

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07C333/20

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94192814.4

[45]授权公告日 1999年7月21日

[11]授权公告号 CN 1044231C

[22]申请日 94.5.18 [24]颁证日 99.4.8

[21]申请号 94192814.4

[30]优先权

[32]93.5.18 [33]US [31]08/062,551

[86]国际申请 PCT/US94/05893 94.5.18

[87]国际公布 WO94/26706 英 94.11.24

[85]进入国家阶段日期 96.1.18

[73]专利权人 巴科曼实验室国际公司

地址 美国田纳西

[72]发明人 林登·K·马布尔

[56]参考文献

EP60049 1982. 9.15 C07C155/08

US3959328 1976. 5.25 C07C155/08

审查员 唐铁军

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

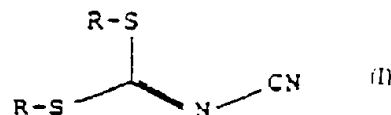
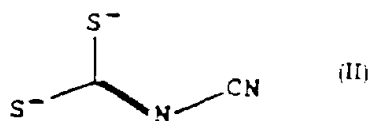
代理人 巫肖南

权利要求书 3 页 说明书 30 页 附图页数 0 页

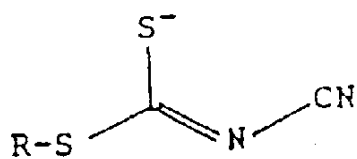
[54]发明名称 对称或不对称的二取代 N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯的制备方法

[57]摘要

本发明涉及一种包括下述步骤的方法,在足以生成其中 R-基团为任何适宜的取代基团的对称或不对称的式(I)化合物的条件下,在甲醇溶剂体系中,使式(II)阴离子的金属盐,优选第 1 或 2 族金属盐与至少一种含 R-基团的化合物进行接触。

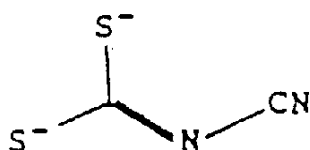


ISSN 1000-8-4274



III

使式 II 阴离子的第 1 或 2 族金属盐与至少一种含 R - 基团的化合物进行接触



II

其中 R - 基团和含 R - 基团的化合物的定义如权利要求 1。

4、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所说的式 I 化合物是对称的且 R 是甲基。

5、根据权利要求 3 的方法，其中所说的式 I 化合物是对称的且 R 是甲基。

6、根据权利要求 3 的方法，其中所说的在步骤 (a) 生成的式 II 阴离子的盐在进入步骤 (b) 之前是不经过分离的。

7、根据权利要求 3 的方法，其中所说的在步骤 (a) 生成的式 II 阴离子的盐在进入步骤 (b) 之前是经过分离的。

8、根据权利要求 1 或 2 的方法，其中在步骤 (c) 中，含 R - 基团的一种或多种化合物提供至少 1 摩尔当量，但小于 2 摩尔当量的基团 R。

9、根据权利要求 3 的方法，其中在步骤 (c) 中，含 R - 基团的一种或多种化合物提供至少 1 摩尔当量，但小于 2 摩尔当量的基团 R。

10、根据权利要求 ⁵ 的方法，其中在步骤 (b) 中，含 R - 基团的一种或多种化合物提供至少 1 摩尔当量，但小于 2 摩尔当量的基团 R。



11、根据权利要求3的方法，其中在步骤(b)中，含R-基团的一种或多种化合物提供至少1摩尔当量，但小于2摩尔当量的基团R。

12、根据权利要求1或2的方法，其中所说的甲醇溶剂体系是甲醇或含水甲醇。

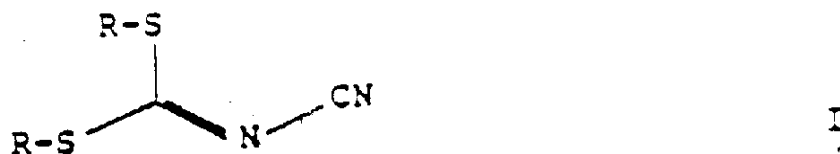
13、根据权利要求12的方法，其中所说的甲醇溶剂体系还包括乙醇或丙酮。

说明书

对称或不对称的二取代N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯的制备方法

本发明涉及的是制备对称或不对称的二取代N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯的方法。

概括地说，本发明的方法包括下述步骤，即在足以生成对称或不对称的下式I化合物的条件下



其中R-基团为任一适宜的取代基团，使下式II阴离子的金属盐在甲醇溶剂体系中与至少一种含有R-基团的化合物进行接触：



二取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯是有用的有机合成中间体。例如，N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯是制备H₂-抗组胺药，如甲氧咪胍(cimetidine)的中间体。N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯也用于制备抗溃疡和抗分泌化合物，并且是制备许多杂环的中间体。

Hantzsch和Wolvekamp (Liebigs Ann.Chem. 331:265, 1904)以及Timmons和Wittenbrook (J.Org. 32:1566, 1967)描述了一种通过将N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾甲基化制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯的方法。Timmons和Wittenbrook的方法包括, 在含水丙酮中用1当量甲基碘使N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾甲基化。然后, 分离出N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾产物, 得率大约为95%。其后, 再用1当量甲基碘在丙酮中来处理N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾, 得到N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯, 得率大约为58%。

Wittenbrook (J.Heterocyclic Chem. 12:37, 1975) 提出由N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾盐, 即向该盐的丙酮悬浮液中一次添加2摩尔当量的甲基碘制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。匈牙利专利No.181,743 (Reiter)公开了一种与N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾盐的含水乙醇溶液进行反应的方法。Wieland (Ph.D.论文, West Virginia University 1971)公开了一种与N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾盐的乙醇悬浮液进行反应的方法。Suyama和Odo (J.Syn. Org.Chem., Japan, 29:65, 1971) 提出将2摩尔当量的碱加入到含二硫化碳(CS_2)、氰基氰(H_2NCN)和甲基碘(CH_3I)的悬浮液中。

Walek、Preiss和Dietzel (Z.Chem., 18(4):144, 1978) 提出通过将1当量的硫酸二甲酯加入到溶于丙酮的N-氰基二硫代亚氨基碳酸一甲酯中来制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。Trompen、Geevers和Hackmann (Rec.Trav.Chim., 90:463, 1971)提出在水中使N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾盐进行甲基化。匈牙利专利No. 181743 (Reiter) 公开了一种在含水乙醇、含水1-丙醇或含水2-丙醇的溶剂中加入2摩尔当量的硫酸二甲酯或甲基卤进行反应的方

金属盐也是可行的。另外，术语“金属氢氧化物”包括一价金属、二价金属和部分多价金属的氢氧化物。

就本发明目的来说，术语“第1族或第2族金属”包括元素周期表中第1和第2族的所有金属。

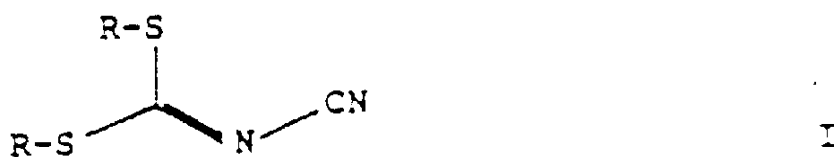
另外，对本发明目的而言，术语“甲醇溶剂体系”包括甲醇、含水甲醇或任何含有甲醇的溶剂的混合物。例如，甲醇溶剂体系可以包括甲醇和一种或多种其它溶剂，如水、乙醇或丙酮。

本发明提供了一种新的制备对称或不对称的二取代N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯的方法。

本发明还提供了一种新的能够快速有效且产物得率高和纯度好的制备对称或不对称的二取代N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯的方法。

本发明进一步提供了一种能够有效地进行包括工业规模在内的大规模生产制备对称或不对称的二取代N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯的方法。

本发明的一个方面是提供一种包括下述步骤的方法：在足以生成对称或不对称的下式I化合物的条件下



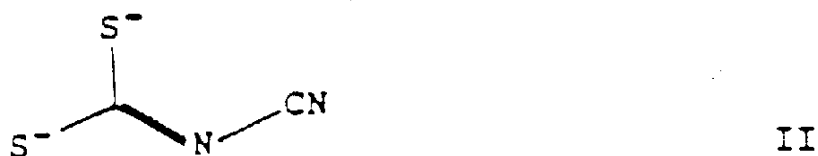
其中R为任何适宜的取代基团，在甲醇溶剂体系中，使式II阴离子的第1或2族金属盐



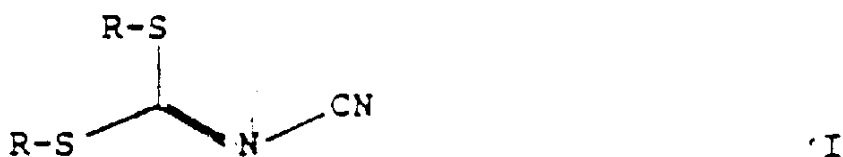
与至少一种含有R-基团的化合物进行接触。

本发明的另一个方面是提供一种包括下述步骤的方法：

(a) 在足以生成下式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物在甲醇溶剂体系中进行接触：



(b) 在足以生成对称或不对称的下式I化合物的条件下，使(a)步骤的所述式II阴离子的第1或2族金属盐与至少一种含有R-基团的化合物接触：

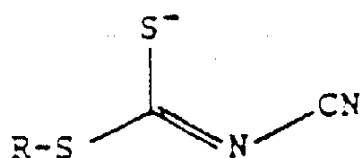


其中R-基团为任何适宜的取代基团。

本发明还提供了一种包括下述步骤的方法：在足以生面对称或不对称的下式I化合物的条件下



其中R为任何适宜的取代基团，在甲醇溶剂体系中，使式III阴离子的第1或2族金属盐



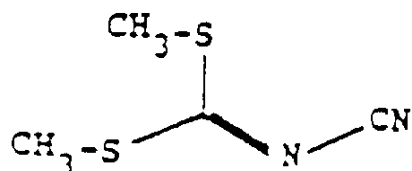
III

与至少一种含有R-基团的化合物进行接触。

本发明进一步提供了一种方法，该方法包括，在足以生成N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯的条件下，使N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯的一碱金属盐与甲基化试剂在甲醇溶剂体系中进行接触，其中所说的碱金属是钠或钾。

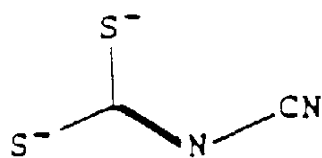
本发明还提供了一种方法，该方法包括，在足以生成N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯的条件下，使N-氰基二硫代亚氨基碳酸的二碱金属盐与甲基化试剂在甲醇溶剂体系中进行接触，其中所说的碱金属是钠或钾。

本发明还提供了一种大规模的生产方法，该方法包括，在足以生成式I-A化合物的条件下



I-A.

优选在甲醇溶剂体系中，使式II阴离子的第1或2族金属盐

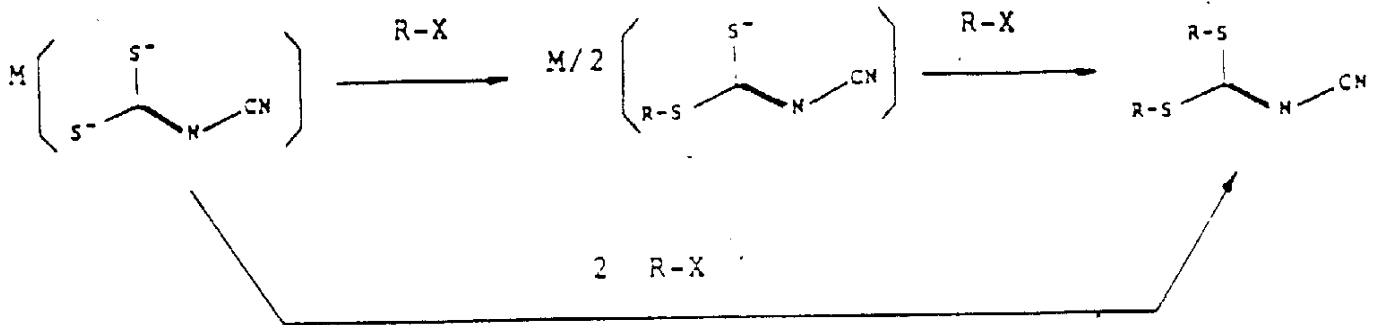


II

与氯甲烷进行接触。

本发明的其它特征和优点将在下文进行描述，并且从一定程度上说本发明的特征和优点在本发明的描述中将是显而易见的，或者

方法表述如下:



如上反应式所示, 按照本发明, 对称或不对称的二取代N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯的制备可以通过两种反应途径之一来完成。

本发明的一种优选实施方式是包括下述步骤的方法:

(a) 在足以生成下式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下, 使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物在甲醇溶剂体系中进行接触:



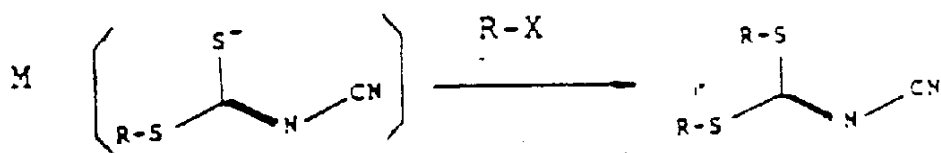
(b) 在足以生成对称或不对称的下式I化合物的条件下, 使(a)步骤的所述式II阴离子的第1或2族金属盐与至少一种含有R-基团的化合物接触:



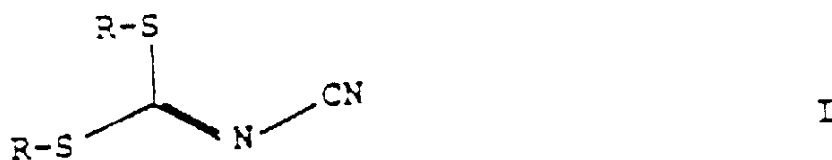
其中R-基团为任何适宜的取代基团。

在一优选实施方式中, R-X为含有R-基团的化合物, M为平

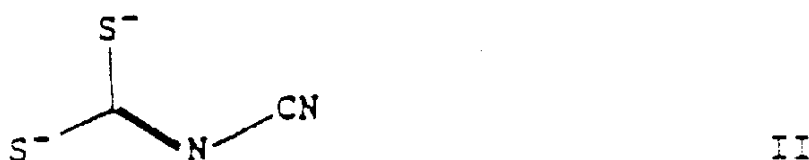
在一优选实施方式中，R-X为含有R-基团的化合物，M为平衡阴离子电荷的第1族或第2族金属中的一种或多种阳离子。该方法可以表示为：



本发明的另一种优选实施方式是包括下述步骤的方法：在足以生成式I化合物的条件下

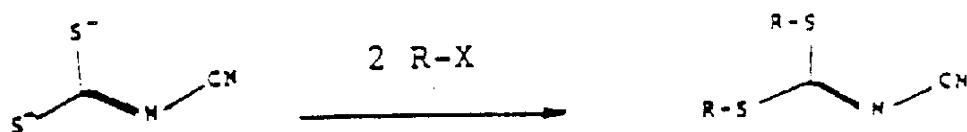


其中R-基团为任何适宜的取代基团，在甲醇溶剂体系中，使用式II阴离子的二碱金属盐



与至少一种含有R-基团的化合物进行接触。优选地，所说的含有R-基团的一种或多种化合物提供至少2摩尔当量的基团R。

在一优实施方式中，R-X为含有R-基团的化合物，M为平衡阴离子电荷的第1族或第2族金属中的一种或多种阳离子。该方法可以表示为：



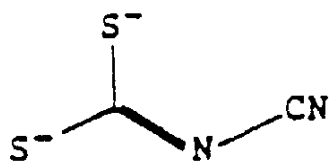
本发明的上述反应及其优选的反应体和反应条件将在下面进行详细的说明。

N-氟基二硫代亚氨基碳酸的金属盐的制备

N-氟基二硫代亚氨基碳酸的金属盐已经可以通过各种方法来制备，如通过使氨基氟和二硫化碳在含水乙醇、水或无水乙醇的溶剂中与金属氢氧化物溶液进行接触来制备。例如，Timmons和Wittenbrook (J.Org.Chem., 32, 1566, 1967)提出了一种制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸的金属盐的方法，在该方法中，使固体氨基氟与固体氢氧化钾在乙醇中进行反应，然后分离出沉淀的固体产物。

Wieland (ph.D.论文, West Virginia University, 1971) 和 D' mico和Campbell (J.Org.Chem., 32, 2567, 1967) 提出了一种包括以下步骤的方法，使含水氨基氟和含水氢氧化钾在85-90%的乙醇中进行反应，然后分离出沉淀的固体。匈牙利专利No.181743 (Reiter)提出使含水氨基氟和含水氢氧化钾在60%的乙醇中进行反应，然后分离出二钾盐产物。U.S.专利No.2816136 (Pera)提出使碱金属或碱土金属氢氧化物与碱金属或碱土金属氨基氟在完全为水的体系中进行反应。

根据本发明，N-氟基二硫代亚氨基碳酸的第1或2族金属盐的制备可以包括在足以生成下式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使氨基氟、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物在甲醇溶剂体系中进行接触：



II

在本发明优选的实施方式中，含水氨基氰和二硫化碳的溶液与第1族金属(碱金属)的氢氧化物在甲醇溶剂体系中进行接触，由此得到N-氰基二硫代亚氨基碳酸的二碱金属盐。

优选的甲醇溶剂体系可以是甲醇、含水甲醇，或是任何含有甲醇的溶剂混合物。例如，甲醇溶剂体系可以含有甲醇和一种或多种其它溶剂，如水、乙醇或丙酮。不计二硫化碳的体积，反应混合物中甲醇的量优选至少为总体积的25%，更优选大约为总体积的90%，最优选地，特别在大规模工业化生产中，大约为总体积的50%。较低百分率的甲醇也可以采用。含甲醇百分率较低的混合物可能会发生一定程度的绿色或橙色色变，这种色变不一定就是不理想的。

在本发明的另一优实施方式中，将含水氨基氰和甲醇中二硫化碳(CS₂)的混合物冷却到优选20°C，并且优选在45分钟期间内加入金属氢氧化物，优选加入其50%的水溶液。上述含水氨基氰优选其50%的水溶液，甲醇优选占总溶液体积的50%，CS₂的体积不计在内。反应在大约2小时内完成。该反应得到pH值一般为7-8.5的中性至碱性的黄色溶液。

在生产N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐过程中优选使用的甲醇溶剂体系较之使用其它的溶剂体系能够得到明显的改进。例如，生产N-氰基二硫代亚氨基碳酸的二碱金属盐的反应可以在乙醇中进行。但是，与在乙醇或其它已知溶剂体系中进行反应相比，在甲醇溶剂体系中反应具有另外特别是如下几个优点：成本较低，更容易与水分离再次使用，产品纯度更高。

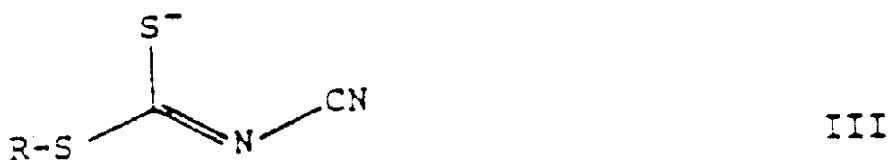
这些N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐可以用于进一步反应，例如用于制备单-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸的一碱金属盐

或制备二取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯。N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐可以保存在含水甲醇反应溶液中，或者可以在进一步反应之前将它们分离出来。

单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐的制备

采用Timmons和Wittenbrook (J.Org.Chem., 32: 1566, 1967) 报导的方法制备单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸盐。在Timmons和Wittenbrook的方法中，通过将甲基碘的丙酮溶液在约0°C下加入到N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾的含水丙酮溶液中制得N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾。将反应混合物浓缩，通过使产物溶解于丙酮，并过滤去除KI而使产物不含碘化钾(KI)副产物。浓缩丙酮溶液，用乙醚洗涤固体产物。

本发明所采用的制备单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸金属盐的方法比现有技术的方法更快速、更有效。本发明的方法可以包括，在足以生成式III阴离子的第1或2族金属盐的条件下



其中R-基团为任何适宜的取代基团，
使式II阴离子的第1或2族金属盐



与至少一种含有R-基团的化合物接触。含有R-基团的一种或多种化合物优选提供至少一摩尔当量但小于两摩尔当量的基团R。

甲醇溶剂体系可以是前述的甲醇、含水甲醇或含甲醇溶剂的任何混合物。制备单-S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸的金属盐所优先选用的甲醇溶剂体系与制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸的金属盐所用的溶剂体系是相同的。

R所代表的基团优先选自：取代或未取代的、支链或非支链的 C_1-C_{20} 烷基、 C_2-C_{20} 链烯基或 C_2-C_{20} 链炔基；单环或多环的、稠合或非稠合的、碳环或杂环的、取代或未取代的芳基；氢；以及非芳基的、单环或多环的、稠合或非稠合的、取代或未取代的杂环基团；或者R-S优先选自硫代磺酸酯；磺酸酯、硫酯和硫代氨基甲酸酯。在另一优选的实施方式中，R选自取代或未取代的、支链或非支链的 C_1-C_6 烷基基团。R更优选的是甲基、乙基、丙基或异丙基，其中最优选甲基。

在一种优选实施方式中，含有R-基团的化合物是基团R-X，其中X为氯、碘、溴，或者是基团R-X-R，其中X是二价基团，如硫酸根(SO_4^{2-})。例如，含有R-基团的化合物可以选自甲基化剂(CH_3X)和 $(CH_3)_2X$ ，如甲基氯、甲基碘或硫酸二甲酯。在优选的实施方式中，含有R-基团的化合物是甲基氯。

在本发明的一优选实施方式中，N-氟基二硫代亚氨基碳酸的二碱金属盐如N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钠或N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钾的含水甲醇溶液用溶解于甲醇或纯的、优选纯的含有R-基团的化合物如甲基氯来处理，直到反应生成单-S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸盐，如N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠或N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾，反应一般在大约2小时完成。然后将反应混合物浓缩回收甲醇，分离反应产物。

当所说的盐为钠盐时，所得到的N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠产物可以是含有NaCl的粘稠黄色混合物。当所说的盐为钾盐时，可以得到黄-白色固体N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾。

在一种优选的实施方式中，在进行进一步反应之前，可以用至少一种溶剂如丙酮和/或二氯甲烷来提纯单-S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸盐产物。提纯步骤可以使单-S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸盐产物基本上或者完全不含副产物。

通过将所得产物溶解在适当的溶剂如丙酮中，再进行过滤可以使固体产物不含副产物，如NaCl或KCl。然后，可以将含溶剂的溶液浓缩以回收溶剂，而且如果采用浓缩的话，所得固体可以通过悬浮于适当的溶剂如二氯甲烷中一段适宜的时间如30分钟，同时搅拌，得到纯化。其后可以将所得浆液过滤，固体干燥。在反应过程中可能形成的任何N-氟基二硫代亚氨基-碳酸的二取代酯如其二甲酯可以从滤液中分离出来。

纯化过程中优选使用二氯甲烷要比使用乙醚好，因为，与乙醚不同，二氯甲烷是不可燃的，也不会形成过氧化物。然后将所得产物在空气中干燥大约12个小时，或者在大约50°C的真空中干燥约2小时。

这些单-S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸金属盐，优选基本不含副产物和杂质，可以进一步进行反应生成例如对称或不对称的二取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯。

对称或不对称的二取代N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯的制备

按照上述Wittenbrook(1975)、Suyama(1971)、Trompen(1971)、Reiter(1980)、和Wieland(1971)的文章所说的，N-氟基二硫代亚

其中R-基团为任何适宜的取代基团，在甲醇溶剂体系中，使N-氟基二硫代亚氨基碳酸二碱金属盐与至少一种含R-基团的化合物进行接触。所说的含R-基团的一种或多种化合物优选至少提供2摩尔当量的基团R。

如上所述，用于制备对称或不对称的二取代N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯方法中的甲醇溶剂体系可以是甲醇、含水甲醇或任何含有甲醇的溶剂混合物。制备对称或不对称的二取代N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯所优选采用的甲醇溶剂体系与制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸金属盐和单-S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸金属盐所采用的溶剂体系是相同的。

在制备对称或不对称的二取代N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯的每一方法中，基团R和优选实施方式中的基团R与前述用于制备单-S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸金属盐的基团R是相同的。如上所述，在特别优选的实施方式中，R为甲基、乙基、丙基或异丙基，其中特别优选甲基。

在一种优选实施方式中，含有R-基团的化合物是基团R-X，其中X为氯、碘、溴，或者是基团R-X-R，其中X是二价基团，如硫酸根(SO_4^{2-})。例如，含有R-基团的化合物可以选自甲基化剂 CH_3X 和 $(\text{CH}_3)_2\text{X}$ ，如甲基氯、甲基碘或硫酸二甲酯。在更优选的实施方式中，含有R-基团的化合物是甲基氯。

在优选的实施方式中，R为甲基，二取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯为N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。按照本发明的这种实施方式，与现有技术的制备方法相比，这种新的制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯的方法是更快速和更有效的。N-氟基二硫

代亚氨基碳酸二甲酯可以以高产率，优选至少70%的产率，更优选约89%的产率制备而得。

在本发明的另一实施方式中，N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯的制备方法包括，在含水甲醇溶剂中，使N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯的一碱金属盐与大约1摩尔当量的甲基氯进行接触。另外，可以使N-氟基二硫代亚氨基碳酸的二碱金属盐与大约2摩尔当量的甲基氯在含水甲醇溶剂中进行接触。所需产物可以通过将反应混合物浓缩，并用适当的有机溶剂萃取分离出来。包括使用甲基氯在内的本发明的优选制备方法对于大规模生产方法，包括工业规模的生产来说是有效的。

在更优选的实施方式中，在含水甲醇溶剂中，将大约2.1摩尔当量的甲基氯气体加入到N-氟基二硫代亚氨基碳酸二碱金属盐的溶液中，同时保持温度低于40°C。然后，反应升温至约60°C，当3分钟内温度上升大约7°C时，在约55-60°C之间伴有放热现象。保持约60°C的温度大约1.5小时，直到反应完成。然后，将容器冷却到约50°C，真空除去甲醇。将大约等于开始制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钾盐时所用甲醇量的二氯甲烷加入到所得产物中使之溶解。再将反应器冷却到约35°C，除去二氯甲烷层。

可以反复进行萃取过程，直到基本上全部N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯从反应混合物中脱除出来。可以将有机层进行干燥、过滤、在50°C下浓缩，得到桔黄色油状物。该油状物可以在室温下高真空中干燥1小时，在此期间，所说的油状物固化成为浅黄色固体。

下面的实施例是对本发明的详细说明，而不是对本发明范围的

限制。

实施例

N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钠

实施例1

将氨基氟(40.5克的50%水溶液, 482毫摩尔, 1.0当量), 95%乙醇(96毫升)和二硫化碳(36.6克, 481毫摩尔, 1.0当量)装入1升三颈圆底烧瓶中, 该烧瓶配有温度计、桨状机械搅拌器、加料漏斗和氮气阀。然后用氮气吹扫容器10分钟。搅拌混合物, 并使之冷却到5°C。另外制备碱溶液。在1/2小时内将氢氧化钠(38.6克, 965毫摩尔, 2.0当量)溶解于550毫升95%的乙醇中, 并将溶液冷却至室温。把此溶液装入加料漏斗中, 在25分钟内将该碱溶液加入到冷却的氨基氟混合物中, 同时温度保持在9°C。搅拌此黄色混合物产物1小时, 然后过滤除去不溶物。将此N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钠溶液直接用于进一步反应以制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠。另外, 此N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钠溶液也可以用于进一步制备对称或不对称的二取代N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯的反应。

实施例2

将氨基氟(10.2克的50%水溶液, 120.5毫摩尔, 1.0当量), 95%乙醇(60毫升)和二硫化碳(9.24克, 121.4毫摩尔, 1.01当量)装入100毫升三颈圆底烧瓶中, 该烧瓶配有温度计、氮气阀、加料漏斗(非均衡)和搅拌棒。加料漏斗中装入溶于17毫升水的氢氧化钠(9.64克, 241毫摩尔, 2.0当量)。将氨基氟混合物冷却到1°C, 在34分钟内逐滴加碱液。最后温度为10°C, 在1小时内使温度升到

15°C。真空浓缩混合物，残余的水用95%的乙醇逐出(2×50毫升)。黄白色固体物悬浮于乙醇中，搅10拌分钟，过滤，得到5.4克(27%)白色粉末状N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钠。将滤液浓缩得到16克微湿的产品。

实施例3

除了实施例1和2所述方法外，N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钠还可以在其它溶剂，如含水乙醇(25-60%水，优选50%水)或含水甲醇(5-75%水，优选50%水)中，温度为0-30°C下制备。

N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钾

实施例4

将氨基氟(125.6克的50%水溶液，1.496摩尔，1.0当量)，95%乙醇(350毫升)和二硫化碳(123.15克，1.617摩尔，1.08当量)装入1升的不锈钢压热器中。将此系统密封，在20分钟内泵入氢氧化钾(14.0 M，213.7毫升，2.992摩尔，2.0当量)，同时使反应温度保持在30°C以下。用水(30毫升)和95%乙醇(30毫升)冲洗氢氧化物。搅拌混合物2小时，所得黄色浆液直接用于制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾的反应。另外，该N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钾浆液可以用于进一步制备对称或不对称的二取代N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯的反应。

实施例5

将氨基氟(15.16克的50%水溶液，180毫摩尔，1.0当量)，甲醇(40毫升)和二硫化碳(13.7克，180毫摩尔，1.0当量)装入100毫升三颈圆底烧瓶中，该烧瓶配有搅拌棒、温度计和加料漏斗。将此系统密封，在18分钟内加入氢氧化钾(14.0 M，25.7毫升，360毫摩

尔, 2.0当量), 同时使反应温度保持在20°C下。搅拌混合物2小时, 测试所得黄色浆液中残余的氨基氰, 并测定pH。由于剩余有氨基氰(TLC), 且pH值大于12, 15分钟后, 再加入二硫化碳(3毫升)使反应混合物的pH为9。此浆液直接用于制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾的反应。另外, 该N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾浆液可以用于进一步制备对称或不对称的二取代N-氰基二硫代亚氨基碳酸酯的反应。

实施例6

将氨基氰(4.8公斤的50%水溶液, 57.09摩尔, 1.0当量)、95%乙醇(13升)和二硫化碳(4.35公斤, 57.13摩尔, 1.0当量)装入10加仑不锈钢压热器中。以100毫升/分钟的速度加入氢氧化钾溶液(13.0 M, 8.7升, 113.5摩尔, 1.99当量), 同时使反应器的温度保持在30°C或30°C以下。加入KOH后继续反应2小时。加入浓HCl(2.3升)将反应物的pH值由12调节到8.5, 搅拌此溶液0.5小时。该浆液直接用于进一步制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾的反应。

实施例7

将氨基氰(4.8公斤的50%水溶液, 57.09摩尔, 1.0当量)、甲醇(13升)和二硫化碳(4.35公斤, 57.13摩尔, 1.0当量)装入10加仑不锈钢压热器中。以130毫升/分钟的速度加入氢氧化钾溶液(14.2 M, 8.0升, 113.6摩尔, 1.99当量), 同时使反应器的温度保持在30°C或30°C以下。加入KOH后继续反应1.75小时。加入二硫化碳(200毫升)将反应物的pH值由11调节到9, 搅拌此溶液0.5小时。该浆液直接用于进一步制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾的反应。

N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠

实施例8

用丙酮(160毫升)和水(79毫升)稀释N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钠水溶液(U.S.专利2816136制备, 该专利引入本申请结合参考)(32(wt)%水溶液, 100毫升, 197毫摩尔)。将此溶液冷却到5°C, 在45分钟内滴加甲基碘(28.0克, 197.3毫摩尔, 1.00当量)于丙酮(80毫升)中的溶液。在5°C下搅拌此混合物30分钟, 并在3.5小时内加热到室温。将混合物浓缩至质量为57克(30克理论得率)的黄色浆液。该浆液可以用于进一步反应以制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯或3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。该浆液还可以进一步用于制备对称或不对称的二取代N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯的反应, 假定有95%转化为该S-甲基加成物。另外, 该化合物可以用现有技术已知的方法进行分离和确认。

实施例9

用硫酸二甲酯甲基化剂代替甲基碘重复实施例8, 得所得产物N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠(57克, 黄色浆液)再与另一当量的甲基碘反应转化为N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。

实施例10

用丙酮(250毫升)稀释N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钠水溶液(U.S.专利2816136制备, 该专利引入本申请结合参考)(32(wt)%水溶液, 250毫升, 493毫摩尔)。在12分钟内滴加硫酸二甲酯(62.2克, 493毫摩尔, 1.0当量), 使反应温度升至50°C。搅拌该混合物1小时, 同时使温度逐步降至25°C。1小时后, 将混合物浓缩至体积为250毫升的黄色浆液。该浆液用丙酮(1升)稀释, 过滤除去硫酸甲酯钠, 再浓缩至体积为150毫升。该浆液可以直接用于进一步反应以制备N

- 氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯或3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。该浆液还可以直接进一步用于制备对称或不对称的二取代N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯的反应，假定有95%转化为该S-甲基加成物。另外，可以用现有技术已知的方法进行分离和确认化合物。

实施例11

重复实施例10，但反应温度为5°C，加入硫酸二甲酯需50分钟。所得浆液可以直接用于进一步反应以制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯或3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。该浆液还可以直接进一步用于制备对称或不对称的二取代N-氟基二硫代亚氨基碳酸酯的反应，假定有95%转化为该S-甲基加成物。另外，可以用现有技术已知的方法来分离和确认化合物。

实施例12

除了实施例8-11所述方法外，N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠可以在诸如含水乙醇(5-75%水，优选50%水)的溶剂中，温度为0-50°C下制备。另外，可以用其它的甲基化剂，如硫酸二甲酯或甲基氯来代替甲基碘。

N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾

实施例13

将N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钾(348.2克，1.794摩尔，1.0当量)、水(1.575升)和丙酮(1.450升)装入5升三颈圆底烧瓶中，该烧瓶配有机械搅拌器、温度计、多孔玻璃入口管和出口管。将溶液冷却到3°C，并在70分钟内加入甲基氯(102.8克，2.036摩尔，1.13当量)，同时温度保持在低于7°C。搅拌反应混合物过夜，然后浓缩得到湿的黄白色糊状物，将此糊状物悬浮于丙酮(1.25升，4毫升/

克产物)中, 搅拌5分钟。过滤混合物得到124克(93%)白色氯化钾。将该固体样品溶于水中得到澄清无色的溶液, 这说明全部的起始二钾盐均已被消耗掉。滤液在50°C的真空中浓缩, 得到黄白色固体, 把此固体悬浮于二氯甲烷中(900毫升, 3毫升/克产物)以除去N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯副产物, 搅拌大约30分钟。过滤收集固体, 用二氯甲烷(100毫升)洗涤, 干燥后得到235克(77%)白色结晶固体(mp: 212 - 217°C)。¹H NMR与结构一致。二氯甲烷滤液用水(100毫升)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩, 得到7.6克(5.8%)N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。

实施例14

将氨基氟(15.1克的50%水溶液, 180毫摩尔, 1.0当量)、95%乙醇(36毫升)和二硫化碳(13.7克, 180毫摩尔, 1.0当量)装入250毫升的三颈圆底烧瓶中, 该烧瓶配有搅拌棒、温度计和加料漏斗。把氢氧化钾(23.74克, 360毫摩尔, 2.0当量, 于120毫升20%的含水乙醇中)装入加料漏斗中, 在38分钟内加入完毕, 同时保持反应温度在大约8°C。搅拌混合物2.5小时, 并在1小时内向所得浆液中加入甲基氟(12.6克, 249毫摩尔, 1.38当量), 同时使温度上升到45°C。搅拌此反应混合物1小时, 并且浓缩为黄白色糊状物。向该糊状物中加入丙酮(125毫升, 4/克产物), 搅拌该混合物30分钟。过滤混合物得到16.2克湿的白色氯化钾。把该固体样品溶于水中得到澄清无色的溶液, 这说明全部的起始二钾盐均已被消耗掉。滤液在50°C下浓缩得到黄白色固体, 把此固体悬浮于二氯甲烷中(200毫升, 3毫升/克产物, 除去N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯副产物), 搅拌大约30分钟。过滤收集固体, 用二氯甲烷(10毫升)洗涤, 干燥

后得到26.0克(85%)淡粉色结晶固体, 即N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾。二氯甲烷滤液被浓缩, 得到1.7克(9%)N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。

实施例15

将氨基氟(125.4克的50%水溶液, 1.491摩尔, 1.0当量), 95%乙醇(350毫升)和二硫化碳(120克, 1.576摩尔, 1.05当量)装入1升的不锈钢压热器中。将此系统密封, 在20分钟内泵入氢氧化钾(14.0 M, 214.8毫升, 3.007摩尔, 2.0当量), 同时使反应温度保持在30°C以下。用水(30毫升)淋洗注入管以保证全部的氢氧化物进入反应混合物。搅拌该混合物3小时, 然后在1.75小时内加入甲基氟(91.7克, 1.82摩尔, 1.21当量), 同时保持反应温度在40°C。45分钟后, 浓缩反应混合物至2/3体积, 并分成三份, 每份220毫升。将其中的一份A浓缩成黄白色的糊状物, 把该糊状物悬浮于丙酮中(340毫升, 4毫升/克产物), 搅拌30分钟后过滤。得到湿的氯化钾(大约40克), 滤液在真空箱中干燥2小时后浓缩得到75.3克(88.6%)N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾。份B贮存过夜, 并浓缩成为黄白色糊状物。用95%的乙醇(50毫升)逐出其中的水, 再把糊状物悬浮于丙酮中(320毫升), 搅拌0.5小时。过滤混合物得到湿的氯化钾, 干燥(Na_2SO_4)黄色的滤液, 过滤, 浓缩。颗粒状黄色固体的干燥产物的得率为73.3克(86%)。对产物的处理表明, 反应混合物贮存大约12小时后有少量的甲酯钾加成物发生分解。

实施例16

将氨基氟(125.4克的50%水溶液, 1.491摩尔, 1.0当量), 甲醇(350毫升)和二硫化碳(127.6克, 1.676摩尔, 1.12当量)装入1升

的不锈钢压热器中。将此系统密封，在20分钟内泵入氢氧化钾(14.0 M, 210毫升, 2.982摩尔, 2.0当量)，同时使反应温度保持在25°C。用水(30毫升)淋洗注入管以保证全部的氢氧化物进入反应混合物。搅拌该混合物2小时，分析反应混合物表明，氨基氰已被全部消耗掉，pH值为7.5。然后，在15分钟内加入甲基氰(75克, 1.485摩尔, 1.04当量)，同时保持反应温度在35°C。1.25小时后，浓缩反应混合物至黄白色糊状物。用95%乙醇(100毫升)逐出其中的水，再将糊状物悬浮于甲醇(500毫升)中，搅拌0.5小时。过滤混合物得到氯化钾(真空干燥, 105克, 95%)，用甲醇洗涤滤饼(2×100毫升)，浓缩黄色滤液。所得黄色糊状物用二氯甲烷洗涤(750毫升)，过滤。对氯化钾固体和二氯甲烷滤液所作的分析(TLC)表明，上述两者中均存在产物。

用丙酮(100毫升)洗涤氯化钾，过滤。将二氯甲烷滤液浓缩，把黄白色糊状物溶于丙酮(375毫升)中，过滤除去少量的氯化钾。

将丙酮层合并，浓缩，所得黄白色糊状物悬浮于二氯甲烷(300毫升)中0.5小时。过滤混合物，滤饼用二氯甲烷(100毫升)洗涤，得到106克KCl (95%)和232克(91%)所需的黄白色粉末状甲酯钾产物(mp: 207°C)。该产物用¹H和¹³C NMR色谱鉴定。

实施例17

在40°C下，用甲基氰(3.0公斤, 59.4摩尔, 1.04当量)处理按实施例6制备的N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾的含水乙醇溶液40分钟，搅拌混合物3天。将反应混合物在50°C, 85 mmHg压力下浓缩，残余水用乙醇(4升)逐出。残留物用丙酮(3×12升)洗涤，将所留固体KCl悬浮于丙酮中，过滤，再用丙酮淋洗。真空除去丙酮得到黄色固体，

将此固体在二氯甲烷(15升)中搅拌, 过滤。所得固体再次用二氯甲烷(12升)洗涤、过滤、干燥, 得到5.45公斤(56%)金黄色固体。

实施例18

在40°C下, 用甲基氯(2.9公斤, 57.4摩尔, 1.006当量)处理按实施例7制备的N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钾的含水甲醇溶液30分钟, 搅拌混合物3天。将反应混合物在50°C, 85 mmHg压力下浓缩, 将残留的水浆液在40°C, 24 mmHg压力下于盘架干燥器中浓缩44小时。将粗产物溶解于丙酮(39升)中, 过滤除去KCl, 在32°C, 75 mmHg压力下于盘架干燥器浓缩15小时。所得黄色固体分散于二氯甲烷(25升)中, 过滤, 再用二氯甲烷(5升)洗涤、干燥(18小时, 32°C, 50 mmHg压力), 得到7.73公斤(79%)黄色固体。

N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯

实施例19

在5°C下, 25分钟内, 向500毫升三颈圆底烧瓶中的用丙酮(180毫升)稀释的N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠(28.83克, 187毫摩尔, 按实施例8制备的)溶液中加入硫酸二甲酯(23.6克, 187.2毫摩尔, 约20毫升, 1.0当量), 所说的烧瓶配有桨状机械搅拌器、温度计、氮气阀和加料漏斗。撤出冷却浴, 所得浆液在室温下搅拌2.5小时。将浆液浓缩除去全部的丙酮和一部分残留的水。将稠的黄色油状物在残留水中快速搅拌, 直到冷却下来, 形成固体。过滤分离出固体, 在空气中干燥, 得到24.2克(88%)黄绿色固体二甲酯。熔点为47-52°C, 产物进一步用¹H NMR鉴定。

实施例20

在4°C下, 5分钟内, 通过注射器向装于50毫升二颈烧瓶中的N-

氟基二硫代亚氨基碳酸二钾(5.0克, 25.72毫摩尔, 1.00当量)的丙酮(21毫升)悬浮液中加入硫酸二甲酯(6.48克, 51.38毫摩尔, 2.00当量), 所说的N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钾是按照D'Amico制备的, 所说的烧瓶配有磁性搅拌棒、温度计以及带有隔片和氟气阀的克莱森(Claisen)接管。撤出冷却浴, 将混合物搅拌1.5小时, 在此期间温度达到最大值33°C。该混合物用丙酮(30毫升)稀释、过滤、浓缩、残留物干燥, 得到3.25克(87%)熔点为46-47°C的白色固体。

实施例21

将N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾(523克, 3.08摩尔, 1.0当量)、丙酮(400毫升)和甲基氟(195克, 3.86摩尔, 1.25当量)装入1升不锈钢压热器中。密封容器, 在约0.5小时将混合物加热到50°C。反应开始, 由于在3分钟后温度升高到60°C, 据此可以观察认为反应放热。混合物在60-64°C下保持1小时, 冷却容器。开始达到60°C时, 最大压力为90磅/英寸², 最后压力为70磅/英寸²。过滤混合物, 用丙酮(200毫升)淋洗容器, 将分离出来的KCl与洗液丙酮一起搅拌15分钟, 过滤。回收得到193克(84%)KCl。将合并的丙酮层浓缩至黄色的浆液, 加入二氯甲烷(1100毫升; 3毫升/克)。搅拌浆液30分钟, 过滤。通过过滤除去沉淀的N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾(粗产物, 91克, 1.7%), 将滤液浓缩得到黄色固体二甲酯(277克, 62%)。

实施例22

将实施例16所制备的于含水甲醇中N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钾溶液的温度保持在40°C以下, 同时在10分钟内加入气态甲基氟(160克, 3.17摩尔, 2.58当量)(最后压力=100磅/英寸²)。一经加

入甲基氯后，立即将反应混合物温度加热到60°C，时间为1.25小时，然后冷却。过滤反应混合物以除去沉淀的氯化钾。反应容器用丙酮淋洗(200毫升，也可以用甲醇)，分离出的KCl用丙酮洗涤。将合并后的滤液在50°C下真空浓缩以除去甲醇和丙酮。加入二氯甲烷(500毫升；3毫升/克)，搅拌混合物15分钟，同时使温度降至35°C。分离出有机层，水层以同样的方法萃取2次。有机层用硫酸钠干燥、过滤、50°C下真空浓缩，得到粘稠的桔黄色油状物。将该油状物在高真空下(真空泵，2.0托)干燥和冷却0.5小时。得到160克(89%)熔点为52-53°C的黄白色结晶固体二甲酯。

实施例23

将N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾(7.5公斤，44.0摩尔，1.0当量；按实施例18制备的)于甲醇(6.1升)的溶液装入10加仑的不锈钢压热器中，在30°C下，用甲基氯(2.93公斤，58.0摩尔，1.32当量)处理58分钟。将温度升到50°C，在低于64°C下保持1小时。将容器冷却，过滤反应浆液除去KCl。用甲醇(6升)洗涤KCl，过滤，再用甲醇(2升)淋洗。回收得到2.77克(85%) KCl。在约60°C和150 mmHg压力下浓缩滤液1小时。将残留物溶解于二氯甲烷(16.5升)中，搅拌，过滤除去残留的KCl。在40°C和85 mmHg压力下，于盘架干燥器中浓缩滤液23小时(仅加热2小时)，得到5.73公斤(89%)黄色固体。