

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)(51) Int. Cl.⁶
C07D 275/03(45) 공고일자 1996년 10월 19일
(11) 공고번호 특허1996-0014795

(21) 출원번호	특 1988-0015637	(65) 공개번호	특 1989-0008116
(22) 출원일자	1988년 11월 26일	(43) 공개일자	1989년 07월 08일
(30) 우선권주장	126.051 1987년 11월 27일 미국(US)		
(73) 특허권자	롬 앤드 하스 캠페니 윌리엄 이. 람베르트 3세		
(72) 발명자	미합중국 펜실베이니아주 19105 필라델피아 인디펜덴스 몰 웨스트 조지 맥스레인, 주니어		
(74) 대리인	미합중국 펜실베이니아주 18914 칼폰트 옥스포 서클 80 전준향		

심사관 : 정진수 (책자공보 제4702호)

(54) 이소티아졸론의 제조공정

요약

내용없음.

명세서

[발명의 명칭]

이소티아졸론의 제조공정

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 비할로겐화 이소티아졸론을 얻기 위하여 할로겐화티오닐(할로겐산이 미리 형성되어있지 않는 경우), 약 1당량의 할로겐화제, 그후 그당량의 1차아민및 염기, 그리고나서(약 2당량의)할로겐화제와 차례로 반응시킴으로써 3,3'-디티오디프로피온산, 3-티오프로피온산 또는 이들의 할로겐산(acid halide)으로부터 단일용기합성(single-kettli synthesis)에 의해 3-이소티아졸론을 제조하는 공정에 관한 것이다.

별개의 단계로써(디)티오프로피온-N, N' -디아미드의 제조는 피하된다.

(2가)산이 출발물질로 사용되는 경우, 가수분해의 민감한 염화(2가) 산((di) acid chloride)의 분리및 처리 공정은 피하게 될 수 있다.

게다가, 5-할로-또는 4,5-디할로이소티아졸론으로의 할로겐화가 또한 가능한데, 이는 최종단계에서 추가로 할로겐 또는 할로겐화제를 첨가하거나 또는 분리된 비할로겐화 이소티아졸론을 추가처리하거나 또는 아민과 반응후의 중간생성물을 할로 또는 할로겐화제와 함께 제2의 반응용기로 보내므로써 이루어질 수 있다.

2-치환 이소티아졸론, 4-할로-, 및 4,5-디할로이소티아졸론은 유기체를 제어하기 위한 효과적인 화학 약품특히, 살충 화학약품으로 널리 알려져 있다.

(미국특허 NO. 4,205,431호; 4,265,899호참조)

미국특허 제3,761,488호 및 유럽특허출원 제 95907호에 나타난 바와같이 통상적인 방법은 3-메르캅토-N-치환된 프로피온아미드(또는 3,3'-디티오 - N, N' -치환된 프로피온아미드)를 제조하는 단계와 소정의 비할로겐화된 이소티아졸론 생성물을 제조하는 할로겐화단계를 포함한다.

할로겐화 또는 디 할로겐화된 이소티아졸론의 제조는 보다 높은 비의할로겐/아미드를 사용하므로써 달성될 수 있다.

메르캅토프로피온아미드의 제조는 몇몇 준비단계를 요구하게 되는데, 이 준비단계는, 특히 예를들면 시클로알킬 또는 아릴인 경우와 같이 아미드를 형성하는데 필요한 아민농기가 반응성이 좋지 않을 경우, 비경제적으로 또는 어렵게 얻을 수 있는 중간생성물을 포함한다.

할로겐은 염소나 브롬 또는 이들 양자모두를 포함하는데, 이중염소가 보다 바람직한 할로겐이다.

할로겐과 같은 제한은 할로겐화제에도 적용된다.

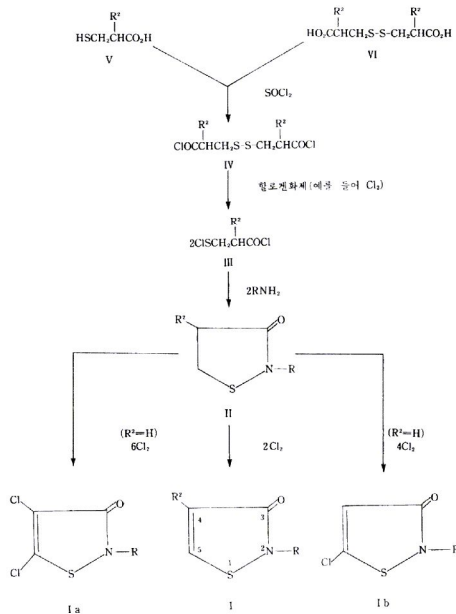
루트링하우스 [Anegew. Chem. Int. Ed. Eng., 3, 67(1964); Liebigs Ann. Chem. 679,123(1964)]등은, 순차적으로, 디티오디아시드를 염화티오닐과 반응시키고, 다음에는 염소와 반응시킨다음 아민을 피리딘염기와 반응시키는 분리용기반응에 의해 수율이 낮은 포화 이소티아졸리딘에 대하여 보고했지만, 활성이소티아졸론까지의 반응을 수행하지는 못했다.

유사한 방법으로, 카라쉬(Kharasch) [J. Org. Chem., 28, 1901(1963)]등은 4-티오브티르산 선구체로부터

포화 6-멤버링(Six-membered ring) 제조했다.

본 발명은 다양한 용도 즉, 냉각탑, 제지공장, 금속세공, 유전, 라텍스, 화장품, 가정용세정제, 세탁, 직물, 플라스틱 및 수지, 목재, 가죽, 사진, 연료, 페인트, 수영장, 의료기, 조제약, 음식 및 사료보존제, 살균제, 및 위생기 등에 사용되는 살충성을 갖는 공지의 활성 이소티아졸론을 제조하기 위한 새로운 제법을 제공하는 것이다.

본 발명의 공정은 다음과 같은 반응순서를 포함한다. 즉,



본 발명에 있어서 출발 1차아민으로서, 알킬아민, 바람직하게는 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬아민, 시 클로알킬아민, 바람직하게는 시클로헥실아민, 페닐아민과 같은 아릴아민, 4-클로로페닐아민 등, 및 벤질아민과 같은 알카릴아민 및 할로겐화시클로화(cyclization)반응을 방해하지 않는 다른 것들이 사용될 수 있다.

특히 바람직한 것은 n-옥틸아민이다. (아민은 바라는 바 생성물이 얻어지도록 1차아민이어야만 한다)

적절한 디티오디아시드(상기식 VI)로서는, 특히 결과물인 이소티아졸론을 4,5-디클로로이소티아졸론과 같은 염소화된 유도체로 변화시키기를 원할 경우, 3,3'-디티오디 프로파온산이 가장 바람직하다.

다른 출발산으로는 3,3'-디티오-2,2'-디알킬디프로피온산; 3,3'-디티오-2,2'-디클로로디프로피온산 등을 포함할 수 있다.

할로겐화 또는 고리폐쇄반응을 방해하지 않으면 상기 2 및/또는 2'에 다른기가 치환될 수 있다.

디티오디메틸프로피온산을 출발물질로 하고 최종 할로겐화반응을 확장하는 경우에는 요구되는 바 4-메틸-5-할로-2-치환이소티아졸론을 형성하게 될 것이다.

상기 디티오디 아시드는 공지방법에 의해 제조된 상업적으로 이용가능한 것들이다.

적절한 티오아시드(상기식 V)로서는, 3-티오프로피온산이 가장 바람직하며, 특히 이소티아졸론을 4,5-디클로로이소티아졸론과 같은 염소화 유도체로 변화시키는 것이 요구되는 경우에는 특히 그렇다.

다른 출발산으로는 3-티오-2-(저급알킬)프로피온산 및 3-티오-2-클로로프로피온산을 포함할 수 있다.

할로겐화/고리폐쇄반응을 방해하지 않는 경우에는 상기 2-위치내에 다른기가 치환될 수 있다.

3-티오-2-메틸프로피온산으로 출발하여 최종할로겐반응으로 확장되는 경우에는 4-메틸-5-할로-2-치환된 이소티아졸론을 형성하게 된다.

티오아시드는 공지의 방법에 의해 제조된 상업적으로 이용가능한 것이다.

또한, 상응하는 할로겐산 또는 적절한 출발물질이다.

할로겐 티오닐이 할로겐(2가)산 ((di) acid halide)(상기식 IV)을 제위치에서 또는 별도로 제조되는 경우, 염화티오닐 및 브롬화티오닐이 바람직하며, 이 중에서 염화티오닐이 가장 바람직하다.

할로겐화(2가)산을 삼염화인, 삼브롬화인 또는 염화아세트과 같은 다른 것으로서 제조할 수도 있지만, 이 변환(conversion)의 부산물은 단일용기합성순서가 계속될 때는 덜 바람직하다.

할로겐화 (2가)산(IV)은 그후 할로티오프로피오닐할라이드(halothio propionyl halide)(상기식 III)을 얻도록 할로겐화제로 처리된다.

할로겐화제는 염소 또는 브롬이 바람직하며 이 중에서도 염소가 가장 바람직하다.

다른 할로겐화제로서는 염화술퍼릴, 브롬화술퍼릴, N-클로로-수긴아미드, N-브토모숙신아미드 등을 포함한다.

어떠한 과잉산과도 반응하는 산포착제(acid scavenger)를 사용하는 것이 필요하다.

어떠한 유기 또는 무기염기도 포착제로 사용될 수 있고; 3차아민 및 반응조건에 영향을 받지 않는 질소 함유 환(cycle)화합물이 바람직하며 그중에서도 트리알킬아민이 가장 바람직하다.

할로티오프로피오닐 할라이드(상기식 III)는 그후 고리폐쇄 이소티아지딘(상기식 II)을 얻기 위하여 일반식 RNN₂(여기서, R은 상기한 정의와 같음)을 갖는 아민으로 처리되고, 이 고리폐쇄 이소티아지딘(상기식 II)은 요구되는 활성이소티아졸론(상기식 I)을 제공하기 위하여 할로겐화된다.

순차반응(할로겐화; 이미드화-할로겐화)은 약 120°C-35°C의 온도범위에서 실행되는데, 상기 온도범위를 벗어나는 범위에서도 실행될 수 있지만 부반응(side reaction)을 최소화하기 위하여 이범위가 바람직하다.

클로로벤젠과 같은 할로벤젠 또는 할로지방족등의 불활성 또는 실질적으로 불활성인 용매가 사용될 수 있다.

반응시간은 반응단계당 30분-3시간 정도이다.

(제위치에서 할로겐화(2가)산을 형성시키는 공정은 약 1-10시간정도의 긴시간동안 행하여질 수 있다)

할로겐에 대한 (디)하이드 혹은 (디)아시드할라이드의 비는 할로겐이 처음 추가되는 동안에는 약 1 : 1을 유지한다.

적어도 2몰의 반응아민과 일당량의 산포착제가 그 후 첨가된다.

최종 할로겐화공정은 요구되는 생성물이 비할로겐화 이소티아졸론인 경우 약 2몰의 할로겐을 사용하므로서 최적상태로 제어된다.

비할로겐화 이소티아졸론은 통상의 방법으로 분리되고, 안정화되고, 그리고 정제되거나 또는 추가할로겐화공정에 바로 사용될 수도 있다.

5-할로이소티아졸론(상기식 I b)이 요망되는 경우, 최종반응단계동안 추가로 4당량의 할로겐화제가 첨가될 수 있다.

바람직한 방법은, 전반응이 하나의 조작으로 이행되도록 처음과 일치되게 약 4당량의 할로겐과 함께 원상태의 비할로겐화 이소티아지딘을 제2반응용기에 첨가하는 것이다.

어떠한 중간생성물을 분리함이 없이 4,5-디할로이소티아졸론(상기식 I a)을 제조하고자하는 경우, 비할로겐화되고 아민화된 중간생성물을 필요한 추가할로겐(약6당량)과 함께, 5-할로겐화합물에 대해서 기술된 바와 같이, 제2반응용기에 첨가될 수 있다.

이하 실시예를 통하여 본 발명을 상세히 설명한다.

[실시예 1]

[3,3'-디티오프로피온산으로부터 3-n-옥틸이소티아졸론제조]

기계적교반기, 질소유입구, 및 10%의 수산화나트륨 트랩에 대한 출구가 구비된 500ml의 플라스크에 20g(0.095M)의 3-3'-디티오프로피온산, 200ml의 클로로벤젠 및 0.25ml의 피리딘을 충전하였다.

24.9g(0.21M)의 염화티오닐을 포함하는 깔대기로써 염화티오닐을 적상첨가(滴狀添加)하였다.

혼합물은 45°C로 데워져 2.5시간동안 교반되었다.

혼합물은 균질하지 않았으며 밤새 교반되었다.

(반응은 아주 균질하지는 않지만 이정도에서 행하여졌다.)

혼합물은 45°C까지 재가열되고 그리고 질소로 15분 동안 살포되었다.

잔류염화티오닐이, 하우스진공(house vacuum)하에서 1시간동안 스트립핑(stripping)하므로써 제거되고 그후, 50ml의 클로로벤젠이 채워지게 되었다. 이 혼합물은 -20°C로 냉각되고 6.8g(0.096M)의 염소가 16분에 걸쳐 첨가되었다. 30분동안 교반된 후에 혼합물은 0-5°C로 데워지고 24.6g(0.0188M)의 n-옥틸아민 및 19.2g(0.188M)의 트리에틸아민을 100ml의 클로로벤젠에 녹인 용액을 반응온도가 5°C이하로 유지되도록 적상첨가되었다.(첨가시간 1.75hr)

상기 용액은 데워진 다음 35°C까지 가열되었다.

이 반응시간동안 반응물은 진하게 되었다가 옅어졌다.

다음에, 염소(13.5g, 0.19M)가 35°C에서 40분간에 걸쳐 공급되고 혼합물은 1시간동안 더 교반되었다.

반응혼합물은 3×400ml의 물로 세척된 다음 다크오일(dark oil)같은 36g의 3-n-옥틸이소티아졸론을 산출하도록 진공하에서 용대를 제거하였다.

모세관개스크로마토그래피에 의한 분석결과 3-n-옥틸이소티아졸론의 수율은 21.8g(53.7%)임이 밝혀졌다.

[실시예 2]

[3,3'-디티오프로피오닐클로라이드의 제조]

기계적교반기, 질소유입구 및 10%의 수산화나트륨트랩에 대한 출구를 구비한 300ml의 둥근플라스크에

169g(1.42M)의 염화티오닐과 100g(0.48M)의 3,3'-디티오디프로피온산을 채웠다.

슬러리는 교반되고 0.5ml의 피리딘이 채워졌다.

혼합물은 방새 교반되었다.

그후, 버블링현상이 없어질때까지 실온에서 하우스진공에서 여분의 염화티오닐을 제거하였으며 다시 40-50℃에서 1.5시간동안 제거되었다. 그 결과 산출된 오렌지색 액체의 3-3'-디티오디프로피오닐클로라이드는 추가 정제없이 실시예 3에 사용되었다.

[실시예 3]

[3-n-옥틸이소티아졸론의 제조]

실시예 2의 생성물을 클로로벤젠으로 희석시키고 -20℃까지 냉각시킨 후 염소화처리된 것을 제외하고는, 실시예 1의 공정이 반복되었다. 분석결과 59.6%의 수율의 3-n-옥틸-이소티아졸론인 것으로 나타났다.

유사한 방법으로, 3-시클로헥실이소티아졸론을 제공하기 위하여 시클로헥실아민은 n-옥틸아민과 치환될 수 있다.

[실시예 4]

[3-티오프로피온산으로부터 3-n-옥틸이소티아졸론의 제조]

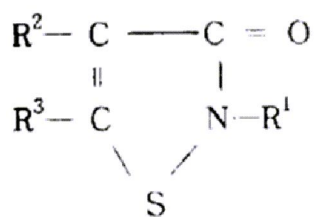
실시예 1의 공정을 순차적으로 따르고 디티오디아시드를 3-티오프로피온산으로 대체함으로써 3-n-옥틸이소티아졸론의 백색침전물이 반응중의 발열과정동안에 석출되었다.

최종 반응혼합물을 고압액체크로마토그래프분석결과, 45.9%수율의 3-n-옥틸이소티아졸론을 나타내었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식



(여기서, R^1 은 알킬, 치환된 알킬, 아틸, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 또는 알카릴이고, R^2 는 H, 할로겐원소(halo)또는 알킬이며, R^3 는 수소 또는 할로겐원소(halo)이다)을 갖는 화합물을 단일용기(single kettle)에서 제조하는 방법에 있어서, 일반식 $XOCH(R^2)CH_2SSCH_2CH(R^2)COX$ (여기서 R^2 는 상기와 같은 의미이고, X는 할로임)을 갖는 화합물을 처음에는 1당량의 할로겐화제로 처리한 다음, 일반식 R^1-NH_2 (여기서, R^1 은 상기와 같은 의미임)을 갖는 2당량의 아미과 산 포착제(scavenger)와의 혼합물을 첨가하고, 최종적으로 2-6당량의 할로겐화제를 첨가하는 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 염소(chloro)인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2 가 H이고 X가 염소인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2 가 저급알킬인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 이 알킬 또는 시클로알킬인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 6

제5항에 있어서, R^1 이 n-옥틸인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 7

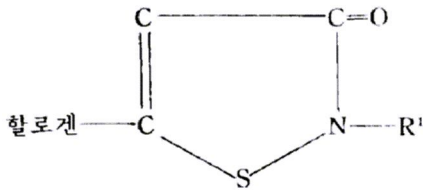
제5항에 있어서, R^1 이 시클로헥실인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 8

제1항에 있어서, 디티오디아사이드할라이드는 티오닐할라이드와 $\text{HSCH}_2\text{CHR}_2\text{COOH}$ 를 반응시킴으로써 제위치(in situ)에서 형성되는 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 9

일반식



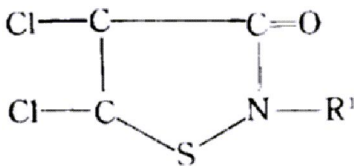
(여기서, R^1 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 또는 알카릴이다.)을 갖는 2-치환된-5-할로-이소티아졸론을 제조하는 공정에 있어서, 일반식 $\text{XOCCH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{COX}$ (여기서, X는 할로겐원소(HALO)를 의미함)를 갖는 화합물을 일차로 1당량의 할로겐화제로 처리한 다음, 산포착제(cavenger)와 함께 일반식 $\text{R}^1\text{-NH}_2$ (여기서, R^1 은 상기와 같은 의미임)를 갖는 약 2당량의 아민을 첨가하고 최종적으로 4당량의 할로겐화제를 첨가시키는 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 10

제9항에 있어서, 할로겐원소가 염소이고 R^1 이 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬 또는 시클로헥실인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 11

일반식



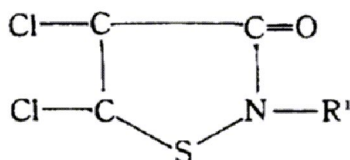
(R^1 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 또는 알카릴임)을 갖는 화합물을 단일용기에서 제조하는 공정에 있어서, 일반식 $\text{ClCCH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$ 을 갖는 화합물을 일차로 1당량의 할로겐화제로 처리한 다음, 산포착제와 함께 일반식 $\text{R}^1\text{-NH}_2$ 을 갖는 아민을 약 2당량 첨가하고, 다음에, 혼합물을 약 6당량의 염소화제와 거의 같은 속도로 상기 반응 혼합물을 제2용기에 첨가한 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 12

제11항에 있어서, R^1 이 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬 또는 시클로 헥실인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 13

일반식



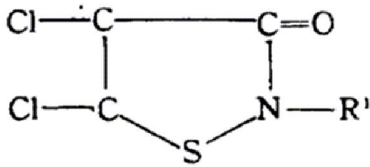
(여기서, R^1 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 또는 알카릴임)을 갖는 화합물을 단일용기에서 제조하는 공정에 있어서, 일반식 $\text{ClOCCH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$ 을 갖는 화합물을 1당량의 할로겐화제로 처리한 다음, 산포착제와 함께 일반식 $\text{R}^1\text{-NH}_2$ 을 갖는 2당량의 아민을 첨가하고 다음에, 약 6당량의 염소화제와 거의 같은 속도로 상기 반응 혼합물을 제2용기에 첨가하는 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조공정.

청구항 14

제13항에 있어서, R^1 이 C_1-C_8 알킬 또는 시클로 알킬인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조과정.

청구항 15

일반식



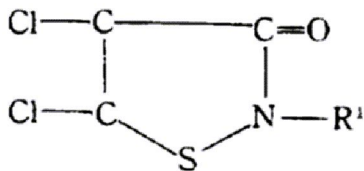
(여기서, R^1 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 또는 알카릴임)을 갖는 화합물을 제조하는 공정에 있어서, 일반식 $SHSCH_2CH_2COCl$ 을 갖는 화합물을 첫째로 1당량의 염소로 처리한 다음, 산포착제와 함께 일반식 R^1-NH_2 을 갖는 아민 2당량을 첨가하고, 최종적으로 생성혼합물을 약 4당량의 염소로 처리하는 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조과정.

청구항 16

제15항에 있어서, R^1 이 C_1-C_8 알킬 또는 시클로 헥실인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조과정.

청구항 17

일반식



(R^1 은 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로 알킬, 치환된 시클로 알킬, 또는 알카릴임)을 갖는 화합물을 제조하는 공정에 있어서, 일반식 $HSCH_2CH_2COCl$ 을 갖는 화합물을 첫째로 약 1당량의 염소로 처리한 다음에, 산포착제와 함께 일반식 R^1-NH_2 의 아민 2당량을 첨가하고, 다음에, 상기 반응혼합물을 4당량의 염소화제와 거의 같은 속도로 제2용기에 첨가하는 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조과정.

청구항 18

제17항에 있어서, R^1 은 C_1-C_8 알킬 또는 시클로 헥실인 것을 특징으로 하는 이소티아졸론의 제조방법.