

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：47/06047

※申請日期：97.2.21

※IPC 分類：

C07D 213/32 (2006.01,
C07D 213/34 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

取代硫亞胺的製備方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF CERTAIN
SUBSTITUTED SULFILIMINES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

陶氏農業科學公司

DOW AGROSCIENCES LLC

代表人：(中文/英文) 柏魯奇 安德莉亞 T. / BORUCKI, ANDREA T.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國印第安那州 46268-1054 印地安波立司哉恩斯麥爾路 9330 號

9330 ZIONSVILLE ROAD, INDIANAPOLIS IN 46268-1054 USA

國 籍：(中文/英文) 美國/ US

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 波德霍瑞茲 大衛 E. / PODHOREZ, DAVID E.

2. 小洛斯 羅奈爾得 / ROSS, JR., RONALD

3. 麥可柯奈爾 詹姆斯 R. / MCCONNELL, JAMES R.

國 籍：(中文/英文) 1-3. 美國/ US

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007/2/26；60/903,471

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

氰基取代硫亞胺是使相應的硫醚與氰胺及次氯酸鹽反應而有效地並以高產量產生。

六、英文發明摘要：

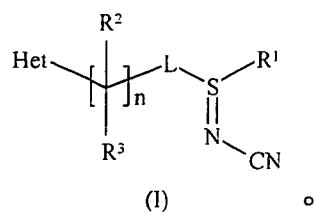
Cyano-substituted sulfilimines are produced efficiently and in high yield from the corresponding sulfides by reaction with cyanamide and hypochlorite.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

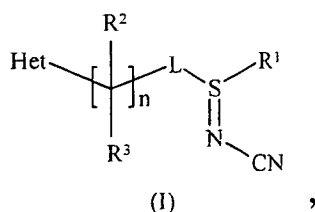
本發明是有關於一種某些取代硫亞胺之製備方法。

【先前技術】

取代硫亞胺(substituted sulfilimines)為製備某些新穎殺蟲磺醯亞胺(insecticidal sulfoximines)之有用中間物；參見，例如美國專利公開案 2005/0228027，其中氰基取代硫亞胺是使相應硫醚與氰胺在二乙酸碘苯(iodobenzene diacetate)存在下反應來製備。由於二乙酸碘苯有成本上以及廢物處置的問題存在，因此若能夠在不使用二乙酸碘苯下使相應硫醚有效地並以高產量生產硫亞胺將有許多優點。

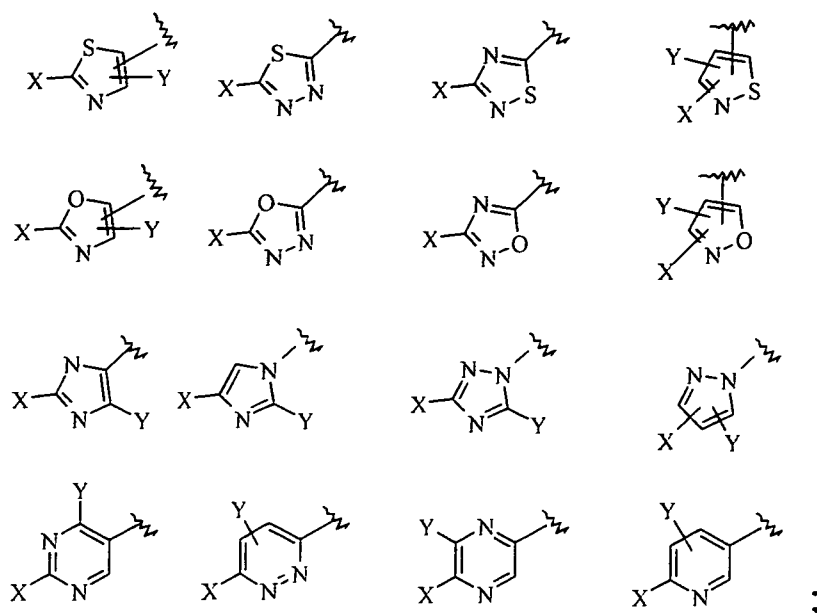
【發明內容】

在本發明中，使用次氯酸鹽置換二乙酸碘苯經。次氯酸鹽不但成本較低，且解決了二乙酸碘苯的廢物處置問題。因此，本發明是一種特定取代硫亞胺之製備方法，所述取代硫亞胺具有(I)之通式結構：



其中：

Het 表示：



X 表示鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_2 - C_4 鹵烯基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 CN 、 NO_2 、 m 為 0 至 2 之整數的 SO_mR^6 、 $COOR^4$ 或 $CONR^4R^5$ ；

Y 表示氫、鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_2 - C_4 鹵烯基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 CN 、 NO_2 、 m 為 0 至 2 之整數的 SO_mR^1 、 $COOR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、芳基或雜芳基；

n 為 0 至 3 之整數；

L 表示單鍵、 $-CH(CH_2)_p-$ ，其中 R^1 、S 以及 L 構成 4 員、5 員或 6 員環且 p 為 1-3 之整數、 $-CH(CH_2OCH_2)-$ ，其中 R^1 、S 以及 L 構成六員環、或 $-CH-$ ，其中 L、 R^2 以及與其所連接之共用碳構成具有至多 1 個雜原子而不超過 1 個雜原子之 4 員、5 員 6 員環；

R^1 表示 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_3 - C_6

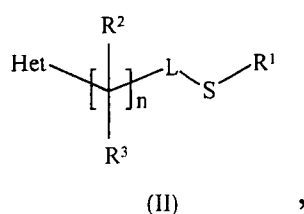
炔基、C₃-C₆ 鹵烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、或-CH₂-，此時 R¹、S 以及 L 構成 4 員、5 員或 6 員環；

R² 及 R³ 獨立地表示氫、鹵素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₂-C₄ 鹵烯基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、CN、m 為 0 至 2 之整數的 SO_mR⁶、COOR⁴、CONR⁴R⁵、芳基烷基、雜芳基烷基，或 R² 及 R³ 以及與其所連接之共用碳形成 3-6 員環；

R⁴ 及 R⁵ 獨立地表示氫、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₃-C₆ 烯基、C₃-C₆ 炔基、C₃-C₆ 鹵烯基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜芳基烷基；且

R⁶ 表示 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₃-C₆ 烯基、C₃-C₆ 炔基、C₃-C₆ 鹵烯基、芳基烷基或雜芳基烷基；

所述方法包含在約-40°C 至約 30°C 之溫度下在對反應條件基本上為惰性之合適有機溶劑中使式 (II) 硫醚與氰胺及次氯酸鹽溶液接觸，



其中：

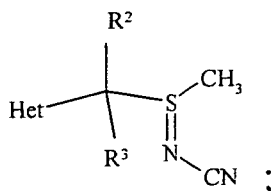
R¹、R²、R³、L、Het 以及 n 如先前所定義。

所述方法適於製備下列類別之硫亞胺：

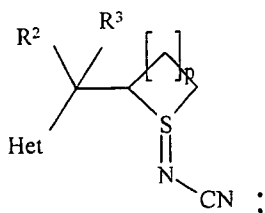
(1) 式 (I) 化合物，其中 Het 為(6-取代)吡啶-3-基

((6-substituted)pyridin-3-yl)且其中 X 為鹵素或 C₁-C₂ 鹵烷基且 Y 為氫；

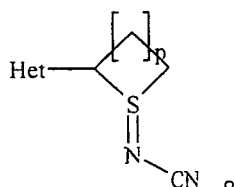
(2) 式 (I) 化合物，其中 R² 及 R³ 如先前所定義，R¹ 為甲基，n 為 1 且 L 為單鍵，所述化合物具有以下結構：



(3) 式 (I) 化合物，其中 n 為 1，R¹、S 以及 L 構成標準 4 員、5 員或 6 員環，使得 L 為 -CH(CH₂)_p-，且 p 為 1 至 3 之整數，且 R¹ 為 -CH₂-，所述化合物具有以下結構：



(4) 式 (I) 化合物，其中 n 為 0，R¹、S 以及 L 構成標準 4 員、5 員或 6 員環，使得 L 為 -CH(CH₂)_p-且 p 為 1-3 之整數，且 R¹ 為 -CH₂-，所述化合物具有以下結構：



【實施方式】

於下文中，除非特別說明，否則所有溫度以攝氏度為單位且所有百分率為重量百分率(wt%)。

如本文所用之術語“烷基(alkyl)”、“烯基(alkenyl)”以及“炔基(alkynyl)”以及諸如“烷氧基(alkoxy)”、“醯基(acyl)”、“烷硫基(alkylthio)”、“芳基烷基(arylalkyl)”、“雜芳基烷基(heteroarylalkyl)”以及“烷基磺醯基(alkylsulfonyl)”之類術語包括直鏈、支鏈以及環狀部分。因此，典型烷基為甲基、乙基、1-甲基乙基、丙基、1,1-二甲基乙基以及環丙基。除非另有特別說明，否則各者可未經取代或經一或多個選自(但不限於)鹵素、羥基、烷氧基、烷硫基、 C_1 - C_6 醯基、甲醯基、氰基、芳氧基或芳基之取代基取代，其中取代基必須具有空間相容性且滿足化學鍵結(chemical bonding)及應變能(strain energy)。術語“鹵烷基”及“鹵烯基”包括經一個至最大可能數目之鹵素原子取代之烷基及烯基，鹵素之所有組合包括在內。術語“鹵素”或“鹵基”包括氟、氯、溴以及碘，其中氟為較佳。術語“烯基”及“炔基”意欲包括一或多個不飽和鍵。

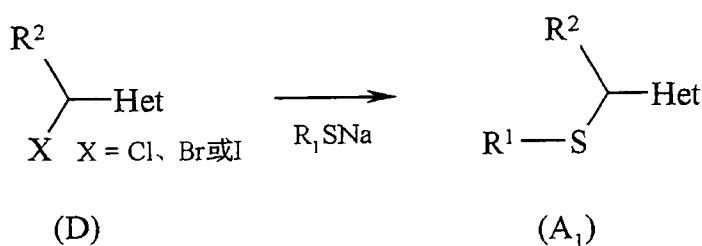
術語“芳基(aryl)”是指苯基、二氫茚基(indanyl)或萘基。術語“雜芳基(heteroaryl)”是指包含一或多個雜原子(亦即，N、O或S)之5員或6員芳環；此等雜芳環可與其他芳族系統稠合。芳基或雜芳基取代基可未經取代或經一或多個選自下列基團之取代基取代：鹵素、羥基、

硝基、氰基、芳氧基、甲醯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵化 C_1 - C_6 烷基、鹵化 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 醯基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、芳基、 C_1 - C_6 $OC(O)$ 烷基、 C_1 - C_6 $NHC(O)$ 烷基、 $C(O)OH$ 、 C_1 - C_6 $C(O)O$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 C_1 - C_6 $C(O)NH$ 烷基或 C_1 - C_6 $C(O)N(\text{烷基})_2$ ，取代基必須具有空間相容性且滿足化學鍵結及應變能。

式 II 之硫醚起始物質或其製備方法已揭露於美國專利公開案 2005/0228027 中。硫醚 (II) 可由流程 A、B、C、D、E、F 以及 G 中所說明的方式製備。

在流程 A 中，L 為單鍵、n 為 1、 $R^3 = H$ 且 R^1 、 R^2 以及 Het 如先前所定義之式 (A₁) 硫醚可自式 (D) 鹵化物經由烷基硫醇 (alkyl thiol) 的鈉鹽親核取代來製備。

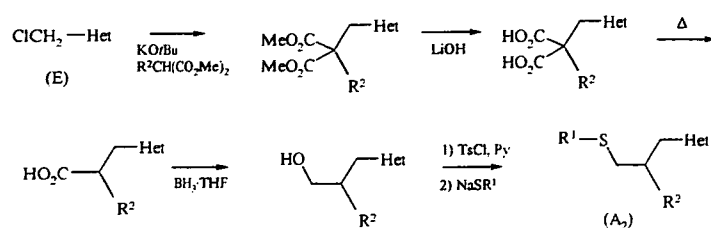
流程 A



在流程 B 中，L 為單鍵、n 為 3、 $R^3 = H$ 且 R^1 、 R^2 以及 Het 如先前所定義之式 (A₂) 硫醚可自式 (E) 氯化物由以下步驟來製備：在諸如第三丁醇鉀之鹼存在下，式 (E) 氯化物與 2-單取代丙二酸甲酯反應，以得到 2,2-二取代丙二酸酯，接著在鹼性條件下水解成二酸，然後加熱使二酸

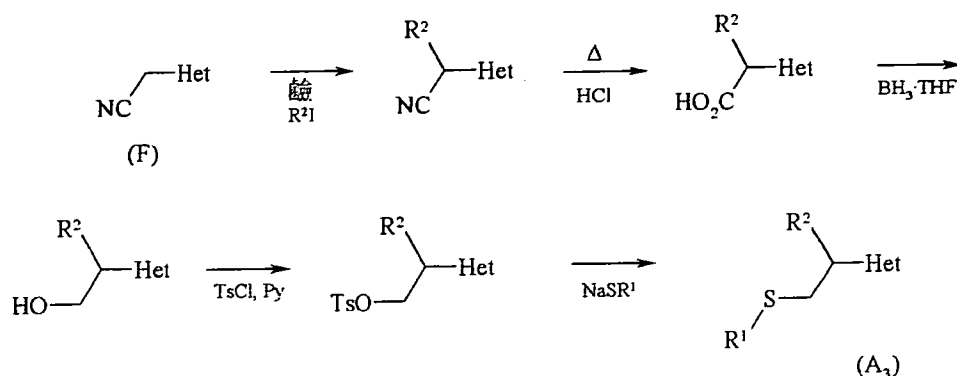
脫羧以形成一元酸，再使用硼烷-四氫呋喃錯合物使一元酸還原成醇，而後在鹼（如吡啶）存在下用甲苯磺醯氯使醇甲苯磺醯化，以得到甲苯磺酸鹽，且用所要硫醇之鈉鹽置換甲苯磺酸鹽。

流程 B



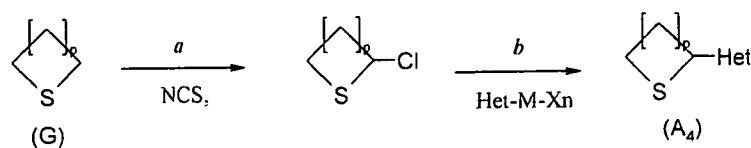
在流程 C 中，L 為單鍵、n 為 2、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 且 R^1 、 R^2 以及 Het 如先前所定義之式 (A₃) 硫醚可自式 (F) 腈由以下步驟來製備：以強鹼使腈去質子化，並用碘化烷基烷化，以得到 α -烷化腈，在強酸（如 HCl）存在下，使 α -烷化腈水解以得到酸，用硼烷-四氫呋喃錯合物使酸還原，以得到醇，在鹼（如吡啶）存在下，用甲苯磺醯氯使醇甲苯磺醯化，以得到甲苯磺酸鹽，且用所要硫醇之鈉鹽置換甲苯磺酸鹽。

流程 C



在流程 D 中， n 為 0、 R^1 為 $-\text{CH}_2-$ 、 L 為 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_p-$ （其中 p 為 2 或 3 且 R^1 、 S 以及 L 構成 5 員或 6 員環）且 Het 如先前所述之式（ A_4 ）硫醚可自四氫噻吩（tetrahydrothiophene）（ $p = 2$ ）或硫化環戊烷（pentamethylene sulfide）（ $p = 3$ ）（ G ）來製備。用存於苯中之 N -氯代丁二醯亞胺（ N -chlorosuccinimide）使環狀硫醚起始物質氯化、接著用某些鋰化雜環或格林納試劑（Grignard reagent）烷化，則可得到令人滿意之產量的所要硫醚（ A_4 ）。

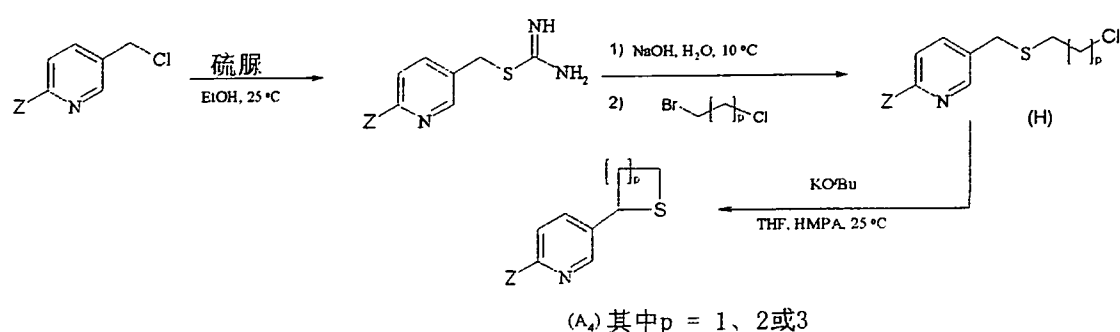
流程 D



另一種能夠更有效率地製備式（ A_4 ）環狀硫醚的方法如流程 E 所述，其中 Het 為 6-取代吡啶-3-基且 Z 為先前所

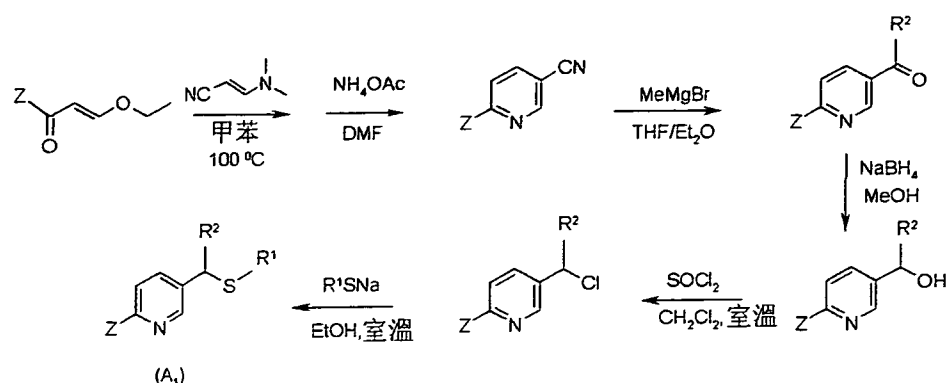
定義。因此，將硫脲添加至取代氯甲基吡啶中，接著在水解後以及於鹼水溶液條件下用適當溴氯代烷烴（bromo chloroalkane）（ $p = 1、2$ 或 3 ）烷化後，可得到硫醚（H）。隨後在鹼（如第三丁醇鉀）存在下以及在諸如 THF 之極性非質子性溶劑中，使（H）環化得到環狀硫醚（ A_4 ）。

流程 E



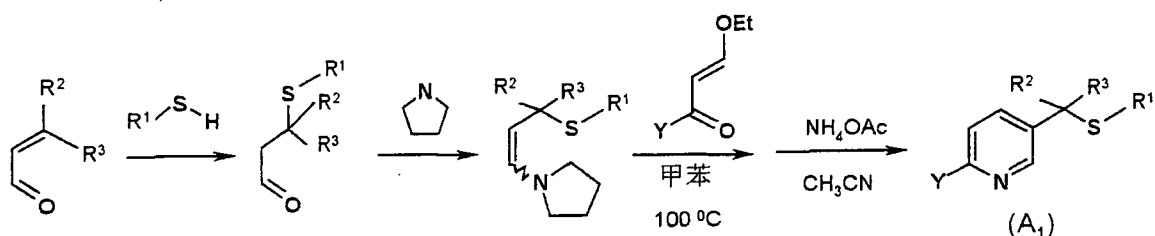
Het 為取代吡啶-3-基、Z 如先前所定義且 $R^1、R^2 = CH_3$ 之特定式（ A_1 ）硫醚可經由流程 F 中所說明之方法來製備。因此，使適當的烯酮（enone）與二甲基氨基丙烯腈偶合，且用存於 DMF 中之乙酸銨環化之，以得到 6-取代菸鹼腈。接著用甲基-溴化鎂處理、用硼氫化鈉還原、用亞硫酸氯氯化且經烷基硫醇的鈉鹽親核取代，以得到所要硫醚（ A_1 ）。

流程 F



流程 F 的另一種形式為流程 G，其中烯胺 (enamine) (由胺 (例如吡咯啉 (pyrrolidine)) 與麥可加合物 (Michael adduct) (某些經取代 α,β -不飽和醛的硫醚) 的加成所形成) 與經取代烯酮偶合，且用存於 CH_3CN 中之乙酸銨環化之，以得到 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 Z 如先前所定義之所要硫醚 (A_1)。

流程 G



可使用固體形式或水溶液形式的氰胺。水溶液形式的氰胺較佳為溶於水中而為 50wt% 的氰胺。須計算氰胺的化學計量，但通常簡單地以等同於約 0.9 至約 1.1 莫耳當量的硫醚來表示。

次氯酸鹽溶液即為次氯酸之金屬鹽的水溶液。金屬鹽可為 I 族鹼金屬鹽或 II 族鹼土金屬鹽。較佳之次氯酸鹽為

次氯酸鈉或次氯酸鈣。次氯酸鹽水溶液通常包含約 2%至約 12%次氯酸鹽、最佳約 5%至約 6%次氯酸鹽。通常最方便的方式是使用商業 Clorox™ 漂白劑，其於水中包含約 5 至約 6 重量%之次氯酸鈉。須計算次氯酸鹽的化學計量，但通常簡單地以等同於約 0.95 至約 1.2 莫耳當量的硫醚。

偏亞硫酸氫鹽（諸如偏亞硫酸氫鈉或偏亞硫酸氫鉀）可用於終止過量的次氯酸鹽。較佳鹽為鈉鹽。相對於次氯酸鹽的化學計量，偏亞硫酸氫鹽之當量數可處於約 1.0 至約 5.0 之範圍內。較佳為每當量剩餘的次氯酸鹽等同於約 2.0 至約 4.0 當量的偏亞硫酸氫鹽。

本發明之方法是在對反應中的強氧化條件基本上為惰性(不具反應性)的有機溶劑中進行。尤其合適之有機溶劑為脂族烴，如石油醚；對氧化反應具抗性之脂族醇，如第三丁醇；鹵化脂族烴及鹵化芳族烴，諸如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷以及二氯苯；以及脂族腈及芳族腈，諸如乙腈及苯甲腈。較佳為鹵化脂族烴及脂族腈。通常為了簡便的目的，會在包含（例如）鹵化脂族烴（諸如二氯甲烷）與水之混合物的兩相溶劑系統中進行氧化反應。有機溶劑較佳為有利於硫亞胺進行分層（partitioning），其中以乙腈尤其較佳。

反應溫度可處於約-40℃至約 30℃之範圍內。較佳範圍為約-10℃至約 10℃，其中最佳為約-5℃至約 0℃。

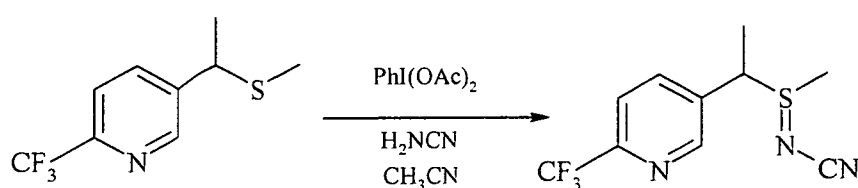
以便利性而言，反應以兩依序步驟進行。舉例而言，可將次氯酸鹽添加至氰胺於基本上惰性溶劑中之冷溶液

中，接著在稍後的第二步驟中添加硫醚。或者，可在基本上惰性溶劑中，將氰胺與硫醚混合於一起，且將次氯酸鹽直接添加至此冷混合物中。添加次氯酸鹽後，將反應混合物攪拌 15 分鐘至 2 小時，通常於 0°C 下攪拌 30 分鐘。如經由用澱粉-I₂ 紙測試確定有過量的氧化劑存在時，通常可添加少量偏亞硫酸氫鹽水溶液以破壞過量的氧化劑。此時，使水相與有機硫亞胺相分離。硫亞胺之有機溶液可直接進行氧化以形成殺蟲磺醯亞胺，或可由習知技術分離並純化硫亞胺。

以實例說明本發明。

實例

以二乙酸碘苯進行比較實例：製備(1-{6-[三氟甲基]吡啶-3-基}乙基)(甲基)-λ⁴-亞硫烷基氰胺
 ((1-{6-[trifluoromethyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)-λ⁴-sulfanylidene cyanamide)



將 221 公克 (1.0 莫耳) 之 3-[1-(甲硫基)乙基]-6-(三氟甲基)吡啶及 42 公克 (1.0 莫耳) 之氰胺於 1200 毫升乙腈中之混合物冷卻至低於 10°C。將 322 公克 (1.0 莫耳) 之二乙酸碘苯一次全部添加至此溶液中。將反應混合物在低於 10°C 下攪拌 10 分鐘且接著移除冰浴。反應混合物經 1.5

小時回溫至室溫，且接著再經 0.5 小時自 22°C 緩慢放熱至 30°C。使反應混合物回到室溫，且添加 800 毫升水。藉由添加約 20 毫升之偏亞硫酸氫鈉水溶液破壞過量的氧化劑。將 800 毫升己烷添加至混合物中，將混合物攪拌 5 分鐘且進行分離。將底部水層倒回燒瓶，先添加 400 毫升水，而後再添加 400 毫升己烷。將混合物攪拌 5 分鐘並分離。使水層再次回到圓底燒瓶，且用 400 毫升己烷進行第三次萃取。在真空下，濃縮水層直至獲得混濁的兩相混合物為止。用二氯甲烷萃取此混合物兩次（700 毫升、300 毫升），將有機物組合在一起且以 MgSO_4 乾燥隔夜。過濾後，LC 分析顯示二氯甲烷溶液（1560 公克）包含 28:64（面積）之比的兩種硫亞胺異構體。

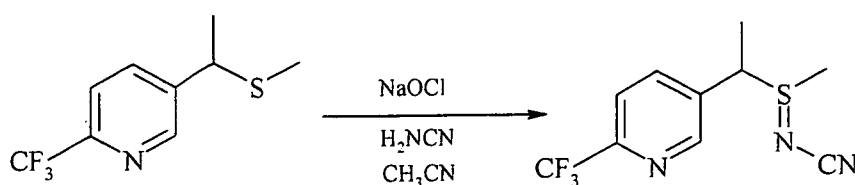
異構體 A：

將上文所述之一部分硫亞胺溶液（40 毫升）在真空中濃縮，且暴露於高真空以得到稠的、橘黃色/琥珀色的油。將此油溶解於 10 毫升 EtOAc 中，且添加 10 毫升己烷。將 1 毫升 EtOAc 添加至混濁混合物中，以恢復澄清溶液。用玻璃棒刮擦燒瓶，以誘導結晶的形成。將混合物於冰箱中冷卻 1 小時，過濾且暴露於高真空乾燥，以得到 1.2 公克白色粉末，熔點 115°C-117°C，>99%（面積）LC 之第一分離異構體； ^1H nmr (CDCl_3): δ 8.72 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 8.04 (dd, $J=2$ Hz, 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 4.41 (q, $J=7$ Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 1.90 (d, $J=7$ Hz, 3 H)。

異構體 B：

在真空中濃縮來自上文之濾液，以得到稠的琥珀色的油（由 LC 分析，15:67 面積比率之兩種異構體）。對此油進行急驟層析，在矽(silica)上、以 5% EtOH 之 CHCl₃ 溶液進行溶析。首先摒棄一些微量的有色物質。其後收集主要硫亞胺異構體（由 LC 分析，第二溶離異構體），將其在真空中濃縮且暴露於高真空乾燥，以得到 3.2 公克稠的琥珀色的油。將此油漿化且用 20 毫升 Et₂O 刮擦，接著在冰箱中冷卻，經過濾且暴露於高真空乾燥，以得到 2.48 公克白色粉末，熔點 78°C -80°C，>99%（面積）LC 之第二溶離異構體；¹H nmr (CDCl₃): δ 8.74 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=2 Hz, 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8 Hz, 1 H), 4.45 (q, J=7 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 1.92 (d, J=7 Hz, 3 H)。

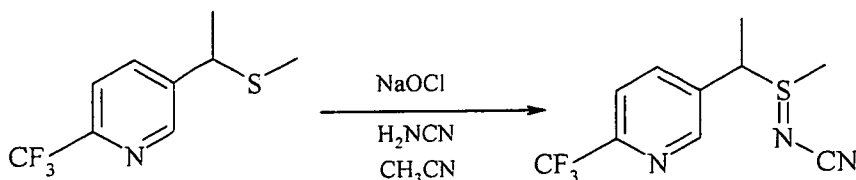
實例 1 製備(1-{6-[三氟甲基]吡啶-3-基}乙基)(甲基)-λ⁴-亞硫烷基氰胺



將 22.1 公克 (0.1 莫耳) 之 3-[1-(甲硫基)乙基]-6-(三氟甲基)吡啶及 5.04 公克 (0.12 莫耳) 之氰胺於 150 毫升乙腈中之溶液冷卻至 -5°C。將 150 公克 (0.115 莫耳，CloroxTM 5.7 重量%) 之 NaOCl 水溶液以 15 分鐘的時間逐滴添加至此溶液中。將反應混合物在 -5°C 下攪拌 45 分鐘，且接著溫至 5°C。將 5 毫升之 25% 偏亞硫酸氫鈉水溶液添

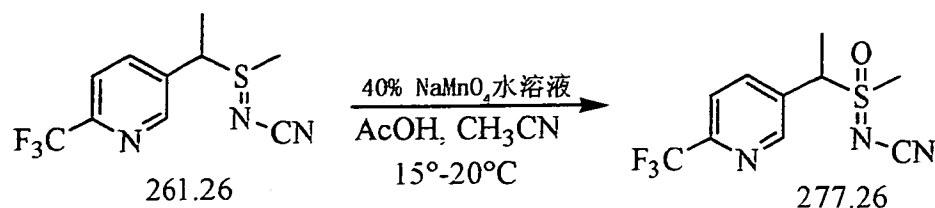
加至混合物中且使兩相混合物靜置。將 5.7 毫升(0.1 莫耳)之冰醋酸添加至有機相中，且將溶液在真空中濃縮成油。將此油溶解於 70 毫升 CH_2Cl_2 中且用 50 毫升水洗滌。再一次用 30 毫升 CH_2Cl_2 萃取水層。將有機物組合且經 MgSO_4 乾燥。過濾後，由 LC 分析二氯甲烷溶液且其包含 42:52 (面積) 之比之上述異構體 A 及 B。

實例 2 製備(1-{6-[三氟甲基]吡啶-3-基}乙基)(甲基)- λ^4 -亞硫烷基氰胺



將 110.6 公克 (0.475 莫耳，95%檢定) 之 3-[1-(甲硫基)乙基]-6-(三氟甲基)吡啶及 25.2 公克 (0.6 莫耳) 之氰胺於 600 毫升乙腈中之溶液冷卻至 -5°C 。在溫度保持低於 0°C 下，將 750 公克 (0.575 莫耳，CloroxTM 5.7 重量%) 之 NaOCl 水溶液經 45 分鐘逐滴添加至此溶液中。將反應混合物在 -1°C 下攪拌 30 分鐘。將存於 25 毫升水中之 9.5 公克 (0.05 莫耳) 的偏亞硫酸氫鈉添加至混合物中且使兩相混合物靜置。再使用 50 毫升的乙腈萃取水相兩次。將有機物組合且此乙腈/硫亞胺溶液直接用於以下氧化反應。LC 分析指示 40:54 (面積) 之比之兩種異構體。

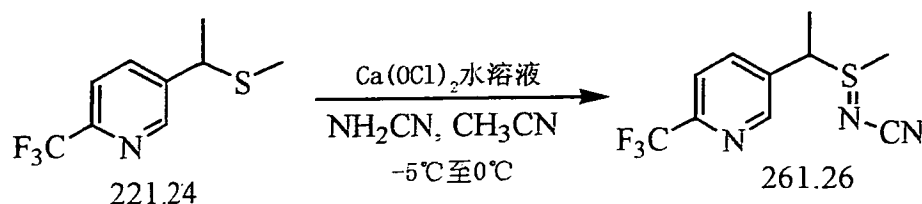
實例 3 製備[1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)乙基](甲基)-氧離子基- λ^4 -亞硫烷基氰胺



將 100 毫升乙腈、200 毫升水以及 160 公克 (0.45 莫耳) 之 40% NaMnO_4 (Aldrich) 水溶液之混合物冷卻至 15°C 。將 26 毫升 (0.45 莫耳) 之冰醋酸添加至包含硫亞胺 (約 0.475 莫耳, 來自實例 2) 的約 700 毫升的乙腈溶液中。在快速攪拌下, 在 50 分鐘的時間內將此硫亞胺溶液添加至高錳酸鹽混合物中。在此期間, 利用冰浴維持反應溫度接近 19°C 。使反應物反應 45 分鐘。將混合物冷卻至 12°C , 且在快速攪拌下, 經 15 分鐘添加 171 公克 (0.9 莫耳) 之偏亞硫酸氫鈉於 300 毫升水中之溶液。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 且接著過濾。用 50 毫升的乙腈沖洗奶白色固體。將兩相混合物轉移至 2 公升的分液漏斗, 且摒棄水層。將有機層在真空中濃縮成約 50 重量%產物。將此混合物倒入置於冰浴中的 300 毫升且快速攪拌的水上。將混合物攪拌冷卻 1 小時且過濾以得到 147.6 公克白色固體。將產物在通風櫥中經空氣乾燥, 以得到 116.5 公克產物, 且在真空烘箱中, 於 35°C 下, 進一步乾燥以得到 116.5 公克 (88 重量%) 之白色粉末。LC 分析指示 43:52 (面積) 比率之兩種異構體及 95% 面積純度。

實例 4 製備 N-氰基-S-[1-(6-三氟甲基-3-吡啶基)乙

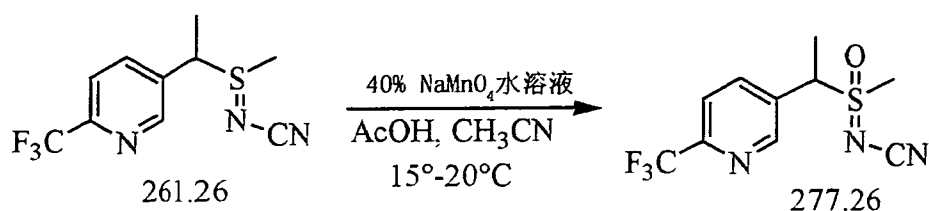
基]-S-甲基硫亞胺



在裝備有熱電偶套管/K-熱電偶、塞子、氮氣油鼓泡器以及磁性攪拌棒之 100 毫升的 3 頸圓底燒瓶中，將乙腈(50 毫升)、氰胺(1.14 公克，27.1 毫莫耳)以及 3-[1-(甲硫基)乙基]-6-(三氟甲基)吡啶(5.00 公克，22.6 毫莫耳，99+% 檢定)組合。用丙酮/冰浴將攪拌溶液冷卻至約 -5°C 。將 55.96 公克之 6.0 重量%的次氯酸鈣水溶液(3.36 公克次氯酸鈣，23.5 毫莫耳，65%有效氯)經 44 分鐘逐滴添加至此溶液中。其中，次氯酸鈣溶液中可能存在未溶解的固體，同樣也將他們添加到溶液中。添加期間使溫度保持低於 0°C 。將淺黃色反應混合物在約 0°C 攪拌 65 分鐘。將固體形式的 0.53 公克(2.8 毫莫耳)之偏亞硫酸氫鈉逐份添加至黃色反應混合物中，以破壞剩餘的氧化劑。白色絮凝物會出現在反應混合物中。使用中型的燒結玻璃過濾漏斗(medium sintered glass filter funnel)來真空過濾整個反應混合物，以移除絮凝物。將濾液轉移至分液漏斗中，且使各相靜置。使各相分離，且用乙腈(10 毫升及 15 毫升)再次萃取水相。在第二次萃取期間，添加氯化鈉(10.01 公克)至水相中有利於相分開(phase break)。將有機物組合且此

乙腈/硫亞胺溶液直接用於接續的氧化反應。LC 分析顯示具有 1.00:1.08 面積比的兩種硫亞胺異構體，且顯示硫亞胺佔 80 面積%且亞砷（兩種異構體）佔 13 面積%。

實例 5 製備 N-氰基-S-[1-(6-三氟甲基-3-吡啶基)乙基]-S-甲基磺醯亞胺



在裝備有磁性攪拌棒、平衡壓力加料漏斗、熱電偶套管/K-熱電偶、氮氣油鼓泡器以及塞子之 100 毫升三頸圓底燒瓶中，將乙腈（5 毫升）、水（10 毫升）以及 7.63 公克（21.5 毫莫耳）之 40% NaMnO₄（Aldrich）水溶液組合。將於約 70 毫升乙腈中的硫亞胺（約 22.6 毫莫耳）溶液經錐形惠特曼濾紙（Whatman filter paper）過濾，以移除少量白色絮凝物。將 1.23 毫升（21.5 毫莫耳）之冰醋酸添加至濾液中。將所得溶液裝於加料漏斗中。將高錳酸鈉溶液冷卻至約 13°C。在快速攪拌下，經 60 分鐘將硫亞胺溶液添加至高錳酸鹽混合物中。添加期間，溫度處於 13°C 至 18°C 之範圍內。使反應物反應 45 分鐘。將暗色混合物冷卻至約 12°C，且在快速攪拌下，經 7 分鐘添加 7.75 公克（40.8 毫莫耳）之偏亞硫酸氫鈉（溶於 12 毫升水中）之溶液。添加期間會出現約 16°C 之最大反應溫度。在添加結束時，反應

混合物仍為暗色，但會逐漸變亮成奶白色絮凝物。此時，可能仍有少量的暗色外皮在燒瓶的側壁，但在持續攪拌下即消失。在攪拌下，經 105 分鐘將混合物回溫至室溫。使用粗燒結玻璃過濾漏斗(course sintered glass filter funnel)真空過濾整個混合物。用乙腈（10 毫升）沖洗棕褐色濕濾餅。將經組合之濾液轉移至分液漏斗中，且使各相靜置。移除澄清、無色下層相（43.0 公克）。在 70 至 80 毫米 Hg 之壓力及 20 至 25°C 之溫度下，將上層有機相（56.1 公克）濃縮至 22.0 公克(質量)。將所得的兩相混合物倒入 44.5 公克且充分攪拌、冷卻（<5°C）的水中。逐漸形成白色漿料，且將其在<5°C 下攪拌約一小時。使用燒結玻璃過濾漏斗真空過濾以及用 10 毫升冷水沖洗白色固體以收集固體。將 5.24 公克的濕濾餅產物在通風櫥中經空氣乾燥隔夜，以得到 4.01 公克(65%)之所要磺醯亞胺。LC 分析顯示 1.04:1.00（面積）之比的兩種異構體及 94%面積純度，其中主要雜質為砒（3.5 面積%）。

【圖式簡單說明】

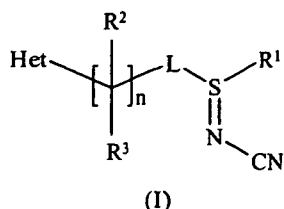
無。

【主要元件符號說明】

無。

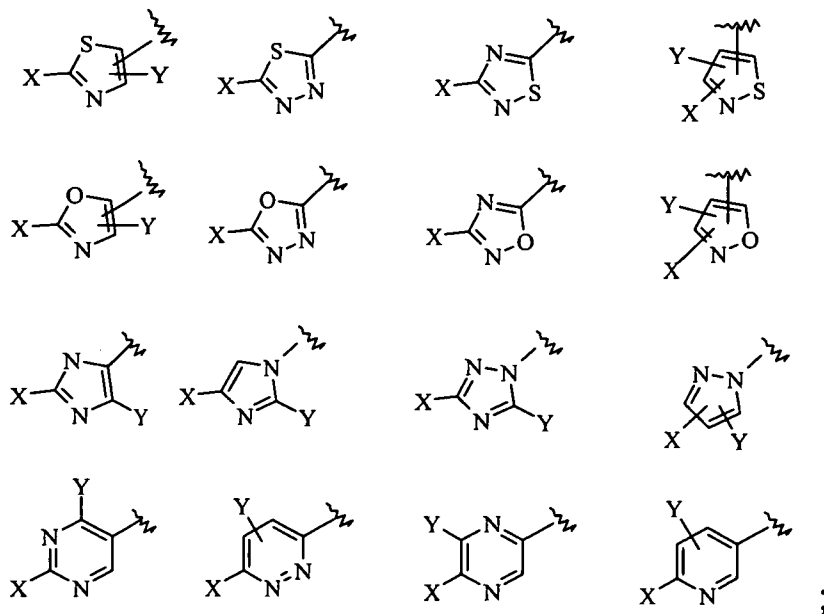
十、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 硫亞胺之製備方法，



其中：

Het 表示：



X 表示鹵素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₂-C₄ 鹵烯基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、CN、NO₂、m 為 0 至 2 之整數的 SO_mR⁶、COOR⁴ 或 CONR⁴R⁵；

Y 表示氫、鹵素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₂-C₄ 鹵烯基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵

烷氧基、CN、NO₂、m 為 0 至 2 之整數的 SO_mR¹、COOR⁴、CONR⁴R⁵、芳基或雜芳基；

n 為 0 至 3 之整數；

L 表示單鍵、-CH(CH₂)_p-，其中 R¹、S 以及 L 構成 4 員、5 員或 6 員環且 p 為 1 至 3 之整數、-CH(CH₂OCH₂)-，其中 R¹、S 以及 L 構成六員環、或 -CH-，其中 L、R² 以及與其所連接之共用碳構成具有至多 1 個雜原子且不超過 1 個雜原子之 4 員、5 員 6 員環；

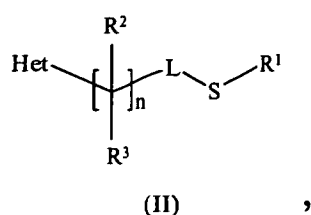
R¹ 表示 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₃-C₆ 烯基、C₃-C₆ 炔基、C₃-C₆ 鹵烯基、芳基烷基、雜芳基烷基、或 -CH₂-，此時 R¹、S 以及 L 構成 4 員、5 員或 6 員環；

R² 及 R³ 獨立地表示氫、鹵素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、C₂-C₄ 鹵烯基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、CN、m 為 0 至 2 之整數的 SO_mR⁶、COOR⁴、CONR⁴R⁵、芳基烷基、雜芳基烷基，或 R² 及 R³ 以及與其所連接之共用碳形成 3 至 6 員環；

R⁴ 及 R⁵ 獨立地表示氫、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₃-C₆ 烯基、C₃-C₆ 炔基、C₃-C₆ 鹵烯基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜芳基烷基；且

R⁶ 表示 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₃-C₆ 烯基、C₃-C₆ 炔基、C₃-C₆ 鹵烯基、芳基烷基或雜芳基烷基；

所述方法包含在 -40°C 至 30°C 之溫度下、在對反應條件基本上為惰性之合適有機溶劑中使式 (II) 硫醚與氰胺及次氯酸鹽溶液接觸，

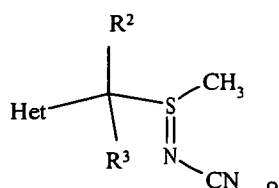


其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 L 、 Het 以及 n 如先前所定義。

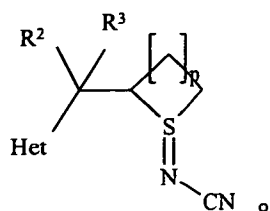
2.如申請專利範圍第 1 項所述之式 (I) 硫亞胺之製備方法，其中 Het 為(6-取代)吡啶-3-基且其中 X 為鹵素或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 鹵烷基且 Y 為氫。

3.如申請專利範圍第 1 項所述之式 (I) 硫亞胺之製備方法，其中令所述式(I)中的 R^1 為甲基， n 為 1，且 L 為單鍵，使得具有所述式(I)之結構的所述硫亞胺具有以下結構，且以下結構中的 Het 、 R^2 以及 R^3 如申請專利範圍第 1 項中所定義：

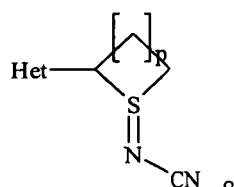


4.如申請專利範圍第 1 項所述之式 (I) 硫亞胺之製備方法，其中令所述式(I)中的 n 為 1； R^1 、 S 以及 L 構成標準 4 員、5 員或 6 員環，使得 L 為 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_p-$ 且 p 為 1 至 3 之整數； R^1 為 $-\text{CH}_2-$ ，使得具有所述式(I)之結構的所述硫亞胺具有以下結構，且以下結構中的 Het 、 R^2 以及 R^3 如申

請專利範圍第 1 項中所定義：



5.如申請專利範圍第 1 項所述之式 (I) 硫亞胺之製備方法，其中令所述式(I)中的 n 為 0； R^1 、 S 以及 L 構成標準 4 員、5 員或 6 員環，使得 L 為 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_p-$ 且 p 為 1 至 3 之整數； R^1 為 $-\text{CH}_2-$ ，使得具有所述式(I)之結構的所述硫亞胺具有以下結構，且以下結構中的 Het 如申請專利範圍第 1 項中所定義：



6.如申請專利範圍第 1 項所述之式 (I) 硫亞胺之製備方法，其中所述溫度為 -10°C 至 10°C 。

7.如申請專利範圍第 1 項所述之式 (I) 硫亞胺之製備方法，其中所述次氯酸鹽溶液為於水中包含 5 至 6 wt% 之次氯酸鈉的商業 Clorox 漂白劑。

8.如申請專利範圍第 1 項所述之式 (I) 硫亞胺之製備方法，其中所述有機溶劑為鹵化脂族烴或脂族腈。

9.如申請專利範圍第 1 項所述之式 (I) 硫亞胺之製備方法，其中所述製備方法是在包含鹵化脂族烴與水之混合物的兩相溶劑系統中進行。