

- [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.

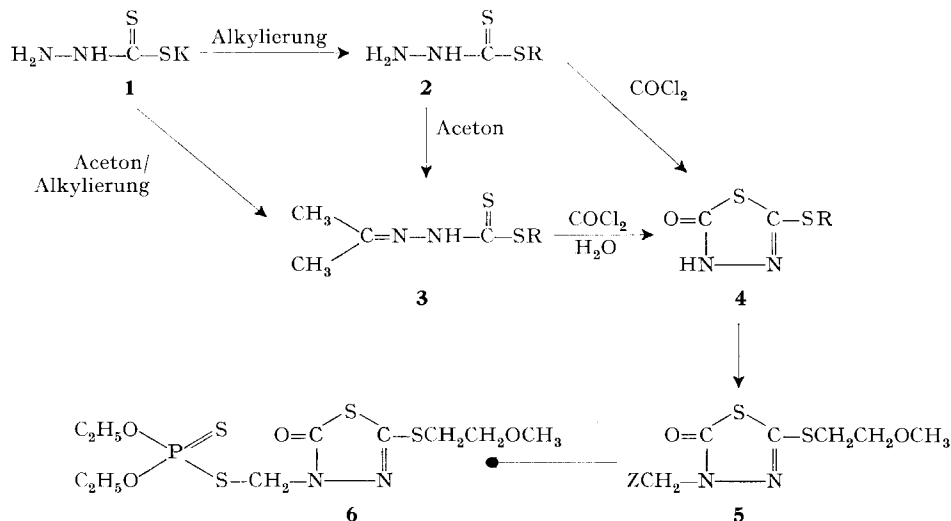
Nun kann aus dem rohen Ester **2** (R = CH₂CH₂OCH₃) mit Aceton die kristallisierte 3-Isopropyliden-Verbindung **3** (R = CH₂CH₂OCH₃) bereitet und damit eine Reinigung erzielt werden.

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].

3-Isopropyliden-Ester **3**; Einwirkung von Phosgen auf diese mit nachfolgendem Zusatz von Wasser schliesst den Ring zu **4** unter Abspaltung der Isopropylidengruppe.

Aus so gewonnenem 5-(2'-Methoxy-äthylthio)-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-on (**4**, R = CH₂CH₂OCH₃) lässt sich über **5** (Z = OH bzw. Cl) der gegen Zecken wirksame Dithiophosphorsäureester **6** [2] ohne Schwierigkeiten rein erhalten.

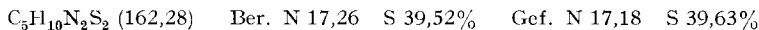


Für die Mikroanalysen danke ich unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Dr. H. Wagner) und für tatkräftige experimentelle Hilfe Herrn H. Brunner.

Experimenteller Teil

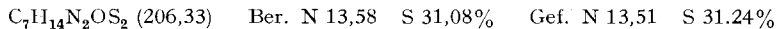
Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind nicht korrigiert.

1. 3-Isopropyliden-dithiocarbazinsäure-alkylester **3**. – 1.1. *Methylester*. Aus Dithiocarbazinsäure-methylester: Eine Suspension von 122 g (1 Mol) Dithiocarbazinsäure-methylester [1] in 150 ml Methanol versetzte man mit 75 g (1,3 Mol) Aceton. Die Temperatur stieg bis 40°, der Ester ging in Lösung, und es bildete sich eine neue Fällung. Nach 1 Std. wurde mit 300 ml Wasser versetzt, abfiltriert und aus Methanol/Wasser umkristallisiert: 120 g (74%), Smp. 116–117°.



Direkt: Eine Lösung von 66 g (1,18 Mol) Kaliumhydroxid in 200 ml Alkohol versetzte man mit 55 g (1,1 Mol) 100proz. Hydrazinhydrat. Bei 0–15° tropfte man langsam 80 g (1,05 Mol) Schwefelkohlenstoff zu und liess 2 Std. bei Raumtemp. ausreagieren. Nach Verdünnen mit 200 ml Wasser wurde mit 75 g (1,3 Mol) Aceton versetzt. Bei 25–35° tropfte man 126 g (1 Mol) Dimethylsulfat zu. Es bildete sich eine kristalline Fällung. Man rührte 2 Std. bei Raumtemp., kühlte auf 0°, filtrierte ab und kristallisierte aus Methanol/Wasser um: 105 g (65%), Smp. 116–117°.

1.2. 2-Methoxy-äthylester. Aus rohem Dithiocarbazinsäure-(2'-methoxy-äthyl)-ester: Eine Lösung von 93 g (ca. 0,56 Mol) rohem, öligem Dithiocarbazinsäure-(2'-methoxy-äthyl)-ester [1] in 200 ml Methanol/Wasser 1:1 versetzte man mit 40 g (0,69 Mol) Aceton. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemp. wurde gekühlt, die kristalline Fällung abfiltriert und aus 75 ml Methanol umkristallisiert (–15°): 50 g (43%), Smp. 91–92°.



Direkt: Eine Lösung von 228 g (4,06 Mol) Kaliumhydroxid in 700 ml Alkohol wurde mit 195 g (3,9 Mol) 100proz. Hydrazinhydrat versetzt. Bei 0–15° tropfte man langsam unter gutem

Rühren 280 g (3,7 Mol) Schwefelkohlenstoff zu und liess 2 Std. bei Raumtemp. ausreagieren. Nach Verdünnen mit 1150 ml Wasser wurde mit 240 g (4,15 Mol) Aceton versetzt. Bei 30–35° tropfte man 490 g (3,5 Mol) 2-Methoxy-äthylbromid [3] zu und liess über Nacht bei Raumtemp. ausreagieren. Man kühlte auf 0°, filtrierte die entstandene Fällung ab und kristallisierte sie aus 500 ml Methanol um (–15°): 314 g (43,5%), Smp. 89–91°.

2. *5-Alkylthio-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one 4 aus 3-Isopropyliden-dithiocarbazinsäure-alkylestern 3* – 2.1. *5-Methylthio-Verbindung*: Zu einer Suspension von 33 g (0,2 Mol) 3-Isopropyliden-dithiocarbazinsäure-methylester in 90 ml wasserfreiem Benzol tropfte man bei 5–15° unter gutem Rühren eine ca. 30proz. benzolische Phosgenlösung, die ca. 30 g (0,3 Mol) Phosgen enthielt. Man rührte 1 Std. bei Raumtemp. und tropfte dann unter Kühlung 50 ml Wasser zu (anfänglich starker Temperaturanstieg). Man rührte 3 Std. und filtrierte ausgeschiedene Kristalle ab. Die Benzolschicht des Filtrats wurde abgetrennt, eingedampft und der Eindampfrückstand (11 g) zusammen mit dem Abfiltrierten (18 g) aus 60 ml Methanol/Wasser 1:1 umkristallisiert: 22 g (73%), Smp. 95–96°, identisch mit authentischem Material [1].

2.2. *5-(2'-Methoxy-äthylthio)-Verbindung*: Zu einer Suspension von 206 g (1 Mol) 3-Isopropyliden-dithiocarbazinsäure-(2'-methoxy-äthyl)-ester in 400 ml wasserfreiem Benzol tropfte man unter guter Kühlung und starkem Rühren bei 5–15° möglichst rasch eine ca. 25proz. benzolische Phosgenlösung, die ca. 130 g (1,3 Mol) Phosgen enthielt. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemp. tropfte man unter guter Kühlung bei höchstens 15° 300 ml Wasser zu und rührte 2 Std. bei Raumtemp. Die Benzolschicht wurde abgetrennt, mit 100 ml Wasser gewaschen und mit 250 ml 4 N NaOH extrahiert. Der NaOH-Auszug wurde mit Tierkohle filtriert und mit 60 g Eisessig auf ca. pH 5 gestellt. Das ausgeschiedene Öl wurde ausgeäthert und im Hochvakuum destilliert: 108 g (52,5%) hellgelbes Öl, Sdp. 149–150°/0,02 Torr.

$C_5H_8N_2O_2S_2$ (192,26) Ber. N 14,57 S 33,35% Gef. N 14,65 S 33,58%

3. *3-Chlormethyl-5-(2'-methoxy-äthylthio)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on (5, Z = Cl) über die N-Hydroxymethyl-Verbindung (5, Z = OH)*: 144 g (0,75 Mol) 5-(2'-Methoxy-äthylthio)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on und 25 g (0,83 Mol) pulverisierter Paraformaldehyd wurden 2 Std. bei 90° gerührt. Die fast klare Schmelze wurde in 350 ml Chloroform gelöst. Man kühlte auf –10° und liess rasch 120 g (1 Mol) Thionylchlorid zufließen. Nach 1/2 Std. Rühren bei Raumtemp. erwärmte man langsam und kochte 1 Std. unter Rückfluss. Leichtflüchtiges wurde im Rotationsverdampfer bei 50° abdestilliert. Den öligen Rückstand destillierte man im Hochvakuum: 136 g (75,5%) blass gelbes Öl, Sdp. 140–142°/0,2 Torr.

4. *Dithiophosphorsäure-O,O-diäthyl-S-[(5-(2'-methoxy-äthylthio)-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester (6)*: Zu einer Suspension von 770 g (3,44 Mol) K-diäthyl-dithiophosphat in 1000 ml Aceton tropfte man rasch eine Lösung von 758 g (3,15 Mol) obiger Chlormethyl-Verbindung in 800 ml Aceton und hielt die Temp. bei 35°. Nach Rühren bei Raumtemp. über Nacht destillierte man das Aceton im Vakuum bei 35° ab, versetzte den Rückstand mit 1500 ml Wasser und nahm das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Die Ätherlösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Rückstand 1015 g (82%) gelbes Öl.

$C_{10}H_{19}N_2O_4PS_4$ (390,57) Ber. N 7,17 P 7,95 S 32,85% Gef. N 7,21 P 7,92 S 32,83%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Rufenacht, Helv. 55, 1178 (1972).
 [2] K. Rufenacht, J. R. Geigy AG., Basel, Schweiz. Pat. 392521 und 395637 (1965).
 [3] M. H. Palomaa & A. Kenetti, Ber. deutsch. chem. Ges. 64, 797 (1931).