



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95108675.8

[51]Int.Cl⁶

[43]公开日 1996 年 5 月 15 日

C07D277 / 18

[22]申请日 95.8.3

[30]优先权

[32]94.8.4 [33]DE[31]P4427539.0

[71]申请人 SKW特罗斯特贝格股份公司

地址 联邦德国特罗斯特贝格

[72]发明人 F·萨尔哈莫

[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 张元忠

权利要求书 3 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

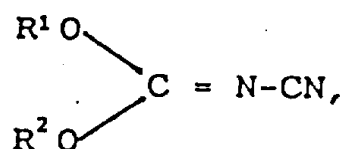
[54]发明名称 制备2-氰基亚氨基噻唑烷的方法

[57]摘要

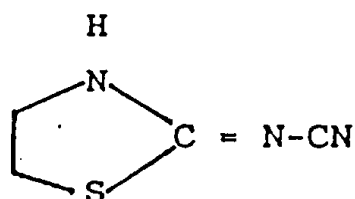
本发明涉及通过 2-氨基乙硫醇（半胱胺）与 N-氰基亚氨基碳酸二烷基酯反应来制备 2-氰基亚氨基噻唑烷的方法。

权 利 要 求 书

1. 一种通过 2-氨基乙硫醇和下面通式:



的 *N*-氰基亚氨碳酸二烷基酯进行反应制备以下结构式:



的 2-氰基亚氨噻唑烷的方法,其中残基 R^1 和 R^2 可以相同或不同,并表示具有 1—4 个碳原子的脂族残基,它们还可以一起形成亚烷基桥,

在该方法中:

a) 在 -10°C 和 $+40^\circ\text{C}$ 之间的温度下,在 7 和 12 之间的 *pH* 范围内,2-氨基乙硫醇和 *N*-氰基亚氨碳酸二烷基酯在水和/或有机溶剂中反应 30 分钟—6 小时,和

b) 在 *pH* 值 < 8 的条件下通过升温 $30-60^\circ\text{C}$ 来完成反应。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中 R^1 和 R^2 均表示亚甲残基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其中具有 1—4 个碳原子的醇类或丙酮用作有机溶剂。

4. 根据权利要求 1—3 中一项的方法, 2-氨基乙硫醇与 N-氰基亚氨碳酸二烷基酯的摩尔比是 0.8—1.2 : 1, 优选 1 : 1。

5. 根据权利要求 1—4 中一项的方法, 其中在与 N-氰基亚氨碳酸二烷基酯反应之前, 2-氨基乙硫醇通过添加碱而从它的一种盐中释放出来。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中该盐是盐酸化物。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其中按等摩尔量或稍过量添加碱。

8. 根据权利要求 6 或 7 中一项的方法, 其中氢氧化钠溶液作为碱添加进去。

9. 根据前述权利要求中一项的方法, 其中反应步骤 a) 中的温度在 +10°C 和 +25°C 之间。

10. 根据前述权利要求中一项的方法, 其中反应步骤 a) 中的时间是 2—4 小时。

11. 根据前述权利要求中一项的方法, 其中反应步骤 b) 中的 pH 值通过添加碱调至 >8。

12. 根据前述权利要求中一项的方法, 其中在水溶液中的碱金属氢氧化物, 碱金属碳酸盐或强碱性胺用作反应步骤 b) 中的碱。

13. 根据权利要求 12 的方法, 其中碱是三乙胺或/和二乙胺。

14. 根据权利要求 12 或 13 的方法, 其中所添加的碱与所用 2-氨基乙硫醇的摩尔比是 0.05—1 : 1。

15. 根据权利要求 14 所要求的方法, 其中摩尔比是 0.1—0.2

: 1。

16. 根据前述权利要求中一项所要求的方法, 其中在反应步骤 b) 中的温度被升高 40—50°C。

17. 根据前述权利要求中一项所要求的方法, 其中产物在中性至酸性 pH 值范围内沉淀下来。

18. 根据权利要求 17 的方法, 其中产物在 pH6 下沉淀下来。

19. 根据前述权利要求中一项的方法, 其中产物通过在 <20°C 的温度下结晶而被分离出来。

20. 根据前述权利要求中一项所要求的方法, 其中反应步骤 a) 和 b) 在氮气氛围下进行。

说 明 书

制备 2-氰基亚氨基噻唑烷的方法

本发明涉及通过 2-氨基乙硫醇(米胱胺)与 *N*-氰基亚氨基碳酸二烷基酯反应制备 2-氰基亚氨基噻唑烷的方法。

使用 2-氨基乙硫醇合成 2-氰基亚氨基噻唑烷是已知的。因而,德国公开说明书 DE 2205 745 中叙述了由 *N*-氰基亚氨基残基取代的新型杂环类及其制备方法,尤其是 2-氨基乙硫醇与 *N*-氰基亚氨基二硫代碳酸二烷基酯的反应。但是,这种方法存在严重缺陷:以两倍化学计量用量的硫醇会在反应过程中释放出来,因它们具有毒性和难闻的气味,使反应的控制变得很困难和太耗费时间。

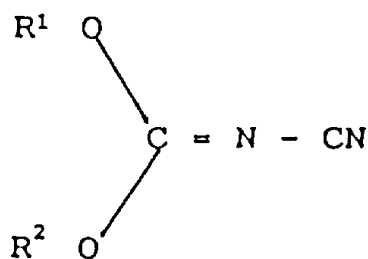
在 *J. Heterocycl. Chem.* (杂环化学杂志)24,275,1987 中 R. L. Webb 等人叙述了 *N*-氰基亚氨基碳酸二苯酯在制备 2-氰基亚氨基噻唑烷方面的应用。由于作为起始化合物的 *N*-氰基亚氨基碳酸二苯酯无法大量获得,加上从反应产物中完全分离反应过程中释放出的苯酚又很费时间,这种方法不适合工业生产 2-氰基亚氨基噻唑烷。

在 *Org. Prep. Proced. Ind.*, 23,721, (1991) 中 I. Zmitek 等人叙述了由 2-氨基乙硫醇与 *N*-氰基亚氨基碳酸二甲酯在水溶液中进行反应来制备 2-氰基亚氨基噻唑烷。但是,长反应时间和这种方式所获得的低收率 48%,使这种方法不经济。另外,其中给出的物理数据不得不产生怀疑,分离出来的和所描述的产物是否真正是 2-氰基亚

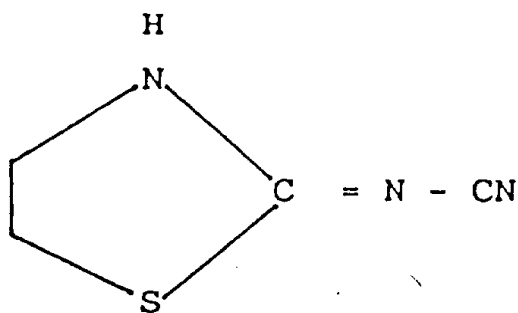
氮噻唑烷。

因此,本发明的目的是提供制备 2-氟基亚氮噻唑烷的方法,它能够按工业规模进行,充分考虑到与环境相关的各方面并获得经济上可接受的收率,它还避免了现有技术中的上述缺点。

根据本发明,由一种通过 2-氨基乙硫醇和如下通式:



的 N-氟基亚氮碳酸二烷基酯进行反应制备以下结构式:



的 2-氟基亚氮噻唑烷的方法可实现这一目的,其中 R^1 和 R^2 可以相同或不同,并表示具有 1—4 个碳原子的脂族残基,它们还能够一起形成亚烷基桥,该方法的特征在于:a)在 -10°C 和 $+40^\circ\text{C}$ 之间的温度下、在 7 和 12 之间的 pH 值下,2-氨基乙硫醇和 N-氟基亚氮碳酸二烷基酯在水和/或有机溶剂中反应 30 分钟—6 小时,和 b)在 pH 值 >8 的条件下,通过升温 $30-60^\circ\text{C}$ 来完成反应。

通过这种两步法发现,能够以惊人的高收率和未曾预料的高纯度制备产物 2-氟基亚氮噻唑烷。

在根据本发明的方法中,2-氨基乙硫醇(半胱胺)首先溶于水

或水和有机溶剂的混合物中,其中具有1—4个碳原子的醇类如甲醇和乙醇或者丙酮用作该有机溶剂。在根据本发明的另外一种变化形式中,2-氨基乙硫醇的盐也可先加进去;然后,通过添加等摩尔量或稍过量的碱如氢氧化钠溶液,从其盐形式中释放出游离半胱胺,为此盐酸化—2-氨基乙硫醇是优选的。2-氨基乙硫醇溶液的浓度通常不是很严格的工艺参数,因而可以在大范围内变化。最好首先添加1—4摩尔溶液。2-氨基乙硫醇与N-氰基亚氨碳酸二烷基酯的摩尔比较好是0.8—1.2:1,优选大约1:1。

然后向这一溶液中分几部分或连续地加入固体或溶解形式的N-氰基亚氨碳酸二烷基酯,优选使用N-氰基亚氨碳酸二甲酯。

反应物的添加顺序没有限制,并可以按需要来变化,即根据本发明方法的另一个实施方案,还可以向早已存在的N-氰基亚氨碳酸二烷基酯的溶液中加入2-氨基乙硫醇。

本发明的一个主要特征是,实际的反应按两个连续步骤进行,其中,首先在反应步骤a)中,起始化合物2-氨基乙硫醇和N-氰基亚氨碳酸二烷基酯在 -10°C 和 $+40^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下进行反应。在这一方法中,如果必要的话,在外部途径冷却的同时,调节N-氰基亚氨碳酸二烷基酯的剂量进料速度,使反应混合物的温度保持在给定的范围内,优选在 $+10^{\circ}\text{C}$ 和 $+25^{\circ}\text{C}$ 之间。在这一操作过程中,剂量进量的时限一般是约15—30分钟。现已证明,该方法一般在惰性气体氛围下进行反应步骤a)及反应步骤b)是十分有利的。

在混合好起始化合物之后,在优选的反应时间2—4小时当中,在设定的温度下将它们进行搅拌,在该时间当中形成了初级加合物的无色悬浮液。在这段时间之后,在反应步骤a)的过程中溶液的pH

值在 7 和 12 之间范围内,溶液 pH 值在反应步骤 b) 中通过添加碱而被调至 >8 。为此,碱金属氢氧化物类,碱金属碳酸盐类及强碱性胺类如三乙胺和二甲胺是优选的,在特别优选的变化形式中,这些碱以水溶液的形式添加。所加碱与 2-氨基乙硫醇的摩尔比较好是 0.05—1 : 1, 优选 0.1—0.2 : 1。

在将反应步骤 b) 的温度升至 30—60°C (根据本发明而言升温是重要的环节) 之后,搅拌反应混合物,直到无法用分析方式检测到初级加合物为止,因而噻唑烷环的形成已结束。在这种情况下搅拌过程的时间取决于反应温度,该温度优选比反应步骤 a) 中的温度高 40—50°C; 因而,通常要求在 50°C 下进行 3—4 小时,和在 80°C 下 1.5—2 小时,直到初始加合物完全反应完为止。

随后,通过添加酸,优选盐酸,将反应混合物的 pH 值调到中性至酸性范围内; 大约 pH 6 的稍偏酸性 pH 值已证明是最佳的,因为在这些条件下,产物的溶解能力经历一最低值,因而获得无色悬浮液。

为了通过结晶完成产物的分离,如果必要,可将它冷却到 $<20^{\circ}\text{C}$ 的温度,在这一情况下,如果存在很稀的溶液,则需求额外的浓缩步骤。

可以根据已知方法如过滤,将这种方式得到的悬浮液进行分离,以及如果必要的话用水或水/醇混合物洗涤所得到的产物。随后,湿产物被干燥,在 50—90°C 之间的温度下干燥证明是合适的。

借助于根据本发明的方法,以 $>65\%$, 优选 $>70\%$ 和最优选 $>85\%$ 的收率,以高纯度的纯白色结晶粉末形式获得了 2-氟基亚氮噻唑烷。

根据本发明的方法,通过如下实施例进行更详细的说明。

实施例 1

在氮气气氛下将 11.6g(0.1mol)盐酸化-2-氨基乙硫醇溶解在搅拌烧瓶中的 50ml 水当中,然后,在 10℃和 20℃之间的温度下在 10 分钟内,向这一溶液加入 16.0g(0.1mol)的 25%(W/W)氢氧化钠溶液。在将这一溶液在 20℃下进一步搅拌 30 分钟之后,随后分几部分加入 11.6g(0.1mol)N-氰基亚氨碳酸二甲酯。在此过程中,通过外部冷却将温度保持在大约 20℃,并进一步搅拌 2.5 小时。形成的悬浮液然后与 2.0g(0.02mol)三乙胺混合,温度升高至 50℃。在此温度下搅拌 3 小时之后,用 20%(W/W)盐酸将 pH 值调至 6,然后将得到的悬浮液冷却至 10℃。通过上下真空过滤器(nutsch filter)分离出无色固体,每次用 10ml 水洗涤两次。在 50℃下真空干燥之后,得到 9.9g(78% 理论值)的无色结晶粉末,其熔点是 153—155℃。

通过 HPLC 测定纯度为 99.9%。通过蒸发还可从母液中分离出另外 1.0g 产物。因而获得 86% 理论量的总收率。

实施例 2

在氮气下将 11.6g(0.1mol)盐酸化-2-氨基乙硫醇溶解在 50ml 水中,然后在 10 分钟加入 16.0g(0.1mol)的 25%(W/W)氢氧化钠溶液。在 20℃下向这一溶液滴加 14.2g(0.1mol)N-氰基亚氨碳酸二乙基酯和 20ml 乙醇的溶液,将所形成的悬浮液搅拌 3 小时。在添加 2.0g(0.02mol)三乙胺之后,经加热 4 小时至 60℃。然后,用

20%(W/W)盐酸将 pH 值调节到 6.5,将悬浮液冷却到 10℃。沉淀的固体经抽吸过滤,每次用 10ml 水洗涤,干燥。

以这种方式得到 8.7g(69%理论量)的产物,熔点为 151—153℃,纯度为 99.1%。

实施例 3

在 50ml 水中的 7.8g(0.1mol)2-氨基乙硫醇与 11.6g(0.1mol)N-氟基亚氨碳酸二甲酯进行混合,并在 20℃下搅拌 2.5 小时。之后,添加 2.8g(0.02mol)碳酸钾,悬浮液经加热 2 小时至 80℃。

在冷却至 10℃之后,用盐酸调 pH 值至 5,沉淀的固体经抽吸过滤,干燥。

得到 8.9g(70%理论量)2-氟基亚氨噻唑烷,熔点 150—152℃,纯度 99.0%。

实施例 4

在氟气氛下,在 25ml 水中的 11.6g(0.1mol)盐酸—2-氨基乙硫醇与 16.0g(0.1mol)的 25%(W/W)氢氧化钠溶液在 20℃ 以下的温度下进行混合,形成的溶液在 20℃下滴加到已配制好的 11.6g(0.1mol)N-氟基亚氨碳酸二甲酯在水中的溶液当中。随后进一步搅拌 2 小时,然后,悬浮液与 1.5g(0.02mol)60%(W/W)的二甲胺在水中的溶液混合。在添加胺之后,温度经 3 小时升温至 50℃。将悬浮液冷却,用盐酸水溶液将 pH 值调至 5。悬浮液在 10℃ 下进一步搅拌 1 小时,通过过滤分离出固体,用 10ml 水洗涤两次。

在 50℃ 下真空干燥之后,得到 9.2g(72% 理论量)的 2-氟基

亚氮唑烷,熔点 153—154℃,纯度(根据 *HPLC*)为 99.3%。