffatom an der substituierten Methylengruppe, die mit  $\text{LiAlH}_4$  eine Komplexverbindung bilden kann, erschwert. Nach Ersatz dieses Wasserstoffatoms durch eine zweite Benzylgruppe wurde der entsprechende Aminoalkohol IX in über 70-proz. Ausbeute erhalten.



Eine weitere Begründung der niedrigen Ausbeute an Aminoalkohol in seiner ersten Arbeit sah DORNOW darin, daß die Estergruppe bereits bei etwa  $0^\circ$ , die Nitrilgruppe aber erst bei höheren Temperaturen hydriert wird, und daß bei höheren Temperaturen die Estergruppe vor allem bei einem großen Überschuß an  $\text{LiAlH}_4$  in die Methylgruppe übergehen kann.

Die besten Ausbeuten erhielt DORNOW, wenn das Molverhältnis der zu hydrierenden Substanz zum  $\text{LiAlH}_4$  etwa 1 : 1 betrug, was den Angaben von R. F. NYSTROM und W. G. BROWN entspricht, wonach man je ein halbes Mol  $\text{LiAlH}_4$  für je ein Mol Ester<sup>9)</sup> und je ein Mol Nitril<sup>10)</sup> benötigt.

Aufgrund der Ergebnisse von DORNOW begannen wir die Hydrierung des Cyanessigsäure-äthylesters-[1- $^{14}\text{C}$ ] im Gegensatz zu seinen Versuchsbedingungen bei Raumtemperatur und erhitzen das Reaktionsgemisch anschließend nur  $\frac{1}{2}$  Stde. zum Sieden. Da dieser Ester zwei aktivierte Wasserstoffatome besitzt, die  $\text{LiAlH}_4$  binden könnten, erhöhten wir außerdem die Menge des angewendeten  $\text{LiAlH}_4$  und erhielten bei einem Molverhältnis von ca. 1 : 4 die besten chemischen Ausbeuten an 3-Amino-propanol-(1)-[1- $^{14}\text{C}$ ] in einer Höhe von 50–55%; die Aktivitätsausbeuten lagen im gleichen Bereich.

Die Umsetzung des 3-Amino-propanols-(1)-[1- $^{14}\text{C}$ ] (V) mit *N.N*-Bis-[ $\beta$ -chlor-äthyl]-phosphamid-dichlorid (IV) zum Endoxan führten wir in Anlehnung an die Bedingungen von ARNOLD und BOURSEAUX<sup>2)</sup> durch. Um eine möglichst weitgehende Umsetzung des Aminoalkohols zu erzielen, wandten wir äquimolare Mengen von IV und V an. Bei der Aufarbeitung des aus markiertem V erhaltenen Reaktionsgemisches nach ARNOLD und BOURSEAUX erwies es sich als sehr schwierig, das Endoxan kristallin zu erhalten. Das im Versuchsteil geschilderte Aufarbeitungsverfahren führte schließlich zu einer Ausbeute an I von 52% (Aktivitätsausbeute 46%).

Eine derartige erschwerte Kristallisationsfähigkeit beobachteten wir auch bei anderen Substanzen von hoher spezifischer Aktivität, die mit Isotopen markiert worden waren, welche eine schwache  $\beta$ -Strahlung emittieren. In der Literatur fanden wir keine Erklärung dieser Erscheinung.

#### B. MARKIERUNG MIT $^{32}\text{P}$

Zur Darstellung von *N.N*-Bis-[ $\beta$ -chlor-äthyl]-phosphamid-dichlorid-[ $^{32}\text{P}$ ] (IV) nach O. M. FRIEDMAN und A. M. SELIGMAN<sup>11)</sup> benötigten wir  $^{32}\text{POCl}_3$  mit möglichst hoher radiochemischer Ausbeute. Eine Reihe von Methoden sind dafür beschrieben worden.

<sup>9)</sup> J. Amer. chem. Soc. 69, 1197 [1947].

<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 [1948].

<sup>11)</sup> J. Amer. chem. Soc. 76, 657 [1954].

J. L. KALINSKY und A. WEINSTEIN<sup>12)</sup> setzen  $H_3^{32}PO_4$  und  $PCl_5$  in Gegenwart von Wasser bei tiefen Temperaturen zu  $^{32}POCl_3$  um. Bei zahlreichen Nacharbeitungsversuchen erhielten wir zwar die von den Verfassern angegebenen chemischen Ausbeuten an  $POCl_3$  von 96%; jedoch konnten wir die von ihnen genannten radiochemischen Ausbeuten von 96% nicht annähernd erreichen. Die durchschnittliche, radiochemische Ausbeute lag bei unseren Versuchen bei 30%.

Andere beschriebene Methoden zur Darstellung von  $^{32}POCl_3$  führen zu ähnlich schlechten radiochemischen Ausbeuten<sup>13)</sup> oder erfordern einen großen apparativen Aufwand<sup>14)</sup>. J. H. MURRAY und J. W. T. SPINKS<sup>15)</sup> setzen  $Ag_3^{32}PO_4$  mit  $PCl_5$  im geschlossenen Rohr bei  $130^\circ$  um, machen jedoch keine Angaben über die Aktivitätsausbeuten. Wir erhielten nach dieser Methode radiochemische Ausbeuten von 60–70% (chemische Ausbeute 80%). Zur Erreichung hoher Ausbeuten sind folgende Faktoren wichtig: Hohe Reinheit des  $Ag_3^{32}PO_4$ , das sich nach W. H. BALDWIN und C. E. HIGGINS<sup>16)</sup> darstellen läßt, und eine möglichst feine Verteilung des  $Ag_3^{32}PO_4/PCl_5$ -Gemisches in der Ampulle.  $Ag_3^{32}PO_4$  und  $PCl_5$  werden in der auf ca.  $-50^\circ$  abgekühlten und evakuierten Ampulle gemischt, die Ampulle sofort zugeschmolzen und 10 Min. auf  $130^\circ$  erhitzt.

Zur Darstellung von IV aus Bis-[ $\beta$ -chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid<sup>17)</sup> und  $POCl_3$  benutzten FRIEDMAN und SELIGMAN<sup>11)</sup> einen fünffachen Überschuß an  $POCl_3$ . Da diese Darstellung zu einem erheblichen Verlust an Aktivität führt, versuchten wir, den Überschuß an  $POCl_3$  soweit wie möglich zu verringern. Setzt man die Komponenten in äquimolarem Verhältnis um, so sinken die Ausbeuten an IV auf 20%. Bei Verwendung eines 2,3fachen Überschusses an  $POCl_3$  konnten wir jedoch bereits eine 80-proz. Ausbeute erreichen. Versuche, die freie Base Bis-[ $\beta$ -chlor-äthyl]-amin in Äther mit  $POCl_3$  umzusetzen, führten wieder zum Bis-[ $\beta$ -chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid.

Ein anderes Verfahren<sup>18)</sup> zur Darstellung von IV, bei dem die Komponenten bei  $0^\circ$  in Gegenwart von Pyridin umgesetzt werden, war für unsere Zwecke nicht geeignet, da man zur Erreichung hoher Ausbeuten das Gemisch längere Zeit mit der Hand gut verrühren muß. Infolge der Flüchtigkeit und der hohen spezif. Aktivität des verwendeten  $^{32}POCl_3$  ist diese Methode mit Gefahren verbunden, die bei dem von uns verbesserten Verfahren von FRIEDMAN und SELIGMAN, das sich in einer geschlossenen Apparatur durchführen läßt, zu vermeiden sind.

<sup>12)</sup> J. Amer. chem. Soc. **76**, 5882 [1954].

<sup>13)</sup> B. AXELROD, J. biol. Chemistry **176**, 295 [1948].

<sup>14)</sup> J. E. GARDINES und B. A. KILBY, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1769.

<sup>15)</sup> Canad. J. Chem. **30**, 497 [1952].

<sup>16)</sup> J. Amer. chem. Soc. **74**, 2431 [1952].

<sup>17)</sup> F. G. MANN, J. chem. Soc. [London] **1934**, 461.

<sup>18)</sup> H. BRINTZINGER, K. PFANNSTIEL und H. KODDEBUSCH, Chem. Ber. **82**, 399 [1949].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

## A.

1. *Natriumacetat-[1- $^{14}\text{C}$ ]*: Das Natriumacetat wurde nach bekannten Methoden<sup>19)</sup> in einer chemischen und radiochemischen Ausbeute von 94.5% mit einer spezif. Aktivität von 120  $\mu\text{C}/\text{mg} \cong 9.84 \text{ mC}/\text{mMol}$  synthetisiert.

2. *Bromessigsäure-[1- $^{14}\text{C}$ ]*: Zur Darstellung der Bromessigsäure-[1- $^{14}\text{C}$ ] wurden 382 mg ( $\cong 4.65 \text{ mMol}$ ) *Natriumacetat-[1- $^{14}\text{C}$ ]* in einer Vakuumapparatur<sup>20)</sup> mit trockenem Chlorwasserstoff zerlegt. Die aktive Essigsäure wurde mit 1.5 ccm inaktiver Essigsäure verdünnt und in Gegenwart von 2 Tropfen Acetanhydrid und 2 Tropfen Pyridin mit 1.8 ccm ( $\cong 28.2 \text{ mMol}$ ) trockenem Brom in *Bromessigsäure-[1- $^{14}\text{C}$ ]* übergeführt. Die chemische Ausbeute betrug 4.01 g (93%, bez. auf einges. Essigsäure) mit einer spezif. Aktivität von 10.93  $\mu\text{C}/\text{mg} \cong 1.52 \text{ mC}/\text{mMol}$  (93.5% Aktivitätsausb.).

3. *Cyanessigsäure-äthylester-[1- $^{14}\text{C}$ ]*: Aus 4.0 g (28.8 mMol) *Bromessigsäure-[1- $^{14}\text{C}$ ]* erhielten wir 3.05 g *Cyanessigsäure-äthylester-[1- $^{14}\text{C}$ ]* (94%, bez. auf Bromessigsäure) (Sdp.<sub>20</sub> 100–104°) mit einer spezif. Aktivität von 10.79  $\mu\text{C}/\text{mg} \cong 1.22 \text{ mC}/\text{mMol}$  (76.3% Aktivitätsausb.).

4. *3-Amino-propanol-(1)-[1- $^{14}\text{C}$ ]* (V): 4.55 g (120 mMol)  $\text{LiAlH}_4$  wurden in 170 ccm absol. Äther 20 Min. zum Sieden erhitzt und dann die Suspension abgekühlt. Bei Raumtemperatur wurden 3.046 g (27 mMol) *Cyanessigsäure-äthylester-[1- $^{14}\text{C}$ ]* in 130 ccm absol. Äther innerhalb einer Stde. unter starkem Rühren zugetropft. Nach Beendigung der Esterzugabe wurde  $\frac{1}{2}$  Stde. bei Raumtemperatur gerührt, eine weitere  $\frac{1}{2}$  Stde. zum Sieden erhitzt und nach Abkühlung das Reaktionsgemisch mit 15 ccm Wasser unter guter Kühlung versetzt. Der feste Rückstand wurde abgesaugt und 48 Stdn. im Soxhlet mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde der Äther abgedampft und das *3-Amino-propanol-(1)-[1- $^{14}\text{C}$ ]* i. Vak. destilliert (Sdp.<sub>20</sub> 112–113°). Chemische Ausb. 1.109 g (54.7%, bez. auf einges. Ester); spezif. Aktivität: 16.2  $\mu\text{C}/\text{mg} \cong 1.215 \text{ mC}/\text{mMol}$  (54.5% Aktivitätsausb.).

5. *2-[Bis-( $\beta$ -chlor-äthyl)-amido]-1.3.2-oxazaphosphoridin-P-oxyd-[6- $^{14}\text{C}$ ]* (Endoxan) (I): 1.101 g (14.7 mMol) *3-Amino-propanol-(1)* wurden zu 1.098 g (14.6 mMol) *3-Amino-propanol-(1)-[1- $^{14}\text{C}$ ]* gegeben und zusammen mit 8 ccm Triäthylamin in 15 ccm Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wurde bei 20–25° langsam unter Rühren in eine Lösung von 7.6 g (29.3 mMol) IV in 14 ccm Methylenchlorid eingetropfelt. Nach 2stdg. Rühren wurde das Gemisch 12 Stdn. im Kühlschrank gekühlt und dann das ausgefallene Triäthylamin-hydrochlorid abgesaugt.

Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit ca. 350 ccm absol. Äther aufgenommen, der in Äther unlösliche Anteil abgesaugt und dann der Äther i. Vak. abgedampft. Nach Zugabe einiger Tropfen Wasser kristallisierte das Endoxan (Schmp. 48–50°) aus. Chemische Ausb. 4.244 g (52%, bez. auf V); spezif. Aktivität: 1.92  $\mu\text{C}/\text{mg} = 535 \mu\text{C}/\text{mMol}$  (46.9% Aktivitätsausb.).

## B.

1. *Silberphosphat-[ $^{32}\text{P}$ ]* wurde nach BALDWIN und HIGGINS<sup>16)</sup> dargestellt. Zu einer Lösung von 9.27 g (54.6 mMol) *Silbernitrat* in 50 ccm Wasser wurden 40 mC *Phosphorsäure-[ $^{32}\text{P}$ ]* in 50 ccm wäbr. Lösung und 1.78 g (18.2 mMol) (100-proz.) Phosphorsäure gegeben und der pH-Wert der Lösung mit verd. Ammoniak auf 6–7 eingestellt. Der gelbe Niederschlag wurde bei 110° getrocknet und in einer „Dry-Box“ fein pulverisiert. Ausb. 7.59 g *Silberphosphat-[ $^{32}\text{P}$ ]* (100% d. Th.).

<sup>19)</sup> „Isotopic Carbon“, John Wiley & Sons, Inc., S. 178, New York 1949.

<sup>20)</sup> R. OSTERWALD, P. T. ADAMS und B. M. TOLBERT, J. Amer. chem. Soc. 74, 2425 [1952].

2. *Phosphoroxychlorid-[ $^{32}\text{P}$ ]*: Die erhaltenen 7.59 g Silberphosphat-[ $^{32}\text{P}$ ] wurden in 4 Ansätzen zu  $^{32}\text{POCl}_3$  umgesetzt, so daß pro Umsetzung ca. 10 mC eingesetzt wurden.

In eine Ampulle (Länge 12 cm,  $\varnothing$  2 cm) aus dickwandigem Glas mit einem 0.5 cm weiten und 10 cm langen Füllrohr wurden 2.82 g (13.5 mMol) fein pulverisiertes  $\text{PCl}_5$  gegeben. In einen schwenkbaren, an das Füllrohr angeschmolzenen Seitenarm, den man beim Zuschmelzen der Ampulle abtrennte, wurden 1.89 g (4.5 mMol) Silberphosphat-[ $^{32}\text{P}$ ] gefüllt. Die Ampulle wurde in Aceton/Trockeneis auf etwa  $-50^\circ$  abgekühlt, evakuiert (1 Torr) und mit Hilfe eines im Füllrohr eingeschmolzenen Hahns verschlossen. Durch Schwenken des Seitenarms wurde das  $\text{Ag}_3^{32}\text{PO}_4$  zum  $\text{PCl}_5$  zugegeben und die evakuierte Ampulle sofort zugeschmolzen. Um eine hohe Ausbeute an  $^{32}\text{POCl}_3$  zu erreichen, wurde das  $\text{Ag}_3^{32}\text{PO}_4/\text{PCl}_5$ -Gemisch in der Ampulle in möglichst dünner Schicht verteilt und die Ampulle 10 Min. in waagerechter Lage in einem Ölbad von  $130^\circ$  erhitzt. Nach dem Abkühlen gab man sie in einen auf  $-15^\circ$  abgekühlten Destillationskolben, brach nach einigen Minuten die Spitze der Ampulle ab, verschloß die Destillationsapparatur sofort und destillierte  $^{32}\text{POCl}_3$  in eine mit flüssiger Luft gekühlte, durch Hähne verschließbare Vorlage (bei 1 Torr). Während der Destillation wurde das Kältebad entfernt. Ausb. 2.22 g  $^{32}\text{POCl}_3$  (80%, bez. auf  $\text{Ag}_3^{32}\text{PO}_4$ ). Das aus den drei weiteren Ansätzen gewonnene  $^{32}\text{POCl}_3$  wurde in die gleiche Vorlage destilliert. Gesamtausb. 8.91 g (80%). Die in Vorversuchen ermittelte Aktivitätsausb. betrug 60–70% (bez. auf  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ ).

3. *N,N-Bis-[\beta-chlor-äthyl]-phosphamid-dichlorid-[ $^{32}\text{P}$ ] (IV)*: 4.51 g (25.2 mMol) *Bis-[\beta-chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid* wurden in einem 50-ccm-Kolben, auf den ein Rückflußkühler mit doppelter Kühlfläche aufgesetzt war, mit 8.91 g (58.1 mMol, 2.3facher Überschuß)  $^{32}\text{POCl}_3$  gemischt und unter Rühren (Magnetrührer) 24 Stdn. auf  $110^\circ$  erhitzt. Das überschüss.  $^{32}\text{POCl}_3$  wurde bei 1 Torr in eine mit flüssiger Luft gekühlte Vorlage destilliert, wobei 4.82 g (54% des einges.  $\text{POCl}_3$ ) wiedergewonnen wurden. Der dunkelgefärbte Rückstand wurde in 18 ccm wasserfreiem Aceton gelöst und die Lösung in 400 ccm Eiswasser eingerührt. Der ausgefallene, weiße Niederschlag wurde abgesaugt, mit eiskaltem Wasser gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Nach Umkristallisieren aus wasserfreiem Äther, wurden 5.29 g IV (81%, bez. auf Bis-[\beta-chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid) in farblosen Kristallen vom Schmp.  $54-55^\circ$  erhalten.

4. *2-[Bis-(\beta-chlor-äthyl)-amido]-1.3.2-oxazaphosphoridin-P-oxyd-[ $^{32}\text{P}$ ] (Endoxan) (I)*: 5.29 g (20.4 mMol) IV wurden in einem 50-ccm-Dreihalskolben in 12 ccm wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und in einem Eisbad auf  $0^\circ$  abgekühlt. Unter magnet. Rühren wurde sehr langsam eine Lösung von 1.53 g (20.4 mMol) 3-Amino-propanol-(1) und 4.13 g (40.8 mMol) Triäthylamin in 10 ccm Methylenchlorid zugetropft und anschließend 2 Stdn. bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt, vom ausgefallenen Triäthylamin-hydrochlorid abgesaugt und das Methylenchlorid i. Wasserstrahlvak. abdestilliert. Der feste Rückstand wurde mit 10 ccm eiskaltem Wasser versetzt, über Nacht im Kühlschrank gekühlt, das ausgefallene Endoxan abgenutscht, mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser erhaltene reine Produkt schmolz bei  $47-48^\circ$ . Ausb. 2.56 g (48%, bez. auf IV bzw. 13.5%, bez. auf Phosphorsäure) mit einer spezif. Aktivität von 1.15 mC/g  $\cong$  300 mC/Mol. Hieraus ergibt sich, unter Berücksichtigung des Abfalls während der Darstellungsdauer (12 Tage), eine Aktivitätsausbeute von 7.35%, bez. auf die einges.  $\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$ .