



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98125307.5

[43] 授权公告日 2003 年 8 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1117739C

[22] 申请日 1998.12.11 [21] 申请号 98125307.5
[30] 优先权
[32] 1997.12.12 [33] US [31] 08/989563
[71] 专利权人 美国拜尔公司
地址 美国宾夕法尼亚州
共同专利权人 拜尔公司
[72] 发明人 V·A·普拉萨德 T·施米德特
P·E·纽沃利斯
[56] 参考文献
US-A-3562284 1971.02.09
US-A-5147443 1992.09.15 A01N43/82
审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 温宏艳

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 用二硫代胍基甲酸甲酯制备 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的方法,该方法包括以下步骤:使二硫代胍基甲酸甲酯与三氟乙酸反应生成 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑和 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑的混合物,以及通过酸化该混合物选择性地除去 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑。

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

1. 制备 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的方法, 该方法包括以下步骤:

(a) 在无三氯化磷存在下, 使二硫代胍基甲酸甲酯与三氟乙酸反应, 生成 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑和 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑的混合物; 以及

(b) 酸化反应混合物, 接着进行相分离, 以选择性地除去 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中混合物用浓无机酸酸化。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中的浓无机酸是盐酸、硫酸或硝酸。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中的无机酸是硫酸, 浓度为大约 55% 至大约 95%。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中在反应混合物中硫酸的加入量是相对于每摩尔 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑加入大约 2 至大约 10 摩尔。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其中酸化在大约 20℃ 至大约 60℃ 的温度下进行。

7. 根据权利要求 1 的方法, 其中反应在溶剂存在下进行。

8. 根据权利要求 7 的方法, 其中的溶剂是三氟乙酸。

9. 根据权利要求 7 的方法, 其中使用一种质子惰性的芳族共溶剂。

10. 根据权利要求 1 的方法, 其中二硫代胍基甲酸甲酯与三氟乙酸的摩尔比为大约 4:1 至大约 1:5。

用二硫代胍基甲酸甲酯制备 2-(甲硫基)
-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的方法

5

本发明的所属领域是噻二唑的合成,更具体地说,本发明涉及用三氟乙酸和二硫代胍基甲酸甲酯(methyldithiocarbazinate)制备 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的改进方法。

10 制备 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的已知方法受到实验室方法在商业规模应用时价格过高的限制。许多已有的报告都是以实验室研究为基础的,仅有很少的资料是关于反应温度以及特定的反应物对产物的产率和纯度有什么影响。此外,在实验室中所研究的这些方法和反应不能直接用于商业规模的生产,因为这些实验室方法一般都涉及到使用昂贵的反应物和/或昂贵的技术(例如分离和纯化方法)。

15 USP 3,562,284 公开了制某些 2-(烷基硫基)-5-(卤代烷基)-1,3,4-噻二唑,如 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的方法,该方法是使二硫代胍基甲酸甲酯与羧酸酐(如三氟乙酸酐)或羧酸(如三氟乙酸)在溶剂(如甲苯)中进行反应。该反应可在三氯化磷和吡啶存在下,同加入的硫酸进行反应(DE-A-3,422,861),或与碳酰氯(如三氟乙酰氯)和二乙二醇二甲醚反应,以及与吡啶和硫酸反应(DE-A-3,722,320)。所提到的第一种方法不适用于商业性的,大规模的生产,因为反应物(酸酐)价格贵,并且需要使用过量。此外,使用酸酐时可反应部分仅利用了一半。使用羧酸、三氯化磷、吡啶、25 硫酸和碳酰氯时需要有很长的分离与回收吡啶的后处理过程。还有,使用三氯化磷仅能够形成溶解度有限的反应产物,这使得混合困难。最后,由此方法获得的产率低得使人无法接受。

30 制备 2-(取代)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的其它方法包括使羧酸(如三氟乙酸)和二硫代胍基甲酸酯在磷酰氯或多磷酸反应(参见 USP 5,162,539,以及 Gyoeffi 和 Csavassy, Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus, 82(1) 91-97, 1974)。使用这些磷化合物可导致生成废料,其中含有人不能接受的高含量的磷酸

盐，从而给环境造成危害。另外，此方法需要使用干燥的二硫代胼基甲酸甲酯（是毒性惊厥剂）。在干燥状态下此物质会造成严重的工业卫生问题。

因此，在此领域内需要一种有效、高产率、实用和安全的方法以便能够进行 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的商业性大规模生产。

本发明提供了制备 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的方法，该方法包括以下步骤：使二硫代胼基甲酸甲酯与三氟乙酸反应生成 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑和 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑的混合物，然后，通过酸化混合物，接着除去过量的三氟乙酸以选择性地除去 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑[双-副产物 (bis by-product)]。

混合物用浓无机酸，例如盐酸、硫酸或硝酸酸化，优选使用硫酸。硫酸的浓度为大约 55% 至大约 95%，优选大约 70%。当使用 70% 的硫酸时，在反应混合物中加入的硫酸的量是每摩尔的 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑加大约 2 摩尔至大约 10 摩尔硫酸，优选每摩尔 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑加大约 4 摩尔至大约 7 摩尔硫酸。

酸化通常在大约 10℃ 至大约 60℃ 的温度下进行，优选在大约 20℃ 至大约 40℃，更优选在大约 25℃ 至大约 30℃。

二硫代胼基甲酸甲酯和三氟乙酸的反应可在存在溶剂的条件下进行，所述溶剂可以是三氟乙酸本身，或者是芳族溶剂例如甲苯、二甲苯、枯烯或苯，优选甲苯。

可使用适当比例的二硫代胼基甲酸甲酯和三氟乙酸。每一种反应物均可以摩尔过量。二硫代胼基甲酸甲酯和三氟乙酸的摩尔比可在大约 4:1 至大约 1:5 的范围内。当二硫代胼基甲酸甲酯摩尔过量时，优选二硫代胼基甲酸甲酯和三氟乙酸的摩尔比为大约 2:1 至大约 1.5:1。当三氟乙酸过量时，优选二硫代胼基甲酸甲酯和三氟乙酸的摩尔比为大约 1:1.25 至约 1:2。

I. 本发明

本发明提供了制备 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (TDA) 的新方法，该化合物可用做制备除草剂的中间体。本发明的新方法是二硫代胼基甲酸甲酯 (MDTC) 与三氟乙酸 (TFA) 作为初始反

应物。该方法的 TDA 产率高，能以有效的手段回收副产物，并且能使关键的试剂循环使用。

II. 使用过量三氟乙酸的方法

一方面，本发明制备 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑的方法包括使二硫代胍基甲酸甲酯和过量的三氟乙酸在溶剂中进行反应，以及除去水和过量三氟乙酸的步骤。

用任何方法制备的 MDTC 均可用于本发明的方法。制备 MDTC 的特别优选的方法公开在 1996 年 11 月 7 日递交的美国专利申请序列号 08,743,763、08,743,764 和 08,743,775。所有这些专利公开的内容都引用作为本发明的参考。TFA 是可以买到的。

使 MDTC 与摩尔过量的 TFA 进行反应。这里所用的词语“摩尔过量”是指反应中 TFA 的摩尔数超过了 MDTC 的摩尔数。优选相对于 MDTC 而言 TFA 过量 10 至 500 摩尔百分数。也就是说，TFA 与 MDTC 的摩尔比 (TFA: MDTC) 是大约 1.1: 1 至大约 5: 1；更优选，TFA: MDTC 的摩尔比是大约 1.25: 1 至大约 2.5: 1，更加优选的是大约 1.25: 1 至约 2: 1。正如下文实施例所述，随着 TFA 相对于 MDTC 的摩尔过剩量不断提高，TDA 的产率可大大地 and 显著地提高。

优选反应在大约 30℃ 至大约 150℃，更优选在大约 30℃ 至大约 140℃ 进行。当反应温度是大约 80℃ 至大约 130℃ 时，反应时间为大约 1 至大约 5 小时。

本发明方法所使用的 MDTC 可以含有水。相对于只能使用干燥 MDTC 的已知方法而言，能够使用“湿”的 MDTC 的能力是一个显著的优点。MDTC 已知是有毒的物质，在干燥状态下使用可能会导致加工厂的空气被 MDTC 粉尘污染。在使用湿 MDTC 时这种环境污染可大大减少。在本发明的方法中使用的 MDTC 可以含有最高达大约 10% 重量百分数的水。另外，与已知的方法不同的是，水可以另外的反应物的形式加入。在反应混合物中水的总量优选是每 0.5 摩尔 MDTC 的水量小于大约 30g。正如下文实施例中所述，每 0.5 摩尔 MDTC 存在小于大约 30g 的水对产物的形成没有不良影响。水量增加到 40g 或更多时会导致产物 (TDA) 产率的降低。

TFA 和 MDTC 的反应在溶剂存在下进行。在一个实施方案中，三氟乙酸本身作为溶剂。但是，优选使用质子惰性的芳族共溶剂。这些共

溶剂是本领域已知的，可列举的和优选的共溶剂是甲苯、二甲苯、枯烯或米，特别优选甲苯。

所用共溶剂的量可在本领域技术人员容易确定的很宽的范围内变化。当使用共溶剂时，相对于每摩尔 MDTC 而言可以有大约 0.5 摩尔至
5 大约 3.5 摩尔甲苯，优选每摩尔 MDTC 有大约 1.5 摩尔至大约 3.0 摩尔甲苯，更优选每摩尔 MDTC 有大约 2.5 摩尔至大约 3.0 摩尔甲苯。

反应可通过使全部所需量的 MDTC 和 TFA 混合来进行。所有其它加料方式也都适用。

MDTC 和 TFA 的反应混合物中还可选择性地含有催化剂。可以列举
10 的和优选的催化剂是对甲苯磺酸。当使用对甲苯磺酸时，其使用量可以是每摩尔 MDTC 用大约 2.0g。

水是 TFA 和 MDTC 进行反应时所形成的反应产物。对于于循环物流，还可有附加的水。通过共沸蒸馏可除去反应混合物中的水。在溶剂存在时很容易通过共沸除去水，特别是在使用甲苯作为共溶剂时更
15 是如此。完成反应所需的温度足以共沸除去水和过量的三氟乙酸。因此，不需要另外的处理过程。

III. 除去双-噻二唑 (bis-thiadiazole)

另一方面，本发明还提供了制备 TDA 的方法，该方法包括以下步骤：使 MDTA 与 TFA 反应生成 TDA 和 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑
20 (双-副产物)的混合物，然后，通过酸化混合物后进行相分离，选择性地除去双-副产物。MDTA 与 TFA 的反应温度与前述相同。

MDTC 与 TFA 可以任何适当的比例使用。其中的任一反应剂都可以摩尔过量。MDTC 与 TFA 的摩尔比可在大约 4: 1 至大约 1: 5 的范围之内。当 MDTC 摩尔过量时，优选 MDTC 与 TFA 的摩尔比为大约 2: 1 至大
25 约 1.5: 1；当 TFA 摩尔过量时，优选 MDTC 与 TFA 的摩尔比为大约 1: 1.25 至大约 1: 2.0。MDTC 与 TFA 反应生成的双-副产物随着 MDTC 与 TFA 的比例减少而减少。

正如前文所述，MDTC 和 TFA 的反应优选在共溶剂存在下进行。优选的共溶剂如前文所述，甲苯是特别优选的。

30 混合物用浓无机酸，例如盐酸 (HCl)、硫酸 (H₂SO₄) 或硝酸 (HNO₃) 酸化，优选酸 pKa 值为大约 1 至大约 4，优选使用硫酸。硫酸的浓度为大约 55%至大约 95%，优选大约 70%。当使用 70%的硫酸时，在反

应混合物中加入的硫酸的量是每摩尔双副产物加大约 2 摩尔至大约 10 摩尔硫酸, 优选每摩尔的双副产物加大约 4 摩尔至大约 7 摩尔硫酸。酸化通常在大约 10℃ 至大约 60℃ 的温度下进行, 优选在大约 20℃ 至大约 40℃, 更优选在大约 25℃ 至大约 30℃ 进行。

- 5 下面的实施例说明了本发明的优选实施方案, 但是不以任何方式限制本发明的权利要求书和说明书。

实施例

实施例 1 用 MDTC 和过量的 TFA 制备 2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (TDA)

- 10 A. 一般方法--将甲苯 (125g) 放入烧瓶, 在烧瓶中加入 67.9g (0.5mol) 二硫代胍基甲酸甲酯 (MTDC) (90% A. I., 含 5% 水和 5% 不纯物) 以形成混合物, 在混合物中加入三氟乙酸 (TFA) (114g, 1.0mol), 同时在不冷却的情况下搅拌 10 至 15 分钟。随着加入 TFA, 混合物的温度提高到大约 38℃。

- 15 将混合物加热至 70℃, 并使此温度保持大约 3 小时。然后将混合物加热回流 (大约 115-116℃) 以除去水和可蒸出的 TFA。使此温度保持大约 10 分钟直到从浓缩液中不再能分离出水相。TDA 的产率为大约 90%-93%。

- 20 B. TFA 过量的影响--按照上文 (A) 所述的条件进行 MDTC 和 TFA 的反应, 只是 TFA 的用量相对于 MDTC 变化, 在各种 TFA 浓度时测定 TDA 的产率。其结果综合列于表 1。

表 1 TFA 过量对 TDA 产率的影响
(2.7mol 甲苯/1mol MDTC)

TFA 过量, %	净产率, %	%双-副产物 (无溶剂)
0	70.4	9.8
10	81.5	9.4
20	88.2	6.2
30	90.2	5.5
40	91.0	4.3
50	91.1	3.8
100	92.2	1.9
200	92.8	1.2

由表 1 的数据可以看出增加 TFA 过量的摩尔数可提高 TDA 的产率。当 TFA 摩尔过量由 10%增加到大约 100%时, TDA 产率的提高达到最大值。当 TFA 摩尔过量由大约 100%增加到大约 200%时, TDA 的产率只有很小的提高。

- 5 C. 以甲苯为溶剂时的影响--按照上文(A)所述制备 TDA, 只是甲苯的用量相对于 MDTC 有变化。为进行此研究, 使 2 摩尔的 TFA 与 1 摩尔的 MDTC 进行反应。其数据综合列于下表 2。

表 2 甲苯对 TDA 产率的影响
(2.0mol TFA/1mol MDTC)

甲苯的摩尔数/MDTC 的摩尔数	以 MDTC 计 TDA 的净产率, %
2.70	92.2
2.05	89.6
1.35	87.8
0.67	86.2

- 10 由表 2 的数据看出, TDA 的产率随甲苯用量的增加而提高。而当相对于每摩尔 MDTC 甲苯的用量超过大约 2.7 摩尔时, TDA 的产率不会有大的改善。

- 15 D. 水量的影响--在上述基本反应中, 水可来自两个主要来源。第一, 在反应中使用的 MDTC 中可含有最多达大约 10%重量百分数的水; 第二, 可加水, 以提高 TFA 的回收。所以, 需要研究水对 TDA 回收的影响。为了进行此研究, 使 2.0 摩尔的 TFA 与 1 摩尔的 MDTC 进行反应, 每摩尔 MDTC 使用 2.1 摩尔甲苯。研究的结果列于下表 3。

表 3 水对 TDA 产率的影响

加入水的克数 (0.5M 一批)	以 MDTC 计 TDA 的净产率, %
0	92.0
10	91.8
20	91.9
30	91.6
35	89.2
40	88.7
50	83.7

由表 3 的数据看出，在反应介质中含有相对于每摩尔 MDTC 高达 60g 的水时对 TDA 的净产率都没有不利的影响。但是，当 1.5 摩尔的 TFA 与 1 摩尔 MDTC 反应时，可以看出当相对于每摩尔 MDTC 水量为 30-40g 时 TDA 的净产率有明显降低（见表 4）。

5

表 4 水对 TDA 产率的影响

加入水的克数（0.5M 一批）	以 MDTC 计 TDA 的净产率，%
0	91.1
10	90.6
15	90.1
20	89.3
30	87.5
35	84.2
40	83.1

实施例 2

减少双-副产物的量

MDTC 与 TFA 反应生成的主要副产物是 2,5-二-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑（双-副产物）。此双-副产物可通过酸化和接着进行相分离除去。酸化对除去双-副产物和 TDA 产率的影响可如下述测定。在 TFA 和 MDTC 反应之后，将反应混合物冷却至大约 25℃-30℃ 的温度，并与盐酸或硫酸混合，测定双-副产物的量。

上文表 1 的数据指出双-副产物的生成与开始反应时所用 TFA 摩尔过量的水平有关。当相对于 MDTC，TFA 摩尔过量提高时双-副产物的生成量下降。在后续的研究中，TFA 与 MDTC 的摩尔比为 1.5: 1。

下文两表（表 5 和 6）的数据表明，温度和搅拌对除去双-副产物以及 TDA 回收率的影响。

研究指出，在 25℃ 至 30℃，每摩尔双-副产物可以使用高达 10mol 70% 的硫酸以选择性地除去双-副产物。对于含约 40%TDA 和 60% 甲苯的溶液，每摩尔双-副产物可以使用 5mol 70% 的硫酸以把双-副产物的含量减少到大约 0.1%（以无溶剂为基础计算）。对于含 60%TDA 和 40% 甲苯的溶液，每摩尔双-副产物可以使用 4mol 70% 的硫酸以把双-副产物的含量减少到大约 0.1%（以无溶剂为基础计算）。

在两种情况下，为了把双副产物减少到不能检出的程度，多加 2 至 3 摩尔 70%的硫酸似乎是必要的。但是，这种尝试的结果是 TDA 的损失为 2-3%。而在 60℃至 70℃，即使每摩尔双-副产物使用 8-10mol 70%的硫酸，要把双-副产物减少到大约 0.1%以下也是困难的，在此条件下 TDA 的损失为 5-8%。

表 5

第 1 组 [PPP 6-25-0128]

温度℃	70%硫酸的摩尔数/“双硫化物的”摩尔数	硫酸处理前无溶剂“双硫化物”	硫酸处理前无溶剂“双硫化物”	TDA 净回收率 %
室温 (25℃)	6.0	2.21%	0.17%	99.5
40℃	6.0	2.21%	0.22%	99.1
50℃	6.5	2.21%	0.24%	98.9
60℃	6.5	2.21%	0.31%	98.6

第 2 组 [PPP 6-25-0130]

30℃	6.0	2.16%	0.22%	99.6
50℃	6.0	2.16%	0.29%	99.0
70℃	6.0	2.16%	0.38%	98.3
重复 70℃	6.0	2.16%	0.39%	98.4

表 6
由 TDA 中除去的“bis”/甲苯（每摩尔可除去的“bis”用 6 摩尔硫酸）

Temp °C	RPM (搅拌)	% "Bis" 0 时	% "Bis" 5 mts	% "Bis" 10 mts	% "Bis" 15 mts	% "Bis" 20 mts	% "Bis" 25 mts	% "Bis" 30 mts	% "Bis" 35 mts	% "Bis" 40 mts
50	100	0.543	0.367	0.333	0.265	0.210	--	0.134	--	0.085
50	300	0.543	0.103	0.039	0.015	0.017	0.017	0.014	0.025	0.019
30	300	0.543	0.053	0.017	--	Zero	--	zero	--	zero

RPM=每分钟的转数
“bis” =双-副产物
mts=分钟

因此，实用的方法是在约 25℃ 至 30℃，每摩尔双-副产物使用大约 4-5 摩尔 70% 的硫酸，从而把双-副产物的含量减少到大约 0.1%（以无溶剂为基础计算）。

5 虽然在前文中详细地描述了本发明以说明本发明，但应理解这些详述仅仅是为了说明本发明，除了权利要求书所限定的之外，在不违背本发明的精神和在本发明的范围之内本领域熟练技术人员可以进行各种改进。