

60. Zur Chemie von GS 13005, einem neuen insektiziden Phosphorsäureester

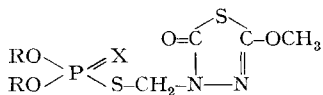
von K. RUFENACHT

Forschung Agro-Chemikalien, J. R. GEIGY A.G., Basel

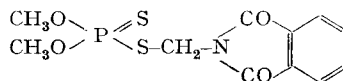
(5. I. 68)

Summary. The synthesis of the new insecticidal dithiophosphoric acid ester GS 13005 as well as of intermediates, by-products, and degradation products is described.

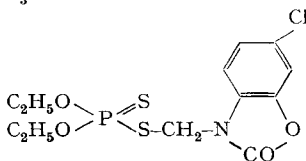
GS 13005 ist ein neuer Vertreter aus der Klasse der organischen Phosphorsäureester mit insektizider und akarizider Wirkung [1]. Es handelt sich um den Dithiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-[(2-methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on-4-yl)-methyl]-ester (**1**)¹⁾,^{1a)}. Charakteristisches Strukturmerkmal ist der mit einem Stickstoffatom über eine Methylenbrücke an den Phosphorsäureester-Rest gebundene heterocyclische Ring. Es ist dies ein Bauprinzip, wie es bereits bei andern bekannten Insektiziden dieser Körperklasse angewandt wurde, so zum Beispiel beim Dithiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-phthalimidomethyl-ester(**2**)²⁾, beim Dithiophosphorsäure-O,O-diäthyl-S-[(6-chlor-benzoxazol-2(3*H*)-on-3-yl)-methyl]-ester (**3**)³⁾ oder beim Dithiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-[(benz-1,2,3-triazin-4(3*H*)-on-3-yl)-methyl]-ester (**4**)⁴⁾. In unserem Fall ist der heterocyclische Ring neu und ausserdem nicht mit einem Benzolring kondensiert.



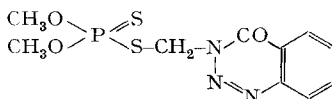
- 1** R = CH₃ X = S
13 R = C₂H₅ X = S
15 R = CH₃ X = O



2



3

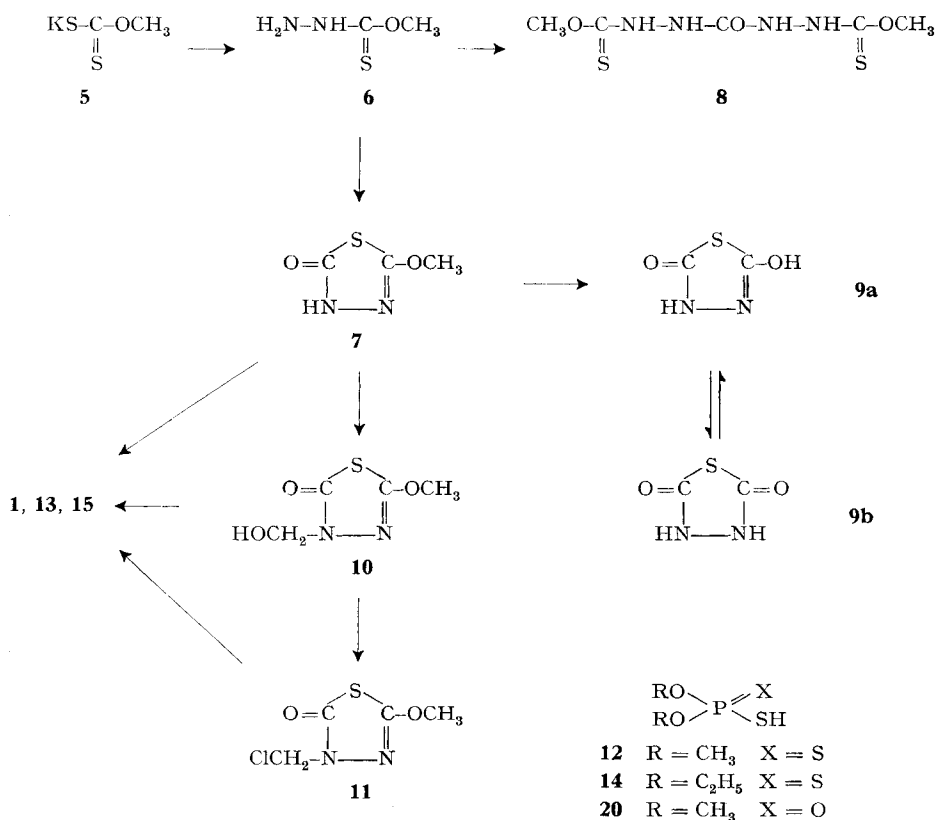


4

- 1) Wirkstoff eines neuen Insektizids der J. R. GEIGY AG., Basel, mit den Handelsbezeichnungen Supracid® und Ultracid®.
 1a) *Anmerkung der Redaktion.* Zur Bezifferung dieser Verbindung siehe Fussnote 1a der vorstehenden Arbeit (S. 513). Die dort angebrachten Bemerkungen gelten in analoger Weise auch für die Verbindungen **7**, **9-11**, **13**, **15-19** und **21-26** der vorliegenden Arbeit.
 2) Imidan®.
 3) Phosalone®.
 4) Gusathion®.

Die Synthesen von GS 13005 verlaufen über mehrere Stufen, verwenden aber durchwegs einfache Chemikalien. Zum Aufbau des heterocyclischen Ringes wird Kalium-methylxanthogenat (**5**) mit Hydrazinhydrat unter Abspaltung von KHS zu Thiocarbazinsäure-O-methylester (**6**) umgesetzt. Daraus erhält man durch Behandlung mit Phosgen zur Hauptsache unter Ringschluss 2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (**7**), neben wenig des linearen Phosgenierungsprodukts Bis-methoxy-thiocarbonyl-carbohydrazid (**8**); diese Verunreinigung ist leicht zu vernachlässigen.

Der Heterocyclus **7** trägt an dem der Carbonylgruppe benachbarten Stickstoffatom ein saures Wasserstoffatom und löst sich deshalb in verdünnten Alkalihydroxidlösungen. Die Methoxygruppe des heterocyclischen Ringes besitzt Äthercharakter und lässt sich mit starken Säuren spalten⁵⁾ unter Bildung des von GUHA & ROY-CHOUHDHURY [2] auf kompliziertem Weg erhaltenen 2-Hydroxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-ons (**9a**) bzw. des tautomeren 1,3,4-Thiadiazolidin-2,5-dions (**9b**).



7 reagiert mit wässrigem Formaldehyd zu 2-Methoxy-4-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (**10**) (Hydroxymethylverbindung). Daraus erhält man mit Thionylchlorid glatt 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (**11**). In dieser

⁵⁾ Versuche von H. O. ESSER in unsern Laboratorien.

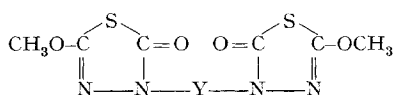
Chlormethylverbindung ist das Chlor recht beweglich; sie setzt sich sehr leicht mit dem Kaliumsalz der O,O-Dimethyl-dithiophosphorsäure (**12**) zum Dithiophosphorsäureester GS 13005 (**1**) um. Der homologe Diäthylester **13** (GS 13006) entsteht analog aus dem entsprechenden Kaliumsalz der Diäthyl-dithiophosphorsäure **14**.

Folgende zwei kürzere Syntheseverfahren [3] umgehen die etwas unangenehme Chlormethyl-Stufe. 2-Methoxy-4-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (**10**) lässt sich direkt mit O,O-Dimethyl-dithiophosphorsäure (**12**) in starker wässriger Mineralsäure unter Wasserabspaltung zu GS 13005 kondensieren. Noch einfacher ist ein «Eintopfverfahren», bei welchem ein Gemisch von **7**, **12** und Formaldehyd in starker wässriger Mineralsäure sich zu GS 13005 kondensiert.

Unter Verwendung dieser Synthesemethoden hat D. P. RYSKIEWICH⁶⁾ das für Abbau-Untersuchungen in Pflanze und Tier benötigte radioaktiv markierte GS 13005 [4] [5] [6] hergestellt. Die Markierung mit ¹⁴C erfolgte wahlweise an folgenden Stellen der Molekel: am C der C-Methoxy-Gruppe, an C-5 (Carbonylgruppe) und in der zwischen heterocyclischem Ring und Phosphorteil stehenden Methylenbrücke. Experimentell wird darüber an anderer Stelle berichtet [5].

GS 13005 ist eine farblose, kristalline Verbindung mit schwachem Geruch und einem Smp. von 39–40°. Ihre Löslichkeit in Wasser beträgt bei 25° 0,024%, ihr Dampfdruck bei 20° 1,0·10⁻⁶ Torr (extrapoliert nach Werten, die zwischen 50 und 85° gemessen wurden).

Rohes GS 13005 enthält je nach Herstellungsart verschiedene dünnschichtchromatographisch nachweisbare Verunreinigungen. Von Interesse sind einerseits der Monothiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-(2-methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on-4-yl)-methyl-ester (**15**) (GS 13007; P=O-Analoges zu GS 13005) und andererseits vier Verbindungen, in denen je zwei 2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on-Ringe über eine Brücke miteinander verknüpft sind, nämlich die Methylenverbindung **16**, der Äther **17**, der Thioäther **18** und das Disulfid **19**.



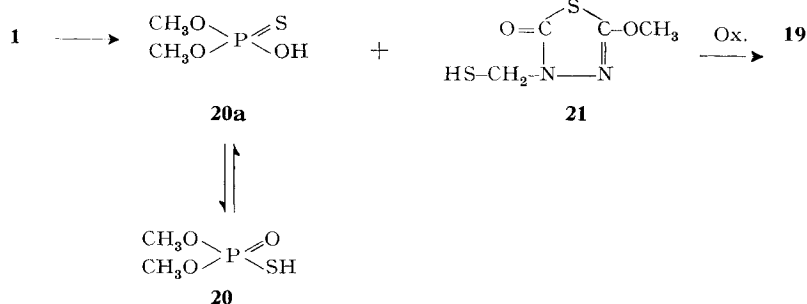
- 16** Y = –CH₂–
17 Y = –CH₂–O–CH₂–
18 Y = –CH₂–S–CH₂–
19 Y = –CH₂–S–S–CH₂–

Alle diese Verunreinigungen konnten präparativ hergestellt werden. GS 13007 (**15**) erhielt man aus der Chlormethylverbindung **11** und dem Ammoniumsalz der O,O-Dimethyl-monothiophosphorsäure (**20**) in Kristallen vom Smp. 49–50°; **16** entstand aus **11** und dem Natriumsalz des Thiadiazolons **7**, **17** aus zwei Mol-Äqu. Natriumsalz des Thiadiazolons **7** und 1 Mol-Äqu. Bis-chlormethyläther und **18** bzw. **19** aus zwei Mol-Äqu. **11** und 1 Mol-Äqu. Dinatriumsulfid bzw. Dinatriumdisulfid.

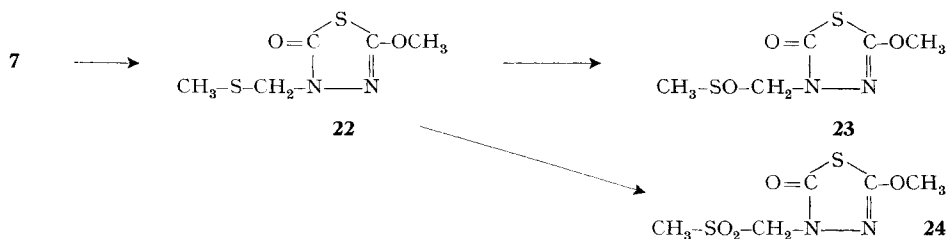
GS 13005 ist in saurem oder neutralem Milieu relativ beständig, wird dagegen alkalisch rasch verseift. So beträgt die Halbwertszeit der Hydrolyse in 0,01*N* NaOH bei 23° ungefähr 1/2 Stunde. Die Hydrolyse erfolgt primär unter Spaltung der Phosphor-Schwefel-Einfachbindung, wobei als erste Bruchstücke O,O-Dimethyl-monothiophosphorsäure, mit den tautomeren Formen **20a** und **20**, und die ziemlich unbeständige Mercaptomethylverbindung **21** entstehen. **20** konnte als Ammoniumsalz

⁶⁾ GEIGY RESEARCH LABORATORIES, Ardsley (New York).

isoliert und identifiziert werden, während **21** ohne Isolierung durch Jodoxydation in das bereits erwähnte Disulfid **19** übergeführt wurde.

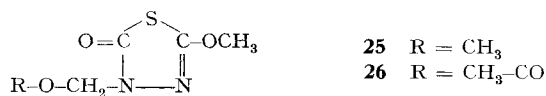


Im Stoffwechsel der Ratte entstehen aus GS 13005 neben CO_2 drei fassbare Metabolite, die alle noch den Methoxy-thiadiazolon-Ring und die Methylenbrücke der ursprünglichen Molekel aufweisen, jedoch keinen Phosphor mehr enthalten: das 2-Methoxy-4-methylthiomethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (**22**), dessen Sulfoxid **23** und dessen Sulfon **24** [6]. Zu ihrer Synthese wurde das Natriumsalz des 2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-ons (**7**) mit Chlormethyl-methyl-sulfid zum Thioäther **22** umgesetzt und dieser mit Wasserstoffperoxid zu **23** bzw. **24** oxydiert.



Wie bei der Hydrolyse, dürfte auch im Rattenstoffwechsel die Mercaptomethylverbindung **21** als primäres Spaltprodukt zu betrachten sein. Ihre Synthese schien deshalb von Interesse. Vorsichtige alkalische Spaltung des aus 2-Methoxy-4-chlor-methyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (**11**) hergestellten Isothioharnstoff-hydrochlorids lieferte indessen ein wegen zu grosser Zersetzlichkeit nicht umkristallisierbares, bei ca. 160° unter Zersetzung schmelzendes Produkt, dessen Analysenwerte nicht mit denen der gesuchten Mercaptomethylverbindung **21** übereinstimmen.

Schliesslich wurden als weitere mögliche Verunreinigungen bzw. Abbauprodukte von GS 13005 das 2-Methoxy-4-methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (**25**) bzw. das 2-Methoxy-4-acetoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (**26**) in Betracht gezogen und deshalb präparativ hergestellt. **25** entstand durch Umsetzung der Chlormethylverbindung **11** mit Natriummethylat, und **26** durch Umsetzung des Natriumsalzes des Thiadiazolons **7** mit Essigsäure-chlormethylester.



Die Mikroanalysen verdanke ich unserem Mikroanalytischen Laboratorium, die Angaben über Löslichkeit, Dampfdruck und alkalische Hydrolyse unsern Analytischen Laboratorien. Herrn H. BRUNNER danke ich sehr für tatkräftige experimentelle Hilfe.

Experimenteller Teil

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

1. *Thiocarbazinsäure-O-methylester (6)*: 1900 g (13 Mol) Kalium-methylxanthenat wurden in 960 ml Wasser angeschlämmt. Die Temperatur fiel auf 8°. Unter starkem Rühren liess man nun rasch 650 g (13 Mol)/100-proz. Hydrazinhydrat zufließen. Die Temperatur stieg hierauf langsam an, und es bildete sich eine klare, gelbe Lösung. Man impfte an, hielt mit einem Kühlbad bei 40° bis die exotherme Reaktion abgeklungen war, rührte noch 4 Std. bei Raumtemperatur, kühlte dann auf 0–5°, filtrierte die ausgeschiedenen Kristalle ab, wusch sie mit 5 Portionen eiskaltem Wasser zu je 200 ml sorgfältig aus und trocknete im Wasserstrahlvakuum bei 40°: 1000–1100 g (72–80%) roher Thiocarbazinsäure-O-methylester. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol erhielt man ein reines, farbloses Produkt, Smp. 74–75°.

$C_2H_6N_2OS$ (106,15) Ber. N 26,40 S 30,21% Gef. N 26,53 S 30,03%

2. *2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on (7)* und *Bis-methoxythiocarbonyl-carbohydrazid (8)*: 1060 g (10 Mol) roher Thiocarbazinsäure-O-methylester wurden in einem Gemisch von 3000 ml Wasser und 1000 ml reiner konzentrierter Salzsäure gelöst. Unter guter Kühlung und starkem Rühren leitete man so rasch 1000 g (10,1 Mol) Phosgen ein, dass sich die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 10° hielt. Durch Einleiten von Luft wurde sodann überschüssiges Phosgen ausgeblasen. Man filtrierte das ausgefallene Produkt ab und wusch es mit 500 ml eiskaltem Wasser aus. Dieses feuchte Rohprodukt konnte direkt weiterverarbeitet werden. Zur Reinherstellung wurde es im Wasserstrahlvakuum bei 50° getrocknet (800 g) und dann mit 1600 ml heissem Essigester ausgezogen, wobei als unlöslicher Anteil etwas *Bis-methoxythiocarbonyl-carbohydrazid (8)* erhalten wurde, Smp. 135° (Zers.).

$C_5H_{10}N_4O_3S_2$ Ber. C 25,20 H 4,23 N 23,51 S 26,91%
(238,29) Gef. „ 25,43 „ 4,13 „ 23,55 „ 26,74%

Der Essigesterextrakt wurde eingedampft und der Rückstand (750 g) aus 750 ml Methanol + 750 ml Wasser umkristallisiert: 675 g (51%) *2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on*, Smp. 113–114°.

$C_3H_4N_2O_2S$ (132,15) Ber. N 21,20 S 24,27% Gef. N 21,15 S 24,32%

3. *Natriumsalz des 2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-ons*: In eine auf 10–20° gehaltene Lösung von 46 g (2 Mol) Natrium in 900 ml Methanol wurden 264 g (2 Mol) **7** eingetragen und hierauf die hellbraune Lösung im Wasserstrahlvakuum bei 40° zur Trockne verdampft: 306 g beigebraunes, lockeres Pulver.

4. *2-Hydroxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on (9)*: 1 g **7** wurde in 200 ml 22-proz. Jodwasserstoffsäure gelöst und 6 Std. auf 60° erhitzt. Nach schonendem Abdestillieren im Vakuum im Rotationsverdampfer wurde mehrmals mit Wasser versetzt und wieder abdestilliert, bis der Rückstand farblos war. Nach Umkristallisieren aus Methanol Smp. 245–248°.

$C_2H_2N_2O_2S$ Ber. C 20,34 H 1,71 N 23,72 S 27,15%
(118,13) Gef. „ 20,50 „ 1,76 „ 23,79 „ 27,09%

5. *2-Methoxy-4-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on (10)*. – a) *Aus reinem Methoxythiadiazolon*: 396 g (3 Mol) reines **7** wurden mit 330 ml einer ca. 37-proz. wässrigen Formaldehydlösung (ca. 4,4 Mol) versetzt und das Gemisch auf 70° erwärmt. Zur klaren Lösung setzte man 330 ml Wasser von 60° zu und kühlte unter Animpfen und Rühren ab. Die kristallin ausgeschiedene Hydroxymethyl-Verbindung wurde abfiltriert, zweimal mit je 75 ml eiskaltem Wasser gewaschen und im Wasserstrahlvakuum bei 40° getrocknet. 448 g (92%), Smp. 84–86°.

$C_4H_6N_2O_3S$ (162,17) Ber. N 17,27 S 19,77% Gef. N 17,45 S 19,83%

b) *Aus rohem Methoxythiadiazolon*: 830 g rohes, feuchtes **7** aus einem 10-Mol-Phosgenierungsansatz wurden mit 610 ml einer ca. 37-proz. wässrigen Formaldehydlösung und mit 610 ml einer 5-proz. Sodalösung bis zur Bildung einer klaren Lösung erwärmt. Durch Abkühlen, Abfiltrieren, Auswaschen und Trocknen wurden 800 g (49,5% bezogen auf **6**) **10** erhalten.

6. 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on (**11**): Zu einer auf 0 bis -10° gekühlten Aufschlämmung von 486 g (3 Mol) **10** in 500 ml Chloroform liess man rasch 500 g (4,2 Mol) Thionylchlorid fliessen, wobei die Temperatur auf $10-20^{\circ}$ anstieg und sich eine klare Lösung bildete. Man rührte $\frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur, erwärmte dann allmählich und kochte schliesslich 2 Std. unter Rückfluss. Lösungsmittel und leichtflüchtige Reaktionsprodukte wurden hierauf im Wasserstrahlvakuum bei einer Badtemperatur von 50° so weit als möglich abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde im Vakuum einer Quecksilberstrahlpumpe rasch destilliert: Bei $85^{\circ}/0,3$ Torr gingen 470 g (87%) 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on über, die in der Vorlage kristallisierten.

7. Dithiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-[(2-methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on-4-yl)-methyl]-ester (**1**) (GS 13005). – a) Aus Chlormethylverbindung **11**: Zu einer Aufschlämmung von 900 g (4,6 Mol) Kaliumsalz der O,O-Dimethyl-dithiophosphorsäure in 1200 ml Aceton wurde eine Lösung von 723 g (4 Mol) 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on in 1200 ml Aceton getropft, wobei die Reaktionstemperatur durch leichte Kühlung bei $30-35^{\circ}$ gehalten wurde. Man rührte hierauf 4 Std. bei Raumtemperatur und dampfte die durch ausgeschiedenes Kaliumchlorid getrübe Lösung im Wasserstrahlvakuum im Bad von 40° ein. Der ölige Rückstand wurde mit 1000 ml kaltem Wasser durchgeschüttelt und dann durch Animpfen zur Kristallisation gebracht. Das abfiltrierte Rohkristallinat löste man in 1000 ml warmem Methanol und liess durch Abkühlen auf ca. -15° auskristallisieren. Das wiederum abfiltrierte Kristallinat wusch man nacheinander mit 150 ml Methanol von -15° , mit eiskalten Mischungen von 100 ml Methanol und 50 ml Wasser, 100 ml Methanol und 100 ml Wasser, 50 ml Methanol und 150 ml Wasser und zuletzt mit 200 ml kaltem Wasser aus. Nach Trocknen im Wasserstrahlvakuum bei 30° : 830 g (68,5%), Smp. $39-40^{\circ}$.

$C_8H_{11}N_2O_4PS_3$ (302,35) Ber. N 9,27 S 31,82 P 10,25% Gef. N 9,37 S 32,02 P 10,34%

b) Aus Hydroxymethylverbindung **10**⁷⁾: 1280 g reine konz. Schwefelsäure wurden mit 320 g Eis versetzt. Unter gutem Rühren tropfte man dazu 645 g (4,08 Mol) O,O-Dimethyl-dithiophosphorsäure, trug dann innerhalb einer Stunde bei $25-30^{\circ}$ 648 g (4 Mol) **10** ein und rührte 3 Std. bei 30° . Dann tropfte man unter Kühlung 1600 ml Wasser zu, trennte im Scheidetrichter die untere, ölige Phase ab, schüttelte sie nochmals mit 1000 ml Wasser, trennte wieder ab, versetzte erneut mit 1000 ml Wasser und neutralisierte das Gemisch mit wässrigem Ammoniak. Auf Animpfen erfolgte Kristallisation. Isolierung und Umkristallisation wie oben angegeben ergaben 900 g (74,5%) GS 13005, Smp. $39-40^{\circ}$.

c) Aus Methoxy-thiadiazolon **7** («Eintropfverfahren»): 64 g reine konz. Schwefelsäure wurden mit 16 g Eis versetzt. Man trug unter Kühlung und starkem Rühren nacheinander bei $25-30^{\circ}$ 40 g (0,204 Mol) Kaliumsalz der O,O-Dimethyl-dithiophosphorsäure, 26,4 g (0,2 Mol) **7** und 6,3 g pulverisierten Paraformaldehyd (0,21 Mol) ein. Nach drei Std. Rühren bei 30° tropfte man unter Kühlung 200 ml Wasser zu, brachte das ausgeschiedene Öl durch Animpfen zur Kristallisation und kristallisierte aus 100 ml Methanol um. 50 g (83%), Smp. $39-40^{\circ}$.

8. Dithiophosphorsäure-O,O-diäthyl-S-[(2-methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on-4-yl)-methyl]-ester (**13**) (GS 13006): 1000 g (4,46 Mol) Kaliumsalz der O,O-Diäthyl-dithiophosphorsäure, in 1000 ml Aceton angeschlämmt, wurden mit 723 g 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on in 1400 ml Aceton wie in 7. beschrieben umgesetzt. Das analog erhaltene Rohprodukt wurde aus 1500 ml Methanol umkristallisiert, nacheinander mit eiskalten Mischungen von 150 ml Methanol und 20 ml Wasser, 150 mg Methanol und 40 ml Wasser, 150 ml Methanol und 75 ml Wasser, 100 ml Methanol und 100 ml Wasser, 75 ml Methanol und 150 ml Wasser und mit 200 ml kaltem Wasser gewaschen und bei 30° im Wasserstrahlvakuum getrocknet. 1125 g (85%) GS 13006, Smp. $43-44^{\circ}$.

$C_8H_{15}N_2O_4PS_3$ (330,40) Ber. N 8,48 S 29,12 P 9,39% Gef. N 8,64 S 28,86 P 9,21%

9. Thiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-[(2-methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on-4-yl)-methyl]-ester (**15**) (GS 13007): 250 g (1,57 Mol) Ammoniumsalz der O,O-Dimethyl-monothiophosphorsäure, 239 g (1,32 Mol) 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on und 800 ml Aceton wurden 5 Std. bei 60° gerührt. Dann destillierte man das Aceton im Wasserstrahlvakuum bei 50° ab,

7) Bearbeitet von S. STÄUBLI, GEIGY WERKE SCHWEIZERHALLE AG.

versetzte den Rückstand mit 200 ml einer 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nahm die ölige Abscheidung in Äther auf. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers erhielt man 350 g Öl. Dieses wurde in 350 ml Methanol bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wurde bei -20° angeimpft und unter Rühren auf -40° abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden auf einer vorgekühlten Nutsche abfiltriert und nacheinander mit 50 ml Methanol von -40° , einer Mischung von 40 ml Methanol und 5 ml Wasser von -20° , einer Mischung von 40 ml Methanol und 10 ml Wasser von -20° , mit eiskalten Mischungen von 20 ml Methanol und 20 ml Wasser und von 10 ml Methanol und 30 ml Wasser und zuletzt mit 50 ml Wasser gewaschen. Dann wurde bei 30° im Wasserstrahlvakuum getrocknet: 236 g (62%) GS 13007, Smp. $49-50^{\circ}$. $C_6H_{11}N_2O_5PS_2$ (286,28) Ber. N 9,79 S 22,40 P 10,82% Gef. N 9,82 S 22,59 P 10,81%

10. *Bis*-[2-methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on-4-yl]-methan (**16**): Zu einer auf 50° erwärmten Suspension von 200 g (1,3 Mol) Natriumsalz des 2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-ons in 400 ml Acetonitril wurde eine Lösung von 235 g 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (1,3 Mol) in 400 ml Acetonitril getropft. Dann wurde 2 Std. bei 50° gerührt, das Acetonitril im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand mit 500 ml Wasser versetzt. Die Fällung wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus 3000 ml Alkohol umkristallisiert: 279 g (77%), Smp. $136-137^{\circ}$.

$C_7H_8N_4O_4S_2$ (276,31) Ber. N 20,28 S 23,21% Gef. N 20,47 S 23,19%

11. *Bis*-[(2-methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on-4-yl)-methyl]-oxid (**17**): 385 g (2,5 Mol) Natriumsalz des 2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-ons wurden in 750 ml Acetonitril suspendiert und auf 60° erwärmt. Dann tropfte man 150 g (1,3 Mol) Bis-chlormethyl-äther, gelöst in 250 ml Acetonitril, so zu, dass sich die Reaktionstemperatur zwischen 60 und 65° hielt. Man rührte weiter 2 Std. bei 60° , destillierte hierauf das Acetonitril im Wasserstrahlvakuum ab und versetzte den Rückstand mit 1000 ml Wasser. Die Fällung wurde abfiltriert und aus einem Gemisch von 500 ml Alkohol und 250 ml Wasser umkristallisiert: 245 g (64%), Smp. $97-98^{\circ}$.

$C_8H_{10}N_4O_5S_2$ (306,33) Ber. N 18,29 S 20,94% Gef. N 18,23 S 20,93%

12. *Bis*-[(2-methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on-4-yl)-methyl]-sulfid (**18**): 300 g 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on (1,66 Mol) wurden in 1000 ml Aceton gelöst. Unter guter Kühlung und starkem Rühren liess man eine Lösung von 200 g (0,817 Mol) Natriumsulfid-nonahydrat in 500 ml Wasser innerhalb von 5 Min. zutropfen, wobei die Reaktionstemperatur zwischen 20 und 35° gehalten wurde. Man rührte noch 1 Std. bei Raumtemperatur, destillierte dann das Aceton im Wasserstrahlvakuum weitgehend ab, setzte 500 ml Wasser zu, filtrierte die Fällung ab und kristallisierte aus 4000 ml Alkohol um: 230 g (86%), Smp. $135-136^{\circ}$.

$C_8H_{10}N_4O_4S_3$ (322,40) Ber. N 17,38 S 29,85% Gef. N 17,56 S 30,05%

13. *Bis*-[(2-methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on-4-yl)-methyl]-disulfid (**19**): In einer Lösung von 122 g (0,5 Mol) Natriumsulfid-nonahydrat in 250 ml Wasser wurden 16 g (0,5 Mol) Schwefel durch Erwärmen gelöst. Dann kühlte man ab und tropfte unter starkem Rühren bei $10-15^{\circ}$ rasch eine Lösung von 180 g (1 Mol) 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4*H*)-on in 350 ml Aceton zu. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 300 ml Wasser verdünnt, die ausgeschiedene Fällung abfiltriert, zunächst aus 400 ml Methylcellosolve und dann aus 650 ml Benzol umkristallisiert: 115 g (65%), Smp. $131-132^{\circ}$.

$C_8H_{10}N_4O_4S_4$ (354,49) Ber. N 15,80% S 36,17% Gef. N 16,00 S 35,87%

14. *Alkalische Hydrolyse von GS 13005*: Unter Stickstoff wurden 210 mg GS 13005 in 650 ml Wasser gelöst und mit 20 ml 1*N* NaOH versetzt. Nach zweistündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde mit 20 ml 1*N* H_2SO_4 neutralisiert und zweimal mit je 150 ml Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde im Rotationsverdampfer eingengt und aus dem Rückstand mit Äther *O,O*-Dimethyl-monothiophosphorsäure (**20**) extrahiert, mit Ammoniak neutralisiert und als Ammoniumsalz identifiziert.

Der Ätherextrakt des Hydrolysegemisches wurde zweimal mit je 100 ml, 0,05*N* NaOH ausgezogen, der Natronlaugeauszug wieder angesäuert und mit Äther reextrahiert. Nach Abdampfen des Äthers blieb eine nur teilweise kristallisierende Masse zurück (*rohes* **21**). Diese löste man in wenig Methanol und oxydierte mit Jod. Nach Verdünnen mit Wasser wurde erneut mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit 0,05*N* NaOH geschüttelt, getrocknet, eingedampft und

der Rückstand aus wenig Methylenchlorid umkristallisiert. Die erhaltene Verbindung war im Dünnschichtchromatogramm identisch mit dem synthetischen *Disulfid 19*.

Gef. C 27,15 H 2,79 N 15,86 S 36,37%

15. *2-Methoxy-4-methylthiomethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on (22)*: 308 g (2 Mol) Natriumsalz des 2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-ons wurden in 1000 ml Acetonitril suspendiert. Dann tropfte man 194 g (2 Mol) Chlormethyl-methyl-sulfid zu, wobei die Temperatur gegen 30° anstieg. Man erwärmte hierauf auf 50° und rührte 4 Std. bei dieser Temperatur. Dann wurde im Wasserstrahlvakuum das Acetonitril abdestilliert, der Rückstand mit 500 ml Wasser versetzt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers blieben 355 g gelbes, klares Öl. Durch Hochvakuumdestillation konnten daraus 175 g eines blassgelben, bei 92–95°/0,05 Torr übergehenden Öls gewonnen werden. Man löste dieses in 200 ml Methanol, kühlte auf –20°, impfte an und vervollständigte die Kristallisation durch Kühlen auf –40°. Man filtrierte auf eine vorgekühlte Nutsche und wusch vorsichtig mit Methanol von –40° und mit eiskaltem Methanol-Wasser-Gemisch. Nach Trocknen im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur 100 g (26%) weisse Kristalle, Smp. 33–34°.

$C_5H_8N_2O_2S_2$	Ber.	C 31,23	H 4,19	N 14,57	S 33,36%
(192,27)	Gef.	„ 31,42	„ 4,27	„ 14,63	„ 33,18%

16. *2-Methoxy-4-methylsulfonylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on (23)*: 20 g (0,104 Mol) **22** wurden in 100 ml Methanol gelöst. Man versetzte mit 2 Tropfen 2N Schwefelsäure und tropfte 12 g 30-proz. Wasserstoffperoxid (0,105 Mol) zu. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss wurde das Methanol im Wasserstrahlvakuum abgedampft und der kristalline Rückstand aus 60 ml Benzol umkristallisiert: 17 g (80%), Smp. 105–106°.

$C_5H_8N_2O_3S_2$	Ber.	C 28,83	H 3,87	N 13,45	S 30,79%
(208,26)	Gef.	„ 29,10	„ 4,87	„ 13,55	„ 30,58%

17. *2-Methoxy-4-methylsulfonylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on (24)*: 9 g (0,047 Mol) **22** wurden in 50 ml Eisessig gelöst. Man tropfte 17 g (0,15 Mol) 30-proz. Wasserstoffperoxid zu, rührte zunächst 2 Std. bei Raumtemperatur und dann 2 Std. bei 85–90°. Der Eisessig wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand zweimal aus 100 ml Essigester umkristallisiert: 8 g (75%), Smp. 136–137°.

$C_5H_8N_2O_4S_2$	Ber.	C 26,78	H 3,59	N 12,49	S 28,59%
(224,27)	Gef.	„ 27,01	„ 3,66	„ 12,56	„ 28,41%

18. *S-[(2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on-4-yl)-methyl]-isothioharnstoff-hydrochlorid*: 76 g (1 Mol) gepulverter Thioharnstoff wurden in 500 ml Acetonitril suspendiert und das Gemisch zum Sieden erhitzt. Man tropfte eine Lösung von 180 g (1 Mol) 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on in 300 ml Acetonitril zu und hielt noch 1 Std. bei 75°. Dann kühlte man auf Raumtemperatur, filtrierte die ausgeschiedenen Kristalle ab und wusch sie mit 200 ml Acetonitril aus. 221 g (86%) Thiuroniumsalz, Smp. unter Zersetzung ab 180°. Bei Umkristallisationsversuchen bildeten sich stets feinflockige, schwerlösliche Zersetzungsprodukte.

19. *Versuch zur Herstellung von 2-Methoxy-4-mercaptomethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on (21)*: In eine Lösung von 4 g (0,1 Mol) NaOH in 100 ml Wasser wurden bei Raumtemperatur 13 g (0,051 Mol) des obigen Thiuroniumsalzes eingetragen. Es bildete sich eine trübe Lösung, und es schied sich einige Schmier ab. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde klar filtriert und dann mit 3,2 ml Eisessig versetzt. Im Laufe einer Stunde bildete sich allmählich eine Fällung. Diese wurde abfiltriert, erneut in 100 ml 1N Natronlauge gelöst und nach Filtration mit Eisessig ausgefällt. Feinkristallines Pulver, Smp. unter Zersetzung ab 160°. Bei Umkristallisationsversuchen Zersetzungserscheinungen (Bildung von Schmier). Die Mikroanalysenwerte des Rohproduktes wichen wesentlich von denjenigen der erwarteten Mercaptomethyl-Verbindung ab.

20. *2-Methoxy-4-methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on (25)*: Zu einer Lösung von 5 g (0,218 Mol) Natrium in 100 ml Methanol wurde bei 0–10° eine Lösung von 39 g (0,216 Mol) 2-Methoxy-4-chlormethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on in 100 ml Dioxan getropft. Man rührte noch eine Stunde bei Raumtemperatur, engte dann im Wasserstrahlvakuum ein, versetzte mit 100 ml

Wasser, filtrierte die ausgeschiedenen Kristalle ab und kristallisierte sie aus einem Gemisch von 80 ml Methanol und 80 ml Wasser um: 22 g (58%), Smp. 97–98°.

$C_5H_8N_2O_3S$ (176,20) Ber. N 15,90 S 18,20% Gef. N 16,04 S 18,50%

21. *2-Methoxy-4-acetoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-on* (**26**): 30 g Natriumsalz (0,195 Mol) des 2-Methoxy-1,3,4-thiadiazol-5(4H)-ons wurden in 120 ml Acetonitril suspendiert und auf 60° erwärmt. Dann tropfte man 24 g (0,221 Mol) Essigsäure-chlormethylester [7] zu und rührte noch 2 Std. bei 60°. Dann setzte man 120 ml Wasser zu, destillierte das Acetonitril im Vakuum ab, nahm das ausgeschiedene Öl in Äther auf, trocknete und destillierte ab. Die zurückbleibenden 35 g Öl wurden in 50 ml Methanol gelöst und durch Animpfen unter Abkühlen zur Kristallisation gebracht: 20 g (50%), Smp. 61–62°.

$C_6H_8N_2O_4S$ Ber. C 35,28 H 3,94 N 13,72 S 15,70%
(204,21) Gef. „ 35,43 „ 4,05 „ 14,03 „ 15,88%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. RÜFENACHT, J. R. GEIGY AG., Basel, Schweizer Patente 392521 und 395637.
- [2] P. C. GUHA & S. K. ROY-CHOUDHURY, J. Indian chem. Soc. 5, 163 (1928).
- [3] S. STÄUBLI, L. SCHIENER & K. RÜFENACHT, AGRIPAT SA., Basel, zum Patent angemeldet unter Nr. 9760/66.
- [4] H. O. ESSER & P. W. MÜLLER, Experientia 22, 36 (1966).
- [5] J. E. CASSIDY, D. P. RYSKIEWICH & R. T. MURPHY, J. Agric. Food Chemistry, in Vorbereitung.
- [6] H. O. ESSER, W. MÜCKE & K. O. ALT, Helv. 57, 513 (1968).
- [7] M. DESCUDÉ, C. 2. hebd. Séances Acad. Sci. 132, 1567 (1901); L. HENRY, *ibid.* 133, 96 (1901).

61. Charakterisierung einer neuen organo-metallischen Titan-Zink-Verbindung

von J.-J. Salzmänn

CYANAMID EUROPEAN RESEARCH INSTITUTE, 1223 Cologny-Genf, Schweiz

(27. II. 68)

Summary. A new organo-metallic titanium-zinc compound $[Ti(C_5H_5)_2Cl]_2ZnCl_2$ has been isolated. Its structure has been characterised by means of spectroscopic, susceptibility and dipole measurements.

1. Einleitung. – Eine der zahlreichen Methoden zur Darstellung von Di-cyclopentadienyl-chlor-titan(III) ist die Reduktion des Di-cyclopentadienyl-dichlor-titans(IV) mit Zinkpulver in nicht-wässrigen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran [1]. Diese Arbeitsmethode ist speziell zur Herstellung von Titanoxan-Polymeren angewandt worden, wobei aber das Monochlorid nicht isoliert wurde [2] [3]. Die Isolierung des auf diese Weise hergestellten Monochlorides ist ziemlich langwierig, und die Verwendung des Monochlorid-Zinkchlorid-Lösungsgemisches kann zu ungewollten Nebenreaktionen führen [4]. Im Laufe unserer Untersuchungen von niederwertigen Titanverbindungen haben wir versucht, über diese Reduktionsmethode das Di-cyclopentadienyl-chlor-titan aus Kohlenwasserstoffen zu isolieren. Es ist uns dabei gelungen, aus Toluol eine Verbindung $[Ti(C_5H_5)_2Cl]_2ZnCl_2$ zu gewinnen. Dieses Produkt ist unseres Wissens die erste isolierte organo-metallische Titan-Zink-Verbindung. In dieser Arbeit werden die Struktur und einige chemische Eigenschaften dieser neuartigen Verbindung untersucht.