

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580043474.3

C07D 261/04 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

C07D 275/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 2 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100588651C

[22] 申请日 2005.12.19

[21] 申请号 200580043474.3

[30] 优先权

[32] 2004.12.20 [33] JP [31] 367418/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/023270 2005.12.19

[87] 国际公布 WO2006/068092 日 2006.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.18

[73] 专利权人 庵原化学工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 内田幸生

[56] 参考文献

WO2004013106A1 2004.2.12

EP1405853A1 2004.4.7

JP2004-224714A 2004.8.12

CN1491217A 2004.4.21

审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

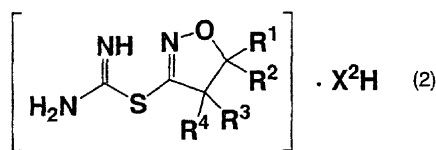
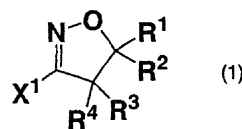
权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

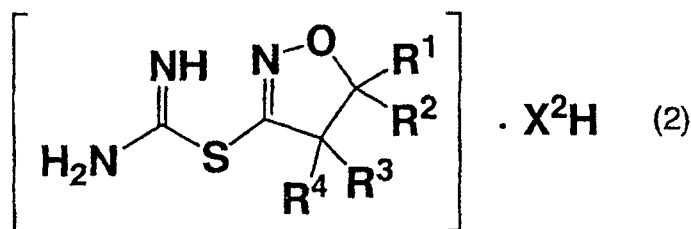
(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法

[57] 摘要

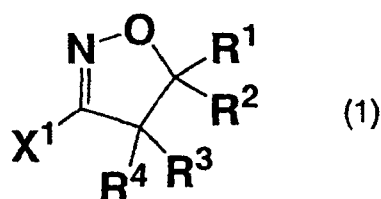
本发明提供解决了现有技术中存在的缺陷的、简便且安全地以良好的收率制备(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的方法。通式(2)表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,其特征在于,在酸存在下,使通式(1)表示的3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物和硫脒反应;上述各式中,R¹、R²表示氢原子、烷基等,R³、R⁴表示氢原子、烷基,R¹和R²或R²和R³可互相结合并与它们所结合的碳原子一起形成环烷基,X¹表示卤素,X²表示来自卤素或酸的阴离子性残基。



1. 通式(2)



表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,其特征在于,在酸存在下,使通式(1)



表示的3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物和硫脒反应;上述各式中, R^1 、 R^2 分别独立地表示氢原子、碳数1~6的烷基或碳数3~6的环烷基, R^3 、 R^4 分别独立地表示氢原子或碳数1~6的烷基, R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 可互相结合并与它们所结合的碳原子一起形成碳数3~6的环烷基, X^1 表示卤素, X^2 表示来自酸的阴离子性残基。

2. 如权利要求1所述的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,其特征在于,所述 X^2 为有机阴离子或无机阴离子。

3. 如权利要求1所述的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,其特征在于,所述 X^2 为卤素阴离子。

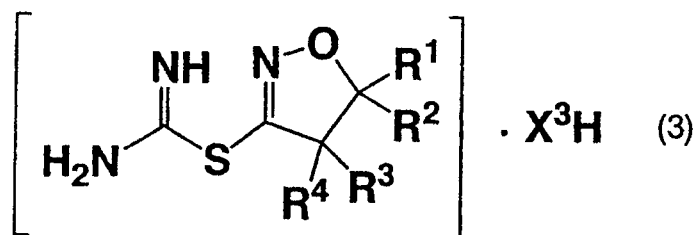
4. 如权利要求2所述的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,其特征在于,所述 X^2 为对甲苯磺酰氧阴离子、甲磺酰氧阴离子、苯磺酰氧阴离子、氯阴离子、溴阴离子、碘阴离子、硫酸阴离子、硫酸氢阴离子、磷酸阴离子、磷酸二氢阴离子或磷酸一氢阴离子。

5. 如权利要求1所述的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,其特征在于,所述酸为无机酸。

6. 如权利要求1所述的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制

15. 如权利要求 12 所述的 (4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物, 其特征在于, 所述 X^2 为对甲苯磺酰氧阴离子、甲磺酰氧阴离子、苯磺酰氧阴离子、硫酸阴离子、硫酸氢阴离子、磷酸阴离子、磷酸二氢阴离子或磷酸一氢阴离子。

16. 通式 (3)



表示的 (4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物, 式中, R^1 、 R^2 分别独立地表示氢原子、碳数 1~6 的烷基或碳数 3~6 的环烷基, R^3 、 R^4 分别独立地表示氢原子或碳数 1~6 的烷基, R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 可互相结合并与它们所结合的碳原子一起形成碳数 3~6 的环烷基, X^3 表示卤素阴离子。

17. 如权利要求 16 所述的 (4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物, 其特征在于, 所述 X^3 为氯阴离子、溴阴离子或碘阴离子。

18. 如权利要求 11 或 16 所述的 (4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物, 其特征在于, R^1 、 R^2 为甲基, R^3 、 R^4 为氢原子。

19. [5, 5-二甲基-(4, 5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒·盐酸盐。

20. [5, 5-二甲基-(4, 5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒·氢溴酸盐。

(4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法

技术领域

本发明涉及可作为医药及农药的制备中间体使用的(4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒[(4, 5-dihydroisoxazol-3-yl)thiocarboxamidine]盐化合物的制备方法。

背景技术

利用本发明获得的(4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物通过在碱性条件下水解, 能够容易地转化为可作为医药及农药的制备中间体使用的4, 5-二氢异噁唑烷-3-硫醇类似物。

目前, 已知有记载了使3-卤代-4, 5-二氢异噁唑化合物和硫脒反应而获得异噁唑啉-3-硫酮衍生物的技术方案的文献(参照专利文献1)。

但是, 该专利文献1未记载该3-卤代-4, 5-二氢异噁唑化合物和硫脒的反应中酸的使用及(4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备。

专利文献1: 日本专利特开2004-224714号公报

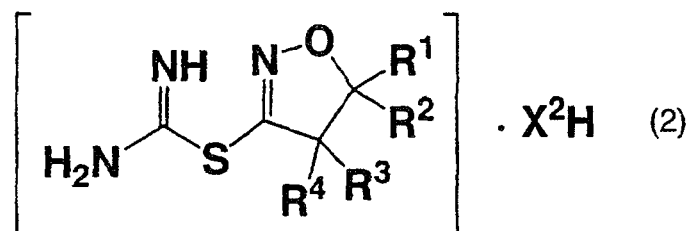
发明的揭示

本发明的目的是提供简便且安全地以良好的收率制备(4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的方法。

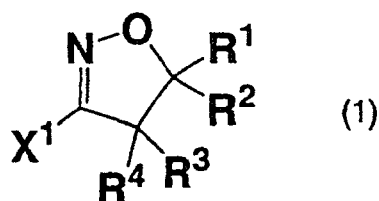
鉴于上述情况, 本发明者对制备(4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的方法进行认真研究后发现, 如果在酸存在下使3-卤代-4, 5-二氢异噁唑化合物和硫脒反应, 则能够在短时间内以高收率生成(4, 5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物, 基于这一发现完成了本发明。

本发明具有下述技术特征。

[1]通式(2)



表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,在酸存在下,使通式(1)



表示的3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物和硫脒反应;上述各式中, R^1 、 R^2 分别独立地表示氢原子、烷基或环烷基, R^3 、 R^4 分别独立地表示氢原子或烷基, R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 可互相结合并与它们所结合的碳原子一起形成环烷基, X^1 表示卤素, X^2 表示来自卤素或酸的阴离子性残基。

[2]上述[1]记载的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,所述酸为无机酸。

[3]上述[1]记载的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,所述酸为盐酸、氢溴酸中的任一种或它们的混合物。

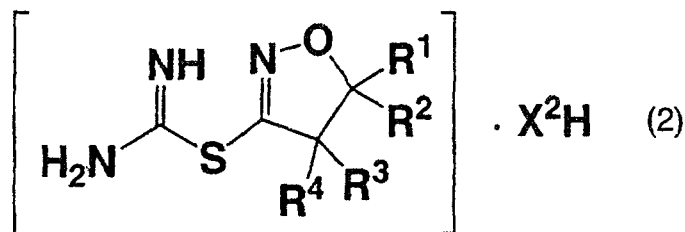
[4]上述[1]~[3]中任一项记载的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,通式(1)中, R^1 、 R^2 为烷基, R^3 、 R^4 为氢原子, X^1 为氯原子。

[5]上述[1]~[3]中任一项记载的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,通式(1)中, R^1 、 R^2 为甲基, R^3 、 R^4 为氢原子, X^1 为氯原子。

[6]上述[1]~[3]中任一项记载的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,通式(1)中, R^1 、 R^2 为烷基, R^3 、 R^4 为氢原子, X^1 为溴原子。

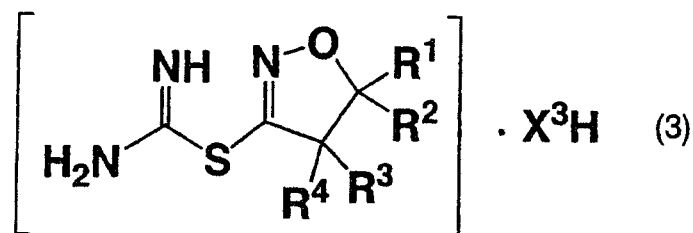
[7]上述[1]~[3]中任一项记载的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的制备方法,通式(1)中, R^1 、 R^2 为甲基, R^3 、 R^4 为氢原子, X^1 为溴原子。

[8]通式(2)



表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物,式中, R^1 、 R^2 分别独立地表示氢原子、烷基或环烷基, R^3 、 R^4 分别独立地表示氢原子或烷基, R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 可互相结合并与它们所结合的碳原子一起形成环烷基, X^2 表示来自卤素或酸的阴离子性残基。

[9]通式(3)



表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物,式中, R^1 、 R^2 分别独立地表示氢原子、烷基或环烷基, R^3 、 R^4 分别独立地表示氢原子或烷基, R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 可互相结合并与它们所结合的碳原子一起形成环烷基, X^3 表示卤素。

[10]上述[8]或[9]记载的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物,其中, R^1 、 R^2 为甲基, R^3 、 R^4 为氢原子。

[11][5,5-二甲基-(4,5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒·盐酸盐。

[12][5,5-二甲基-(4,5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒·氢溴酸盐。

利用本发明的方法,能够在短时间内以良好的收率制备后述的通式(2)表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物。另外,由于所得的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物通过水解能够容易地转化为可作为农医药品中间体使用的4,5-二氢异噁唑烷-3-硫醇化合物的碱金属盐,所以通式(2)表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物是制备作为农药及医药中间体的4,5-二氢异噁唑烷-3-硫醇化合物的碱金属盐的很好的原料。本发明方法的原料采集也很简便,因此作为工业制造方法极为有用。

实施发明的最佳方式

对上述[1]～[7]记载的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐的制备方法进行说明。

本发明的方法是使通式(1)表示的3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物和硫脲反应,在短时间内以良好的收率制备通式(2)表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的方法,实施反应时的特征是使用酸。利用该反应获得的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物是新化合物,是制备作为农药及医药中间体的4,5-二氢异噁唑烷-3-硫醇化合物的碱金属盐的很好的原料。

首先,对作为本发明方法的原料的通式(1)表示的原料化合物进行说明。

本说明书所用的 $[C_1\sim C_6]$ 等的记载表示后述的取代基的碳数为1～6。

通式(1)中的 R^1 、 R^2 分别独立地表示氢原子、烷基或环烷基, R^3 、 R^4 分别独立地表示氢原子或烷基, R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 可互相结合并与它们所结合的碳原子一起形成环烷基,

这里,烷基优选直链或支链状的碳数1～6的烷基。例如可例举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基或3,3-二甲基丁基等。

环烷基优选碳数3～6的烷基($C_3\sim C_6$ 环烷基)。例如可例举环丙基、环戊基或环己基等。

本发明的通式(1)中的优选取代基 R^1 、 R^2 分别独立地为 $C_1\sim C_6$ 烷基, R^1 、 R^2 更好为甲基或乙基, R^3 、 R^4 为氢原子。

通式(1)中的 X^1 分别独立地表示卤素。

这里,卤素例如为溴、氯、氟、碘等卤素。

作为可用于本发明方法的通式(1)表示的3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物,可以是通式(1)表示的化合物的任一种,作为代表例具体可例举例如3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑、3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑等。

通式(1)表示的3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物是公知化合物,或者是按照公知方法使卤代脞化合物和对应的烯烃化合物进行1,3-偶极子加成环化反应而制备的化合物。

本发明的方法的反应采用硫脲实施。硫脲的用量只要是可使反应充分进行的量即可,相对于1摩尔通式(1)表示的3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物,该量为1.0～100摩尔,较好为1.0～10摩尔,更好为1.0～2摩尔。该反应中,相

对于 1 摩尔通式(1)表示的 3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物,硫脲为 1 摩尔,成为 1 当量。

本发明的方法的反应在酸存在下实施。作为可使用的酸,可例示例如以对甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸等有机磺酸为代表的有机酸,以盐酸、氢溴酸等为代表的氢卤酸或包括硫酸、磷酸等在内的无机酸等。这些酸可单独使用也可形成混合物使用。较好可例示盐酸、氢溴酸等氢卤酸,特好的是价廉、处理操作简便的盐酸。采用盐酸时,其浓度因温度而异为 1~37%,较好为 35~37%。作为来自这些酸的阴离子性残基,可例示对甲苯磺酰氧阴离子、甲磺酰氧阴离子、苯磺酰氧阴离子等有机阴离子或氯阴离子、溴阴离子、碘阴离子等卤素阴离子,硫酸阴离子、硫酸氢阴离子、磷酸阴离子、磷酸二氢阴离子、磷酸一氢阴离子等无机阴离子等。

本发明的方法的反应中的酸的用量只要是可使反应充分进行的量即可,相对于 1 摩尔通式(1)表示的 3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物,一般为 0.05~100 摩尔,较好为 0.1~10 摩尔,更好为 0.5~1.5 摩尔。

可用于本发明的方法的反应的溶剂只要不会影响反应即可,例如可例举水,甲醇、乙醇、异丙醇等醇类,甲苯、二甲苯、氯苯等芳香族烃类,二氯甲烷、氯仿等卤化脂肪族烃类,以乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等乙酸酯为代表的脂肪酸酯类,丙酮、甲基乙基甲酮(MEK)、甲基异丁基甲酮(MIBK)等酮类,乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮、四甲基脲、六甲基磷酰三胺(HMPA)、碳酸异丙烯酯等非质子性极性溶剂类,乙醚、异丙醚、四氢呋喃、二噁烷等醚系溶剂类,戊烷、正己烷等脂肪族烃类等。

这些溶剂可单独使用或作为任意混合比例的混合溶剂使用,例如在异丙醇等醇类这样的高极性溶剂混入低极性溶剂而形成的混合溶剂系中实施本反应,则可加速反应的进行,大多数情况下,可显现出反应时间缩短收率提高这样的更理想的结果。

该溶剂的用量只要可充分搅拌反应系即可,相对于 1 摩尔通式(1)表示的 3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物,溶剂通常为 0.05~10 升,较好为 0.5~2 升。

本发明的方法的反应的反应温度可例示 0℃~所用溶剂的回流温度的范围,优选 20℃~50℃。

对本发明的方法的反应的反应时间无特别限定,从抑制副产物的角度等考虑,优选 1 小时~10 小时。

本发明的方法无需特别的反应装置，可在稳定的条件下以高选择性生成通式(2)表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物。由本发明方法获得的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物通过碱性条件下水解，易转化为可作为医药品及农药的制备中间体使用的4,5-二氢异噁唑烷-3-硫醇类似物。

然后，对[8]～[12]记载的本发明化合物((4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物)进行说明。

本发明化合物可由前述[1]～[7]的方法制备。

这里，用于本发明化合物的制备的酸例如为硫酸或磷酸这样的多元酸时，本发明化合物中只具有对应于该多元酸的价数的数目的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒结构(通式(2)的中括号([])中示于的结构)，这种情况下，(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的结构的表示不论其酸(X^2H)的价数如何，都以通式(2)为代表记载。

此外，制造本发明化合物时，作为酸单独使用具有与作为原料的前述通式(1)表示的3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物的 X^1 相同的卤素的氢卤酸时，通式(2)中以 X^2H 所示的酸表示单一的酸，使用了具有与通式(1)中的 X^1 不同的卤素或阴离子性残基的酸时或使用了2种以上的酸时，有时本发明化合物所具有的酸(通式(2)中的 X^2H 表示的酸)为2种以上酸的混合物，本发明化合物包括上述2种以上的酸混合而形成的盐。

本发明化合物的具体例例示于下述表1，但本发明化合物并不限于这些例示化合物，包括全部通式(2)表示的化合物。

表1中的省略符号分别表示如下含义。

Me: 甲基, Et: 乙基, Pr: 正丙基, iPr: 异丙基, Bu: 正丁基, cHex: 环己基。

表 1

化合物编号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ² H
1	Me	Me	H	H	HCl
2	Me	Me	H	H	HBr
3	Me	Me	H	H	HCl+HBr
4	Me	Me	H	H	H ₂ SO ₄ +HBr
5	Me	Me	H	H	磷酸+HBr
6	Me	Me	H	H	甲磺酸+HBr
7	Me	Me	H	H	对甲苯磺酸+HBr
8	Me	H	Me	H	HCl
9	Bu	H	H	H	HBr
10	Pr	H	Et	H	HBr
11	iPr	H	Me	H	HBr
12	Me	H	iPr	H	HBr
13	Me	Me	Me	Me	HBr
14	Me	Pr	H	H	HBr
15	cHex	H	H	H	HBr
16	H	-(CH ₂) ₃ -		H	HBr
17	Me	-(CH ₂) ₄ -		H	HCl
18	-(CH ₂) ₄ -		H	H	HBr
19	H	H	H	H	HCl

实施例

以下，例举实施例对本发明化合物的制备方法进行具体说明，但本发明并不仅限于这些实施例。

(参考例 1)：3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑的合成

加入乙醇 500ml 和碳酸氢钠 63.0g(0.75mol)，室温下搅拌。在吹入异丁烯气体 84.2g(1.50mol)的同时用 0.5 小时升温至 70℃，在反应液中慢慢滴加二氯甲酰肼的 40%异丙醚溶液 131.3g(0.5mol)，相同温度下搅拌 8 小时。放冷至 25℃以下后过滤，除去无机固体，以 62℃/1.1kPa 减压蒸馏，获得呈无色透明液体的 3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑 32.3g(收率 51%)。

¹H-NMR 值(300MHz, MeOH-d₄) : δ =2.88(s, 2H), 1.41(s, 3H) ppm

GC-MS(EI) : m/z=133(M⁺), 118(碱(base))

沸点：50℃/0.7kPa

DSC 测定(放热量 1718mJ/mg, 放热起始温度 170℃)

(参考例 2)：3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑的合成

将颗粒状的 99%氢氧化钠 84.0g(2.1mol)悬浮于异丙醚 350ml 中，冷却至 5℃以下。冰冷下一边搅拌一边用约 3 小时可以完成吹气的速度开始吹入 2-甲基丙烯 78.6g(1.4mol)。1 小时后确认吹入了 2-甲基丙烯 26.2g(0.47mol)，假

定量的 1/3)。然后,一边以同一速度继续导入 2-甲基丙烯,一边于搅拌下用 3 小时滴加二溴甲酰肼的异丙醚溶液 464.0g(浓度 30.6%),该异丙醚溶液被冷却至 5℃以下。滴加结束后,在相同温度下熟化 2 小时。在反应液中加入 350 ml 水,于室温下搅拌 0.5 小时,分取有机层。用 140ml 水对所得有机层洗涤 2 次,再用 70ml 饱和食盐水对所得有机层洗涤 1 次,用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂,再对所得黄色油状物进行蒸馏,获得呈透明液体的 3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑 84.7g(纯度 99.0%,收率 68%)。

¹H-NMR 值(300MHz, CDCl₃): δ = 2.95 (s, 2H), 1.44 (s, 3H) ppm

GC-MS (EI): m/z = 178 (M⁺), 162 (碱)

沸点: 40℃/0.3kPa

DSC 测定(放热量 1879mJ/mg, 放热起始温度 165℃)

(实施例 1) [5,5-二甲基(4,5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒盐酸盐的合成

在硫脒 16.8g(0.2mol)的乙醇 100ml(0.5l/mol)溶液中加入 35% 盐酸 4.17g(0.04mol),室温下一边搅拌一边用 1 小时滴加 3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑 26.7g(0.2mol)后,于 30℃继续搅拌 3 小时。接着,在反应液中加入甲苯 100ml,减压下蒸除溶剂,析出 58.3g 白色结晶。在所得粗结晶中加入异丙醇 300ml,加热直至结晶溶解后慢慢冷却,获得呈白色结晶的标题化合物 38.5g(收率 92.0%)。

IR(KBr, cm⁻¹) 3000-3300(胺), 1664(N=C), DSC 测定(放热量 1204mJ/mg, 放热起始温度 143℃)

这里,将所得[5,5-二甲基(4,5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒盐酸盐作为盐酸盐的标样,以下,通过高效液相色谱法的外标准法算出反应收率。

(实施例 2) [5,5-二甲基(4,5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒氢溴酸盐的合成

在硫脒 22.8g(0.3mol)的乙腈 100ml(0.5l/mol)溶液中加入 50% 氢溴酸 48.6g(0.3mol),室温下一边搅拌一边用 1 小时滴加 3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑 35.6g(0.2mol)后,于 30℃继续搅拌 5 小时。吸引过滤析出的结晶,获得呈白色结晶的标题化合物 81.1g(收率 95.0%,纯度 90%)。所得结晶用正己烷:异丙醇(10:1)重结晶,获得高纯度的标题化合物 61.4g(收率 80.0%,纯度 99%)。

IR(KBr, cm^{-1}) 3000-3300(胺), 1664(N=C), DSC 测定(放热量 821mJ/mg, 放热起始温度 152 $^{\circ}\text{C}$)

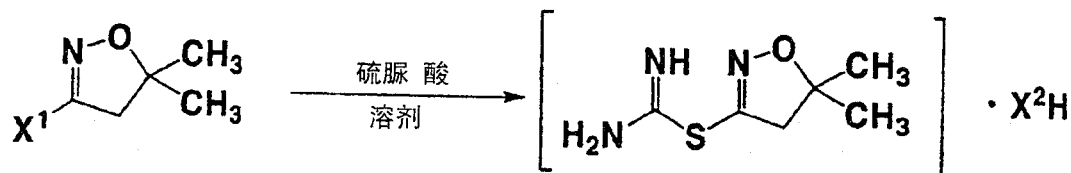
这里, 将所得[5, 5-二甲基(4, 5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒氢溴酸盐作为氢溴酸盐的标样, 以下, 通过高效液相色谱法的外标准法算出反应收率。

(实施例 3) [5, 5-二甲基(4, 5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒氢溴酸盐水溶液的合成

在硫脲 22.8g(0.3mol)的乙腈 100ml(0.51/mol)溶液中加入 50%氢溴酸 48.6g(0.3mol), 室温下一边搅拌一边用 1 小时滴加 3-溴-5, 5-二甲基-4, 5-二氢异噁唑的异丙醚溶液 200.0g(0.2mol, 浓度 17.8%)后, 于 30 $^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌 5 小时。在反应液中加水 100ml(0.51/mol), 分取水层 305g。以实施例 2 获得的标样为基础通过高效液相色谱法的外标准法对所得水层进行分析的结果是, 该水层中以 15.0%的浓度含有标题化合物, 收率为 90%。

实施例 4~17

以下式表示的 3-卤代-5, 5-二甲基-4, 5-二氢异噁唑化合物为原料, 按照与实施例 3 同样的操作, 以各种溶剂和酸的组合进行反应, 通过高效液相色谱法的外标准法算出收率。结果示于表 2。



(式中, X^1 、 X^2 如前所述)

表 2

	X^1 及 X^2	溶剂(用量: l/mol)	酸(用量)	硫脲 (当量)	时间 (h)	收率 (%)
实施例 4	Cl	乙醇(1)	35% HCl(0.2 当量)	1.1	9	90
实施例 5	Cl	乙醇(1)	35% HCl(1.2 当量)	1.1	5	92
实施例 6	Cl	异丙醇(1)	35% HCl(1.2 当量)	1.5	1	94
实施例 7	Br	水(1)	48% HBr(1.2 当量)	1.1	5	63
实施例 8	Br	IPE ^{*1} (1)+甲醇(0.5)	48% HBr(1.2 当量)	1.1	1	81
实施例 9	Br	IPE(1)+乙醇(0.5)	48% HBr(1.2 当量)	1.1	1	86
实施例 10	Br	IPE(1)+IPA ^{*2} (0.5)	48% HBr(0.2 当量)	1.1	10	85
实施例 11	Br	IPE(1)+IPA(0.5)	48% HBr(1.2 当量)	1.1	5	85
实施例 12	Br	IPE(1)+ IPA(0.5)	48% HBr(1.2 当量)	2.2	1	91
实施例 13	Br	IPE(1)+丙酮(0.5)	48% HBr(1.2 当量)	1.1	1	89
实施例 14	Br	IPE(1)+乙腈(0.5)	35% HCl(1.2 当量)	1.5	3	96
实施例 15	Br	IPE(1)+乙腈(0.5)	99% H₂SO₄(1.2 当量)	1.5	3	90
实施例 16	Br	IPE(1)+乙腈(0.5)	甲磺酸(1.2 当量)	1.5	3	88
实施例 17	Br	MIBK ^{*3} (1)	35% HCl(1.0 当量)	1.1	5	92

*1:[IPE]表示异丙醚, *2:[IPA]表示异丙醇, *3:[MIBK]表示甲基异丁基甲酮

(比较例): [5,5-二甲基-(4,5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒盐酸盐的合成

室温下, 一边搅拌一边在硫脲 16.8g(0.2mol)的乙醇 100ml(0.51/mol)溶液中滴加 3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑 26.7g(0.2mol), 历时 1 小时, 于 30℃搅拌 10 小时。反应液用高效液相色谱法进行分析后发现, 标题化合物仅获得 10%的全面积值。

(参考例 3): [5,5-二甲基-(4,5-二氢异噁唑-3-基)]硫醇钠盐的合成

一边在水浴中冷却一边在乙醇 15ml 中加入[5,5-二甲基(4,5-二氢异噁唑-3-基)]硫代羧基脒盐酸盐 3.3g(0.0156mol)和 99%氢氧化钠 0.6g(0.0153 mol), 搅拌 3 小时。减压蒸除乙醇后, 用乙醚 10ml 对所得粘性物质洗涤 2 次, 再用乙腈 10ml 洗涤 2 次, 获得白色粉末状结晶 2.3g。

IR(KBr, cm^{-1}) 1664(N=C)

(参考例 4): 3-甲硫基-4,5-二氢-5,5-二甲基异噁唑的合成

在参考例 3 获得的[5,5-二甲基(4,5-二氢异噁唑-3-基)]硫醇钠盐 2.0g 中加入甲基碘 1ml, 搅拌 0.5 小时。减压蒸馏所得溶液, 获得标题化合物 2g。

$^1\text{H-NMR}$ 值(400MHz, CDCl_3): δ = 2.79(s, 2H), 2.49(s, 3H), 1.42(s, 3H) ppm

GC-MS(EI): m/z = 145 (M^+)

沸点: 103~110℃/2.7kPa

DSC 测定(放热量 849mJ/mg, 放热起始温度 241℃)

产业上利用的可能性

提供(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物的新的工业制备方法。利用本发明的方法, 能够以式(1)表示的 3-卤代-4,5-二氢异噁唑化合物为起始原料, 通过简便的操作方法且在稳定的条件下以良好的收率制备式(2)表示的(4,5-二氢异噁唑-3-基)硫代羧基脒盐化合物。利用酸带来的效果, 能够在短时间内以高收率完成反应, 是极为有用的工业制备方法。