[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D277/18
C07C261/04

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01811432.6

[45] 授权公告日 2005 年 9 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1220687C

[22] 申请日 2001.12.28 [21] 申请号 01811432.6
[86] 国际申请 PCT/JP2001/011680 2001.12.28
[87] 国际公布 WO2003/057680 日 2003.7.17
[85] 进入国家阶段日期 2002.12.19
[71] 专利权人 日本碳化物工业株式会社
地址 日本东京都
[72] 发明人 三田真哉 室谷昌宏 石井谦一
审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 林柏楠 刘金辉

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 1 页

[54] 发明名称 制备 2 - 氰基亚氨基 - 1,3 - 噻唑烷的方法

[57] 摘要

一种制备高纯度的 2 - 氰基亚氨基 - 1，3 - 噻唑烷的方法，该方法包括以下步骤：将碱金属氰化物、碱金属氢氧化物、低级醇和氯在水溶液中发生反应以形成氮代碳酸酯溶液，然后向其中加入有机溶剂，接着加入氨腈溶液以形成 N - 氰基氮代碳酸酯，所生成的酯用有机溶剂萃取溶液进一步萃取，然后用还原剂溶液的水溶液洗涤，得到第一步骤的高纯度、稳定的 N - 氰基氮代碳酸酯；然后将在第一步骤中得到的 N - 氰基氮代碳酸酯与 2 - 氨基乙硫醇发生反应，进行第二步骤的环化，由此得到 2 - 氰基亚氨基 - 1，3 - 噻唑烷。

ISSN1008-4274

1. 一种制备高纯度的2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的方法，该方法包括以下步骤:

（I）将碱金属氰化物、碱金属氢氧化物、选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的低级醇和氯在水溶液中在-5至10℃的温度发生反应以形成氯代碳酸酯溶液，然后向其中加入有机溶剂，随后按照碱金属氰化物和氨腈的摩尔比率为1: 1至1: 0.2在6.7-7.0的pH下加入氨腈溶液以形成N-氰基氨代碳酸的甲基、乙基、丙基或异丙基酯，所生成的酯用有机溶剂进一步萃取，该有机溶剂含有选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、苯、甲苯、二甲苯、乙酸甲酯和乙酸乙酯的溶剂，然后用还原剂的水溶液洗涤，得到第一步骤的高纯度、稳定的N-氰基氨代碳酸酯；和

（II）将在第一步骤中得到的N-氰基氨代碳酸酯与2-氨基乙硫醇在30℃或更低的温度发生反应，进行第二步骤的环化，由此得到2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷。

2. 按照权利要求1所要求的制备方法，其中，碱金属氰化物和氨腈的摩尔比率是1:0.7至1: 0.8。

3. 按照权利要求1所要求的制备方法，其中，有机溶剂是氯仿。

4. 按照权利要求1所要求的制备方法，其中，还原剂是至少一种选自亚硫酸氢钠、亚硫酸钠和硫代硫酸钠的还原剂。

5. 一种制备N-氰基氨代碳酸酯的方法，该方法包括以下步骤:

将碱金属氰化物、碱金属氢氧化物、选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的低级醇和氯在水溶液中在-5至10℃的温度发生反应以形成氯代碳酸酯溶液;

然后向其中加入有机溶剂，随后按照碱金属氰化物和氨腈的摩尔比率为1: 1至1: 0.2在6.7-7.0的pH下加入氨腈溶液以形成N-氰基氨代碳酸的甲基、乙基、丙基或异丙基酯；然后

所生成的酯用有机溶剂进一步萃取，该有机溶剂含有选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、苯、甲苯、二甲苯、乙酸甲酯和乙酸乙酯的溶剂，然后

用还原剂的水溶液洗涤。

6. 按照权利要求 5 所要求的制备方法，其中，将制备 N-氰基氮代碳酸酯后的母液混合并循环至 N-氰基氮代碳酸酯的萃取溶液。

7. 按照权利要求 1 所要求的制备方法，其中，洗涤后的高纯度的稳定的 N-氰基氮代碳酸酯的纯度是至少 99%。

8. 按照权利要求 5 所要求的制备方法，其中，洗涤后的 N-氰基氮代碳酸酯的纯度是至少 99%。

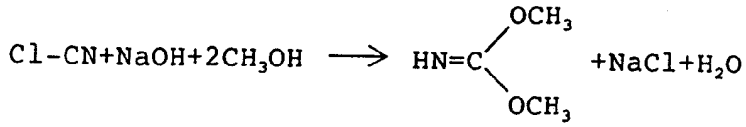
制备 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的方法

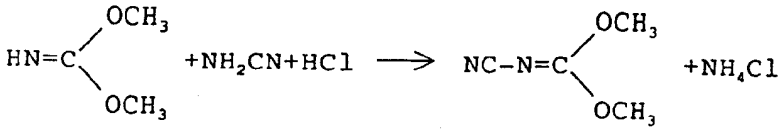
技术领域

本发明涉及一种工业上制备药用或农用化学品的中间体物质 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的方法。更确切地说，本发明涉及使用高纯度的稳定中间体 N-氰基氮代碳酸酯（N-cyanocarbonimidic acid ester）制备高纯度的 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的方法，该中间体得自碱金属氰化物、碱金属氢氧化物、低级醇、氯和氨腈。

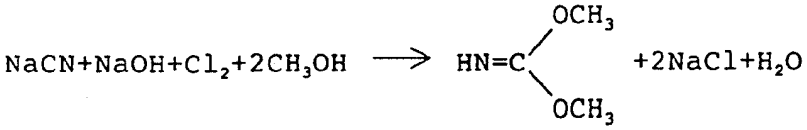
背景技术

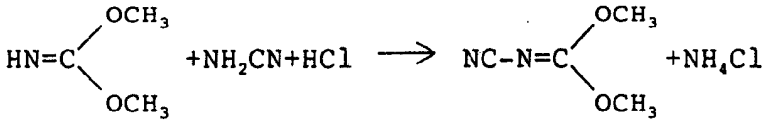
已经公开数种制备 N-氰基氮代碳酸酯的方法。例如，1)欧洲专利公开 EP 14,064 (A2) (1980)、日本未审查专利公开(Kokai) 5-186412 (1993)和日本未审查专利公开(Kokai) 5-186413 (1993)提出了从氢氧化钠和甲醇和气态的或液态的氯氰/氯化氰和氨腈得到 N-氰基氮代碳酸二甲酯的方法。该方法可用如下反应式表示：



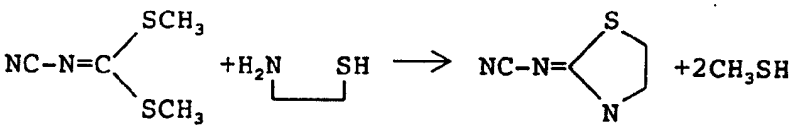


另外，2)德国专利公开 DE 3,225,249 (A1) (1983)提出了从氰化钠、氢氧化钠、甲醇、氯和氨腈得到 N-氰基氮代碳酸二甲酯的方法，如下面的反应式所示：

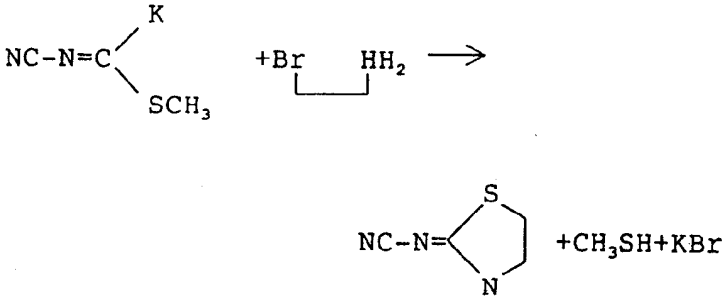




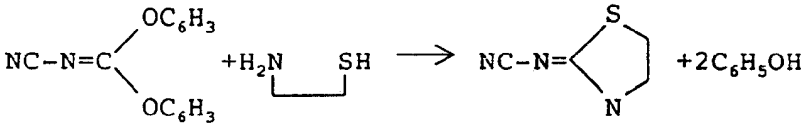
另一方面，3)作为制备2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的方法，使用N-氰基氮代碳酸酯的方法记载于Arch. Pharm. (Weiheim, Ger.), 305 (10), p731 (1972)、日本未审查专利公开(Kokai) 48-91064, Gazz. Chim. Ital., 110 (506), p345, WO 92-17462 (1992)等。该方法可用如下反应式表示：



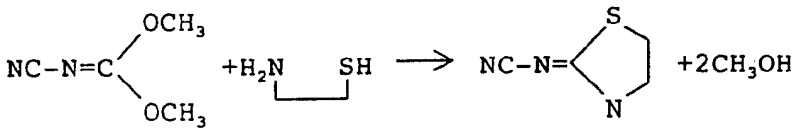
另外，4)作为使用类似原料的方法，其公开于日本未审查专利公开(Kokai) 60-28969 (1985)。该反应可用如下反应式表示：



另外，5)关于使用N-氰基氮代碳酸酯的方法，J. Heterocycl. Chem., 24 (1), p275 (1987)记载了使用二苯酯的方法。该反应的反应式如下：



另外，6)使用N-氰基氮代碳酸二甲酯的方法记载于Org. Prep. Proced. Int., 26 (6), p721 (1991)、德国专利DE 4427539 (A1) (1996)和欧洲专利EP 695744 (A1) (1996)。该反应的反应式如下：



但是，在使用氯氰/氯化氰的第一个建议中，需要处理气态的强毒性的氯氰/氯化氰原料。必须特别注意物料和系统的气密性以及废气、排放物等的处理设备，因此，该方法难于以工业规模使用。

另外，在第二个建议中，不能预期所形成的N-氰基氨代碳酸二甲酯的稳定收率。根据不同的情况，有时收率非常低。不仅质量以及纯度很低，而且稳定性差，并且吸水性强，不可能长期储存，因此，以工业规模上使用该方法是困难的并且不经济。

另外，许多N-氰基氨代碳酸酯在有机溶剂中的溶解度高。相应地，当浓缩并析出含有相同成分的溶液以得到晶体时，稳定性差，因此，在浓缩阶段的损失大，收率降低。而且，由于其性能，许多酯容易水解，所以必须注意液体萃取或分离时的温度。因此，需要简单地分离并干燥产物以得到稳定的产物。

另外，特别是当使用有机溶剂中的二氯甲烷时，由于二氯甲烷的沸点低，所以存在的问题是收率通常仅仅是约50%，原料的成本变高。为了提高收率，需要诸如冷却剂循环系统之类的特殊设备，因此，需要新的资金投资。

另一方面，在使用另一种化合物的第三和第四个建议中，也就是，N-氰基亚氨基二硫羟碳酸作为2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的原料，反应时分解的气态甲硫醇的毒性或易燃性或气味成为问题。而且，在化合物的制备中，存在的问题是必须使用易燃性和毒性非常高的二硫化碳。

对于N-氰基氨代碳酸酯，由于生成副产物苯酚或乙醇，所以能够很容易地回收并循环，同时也解决了毒性或气味的问题。在第五个建议中，所用的二苯氧基化合物的价格高并且难于获得。在第六个建议中，形成的2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的纯度低，而且与制备方法无关，本来就需要谨慎控制，而且条件的确定不充分，难于在工业上提供稳定的产物。

发明公开

相应地，本发明的目的是解决现有技术中的上述问题，提供一种安全地工业制备便宜的N-氰基氨代碳酸酯和2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的方法。

本发明的另一个目的是提供一种制备高质量的晶体状 N-氰基氮代碳酸酯和 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的方法，该方法具有良好收率和高纯度。

根据本发明，通过将碱金属氰化物、碱金属氢氧化物、低级醇和氯在水溶液中发生反应以形成氮代碳酸酯溶液，然后向其中加入有机溶剂，接着加入氨腈溶液以形成 N-氰基氮代碳酸酯，所生成的酯用有机溶剂萃取溶液进一步萃取，然后用还原剂的水溶液洗涤来生成高纯度的、稳定的 N-氰基氮代碳酸酯。

根据本发明，通过将上述方法所得到的高纯度、稳定的 N-氰基氮代碳酸酯与 2-氨基乙硫醇发生反应进行环化来生成高纯度的 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷，特别该方法不需要进行复杂的纯化。

附图简述

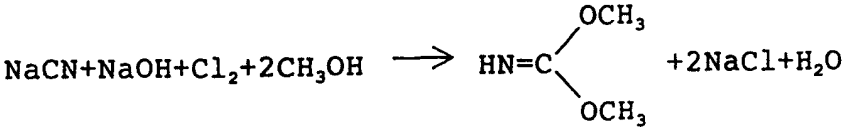
图 1 表示 N-氰基氮代碳酸二甲酯的纯度和熔点之间的关系。

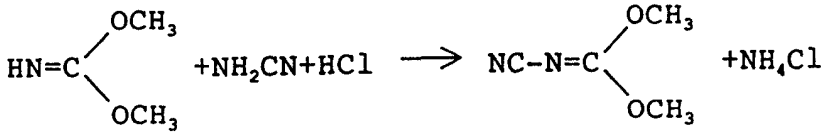
实施本发明的方式

下面详细解释本发明的实施方案。

根据本发明，使用碱金属氰化物、碱金属氢氧化物、低级醇、氯和氨腈，通过中间体 N-氰基氮代碳酸酯与 2-氨基乙硫醇发生反应能生成需要的 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷。

认为本发明的第一个反应是通过如下反应式进行:





在本发明中，首先将碱金属氰化物、碱金属氢氧化物和低级醇溶于水，然后向其中吹入氯气以发生反应并生成氮代碳酸酯的溶液。在该反应中，对于 1 摩尔的碱金属氰化物，碱金属氢氧化物的加入量优选为 0.5-3 当量、

更优选 1.0-1.2 当量。另外，在该反应中，对于 1 摩尔的碱金属氰化物，低级醇的加入量优选为约 2.0-5.0 当量、更优选 2.8-3.2 当量。另外，在该反应中，对于 1 摩尔的碱金属氰化物，氯的加入量优选为约 0.5-1.5 当量、更优选 0.8-1.2 当量。当氯不足时，收率降低。甚至当使用过量的氯时，中间体分解，生成二烷基碳酸酯，收率下降。

具体的碱金属氰化物是氰酸钠、氰酸钾等，但从经济性和反应性的观点看，优选使用氰化钠。

具体的碱金属氢氧化物是氢氧化钠、氢氧化钾等，但从经济性和反应性的观点看，优选使用氢氧化钠。

具体的低级醇是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等，但从经济性和反应性的观点看，优选使用甲醇。

该反应的温度可适当地选择，为了防止原料或形成的氯代碳酸酯分解和发生副反应，最优选-5℃至 10℃。对反应时间没有具体的限制，但反应时间优选 5-20 小时，更优选 6-10 小时。

在本发明中，向氯代碳酸酯溶液中加入有机溶剂，然后，对于 1 摩尔碱金属氰化物，以优选约 0.2-1.0 摩尔、更优选 0.7-0.8 摩尔的量加入氨腈，从而生成氯代碳酸酯溶液。此时，优选使用酸将 pH 控制在 6.7-7.0。

该反应所用的氨腈可以以晶体或溶液的形式加入。当以溶液形式使用时，如果溶剂能溶解原料且不与反应原料和反应中间体发生反应，则对溶剂没有具体的限制，但因为水的价格低、安全性高，所以优选使用水。氨腈的浓度优选为约 5-100 重量%，更优选 10-60 重量%。

对反应温度没有具体的限制，但反应优选在 30℃或更低的温度下进行，但为了反应速率、为了抑制原料或形成的氯代碳酸酯发生分解，最优选 10-25℃。对氨腈的加入时间没有具体的限制，但优选为 1-10 分钟，更优选 2-5 分钟。另外，随着老化时间，反应应该在 1-5 小时内、更优选 2-3 小时内完成。

用于控制 pH 的酸的例子是盐酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等，但从经济的观点看，优选使用盐酸或硫酸。

反应完成后，将油层分离并用等量的或两倍量的有机溶剂萃取 1-5 次，

按照反应溶液计。

用于萃取 N-氰基氮代碳酸酯的有机溶剂的具体例子是二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、苯、甲苯、二甲苯、乙酸甲酯、乙酸乙酯等。但考虑到在回收温度时的稳定性和浓缩设备的经济性以及萃取效率，优选使用氯仿。对萃取温度没有具体的限制，但能够在25℃或更低的温度下进行萃取，但为了萃取速率、为了抑制原料或形成的N-氰基氮代碳酸酯分解或副反应等的发生，最优选0-15℃。对萃取时间没有具体的限制，但是优选30分钟至2小时，更优选30分钟至1小时。

在本发明中，将萃取后的N-氰基氮代碳酸酯用还原剂的水溶液洗涤并脱水。通过该处理后，不仅能够保证N-氰基氮代碳酸酯在制备过程中的稳定性，而且能够得到稳定的高纯度的终产物。

用于洗涤的还原剂的具体例子是亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠等，但考虑到在水溶液中的稳定性或还原能力，希望使用亚硫酸氢钠或亚硫酸钠。

另外，对洗涤所用的还原剂水溶液的浓度和数量没有具体的限制，但优选水溶液的浓度为1-50重量%，并优选使用1/20至1/2重量比的萃取液，但为了体积效率、为了抑制废水处理的负荷，最优选洗涤所用的水溶液的浓度为2-10%重量，并使用1/10至1/5重量比的萃取液。

对洗涤温度没有具体的限制，但是优选在不大于25℃的温度下适当地进行洗涤。为了抑制原料或生成的N-氰基氮代碳酸酯分解和副反应等的发生，最优选0-15℃。对萃取时间没有具体的限制，但是优选30分钟至2小时，更优选40分钟至1小时。

在另一方面，用于脱水处理的干燥剂的具体例子是硫酸钠、硫酸镁、氯化钙、分子筛等，但考虑到脱水效率或在萃取液中的溶解度，优选使用分子筛。特别是可以使用分子筛(3A)。

将所述的萃取液真空浓缩。浓缩后，将浓缩液逐渐冷却至5℃或更低以析出晶体状N-氰基氮代碳酸酯。将浆液分离。所得到的晶体的收率通常至少为60%(按照碱金属氰化物计)。纯度至少为99%(通过HPLC法测定纯度)。另外，包括过滤在内的生成速率通常至少为90%(按照碱金属氰化

物计)。

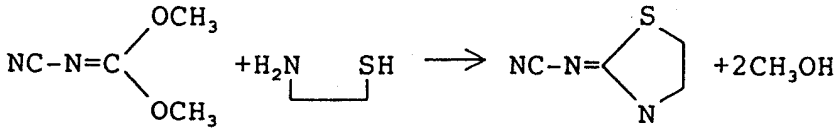
对浓缩温度没有具体的限制，但浓缩可以在50℃或更低的温度下适当地进行。但为了萃取速率、为了抑制原料或形成的N-氰基氮代碳酸酯分解和副反应等的发生，最优选使用35-45℃的温度。对浓缩反应时间没有具体的限制，但优选30分钟至10小时，更优选4小时至7小时。

另外，将分离后的滤液循环，将其用于下一步反应的萃取。

因此，需要使用箱式干燥器、流化床干燥器、急骤干燥器或其它已知的干燥器将上述晶体干燥以完全除去有机溶剂，特别是将其用于下一步反应时。特别是，当用作下述的2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的原料时，即使保留了几个百分数，有时一点产物也得不到。

干燥条件因干燥器而不同，但是当使用箱式干燥器时，为了脱水速率、为了防止N-氰基氮代碳酸酯酸酐分解的发生，将溶液优选在10-80℃、更优选在30至50℃干燥30分钟至10小时，更优选1-8小时。

本发明的第二个反应可按照如下反应式进行:



在本发明中，将2-氨基乙硫醇的无机酸盐加入到碱性水溶液中并与上述反应形成的N-氰基氮代碳酸酯发生反应。

作为2-氨基乙硫醇的盐，可使用盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸盐、乙酸盐等，但从反应性的观点看，优选使用无机酸盐。从溶解度、经济性等考虑，更优选使用盐酸盐。

另外，作为用于中和的碱，可使用氢氧化钠、氢氧化钾等，但从经济性和反应性的观点看，优选使用氢氧化钠。

对于每摩尔2-氨基乙硫醇盐，加入到2-氨基乙硫醇盐中的碱的量优选为1.9-2.1当量，更优选1.95-2.05当量。

另外，该反应可以使用游离化合物代替2-氨基乙硫醇。在该种情况下，还可以以溶液形式使用相同的物质。对于每摩尔2-氨基乙硫醇盐，向2-氨基乙硫醇中加入的碱的量优选为0.9-1.1当量，更优选0.95-1.05当量。

使用与反应溶剂相同的溶剂或者是与反应溶剂互溶的溶剂制得所用的2-氨基乙硫醇溶液，将该溶液的浓度调节至20-30重量%。

当加入N-氰基氨代碳酸酯时，为了防止N-氰基氨代碳酸酯溶液的分解，反应温度优选为20℃和更低。如果考虑反应速率，则进一步优选0℃至10℃。优选的反应时间为20分钟至3小时。

在本发明中，用酸调节上述反应溶液的pH，然后将该反应溶液加热以进行所需的环化反应，从而得到所需的晶体状2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷。该环化反应优选在pH为10-11、更优选pH为10.2-10.6的条件下进行。

对调节pH使用的酸没有具体的限制，但是也可以列举出诸如盐酸、硫酸、硝酸之类的无机酸。还可以使用各种类型的溶剂，但是从反应性、易得性等的观点看，优选使用盐酸。通过加入浓度为5-100重量%的酸以一定速率进行该反应，同时，将反应温度维持在10-30℃，更优选15-25℃。

为了防止聚合反应和其它副反应的发生，环化反应的反应温度优选为45℃或更低。考虑到反应速率，进一步优选35-40℃。对反应时间没有具体的限制，但反应时间优选为5-15小时，更优选7-10小时。

反应结束后，将反应溶液逐渐冷却至例如15℃或更低并调节pH，然后析出晶体状的2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷。将pH优选调节到5.5-7.5，更优选6.6-7.0。对用于调节pH的酸没有具体的限制。例如，可以列举出诸如盐酸、硫酸、硝酸之类的无机酸。虽然可以使用各种溶液，但从反应性或易得性的观点看，优选使用盐酸。将该浆液冷却至15℃或更低，然后分离浆液。所得到的晶体状2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的收率通常至少为80%(按照氨腈计)，纯度至少为99%(通过HPLC测定的纯度)。

干燥条件因干燥器而不同，但是当使用箱式干燥器时，为了防止2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的分解，该溶液优选在60-80℃、更优选65-75℃干燥30分钟至48小时，更优选8-16小时。

实施例

通过如下实施例能更详细地解释本发明，当然，本发明并不限于这些实施例。

实施例 1

向带有温度计和搅拌器的 1000ml 四颈烧瓶中加入 108g (6.0mol) 水。在搅拌下，向其中加入 256.0g(1.6mol)的 25 重量%氢氧化钠水溶液和 70.9g (1.5mol)氰化钠。同时，将温度维持在 5℃或更低，与氯气(1.5mol)反应 6 小时。反应结束后，利用氮气将残留的氯气排放到系统外部。然后，同时将温度维持在 5℃或更低，加入 36 重量%盐酸水溶液，将 pH 调节至 7.0，然后加入 350ml (2.0mol) 氯仿。

加入 142.0g,(0.85mol)的 25 重量%氨腈水溶液并逐渐加入 36 重量%盐酸水溶液，其中反应进行 2 小时，同时将 pH 调节到 6.6-7.0。然后将水层用 300ml(1.7mol)氯仿萃取两次。

将所得到的氯仿溶液用 200g(0.07mol)的 5 重量%亚硫酸氢钠水溶液清洗两次，然后用 5.0g 分子筛 3A 脱水。滤出分子筛，然后将溶液真空浓缩，由此得到白色晶体。通过抽吸过滤得到 63.1g 湿晶体状的 N-氰基氨代碳酸二甲酯。将生成的晶体在 40℃真空干燥 5 小时，得到 62.1g 纯度为 99.7%的 N-氰基氨代碳酸二甲酯(63.5%收率=从氨腈的纯度的转化值(注意：下述相同))。所得到的 N-氰基氨代碳酸二甲酯的熔点为 61℃。纯度和熔点之间的关系表示于图 1 中。然后，使用下述方法测试 N-氰基氨代碳酸二甲酯的纯度在一定时间内的变化。

向 50ml 样品烧瓶中加入 10g 纯度为 99.7%的 N-氰基氨代碳酸二甲酯并密封，然后储存在 25℃的恒温器中。大约 3 个月后，取出烧瓶并分析纯度。结果列于表 I 中。

注意到，所得到的滤液重 65.4g。溶液中 N-氰基氨代碳酸二甲酯的浓度为 30.4%。该数值对应于转换成的 20%收率。

向带有温度计和搅拌器的 300ml 四颈烧瓶中加入 100ml(2.9mol)水。在搅拌下，向其中加入 83.2g(0.5mol)的 25 重量%氢氧化钠水溶液，然后加入 28.6g,(0.25mol)2-氨基乙硫醇盐酸盐，将该溶液在 30℃加热并溶解。同时将温度维持在 5℃或更低，加入 28.6g (0.25mol)N-氰基氨代碳酸二甲酯，反应进行 2 小时。然后将溶液升温至 20℃，用 36 重量%盐酸水溶液调节 pH 至 10.5，然后反应在 40℃进行 8 小时。

反应结束后，将溶液冷却至10℃，用36重量%盐酸水溶液调节pH至4.5，然后将该溶液进行抽吸过滤得到38.9g 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷。将其在70℃真空干燥8小时，得到纯度为99.7%的2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷，收率为88.0%(按照加入的甲基N-氰基氨代碳酸酯计)。

实施例2

按照与实施例1相同的方法进行反应和萃取，然后将实施例1的滤液在萃取中混合，将该混合物进行类似的浓缩，析出沉淀，干燥得到78.2g纯度为99.9%的N-氰基氨代碳酸二甲酯。氨腈的收率为80.7%。所得到的N-氰基氨代碳酸二甲酯的熔点为61℃。纯度和熔点之间的关系表示于图1中。纯度的变化表示于表I中。

注意到，在实施例2中得到的滤液重71.5g。溶液中N-氰基氨代碳酸二甲酯的浓度为29.8%。该数值对应于转换成的25.3%收率。

向带有温度计和搅拌器的300ml四颈烧瓶中加入100ml(2.9mol)水。在搅拌下，向其中加入83.2g(0.5mol)的25重量%氢氧化钠水溶液，然后加入28.6g(0.25mol)2-氨基乙硫醇盐酸盐，将溶液在30℃加热并溶解。然后，将温度维持在5℃或更低，加入28.6g (0.25mol)N-氰基氨代碳酸二甲酯，反应进行2小时。然后将溶液升温至20℃，用36重量%盐酸水溶液调节pH至10.5，然后反应在40℃进行8小时。

反应结束后，将溶液冷却至10℃，用36重量%盐酸水溶液调节pH至4.5，然后将该溶液进行抽吸过滤得到38.9g 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷。将其在70℃真空干燥8小时，得到纯度为99.7%的2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷收率为88.0%(按照加入的N-氰基氨代碳酸二甲酯计)。

对比例1

向带有温度计和搅拌器的1000ml四颈烧瓶中加入108g (6.0mol) 水。在搅拌下，向其中加入240.0g(1.5mol)的25重量%氢氧化钠水溶液和68.6g (1.4mol)氰化钠。同时，将温度维持在5℃或更低，与氯气(1.5mol)反应6小时。反应结束后，用氮气将残留的氯气排放到系统外部。然后，用36重量%盐酸水溶液调节pH至7.0，然后加入350ml(2.0mol)氯仿。

加入155.0g(1.0mol)的27重量%氨腈水溶液和53.7g (0.53mol)的36重

量%盐酸水溶液，此时的 pH 为 6.6，反应进行 2 小时，然后进行分离并将水层用 300ml(1.7mol)氯仿萃取两次。将所得到的氯仿溶液真空浓缩并冷却得到白色晶体。进行抽吸过滤得到 38.8g 湿晶体状的 N-氰基氨代碳酸二甲酯。将其在 40℃真空干燥 5 小时，得到 34.8g 纯度为 92.8%的 N-氰基氨代碳酸二甲酯(28.3%收率)。所得到的 N-氰基氨代碳酸二甲酯的熔点为 58℃。纯度和熔点之间的关系表示于图 1 中。然后，纯度的变化表示于表 I 中。

向带有温度计和搅拌器的 300ml 四颈烧瓶中加入 100ml(2.9mol)水。在搅拌下，向其中加入 83.2g(0.5mol)的 25 重量%氢氧化钠水溶液，然后加入 28.6g(0.25mol)2-氨基乙硫醇盐酸盐，将该溶液在 30℃加热并溶解。同时将温度维持在 5℃或更低，加入 20.5g (0.18mol)N-氰基氨代碳酸二甲酯，反应进行 2 小时。然后将溶液升温至 20℃，用 36 重量%盐酸水溶液调节 pH 至 9.5，然后反应在 40℃进行 8 小时，但是在 2 小时内出现聚合反应，反应以失败结束。

对比例 2

向带有温度计和搅拌器的 1000ml 四颈烧瓶中加入 108g(6.0mol)水。在搅拌下，向其中加入 256.0g (1.6mol)的 25 重量%氢氧化钠水溶液和 70.9g(1.5mol)氰化钠。同时将温度维持在 5℃或更低，与氯气(1.5mol)反应 6 小时。反应结束后，利用氮气将残留的氯气排放到系统外部。然后将温度维持在 5℃或更低，加入 36 重量%盐酸水溶液，将 pH 调节至 7.0，然后加入 350ml (2.0mol)氯仿。

加入 142.0g(0.85mol)的 25 重量%氨腈水溶液，反应进行 2 小时，同时用 36 重量%盐酸水溶液调节 pH 至 6.6-7.0，然后进行分离，将水层用 300ml(1.7mole)氯仿萃取两次。将所得到的氯仿溶液用 5.0g 分子筛 3A 脱水。将该溶液过滤以滤出分子筛，然后真空浓缩并冷却得到白色晶体。通过抽吸过滤得到 77.1g 湿晶体状的甲基 N-氰基氨代碳酸二甲酯。将其在 40℃真空干燥 5 小时，得到 71.8g 纯度为 94.0%的 N-氰基氨代碳酸二甲酯(69.7%收率)。氨腈的收率是 80.7%。所得到的 N-氰基氨代碳酸二甲酯的熔点为 56.9℃。纯度和熔点之间的关系表示于图 1 中。纯度的变化表示于表 I 中。

向带有温度计和搅拌器的 300ml 四颈烧瓶中加入 100ml(2.9mol)水。在

搅拌下，向其中加入 83.2g(0.5mol)的 25 重量%氢氧化钠水溶液，然后加入 28.6g(0.25mol)2-氨基乙硫醇盐酸盐，将该溶液在 30℃加热并溶解。然后将温度维持在 5℃或更低，加入 30.4g (0.25mol)N-氰基氨代碳酸二甲酯，反应进行 2 小时。然后将溶液升温至 20℃，用 36 重量%盐酸水溶液调节 pH 至 9.5，然后将溶液升温至 40℃，然后用 36 重量%盐酸水溶液调节 pH 至 9.0，反应进行 8 小时。

反应结束后，将溶液冷却至 10℃，用 36 重量%盐酸水溶液调节 pH 至 6.0，然后将该溶液抽吸过滤得到 35.4g 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷。将其在 70℃真空干燥 8 小时，得到纯度为 90.3%的 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷，收率为 70.5% (按照加入的 N-氰基氨代碳酸二甲酯计)。

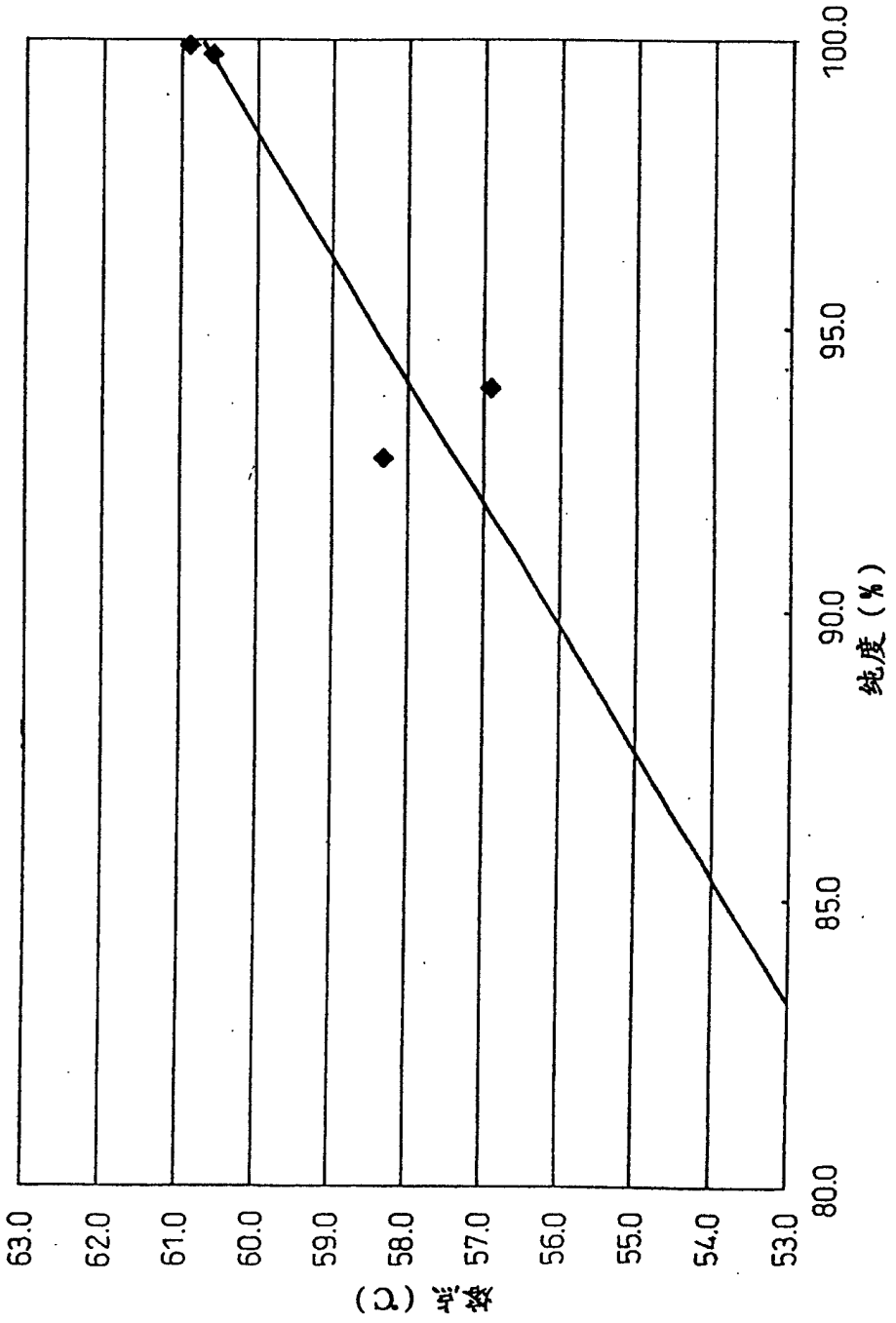
表 I: N-氰基氨代碳酸二甲酯的纯度随时间的变化

	过去的天数(天)		备注
	0	180	
N-氰基氨代碳酸二甲酯的纯度(%)	99.7	98.9	实施例 1
	99.9	98.1	实施例 2
	92.8	88.8	对比例 1
	94.0	91.0	对比例 2

工业应用性

根据本发明的方法，在工业规模上制备 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷的过程中，本发明使用高纯度的 N-氰基氨代碳酸酯能够解决常规方法中的各种问题，即副产物的危害、所附带的生产设备等成本高并且收率低，本发明能够以工业规模生成所需的化合物，即 2-氰基亚氨基-1,3-噻唑烷。

图1


63.0
62.0
61.0
60.0
59.0
58.0
57.0
56.0
55.0
54.0
53.0
熔点（℃）
100.0
95.0
90.0
85.0
80.0
纯度（%）