

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3777800号
(P3777800)

(45) 発行日 平成18年5月24日(2006.5.24)

(24) 登録日 平成18年3月10日(2006.3.10)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 275/04 (2006.01)

C O 7 D 275/04

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 5 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願平10-176752	(73) 特許権者	000191250
(22) 出願日	平成10年6月24日(1998.6.24)		新日本理化株式会社
(65) 公開番号	特開2000-7667(P2000-7667A)		京都府京都市伏見区葭島矢倉町13番地
(43) 公開日	平成12年1月11日(2000.1.11)	(72) 発明者	越山 智樹
審査請求日	平成14年3月28日(2002.3.28)		京都府京都市伏見区葭島矢倉町13番地
			新日本理化株式会社内
		(72) 発明者	北川 幸緒
			京都府京都市伏見区葭島矢倉町13番地
			新日本理化株式会社内
		(72) 発明者	上岡 千明
			京都府京都市伏見区葭島矢倉町13番地
			新日本理化株式会社内
		(72) 発明者	三木 茂男
			京都府京都市伏見区葭島矢倉町13番地
			新日本理化株式会社内

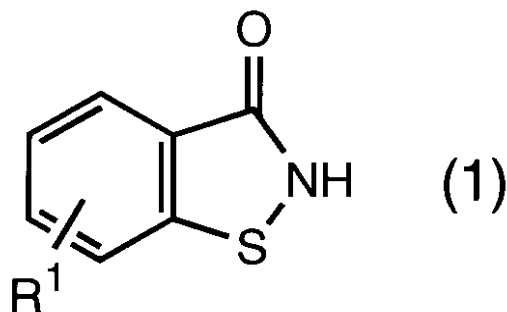
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-オン類の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

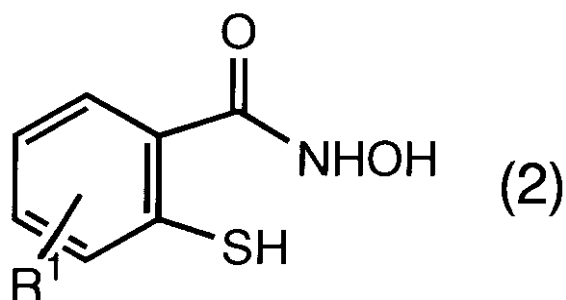
【請求項1】

一般式(1)



[式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～18のアルキル基、炭素数1～18のアルコキシ基又はニトロ基を表す。]

で表される1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-オン類を製造するに際し、一般式(2)



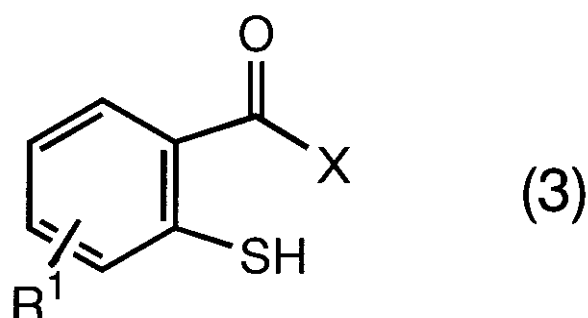
10

[式中、 R^1 は一般式 (1) における R^1 と同じである。]

で表されるヒドロキサム酸類を塩基性触媒存在下で閉環反応することを特徴とする、一般式 (1) で表される 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の製造方法。

【請求項 2】

一般式 (1) で表される 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類を製造するに際し、一般式 (3)



20

[式中、 R^1 は、一般式 (1) における R^1 と同一である。X はハロゲン原子、炭素数 1 ~ 18 のアルコキシ基、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 7 ~ 20 のアラルキルオキシ基又は基 - N (R^2) (R^3) を表す。 R^2 、 R^3 は同一又は異なって水素原子又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表す。]

30

で表される 2 - チオサリチル酸誘導体とヒドロキシルアミンと反応して得られる一般式 (2) で表されるヒドロキサム酸類を、閉環反応することを特徴とする請求項 1 に記載の 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の製造方法。

【請求項 3】

X が、炭素数 1 ~ 18 のアルコキシ基、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキルオキシ基又は炭素数 7 ~ 20 のアラルキルオキシ基である請求項 2 に記載の 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の製造方法。

【請求項 4】

塩基性触媒が、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムである請求項 1 ~ 3 のいずれかの請求項に記載の 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の製造方法。

40

【請求項 5】

R^1 が水素原子である請求項 1 ~ 4 のいずれかの請求項に記載の 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の新規な製造方法に関する。この 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類は、抗菌剤、抗カビ剤として有用な化合物である。

【0002】

50

【従来の技術】

従来、1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の製造方法としては、2 - (メチルチオ)ベンゾイルクロライドからアミド化等の工程を経る方法 (Bull. Chem. Soc. Jpn. 55巻, 1183-7頁、1982年)、チオサリチル酸から数工程を経て最後に強塩基、ハロゲン化剤等を用いて環化させる方法 [Org. Prep. Proced. int. 15巻(5), 315-19頁、1983年、Ger. Offen.(1986) 3500577号]、2 - (アルキルチオ)ベンズアミド類をハロゲン化剤を用いて環化させる方法 (特開平7-196638号、特開平7-330745号)、2 - (アルキルチオ)ベンズアルデヒド類とヒドロキシルアミンを反応させ、オキシム類を経てハロゲン化剤で環化する方法 (特開平8-73448号)、2 - (アルキルチオ)ベンズニトリル類をハロゲン化剤を用いて環化する方法 (特開平8-134051号)等が挙げられる。

10

【0003】

しかしこれらの製造方法では、反応工程数が多い、またはハロゲンやハロゲン化剤といった取り扱い上危険性が高い試薬を用いており、工業的に満足できる方法とは言い難い。

【0004】

【発明を解決しようとする課題】

本発明は、簡便に短工程で、工業的に有利で、取り扱い上危険性の高い物質を使用することなく、穏和な条件で容易に1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類を製造する方法を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

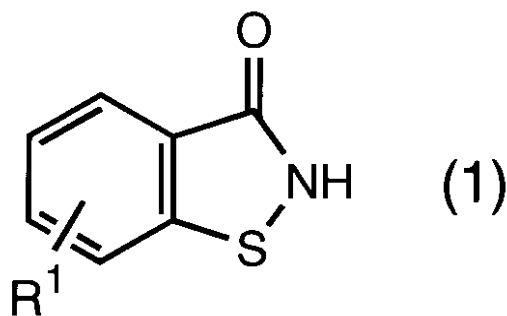
本発明者らは、鋭意検討の結果、一般式(3)で表される2 - チオサリチル酸誘導体とヒドロキシルアミンを塩基性触媒存在下で反応させることにより、脱離基であるXが脱離し、反応中間体である一般式(2)で表される2 - チオサリチルヒドロキサム酸が形成され(以下、「置換反応」という)、引き続き閉環反応で一般式(1)で表される1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類が得られる(以下、「閉環反応」という)ことを見出し、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

20

【0006】

即ち、本発明は、一般式(1)

【0007】



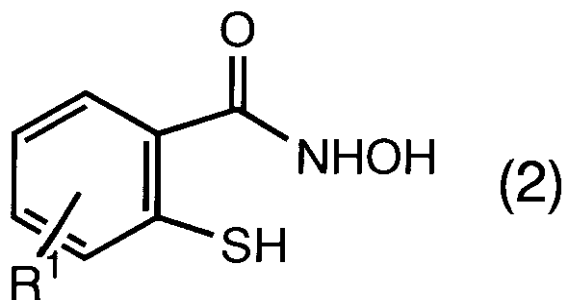
30

[式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～18のアルキル基、炭素数1～18のアルコキシ基又はニトロ基を表す。]

40

で表される1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類を製造するに際し、一般式(2)

【0008】



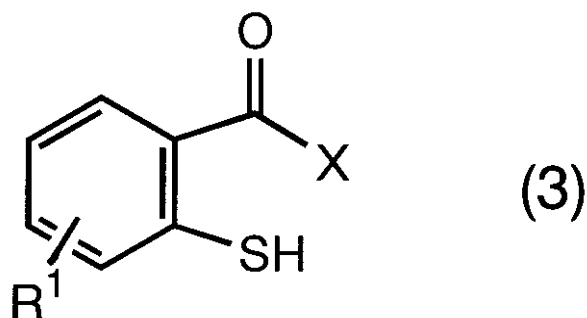
10

[式中、 R^1 は一般式 (1) における R^1 と同じである。]
 で表されるヒドロキサム酸類を塩基性触媒存在下で閉環反応することを特徴とする。

【 0 0 0 9 】

更に本発明は、一般式 (3)

【 0 0 1 0 】



20

[式中、 R^1 は、一般式 (1) における R^1 と同一である。X はハロゲン原子、炭素数 1 ~ 18 のアルコキシ基、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 7 ~ 20 のアラルキルオキシ基又は基 - N (R^2) (R^3) を表す。 R^2 、 R^3 は同一又は異なって水素原子又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表す。]

で表される 2 - チオサリチル酸誘導体とヒドロキシルアミンとを反応 (置換反応) して得られる一般式 (2) で表されるヒドロキサム酸類を、閉環反応することにより 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類を製造する方法をも提供する。

30

【 0 0 1 1 】

【 発明の実施の形態 】

本発明に係る一般式 (1) で表される 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の R^1 としては、水素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、sec-ブチル基、n-ヘキシル基、n-オクチル基等のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等のアルコキシ基、ニトロ基等が例示される。置換位置は特に限定されない。

【 0 0 1 2 】

40

一般式 (1) で表される 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の具体的な化合物としては、1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、4 - メチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、5 - メチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、6 - メチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、7 - メチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、4 - エチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、5 - エチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、6 - エチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、7 - エチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、4 - プロピル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、5 - プロピル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、6 - プロピル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、7 - プロピル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、4 - ブチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール

50

- 3 - オン、5 - ブチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、6 - ブチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、7 - ブチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、4 - メトキシ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、5 - メトキシ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、6 - メトキシ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、7 - メトキシ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、4 - ニトロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、5 - ニトロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、6 - ニトロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、7 - ニトロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、4 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、6 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、7 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン等が例示され、より好ましい化合物としては、1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、7 - メチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、5 - ブチル - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、6 - メトキシ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、7 - ニトロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン、6 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン等が挙げられる。

10

【0013】

本発明の一般式(2)で表されるヒドロキサム酸類の R^1 は一般式(1)の R^1 と同一である。

【0014】

具体的なヒドロキサム酸類としては、2 - チオベンゾヒドロキサム酸、3 - メチル - 2 - チオベンゾヒドロキサム酸、5 - ブチル - 2 - チオベンゾヒドロキサム酸、4 - メトキシ - 2 - チオベンゾヒドロキサム酸、3 - ニトロ - 2 - チオベンゾヒドロキサム酸、4 - クロロ - 2 - チオベンゾヒドロキサム酸等が例示される。

20

【0015】

閉環反応に使用する塩基性触媒としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、金属ナトリウム、金属カリウム、アンモニア等が例示され、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが挙げられる。

【0016】

塩基性触媒の量としては、2 - チオベンゾヒドロキサム酸類に対して1 ~ 10倍当量、好ましくは1.1 ~ 5倍当量である。

30

【0017】

閉環反応に用いる反応溶媒としては、塩基性条件で安定な溶媒であれば特に限定されるものではなく、具体的には、分子内にエーテル結合を有していてもよい又は芳香族置換基を有していてもよい炭素数1 ~ 8のアルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、n-ヘプタノール、イソアミルアルコール、n-ヘキサノール、2 - エチルブタノール、オクタノール、ベンジルアルコール、2 - メトキシエタノール、2 - エトキシエタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール等のジオール類、水、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化水素類、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。単独または2種以上の混合溶媒として用いてもよい。特に好ましいのは、水、メタノール、エタノール等の極性溶媒である。

40

【0018】

反応溶媒の使用量としては、2 - チオベンゾヒドロキサム酸類に対して1 ~ 100倍重量、好ましくは1 ~ 30倍重量である。

【0019】

閉環反応の反応温度としては、-20 ~ 150、好ましくは0 ~ 100である。

【0020】

50

閉環反応の反応時間としては、反応条件により異なるが、通常 1 ~ 40 時間である。

【0021】

反応は、空気中または窒素、アルゴン等の不活性気体中で行うが、不活性気体中で行うのが好ましい。

【0022】

反応終了後、反応液を液-液抽出、晶析等の従来公知の方法により後処理を行うことにより 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の塩基性触媒塩を得ることが可能である。

【0023】

一方、本発明の一般式(2)で表されるヒドロキサム酸類は、通常、一般式(3)で表される 2 - チオサリチル酸誘導体とヒドロキシルアミンとの反応(置換反応)により得られるものである。

10

【0024】

本発明に係る一般式(3)で表される 2 - チオサリチル酸誘導体中の X は、ヒドロキシルアミンとの反応により容易に脱離する基であり、2 - チオサリチル酸誘導体として、2 - チオサリチル酸ハロゲン化物、2 - チオサリチル酸エステル、2 - チオサリチル酸アルキルアミド、2 - チオサリチル酸無水物、2 - チオサリチル酸混酸無水物等が例示され、相当する X として具体的にはハロゲン原子、炭素数 1 ~ 18 のアルコキシ基、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 7 ~ 20 のアラルキルオキシ基、基 - N(R²)(R³) [R²、R³ は同一又は異なって水素原子又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表す。]、基 R⁴COO - (R⁴ は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基) が例示される。

20

【0025】

より具体的な X としては、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソアミルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、2 - エチルヘキシルオキシ基、n-オクチルオキシ基等のアルコキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等のシクロアルキルオキシ基、ベンジルオキシ基、1 - フェニルエチルオキシ基、2 - フェニルオキシ基、1 - フェニルプロポキシ基、2 - フェニルプロポキシ基、3 - フェニルベンジルオキシ基、エチルベンジルオキシ基等のアラルキルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ等のモノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等のジアルキルアミノ基等が挙げられる。

30

【0026】

上記 X の中でも特に、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 18 のアルコキシ基、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 7 ~ 20 のアラルキルオキシ基又は基 - NR²R³ が好ましく、より好ましくは炭素数 1 ~ 18 のアルコキシ基、炭素数 5 ~ 7 のシクロアルキルオキシ基又は炭素数 7 ~ 20 のアラルキルオキシ基である。

【0027】

一般式(3)で表される好ましい具体的な 2 - チオサリチル酸誘導体としては、2 - チオサリチル酸メチル、2 - チオサリチル酸エチル、2 - チオサリチル酸n-プロピル、2 - チオサリチル酸イソプロピル、2 - チオサリチル酸n-ブチル、2 - チオサリチル酸イソブチル、2 - チオサリチル酸sec-ブチル、2 - チオサリチル酸t-ブチル、2 - チオサリチル酸n-ペンチル、2 - チオサリチル酸イソアミル、2 - チオサリチル酸n-ヘキシル、2 - チオサリチル酸 2 - エチルヘキシル、2 - チオサリチル酸n-オクチル、2 - チオサリチル酸シクロヘキシル、2 - チオサリチル酸ベンジル、2 - チオサリチル酸クロリド、2 - チオサリチル酸プロミド、2 - チオサリチル酸アミド、3 - メチル - 2 - チオサリチル酸メチル、5 - ブチル - 2 - チオサリチル酸メチル、4 - メトキシ - 2 - チオサリチル酸メチル、3 - ニトロ - 2 - チオサリチル酸メチル、4 - クロロ - 2 - チオサリチル酸メチルがあげられる。

40

【0028】

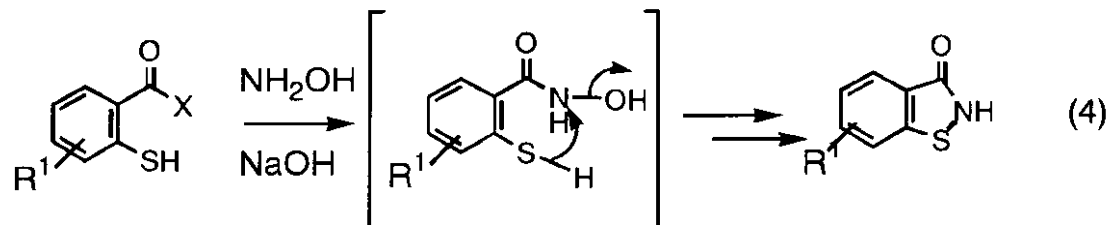
50

これら一般式(3)で表される2-チオサリチル酸誘導体はいかなる方法によっても得られるが、2-チオサリチル酸を常法で酸ハロゲン化物化、アミド化、エステル化することにより容易に得られる(Bull.Chem.Soc.Jpn., 55, 1183-7, (1982)、J.Org.Chem., 40, 2029-31, (1975))。

【0029】

一般式(3)で表される2-チオサリチル酸誘導体を原料として用いてヒドロキシルアミンとの反応(置換反応)により一般式(2)で表されるヒドロキサム酸類を得、更に閉環反応により一般式(1)で表される1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-オン類を製造する方法は、下式の工程(4)

【0030】



により表される。

【0031】

一例を挙げて説明すれば、2-チオサリチル酸メチルエステルとヒドロキシルアミンとの置換反応により脱離基X(X=OCH₃)が脱離して中間生成体である2-チオベンゾヒドロキサム酸を形成する。このヒドロキサム酸はアルカリ存在下で容易に閉環反応により1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-オンを形成する。

【0032】

従って、置換反応により得られる一般式(2)で表されるヒドロキサム酸類は単離することも可能であり、又、単離せずそのまま閉環反応を行い、一般式(1)で表される1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-オン類へと導くことも可能である。一般式(2)で表されるヒドロキサム酸は、容易に閉環反応により目的物になりやすいことを考慮すると、ヒドロキサム酸を単離することなく閉環反応により1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-オン類を得る方法(以下、「置換・閉環反応」という)が好ましい。

【0033】

以下、ヒドロキシルアミンと一般式(3)で表される2-チオサリチル酸誘導体とを反応させヒドロキサム酸を得る方法(置換反応)、及び置換反応で得られるヒドロキサム酸を単離することなく引き続き閉環反応により1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-オン類を得る方法(置換・閉環反応)につき説明する。

【0034】

置換反応又は置換・閉環反応に用いるヒドロキシルアミンとしては、通常、塩酸塩、硫酸等の各種塩として市販されているものを塩基性触媒を用いて脱塩して使用する。脱塩は、反応系内で行ってもよく、又、あらかじめ脱塩したヒドロキシルアミンを反応系内に加えても差し支えない。ヒドロキシルアミンの安定性及び反応の容易さを考慮すると、反応系内でヒドロキシルアミン塩を脱塩し引き続き2-チオサリチル酸誘導体と反応を行うことが好ましい。

【0035】

ヒドロキシルアミン塩を脱塩し遊離型のヒドロキシルアミンとする(以下、「脱塩反応」という)場合の塩基性触媒としては、閉環反応で用いる塩基性触媒と同一のものをを用いることが可能である。

【0036】

ヒドロキシルアミンの量としては、2-チオサリチル酸誘導体に対して1~10倍モル、好ましくは1~5倍モルである。

【 0 0 3 7 】

置換反応で用いる反応溶媒としては、閉環反応で用いる溶媒と同一のものをを用いることが可能である。

【 0 0 3 8 】

置換反応で用いる反応溶媒の使用量としては、2 - チオサリチル酸誘導体に対して1 ~ 100倍重量、好ましくは1 ~ 30倍重量である。

【 0 0 3 9 】

置換反応の反応温度としては、- 20 ~ 150、好ましくは0 ~ 100である。

【 0 0 4 0 】

置換反応の反応時間としては、反応条件により異なるが、通常1 ~ 40時間である。

10

【 0 0 4 1 】

反応は、空气中または窒素、アルゴン等の不活性気体中で行うが、不活性気体中で行うのが好ましい。

【 0 0 4 2 】

反応終了後、反応液を液-液抽出、晶析等の従来公知の方法により後処理を行うことにより2 - チオベンゾヒドロキサム酸類を得ることが可能である。

【 0 0 4 3 】

上記の方法で得られた一般式(2)で表されるヒドロキサム酸類は、前述の閉環反応を行うことにより一般式(1)の1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オンとすることが可能である。

20

【 0 0 4 4 】

一方、2 - チオベンゾヒドロキサム酸類を単離せずに行う置換・閉環反応で用いる塩基の量としては、用いるヒドロキシルアミン塩によっても異なるが、脱塩が必要な場合で、ヒドロキシルアミンの脱塩および生成する1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の塩形成に使用されることを考慮して、2 - チオサリチル酸誘導体に対して2 ~ 10倍当量、好ましくは2 ~ 5倍当量である。

【 0 0 4 5 】

置換・閉環反応で用いる反応溶媒としては、閉環反応で用いる溶媒と同一のものをを用いることが可能である。

【 0 0 4 6 】

30

置換・閉環反応で用いる反応溶媒の使用量としては、2 - チオサリチル酸誘導体に対して1 ~ 100倍重量、好ましくは1 ~ 30倍重量である。

【 0 0 4 7 】

置換・閉環反応の反応温度としては、- 20 ~ 150、好ましくは0 ~ 100である。

【 0 0 4 8 】

置換・閉環反応の反応時間としては、反応条件により異なるが、通常1 ~ 40時間である。

【 0 0 4 9 】

反応は、空气中または窒素、アルゴン等の不活性気体中で行うが、不活性気体中で行うのが好ましい。

40

【 0 0 5 0 】

反応終了後、反応液を液-液抽出、晶析等の従来公知の方法により後処理を行うことにより1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類の塩基性触媒塩を得る。

【 0 0 5 1 】

閉環反応又は置換・閉環反応で得られた1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類は塩基性触媒塩として存在するため(例えば1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オンナトリウム塩、1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オンカリウム塩)、希塩酸等の酸を用いて脱塩することにより目的物を得ることができる。

【 0 0 5 2 】

50

このようにして得られる 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オン類は未精製の状態で用いることが可能であり、又、更に液-液抽出、溶剤洗浄、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の精製方法により精製して用いることも可能である。

【0053】

【実施例】

以下に実施例により本発明を具体的に説明する。

尚、実施例における 2 - チオベンゾヒドロキサム酸及び 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オンの分析は ODS カラムを用いた HPLC [溶出液: 10 ミリモル KH_2PO_4 溶液 ($\text{PH} = 3.0$) / $\text{THF} = 1 / 1$ (vol/vol)] により内部標準法にて行った。

【0054】

カラム: 東ソー ODS - 80 Ts (4.6 mm ϕ $\times$ 15 cm)

流速: 0.6 ml/min

温度: 40

検出: UV 236 nm

【0055】

実施例 1

2 - チオベンゾヒドロキサム酸の合成 (置換反応)

窒素雰囲気下 100 ml 二口フラスコに、メタノール 20 ml、水酸化ナトリウム 1.26 g (0.03 モル)、塩酸ヒドロキシルアミン 1.04 g (0.015 モル) を加えた。次いで、室温まで冷却し、2 - チオサリチル酸メチル 1.68 g (0.01 モル) を加え、そのまま 2 時間攪拌した。その後、メタノールを留去し得られた固体を水洗して無機塩を除去した。残った固体を水 - エタノール混合溶媒で再結晶することにより 2 - チオベンゾヒドロキサム酸ナトリウムを得、次いでこの塩を氷冷下希塩酸で中和し 2 - チオベンゾヒドロキサム酸 1.27 g (75% 収率) を得た。

【0056】

IR: 2500 ~ 3500 cm^{-1} (OH、NH)、1640 ($\text{C}=\text{O}$)

HPLC での分析: 保持時間 3.4 分

【0057】

1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オンの合成 (閉環反応)

上記方法で得られた 2 - チオベンゾヒドロキサム酸 1.27 g (8.4 ミリモル) をメタノール 100 ml に溶かし、水酸化ナトリウム 0.84 g (0.02 モル) を加え窒素雰囲気下室温で 24 時間攪拌した。反応液を希塩酸を用いて中和し、HPLC で分析を行ったところ 1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オンの反応率は 96.2% であった (HPLC での保持時間 4.1 分)。

【0058】

実施例 2 (置換・閉環反応)

窒素雰囲気下 100 ml 二口フラスコに、メタノール 20 ml、水酸化ナトリウム 1.26 g (0.03 モル)、塩酸ヒドロキシルアミン 1.04 g (0.015 モル) を加え、攪拌した。室温まで冷却し、2 - チオサリチル酸エチル 1.82 g (0.01 モル) を加え、攪拌を行った。反応開始 2 時間後に一部の反応液を採取し希塩酸で中和後 HPLC で分析したところ保持時間 3.4 分に 2 - チオベンゾヒドロキサム酸のピークを認めた。更に反応を継続し計 24 時間反応後に、反応液を希塩酸で中和し、HPLC にて分析を行ったところ、1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - オンの反応率は 92.5% であった。

【0059】

実施例 3 ~ 17 (置換・閉環反応)

2 - チオサリチル酸エチルを表 1 に示す化合物 (0.01 モル) に変える以外は実施例 2 と同様にして反応を行った。その結果を表 1 に示す。

【0060】

10

20

30

40

第 1 表

実施例	原 料	反応率(%)
3	2-チオサリチル酸n-プロピル	93.0
4	2-チオサリチル酸イソプロピル	94.7
5	2-チオサリチル酸n-ブチル	93.3
6	2-チオサリチル酸イソブチル	95.1
7	2-チオサリチル酸sec-ブチル	95.3
8	2-チオサリチル酸n-ペンチル	94.9
9	2-チオサリチル酸イソアミル	96.2
10	2-チオサリチル酸n-ヘキシル	95.0
11	2-チオサリチル酸2-エチルヘキシル	96.5
12	2-チオサリチル酸n-オクチル	96.9
13	2-チオサリチル酸シクロヘキシル	95.1
14	2-チオサリチル酸ベンジル	95.2
15	2-チオサリチル酸クロリド	95.5
16	2-チオサリチル酸ブロミド	95.8
17	2-チオサリチル酸アミド	94.7

【 0 0 6 1 】

実施例 18 ~ 21 (置換・閉環反応)

メタノールを表 2 に示す溶媒に変えた以外は実施例 2 と同様にして反応を行った。その結果を表 2 に示す。

【 0 0 6 2 】

第 2 表

実施例	溶 媒	反応率(%)
18	水	87.5
19	エタノール	83.1
20	n-プロパノール	80.3
21	イソプロパノール	81.0

【 0 0 6 3 】

実施例 22 ~ 26 (置換・閉環反応)

2 - チオサリチル酸エチルを表 3 に示す化合物 (0.01 モル) に変えた以外は実施例 2 と同様にして反応を行った。その結果を表 3 に示す。

【 0 0 6 4 】

第 3 表

実施例	原 料	中 間 体	生 成 物	反 応 率 (%)
2 2	3-メチル-2-チオサリチル酸メチル	3-メチル-2-チオヘンソ ¹ ヒト ² ロキサム酸	7-メチル-1,2-ヘンソ ¹ イソチアゾ ² -ル-3-オン	93.0
2 3	5-フ ³ チル-2-チオサリチル酸メチル	5-フ ³ チル-2-チオヘンソ ¹ ヒト ² ロキサム酸	5-フ ³ チル-1,2-ヘンソ ¹ イソチアゾ ² -ル-3-オン	93.4
2 4	4-メトキシ-2-チオサリチル酸メチル	4-メトキシ-2-チオヘンソ ¹ ヒト ² ロキサム酸	6-メトキシ-1,2-ヘンソ ¹ イソチアゾ ² -ル-3-オン	92.1
2 5	3-ニトロ-2-チオサリチル酸メチル	3-ニトロ-2-チオヘンソ ¹ ヒト ² ロキサム酸	7-ニトロ-1,2-ヘンソ ¹ イソチアゾ ² -ル-3-オン	93.7
2 6	4-クロロ-2-チオサリチル酸メチル	4-クロロ-2-チオヘンソ ¹ ヒト ² ロキサム酸	6-クロロ-1,2-ヘンソ ¹ イソチアゾ ² -ル-3-オン	91.8

実施例 27 (置換・閉環反応)

水酸化ナトリウムを水酸化カリウム2.64g(0.04モル)に変えた以外は実施例2と同様にして反応を行った。その結果反応率は91.8%であった。

【0066】**【発明の効果】**

本発明により、抗菌剤、抗かび剤として有用な、1,2-ベンゾイソチアゾール-3-オン類が従来より短い工程で、且つ危険性の高い物質を用いることなく、穏和な条件で容易に製造することができる。

フロントページの続き

審査官 澁野 留香

(56)参考文献 特開平 8 - 7 3 4 4 8 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D275/04

C07B 61/00

CA(STN)

CASREACT(STN)

REGISTRY(STN)