

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☒無主張優先權
瑞士 1995.12.21 3636/95

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

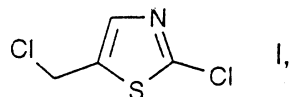
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

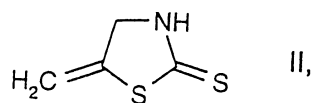
五、發明說明(/)

本發明係有關於製備具下式習知化合物之方法



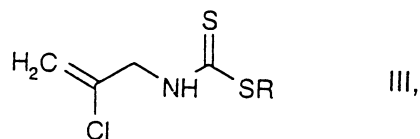
其包含

a) 具下式化合物



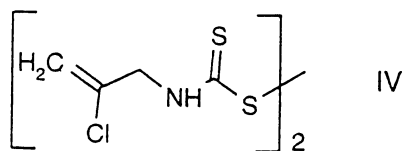
於游離形式或於鹽形式，其為習知或可藉由本身習知方法製備，與氯化劑反應，或

b) 具下式化合物



其為習知或可藉由本身習知方法製備，其中 R 為 C₁ - C₆ 烷基，C₁ - C₆ 環烷基或未取代或單一至五取代之芳基或芳基 - C₁ - C₄ 烷基，其中取代基係選自包括鹵素與 C₁ - C₄ 烷基，與氯化劑反應，或

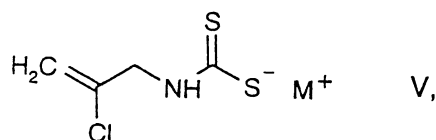
c) 具下式化合物



與氯化劑反應，或

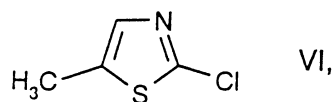
d) 具下式化合物

五、發明說明(2)



其為習知或可藉由本身習知方法製備，其中 M^+ 為鹼金屬離子，一當量鹼土金屬離子或非烷基化之銨離子或以一至四個相同或不同烷基烷基化之銨離子，且較佳為鉀離子或特別為鈉離子，與氯化劑反應，或

e) 具下式化合物



其為習知，於存有或未存有自由基觸媒下與氯化劑反應，或

f1) 式 II 化合物，於游離形式或於鹽形式，先與氯化劑反應，及

f2) 將依此方式得到之式 VI 化合物，於分離或無需分離下進一步與氯化劑依據變化 e) 反應，或

g) 式 V 化合物

g1.1) 先以鹼處理，及

g1.2) 因此得到之式 II 化合物，於游離形式或於鹽形式，於分離或無需分離下進一步與氯化劑依據變化 a) 或依據變化 f1/f2) 反應，或

g2.1) 先與式 R X 化合物反應，其為習知或可藉由本身習知方法製備且其中 R 為式 III 中的定義及 X 為離去基，及

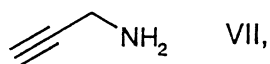
g2.2) 因此得到之式 III 化合物，於分離或無需分離下進一步與氯化劑依據變化 b) 反應，或

五、發明說明(3)

g3.1) 首先與一氯化劑於存有或未存有一鹼下反應，及

g3.2) 因此得到之式 IV 化合物，於分離或無需分離下進一步與氯化劑依據變化 c) 反應，或

h1) 具下式化合物



其為習知，首先於存有或未存有一鹼下與二硫化碳反應，及

h2) 因此得到之式 II 化合物，於游離形式或於鹽形式，於分離或無需分離下進一步與氯化劑依據變化 a) 或依據變化 f1/f2) 反應；

本發明亦有關於於此方法中被用為中間體之式 IV 化合物；及式 IV 化合物之用途及其製備方法。

2-氯-5-氯甲基噻唑 I 於製備具有殺蟲性作用之化合物中為一種重要的中間體，如被述於例如 EP-A-0 192 060。除非特別定義，否則於上文或下文中所使用之一般名詞具有以下意義。

鹵素—同時為其本身之基或為其他基或化合物，例如鹵烷基與鹵環丙基，之結構元素，其為氟，氯，溴或碘，尤其為氟，氯或溴，特別為氟或氯，且最佳為氯。

除非特別定義，否則含有碳之化合物及基於每個案例中包括碳原子由 1 至至多且包含 6，較佳為由 1 至至多且包含 3，及特別為 1 或 2 個。

環烷基為環丙基，環丁基，環戊基或環己基，較佳為

五、發明說明(4)

環丙基。

烷基——同時為其本身之基或為其他基或化合物，例如苯基烷基與鹵烷基，之結構元素，其為（於有關之基或化合物中一定計入特定的碳原子數）直鏈，即甲基，乙基，丙基，丁基，戊基或己基，或支鏈，例如異丙基，異丁基，次丁基，第三丁基，異戊基，新戊基或異己基。

芳基為苯基或萘基，特別為苯基。

依所需求而定，述於上文或下文之反應係進行於存有或未存有適當溶劑或稀釋劑或有關混合物，於冷卻，於室溫，或加熱，例如溫度範圍由約 -80°C 至反應介質的沸點溫度，較佳由約 -60°C 至約 $+200^{\circ}\text{C}$ ，於關閉的容器中於大氣壓，升高或降低之壓力，在惰性氣體及／或於無氫的條件。特別優異之反應條件為述於下文者且可特別參見製備實施例。

變化 a) :

適當氯化劑之實施例為元素氯，漂白水，N-氯琥珀醯亞胺，三氯化磷，五氯化磷，磺醯氯，亞硫醯氯或二種或更加這些化合物之混合物，較佳為元素氯，磺醯氯或二種這些化合物之混合物，特別佳者為磺醯氯。

反應物可無需加入溶劑或稀釋劑即相互反應。然而，溶劑或稀釋劑或有關混合物的加入亦可為有利的，其加入數量並不重要。此類溶劑或稀釋劑之實施例為：水；醇類，例如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，乙二醇或甘油

五、發明說明(5)

，芳香族，脂族與脂環族烴與經鹵化烴，例如苯，甲苯，二甲苯，1,3,5-三甲苯，1,2,3,4-四氫化萘，氯苯，二氯苯，溴苯，石油醚，己烷，環己烷，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷，二氯乙烷，三氯乙烷或四氯乙烷；醚類，例如乙醚，二丙基醚，二異丙基醚，二丁基醚，第三丁基甲基醚，乙二醇單甲基醚，乙二醇單乙基醚，乙二醇二甲基醚，二甲氧基二乙基醚，四氫呋喃或二噁烷；醯胺類，例如N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二乙基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷醯胺；腈類，例如乙腈或丙腈；及亞碲類，例如二甲基亞碲。若反應係進行於強有機羧酸，例如未取代或經取代一例如經鹵素取代-C₁-C₄烷基羧酸，實施例為甲酸，乙酸或丙酸，可被使用為溶劑或稀釋劑。此反應較佳係進行於存有經鹵化烴，特別為存有二氯甲烷。

反應有利地係進行於溫度範圍由約 -20℃至約 +180℃，較佳由約 0℃至約 +80℃，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

於變化 a) 中之一個較佳具體實施中，化合物 II 係與氯化劑，較佳為磺醯氯，反應於由 0 至 40℃，較佳由 10 至 15℃。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 48 小時為較佳，特別由 0.5 至 4 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾

五、發明說明(6)

或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。所獲得的產率一般而言為佳。其可能達到產率為約70%的理論產率。

此反應之較佳條件被述於實施例H1至H3。

變化 b) :

適當氯化劑之實施例為示於變化 a) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20°C 至約 $+180^{\circ}\text{C}$ ，較佳由約 0°C 至約 $+80^{\circ}\text{C}$ ，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

於變化 b) 中之一個較佳具體實施中，化合物 III 係與氯化劑，較佳為磺醯氯，反應於由 -10 至 40°C ，較佳為 0°C 。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 48 小時為較佳，特別由 1 至 24 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。此反應之較佳條件被述於實施例 H4。

變化 c) :

適當氯化劑之實施例為示於變化 a) 中者。

五、發明說明(7)

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20°C 至約 $+180^{\circ}\text{C}$ ，較佳由約 0°C 至約 $+80^{\circ}\text{C}$ ，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

於變化 b) 中之一個較佳具體實施中，化合物 IV 係與氯化劑，較佳為磺醯氯，反應於由 -10 至 40°C ，較佳為 0°C 。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 48 小時為較佳，特別由 1 至 24 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。此反應之較佳條件被述於實施例 H5。

變化 d) :

適當氯化劑之實施例為示於變化 a) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20°C 至約 $+180^{\circ}\text{C}$ ，較佳由約 0°C 至約 $+80^{\circ}\text{C}$ ，且於許多案例中係於室溫至

五、發明說明(8)

反應混合物迴流溫度的範圍。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 48 小時為較佳，特別由 1 至 24 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。

變化 e) :

適當游離基觸媒之實施例為偶氮雙(異丁基腈)或，特別為過氧化二苯甲醯。

適當氯化劑之實施例為示於變化 a) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20°C 至約 $+180^{\circ}\text{C}$ ，較佳由約 0°C 至約 $+80^{\circ}\text{C}$ ，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

於變化 e) 中之一個較佳具體實施中，化合物 VI 係與氯化劑，較佳為 N-氯琥珀醯亞胺，反應於由 10 至 120°C ，較佳為 80°C 。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 100 小時為較佳，特別由 12 至 72 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。此反應之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

較佳條件被述於實施例 H6。

變化 f1/f2) :

適當氯化劑之實施例為示於變化 a) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20°C 至約 $+80^{\circ}\text{C}$ ，較佳由約 -10°C 至約 $+40^{\circ}\text{C}$ ，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

於變化 f1/f2) 中之一個較佳具體實施中，化合物 II 最初係與氯化劑，較佳為磺醯氯，反應於由 -10 至 40°C ，較佳為 0°C 以得到式 IV 化合物，然後，較佳為分離後被用於與氯化劑，較佳為 N-氯琥珀醯亞胺，進一步反應。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 100 小時為較佳，特別由 1 至 72 小時，最佳由 12 至 72 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。可例如藉由酸處理式 II 化合物以得到 2-氫硫基-5-甲基-噻唑，其亦可被使用為互變異構形式（2-硫代化合物）。

此反應之較佳條件被述於實施例 H6，H7 及 H9。

變化 g1.1) :

五、發明說明 (10)

促進此反應之適當鹼實施例為鹼金屬或鹼土金屬之氫氧化物，氫化物，醯胺，鏈烷酸鹽，醋酸鹽，碳酸鹽，二烷基醯胺或烷基甲矽烷基醯胺，烷基胺，烷撐二胺，非烷基化或 N-烷基化，飽合或未飽和環烷基胺，鹼性雜環化物，氫氧化銨與碳環胺。特定的實施例為鈉的氫氧化物，氫化物，醯胺，甲醇化物，醋酸鹽與碳酸鹽，鉀的第三丁醇化物，氫氧化合物，碳酸鹽與氫化物，二異丙基醯胺鉀，雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鉀，氫化鈣，三乙基胺，二異丙基乙基胺，三乙烯二胺，環己基胺，N-環己基-N,N-二甲基胺，N,N-二乙基苯胺，吡啶，4-(N,N-二甲基胺基)吡啶，奎寧環，N-甲基嗎啉，氫氧化苯甲基三甲基銨與 1,5-二氮二環[5.4.0]癸-5-烯(DBU)。

適當氯化劑之實施例為示於變化 a) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20℃ 至約 +80℃，較佳由約 -10℃ 至約 +40℃，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 100 小時為較佳，特別由 12 至 72 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾

五、發明說明(11)

或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。

變化 g1.2) :

適當氯化劑之實施例為示於變化 a) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20°C 至約 $+180^{\circ}\text{C}$ ，較佳由約 0°C 至約 $+80^{\circ}\text{C}$ ，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

於變化 g1.2) 中之一個較佳具體實施中，化合物 II 係與氯化劑，較佳為磷醯氯，反應於由 0 至 40°C ，較佳為 10 至 15°C 。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 48 小時為較佳，特別由 0.5 至 4 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。

此反應之較佳條件被述於實施例 H1 至 H3，H6，H7 及 H9。

變化 g2.1) :

適當的離去基 X 例如為羥基， $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基，鹵素 - $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷氧基， $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷醯氧基，氫硫基， $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基硫代基，鹵素 - $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基硫代基，

五、發明說明 (12)

C₁ - C₆ 烷磺醯氧基，鹵素 - C₁ - C₆ 烷磺醯氧基，
苯磺醯氧基，甲苯磺醯氧基與鹵素，較佳為甲苯磺醯氧基
，三氟甲烷磺醯氧基與鹵素，特別為鹵素。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20℃ 至約 +180℃，較佳由約 0℃ 至約 +80℃，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 48 小時為較佳，特別由 0.5 至 4 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。

變化 g2.2) :

適當氯化劑之實施例為示於變化 a) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20℃ 至約 +180℃，較佳由約 0℃ 至約 +80℃，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

五、發明說明 (13)

於變化 g2.2) 中之一個較佳具體實施中，化合物 III 係與氯化劑，較佳為磺醯氯，反應於由 -10 至 40℃，較佳為 0℃。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 48 小時為較佳，特別由 1 至 24 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。此反應之較佳條件被述於實施例 H4。

變化 g3.1) :

適當氧化劑之實施例為空氣，一氧化氮，鹵素元素，鹼金屬氯化物，無機性過氧化物，例如過氧化氫，或過硼酸鈉，有機性過氧化物，例如過氧化苯醯，或二甲基亞碲，較佳為鹵素元素或過氧化氫，特別為碘。

促進此反應之適當鹼實施例為示於變化 g1.1) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20℃ 至約 +180℃，較佳由約 0℃ 至約 +80℃，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

於變化 g3.1) 中之一個較佳具體實施中，化合物 V 係與氧化劑，較佳為碘，反應於由 -10 至 40℃，較佳為 0℃

五、發明說明(14)

。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由0.1至48小時為較佳，特別由0.5至4小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。此反應之較佳條件被述於實施例H8。

變化g3.2)：

適當氯化劑之實施例為示於變化a)中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化a)中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20°C 至約 $+180^{\circ}\text{C}$ ，較佳由約 0°C 至約 $+80^{\circ}\text{C}$ ，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

於變化g3.2)中之一個較佳具體實施中，化合物IV係與氯化劑，較佳為磺醯氯，反應於由 -10 至 40°C ，較佳為 0°C 。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由0.1至48小時為較佳，特別由1至24小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。此反應之較佳條件被述於實施例H5。

五、發明說明 (15)

變化 h1) :

促進此反應之適當鹼實施例為示於變化 g1.1) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20°C 至約 $+180^{\circ}\text{C}$ ，較佳由約 0°C 至約 $+80^{\circ}\text{C}$ ，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 48 小時為較佳，特別由 1 至 24 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。

變化 h2) :

適當氯化劑之實施例為示於變化 a) 中者。

當反應物未加入溶劑或稀釋劑時，例如於熔融態，他們可彼此反應。然而，於大部份例案中加入溶劑或稀釋劑或有關混合物為有利的。適當溶劑與稀釋劑之實施例為示於變化 a) 中者。

反應在有利地進行於溫度範圍由約 -20°C 至約 $+180^{\circ}\text{C}$ ，較佳由約 0°C 至約 $+80^{\circ}\text{C}$ ，且於許多案例中係於室溫至反應混合物迴流溫度的範圍。

於變化 h2) 中之一個較佳具體實施中，化合物 II 係與

五、發明說明(16)

氯化劑，較佳為磺醯氯，反應於由 0 至 40℃，較佳為 10 至 15℃。反應較佳進行於大氣壓下。

反應時間並不重要；反應期間為由 0.1 至 48 小時為較佳，特別由 0.5 至 4 小時。

產物係以習知之方法所分離，例如過濾，結晶，蒸餾或色層分析，或經由這些方法的任何適當併用。此反應之較佳條件被述於實施例 H1 至 H3，H6，H7 及 H9。

同樣地，本發明提供新穎且用於製備本發明化合物 I 之起始物質與中間體，製備其等的方法與他們用為製備化合物 I 之起始物質與中間體之用途；及特別關於化合物 III 及 IV。

同樣地，本發明提供一種製備化合物 III 及 IV 的方法。化合物 III 可製備自例如述於變化 g2.1) 中者。化合物 IV 可製備自例如述於變化 g3.1) 中者。

同樣地，本發明提供化合物 III 或 IV 用於製備化合物 I 之新穎方法中用為中間體之用途。

本發明另外提供起始物質及中間體，其等於每個案例中係於可適用游離形式或於鹽形式，其等為新穎且用於製備本發明化合物 II，III，IV 及 VI 及／或他們的鹽，製備其等的方法與他們用為製備化合物 II，III，IV 及 VI 之起始物質與中間體之用途。

化合物 II，III，IV 及 VI 為習知或為新穎時可使用相似於習知化合物之製備方法。

五、發明說明(17)

本發明係有關於所有較佳具體實施例的方法，其中之起始物質為一種可得到之化合物用於方法中全部或部份省略步驟被進行時任一步驟中的起始產物或中間體；或其中之起始物質為被使用於衍生物或鹽形式及／或它的外消旋體或對映異構體，或特別為於反應條件下所形成者。

本發明特別有關於述於實施例 H1 至 H9 之方法。此下之實施例將用於說明本發明。他們並不用於限制本發明。所示之溫度為攝氏溫度。

實施例

實施例 H1：得自 5-甲撐噻唑烷-2-硫酮（化合物 II）之

2-氯-5-氯甲基噻唑

氯氣 4 克於 10-15℃ 下通入醋酸 100 毫升及水 7 毫升的溶液中。後來於此相同溫度下，5-甲撐噻唑烷-2-硫酮 9.2 克，30% 氫氧化鈉溶液 12 毫升，水 28 毫升與氯氣 21 克於超過 2-3 小時期間加入。然後水 100 毫升被加至此反應混合物，以甲苯 30 毫升萃取三次。有機相以硫酸鈉乾燥且於 45℃ 下真空濃縮以得到標題化合物於產率 56%（熔點 35℃）。

實施例 H2：得自 5-甲撐噻唑烷-2-硫酮（化合物 II）之

2-氯-5-氯甲基噻唑

5-甲撐噻唑烷-2-硫酮 1.31 克以部份方式於 0℃ 下被加入攪拌之磺醯氯 5.4 克於二氯甲烷 8 毫升與水 0.72 毫升之溶液中。此反應混合物隨後於室溫下攪拌 1 小時。此混

五、發明說明 (18)

合物然後以 30% 氫氧化鈉溶液被調至 pH 為 2，及有機相被分離出，以硫酸鈉乾燥且於真空濃縮以得到標題化合物於產率 70%（熔點 35℃）。

實施例 H3：得自 5-甲撐噻唑烷-2-硫酮（化合物 II）之

2-氯-5-氯甲基噻唑

於 -5℃ 之水 1 毫升，然後於相同溫度下之 5-甲撐噻唑烷-2-硫酮 1.4 克以超過 5 分鐘期分 5 部份方式被加至二氯甲烷 13 毫升與碘醯氯 10 克之混合液中。此反應混合物然後以水 20 毫升及二氯甲烷 33 毫升稀釋，它被 30% 氫氧化鈉溶液約 24 毫升中和，及有機相被分離出。水相以二氯甲烷 27 毫升萃取，合併之萃取液以硫酸鈉乾燥且於 35℃ 下真空濃縮以得到標題化合物於產率 31%（熔點 35℃）。

實施例 H4：得自苯甲基 2-氯-2-丙烯基二硫代胺基甲酸酯

（化合物 III）之 2-氯-5-氯甲基噻唑

碘醯氯 358 毫克於 0℃ 緩慢地逐滴加入攪拌之苯甲基 2-氯-2-丙烯基二硫代胺基甲酸酯 341 毫克於二氯甲烷 0.3 毫升之溶液。18 小時後此反應混合物於室溫真空濃縮，此殘餘物以己烷萃取，有機相以硫酸鈉乾燥且於真空濃縮以得到標題化合物（熔點：35℃）。

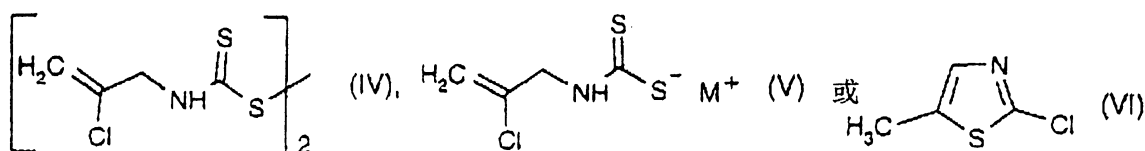
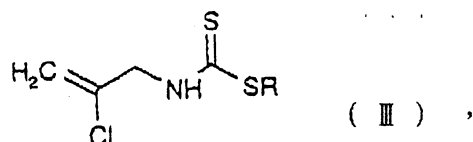
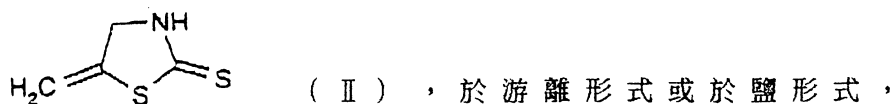
實施例 H5：得自化合物 IV 之 2-氯-5-氯甲基噻唑

碘醯氯 283 毫克於 0℃ 緩慢地逐滴加入攪拌之化合物 IV 135 毫克於二氯甲烷 0.2 毫升之溶液。此反應混合物於室溫攪拌 18 小時以己烷萃取，有機相以硫酸鈉乾燥且於真空

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

製備 2-氯-5-氯甲基-噻唑的方法

本發明係有關於一方法以製備 2-氯-5-氯甲基-噻唑，其係於製備具有殺蟲性作用化合物中被用為中間體，此方法包含具下式之化合物



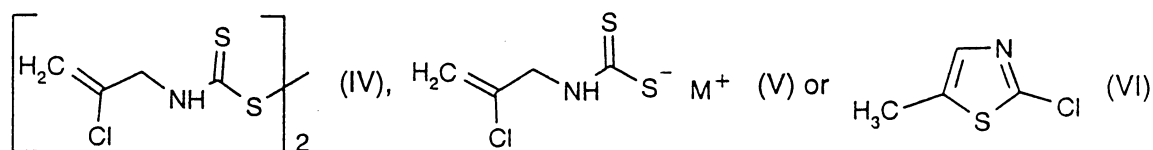
英文發明摘要 (發明之名稱：)

Process for the preparation of 2-chloro-5-chloromethyl-thiazole

The invention relates to a process for the preparation of 2-chloro-5-chloromethylthiazole which is employed as intermediate in the preparation of compounds having a pesticidal

action, and which comprises reacting a compound of the formula $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{S})\text{NH}=\text{S} \quad (\text{II}),$ in

free form or in salt form, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NH}=\text{S}-\text{SR} \quad (\text{III}),$



四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

與氯化劑反應，其中 R 及 M^+ 為如申請專利範圍第 1 項之定義；以得到式 III 及 IV 化合物，其係於本方法中用為中間體；及有關於式 III 及 IV 化合物之用途及其等之製備方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：)

with a chlorinating agent, where R and M^+ are as defined in claim 1; to the compound of the formula IV which is used in this process as intermediate; and to the use of and a process for the preparation of, the compound of the formula IV.

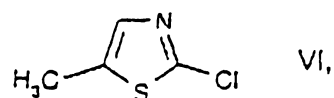
訂

線

六、申請專利範圍

四個相同或不同烷基烷基化之銨離子，且較佳為鉀離子或特別為鈉離子，與氯化劑反應，或

e) 使具下式化合物



其為習知，於存有或未存有自由基觸媒下與氯化劑反應，此變化 e) 僅以接在 f1) 部份之後的下述變化 f1)/f2) 之 f2) 之部份進行，

或

f1) 使式 II 化合物或 2-氫硫基-5-甲基噻唑，於游離形式或於鹽形式，先與氯化劑反應，及

f2) 將依此方式得到之式 VI 化合物，於分離或無需分離下進一步與氯化劑依據變化 e) 反應，或

g) 式 V 化合物

g1.1) 先以鹼處理，及

g1.2) 使因此得到之式 II 化合物，於游離形式或於鹽形式，於分離或無需分離下進一步與氯化劑依據變化 a) 或依據變化 f1/f2) 反應，或

g2.1) 先與式 R X 化合物反應，其為習知或可藉由本身習知方法製備且其中 R 為式 III 中的定義及 X 為離去基，及

g2.2) 使因此得到之式 III 化合物，於分離或無需分離下進一步與氯化劑依據變化 b) 反應，或

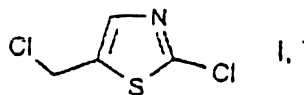
g3.1) 首先與一氯化劑於存有或未存有一鹼下反應，及

六、申請專利範圍

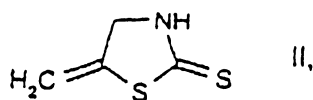
g3.2) 使因此得到之式 IV 化合物，於分離或無需分離下進一步與氯化劑依據變化 c) 反應，

使用於變化 e) 之氯化劑為 N-氯琥珀醯亞胺，及使用於不是變化 e) 之其他變化之氯化劑為元素氯或磺醯氯或其混合物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其係用製備具下式之化合物



其包含具下式化合物



於游離形式或於鹽形式，與氯化劑反應。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中氯化劑係為磺醯氯。

4. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中溶劑係選自水，強有機羧酸，芳香族、脂族與脂環族烴與經鹵化烴，及這些溶劑之混合物。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，丙酸，苯，甲苯，二甲苯，1,3,5-三甲苯，1,2,3,4-四氫化萘，氯苯，二氯苯，溴苯，石油醚，己烷，環己烷，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷，二氯乙烷，三氯乙烷或四氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

六、申請專利範圍

6. 根據申請專利範圍第5項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷及二氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其中溶劑係為水及二氯甲烷之混合物。

8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中二氯甲烷對水之重量比率為由5至50。

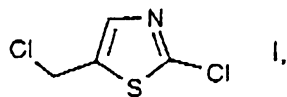
9. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中二氯甲烷對水之重量比率為由10至30。

10. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中反應係進行於由 -10°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 。

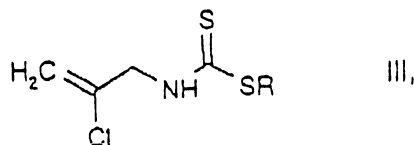
11. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中反應期間係為由0.1至4小時。

12. 根據申請專利範圍第11項之方法，其中反應期間係為由0.5至1.5小時。

13. 根據申請專利範圍第1項之方法，其係用製備具下式之化合物



其包含具下式化合物



其中R為如申請專利範圍第1項之定義，與氯化劑反應。

六、申請專利範圍

14. 根據申請專利範圍第13項之方法，其中氯化劑係為磺醯氯。

15. 根據申請專利範圍第13項之方法，其中溶劑係選自水，強有機羧酸，芳香族、脂族與脂環族烴與經鹵化烴，及這些溶劑之混合物。

16. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，丙酸，苯，甲苯，二甲苯，1,3,5-三甲苯，1,2,3,4-四氫化萘，氯苯，二氯苯，溴苯，石油醚，己烷，環己烷，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷，二氯乙烷，三氯乙烷或四氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

17. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷及二氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

18. 根據申請專利範圍第17項之方法，其中溶劑係為二氯甲烷。

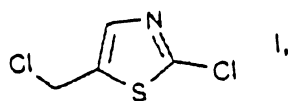
19. 根據申請專利範圍第13項之方法，其中反應係進行於由 -10°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 。

20. 根據申請專利範圍第13項之方法，其中反應期間係為由1至48小時。

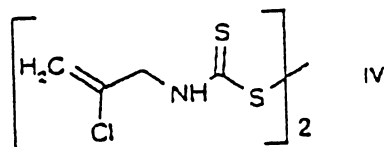
21. 根據申請專利範圍第20項之方法，其中反應期間係為由12至24小時。

22. 根據申請專利範圍第1項之方法，其係用製備具下式之化合物

六、申請專利範圍



其包含具下式化合物



與氯化劑反應。

23. 根據申請專利範圍第22項之方法，其中氯化劑係為磺酰氯。

24. 根據申請專利範圍第22項之方法，其中溶劑係選自水，強有機羧酸，芳香族、脂族與脂環族烴與經鹵化烴，及這些溶劑之混合物。

25. 根據申請專利範圍第24項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，丙酸，苯，甲苯，二甲苯，1,3,5-三甲苯，1,2,3,4-四氯化苯，氯苯，二氯苯，溴苯，石油醚，己烷，環己烷，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷，二氯乙烷，三氯乙烷或四氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

26. 根據申請專利範圍第25項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷及二氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

27. 根據申請專利範圍第26項之方法，其中溶劑係為二氯甲烷。

28. 根據申請專利範圍第22項之方法，其中反應

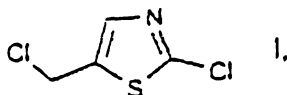
六、申請專利範圍

係進行於由 -10°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 。

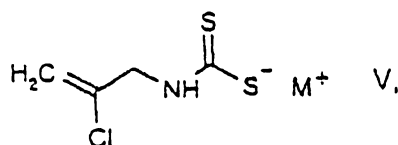
29. 根據申請專利範圍第 22 項之方法，其中反應期間係為由 1 至 48 小時。

30. 根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中反應期間係為由 12 至 24 小時。

31. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其係用於製備具下式之化合物



其包含具下式化合物



其中 M^{+} 為如申請專利範圍第 1 項之定義，與氯化劑反應。

32. 根據申請專利範圍第 31 項之方法，其中氯化劑係為磺醯氯。

33. 根據申請專利範圍第 31 項之方法，其中溶劑係選自水，強有機羧酸，芳香族、脂族與脂環族烴與經鹵化烴，及這些溶劑之混合物。

34. 根據申請專利範圍第 33 項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，丙酸，苯，甲苯，二甲苯，1,3,5-三甲苯，1,2,3,4-四氫化萘，氯苯，二氯苯，溴苯，石

六、申請專利範圍

油醚，己烷，環己烷，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷，二氯乙烷，三氯乙烷或四氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

35．根據申請專利範圍第34項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷及二氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

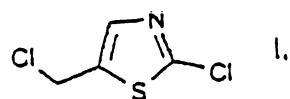
36．根據申請專利範圍第35項之方法，其中溶劑係為二氯甲烷。

37．根據申請專利範圍第31項之方法，其中反應係進行於由 -10°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 。

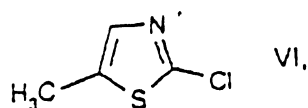
38．根據申請專利範圍第31項之方法，其中反應期間係為由1至48小時。

39．根據申請專利範圍第38項之方法，其中反應期間係為由12至24小時。

40．根據申請專利範圍第1項之方法，其係用於製備具下式之化合物



其包含具下式化合物



與氯化劑反應。

41．根據申請專利範圍第40項之方法，其中溶劑係選自水，強有機羧酸，芳香族、脂族與脂環族烴與經鹵

六、申請專利範圍

化烴，及這些溶劑之混合物。

4 2 . 根據申請專利範圍第 4 1 項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，丙酸，苯，甲苯，二甲苯，1,3,5-三甲苯，1,2,3,4-四氫化萘，氯苯，二氯苯，溴苯，石油醚，己烷，環己烷，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷，二氯乙烷，三氯乙烷或四氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

4 3 . 根據申請專利範圍第 4 2 項之方法，其中溶劑係選自水，甲酸，乙酸，二氯甲烷，三氯甲烷，四氯甲烷及二氯乙烷，及這些溶劑之混合物。

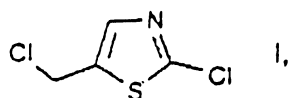
4 4 . 根據申請專利範圍第 4 3 項之方法，其中溶劑係為四氯甲烷。

4 5 . 根據申請專利範圍第 4 0 項之方法，其中反應係進行於由 20℃ 至 +80℃。

4 6 . 根據申請專利範圍第 4 0 項之方法，其中反應期間係為由 1 至 120 小時。

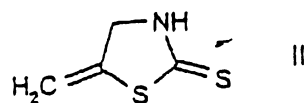
4 7 . 根據申請專利範圍第 4 6 項之方法，其中反應期間係為由 48 至 96 小時。

4 8 . 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其係用於製備具下式之化合物

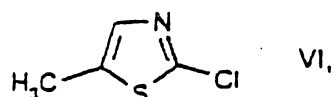


其包含具下式化合物

六、申請專利範圍

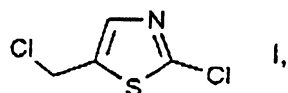


或化合物 2-氫硫基-5-甲基噻唑，於游離形式或於鹽形式，先與氯化劑反應，及依此方式得到之具下式化合物

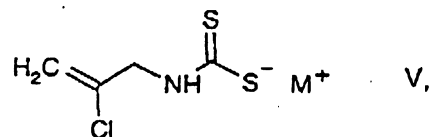


於分離或無需分離下進一步與氯化劑反應。

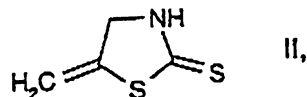
49. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其係用製備具下式之化合物



其包含具下式化合物



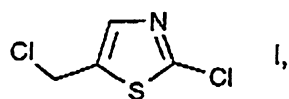
其中 M^+ 為如申請專利範圍第 1 項之定義，以鹼處理與進一步將依此方式得到之具下式化合物



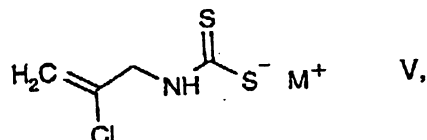
於游離形式或於鹽形式且於分離或無需分離下與氯化劑反應。

50. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其係用於製備具下式之化合物

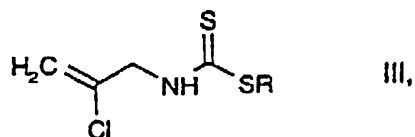
六、申請專利範圍



其包含具下式化合物

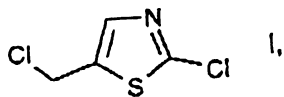


其中 M^+ 為如申請專利範圍第 1 項之定義，與式 R X 化合物反應，其中 R 為如申請專利範圍第 1 項中式 III 的定義及 X 為離去基，及進一步將依此方式得到之具下式化合物

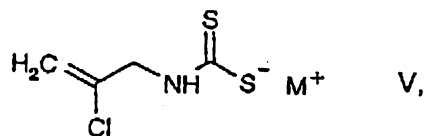


其中 R 為如申請專利範圍第 1 項之定義，於分離或無需分離下與氯化劑反應。

51. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其係用於製備具下式之化合物



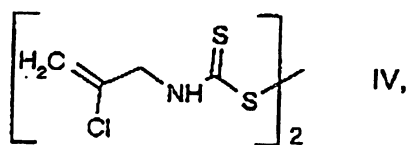
其包含具下式化合物



其中 M^+ 為如申請專利範圍第 1 項之定義，與一氯化劑於

六、申請專利範圍

存有或未存有一鹼下反應，及進一步將依此方式得到之具下式化合物



於分離或無需分離下與氯化劑反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

公告本

修正
補充
86年9月6日

申請日期	85.12.14
案 號	85115467
類 別	C07D 277/32

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

576833

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	製備 2-氯-5-氯甲基-噻唑的方法
	英 文	Process for the preparation of 2-chloro-5-chloromethyl-thiazole
二、發明 創作人	姓 名	1.安東尼.康內里士.蘇利文 4.馬色.仁恩 2.勞倫斯.格塞 5.托瑪斯.皮特納 3.魯道夫.納耶夫 6.大衛.約翰.瓦茲渥斯
	國 籍	1.英 國 3.瑞 士 5.奧地利 2.瑞 士 4.瑞 士 6.英 國
	住、居所	1.瑞士 4054 巴賽爾,必西格街 135 號 2.瑞士 4056 巴賽爾,麥恩街 56 號 3.瑞士 4419 路辛根,布德勒區 6 號 4.瑞士 4310 萊茵區,安格菲街 3 號 5.瑞士 4053 巴賽爾,弗洛本街 78 號 6.瑞士 4112 貝特維,奇亞克區 23 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	諾華公司
	國 籍	瑞 士
	住、居所 (事務所)	瑞士 4058 巴賽爾城·黑森林大道 215 號
	代 表 人 姓 名	1.威納·瓦得克 2.瓦特勞·佛格勒

五、發明說明(19)

濃縮以得到標題化合物（熔點：35℃）。

實施例 H6：得自 2-氯-5-甲基噻唑（化合物 VI）之 2-氯-5-氯甲基噻唑

過氧化二苯醌 5 毫克，然後為 N-氯琥珀醯亞胺 155 毫克以部份方式於室溫下添加至攪拌之 2-氯-5-甲基噻唑 124 毫克於四氯化碳 4 毫升的溶液。此反應混合物於迴流下沸騰 64 小時，然後進一步之過氧化二苯醌 5 毫克與 N-氯琥珀醯亞胺 155 毫克被加入，且重新沸騰 8 小時。冷卻至室溫後，此懸浮液被過濾且殘餘物以四氯化碳清洗。有機相然後真空濃縮且殘餘物以矽膠充填與以醋酸乙酯／己烷（1:9）沖提之色層分析純化，得到標題化合物（熔點：35℃）。

實施例 H7：得自 5-甲撐噻唑烷-2-硫酮（化合物 II）之 2-氯-5-甲基噻唑（化合物 VI）

5-甲撐噻唑烷-2-硫酮 1.31 克以部份方式於 0℃ 下被加入攪拌之碘醯氯 5.4 克於二氯甲烷 8 毫升與水 0.72 毫升之溶液中。此反應混合物隨後於室溫下攪拌 1 小時，然後以 30% 氫氧化鈉溶液被調至 pH 為 2，有機相被分離出，以水清洗數次且以硫酸鈉乾燥且以蒸發濃縮以得到 2-氯-5-甲基噻唑具沸點 174℃。

實施例 H8：得自 N-(2-氯-2-丙烯基)二硫代胺基甲酸鈉（化合物 V，M = 鈉）之化合物 IV

二硫化碳 3.81 於 0℃ 下被加入攪拌之 2-氯烯丙基胺 4.58 克於 2 N 氫氧化鈉 25 毫升之溶液中。於少量水中之碘

五、發明說明 (4/0)

6.35克與碘化鉀 4.32克溶液被加至得自本實施例第一句所述之 N-(2-氯-2-丙烯基)二硫代胺基甲酸鈉溶液。此油狀粗產物被分離出且以矽膠充填與以醋酸乙酯/己烷 (1:10至 1:1)沖提之色層分析純化，得到化合物 VI。

實施例 H9：得自 2-氫硫基-5-甲基噻唑之 2-氯-5-甲基

噻唑 (化合物 VI)

2-氫硫基-5-甲基噻唑 1.35克以部份方式於 0℃下被加入攪拌之磺醯氯 5.8克於二氯甲烷 9毫升與水 720毫克之溶液中。此反應混合物然後於室溫下攪拌 1 小時且以氫氧化鈉溶液 (30%) 被調至 pH 為 2。有機相被分離出，以硫酸鈉乾燥且藉由蒸發濃縮，得到 1.99 克 2-氯-5-甲基噻唑具沸點 174℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

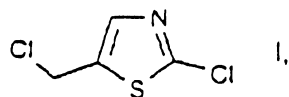
裝

訂

線

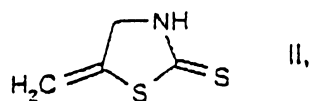
六、申請專利範圍

1. 一種製備具下式化合物之方法



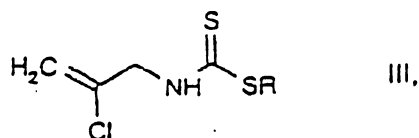
其包含在溶劑的存在或不存在下，

a) 使具下式之習知化合物在



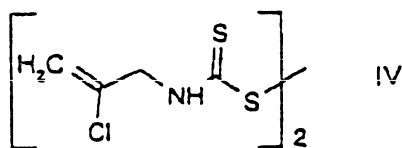
於游離形式或於鹽形式，與氯化劑反應，或

b) 使具下式化合物



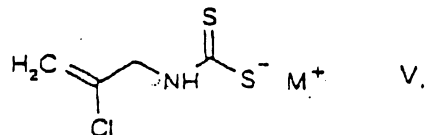
其為習知或可藉由本身習知方法製備，其中 R 為未取代之芳基或芳基 - C₁ - C₄ 烷基，與氯化劑反應，或

c) 使具下式化合物



與氯化劑反應，或

d) 使具下式化合物



其為習知或可藉由本身習知方法製備，其中 M⁺ 為鹼金屬離子，一當量鹼土金屬離子或非烷基化之銨離子或以一至