



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94101376.6

[51]Int.Cl⁵

C07D275 / 03

[43]公开日 1995年4月5日

[22]申请日 94.2.18

[30]优先权

[32]93.6.25 [33]US[31]083,958

[71]申请人 罗姆和哈斯公司

地址 美国宾夕法尼亚

[72]发明人 P·奥塞-盖马

B·C·兰格

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 黄革生

A01N 43 / 80 A61L 2 / 16

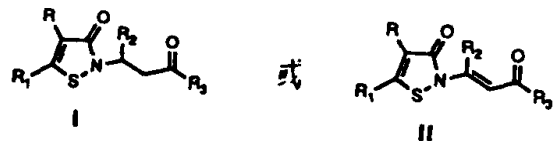
C02F 1 / 50

说明书页数: 19 附图页数:

[54]发明名称 用作抗微生物剂的2-(3-氧代烷(烯)基)
-3-异噻唑酮及其衍生物

[57]摘要

本发明公开了上式抗微生物化合物。
其中各基团的定义详见说明书。



5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中该化合物选自:

2-(3-氧代丁基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮;

2-(3-氧代丁基)-4-异噻唑啉-3-酮;

2-(3-氧代辛基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮;

2-(3-氧代辛基)-4-异噻唑啉-3-酮;

3-(5-氯-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙醛;

3-(4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙醛;

3-(4,5-三亚甲基-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙醛;

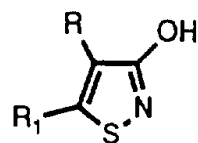
2-(1-甲基-3-氧代丁基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮;

2-[3-氧代-3(2,5-二甲氧苯基)丙基]-5-氯-4-异噻唑啉-2-酮;

2-[3-(5-氯-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙酰]-1,4-苯醌; 和

2-(3-氧代-1-丁烯-4-基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮。

6. 制备权利要求 1 化合物的方法, 它包括在有机溶剂中并根据情况在酸存在下将下式异噻唑

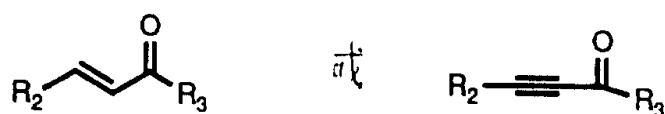


其中

R 为氢、卤素或 (C_1-C_4) 烷基;

R_1 为氢或卤素; 或者, R 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起形成五元至七元碳环, 该环可非限制性地为芳环;

与下式 α, β -不饱和酮或醛反应



其中

R_2 为氢或 (C_1-C_3) 烷基;

R_3 为氢、取代或未取代 (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代 (C_2-C_{18}) 链烯基、取代或未取代 (C_2-C_{18}) 炔基、取代或未取代 (C_4-C_8) 环烷基或环烯基、取代或未取代 (C_6-C_{10}) 芳基或芳烷基。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其中所说有机溶剂选自乙酸乙酯、甲苯、苯和二甲苯。

8. 根据权利要求 6 的方法, 其中所述可能的酸选自丙酸和对一甲苯磺酸。

9. 一种抑制微生物生长的方法, 它包括将杀微生物有效量的一种或多种权利要求 1 化合物加到微生物侵害部位的内里或表面

以控制微生物生长。

10. 根据权利要求 9 的方法，其中所说部位选自木材、涂料、吸附剂、胶水、纸张、纺织品、皮革、塑料、纸板、润滑剂、化妆品、食品、腻子、饲料和工业冷却水。

说 明 书

用作抗微生物剂的 2-(3-氧代烷(烯)基)

—3—异噻唑酮及其衍生物

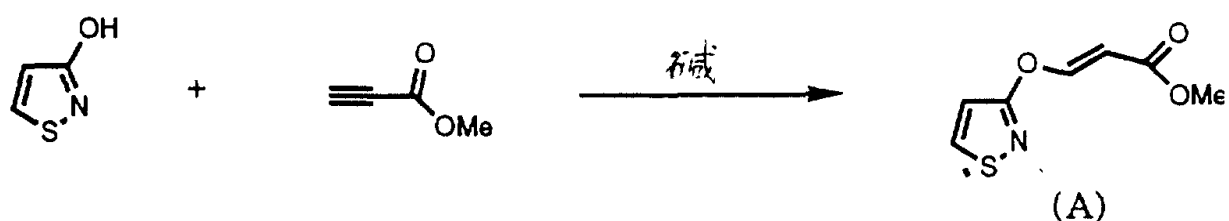
本发明涉及新的 3—异噻唑酮衍生物、其制备方法及其在控制生物方面的应用。

3—异噻唑酮作为杀微生物剂已产生很高的商业价值,它可防止微生物对各种水溶性和非水溶性产物产生的损害。3—异噻唑酮是高效抗微生物剂(本文中“抗微生物剂”包括抗细菌剂、抗真菌剂和抗藻剂,且抗微生物活性意包括消灭和抑制或预防细菌、真菌和藻类等微生物的生长),具有很宽的应用范围。

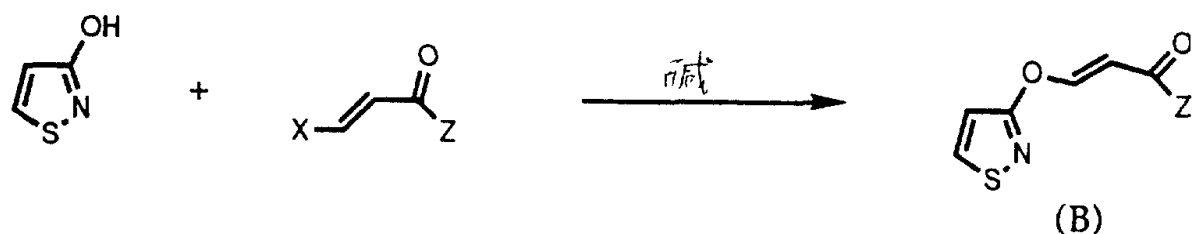
Lewis 等人的美国专利 3,761,488; 3,544,580; 3,835,150; 3,706,757; 3,755,224; 和 4,105,431(同本发明一样,均转让给 *Rohm and Haas* 公司)公开了 3—异噻唑酮化合物。

Lewis 等人的美国专利 3,835,150(转让给 *Rohm and Haas* 公司)公开了某些丙烯酸异噻唑酮基衍生物。*Lewis* 公开了某些 3—羟基异噻唑与炔属化合物(如丙炔酸甲酯、丙炔腈、*N,N*—二甲基丙炔酰胺和丙炔酸)在碱性催化剂(如三乙胺或氢氧化季铵)存在下的反

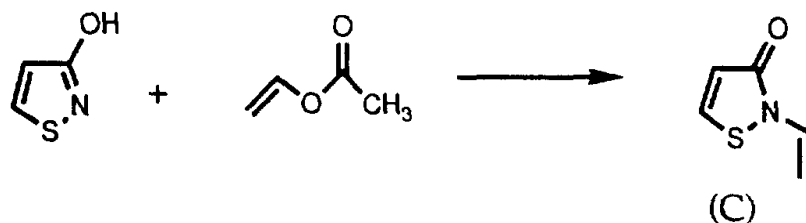
应。尽管该专利公开了其它可能的反应，但仅提供了少数几个具体的产物。下面的化合物 A (*Lewis*' 150 表 1 中的化合物 16) 以及 '150 专利实例 22 中所列出的其它可能的产物产生于 3-羟基异噻唑的氧原子，而非氮原子上发生的反应。



Lewis' 150 进一步公开了某些活性卤化合物与 3-羟基异噻唑之间的反应。尤其使得一提的是， β -卤代丙烯酸酯、 β -卤代丙烯酰胺和 β -卤代丙烯腈与 3-羟基异噻唑反应，得到下面结构式 B 化合物，其中 X 为卤素，Z 为烷氧基、氨基和腈。对于该专利所举例的化合物，反应仅发生无氧原子上，而没有报道与发生在 3-羟基异噻唑的氮原子上发生的反应相对应的任何化合物。



Lewis 的美国专利 4,105,431(也转让给 Rohm 和 Haas 公司)公开了将乙烯基己酸酯与 3-羟基异噻唑反应,得到乙烯基取代的异噻唑酮,即下面的化合物 C。该专利还提到了利用汞盐催化该反应。

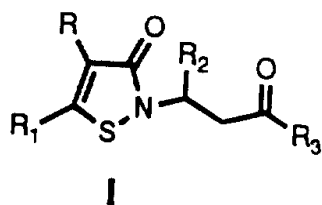


该专利也公开了 3-羟基异噻唑与合适的内代烯烃或内代炔烃反应,它们分别产生 2-链烯基—或 2-链炔基 3-异噻唑酮。该反应是 3-羟基异噻唑氮的简单烷基化。一般利用酸接受碱,如金属氢化物或金属氧化物催化该反应。

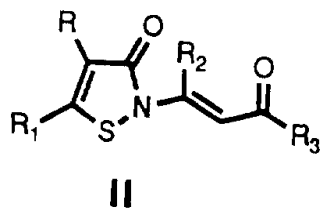
现有技术中的许多抗微生物剂具有毒性和/或污染环境。现有的反应方法不适用于制备某些新的 3-异噻唑酮化合物。

本发明的一个目的是制备具有广谱抗细菌和真菌效力的新的 3-异噻唑酮化合物。本发明的另一个目的是提供制备某些 2-取代-3-异噻唑酮的通用新方法。

通过本发明可达到上述目的以及从下面的公开内容中可以看出的其它目的。本发明一方面包括下式 3-异噻唑酮化合物



或



其中

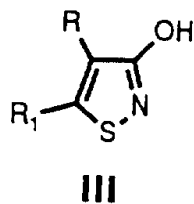
R 为氢、卤素或 (C_1-C_4) 烷基；

R_1 为氢或卤素；或者， R 和 R_1 与它们所连接的碳一起形成五元至七元碳环，该环可非限制性地为芳香环；

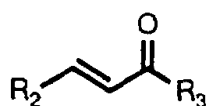
R_2 为氢或 (C_1-C_3) 烷基；

R_3 为氢、取代或未取代 (C_1-C_{18}) 烷基、取代或未取代 (C_2-C_{18}) 链炔基、取代或未取代 (C_2-C_{18}) 链烯基、取代或未取代 (C_4-C_8) 环烷基或环烯基、取代或未取代 (C_6-C_{10}) 芳基或芳烷基。

另一方面，本发明包括制备上面式 I 或 II 异噻唑酮的方法，它是将下式 3-羟基异噻唑



其中 R 和 R_1 的定义同上，与下式 α, β -不饱和酮或醛反应。



IV

或



V

其中 R_2 和 R_3 的定义同前。

本发明的再一方面包括利用含有上述化合物的组合物或上述化合物本身控制微生物生长。

本发明的化合物是非常有效的抗微生物剂。

优选的 R 取代基是氢的卤素,最优选的是氢。优选的 R_1 取代基是氢和卤素。也优选 R 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起形成五元碳环。

优选的 R_2 取代基是氢和 (C_1-C_3) 烷基。最优选的 R_2 取代基是氢和甲基。

优选 R_3 为氢、取代或未取代 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基、 (C_2-C_8) 链烯基或 $(\text{C}_2-\text{C}_{18})$ 炔基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_5-C_7) 环烯基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基或芳烷基。更优选 R_3 为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ 烷基、 (C_4-C_8) 环烯基和取代芳基。最优选 R_3 为氢、甲基、戊基、苯醌和二甲氧苯基。

取代烷基、链烯基或链炔基意指一个或多个氢原子被另一取代基取代的烷基、链烯基或链炔基。这类取代基的例子有:卤素、 (C_4-C_7) 环烷基、 (C_5-C_7) 环烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基、硝基、巯基、酰氨基等,或者为酮、酯或醛官能基。

取代芳基意指一个或多个氢原子被另一取代基取代的苯、萘、吡

啉、咪喃、吡咯或噻吩。这些取代基的例子有：卤素、甲氧基、硝基、羟基、(C₁—C₆)烷氧羰基等。

取代芳烷基意指芳环或烷基链上的一个或多个氢原子被另一取代基取代的芳烷基。取代基的例子包括卤素、甲氧基、羟基、硝基、烷氧羰基、羰基。

下面是优选的式 I 或 II 化合物：

1. 2-(3-氧代丁基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮
2. 2-(3-氧代丁基)-4-异噻唑啉-3-酮
3. 2-(3-氧代辛基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮
4. 2-(3-氧代辛基)-4-异噻唑啉-3-酮
5. 3-(5-氯-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙醛
6. 3-(4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙醛
7. 3-(4,5-三亚甲基-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙醛
8. 2-(1-甲基-3-氧代丁基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮
9. 2-[3-氧代-3-(2,5-二甲氧苯基)丙基]-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮
10. 2-[3-(5-氯-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙酰]-1,4-苯醌
11. 2-(3-氧代-1-丁烯-4-基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮。

可利用已知的方法衍生本发明 2-(3-氧代烷(烯)基)-异噻

唑酮,与醇和原甲酸酯反应可产生缩酮和缩醛,与烷氧基胺盐酸盐反应可形成脞。例如,式 I 化合物衍生物可产生以下化合物。

12. 3-(5-氯-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙醛二乙基缩醛。

13. 2-[(3-甲氧亚氨基)辛基]-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮

表 1 和表 2 分别显示了代表性的式 I 和式 II 化合物的结构及物理参数。表 3 显示了式 I 化合物的衍生物的物理参数。

表 1

代表性式 I 化合物的结构及物理参数

化合物号	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R</u>	<u>熔点</u>
1	H	Cl	H	CH ₃	油
2	H	H	H	CH ₃	油
3	H	Cl	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	57-58° C
4	H	H	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	油
5	H	Cl	H	H	"
6	H	H	H	H	"
7	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	66-68° C
8	H	Cl	CH ₃	CH ₃	油
9	H	Cl	H	Ph(2,5-di-OCH ₃)	75-77° C
10	H	Cl	H	1,4-苯醌	181-183° C

表 2

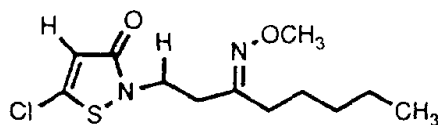
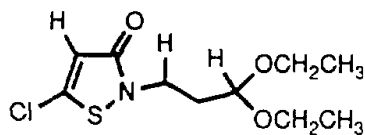
代表性式 II 化合物的结构及其物理参数

化合物号	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>熔点</u>
11	H	Cl	H	CH ₃	油

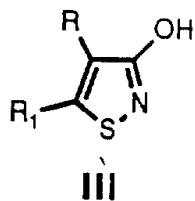
表 3

代表性式 I 化合物的衍生物的结构及物理参数

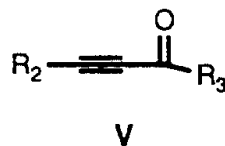
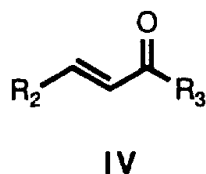
化合物号	<u>熔点</u>
12	油
13	油



现已惊奇地发现，将 3-羟基异噻唑及其衍生物(式 III)与 α, β -不饱和羰基化合物反应，能够以高产率产生新的酮基官能化的 2-(3-氧代烷(烯)基)-异噻唑酮。



已发现该反应适用于各种 3-羟基异噻唑和各种 α, β -不饱和羰基化合物。适用于本发明的 α, β -不饱和羰基化合物是通式分别为 IV 和 V 的乙烯基酮和醛以及乙炔基酮和醛。

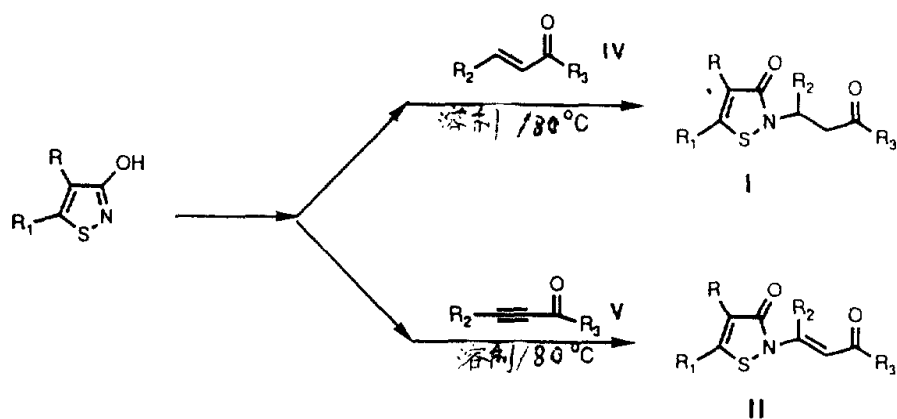


其中 R 和 R₁ 为氢的 3-羟基异噻唑可按照 Crow 等人在 *J. Org. Chem.* 30, 2660(1965)中所述的方法制备。取代的 3-羟基异噻

唑可按照 *Miller* 等人在 *J. Heterocyclic Chem.* 8, 581(1971)中所述的方法制备。4,5-三亚甲基-3-羟基异噻唑可按照 *Maignon* 等人的美国专利 4,851,451 中所述的方法制备。

用于本发明的 α, β -不饱和羰基化合物可从市场上买到或者可利用各种已知方法制备。几种已知方法可从下列文献中找到: *Milstein et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 100, 3636(1978); *Ponticello et al.*, *J. Polymer Sci.*, 12, 985(1974); *Stork et al.*, *Tetrahedron Lett.* 27, 2755(1972); *d' Angelo et al.*, *Tetrahedron Lett.* 32, 3063(1991); *Kobayashi et al.*, *Tetrahedron Lett.* 35, 7245(1991); *Janowetz et al.*, *Helv. Chem. Acta*, 74, 1352(1991); *Bhemere et al.*, *Tetrahedron Lett.* 33, 4439(1991); 和 *Girocra et al.*, *J. Med Chem.* 35, 3474(1992)。也可使用 α, β -不饱和羰基等价物, 如烯醇醚。这类 α, β -不饱和羰基等价物的例子有 2-甲氧基-1,3-丁二烯, 它可按 *Dolby* 等人在 *Org. Prep. and Proc.* 1(4), 229(1969)中所述的方法制备。还可使用三烷基甲硅烯醇醚, 如 2-三甲基甲硅烷氧基-1,3-丁二烯, 它可按 *Jang* 等人在 *Tetrahedron Lett.*, 2935(1976)中所述的方法制备。

以下流程显示了将羟基异噻唑与乙烯基酮或乙炔基酮反应, 得到式 I 或 II 的本发明化合物(其中 X 和 Y 一起形成羰基)



其中 R 、 R_1 、 R_2 和 R_3 的定义同上。在该反应中,通常使用等摩尔量的羟基异噻唑如 α 、 β -不饱和羰基化合物。但是,也可使用过量的乙烯基或乙炔基酮或醛。加入催化量的酸如对一甲苯磺酸或丙酸并不抑制该反应。

羟基异噻唑与 α 、 β -不饱和羰基化合物的反应于 $25-100^\circ\text{C}$ 进行 1-72 小时。当使用 α 、 β -不饱和羰基等价物时,需要加入少量氢醌。该反应要使用有机溶剂,这些溶剂可以是单一溶剂或者是合适溶剂的混合物。合适溶剂的例子包括:烷基酯、烃和芳香烃。优选的溶剂包括乙酸乙酯、甲苯、苯和二甲苯。最优选的溶剂是甲苯。

可用于制备本发明化合物的合适乙烯基和乙炔基酮和醛包括但不限于:丙烯醛、甲基乙烯基酮、1-辛烯-3-酮、3-丁炔-2-酮、1-辛炔-3-酮、3-戊烯-2-酮、苯甲酰乙炔、1-己烯-3,5-二酮、1-庚烯-3,6-二酮、2-丙烯酰基噻吩、2-丙烯酰基吡咯、5-(2-羟基苯基)-1-戊烯-3-酮、苯基乙烯基酮、环己基乙烯基酮、3-氧代-4-戊烯酸甲酯、2-(6-庚烯基-2-酮)咪喃、4-甲基乙烯基酮、3-丙烯酰基-环戊酮、2,5-二甲氧基苯基乙烯基酮、2-丙烯酰基-1,4-苯醌、3,4,5-三甲氧基苯基乙烯基酮和 4-

氧代-5-己烯酸乙酯。

本发明化合物侧链上的羰基官能团经历了常规的羰基转化。例如,将式 I 或 II (其中 X 和 Y 一起形成羰基)化合物与原甲酸三烷基酯在酸催化剂(如对-甲苯磺酸)存在下在合适溶剂(如乙醇)中反应,可制备本发明缩醛化合物。将 2-氧代烷(烯)基-异噻唑酮与甲氧基胺盐酸盐在合适溶剂(如乙醇)中在碱(如三乙胺)存在下反应,可制备本发明脎化合物,该反应在室温下进行,并在 1-24 小时内完成。羰基也可与烷基化试剂如 Grignard 试剂反应,化合物 I 与甲基 Grignard 的反应是在四氢呋喃中于 25-80°C 进行 1-6 小时。

当用作杀微生物剂时,式 I 或 II 化合物是非常有效的杀细菌剂、杀藻剂和杀真菌剂,尤其适用于保护化装剂、切削油、皂或合成去垢剂、稳定剂、成膜物质以及杀微生物剂过去所应用的其它领域。杀微生物组合物的优选应用是保护木材、涂料、吸附剂、胶水、纸张、纺织品、皮革、塑料、纸板、润滑剂、化妆品、食品、腻子胶、饲料如工业冷却水等免遭微生物侵害。

本发明化合物可与其它杀微生物剂混合使用。

本发明化合物是被加到微生物所侵害部位的内部或表面以控制微生物生长。用于控制细菌、藻类、真菌等的本发明化合物的合适施用方法是本领域熟知的。

用于杀微生物的本发明化合物的量取决于应用。某一具体应用的用量与其它杀微生物化合物的量相似。

以下具体实施例用于说明本发明的各个方面，但并不构成对本发明的限制。

实施例 1: 制备 2-(3-氧代丁基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮 (化合物 1)

将 5-氧-3-羟基异噻唑(1.5g, 0.011mole)、2-三甲基甲硅烷氧基-1,3-丁二烯(5.6g, 0.04mole)和 0.5g 氢醌的 20ml 甲苯溶液于 80℃加热 96 小时。冷却后,真空浓缩混合物。将残余油状物溶于乙醚,依次用饱和 NaHCO_3 溶液和水洗涤。干燥(MgSO_4)₄ 并浓缩溶液后,通过硅胶柱色谱纯化残余油状物(以乙醚/甲醇(9/1)作为洗脱剂)。得到 0.3g 油状化合物 1; IR(净)1625, 1650 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3) δ . (S, 抽 H); . (40t, 2H); 2.9(t, 2H); 2.2(S, 3H)。

实施例 2: 制备 2-(3-氧代丁基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮 (化合物 1)

将 0.5g(0.0037mole)5-氯-3-羟基异噻唑和甲基乙烯基酮(1.0g, 0.014mole)的 15ml 甲苯溶液于 80℃加热 24 小时。冷却后,通过旋转蒸发除去甲苯和过量试剂。利用乙醚/甲醇(9/1)作为洗脱剂),通过硅胶柱层析纯化残余油状物,得到油状化合物 1; 0.65g (85%); IR(净)1725, 1650 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3) δ 6.25 (S, 1H); 4.0 (t, 2H); 2.9(t, 2H); 2.2(S, 3H)。

实施例 3: 制备 2-(3-氧代辛基)-4-异噻唑啉-3-酮(化合物 4)

将 3-羟基异噻唑(2.0g, 0.02mole) 和正戊基乙烯基酮(3.7g, 0.03mole) 的 20ml 甲苯溶液于 80℃ 加热 6 小时。冷却后, 通过旋转蒸发浓缩反应混合物。利用乙醚/甲醇(4/1) 作为洗脱液, 通过硅胶柱色谱纯化残余油。得到油状化合物 4; 4.2g(93%) IR(净) 1650, 1710 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3) δ 8.15(d, 1H); 6.25(d, 1H); 4.05(t, 2H); 2.90(t, 2H); 2.4(t, 2H); 1.6(m, 2H); 1.3(m, 4H); 0.9(t, 3H)。

实施例 4: 制备 3-(4,5-三亚甲基-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙醛(化合物 7)

将 4,5-三亚甲基-3-羟基异噻唑(10g, 0.007mole) 和丙烯醛(4.8g, 0.086mole) 于 20ml 甲苯中的搅拌悬溶液加热至 70℃。所得溶液于 70℃ 维持 2.5 小时, 然后冷却并浓缩。利用乙酸乙酯作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱纯化棕色残余油状物, 得到白色固体状所需化合物; 0.98g; mp 66-68℃; IR(KBr) 1710, 1625 cm^{-1} ; NMR(CDCl_3) δ 9.9(s, 1H); 4.05(t, 2H); 2.95(m, 4H); 2.65(t, 2H); 2.45(m, 2H)。

实施例 5: 制备 2,5-二甲氧苯基乙烯基甲醇

将 2,5-二甲氧苯甲醛(12.0g, 0.072mole) 的 50ml 无水 THF 溶液滴加至 100ml 1M 乙烯基溴化镁的 THF 溶液中, 并在搅拌下维持反应混合物在室温。于室温下搅拌混合物 4 小时后, 用饱和 NH_4Cl 溶液终止反应。分层并用乙醚萃取水相。合并有机相, 水洗, 干燥(MgSO_4) 并浓缩。所得 13.4g 油状物的纯度足以用于下一反

应; $IR(\text{净}) 3500\text{cm}^{-1}$; $NMR(\text{CDCl}_3) \delta 6.7-7.0(m, 3H)$; $6.0-6.2(m, 1H)$; $5.1-5.3(m, 3H)$; 3.75 (两个单峰, $6H$); $3.15(br, 1H)$ 。

实施例 6: 制备 2,5-二甲氧基苯基乙烯基酮

将活化的 $MnO_2(100g)$ 分批加到机械搅拌的 2,5-二甲氧基苯基乙烯基甲醇 ($12.5g, 0.064\text{mole}$) 的 250ml 二氯甲烷溶液中, 于室温下搅拌混合物 24 小时, 然后通过硅藻土塞过滤。浓缩滤液后得到一棕色油状物, 利用乙醚/己烷 (1/1) 作为洗脱液, 通过硅胶柱色谱纯化。得到浅棕色油状化合物; $7.2g$; $IR(\text{净}) 1680\text{cm}^{-1}$; $NMR(\text{CDCl}_3) \delta 6.85-7.1(m, 4H)$; $6.3(d, 1H)$; $5.8(d, 1H)$; 3.8 和 3.85 (两个单峰, $6H$)。

实施例 7: 制备 2-丙烯酰基-1,4-苯醌

于 0°C , 在 3 分钟内向 2,5-二甲氧基苯基乙烯基酮 ($2.5g, 0.013\text{mole}$) 的 25ml 乙腈搅拌溶液中滴加 $(NH_4)_2Ce(NO_2)_6$ ($17.9g, 0.033\text{mol}$) 的 30ml 水溶液。加毕, 深棕色混合物在 5 分钟内变为黄棕色。此时将混合物倒入水中, 并用二氯甲烷萃取。用水和盐水两次洗涤二氯甲烷部分。干燥 ($MgSO_4$) 后除去溶剂。得到一棕色油状物, 利用乙醚/己烷 (1/1) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱纯化。得到一种红色/棕色半固体产物; $0.8g$; $IR(\text{净}) 1670\text{cm}^{-1}$; $NMR(\text{CDCl}_3) \delta 5.95(d, 1H)$; $6.5-7.2(m, 5H)$ 。

实施例 8: 制备 2-[3-(5-氯-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙酰基]-1,4-苯醌(化合物 10)

将 2-丙烯酰基-1,4-苯醌(1.0g, 0.007mole)和 5-氯-3-羟基异噻唑(0.8g, 0.006mole)的 20ml 甲苯搅拌溶液于 80℃加热 4 小时。冷却后,通过过滤除去反应期形成的沉淀物,并从乙酸乙酯/丙酮混合物中重结晶。得到一种灰/褐色固体;0.85g;mp181-183℃; IR(KBr)1635cm⁻¹(宽);NMR(丙酮-d₆)δ7.35(S, 1H);7.15(d, 1H);6.85(d, 1H);6.35(S, 1H);4.2(t, 2H);3.52(t, 2H)。

实施例 9:制备 2-(2-氧代-3-丁烯-4-基)-5-氯-4-异噻唑啉-3-酮(化合物 11)

将 5-氯-3-羟基异噻唑(1.5g, 0.011mole)、1-丁炔-3-酮(3.5g, 0.05mole)和对-甲苯磺酸(0.02g)的 25ml 甲苯搅拌溶液于 80℃加热 24 小时。冷却后,浓缩深棕色反应混合物,利用乙醚/己烷作为洗脱液通过硅胶色谱纯化残余油状物。得到黄色固体化合物 11; 1.8g;mp137-139℃, IR(KBr)1675;1620cm⁻¹;NMR(CDCl₃) δ8.2(d, 1H, J=13.9Hz);6.35(S, 1H);5.85(d, 1H, J=13.9Hz); 2.35(S, 3H)。

实施例 10:制备 3-(5-氯-4-异噻唑啉-3-酮-2-基)丙醛二乙基乙缩醛(化合物 12)

将化合物 5(2.5g, 0.013mole)、原甲酸三乙酯(3.87g, 0.026mole)的 20ml 乙醇及对-甲苯磺酸(35mg)的溶液回流 18 小时。冷却后,用 0.2ml 三乙胺处理混合物,并用乙醚萃取。然后依次用 NaHCO₃ 溶液、水和盐水洗涤萃取物。干燥(MgSO₄)后真空除去溶

剂。以乙醚/己烷(4/1)为洗脱剂,通过硅胶柱色谱纯化棕色残余油状物。得到浅棕色油状产物; 2.2g; IR(净)1625 cm^{-1} ; NMR($CDCl_3$) δ 6.3(S, 1H); 4.6(t, 1H); 3.85(t, 2H); 3.4—3.8(m, 4H); 2.0(q, 2H); 1.2(t, 6H)。

实施例 11: 制备 2—[(3—甲氧亚氨基)辛基]—5—氯—4—异噻唑啉—3—酮(化合物 13)

将甲氧基胺盐酸盐(0.22g, 0.0026mole)和三乙胺(0.304g, 0.003mole)的 15ml 乙醇溶液于室温搅拌 30 分钟。将该溶液在 30 分钟内滴加到化合物 3(0.66g, 0.0025mole)的 10ml 乙醇搅拌溶液中。于氮气环境及室温条件下搅拌混合物 24 小时, 然后倒入水中并用二氯甲烷萃取。有机萃取物用稀盐酸及水洗涤。干燥($MgSO_4$)并浓缩溶液后, 以己烷/乙醚(1/1)作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化残余油。得到化合物 13, 它为油状异构体混合物; 0.27g; IR(净)1650 cm^{-1} ; NMR($CDCl_3$); 2.1—2.3(m, 2H); 1.2—1.5(m, 6H); 1.8—1.95(m, 3H)。

实施例 12: 生物学活性

本发明异噻唑啉酮化合物显示出对细菌和真菌的抗微生物活性。将试验化合物原液以 13,000ppm 溶于二甲亚砜, 然后稀释 26 倍, 得到 500ppm 起始浓度。通过用 *Trypticase Soy Broth* 培养基 (pH7.0) 两倍系列稀释 500ppm 起始浓度, 评估抗微生物活性。用于说明抗微生物活性的试验生物列于表 4。化合物 1—13 对试验生物

的最小抑制浓度(MIC)列于表 5 中。

表 4

用于抗微生物试验的微生物

名称	所用缩写
细菌	
铜绿假单胞菌	<i>Psae</i>
大肠杆菌	<i>Ecol</i>
金黄色葡萄球菌	<i>Saur</i>
真菌	
黑曲霉	<i>Anig</i>

表 5

化合物 1 - 13 的抗微生物活性

化合物号	<u>Psae</u>	<u>Ecol</u>	<u>Saur</u>	<u>Anig</u>
1	8	0.5	0.5	4
2	125	16	32	500
3	32	1	2	1
4	>500	64	32	4
5	8	1	8	2
6	64	125	64	16
7	250	32	64	500
8	32	8	8	16
9	64	16	1	2
10	64	8	4	125
11	32	8	16	16
12	500	125	32	32
13	125	16	1.0	64

本发明已被详细叙述,足以使本领域熟练技术人员能够完成和应用它,但在不超出本发明精神及范围的情况下根据所公开的内容仍能作出各种改动或改进。