

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D277/32



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00102356. X

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1126746C

[22] 申请日 2000.2.25 [21] 申请号 00102356. X

[30] 优先权

[32] 1999. 2. 26 [33] DE [31] 19908447.5

[71] 专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 M·德克尔

审查员 旭 昀

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 5 页

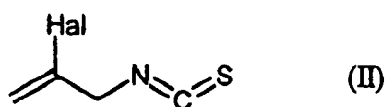
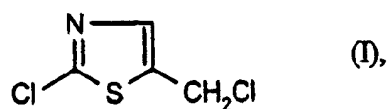
[54] 发明名称 2-氯-5-氯甲基噻唑的制备方法

[57] 摘要

本发明是关于制备 2-氯-5-氯甲基噻唑的新方法, 该方法是将 2-卤代烯丙基异硫氰酸酯同氯化剂反应。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 制备式 (I) 的 2-氯-5-氯甲基噻唑的方法, 该方法通过使式 (II) 的 2-卤代烯丙基异硫氰酸酯与氯化剂反应,



5

其中 Hal 代表溴或氯,

其特征在于所述的反应在非质子偶极溶剂存在下进行反应。

2. 权利要求 1 的方法, 其特征在于所述非质子偶极溶剂选自乙腈、二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。

10 3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于所述反应在-70℃至+25℃的温度下进行。

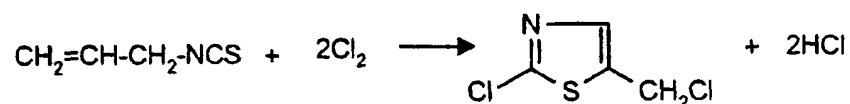
2-氯-5-氯甲基噻唑的制备方法

技术领域

本发明涉及制备 2-氯-5-氯甲基噻唑的新方法。

背景技术

- 5 我们知道，当化学式 (A) 的烯丙基异硫氰酸酯（烯丙基芥子油）按照下面反应过程与氯化剂反应时，可制得 2-氯-5-氯甲基噻唑：

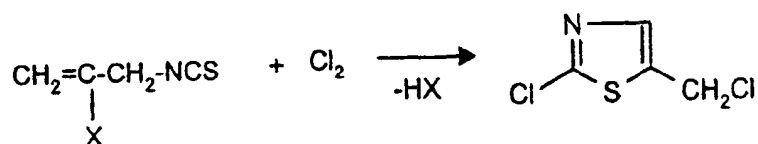


10

（参考 EP - A 0 260 560）

我们还知道，当化学式 (B) 的烯丙基异硫氰酸酯，按照下面反应过程与氯化剂反应时，亦可制得 2-氯-5-氯甲基噻唑。

15



20

X = 离去基团

（参考 EP - A 0 446 913）

但是这些方法有它们的缺点：所用的氯化剂显著过量；反应过程必须在高度稀释状态下进行；要求在高温下反应。

- 25 此外，反应过程中形成的稳定的中间体，必须通过附加的反应步骤，经过放热反应，转变成所需要的最终产物。尤其当进行工业规模生产时，就需要花费更多的成本来控制反应的进行。

还有，EP 0 763 531，EP 0 794 180 和 WO 98/45279 介绍了 3-氯烯丙基异硫氰酸酯的氯化。

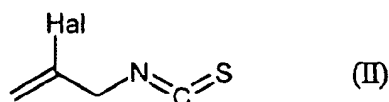
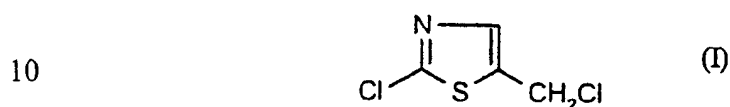
- 30 这些方法的缺点是需要耗费资金，采用蒸馏或重结晶来纯化以去除所形成的副产物。

其它的制备 2-氯-5-氯甲基噻唑的方法，基本上都描述在 WO 97/10226，EP 0 775 700，EP 0 780 384，WO 97/23469，WO 98/32747

和 DE 196 53 586 中。

这些方法的缺点在于，一方面，它们所用的原料化合物，来源困难，另一方面，它们产率低，在某些情况下，方法还包括复杂的纯化过程，或者转换率很低的反应。

发明内容 现在我们已经发现，低温下，在偶极的非质子溶剂中，2-卤代-烯丙基异硫氰酸酯（化学式 II）与氯化剂反应制备 2-氯-5-氯甲基噻唑（化学式 I），产品的纯度高，产率好，



15

化学式 (II) 中 Hal 代表氯或溴

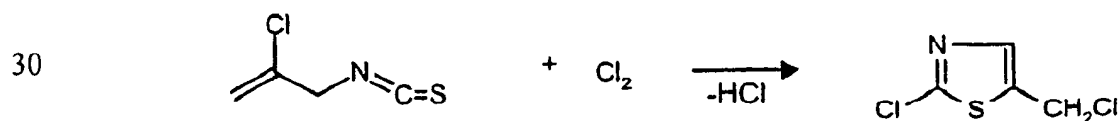
惊奇的是，按照本发明的方法制得的化学式 (I) 的 2-氯-5-氯甲基噻唑，有很好的产率，纯度很高，其粗产品溶液不经纯化，就可直接用于后续反应（杀虫剂的制备，见 EP-A 0 192 060）。

20 惊奇的是，该方法能在低温下成功地进行，而在从前的制备工艺里（EP-A 0 446 913），对于相似的方法，在低温下，反应在中间阶段就停止了。

因此，按照本发明的方法，减少了用于控制反应的花费，因为反应能一步完成，且在低温下进行。并且能够节省昂贵的产品纯化费用，

25 因为得到的产品纯度很高。能够直接用于后续反应。

具体实施方式 例如，采用 2-氯烯丙基异硫氰酸酯作为起始原料，元素氯作为氯化剂。本发明的反应过程，能够按照下式进行：



化学式 (II) 对于用作本发明方法中原料的 2- 卤代烯丙基异硫氰酸酯提供了一个一般性定义。化学式 (II) 中, Hal 优选地代表氯或溴。

2- 卤代烯丙基异硫氰酸酯是已知的普通化合物, 可通过已知方法来制备 (见 EP-A 0 446 913)。

- 5 适合的氯化剂是元素氯和那些在反应条件下能释放氯的化合物, 如磺酰氯或光气。起始原料同氯化剂反应, 氯化剂用量是 0.8-2 当量, 优选的是 1.0-1.5 当量, 特别优选的是 1.15-1.40 当量。

本发明的制备方法是在非质子的偶极溶剂中进行, 优选的是乙腈、二甲基甲酰胺、二甲亚砜, 特别是乙腈。

- 10 每份原料需要溶剂的份数是 1-20 份, 优选的是 2-4 份。

按照本发明的方法, 反应温度可在相当大的范围内改变。一般情况, 反应温度范围是 -75 到 25℃, 优选的是 -10 到 20℃, 最优选的是 10 到 15℃。

反应能够在减压或升高的压力下进行, 但优选的是在常压下进行。

- 15 在 20℃ 下搅拌, 并使反应溶液脱气, 得到的 2- 氯-5- 氯甲基噻唑溶液, 仅含有少量其它的残留成分 (除去溶剂后, 产品纯度为 92% 到 94%)。

因此, 反应得到的溶液可直接用于后续反应来制备上述活性化合物。

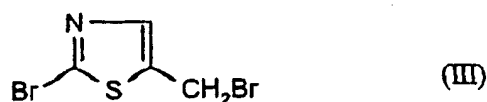
- 20 由于得到的 2- 氯-5- 氯甲基噻唑在混合物里纯度相当高, 分离就很容易进行。

- 反应混合物冷却到 -10℃ 到 -50℃, 优选地冷却到 -15℃ 到 -20℃ 以后, 2- 氯-5- 氯甲基噻唑氢氯化物结晶析出, 过滤收集。用冷溶剂洗涤结晶, 加入 20℃ 到 50℃, 优选地在 30℃ 到 40℃ 的水, 使 2- 氯-
25 5- 氯甲基噻唑游离出来, 并作为下层液相被分出。

再用水洗, 并干燥有机相, 得到 2- 氯-5- 氯甲基噻唑, 产率好, 纯度高 (纯度 94%, 产率 71%)。

- 另一种可能的操作包括在温和条件下 (30 到 40℃, 20 到 200 mbar) 将混合物脱气, 蒸出溶剂, 用水洗涤蒸馏后的残渣以去除溶剂和残余
30 的酸。

在本发明的方法中, 如果用适当的溴化剂代替氯化剂, 则可得到化学式 (III) 的 2- 溴-5- 溴甲基噻唑,



- 5 化学式 (III) 的 2-溴-5-溴甲基噻唑是已知化合物 (参考 EP-A 0 376 279)。

按本发明方法制备的化学式 (I) 的 2-氯-5-氯甲基噻唑, 可用作制备生物活性化合物的中间体, 例如杀虫剂的中间体 (参考, 例如 EP-A 0 192 060)。

10 制备实例

例 1

将 580g (4.0 mol) 2-氯烯丙基异硫氰酸酯溶于 860g 乙腈中。在 10 到 15℃ 下, 引入 390g (5.5mol) 氯气, 并在 20 到 25℃ 下, 将混合物搅拌 2 小时。再将混合物冷却到 -10℃, 并在此温度下搅拌 1 小时, 用冷的乙腈洗涤得到的晶体。

将结晶同 2kg 温度为 40℃ 的水混合, 结果形成 2 个液相。分相, 用 400g 30 到 35℃ 水洗涤有机相, 并在 30℃ 下减压干燥。

得到的 507g (2.84mol) 2-氯-5-氯甲基噻唑, 作为熔融物其含量为 94% (GC, 内标法测定), 这相应于理论产率的 71%。

20 例 2

用 560g (4.0 mol) 2-氯烯丙基异硫氰酸酯, 按例 1 方法进行反应。反应后, 在 20 到 25℃ 将混合物搅拌 2 小时。接着在 30 到 35℃ 下, 将混合物减压脱气。

得到 1838g 含量为 34% (GC, 内标法测定) 的 2-氯-5-氯甲基噻唑的乙腈溶液; 这相应于理论产率的 93%。

去除溶剂后, 产品纯度为 96%。

例 3

将 560g (4.0mol) 2-氯烯丙基异硫氰酸酯, 按例 1 的方法进行反应, 在 20 到 25℃ 下将混合物搅拌 2 小时, 然后在 30 到 35℃ 减压蒸出大部分乙腈, 约 750g。

在 30-35℃ 下, 将残渣同 4 升水混合, 分相, 用 400g 水洗涤有机相, 30℃ 下减压干燥。

结果得到 635g 2-氯-5-氯甲基噻唑，纯度为 92%（GC，内标法测定），相应于理论产率的 87%。