

119. Arbeiten über Phosphorsäure- und Thiophosphorsäure- ester mit einem heterocyclischen Substituenten

2. Mitteilung¹⁾

Eine verbesserte Methode zur Herstellung von 1,3,4-Oxadiazol-2(3*H*)- onen und von Thio- und Dithiophosphorsäure-O, O-dialkyl-S- [(1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on-3-yl)-methyl]-estern

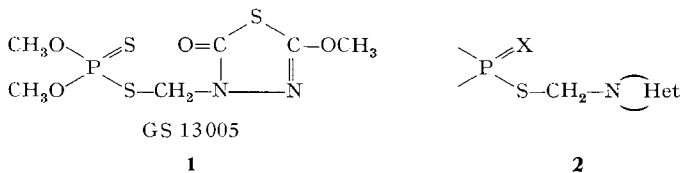
von **K. Rüfenacht**

Forschung Agrarchemikalien, R-1093.4.53, CIBA-GEIGY AG., CH-4002 Basel

(16. XI. 71)

Summary. Some 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ones with aliphatic substituents in 5-position are prepared in good yields and converted *via* the 3-hydroxymethyl derivatives to the corresponding 3-chloromethyl derivatives which are suitable starting materials for the preparation of insecticidal O, O-dialkyl-S-[(5-subst.-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one-3-yl)-methyl]-thiophosphates and dithiophosphates.

Vor einiger Zeit ist über die Chemie des Dithiophosphorsäure-O, O-dimethyl-S-[(5-methoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on-3-yl)-methyl]-esters²⁾ (**1**) GS 13005³⁾ berichtet worden [1]. Diese Verbindung ist aus Arbeiten hervorgegangen, die sich allgemein mit Thiophosphorverbindungen des Typs **2** (X = O, S) befassen. Deren charakteristisches Strukturmerkmal ist der heterocyclische Ring $\text{--N} \begin{array}{c} \curvearrowright \\ \text{Het} \end{array}$, der mit einem Stickstoffatom über eine Methylenbrücke an das Schwefelatom einer Thiophosphorverbindung $\text{--S--P(X)} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ gebunden ist.



Nun sind neben zahlreichen Seitenkettenhomologen von GS 13005 speziell auch eine Reihe von Oxa-Analogen, also entsprechende Derivate von 1,3,4-Oxadiazol-2(3*H*)-onen **3** hergestellt worden [2].

In diesem Zusammenhang musste eine ergiebige Synthese solcher 1,3,4-Oxadiazol-2(3*H*)-one gesucht werden. *Dornow & Bruncken* erhalten den Oxadiazol-Ring durch Einwirkung von Phosgen auf Acylhydrazide (**4**) in wässriger Lösung [3]. Aber durch den entstehenden Chlorwasserstoff werden besonders aliphatische Hydra-

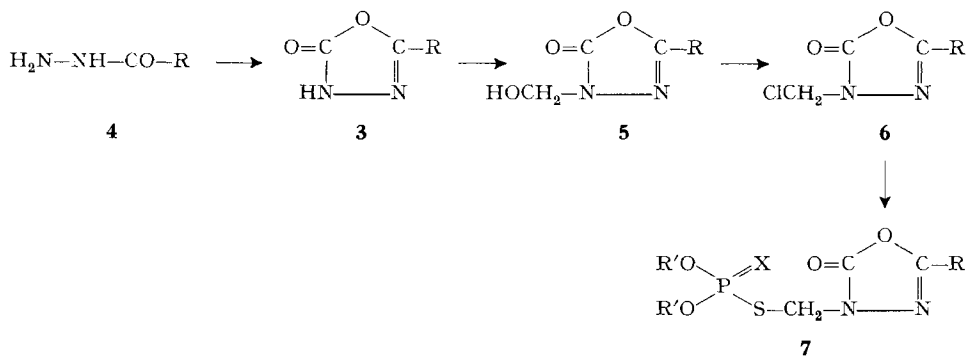
¹⁾ Als 1. Mitteilung dieser Reihe ist [1] zu betrachten.

²⁾ Die Nomenklatur ist hier, entgegen [1], den IUPAC-Regeln angepasst.

³⁾ Wirkstoff eines Insektizids der CIBA-GEIGY AG., Basel, mit den Handelsbezeichnungen SUPRACID® und ULTRACID® CIBA-GEIGY.

zide teilweise gespalten. Die Ausbeuten sind schlecht (25–60%), und die Aufarbeitung wird durch auskristallisierendes Hydrazindihydrochlorid erschwert.

Ohne Aufarbeitungsschwierigkeiten und in wesentlich besseren Ausbeuten (59 bis 83%) werden nun solche 1,3,4-Oxadiazol-2(3*H*)-one erhalten, wenn man die Phosgenierung in soda-alkalischer Lösung vornimmt (in Gegenwart von suspendiertem Calciumcarbonat sind die Ausbeuten wieder etwas geringer). Das Phosgen wird dabei nicht verseift. Um die Schaumbildung von entstehendem Kohlendioxid mit suspendierten Sodapartikeln zu vermeiden, setzt man mit Vorteil die Sodamenge in zwei Anteilen zu.



Die früher am Beispiel des 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-ons beschriebene Überführung in die 3-Hydroxymethyl-Verbindung durch Umsetzung mit wässrigem Formaldehyd [1] ist hier wegen der guten Wasserlöslichkeit der Produkte nicht vorteilhaft. Zweckmäßiger arbeitet man mit Paraformaldehyd in der Schmelze des Oxadiazolons bei 90°, sofern der Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials nicht wesentlich höher liegt. Gerade beim niedersten Homologen, beim 5-unsubstituierten 1,3,4-Oxadiazol-2(3*H*)-on (Smp. 120°) muss man beim wässrigen Verfahren bleiben und das Rohprodukt durch gründliches, aber schonendes Abdampfen von Wasser und überschüssigem Formaldehyd isolieren. Das 5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on (Smp. 112°) bildet einen Grenzfall. Im Gemisch mit Paraformaldehyd erreicht man bereits wenig oberhalb 90° ein Zusammensintern und langsam fortschreitendes Schmelzen. Die Temperatur darf nicht höher gesteigert werden, da oberhalb 90° Rückwandlung in die Edukte erfolgt.

Die rohen 3-Hydroxymethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one **5** werden in ein inertes Lösungsmittel aufgenommen und mit Thionylchlorid zu den 3-Chlormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-onen **6** umgesetzt. Auch hier bildet das 5-unsubstituierte 3-Hydroxymethyl-oxadiazolon eine Ausnahme: die Umsetzung mit Thionylchlorid verläuft sehr stürmisch und muss bei Raumtemperatur gehalten werden, um weitgehende Verharzung zu vermeiden.

Die 3-Chlormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one **6** sind, wie alle N-Chlormethyl-Derivate solcher Stickstoffheterocyclen, sehr reaktionsfähig. Mit Salzen von O,O-Dialkyl-dithiophosphorsäuren reagieren sie schon bei Raumtemperatur, mit solchen von O,O-Dialkyl-thiophosphorsäuren bei leicht erhöhter Temperatur unter Bildung von Dithio- bzw. Thiophosphorsäure-O,O-dialkyl-S-[(5-subst.-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on-3-yl)-methyl]-estern **7** (X = O, S), die flüssig und in gutem Hochvakuum destillier-

bar sind. Ihre gute insektizide Wirkung ist leider stets mit einer hohen Warmblütertoxizität verbunden.

Die Mikroanalysen verdanke ich unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Dr. H. Wagner). Herrn H. Brunner danke ich für tatkräftige experimentelle Hilfe.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert.

1,1,3,4-Oxadiazol-2(3H)-one (3). – Als Beispiel die Grundsubstanz *1,3,4-Oxadiazol-2(3H)-on* (3, R = H): In eine Lösung von 600 g (10 Mol) Formohydrazid und 530 g wasserfreier Soda in 3 l Wasser leitete man unter gutem Rühren zwischen – 5 und 5° einen kräftigen Phosgenstrom ein, bis die Lösung schwach sauer reagierte. Nach Zusatz von weiteren 530 g Soda leitete man wieder Phosgen bis zur schwach sauren Reaktion ein. Nach Ausblasen des überschüssigen Phosgens mit einem Luftstrom wurde die Lösung im Perforator mit Essigester während 24 Std. ausgezogen. Die Essigesterphase dampfte man auf dem Dampfbad bis zur beginnenden Kristallisation auf ca. 2 l ein. Durch Kaltstellen und Abfiltrieren gewann man 590 g, durch Einengen der Mutterlauge auf ca. $\frac{1}{4}$ des ursprünglichen Volumens weitere 60 g, zusammen 650 g (75%), Smp. 118–120° (Lit. [3]: Smp. 120°).

Analog hergestellte 5-substituierte Derivate, s. Tab. 1.

Tabelle 1. 5-Subst.-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one 3

R in 3	Ausb. %	Smp./Sdp.	Analysen									
			Ber.				Gef.					
			C	H	N	S	C	H	N	S %		
CH ₃	83	Smp. 111–112° ^{a)}	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
C ₂ H ₅	72	Sdp. 100–101°/ 0,005 Torr ^{b)}	42,10	5,30	24,55	–	41,71	5,52	24,27	–	–	–
iso-C ₃ H ₇	67	Sdp. 107–108°/ 0,03 Torr ^{b)}	46,86	6,29	21,86	–	46,53	6,46	21,73	–	–	–
CH ₂ OCH ₃	59	Sdp. 114°/0,3 Torr ^{b)}	36,92	4,65	21,53	–	37,11	4,55	21,76	–	–	–
CH ₂ SCH ₃	77	Smp. 76–77° ^{c)}	32,86	4,13	19,17	21,94	32,61	4,08	19,16	21,67	–	–

a) Lit. [3] Smp. 112°.

b) Flüssige Verbindungen, durch Ausäthern isoliert.

c) Kristallisiert aus der Reaktionslösung aus.

2,3-Chlormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one 6⁴⁾ über die entsprechenden 3-Hydroxymethyl-Derivate 5. – 2.1. *3-Chlormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on* (6, R = H): 860 g (10 Mol) 1,3,4-Oxadiazol-2(3H)-on wurden mit 900 ml (ca. 11 Mol) einer ca. 37proz. wässrigen Formaldehydlösung $\frac{1}{2}$ Std. auf 70° erwärmt. Aus der gebildeten Lösung destillierte man im Vakuum im Rotationsverdampfer (Bad-Temp.: 50–60°) während 24 Std. überschüssigen Formaldehyd und Wasser ab. Den zurückbleibenden Sirup (1160 g) liess man in eine auf – 5° vorgekühlte Lösung von 1500 g (11,6 Mol) Thionylchlorid in 3 l wasserfreiem Benzol einfließen. Unter starkem Rühren leitete man bei Raumtemp. so lange einen trockenen Luftstrom durch die Lösung, bis die stürmische Entwicklung von SO₂ und HCl abgeklungen war. Dann destillierte man im Rotationsverdampfer (Bad-Temp.: 30°) Benzol und übrige leichtflüchtige Anteile ab und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. 760 g (56%) farbloses Öl, Sdp. 60–61°/0,25 Torr.

⁴⁾ Diese Verbindungen wurden nicht analysiert; ihre Konstitution ist durch das Herstellungsverfahren und die leichte Überführung in stabile Derivate gesicherter Struktur gegeben.

2.2. *3-Chlormethyl-5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on* (**6**, R = CH₃): Ein inniges Gemisch von 300 g (3 Mol) 5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on und 93 g (3,1 Mol) fein gepulvertem Paraformaldehyd wurde im Bad von 105° erhitzt, bis es zusammensinterte und zu schmelzen begann. Dann wurde im Bad von 90° 3 Std. gerührt. Die fast klare Schmelze nahm man in 600 ml Chloroform auf und liess diese Lösung in eine auf –10° vorgekühlte Lösung von 450 g (3,8 Mol) Thionylchlorid in 900 ml Chloroform einfließen. Hierbei stieg die Temp. auf 25–30°. Nach 1/2 Std. Rühren bei Raumtemp. und 2 Std. Rühren bei 60° wurde im Rotationsverdampfer alles Leichtflüchtige abdestilliert. Den Rückstand destillierte man im Hochvakuum. 328 g (73%) farbloses Öl, Sdp. 77°/0,3 Torr.

2.3. *Flüssige oder niedrigschmelzende 5-Subst.-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one* wurden 2 Std. bei 90° mit Paraformaldehyd gerührt und dann analog zu 2.2. mit Thionylchlorid in 3-Chlormethyl-5-subst.-1,3,4-oxadiazol-(3H)-one umgewandelt (s. Tab. 2).

Tabelle 2. *3-Chlormethyl-5-subst.-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one* **6**

R in 6	Ausbeute in %	Sdp./Torr	Aussehen
C ₂ H ₅	76	68°/0,02	farbloses Öl
iso-C ₃ H ₇	46	72°/0,01 ^a)	blassgelbes Öl
CH ₂ OCH ₃	67	90–92°/0,4	farbloses Öl
CH ₂ SCH ₃	52	117°/0,3 ^a)	blassgelbes, leicht trübes Öl

a) teilweise Zersetzung; grosser Destillationsrückstand.

3. Thiophosphorsäure-O, O-dialkyl-S-[(5-subst.-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester als Beispiele für Umsetzungen von 3-Chlormethyl-5-subst.-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onen **6 mit Thio- und Dithiophosphaten.** – 3.1. *Umsetzung mit O, O-Dimethyldithiophosphat*: Als Beispiel *Dithiophosphorsäure-O, O-dimethyl-S-[(1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester* (**7**, R = H, R' = CH₃, X = S): 1280 g (6,55 Mol) Kalium-O, O-dimethyl-dithiophosphat wurden in 2,3 l Aceton angerührt. Man tropfte 739 g (5,5 Mol) 3-Chlormethyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on zu, hielt durch leichte Kühlung die Temp. bei höchstens 40° und rührte nach Abklingen der Reaktion noch 4 Std. bei 40°. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert und der Rückstand mit 1,5 l Wasser versetzt. Die ölige Abscheidung wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abdestilliert. 1262 g (90%) blassgelbes Öl. Eine Probe lieferte bei der Molekulardestillation (110°/0,005 Torr) ein farbloses Öl.

C₈H₉N₂O₄PS₂ (256,25) Ber. N 10,81 P 12,09 S 25,03% Gef. N 11,01 P 12,24 S 25,29%

Toxizität Ratte akut *p.o.*: DL₅₀ = 10 µl/kg.

3.2. *Umsetzung mit O, O-Diäthylthiophosphat*. Als Beispiel *Thiophosphorsäure-O, O-diäthyl-S-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester* (**7**, R = CH₃, R' = C₂H₅, X = O): 210 g (1,13 Mol) Ammonium-O, O-diäthyl-thiophosphat und 150 g (1 Mol) 3-Chlormethyl-5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on wurden in 750 ml Aceton 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann destillierte man im Rotationsverdampfer das Lösungsmittel weitgehend ab, versetzte den Rückstand mit 500 ml Wasser und nahm das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Die Ätherphase wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abdestilliert. 260 g (92%) bräunliches Öl. Molekulardestillation (110°/0,001 Torr) einer Probe ergab ein blassgelbes Öl.

C₈H₁₅N₂O₅PS (282,27) Ber. N 9,93 P 10,98 S 11,36%
 Rohprodukt Gef. „ 9,64 „ 10,91 „ 11,51%
 Destillat Gef. „ 9,69 „ 10,66 „ 11,32%

Toxizität Ratte akut *p.o.*: DL₅₀ = 1 µl/kg!

Weitere Beispiele s. Tab. 3.

Tabelle 3. *Einige Thio- und Dithiophosphorsäure-O,O-dialkyl-S-[(5-subst.-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester 7^a)*

in 7			Ausb. %	Molekular- dest. Sdp.	Aussehen	Analysen					
R	R'	X				Ber.			Gef.		
						N	P	S	N	P	S %
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	S	84	110°/0,001	gelbl. Öl	8,97	9,92	21,53	9,03	9,98	20,28
iso-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	S	93	125°/0,001	farbl. Öl	7,91	8,74	18,10	8,28	8,81	17,83
CH ₂ OCH ₃	CH ₃	O	68	–	gelbes Öl	10,09	11,15	11,55	9,94	10,99	11,21
CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	S	93	145°/0,003	gelbes Öl	8,14	9,00	27,93	8,31	8,81	27,79

^a) Weitere Beispiele s. [2].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Rufenacht, *Helv.* 51, 518 (1968).
 [2] K. Rufenacht, J. R. Geigy AG., Basel, Schweizer Patent 394696 (1965).
 [3] A. Dornow & K. Bruncken, *Chem. Ber.* 82, 121 (1949).

120. Arbeiten über Phosphorsäure- und Thiophosphorsäureester mit einem heterocyclischen Substituenten

3. Mitteilung¹⁾

Thiadiazol-Ringschluss und eine dabei auftretende Methylübertragung

von K. Rufenacht

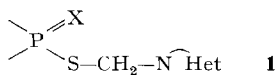
Forschung Agrarchemikalien, R-1093.4.53, CIBA-GEIGY AG., CH-4002 Basel

(25. 2. 72)

Summary. Methods for the synthesis of 5-alkoxy- and 5-alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-ones and -thiones, known in principle, are extended and adapted for large scale preparations.

In the particular case of 5-methoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione the cyclisation of thio-carbamic O-methyl ester using alcoholic alkali and carbon disulfide added in this order surprisingly yields by transmethylation 5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one, isomer of the expected 5-methoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione. This latter compound is obtained when the reactants are applied in the inverse sequence. A possible mechanism for this behaviour is presented.

Auf der Suche nach pestizid²⁾ wirksamen Thiophosphorverbindungen des Typs **1**, – charakterisiert durch den heterocyclischen Ring $\widehat{\text{N}}(\text{Het})$, der mit einem Stickstoffatom über eine Methylenbrücke an das Schwefelatom einer Thiophosphorverbindung



¹⁾ 2. Mitteilung s. [1].

²⁾ Unter diesem Sammelbegriff soll hier jegliche zweckgerichtete agrarchemische Wirkungsweise verstanden sein.