

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

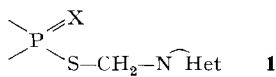
Forschung Agrarchemikalien, R-1093.4.53, CIBA-GEIGY AG., CH-4002 Basel

(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.

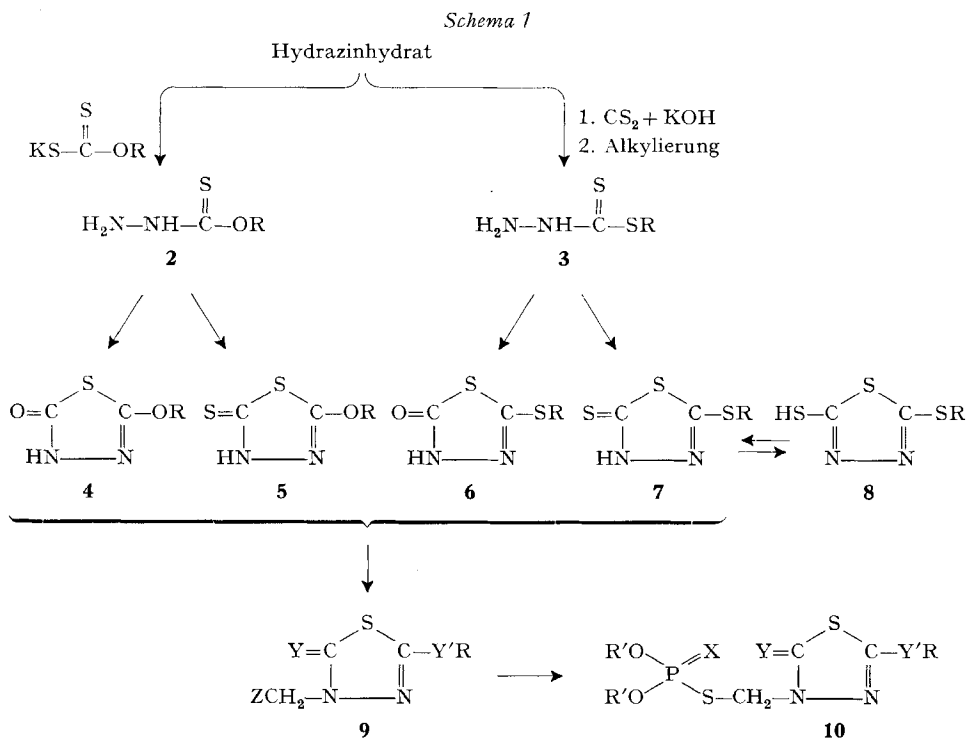
Auf der Suche nach pestizid²⁾ wirksamen Thiophosphorverbindungen des Typs **1**, – charakterisiert durch den heterocyclischen Ring $\widehat{\text{N}}(\text{Het})$, der mit einem Stickstoffatom über eine Methylenbrücke an das Schwefelatom einer Thiophosphorverbindung



¹⁾ 2. Mitteilung s. [1].

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

$-S-P(X)<$ gebunden ist –, sind neben andern Ringsystemen verschieden substituierte Thiadiazole, nämlich 5-Alkoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-one (**4**), 5-Alkoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-thione (**5**), 5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-one (**6**) und 5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-thione (**7**) über ihre N-Hydroxymethyl- und N-Chlormethyl-Derivate (**9**) ($Y, Y' = O$ oder S ; $Z = OH$ bzw. Cl) in Thio- und Dithiophosphorsäure-ester **10** ($R' = \text{Alkyl}$; X, Y und $Y' = O$ oder S) übergeführt worden [2]. Im folgenden wird die Herstellung dieser vier Reihen von Thiadiazolen und eine in einem Fall dabei auftretende Übertragung einer Methylgruppe von Sauerstoff auf Schwefel beschrieben.



Aus Hydrazinhydrat und Xanthogenaten bereitete Thiocarbazinsäure-O-Alkylester **2** und daraus durch Ringschluss mit Phosgen in wässriger Lösung erhaltene 5-Alkoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-one (**4**) sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Zur Herstellung von 5-Alkoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-thionen (**5**) ist ein von *Ainsworth* [3] auf Acylhydrazide angewandter Ringschluss mit alkoholischer Kalilauge und Schwefelkohlenstoff auf Thiocarbazinsäure-O-Alkylester (**2**) übertragen worden (Tab. 2).

Zur Herstellung von 5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-onen (**6**) sind die von *Guha & Guha* [4] und von *Lieber, Oftedahl & Rao* [5] beschriebene Bereitung von Dithiocarbazinsäure-methylester (**3**, $R = \text{CH}_3$) und dessen Ringschluss mit Phosgen in einem Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel verbessert und auf Homologe ausgedehnt worden (Tab. 3).

Schliesslich wurden aus 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazol (**8**, R = H) nach unklaren Methylierungsangaben von *Busch & Ziegele* [6] und *Busch & Biehler* [7]³⁾ 2-Methylthio- und 2-Äthylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thion (**7**, R = CH₃ bzw. C₂H₅) erhalten. Es ist zu beachten, dass die dabei entstehenden 2-Mercapto-5-alkylthio-1,3,4-thia-

Tabelle 1. 5-Alkoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one **4** aus Thiocarbazinsäure-O-alkylestern **2**

R in 2 und 4	Thiocarbazinsäure-O-alkylester 2	5-Alkoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one 4 ^{a)}				
		Smp./Sdp.	Analysen			
			Ber.		Gef.	
		N	S	N	S	
CH ₃	Smp. 74–75° [8]	Smp. 113–114° [8]				
C ₂ H ₅	Sdp. 67°/0,007 Torr ^{b)}	Smp. 85–86°	19,17	21,94	19,43	22,18%
n-C ₃ H ₇	ölig	Smp. 26–28° Sdp. 120–121°/0,2 Torr				
iso-C ₃ H ₇	ölig	Smp. 65–66°	17,49	20,04	17,54	20,08%
n-C ₄ H ₉	ölig	Smp. 51–53° Sdp. 120°/0,05 Torr				
iso-C ₄ H ₉	ölig	Smp. ca. 60° nach Mol. dest. bei 95°/0,008 Torr				
sec.-C ₄ H ₉	ölig	ölig				
CH ₂ –CH=CH ₂	ölig	Smp. 61–62°	17,71	20,27	17,94	20,48%
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	ölig	Smp. 43–44° Sdp. 130°/0,05 Torr				
CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	ölig	Smp. ca. 50° nach Mol. dest. bei 135°/0,1 Torr				
CH ₂ CH ₂ OC ₃ H ₇ -iso	ölig	Sdp. 140°/0,035 Torr				

a) Herstellung gemäss der von *Rüfenacht* [8] für die Methoxy-Verbindung gegebenen Beschreibung. Ölig anfallende Produkte durch Ausäthern isoliert und gegebenenfalls destilliert.

b) Als typisches, auf alle öligen Verbindungen übertragbares Beispiel im experimentellen Teil mit Analysendaten beschrieben.

Tabelle 2. 5-Alkoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione **5**

R	Smp.	Analysen			
		Ber.		Gef.	
		N	S	N	S
CH ₃	132–133°	18,91	43,27	18,82	43,58%
C ₂ H ₅	129–130°	17,27	39,53	17,53	39,50%
iso-C ₃ H ₇	99–100°	15,90	36,38	15,75	36,59%

3) Anfängliche Irrtümer betreffend Mono- und Dimethylierung in der zitierten Literatur ([6], p. 42) wurden später unauffällig berichtigt ([7], p. 356).

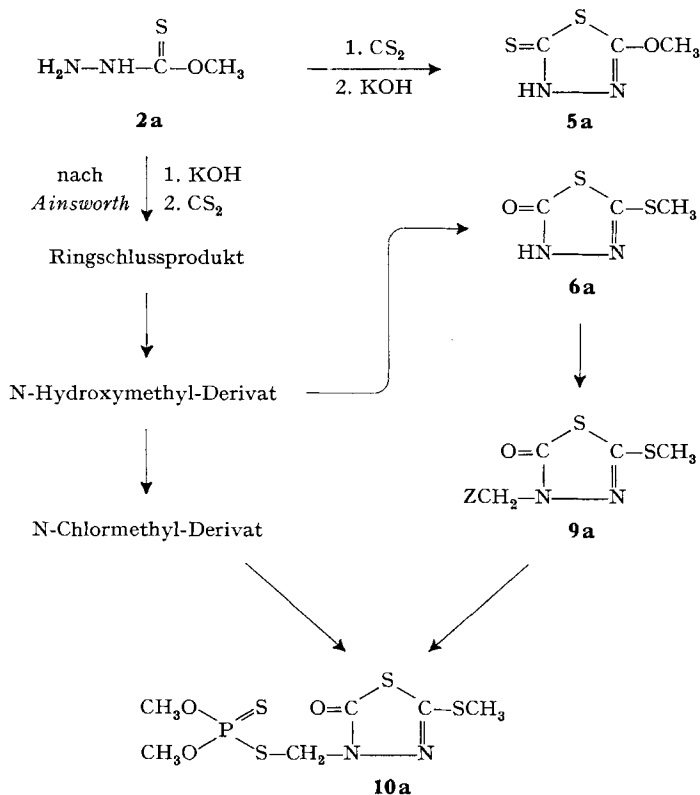
Tabelle 3. 5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one **6** aus Dithiocarbazinsäure-alkylestern **3**

R in 3 und 6	Dithiocarbazin-säure-alkyl-ester 3	5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one 6			
		Smp./Sdp.	Analysen		
			Ber.	Gef.	
		N	S	N	S
CH ₃	Smp. 79–81° ^{a)}	Smp. 95–96° ^{b)}			
C ₂ H ₅	ölig oder Smp. 30–35°	Smp. 42–43° Sdp. 122°/0,035 Torr		17,27	39,53
n-C ₃ H ₇	roh krist.	–		17,29	39,61%
iso-C ₃ H ₇	Smp. 79–80°	Smp. 67–68°		15,90	36,39
CH ₂ –CH=CH ₂	ölig	Sdp. 130–132°/0,003 Torr		16,08	36,80
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	ölig	Sdp. 149–150°/0,02 Torr		14,57	33,35
CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	ölig	Sdp. 147–148°/0,02 Torr		14,65	33,58%
CH ₂ CH ₂ OC ₃ H ₇ -iso	ölig	roh ölig			

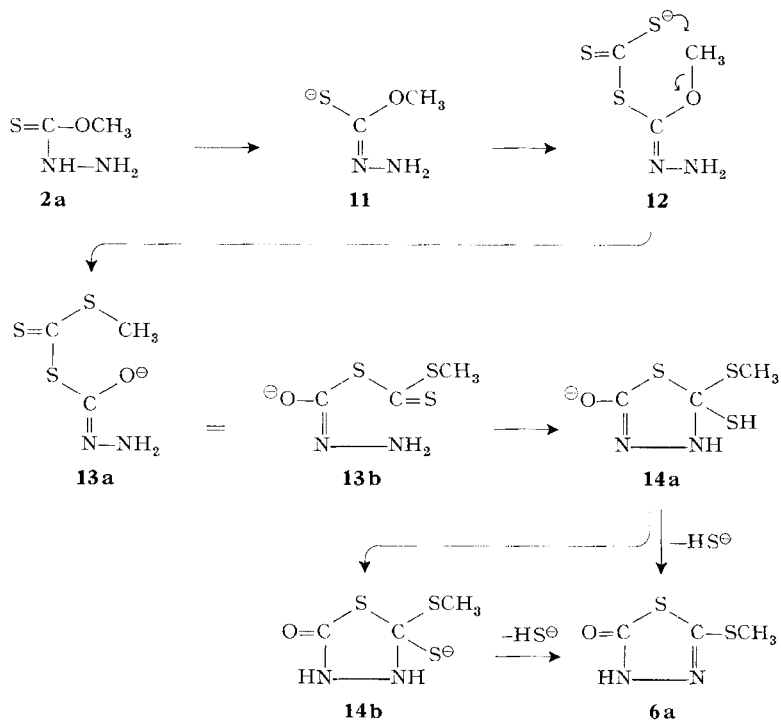
a) Lit. Smp. 79° [9]; 82° [10].

b) Lit. Smp. 96–97° [4].

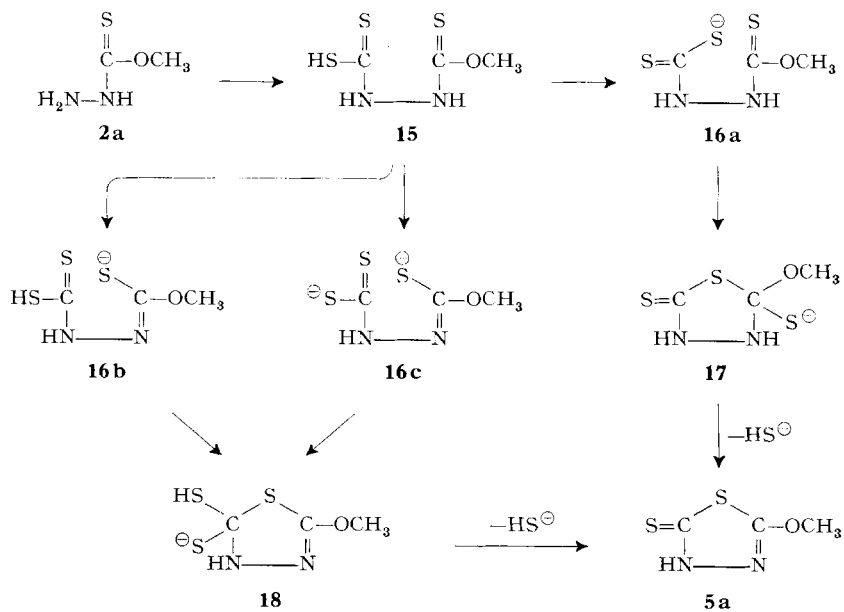
Schema 2



Schema 3



Schema 4



diazole (**8**, R = Alkyl) die Enthiol-Formel der gewünschten Thione **7** darstellen. Auch die Cyclisierung von Dithiocarbazinsäure-alkylestern **3** mit alkoholischer Kalilauge und Schwefelkohlenstoff nach *Ainsworth* führt zum Ziel, wenn auch in schlechter Ausbeute.

Bei den 5-Alkoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-thionen (**5**) waren die Äthoxy- und die Isopropoxy-Verbindung ohne Schwierigkeiten rein zu erhalten. Beim Versuch, die Methoxy-Verbindung **5a** in gleicher Weise aus Thiocarbazinsäure-O-methylester (**2a**) herzustellen, fiel ein schmierig-kristallines, schlecht umkristallisierbares Produkt mit einem Smp. von ca. 70–85° an. Mit wässrigem Formaldehyd lieferte es ein gut kristallisiertes N-Hydroxymethyl-Derivat, das bei 78–80° schmolz, ungefähr gleich wie das isomere 3-Hydroxymethyl-5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on (**9a**, Z = OH). Die Schmelzpunkte solcher N-Hydroxymethyl-Derivate sind indessen nicht charakteristisch, da, je nach Art des heterocyclischen Ringes, bei erhöhter Temperatur mehr oder minder rasch Formaldehyd abgespalten wird, so dass man entweder einen Misch-Smp. von N-Hydroxymethyl-Derivat und rückgebildetem Grundkörper oder schliesslich den Schmelzpunkt des Grundkörpers beobachtet. Das fragliche N-Hydroxymethyl-derivat ergab einerseits mit Thionylchlorid ein flüssiges N-Chlormethyl-Derivat; dieses lieferte mit Kalium-O,O-dimethyl-dithiophosphat einen Dithiophosphorsäure-ester, der identisch war mit dem aus 5-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on (**6a**) über die entsprechende N-Hydroxymethyl- und N-Chlormethyl-Verbindung (**9a**, Z = OH bzw. Cl) hergestellten und somit eindeutig identifizierbaren Dithiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-[(5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on-3-yl)-methyl]-ester (**10a**). Andererseits ergab das N-Hydroxymethyl-Derivat bei der Behandlung mit wässriger Lauge unter Formaldehydabspaltung einen nun gut kristallisierbaren Körper, der identisch war mit dem mit **5a** isomeren 2-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on (**6a**). Damit ist erhärtet, dass in diesem Einzelfall, wenn man nach *Ainsworth* Thiocarbazinsäure-O-methylesters (**2a**) zuerst mit Alkali und erst dann mit Schwefelkohlenstoff behandelt, die Methylgruppe von Sauerstoff auf Schwefel übergeht und unreines 5-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on (**6a**) entsteht; wenn man aber **2a** in umgekehrter Reihenfolge – zuerst mit Schwefelkohlenstoff und dann mit alkoholischer Kalilauge – behandelt, so bildet sich das gesuchte 5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-thion **5a**.

Auf Grund dieser Beobachtungen könnte man einen Mechanismus dieser Reaktion mit oder ohne Übertragung der Methylgruppe wie folgt formulieren: Aus **2a** bildet sich mit KOH (Schema 3) das Anion **11**; dieses lagert sich an Schwefelkohlenstoff an unter Bildung des Anions **12**. In diesem tritt die Methylgruppe (nicht aber die höheren Alkylgruppen) von Sauerstoff zu Schwefel über (**12** → **13a**). In der Konformation **13b** addiert sich die Aminogruppe an die C=S-Doppelbindung zu **14a**. Dieses geht als solches oder nach Umlagerung in die Oxo-Form **14b** unter Abspaltung von HS[⊖] in **6a** über.

Bei umgekehrtem Einsatz der Reagenzien lagert sich zunächst die Hälfte von **2a** durch seine Aminogruppe an Schwefelkohlenstoff unter Bildung der Verbindung **15**, die mit der zweiten Hälfte **2a** ein Ammoniumsalz bildet. Mit KOH wird die zweite Hälfte **2a** wieder freigesetzt, sodass sie ebenfalls mit Schwefelkohlenstoff reagieren kann; damit geht **2a** vollständig in die Mono-anionen **16a** und/oder **16b** und/oder

in das Di-anion **16c** über. In diesen Anionen wird $-S^{\ominus}$ an die jeweilige C=S-Doppelbindung zu **17** bzw. **18** angelagert. Diese gehen unter Abspaltung von HS^{\ominus} in **5a** über.

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

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Analysenwerte sind hier nur aufgeführt, sofern sie nicht bereits in den Tab. 1–3 enthalten sind.

1. Thiocarbazinsäure-O-alkylester 2 (Tab. 1). – 1.1. *Thiocarbazinsäure-O-äthylester* (**2**, R = C₂H₅): Zu einem Brei aus 1680 g (10,5 Mol) Kalium-äthylxanthogenat und 750 ml Wasser liess man rasch unter kräftigem Rühren 500 g (10 Mol) 100proz. Hydrazinhydrat zufließen. Unter Temperaturanstieg löste sich das Xanthogenat. Durch leichte Kühlung hielt man bei 40°, bis die exotherme Reaktion abklang und sich ein grünes Öl abschied. Man rührte 4 Std. bei Raumtemperatur, liess einige Zeit in einem Scheidetrichter stehen und trennte die untere, wässrige Phase scharf ab. Das überstehende Öl (1250 g) konnte unter Annahme eines 90proz. Gehaltes an Thiocarbazinsäure-O-äthylester direkt mit Phosgen gemäss [8] zu 5-Äthoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on cyclisiert werden.

Zur Reinerstellung des Thiocarbazinsäure-O-äthylesters wurden 363 g rohes Öl in 600 ml halbkonzentrierte Salzsäure gegossen. Die Hauptmenge ging in Lösung. Nach Entfernung von Ungelöstem mit Äther wurde die klare, salzsaure Phase mit festem Natriumhydrogencarbonat schwach alkalisch gestellt. Das ausgeschiedene Öl wurde ausgeäthert und im Hochvakuum destilliert: 281 g farbloses Öl, Sdp. 67°/0,007 Torr.

C₃H₈N₂OS (120,18) Ber. N 23,31 S 26,68% Gef. N 23,57 S 26,38%

1.2. *Alle übrigen Thiocarbazinsäure-O-alkylester der Tab. 1* wurden analog hergestellt und als Rohprodukte weiterverwendet.

2. Dithiocarbazinsäure-alkylester 3 (Tab. 3). – 2.1. *Methylester* (**3**, R = CH₃): In eine Lösung von 520 g (9,3 Mol) Kaliumhydroxid in 1600 ml Alkohol liess man rasch 440 g (8,8 Mol) 100proz. Hydrazinhydrat einfließen. Dann wurden bei 0–15° innerhalb von 2 Std. 640 g (8,4 Mol) Schwefelkohlenstoff zugetropft⁴). Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur (bei leicht exothermer Nachreaktion darf 25° nicht überschritten werden) wurde das teils ölige, teils kristalline Gemisch mit 2400 ml Wasser versetzt. In die entstandene klare Lösung tropfte man zwischen 25 und 35° innerhalb 1 Std. 1 kg (7,95 Mol) Dimethylsulfat, impfte an, rührte 2 Std. bei Raumtemperatur, kühlte auf 10°, filtrierte und wusch das Kristallinat nacheinander mit einem eiskalten Gemisch von 150 ml Alkohol/225 ml Wasser, 100 ml Alkohol/300 ml Wasser und dann mit 400 ml Wasser. Nach Trocknen im Vakuum bei 40° 693 g (71%), Smp. 79–81° (Lit.: Smp. 79° [9]; 82° [10]).

2.2. *Andere Dithiocarbazinsäure-alkylester*: Der *Äthylester* wurde analog mit 1240 g Diäthylsulfat hergestellt und durch Ausäthern als teilweise kristallisierendes Öl gewonnen.

Einwirkung von 1 kg Propylbromid bzw. 1 kg Isopropylbromid während 24 Std. bei 40° ergab die kristallinen *Propyl-* und *Isopropylester*.

Die weiteren in Tab. 3 aufgeführten, öligen Dithiocarbazinsäure-alkylester wurden analog unter Verwendung der entsprechenden Alkylbromide gewonnen.

3. 5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one 6 (Tab. 3). – 3.1. *5-Methyl-Derivat* (**6**, R = CH₃): 366 g (3 Mol) Dithiocarbazinsäure-methylester wurden in 1800 ml wasserfreiem Benzol suspendiert. Unter gutem Rühren wurden insgesamt 390 g (3,9 Mol) Phosgen eingeleitet, und zwar die ersten 200 g bei 15–25°, wobei das Gemisch sich zu einem Brei verdickte, weitere 150 g während allmählichem Erwärmen und der Rest in die siedende, nunmehr sich klärende Lösung. Man dampfte ein, löste den Rückstand in 1200 ml 10proz. NaOH, filtrierte mit Tierkohle über Hyflo, neutralisierte das Filtrat mit 180 g Eisessig, filtrierte das ausgeschiedene Produkt ab und kristallisierte aus 750 ml Methanol/Wasser 1:1 um: 379 g (85%), Smp. 95–96°. (Lit. [4]: Smp. 96–97°).

⁴) Bis zu diesem Punkt ist eine Vorschrift von Lieber, Oftedahl & Rao [5] zehnfach vergrössert übernommen worden.

3.2. Die weiteren in Tab. 3 aufgeführten 5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one wurden analog hergestellt.

4. 3-Hydroxymethyl-5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (9a, Z = OH). – 592 g (4 Mol) 5-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on und 600 ml (ca. 7,8 Mol CH₂O) einer ca. 37proz. wässrigen Formaldehydlösung wurden bis kurz vor den Siedepunkt erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Man setzte 1200 ml Wasser von 50° zu, impfte an und kühlte unter kräftigem Rühren ab. Das zunächst ausgeschiedene Öl kristallisierte. Man filtrierte ab, wusch mit Eiswasser aus und trocknete im Vakuum bei 40°: 676 g (95%), Smp. 79–80°.

C₄H₆N₂O₂S₂ (178,24) Ber. N 15,72 S 35,98% Gef. N 15,88 S 36,14%

5. 3-Chlormethyl-5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (9a, Z = Cl). – Zu einer auf –10° vorgekühlten Lösung von 720 g (6 Mol) Thionylchlorid in 1440 ml Chloroform liess man unter starkem Rühren möglichst rasch eine Lösung von 712 g (4 Mol) 3-Hydroxymethyl-5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on in 1600 ml Chloroform zufließen. Die Temperatur stieg rasch auf 35°. Man rührte 1/2 Std., erwärmte dann allmählich und kochte 2 Std. am Rückfluss. Nach gründlichem Abdestillieren aller leichtflüchtigen Anteile im Rotationsverdampfer bei 50° destillierte man den öligen Rückstand im Hochvakuum: 615 g (78%) farbloses bis blassgelbes Öl, Sdp. 110°/0,1 Torr.

6. Dithiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-[(5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester 10a. – Zu einer Suspension von 730 g (3,72 Mol) Kalium-O,O-dimethyldithiophosphat in 1000 ml Aceton tropfte man eine Lösung von 615 g (3,13 Mol) 3-Chlormethyl-5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on in 1000 ml Aceton so rasch zu, dass sich die Temperatur des Gemisches zwischen 30 und 40° hielt, rührte 4 Std. bei Raumtemperatur, destillierte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei 40° weitgehend ab und versetzte den Rückstand mit 2 l Wasser. Das ausgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl nahm man bei Raumtemperatur in 3500 ml Methanol auf, kühlte auf 8°, impfte mit separat gewonnenen Kristallen an und kühlte allmählich auf –20°. Die Kristalle wurden auf einer vorgekühlten Nutsche gesammelt und nacheinander mit einem Gemisch von 300 ml Methanol/15 ml Wasser (–20°), 300 ml Methanol/60 ml Wasser (–15°), 300 ml Methanol/150 ml Wasser (–10°), 150 ml Methanol/300 ml Wasser (–5°) und schliesslich mit Eiswasser gewaschen. Das Kristallisat wurde 5 Tage bei 20° im Vakuum getrocknet: 650 g (65%), Smp. 28–29°.

C₆H₁₁N₂O₃PS₄ (318,41) Ber. N 8,80 P 9,73 S 40,27% Gef. N 8,80 P 9,70 S 40,44%

7. Umsetzung von Thiocarbazinsäure-O-methylester mit alkoholischer KOH und Schwefelkohlenstoff. Übertragung der Methylgruppe unter Bildung von unreinem 5-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on 6a. – In eine Lösung von 290 g (5,2 Mol) Kaliumhydroxid in 2500 ml Alkohol wurden bei 0–10° 530 g (5 Mol) Thiocarbazinsäure-O-methylester eingetragen. Bei 0–15° tropfte man 400 g (5,26 Mol) Schwefelkohlenstoff zu, rührte 2 Std. bei Raumtemperatur, erwärmte langsam und kochte 16 Std. unter Rückfluss. Das Gemisch wurde im Rotationsverdampfer zur Trockne verdampft. Den Rückstand löste man in 1500 ml Wasser, filtrierte mit Tierkohle klar und säuerte mit 400 ml konz. Salzsäure an. Die schmierige Fällung wurde abfiltriert und getrocknet: 700 g. Nach Umkristallisieren aus 1200 ml Tetrachlorkohlenstoff 560 g, Smp. 72–85° (reines 5-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on: Smp. 95–96°).

8. Überführung des obigen Ringschlussproduktes in die N-Hydroxymethyl-Verbindung. 300 g des obigen Produktes wurden mit 250 ml einer ca. 37proz. wässrigen Formaldehydlösung bis kurz vor den Siedepunkt erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Man setzte 500 ml einer 5proz. Sodalösung zu, kühlte unter kräftigem Rühren ab, filtrierte die Kristalle ab, wusch sie mit Eiswasser und trocknete im Vakuum bei 30°. 319 g, Smp. 77–79° (3-Hydroxymethyl-5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on: Smp. 79–80°).

9. Überführung der N-Hydroxymethyl-Verbindung in den Dithiophosphorsäureester 10a. – Die obige N-Hydroxymethyl-Verbindung wurde wie unter 5. beschrieben in die Chloromethyl-Verbindung (Sdp. 97–99°/0,06 Torr) übergeführt und diese wie unter 6. beschrieben mit Kalium-O,O-dimethyldithiophosphat umgesetzt. Nach Molekulardestillation (Sdp. 120°/0,0005 Torr) kristallisierte das erhaltene Öl auf Animpfen mit dem auf anderem Weg hergestellten 10a.

Nach Umkristallisieren aus Methanol: Smp. 28–29°, auch dünn-schichtchromatographisch identisch mit **10a**.

10. Rückspaltung der obigen N-Hydroxymethyl-Verbindung zu 3-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on 6a. – In eine Lösung von 44 g Natriumhydroxid in 1000 ml Wasser wurden 178 g N-Hydroxymethyl-Verbindung eingetragen. Im Rotationsverdampfer wurde das Gemisch bei 50° eingedampft, wobei sich vorübergehend eine klare Lösung bildete. Der Rückstand wurde pulverisiert und über Nacht im Vakuum bei 50° von letzten Resten Formaldehyd befreit. Man löste in 500 ml Wasser, filtrierte mit Tierkohle und säuerte mit 120 ml konz. Salzsäure an. Die Fällung wurde abfiltriert, getrocknet und aus 400 ml Essigester/Petroläther 1:1 umkristallisiert: 116 g **6a**, Smp. 94–96°.

11. 5-Alkoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione 5 (Tab. 2). – 11.1. *5-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thion 5a* (Cyclisierung ohne Übertragung der Methylgruppe): Zu einer Lösung von 106 g (1 Mol) Thiocarbazinsäure-O-methylester in 375 ml Methanol tropfte man bei 10–20° 120 g (1,6 Mol) Schwefelkohlenstoff und sofort anschließend eine Lösung von 60 g (1,07 Mol) Kaliumhydroxid in 375 ml Methanol. Nach ½ Std. Rühren bei Raumtemperatur kochte man 2 Std. unter Rückfluss, dampfte die Lösung ein und löste den Rückstand in 250 ml Wasser. Nach Tierkohlefiltration säuerte man mit 120 ml konz. Salzsäure an und filtrierte die Fällung ab. Nach Umkristallisieren aus 170 ml Methanol (–10°) 70 g (47%), Smp. 132–133°.

11.2. *5-Äthoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thion (5, R = C₂H₅)* (unverändertes Verfahren nach Ainsworth): In eine Lösung von 260 g (4,65 Mol) Kaliumhydroxid in 2600 ml Alkohol wurden bei 10–20° 520 g (4,3 Mol) roher Thiocarbazinsäure-O-äthylester, bei 20–25° 400 g (5,26 Mol) Schwefelkohlenstoff zugegeben. Man erwärmte langsam und kochte 6 Std. unter Rückfluss. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand in 1600 ml Wasser gelöst. Nach Tierkohlebehandlung säuerte man mit 450 ml konz. Salzsäure an, filtrierte die Fällung ab und kristallisierte aus 1 l Methanol/Wasser 3:2 um (nur bis 20° kühlen): 419 g (60%), Smp. 129–130°.

11.3. Analog wurde aus Thiocarbazinsäure-O-isopropylester die *5-Isopropoxy-Verbindung* hergestellt: Ausbeute 73%, Smp. 99–100°.

12. 5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thione 7. – 12.1. *5-Methylthio-Verbindung (7, R = CH₃)*. Durch Ringschluss: In die Lösung von 60 g (1,07 Mol) Kaliumhydroxid in 600 ml Alkohol wurden 120 g (1 Mol) Dithiocarbazinsäure-methylester eingetragen. Bei 0–15° tropfte man 90 g (1,18 Mol) Schwefelkohlenstoff zu, erwärmte langsam, kochte 6 Std. unter Rückfluss, dampfte ein und löste den Rückstand in 300 ml Wasser. Nach Tierkohlefiltration säuerte man an und filtrierte die Fällung ab. Zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol lieferte 26 g (16%), Smp. 136–137° (Lit. [6] [7]: Smp. 136°).

Durch Alkylierung: 345 g (1,52 Mol) Dikaliumsalz von 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazol (**8, R = H**) [11] wurden in 750 ml Wasser gelöst. Man setzte 225 ml Methanol zu und tropfte bei 20–30° 210 g (1,48 Mol) Methyljodid zu. Nach 4 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung im Vakuum von Methanol befreit und mit 600 ml Wasser verdünnt. Ausgeschiedenes Öl (2,5-Bis-methylthio-1,3,4-thiadiazol) wurde ausgeäthert. Die wässrige Phase wurde angesäuert, die Fällung abfiltriert und aus 400 ml Methanol/150 Wasser umkristallisiert: 138 g (58%), Smp. 136–137°.

12.2. *5-Äthylthio-Verbindung (7, R = C₂H₅)*: Ein dem obigen analoger Ansatz mit 165 g Äthylbromid lieferte 146 g (55%), Smp. 125–126°.

C₄H₆N₂S₃ (178,31) Ber. N 15,71 S 53,94% Gef. N 15,65 S 54,09%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Rüfenacht, Helv. 55, 1174 (1972).
- [2] K. Rüfenacht, J. R. GEIGY AG., Basel, Schweizer Patente 392521 und 395637 (1965).
- [3] C. Ainsworth, J. Amer. chem. Soc. 78, 4475 (1956).
- [4] P. C. Guha & S. C. Guha, J. Indian chem. Soc. 4, 239 (1927).
- [5] E. Lieber, E. Oftedahl & C. N. R. Rao, J. org. Chemistry 28, 194 (1963).
- [6] M. Busch & E. Ziegele, J. prakt. Chem. [2] 60, 25, 42 (1899).

- [7] *M. Busch & F. Biehler*, J. prakt. Chem. [2] 93, 339, 355, 356 (1916).
[8] *K. Rüfenacht*, Helv. 51, 518 (1968).
[9] *M. Busch & M. Starke*, J. prakt. Chem. [2] 93, 59, 60 (1916).
[10] *S. M. Losanišch*, J. chem. Soc. 119, 763 (1921).
[11] *H. Krzikalla & H. Pohlemann*, Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG., Ludwigshafen, Schweizer Patent 324674 (1957).

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

4. Mitteilung¹⁾

3-Isopropyliden-dithiocarbazinsäure-alkylester und deren Ringschluss zu 5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-onen

von **K. Rüfenacht**

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

(20. IV. 72)

Summary. Impurities in crude oily dithiocarbazic acid (2'-methoxy)-ethyl ester causing troubles in the ring closure to 5-(2'-methoxy-ethylthio)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one and in succeeding reactions are eliminated by using the crystalline 3-isopropylidene-dithiocarbazic acid (2'-methoxy)-ethyl ester, which can be obtained directly by alkylation of potassium dithiocarbazate with 2-methoxy-ethyl bromide in presence of acetone. By the action of phosgene followed by that of water, the isopropylidene compound yields the oily 5-(2'-methoxy-ethylthio)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one by splitting off the isopropylidene group and by ring closure in one single step.

In der 3. Mitteilung dieser Reihe [1] ist über eine ergiebige Herstellung von Dithiocarbazinsäure-alkylestern **2** berichtet worden. Der aus nicht isoliertem Kaliumdithiocarbazinat **1** mit 2-Methoxy-äthylbromid bereitete Ester (**2**, R = CH₂CH₂OCH₃) ist nicht kristallisierbar und enthält Verunreinigungen, welche bei Weiterumsetzungen stören und namentlich die Reinherstellung von 5-(2'-Methoxy-äthylthio)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (**4**, R = CH₂CH₂OCH₃), von dessen N-Hydroxymethyl- und N-Chlor-methyl-Derivat (**5**, Z = OH bzw. Cl) und des Dithiophosphorsäure-ester-Derivates **6**, die alle ölig sind, erschweren.

Nun kann aus dem rohen Ester **2** (R = CH₂CH₂OCH₃) mit Aceton die kristallisierte 3-Isopropyliden-Verbindung **3** (R = CH₂CH₂OCH₃) bereitet und damit eine Reinigung erzielt werden.

Versuche mit Dithiocarbazinsäure-methylester (**2**, R = CH₃) und deren Übertragung auf den Methoxy-äthylester (**2**, R = CH₂CH₂OCH₃) haben ergeben, dass zur Herstellung der 5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one **4** der Umweg über die Isopropyliden-Verbindungen **3** keine zusätzliche Operation erfordert, weil Veresterung und Umsetzung mit Aceton einerseits, Wiederabspaltung der Isopropylidengruppe und Ringschluss mit Phosgen andererseits je in einer Stufe ablaufen: Wenn Kaliumdithiocarbazinat (**1**) in Gegenwart von Aceton alkyliert wird, bilden sich direkt die

¹⁾ 3. Mitteilung: [1].