

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D275/04

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95109906.X

[45]授权公告日 2000 年 8 月 16 日

[11]授权公告号 CN 1055466C

[22]申请日 1995.7.5 [24]颁证日 2000.5.18

[21]申请号 95109906.X

[30]优先权

[32]1994.7.5 [33]JP [31]177499/1994

[32]1994.7.18 [33]JP [31]188883/1994

[32]1994.11.9 [33]JP [31]301348/1994

[73]专利权人 住友精化株式会社

地址 日本兵库县

[72]发明人 加贺野宏和 五田博 吉田胜彦

山本干生 坂上茂树

[56]参考文献

EP-A-419075 1991.3.27 -

EP-A-530136 1993.3.3 -

WO-9523133 1995.8.31 -

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 罗 宏 杨丽琴

权利要求书 2 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备 1,2-苯并异噻唑-3-酮的方法

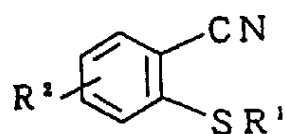
[57]摘要

一种制备 1,2-苯并异噻唑-3-酮的方法,包括 2-(烷硫基)苯甲醛与羟胺反应生成 2-(烷硫基)苯甲醛肟以及 2-(烷硫基)苯甲醛肟与卤化剂反应等步骤;一种制备 1,2-苯并异噻唑-3-酮的方法,包括 2-卤代苯基氰与链烷烃硫醇在碱存在下于非均相溶剂体系中反应生成 2-(烷硫基)苯基氰以及在水存在下使 2-(烷硫基)苯基氰与卤化剂反应等步骤。

ISSN 1008-4274

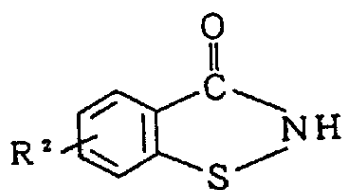
权 利 要 求 书

1. 一种制备通式(III)的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的方法, 包括在水存在下, 使通式(IV)的 2-(烷硫基)苯基氰与卤化剂反应生成通式(III)的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮;



(IV)

式(IV)中, R¹代表含 1 至 4 个碳原子的烷基, R²代表氢原子、含 1 至 4 个碳原子的烷基、含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯, 或卤素原子,



(III)

式(III)中, R²定义同上。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述卤化剂是氯。
3. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述卤化剂是磺酰氯。
4. 根据权利要求 1 至 3 中任何一项的方法, 其中通式(IV)的化合物选自:

- 2-(甲硫基)苯基氰,
- 2-(乙硫基)苯基氰,
- 2-(正丙硫基)苯基氰,
- 2-(叔丁硫基)苯基氰,

3-甲基-2-(甲硫基)苯基氰,
 5-丁基-2-(甲硫基)苯基氰,
 4-甲氧基-2-(甲硫基)苯基氰,
 2-甲硫基-3-硝基苯基氰,
 4-氯-2-(甲硫基)苯基氰,
 4-羧基-2-(甲硫基)苯基氰, 和
 4-甲氧基羧基-2-(甲硫基)苯基氰。

说明书

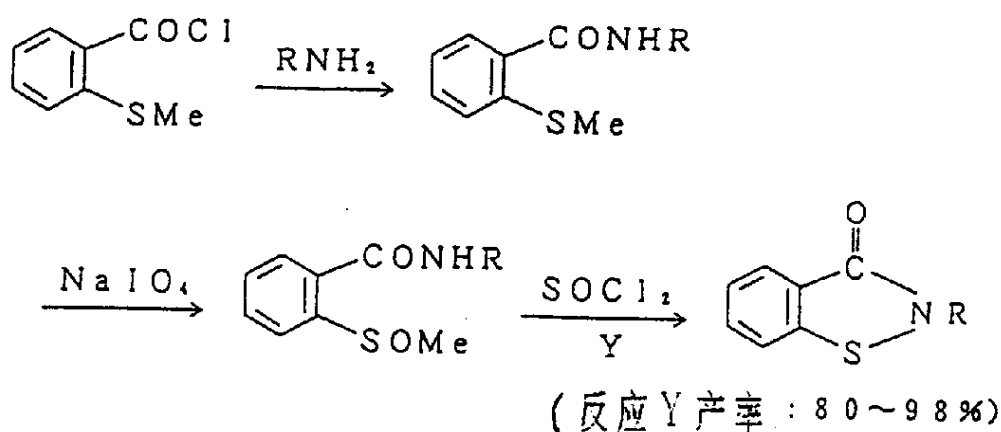
制备 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的方法

本发明涉及一种以 2-(烷硫基)苯甲醛或 2-(烷硫基)苯甲酰肼为起始原料制备 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的新方法。本发明还涉及一种以 2-卤代苯基氯为起始原料制备 2-(烷硫基)苯基氯的新方法, 以及用这种方法所获得 2-(烷硫基)苯基氯制备 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的新方法。1, 2-苯并异噻唑-3-酮是可用于杀菌剂和抗真菌剂的化合物。

已知 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的制备方法有如下数种:

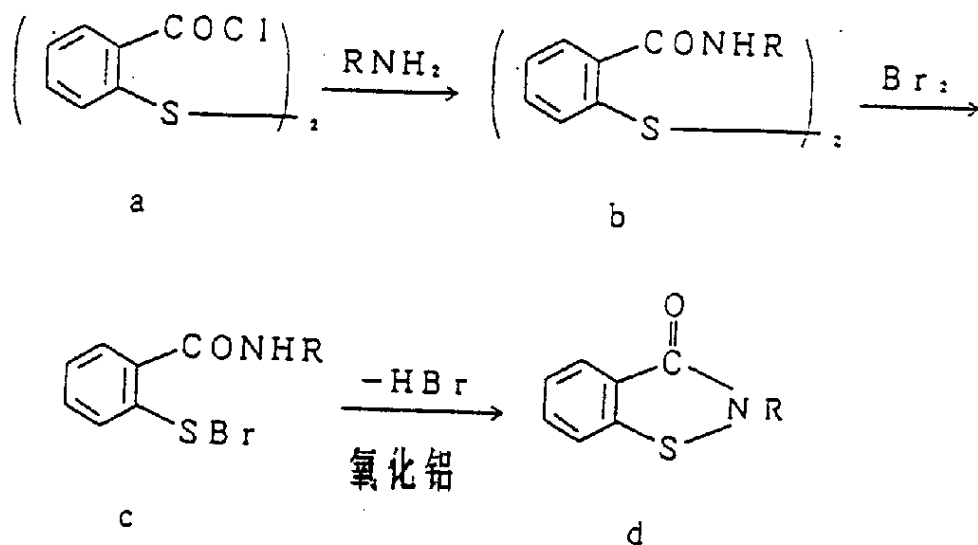
(A)、Bull. Chem. Soc. Jap., 55, 1183-1187(1982)

在此方法中, 先由 2-(甲硫基)苯甲酰氯制备 2-(甲硫基)苯甲酰胺, 然后用高碘酸氧化成 2-(甲基亚磺酰基)苯甲酰胺, 最后在亚硫酰氯存在下环化生成 1, 2-苯并异噻唑-3-酮。



(B)、Org. Prep. Proced. Int., 15, 315-319(1983)

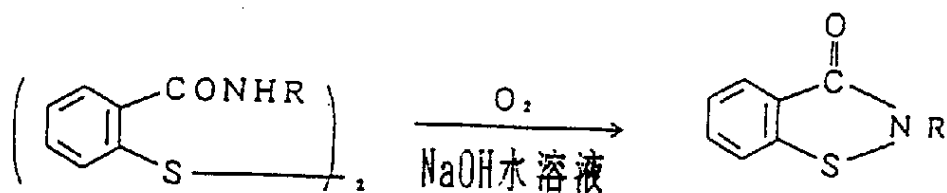
这种方法以硫代水杨酸为起始原料, 通过四步反应制得 1, 2-苯并异噻唑-3-酮。



(d 对于 b 的产率: 84~96%)

(C)、Ger. Offen. 3500577 (1986)

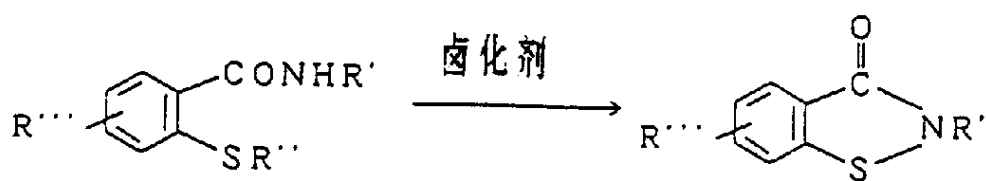
此方法用硫代水杨酸作为起始原料, 并在最后环化步骤使用氢氧化钠以制得所需的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮。



(产率: 94%)

作为上述方法的改变形式, 本发明申请人已提交下列方法的专利申请。

(D)、Japaness Patent Application No. 5-350932, 题目为“一种制备 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的方法” 1993 年 12 月 29 日提交。



(E)、Japaness Patent Application No. 6-151476, 题目为“一种制备异噻唑酮衍生物的方法”1994年6月8日提交。



然而，所有这些常规方法存在下述缺陷：

方法(A)中，起始物2-(甲硫基)苯甲酰氯存在着成本高，稳定性差的问题。而且此方法还需使用价格昂贵的高碘酸并包括许多反应步骤，其中高碘酸处理时有危险性。

方法(B)和(C)都需使用价格昂贵的硫代水杨酸作为起始原料，并且包括许多反应步骤，因此这种方法不适于工业应用。

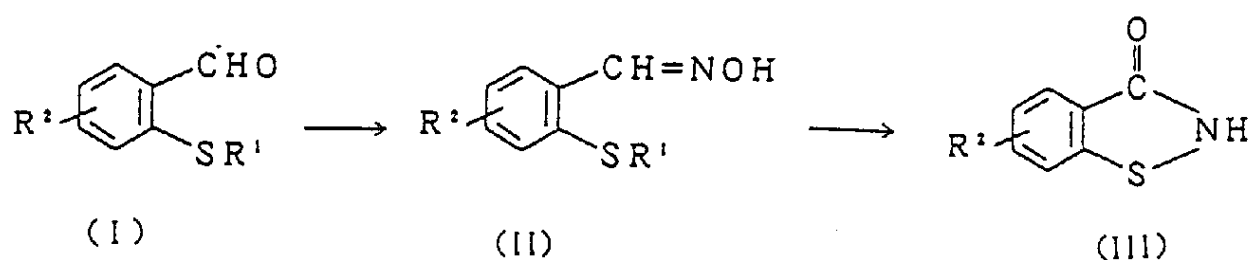
由本发明申请人提出的方法(D)和(E)只是上述常规方法的改变形式，其中起始物2-(烷硫基)苯甲酰胺与卤化剂反应。

如上所述，所有这些已知方法都不适于在工业规模上进行制备。

因此，本发明的一个目的是提供一种简单而经济的用以在不使用昂贵且处理起来危险的物料的情况下制备1, 2-苯并异噻唑-3-酮的方法。

本发明的另一目的是提供一种新的制备2-(烷硫基)苯基氯的方法，该化合物是制备1, 2-苯并异噻唑-3-酮的中间体。

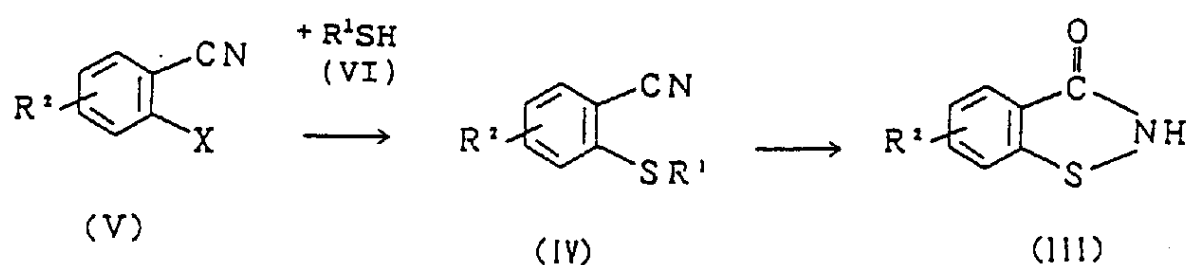
为达到上述目的，本发明人进行了深入细致的研究提出了一种简单且经济的在不使用昂贵而且处理起来危险的原料的情况下制备 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的方法。结果本发明人发现，用卤化剂处理通式 (II) 的 2-(烷硫基)苯甲醛肟可制得通式 (III) 的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮，而 2-(烷硫基)苯甲醛肟可由通式 (I) 的 2-(烷硫基)苯甲醛与羟胺反应获得：



其中 R^1 代表含 1 至 4 个碳原子的烷基， R^2 代表氢原子、含 1 至 4 个碳原子的烷基、含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯、或卤素原子。

具体地说，本发明人注意到使通式 (I) 的 2-(烷硫基)苯甲醛与羟胺反应可容易地制得通式 (II) 的 2-(烷硫基)苯甲醛肟，并发现反应得到的通式 (II) 的 2-(烷硫基)苯甲醛肟用卤化剂进一步处理可制得通式 (III) 的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮。本发明人还发现采用一种非水溶性有机溶剂体系时，上述一系列反应可用单釜法 (one-pot process) 进行。

此外，本发明人还发现在水存在下用卤化剂处理通式 (IV) 的 2-(烷硫基)苯基氰可一步获得通式 (III) 的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮，具体如下所示，其中 2-(烷硫基)苯基氰由通式 (V) 的 2-卤代苯基氰与通式 (VI) 的链烷烃硫醇在碱存在下于非均相溶剂体系中反应而制得。



其中 R^1 代表含 1 至 4 个碳原子的烷基， R^2 代表氢原子，含 1 至 4 个碳原子的烷基，含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯，或卤素原子。

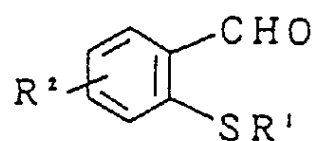
具体地说，本发明人发现在碱存在下于非均相溶剂体系中，使通式 (V) 的 2-卤代苯基氰与通式 (VI) 的链烷烃硫醇反应可容易地制得通式 (IV) 的 2-(烷硫基)苯基氰。

本发明人还发现，在水存在时，进一步用卤化剂处理上步反应得到的通式 (IV) 的 2-(烷硫基)苯基氰即可制得通式 (III) 的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮，并且当采用一种非水溶性有机溶剂体系作为上述反应的溶剂时，上述由 2-卤代苯基氰生成 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的一系列反应可用单釜法进行。

基于以上发现，本发明人进行了更深入的研究并完成了本发明。

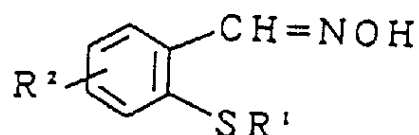
简单地说，本发明涉及：

(1)、一种制备通式 (III) 的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的方法，包括使通式 (1) 的 2-(烷硫基)苯甲醛与羟胺反应生成通式 (II) 的 2-(烷硫基)苯甲醛肟，



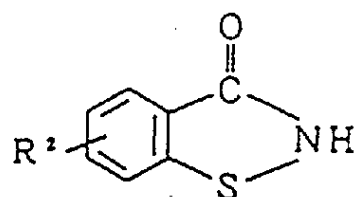
(1)

式 (I) 中 R^1 代表含 1 至 4 个碳原子的烷基, R^2 代表氢原子, 含 1 至 4 个碳原子的烷基, 含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯, 或卤素原子;



(II)

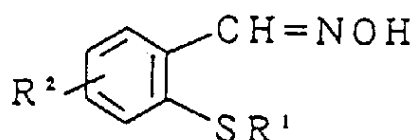
式 (II) 中, R^1 和 R^2 定义同上; 和
使所述 2 - (烷硫基) 苯甲醛肟与卤化剂反应生成通式 (III) 的
1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮;



(III)

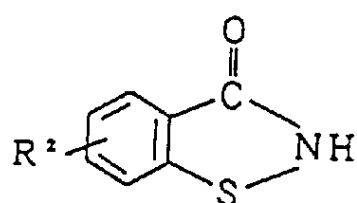
式 (III) 中, R^2 定义同上;

(2)、一种制备通式 (III) 的 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮的方法, 包括使通式 (II) 的 2 - (烷硫基) 苯甲醛肟与卤化剂反应生成通式 (III) 的 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮,



(II)

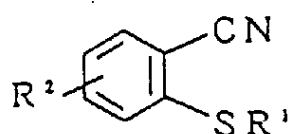
式 (II) 中, R^1 代表含 1 至 4 个碳原子的烷基, R^2 代表氢原子、含 1 至 4 个碳原子的烷基, 含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯, 或卤素原子,



(III)

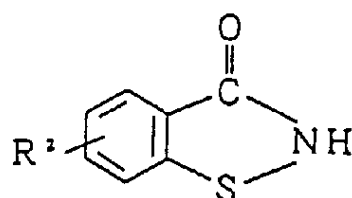
式 (III) 中, R^2 定义同上;

(3)、一种制备通式 (III) 的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的方法, 包括在水存在下使通式 (IV) 的 2-(烷硫基) 苯基氰与卤化剂反应生成通式 (III) 的 1, 2-苯并异噻唑-3-酮:



(IV)

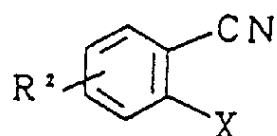
式 (IV) 中, R^1 代表含 1 至 4 个碳原子的烷基, R^2 代表氢原子、含 1 至 4 个碳原子的烷基, 含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯, 或卤素原子,



(III)

式 (III) 中, R^2 定义同上;

(4)、一种制备通式 (IV) 的 2 - (烷硫基) 苯基氰的方法, 包括在碱存在下于非均相溶剂体系中, 使通式 (V) 的 2 - 卤代苯基氰与通式 (VI) 的链烷烃硫醇反应 生成通式 (IV) 的 2 - (烷硫基) 苯基氰;



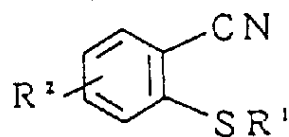
(V)

式 (V) 中, X 代表氯原子或溴原子, R^2 代表氢原子, 含 1 至 4 个碳原子的烷基, 含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯, 或卤素原子,



(VI)

式 (VI) 中, R^1 代表含 1 - 4 个碳原子的烷基,

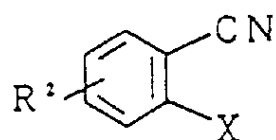


(IV)

式 (IV) 中, R^1 和 R^2 定义同上;

(5)、一种制备通式 (III) 的 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮的方法, 包括在碱存在下, 于非均相溶剂体系中, 使通式 (V) 的 2 -

卤代苯基氰与通式 (VI) 的链烷烃硫醇反应 生成通式 (IV) 的 2 - (烷硫基) 苯基氰 :



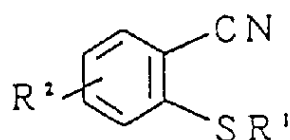
(V)

式 (V) 中, X 代表氯原子或溴原子, R^2 代表氢原子、含 1 至 4 个碳原子的烷基、含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯, 或卤素原子,



(VI)

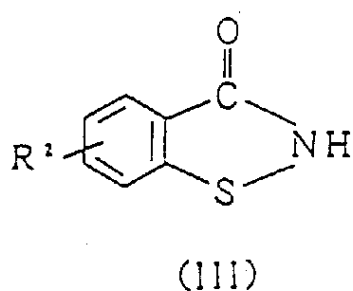
式 (VI) 中, R^1 代表含 1 至 4 个碳原子的烷基,



(IV)

式 (IV) 中, R^1 和 R^2 定义同上; 和

在水存在下使所述 2 - (烷硫基) 苯基氰与卤化剂反应生成通式 (III) 的 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮,



式(III)中， R^2 定义同上。

依照本发明的方法，可在不使用昂贵的起始原料的条件下，容易地通过简短步骤以高产率制备 1, 2-苯并异噻唑-3-酮这类可用作杀菌剂和抗真菌剂的化合物。

以下通过本发明的两种实施方案对本发明进行详细说明：

实施方案 I：一种通过用卤化剂处理通式(II)的 2-(烷硫基)苯甲醛肟制备 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的方法，其中 2-(烷硫基)苯甲醛肟由通式(I)的 2-(烷硫基)苯甲醛与羟胺反应获得：和

实施方案 II：一种制备 1, 2-苯并异噻唑-3-酮的方法，其中由通式(V)的 2-卤代苯基氰与通式(VI)的链烷烃硫醇在碱存在下于非均相溶剂体系中反应生成的通式(IV)的 2-(烷硫基)苯基氰在水存在下，用卤化剂处理，一步得到 1, 2-苯并异噻唑-3-酮。

实施方案 I

本发明实施方案 I 特征在于 1, 2-苯并异噻唑-3-酮用简单方法制得，其中易由 2-(烷硫基)苯甲醛制得的 2-(烷硫基)苯甲醛肟在卤化剂作用下环化。本实施方案的另一个特征在于通过单釜法可简便有效制备 1, 2-苯并异噻唑-3-酮，其中在非水溶性有

机溶剂中用羟胺处理 2 - (烷硫基) 苯甲醛生成 2 - (烷硫基) 苯甲醛肟, 分离含肟的溶剂层, 并将卤化剂加入溶剂中制得 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮。

在式 (I) 和 (II), R^1 代表含 1 至 4 个碳原子的烷基。 R^1 代表的烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基, 其中优选甲基、乙基、正丙基和叔丁基。

在式 (I)、(II) 和 (III) 中, R^2 代表氢原子、含 1 至 4 个碳原子烷基、含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯、或卤素原子。 R^2 代表的烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。 R^2 代表的烷氧基的实例有甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。 R^2 代表的羧基酯的实例有甲氧基羧基、乙氧基羧基, 丙氧基羧基和丁氧基羧基。 R^2 代表的卤素原子的实例有氯原子和溴原子。 R^2 优选的实例包括氢原子、氯原子和硝基。

本方法中, 首先用羟胺处理通式 (I) 的 2 - (烷硫基) 苯甲醛生成通式 (II) 的 2 - (烷硫基) 苯甲醛肟。

通式 (I) 的 2 - (烷硫基) 苯甲醛的实例包括:

- 2 - (甲硫基) 苯甲醛,
- 2 - (乙硫基) 苯甲醛,
- 2 - (正丙硫基) 苯甲醛,
- 2 - (叔丁硫基) 苯甲醛,
- 3 - 甲基 - 2 - (甲硫基) 苯甲醛,
- 5 - 丁基 - 2 - (甲硫基) 苯甲醛,
- 4 - 甲氧基 - 2 - (甲硫基) 苯甲醛,
- 2 - 甲硫基 - 3 - 硝基苯甲醛,

4-氯-2-(甲硫基)苯甲醛,

4-羧基-2-(甲硫基)苯甲醛, 和

4-甲氧基羧基-2-(甲硫基)苯甲醛。

由原料易得和所得产物有高杀菌活性的原因, 上述实例中优选 2-(甲硫基)苯甲醛、2-(乙硫基)苯甲醛、2-(正丙硫基)苯甲醛和 2-(叔丁硫基)苯甲醛。

事实上, 本发明所使用的羟胺是按它的无机酸盐, 如硫酸盐提供。因此, 在与 2-(烷硫基)苯甲醛反应后, 羟胺在溶剂体系中用碱还原释放出游离态的羟胺。

可用于本发明的无机酸羟胺盐包括盐酸盐和硫酸盐, 从经济角度考虑优选硫酸盐。

对于每摩尔 2-(烷硫基)苯甲醛, 无机酸羟胺盐的用量一般为 0.8 至 3.0 摩尔, 优选 1.0 至 2.0 摩尔。当盐的用量少于 0.8 摩尔时, 未转化的 2-(烷硫基)苯甲醛量增加。另一方面, 盐的用量超过 3.0 摩尔也无法获得更突出的效果。

在成脎反应中用以中和羟胺无机酸盐的碱的实例包括诸如氢氧化钠和氢氧化钾等碱金属氢氧化物, 诸如碳酸钠和碳酸钾等碱金属碳酸盐, 以及诸如甲醇钠和乙醇钠等碱金属醇化物。从产率和成本考虑, 优选碳酸钠。

上述碱以足够量使用以中和羟胺无机酸盐。具体地说, 碱的用量为羟胺无机酸盐中酸组分等当量的 0.8 至 1.5 倍。当碱的用量小于盐的酸组分等当量的 0.8 倍时, 未转化的 2-(烷硫基)苯甲醛量增加。另一方面, 即使碱用量超过 1.5 倍等当量, 也不能获得更为突出的效果, 因此在经济上是不利的。

成脞反应所使用的溶剂只要对于反应是惰性的，则不做特别限制。这些非水溶性有机溶剂的实例包括诸如正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯和二甲苯之类的烃类；诸如二氯甲烷、1，2-二氯乙烷和氯苯之类的卤代烃类。水溶性溶剂的实例包括如甲醇和乙醇的醇类。

在上述溶剂中，非水溶性溶剂使得成脞反应和随后卤化剂与所生成的脞间的反应可用单釜法进行，并且可促进1，2-苯并异噻唑-3-酮的生成。

溶剂用量一般为2-(烷硫基)苯甲醛重量的1至30倍。

成脞反应的反应温度范围一般在-20℃至100℃，优选0℃至80℃。反应温度高于100℃会引起副反应，而反应温度低于-20℃时，则反应速度降低至反应无法进行的水平。反应时间取决于反应温度和使用的溶剂种类，一般在1至40小时范围内。

采用直接结晶或先萃取再重结晶之类的常规方法可从反应混合物中离析和提纯2-(烷硫基)苯甲脞。

此外，用上述方法得到的溶解在反应溶剂中的2-(烷硫基)苯甲醛脞可不经离析和提纯直接用作起始原料进行环化反应生成1，2-苯并异噻唑-3-酮。

其次，用卤化剂处理上述反应中获得的通式(II)的2-(烷硫基)苯甲醛脞即可制得通式(III)的1，2-苯并异噻唑-3-酮。这一反应过程在后边称为环化过程。

通式(II)的2-(烷硫基)苯甲醛脞的实例包括：

2-(甲硫基)苯甲醛脞，

2-(乙硫基)苯甲醛脞，

2 - (正丙硫基) 苯甲醛肟,
2 - (叔丁硫基) 苯甲醛肟,
3 - 甲基 - 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟,
5 - 丁基 - 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟,
4 - 甲氧基 - 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟,
2 - 甲硫基 - 3 - 硝基苯甲醛肟,
4 - 氯 - 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟,
4 - 羧基 - 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟, 和
4 - 甲氧基羧基 - 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟。

在上述实例中优选采用 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟、2 - (乙硫基) 苯甲醛肟、2 - (正丙硫基) 苯甲醛肟和 2 - (叔丁硫基) 苯甲醛肟, 这是因为这些肟容易得到, 并且由此生成的产物具有高的杀菌活性。

可用于本发明的卤化剂实例包括氯、溴、磺酰氯和磺酰溴, 从经济角度考虑优选氯、溴和磺酰氯。

对于每摩尔 2 - (烷硫基) 苯甲醛肟, 卤化剂的用量一般为 0.8 至 3.0 摩尔, 优选 1.0 至 2.0 摩尔。卤化剂用量少于 0.8 摩尔时, 未转化的 2 - (烷硫基) 苯甲醛肟的量增加, 另一方面, 卤化剂用量高于 3.0 摩尔时, 由于付反应的产生导致产率下降。

环化过程中所用的反应溶剂只要是对反应惰性, 就无特别的限制。但是当采用一个单釜过程制备 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮时, 优选采用与成肟反应中相同的反应溶剂。这类溶剂的实例包括诸如正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯和二甲苯等烃类和诸如二氯甲烷、1, 2 - 二氯乙烷和氯苯等卤代烃, 其中优选氯苯和甲苯。溶

剂用量一般是 2 - (烷硫基) 苯甲醛肟重量的 1 至 30 倍。

环化反应温度一般为 -20°C 至 170°C ，优选 0°C 至 150°C 。反应温度高于 170°C 会引起付反应。另一方面，反应温度低于 -20°C 时，反应速度会降低至反应无法进行的水平。反应时间取决于反应温度和所用的溶剂种类，一般为 1 至 40 小时。

采用直接结晶或先萃取再重结晶这些常规方法可将所要的 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮从反应混合物中离析和提纯。当然也可利用其他分离方法，而没有特别限制。

实施方案 II

本发明实施方案 II 的特征在于在水存在下用卤化剂使 2 - (烷硫基) 苯基氰环化可容易地制备 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮，其中 2 - (烷硫基) 苯基氰可容易地由 2 - 卤代苯基氰制得。实施方案 II 的特征还在于，用单釜法通过下列步骤制备 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮：在含有非水溶性溶剂的非均相溶剂体系中，在碱存在下使 2 - 卤代苯基氰与链烷烃硫醇反应生成 2 - (烷硫基) 苯基氰，将含 2 - (烷硫基) 苯基氰的油层与水层分离，在水存在下用卤化剂处理油层中的 2 - (烷硫基) 苯基氰生成 1, 2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮。

在式 (IV) 和 (VI)， R^1 代表含 1 至 4 个碳原子的烷基。 R^1 代表的烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基，其中优选甲基、乙基、正丙基和叔丁基。

在式 (IV)、(III) 和 (V) 中， R^2 代表氢原子、含 1 至 4 个碳原子的烷基、含 1 至 4 个碳原子的烷氧基、硝基、羧基或它的酯、或卤素原子。 R^2 代表的烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基； R^2 代表的烷氧基的实例有甲氧

基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。 R^2 代表的羧基酯的实例有甲氧基羰基、乙氧基羰基，丙氧基羰基和丁氧基羰基。 R^2 代表的卤素原子的实例有氯原子和溴原子。优选的 R^2 的实例包括氢原子、甲基、乙基、叔丁基、甲氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基，丙氧基羰基、氯原子和硝基：

通式 (IV) 的 2 - (烷硫基) 苯基氰的实例包括：

- 2 - (甲硫基) 苯基氰，
- 2 - (乙硫基) 苯基氰，
- 2 - (正丙硫基) 苯基氰，
- 2 - (叔丁硫基) 苯基氰，
- 3 - 甲基 - 2 - (甲硫基) 苯基氰，
- 5 - 丁基 - 2 - (甲硫基) 苯基氰，
- 4 - 甲氧基 - 2 - (甲硫基) 苯基氰，
- 2 - 甲硫基 - 3 - 硝基苯基氰，
- 4 - 氯 - 2 - (甲硫基) 苯基氰，
- 4 - 羧基 - 2 - (甲硫基) 苯基氰，和
- 4 - 甲氧基羰基 - 2 - (甲硫基) 苯基氰。

从原料易得和所得产物具有高杀菌活性二方面考虑，在上述实例中优选 2 - (甲硫基) 苯基氰、2 - (乙硫基) 苯基氰、2 - (正丙硫基) 苯基氰和 2 - (叔丁硫基) 苯基氰。

尽管对制备通式 (IV) 的 2 - (烷硫基) 苯基氰的方法没有限制，但优选采用本发明的方法。具体地说，就是在碱存在下，于非均相溶剂体系中使通式 (V) 的 2 - 卤代苯基氰与通式 (VI) 的链烷烃硫醇

反应制备 2 - (烷硫基) 苯基氰。在通式 (V) 中, X 代表氯原子或溴原子; R^2 与通式 (IV) 中 R^2 代表的取代基相同。在通式 (VI) 中, R^1 与通式 (IV) 中 R^1 代表的取代基相同。

通式 (V) 的 2 - 卤代苯基氰的实例包括 2 - 氯苯基氰、2 - 溴苯基氰、3 - 甲基 - 2 - 氯苯基氰、5 - 丁基 - 2 - 氯苯基氰、4 - 甲氧基 - 2 - 氯苯基氰、2 - 氯 - 3 - 硝基苯基氰和 4 - 甲氧基糠基 - 2 - 氯苯基氰。

通式 (VI) 的链烷烃硫醇的实例有甲硫醇、乙硫醇、1 - 丙硫醇和 2 - 丁硫醇。对于每摩尔 2 - 卤代苯基氰, 链烷烃硫醇的用量一般为 0.8 至 3.0 摩尔, 优选 1.0 至 2.0 摩尔。当链烷烃硫醇的用量少于 0.8 摩尔时, 未转化的 2 - 卤代苯基氰增加。即使链烷烃硫醇的用量超过 3.0 摩尔, 也不能获得特别突出的效果, 因此在经济上是不利的。

可用于 2 - 卤代苯基氰与链烷烃硫醇反应的碱包括诸如氢氧化钠和氢氧化钾等碱金属氢氧化物; 诸如碳酸钠和碳酸钾等碱金属碳酸盐; 诸如甲醇钠和乙醇钠等金属醇化物, 从经济角度考虑优选采用氢氧化钠。

对于每摩尔 2 - 卤代苯基氰, 碱的用量一般为 0.8 至 3.5 摩尔, 优选 1.0 至 2.5 摩尔。当碱的用量少于 0.8 摩尔时, 未转化的 2 - 卤代苯基氰增加。而碱用量超过 3.5 摩尔时, 也不能获得特别突出的效果, 因此在经济上是不利的。

本发明制备 2 - (烷硫基) 苯基氰的方法的特征在于反应在碱存在于非均相溶剂体系中进行。由于 2 - 卤代苯基氰不溶于水, 因而起始物 2 - 卤代苯基氰与链烷烃硫醇的反应在二相溶剂体系中进行。在

这种情况下，在溶剂体系中优选加入相转移催化剂以促进反应的进行。可用于此目的的相转移催化剂包括季铵盐，例如溴化苯基三乙基铵、氯化三甲基苯基铵、溴化十六烷基三甲铵、氯化十六烷基三甲铵、氯化十二烷基三甲铵、溴化辛基三乙铵、溴化四正丁铵、氯化四乙铵和氯化三辛基甲铵；季磷盐，例如溴化十六烷基三乙磷、氯化十六烷基三丁磷、溴化四正丁磷、氯化四正丁磷、溴化三辛基乙磷和溴化四苯基磷；以及冠醚，例如 18-冠-6，二苯并-18-冠-6 和二环己基-18-冠-6。从经济角度考虑，优选如溴化四正丁铵和氯化四正丁铵等季铵盐。

在使用相转移催化剂情况下，相转移催化剂的用量一般是 2-卤代苯基氰重量的 0.005 至 0.5 倍，优选 0.01 至 0.2 倍。当相转移催化剂用量少于 2-卤代苯基氰重量的 0.005 倍时，将不能获得充分的催化作用；而即使相转移催化剂用量超过 2-卤代苯基氰重量的 0.5 倍，也不能获得更加突出的效果，因而在经济上是不利的。

在本方法中，反应溶剂并非总是必需的。但是为了便于反应进行和从反应混合物中分离产物，在本发明中优选使用一种由 1 份重量的水和 0.5 至 10 份重量的非水溶性有机溶剂配成的混合溶剂。使用这种混合溶剂在许多情况下都可获得较好的结果。非水溶性有机溶剂不作特别限制，包括诸如正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯和二甲苯等烃类；以及诸如二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷等卤代烃类。溶剂用量一般为 2-卤代苯基氰重量的 1 至 30 倍。

上述反应的反应温度一般在 0℃ 至 150℃，优选 20℃ 至 120℃。反应温度高于 150℃ 会引起副反应产生。而另一方面，反应温度低于 0℃，会使反应速度降低至无法进行的水平，这是不利

的。反应时间取决于反应温度、所使用的相转移催化剂种类和反应溶剂种类，不能一概而论，但反应时间一般在1至40小时范围内。

反应结束后，采用结晶之类的常规方法可将2-(烷硫基)苯基氰从分离的有机溶剂层中离析和提纯。由于分离出的水层中含有相转移催化剂，故而可在下次反应中重复使用，因而溶剂体系中几乎不排出水性废物。另外，含2-(烷硫基)苯基氰的分离的有机溶剂层也可直接用于反应制备1, 2-苯并异噻唑-3-酮。

下面将叙述由2-(烷硫基)苯基氰制备1, 2-苯并异噻唑-3-酮的反应。反应中可使用的卤化剂的实例包括氯、溴、磺酰氯和磺酰溴。从反应选择性考虑优选氯和磺酰氯。

对于每摩尔2-(烷硫基)苯基氰，卤化剂的用量一般为0.8至3.0摩尔，优选1.0至2.0摩尔。当卤化剂的用量少于0.8摩尔时，未转化的2-(烷硫基)苯基氰量增加。另一方面，卤化剂用量超过3.0摩尔，则发生副反应导致产率下降。

在生成1, 2-苯并异噻唑-3-酮反应中，对于每摩尔2-(烷硫基)苯基氰，水的加入量一般为0.8至5.0摩尔，优选1.0至3.0摩尔。当水的用量低于0.8摩尔或高于5.0摩尔时都会发生副反应使产率降低。

生成1, 2-苯并异噻唑-3-酮过程中所用的溶剂无特别限制，只要它们对于反应为惰性即可。可用于反应的溶剂的实例包括诸如正己烷、正庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯和二甲苯等烃类；以及诸如二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷和氯苯等卤代烃类。当本反应使用的溶剂和2-卤代苯基氰与链烷烃硫醇反应生成2-(烷硫基)苯基氰过程所用溶剂相同时，可用一个单釜过程连续进行生成2-(烷

烷基)苯基氰和由2-(烷基硫基)苯基氰制备1,2-苯并异噻唑-3-酮这一系列反应。由此可显著提高制备效率。溶剂使用量一般是2-(烷基硫基)苯基氰重量的1至30倍:

这一过程的反应温度一般为-20℃至170℃,优选0℃至150℃。反应温度高于170℃会引起副反应产生。反之,反应温度低于-20℃时,则反应速度会降低至反应无法进行的水平,这是不利的。反应时间取决于反应温度和反应溶剂种类,一般为1至40小时。

一般可采用常规结晶技术或先萃取再结晶的技术,从反应混合物中离析和提纯用上述方法得到的1,2-苯并异噻唑-3-酮,当然也可使用其他技术。

用本发明实施方案I或II的方法制得的通式(III)的1,2-苯并异噻唑-3-酮的实例包括:

- 1,2-苯并异噻唑-3-酮,
- 7-甲基-1,2-苯并异噻唑-3-酮,
- 5-丁基-1,2-苯并异噻唑-3-酮,
- 6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-酮,
- 7-硝基-1,2-苯并异噻唑-3-酮,
- 6-氯-1,2-苯并异噻唑-3-酮,
- 6-羧基-1,2-苯并异噻唑-3-酮,和
- 6-甲氧基羰基-1,2-苯并异噻唑-3-酮:

实施例

通过下述工作实例对本发明作进一步说明,这些实例只用于说明本发明而非限制本发明的范围:

附带说明，所得到的产物用核磁共振氢谱 ($^1\text{H NMR}$) 或质谱鉴定以确认是否得到所希望的物质。

实施例 1：用单釜法由 2-(甲硫基)苯甲醛合成 1, 2-苯并异噻唑-3-酮。

在装有搅拌器、温度计和冷凝管的 500 ml 四颈烧瓶中，加入 38.0g (0.25mol) 2-(甲硫基)苯甲醛、150 g 氯苯和 91.7g (0.275mol) 24.6% 羟胺 - $\frac{1}{2}$ 硫酸盐水溶液，在 20 - 25 $^{\circ}\text{C}$ 温度下搅拌，滴加 51.2g (0.145mol) 30% Na_2CO_3 水溶液，并在此温度下反应 2 小时。反应结束后将反应混合物加热至 40 - 50 $^{\circ}\text{C}$ 分出氯苯与水层，弃去下面的水层，氯苯层含 40.9g 2-(甲硫基)苯甲醛肟。2-(甲硫基)苯甲醛肟对 2-(甲硫基)苯甲醛的产率为 98%。

在 10 - 20 $^{\circ}\text{C}$ 进行搅拌条件下，将 22.6g (0.32mol) 氯通入氯苯层，随后在 90 - 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。反应完成后，将反应混合物冷至室温，析出白色结晶，白色结晶用氯苯洗涤，干燥，得到 34.0g 1, 2-苯并异噻唑-3-酮（熔点 157 - 158 $^{\circ}\text{C}$ ）。产物对于 2-(甲硫基)苯甲醛肟产率为 92%，对于 2-(甲硫基)苯甲醛的产率为 90%。

实施例 2：由 2-(甲硫基)苯甲醛肟合成 1, 2-苯并异噻唑-3-酮。

将按实施例 1 得到氯苯层冷凝析出结晶，对结晶过滤和干燥分离出 2-(甲硫基)苯甲醛肟（熔点 88 - 89 $^{\circ}\text{C}$ ）。取 39.7g 分离出的肟并溶解于 200 g 甲苯中，然后将氯气通入混合物中与肟反应生成 32.7g 1, 2-苯并异噻唑-3-酮。产物对于 2-(甲硫基)苯甲醛肟的产率为 91%。

实施例 3：由 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟合成 1，2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮。

从按实施例 1 得到的氯苯层中，用与实施例 2 相同的分离方法从中分离出 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟。将分离出的 39.7g 肟溶解于 150 g 氯苯中，然后用实施例 1 的方法使肟环化生成 32.7g 1，2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮，所不同之处是用 35.3g (0.26mol) 磺酰氯代替实施例 1 中的氯气。对于 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟的产率为 91%。

实施例 4：由 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟合成 1，2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮。

从实施例 1 得到的氯苯层，用与实施例 2 中的方法分离出 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟。将分离出的 39.7g 肟溶解于 150 g 氯苯中，然后用实施例 1 的方法使肟环化生成 32.3g 1，2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮，所不同之处是滴加 49.3g (0.31mol) 溴，以此代替实施例 1 中通入的氯气；对于 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟的产率为 90%。

实施例 5：用单釜法由 2 - (甲硫基) 苯甲醛 合成 1，2 - 苯并异噻唑 - 3 - 酮：

在装有搅拌器，温度计和冷凝管的 500 ml 四颈烧瓶中，加入 38.0g (0.25mol) 2 - (甲硫基) 苯甲醛、200 g 甲苯和 91.7g (0.275mol) 24.6% 羟胺 - $\frac{1}{2}$ 硫酸盐水溶液，在 20 - 25℃ 温度下搅拌混合物，向其中滴加 51.2g (0.145mol) 30% Na_2CO_3 水溶液，并在此温度下反应 2 小时；反应结束后将反应混合物加热至 40 - 50℃，分出甲苯层与水层，弃去下部的水层，上层的甲苯层含 40.9g 2 - (甲硫基) 苯甲醛肟；产物对于 2 - (甲硫基) 苯甲醛的产率为 98%。

在 $10 - 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌下，将 36.4g (0.27mol) 磺酰氯滴加到甲苯层中，并在 $90 - 100^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。反应完成后，将反应混合物冷至室温，析出白色结晶，白色结晶用甲苯洗涤，干燥，得到 33.7g 1, 2-苯并异噻唑-3-酮 (熔点 $157 - 158^{\circ}\text{C}$)。产物对于 2-(甲硫基)苯甲醛肟产率为 91%，对于 2-(甲硫基)苯甲醛产率为 89%。

实施例 6：用单釜法由 4-氯-2-(甲硫基)苯甲醛合成 6-氯-1, 2-苯并异噻唑-3-酮。

苯甲醛按实施例 1 中进行成肟反应，只是用 46.6g (0.25mol) 4-氯-2-(甲硫基)苯甲醛替换 2-(甲硫基)。在上面的氯苯层含 49.4g 4-氯-2-(甲硫基)苯甲醛肟。产物对于 4-氯-2-(甲硫基)苯甲醛的产率为 98%。

在 $5 - 15^{\circ}\text{C}$ 搅拌下，将 22.6g (0.32mol) 氯气通入氯苯层，并在 $90 - 100^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。反应完成后，将反应混合物冷至室温，析出白色结晶，白色结晶用氯苯洗涤，干燥，得到 40.9g 6-氯-1, 2-苯并异噻唑-3-酮 (熔点： $271 - 272^{\circ}\text{C}$)。产物对于 4-氯-2-(甲硫基)苯甲醛肟的产率为 90%。对于 4-氯-2-(甲硫基)苯甲醛产率为 88%。

实施例 7：合成 2-(甲硫基)苯基氰。

在装有搅拌器、温度计和冷凝管的 500ml 四颈烧瓶中，在氮气气氛下加入 27.5g (0.2mol) 2-氯代苯基氰、 100g 氯苯和 5.5g 重量百分含量 50% 的溴化四正丁铵水溶液：

另外在氮气气氛下将 9.6g (0.24mol) 氢氧化钠和 35.0g 水置于一个容器中，在室温下向其中经 1 小时加入 11.5g (0.24mol) 甲

硫醇：所得到的 56.1g (0.24mol) 重量百分含量为 30% 的甲硫醇钠水溶液搅拌下加入上述四颈烧瓶中，回流 2 小时。反应结束后，将反应混合物冷却至室温。蒸去溶剂后，反应混合物减压蒸发至干，得到 29.2g 2-(甲硫基)苯基氰(沸点：139-140℃/7mmHg)。产物对于 2-氯代苯基氰的产率为 98%。

实施例 8：合成 1, 2-苯并异噻唑-3-酮。

在装有搅拌器、温度计和冷凝管的 500 ml 四颈烧瓶中，加入 29.8g (0.2mol) 2-(甲硫基)苯基氰、100 g 氯苯和 4.32g (0.24mol) 水。在 5-15℃ 搅拌下，向烧瓶中加入 29.7g (0.22mol) 磺酰氯，然后加热至 70-80℃ 反应 1 小时。反应结束后将反应混合物冷至室温，析出白色结晶，白色结晶用氯苯洗涤，干燥，得到 29.0g 1, 2-苯并异噻唑-3-酮(熔点：157-158℃)。产物对于起始的 2-(甲硫基)苯基氰的产率为 96%。

实施例 9：合成 1, 2-苯并异噻唑-3-酮(单釜法)。

在氮气气氛下将 27.5g (0.2mol) 2-氯代苯基氰、100 g 氯苯和 2.25g 重量百分率为 50% 的溴化四正丁基铵加至一个装有搅拌器、温度计和冷凝器的 500 ml 四颈烧瓶中。

另外在氮气气氛下，将 9.6g (0.24mol) 氢氧化钠和 35.0g 水置于一个容器中，在室温下经 1 小时向其中加入 11.5g (0.24 mol) 甲硫醇。得到的 56.1g (0.24 mol) 重量百分含量为 30% 的甲硫醇钠水溶液在搅拌下加入上述四颈烧瓶中，回流 2 小时。反应结束后，在 40-50℃ 条件下将反应混合物分为水层(下层)和油层(上层)：在油层中加入 100 g 氯苯和 3.6g (0.2mol) 水，在 5-15℃ 在搅拌条件下，将 27.0g (0.2mol) 磺酰氯加至烧瓶中，加热至 70-

80℃，反应1小时。反应结束后将反应混合物冷至室温，析出白色结晶。白色结晶用氯苯洗涤，干燥，得到29.3g 1，2-苯并异噻唑-3-酮（熔点：157-158℃）。产物对于起始物2-氯苯基氰的产率为97%。

实施例10：合成1，2-苯并异噻唑-3-酮（单釜法）。

采用与实施例9相同的方法制得25.7g 1，2-苯并异噻唑-3-酮，不同之处在于本实施例是将14.2g (0.2mol) 氯气通入反应混合物而不是加入磺酰氯。产物对于起始物2-氯苯基氰的产率为85%。

实施例11至16：合成1，2-苯并异噻唑-3-酮。

采用与实施例8相同的方法制备1，2-苯并异噻唑-3-酮，不同之处在于用表1中的2-（烷基）苯基氰作为起始物质。

表 1

实施例	2-(烷硫基)苯基氰类	1,2-苯并异噻唑-3-酮类	产率*(%)
11	3-甲基-2-(乙硫基)苯基氰	7-甲基-1,2-苯并异噻唑-3-酮	92
12	5-丁基-2-(甲硫基)苯基氰	5-丁基-1,2-苯并异噻唑-3-酮	93
13	4-甲氧基-2-(甲硫基)苯基氰	6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-酮	90
14	2-(叔丁硫基)-3-硝基苯基氰	7-硝基-1,2-苯并异噻唑-3-酮	94
15	4-氯-2-(甲硫基)苯基氰	6-氯-1,2-苯并异噻唑-3-酮	92
16	4-甲氧基甲基-2-(甲硫基)苯基氰	6-甲氧基甲基-1,2-苯并异噻唑-3-酮	90

* 1,2-苯并异噻唑-3-酮对于 2-(烷硫基)苯基氰的产率