

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C381/10

C07D487/04

C07D213/76 C07D231/38

C07D239/42 C07C303/38

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97191666.7

[45] 授权公告日 2002 年 9 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1091100C

[22] 申请日 1997.11.13

[21] 申请号 97191666.7

[30] 优先权

[32] 1996.11.13 [33] US [31] 60/030,896

[86] 国际申请 PCT/US97/21131 1997.11.13

[87] 国际公布 WO98/21178 英 1998.5.22

[85] 进入国家阶段日期 1998.7.10

[73] 专利权人 道农业科学公司

地址 美国印第安纳

[72] 发明人 J·W·林格 D·L·佩尔森

C·A·司考特 A·P·沃林

[56] 参考文献

EP0598396 1994.5.25

BULL. CHEM. SOC. JPN. VOL. 56, NO. 5 1983. 1. 1 S. SHI-

RAISHI 等人

J. OGR. CHEM. VOL. 39, NO. 23 1974. 1. 1 T. E. VARKEY 等
人

US5177206 1993. 1. 5

审查员 陈 矛

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 孙 爱

权利要求书 5 页 说明书 30 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 N-芳基硫亚胺化合物和它们作为制备 N-芳基芳基磺酰胺化合物催化剂的应用

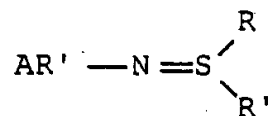
[57] 摘要

本发明涉及 N-芳基硫亚胺化合物如 S,S-二甲基-N-(2,6-二氯苯基)硫亚胺的制备方法,并且发现它们能催化芳族磺酰氯化化合物如 2-氯磺酰基-7-氟-5-乙氧基[1,2,4]三唑并[1,5-C]嘧啶与芳胺化合物如 2,6-二氯苯胺的反应,生成 N-芳基芳基磺酰胺化合物如 N-(2,6-二氯苯基)-7-氟-5-乙氧基[1,2,4]三唑并[1,5-C]嘧啶-2-磺酰胺。通常所选择的 N-芳基硫亚胺催化剂的芳基部分与芳胺化合物的芳基部分相同。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1.一种下式的取代 N-芳基硫亚胺化合物:



式中

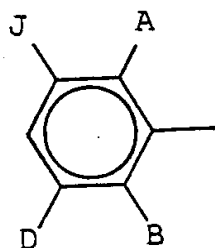
R 代表甲基、乙基或正丙基;

R'代表 R、苄基或苯基;

或 R 和 R'一起代表四亚甲基; 和

AR'代表选自如下结构的芳族部分

a)结构式如下的取代苯基部分:



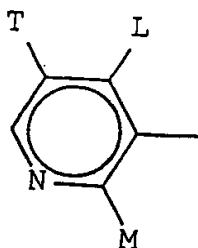
式中

A 代表 F、Cl、Br、NO₂、CN、C₁-C₄ 氟代烷基、CO₂ (C₁-C₄ 烷基)、CONH (C₁-C₄ 烷基)、CON (C₁-C₄ 烷基)₂、SO₂ (C₁-C₄ 烷基) 或 SO₂ (C₁-C₄ 氟代烷基);

B 代表 C₁-C₄ 烷基、F、Cl、Br、O (C₁-C₄ 烷基)、O (C₁-C₄ 氟代烷基)、S (C₁-C₄ 烷基)、S (C₁-C₄ 氟代烷基)、N (C₁-C₄ 烷基)₂; 或是苯基、苯氧基或苯硫基, 各自任选有 1-3 个选自 F、Cl、Br、CN、CF₃、NO₂ 和 CH₃ 的取代基; 且

D 和 J 各自独立代表 H 或 CH₃, 条件是 D 和 J 至少一个是 H;

b)结构式如下的取代 3-吡啶基部分:



式中

L 和 M 各自独立代表 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_1 - C_4$ 氟代烷基、O ($C_1 - C_4$ 烷基)、O ($C_1 - C_4$ 氟代烷基)、O ($C_2 - C_4$ 烷氧烷基)、O ($C_3 - C_4$ 链烯基)、O ($C_3 - C_4$ 链炔基)、S ($C_1 - C_4$ 烷基)、S ($C_1 - C_4$ 氟代烷基)、 SO_2 ($C_1 - C_4$ 烷基)、 SO_2 ($C_1 - C_4$ 氟代烷基)、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 C_6H_5 、 CO_2 ($C_1 - C_4$ 烷基)、 CO_2 ($C_3 - C_4$ 链烯基)、 CO_2 ($C_3 - C_4$ 链炔基)、CON ($C_1 - C_4$ 烷基)₂ 或 CONH ($C_1 - C_4$ 烷基) 且

T 代表 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 或 CF_3 ；或是
c) 在 1 位上有 $C_1 - C_4$ 烷基取代，至少一个 Cl、Br、I 或 CF_3 且任选有一个 OCH_3 或 CH_3 基团取代的 3 -、4 - 或 5 - 吡啶基部分。

2. 按权利要求 1 的化合物，其中 R 和 R' 各自代表甲基。

3. 按权利要求 1 的化合物，其中 AR' 为取代苯基部分且 A 代表 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 或 CO_2CH_3 ；B 代表 F、Cl、Br、 CH_3 、 OCH_3 ；D 代表 H 或 CH_3 ；J 代表 H。

4. 按权利要求 1 的化合物，其中 AR' 是取代吡啶基部分，式中 T 代表 H，且 a) M 代表 Cl、Br、或 CF_3 和 L 代表 O ($C_1 - C_3$ 烷基) 或 O ($C_1 - C_3$ 链烯基) 或 b) M 代表 F，L 代表 $C_1 - C_2$ 烷基。

5. 按权利要求 1 的化合物，其中 AR' 为取代吡啶基部分，选自 1 - 甲基 - 4 - 卤 - 3 - 吡啶基、1 - 甲基 - 4 - 卤 - 5 - 吡啶基和 1 - 乙基 - 3 - (三氟甲基) - 5 (甲基、甲氧基或卤) - 4 - 吡啶基。

6. 按权利要求 3 的化合物，它是 S，S - 二甲基 - N - (2, 6 -

二氯-3-甲基苯基) 硫亚胺、S, S-二甲基-N-(2, 6-二氯苯基) 硫亚胺、S, S-二甲基-N-(2, 6-二氯苯基) 硫亚胺和 S, S-二甲基-N-(2-甲氧羰基-6-氯苯基) 硫亚胺之一。

7. 一种制备下式 N-芳基芳基磺酰胺的方法:



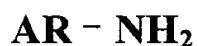
式中

Q 和 AR 各自独立代表芳烃基或芳杂环基部分, 该方法包括下式的磺酰氯化物:



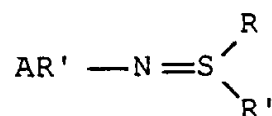
式中 Q 的定义同上

与下式的胺化合物:



式中 AR 的定义同上

在芳族叔胺碱和催化用量的下式 N-芳基硫亚胺化合物存在下化合,



式中:

R 代表甲基、乙基丙正丙基;

R' 代表 R、苄基或苯基;

或者 R 和 R' 一起代表四亚甲基;

且 AR' 代表芳烃基或芳杂环基部分。

8. 按权利要求 7 的方法, 其中 N-芳基硫亚胺化合物的 AR' 与胺化合物的 AR 选择相同基团。

9. 按权利要求 8 的方法, 其中的 N-芳基硫亚胺化合物是权利要求 1-6 的任一化合物。

10. 按权利要求 8 的方法, 其中 AR 选自 2, 6-二氯-3-甲基苯基、2, 6-二氯苯基、2, 6-二氯苯基和 2-甲氧羰基-6-氯苯基。

11. 按权利要求 8 的方法, 其中 Q 代表取代苯基、取代吡啶基、取代[1, 2, 4]三唑并[1, 5-C]嘧啶-2-基、取代[1, 2, 4]三唑并[1, 5

- a]嘧啶-2-基或取代[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶-2-基部分。

12.按权利要求 11 的方法, 其中的取代基选自 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、O (C₃-C₄ 链烯基) 或 O (C₃-C₄ 链炔基); C₁-C₄ 烷基、O (C₁-C₄ 烷基)、N (C₁-C₄ 烷基)₂、S (C₁-C₄ 烷基)、SO₂ (C₁-C₄ 烷基)、CO₂ (C₁-C₄ 烷基)、CONH (C₁-C₄ 烷基) 或 CON (C₁-C₄ 烷基)₂, 每个烷基任选用氟单或全取代; 或是苯基或苯氧基, 各自任选有 1 到 3 个选自 F、Cl、Br、CN、CF₃、NO₂ 和 CH₃ 的取代基。

13.按权利要求 7 的方法, 其中的磺酰氯化化合物选自 2-氯磺酰基-5-乙氧基-7-氟[1, 2, 4]三唑并[1, 5-C]嘧啶、2-氯磺酰基-5-甲氧基-8-氟[1, 2, 4]三唑并[1, 5-C]嘧啶、2-氯磺酰基-5-甲氧基-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-C]嘧啶、2-氯磺酰基-5-乙氧基-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-C]嘧啶、2-氯磺酰基-5-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶、2-氯磺酰基-5, 7-二甲氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶、2-氯磺酰基-5, 7-二甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶、2-氯磺酰基-5-甲氧基-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶、和 2-氯磺酰基-5-甲氧基-8-氟[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶。

14.按权利要求 7 的方法, 其中芳族叔胺碱选自吡啶、甲基吡啶、烟酰胺和喹啉。

15.按权利要求 7 的方法, 其中硫亚胺催化剂是在使用前即刻制备的, 并以在反应混合物中制备时的形式或部分纯化的形式使用。

16.按权利要求 7 的方法, 其中温度维持在 -20 和 50℃ 之间。

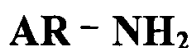
17.按权利要求 7 的方法, 其中催化剂的用量为芳族磺酰氯化化合物的 2 到 30% 摩尔。

18.一种使用权利要求 1 到 6 任一项的 N-芳基硫亚胺的方法, 用来催化下式的芳族磺酰氯化化合物:



式中 Q 代表芳烃基或芳杂环基部分

与下式的芳胺化合物:



式中 AR 代表芳族烃基或芳族杂环基部分
反应得到下式的 N-芳基芳基磺酰胺:



式中 Q 和 AR 的定义同上。

19.按权利要求 18 使用的方法, 其中 N-芳基磺亚胺的 AR'与芳胺化合物的 AR 选用相同基团。

说 明 书

N - 芳基硫亚胺化合物和它们作为制备 N - 芳基 芳基磺酰胺化合物催化剂的应用

本发明涉及使用 N - 芳基硫亚胺化合物作为芳族磺酰氯化合物与芳胺反应形成 N - 芳基芳基磺酰胺的催化剂并涉及新的 N - 芳基硫亚胺化合物。

通过芳族磺酰氯化合物与芳胺化合物反应制备 N - 芳基芳基磺酰胺的方法，因反应慢且收率差，一般都不能得到满意结果。制备这类化合物时，若芳胺化合物和/或芳族磺酰氯化合物具有一个，特别是两个邻位取代基，则通常结果令人特别不满意，这是由于邻位取代基有立体去活效应，在取代基为拉电子基团时，则邻位取代基有电子去活效应。已知吡啶、甲基吡啶和二甲基吡啶一直用来催化许多磺酰氯化合物与胺反应形成磺酰胺。近来，据报道在许多场合中使用吡啶碱与二甲基亚砷的混合物能使该效果得到改善（美国专利 5,177,206）。许多 N - 芳基芳基磺酰胺化合物已知是很有价值的除草剂，因而希望制备方法更容易且收率能有所提高。

许多取代的 N - 苯基硫亚胺是已知的，例如可由 J. Org. Chem.（有机化学杂志），39，3365 - 3372（1974）中获知，这些化合物的制备方法及其化学性质在文献中，例如在 Russian Chemical Reviews（俄《化学成就》），59，819 - 831（1990）中有所述及。某些这类化合物据报道是用作进一步合成的中间体。例如具有至少一个未取代邻位的这类化合物进行重排得到 2 - 烷基硫甲基苯胺是由美国专利 4,496,765 所报道。使用 N - 苯基硫亚胺作为制备磺酰胺的催化剂未见报道。

现已发现，N - 芳基硫亚胺能催化芳族磺酰氯化合物与芳胺反应形成 N - 芳基芳基磺酰胺化合物。在包括反应活性相对较差的芳族磺酰氯化合物和/或反应活性相对较差的芳胺化合物的这类反应中，效果特别显著，反应速度较快且收率也得到改善。

本发明包括制备 IV 的 N - 芳基芳基磺酰胺化合物的方法:



式中

Q 和 AR 各自独立代表芳烃基或芳杂环基部分, 该方法包括将式 II 化合物:



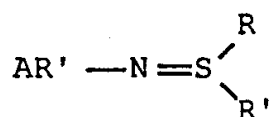
式中 Q 的定义同上

与式 III 的胺化合物:



式中 AR 的定义同上

在芳族叔胺碱和催化用量的式 I N - 芳基硫亚胺化合物存在下化合,



式中:

R 代表甲基、乙基丙正丙基;

R' 代表 R、苄基或苯基;

或者 R 和 R' 一起代表四亚甲基;

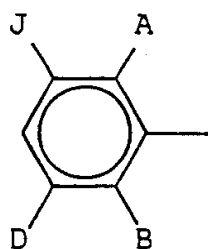
且 AR' 代表芳烃基或芳杂环基部分。

在硫亚胺化合物中的 AR' 最优选是与胺化合物中的 AR 相同。

式 IV 的 N - 芳基磺酰胺化合物中, AR 代表苯基、吡啶基或 1 - 烷基吡唑基部分, 任选有 1 到 3 个从 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、O (C₃ - C₄ 链烯基) 或 O (C₃ - C₄ 链炔基); C₁ - C₄ 烷基、O (C₁ - C₄ 烷基)、N (C₁ - C₄ 烷基)₂、S (C₁ - C₄ 烷基)、SO₂ (C₁ - C₄ 烷基)、CO₂ (C₁ - C₄ 烷基)、CONH (C₁ - C₄ 烷基) 或 CON (C₁ - C₄ 烷基)₂ (每个烷基任选用氟单或全取代); 或苯基或苯氧基 (每个任选有 1 到 3 个选自 F、Cl、Br、CN、CF₃、NO₂ 和 CH₃ 的取代基) 中选择的取代基, 制备上述磺酰胺化合物是本发明优选实施方案。

式 III 的 N - 芳基芳基磺酰胺化合物中, AR 代表一个选自如下结构的芳族部分

a) 结构式如下的取代苯基部分:



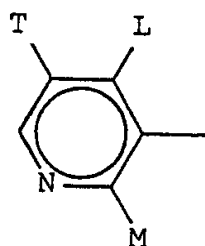
式中

A 代表 F、Cl、Br、NO₂、CN、C₁-C₄ 氟代烷基、CO₂ (C₁-C₄ 烷基)、CONH (C₁-C₄ 烷基)、CON (C₁-C₄ 烷基)₂、SO₂ (C₁-C₄ 烷基) 或 SO₂ (C₁-C₄ 氟代烷基);

B 代表 C₁-C₄ 烷基、F、Cl、Br、O (C₁-C₄ 烷基)、O (C₁-C₄ 氟代烷基)、S (C₁-C₄ 烷基)、S (C₁-C₄ 氟代烷基)、N (C₁-C₄ 烷基)₂; 或是苯基、苯氧基或苯硫基, 各自任选有 1-3 个选自 F、Cl、Br、CN、CF₃、NO₂ 和 CH₃ 的取代基; 且

D 和 J 各自独立代表 H 或 CH₃, 条件是 D 和 J 至少一个是 H;

b) 结构式如下的取代 3-吡啶基部分:



式中

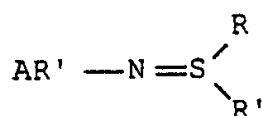
L 和 M 各自独立代表 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 氟代烷基、O (C₁-C₄ 烷基)、O (C₁-C₄ 氟代烷基)、O (C₂-C₄ 烷氧烷基)、O (C₃-C₄ 链烯基)、O (C₃-C₄ 链炔基)、S (C₁-C₄ 烷基)、S (C₁-C₄

氟代烷基)、 SO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 SO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 氟代烷基)、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 C_6H_5 、 CO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 CO_2 ($\text{C}_3 - \text{C}_4$ 链烯基)、 CO_2 ($\text{C}_3 - \text{C}_4$ 链炔基)、 $\text{CON}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})_2$ 或 $\text{CONH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})$ ，条件是不多于一个的 L 和 M 代表 H；且

T 代表 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 或 CF_3 ；或是

c) 在 1 位上有 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基取代，至少一个 Cl、Br、I 或 CF_3 且任选有一个 OCH_3 或 CH_3 基团取代的 3-、4- 或 5- 吡唑基部分。制备这样的磺酰胺化合物的方法有时是特别优选的。这类化合物，其中 Q 代表每个用 1 个或多个 F、Cl、Br、I、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 氟代烷基、 $\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_3 \text{ 烷基})$ 取代的 5- 氨基-1, 2, 4- 三嗪-3- 基或 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 嘧啶-2- 基、[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-C] 嘧啶-2- 基或 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶-2- 基部分，是特别令人感兴趣的，因为得到的式 III 化合物是有价值的除草剂化合物，或是制备有价值的除草剂化合物时的中间体。在一优选的实施方案中，AR 选自 2, 6- 二氯-3- 甲基苯基、2, 6- 二氯苯基、2, 6- 二氯苯基和 2- 甲氧羰基-6- 氯苯基。

本发明进一步包括式 I 的取代 N- 芳基硫亚胺化合物：



式中

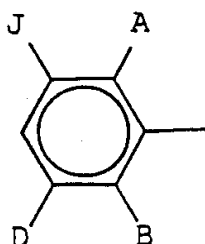
R 代表甲基、乙基或正丙基；

R' 代表 R、苄基或苯基；

或 R 和 R' 一起代表四亚甲基；和

AR' 代表选自如下结构的芳族部分

a) 结构式如下的取代苯基部分：



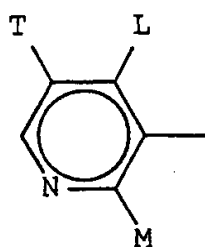
式中

A 代表 F、Cl、Br、NO₂、CN、C₁-C₄ 氟代烷基、CO₂ (C₁-C₄ 烷基)、CONH (C₁-C₄ 烷基)、CON (C₁-C₄ 烷基)₂、SO₂ (C₁-C₄ 烷基) 或 SO₂ (C₁-C₄ 氟代烷基)；

B 代表 C₁-C₄ 烷基、F、Cl、Br、O (C₁-C₄ 烷基)、O (C₁-C₄ 氟代烷基)、S (C₁-C₄ 烷基)、S (C₁-C₄ 氟代烷基)、N (C₁-C₄ 烷基)₂；或是苯基、苯氧基或苯硫基，各自任选有 1-3 个选自 F、Cl、Br、CN、CF₃、NO₂ 和 CH₃ 的取代基；且

D 和 J 各自独立代表 H 或 CH₃，条件是 D 和 J 至少一个是 H；

b) 结构式如下的取代 3-吡啶基部分：



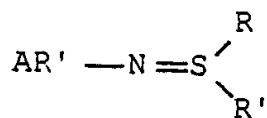
式中

L 和 M 各自独立代表 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 氟代烷基、O (C₁-C₄ 烷基)、O (C₁-C₄ 氟代烷基)、O (C₂-C₄ 烷氧烷基)、O (C₃-C₄ 链烯基)、O (C₃-C₄ 链炔基)、S (C₁-C₄ 烷基)、S (C₁-C₄ 氟代烷基)、SO₂ (C₁-C₄ 烷基)、SO₂ (C₁-C₄ 氟代烷基)、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、C₆H₅、CO₂ (C₁-C₄ 烷基)、CO₂ (C₃-C₄ 链烯基)、CO₂ (C₃-C₄ 链炔基)、CON (C₁-C₄ 烷基)₂ 或 CONH (C₁-C₄ 烷基)，条件是不多于一个的 L 和 M 代表 H；且

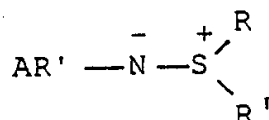
T 代表 H、F、Cl、Br、I、CH₃ 或 CF₃；或是

c)在 1 位上有 C₁-C₄ 烷基取代, 至少一个 Cl、Br、I 或 CF₃ 且任选有一个 OCH₃ 或 CH₃ 基团取代的 3-、4- 或 5- 吡唑基部分。

本发明的 N-芳基硫亚胺催化化合物, 可用式 I 表示:



或是用另外的分子式 Ia 表示



其特征是有一个半极性的氮-硫键。该键可写成一个双键, 如式 I 中, 硫原子是 4 价原子, 或者写成一个单键, 如式 Ia 中, 其中的氮原子带有负电荷, 硫原子带有正电荷。具有这种键的化合物通常称为内盐。为简便起见, 本发明的硫亚胺化合物在本文中写成式 I 结构的化合物, 但是应该理解, 这些化合物与写成式 Ia 结构的化合物相同。

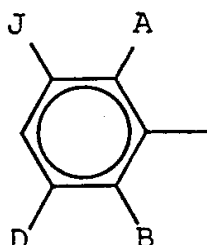
在硫原子上的取代基是 R 和 R', 其中 R 代表甲基、乙基或正丙基且 R' 代表 R、苯基、或苄基; 或其中 R 和 R' 一起代表四亚甲基。这类化合物中, R 和 R' 都代表甲基的化合物通常是优选的。与氮原子连接的部分是 AR', 代表芳烃基或芳杂环基部分。该定义包括所有芳烃基和芳杂环基部分, 无论这些部分是否有取代基。适宜的芳烃基部分的实例包括苯基、萘基、菲基和蒽基。适宜的芳杂环基部分的实例包括吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、1, 3, 5-三嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、1, 3, 4-二唑、1, 2, 4-二唑、1, 3, 4-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 2, 4-三唑基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶基、[1, 2, 4]三唑并[1, 5-C]嘧啶基、[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶基、吡唑并[1, 5-a]嘧啶基和[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a][1, 3, 5]三嗪基。AR' 优选是取代苯基部分、取代吡啶基部分或取代吡唑基部分。AR' 代表取代苯基或取代吡啶基部分的化合物通常令人特别感兴

趣。

芳烃基和芳杂环基部分 AR'所带的取代基包括任何在 N - 芳基硫亚胺化合物的其它取代基存在时稳定的取代基,且不会与制备硫亚胺化合物所用起始原料反应。适用的取代基包括 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、C₁ - C₈烷基、O (C₁ - C₈烷基)、O (C₃ - C₈链烯基)、O (C₃ - C₈链炔基)、N (C₁ - C₈烷基)₂、S (C₁ - C₈烷基)、S (C₃ - C₈链烯基)、S (C₃ - C₈链炔基)、SO₂ (C₁ - C₈烷基)、SO₂ (C₃ - C₈链烯基)、SO₂ (C₃ - C₈链炔基)、CO₂ (C₁ - C₈烷基)、CO₂ (C₃ - C₈链烯基)、CO₂ (C₃ - C₈链炔基)、CONH (C₁ - C₈烷基)、CON (C₁ - C₈烷基)₂、Si (C₁ - C₈烷基)₃、苯基、苯氧基、硫苯氧基、吡啶氧基和吡啶硫基。上述取代基中的每个烷基可用氟单或全取代,或用例如 Cl、Br、I、NO₂、CN、C₁ - C₈烷基、O (C₁ - C₈烷基)、N (C₁ - C₈烷基)₂、S (C₁ - C₈烷基)或是 SO₂ (C₁ - C₈烷基)、CO₂ (C₁ - C₈烷基)、CONH (C₁ - C₈烷基)、CON (C₁ - C₈烷基)₂、或 Si (C₁ - C₈烷基)₃一或二取代。上述取代基中的每个苯基、苯氧基、硫苯氧基、吡啶氧基和吡啶硫基可用例如下列基团一到三取代: F、Cl、Br、I、NO₂、CN、C₁ - C₈烷基、O (C₁ - C₈烷基)、N (C₁ - C₈烷基)₂、S (C₁ - C₈烷基)或是 SO₂ (C₁ - C₈烷基)、CO₂ (C₁ - C₈烷基)、CONH (C₁ - C₈烷基)、CON (C₁ - C₈烷基)₂、或 Si (C₁ - C₈烷基)₃。

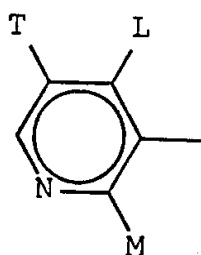
优选的取代基包括 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、O (C₃ - C₄链烯基)或 O (C₃ - C₄链炔基); C₁ - C₄烷基、O (C₁ - C₄烷基)、N (C₁ - C₄烷基)₂、S (C₁ - C₄烷基)、SO₂ (C₁ - C₄烷基)、CO₂ (C₁ - C₄烷基)、CONH (C₁ - C₄烷基)或 CON (C₁ - C₄烷基)₂ (每个烷基任选用氟单或全取代);或是苯基或苯氧基 (各自任选有 1 到 3 个选自 F、Cl、Br、CN、CF₃、NO₂和 CH₃的取代基)。具有一到三个这类取代基的苯基、吡啶基和 1 - 烷基吡唑基部分通常是优选的。

本发明一个特别令人感兴趣的实施方案是其中的 AR'代表下式的取代苯基部分的式 I 化合物:



式中 A 代表 F、Cl、Br、NO₂、CN、C₁-C₄ 氟代烷基、CO₂ (C₁ - C₄ 烷基)、CONH (C₁ - C₄ 烷基)、CON (C₁ - C₄ 烷基)₂、SO₂ (C₁ - C₄ 烷基) 或 SO₂ (C₁ - C₄ 氟代烷基); B 代表 C₁ - C₄ 烷基、F、Cl、Br、O (C₁ - C₄ 烷基)、O (C₁ - C₄ 氟代烷基)、S (C₁ - C₄ 烷基)、S (C₁ - C₄ 氟代烷基)、N (C₁ - C₄ 烷基)₂; 或是各自有 1 - 3 个选自 F、Cl、Br、CN、CF₃、NO₂ 和 CH₃ 取代基的苯基、苯氧基或苯硫基; 且 D 和 J 各自独立代表 H 或 CH₃, 条件是 D 和 J 至少一个是 H。这类化合物中, 通常优选其中的 A 代表 F、Cl、Br、CF₃、NO₂ 或 CO₂CH₃, B 代表 F、Cl、Br、CH₃、OCH₃, D 代表 H 或 CH₃ 且 J 代表 H 的化合物。通常特别优选其中的 AR'代表 2, 6 - 二氯苯基、2, 6 - 二氟苯基、2 - 氯 - 6 - 氟苯基、2 - 甲氧羰基 - 6 - 甲基苯基、2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基、2 - 氟 - 6 - 甲氧羰基苯基、2 - 甲氧基 - 6 - (三氟甲基) 苯基、2, 6 - 二氯 - 3 - 甲基苯基和 2, 6 - 二氟 - 3 - 甲基苯基的这类化合物。

本发明另一个令人感兴趣的实施方案是其中的 AR'代表下式的取代 3 - 吡啶基部分的式 I 化合物:



式中

L 和 M 各自独立代表 H、C₁ - C₄ 烷基、C₁ - C₄ 氟代烷基、O (C₁ - C₄ 烷基)、O (C₁ - C₄ 氟代烷基)、O (C₂ - C₄ 烷氧烷基)、O (C₃ - C₄ 链烯基)、O (C₃ - C₄ 链炔基)、S (C₁ - C₄ 烷基)、S (C₁ - C₄ 氟代烷基)、SO₂ (C₁ - C₄ 烷基)、SO₂ (C₁ - C₄ 氟代烷基)、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、C₆H₅、CO₂ (C₁ - C₄ 烷基)、CO₂ (C₃ - C₄ 链烯基)、CO₂ (C₃ - C₄ 链炔基)、CON (C₁ - C₄ 烷基)₂ 或 CONH (C₁ - C₄ 烷基)，条件是不多于一个的 L 和 M 代表 H；且 T 代表 H、F、Cl、Br、I、CH₃ 或 CF₃。通常更优选其中的 AR' 代表 2 - (氯、溴或三氟甲基) - 4 - (C₁ - C₃ 烷氧基或 C₃ - C₄ 链烯氧基) - 3 - 吡啶基、2 - 氯 - 4 - (C₁ - C₂ 烷基) - 3 - 吡啶基或 4 - 甲氧羰基 - 3 - 吡啶基的这类化合物。特别优选的这类 AR' 部分包括 2 - 氯 - 4 - 甲基 - 3 - 吡啶基、2 - 氯 - 4 - 甲氧基 - 3 - 吡啶基、2 - 氯 - 4 - 乙氧基 - 3 - 吡啶基、2 - 氯 - 4 - (1 - 甲基乙氧基) - 3 - 吡啶基、2 - 氯 - 4 - 丙氧基 - 3 - 吡啶基和 4 - 甲氧羰基 - 3 - 吡啶基。

本发明令人感兴趣的第三实施方案是如下结构的式 I 化合物：AR' 代表在 1 位上有 C₁ - C₄ 烷基取代，至少一个 Cl、Br、I 或 CF₃ 且任选有一个 OCH₃ 或 CH₃ 基团取代的 3 -、4 - 或 5 - 吡啶基部分。有时更优选其中的 AR' 代表 1 - 甲基 - 4 - 卤 - 3 - 吡啶基、1 - 甲基 - 4 - 卤 - 5 - 吡啶基或 1 - 乙基 - 3 - (三氟甲基) - 5 - (甲基、甲氧基或卤原子) - 4 - 吡啶基部分的这类化合物。

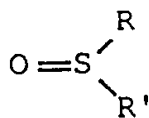
本文所述术语烷基包括线型、支化或环状烷基部分，实例包括甲基、乙基、1 - 甲基乙基、丁基、2 - 甲基丙基、1, 1 - 二甲基乙基、环丙基和环丙基甲基。术语氟代烷基包括用可多至最大可能数目的氟原子取代的烷基部分，实例包括三氟甲基、2 - 氟乙基和 1, 1, 2, 2 - 四氟乙基。术语卤原子包括氟、氯、溴和碘。

某些特别优选的式 I 化合物包括 S, S - 二甲基 - N - (2, 6 - 二

氯苯基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (2, 6 - 二氯 - 3 - 甲基苯基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (2, 6 - 二氯苯基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (2, 6 - 二氯 - 3 - 甲基苯基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (2 - 氯 - 6 - 氯苯基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (2 - 甲氧羰基 - 6 - 氯苯基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (2 - 甲氧羰基 - 6 - 氯苯基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (2 - 甲氧基 - 6 - (三氯甲基) 苯基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (2 - 氯 - 4 - 甲基 - 3 - 吡啶基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (2 - 氯 - 4 - 甲氧基 - 3 - 吡啶基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (1 - 乙基 - 5 - 甲基 - 3 - (三氯甲基) - 4 - 吡啶基) 硫亚胺、S, S - 二甲基 - N - (1 - 甲基 - 4 - 溴 - 3 - 吡啶基) 硫亚胺、和 S, S - 二甲基 - N - (1 - 甲基 - 4 - 溴 - 5 - 吡啶基) 硫亚胺。

式 I 的 N - 芳基硫亚胺可通过若干本专业已知的常用方法来制备。在 Chemical Reviews (化学评论), 77 409-435 (1977)、Synthesis (合成), 165-185(1981)、和 Russian Chemical Reviews (化学成就), 59 819-831(1990)中所描述的方法和其中所述的参考资料只需做一些常规改动就可采用。

通常优选采用的制备方法包括将下式的亚砷化合物:



(式中 R 和 R' 的定义与式 I 化合物中的相同) 与式 IIIa 的芳胺化合物:



(式中 AR' 的定义与式 I 化合物中的相同) 和一种诸如三氧化硫、2 - 磺基苯甲酸环酐、三氯乙酸酐、碳酰氯或草酰氯的活化剂反应。反应混合物用例如碱金属氢氧化物的碱处理, 结束该过程。该方法一般是在约 - 70 °C 到约 20 °C 之间的温度下, 于一种有机溶剂如三氯甲烷中实施。典型的方法是, 制备活化剂与溶剂的混合物并冷却至所需的反应温度, 然后加入亚砷化合物, 短时间反应后, 加入芳胺化合物, 反应一至四小时, 最后加入碱金属氢氧化物水溶液并进行相分离。N - 芳基硫亚胺化

合物产物可通过蒸发除去反应混合物中的有机挥发组分来回收，并且可通过常规方法如重结晶法来提纯。但是，因为 N - 芳基硫亚胺化合物可以采用经相分离得到的在有机溶剂中的溶液形式作为催化剂，故无需回收该化合物。

另一种制备式 I 的 N - 芳基硫亚胺化合物的方法是将式 R - S - R' 硫化物与式 IIIa 芳胺化合物和氯气反应。该方法一般是在约 - 20 °C 到约 20 °C 间的温度下，于有机溶剂如二氯甲烷中实施。典型的方法是，将硫化物在溶剂中制成溶液并冷却至所需的反应温度，加入约 1 摩尔当量的氯，然后加入各 1 摩尔当量的芳胺化合物和诸如吡啶、甲基吡啶、可力丁、（单或多）卤代吡啶、烟酰胺、烟酸乙酯、喹啉等的芳族叔胺碱。或是采用一种碱的水溶液，如碱金属氢氧化物或碳酸盐水溶液作为碱。短时间反应后，形成的 N - 芳基硫亚胺化合物溶液为有机溶剂中的溶液。可采用常规方法来回收 N - 芳基硫亚胺化合物，或者以所得到的有机溶剂中的溶液形式使用。当使用芳族叔胺碱时，若需要将芳族叔胺盐酸化合物副产物从混合物中除去，则可在使用前用水萃取出来。

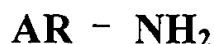
式 I 的 N - 芳基硫亚胺化合物适合用作制备式 IV



的 N - 芳基芳基磺酰胺化合物的催化剂，该制备方法是将式 II 的芳族磺酰氯化合物



与式 III 的芳胺化合物反应



式中 Q 和 AR 各自独立代表芳烃基或芳杂环基部分。

式 I 的 N - 芳基硫亚胺化合物中 AR' 部分与式 III 芳胺化合物的 AR 部分相同的化合物是最常用的和最优选的。使用 AR' 不同于芳胺化合物的 AR 部分的 N - 芳基硫亚胺催化剂除产生所需的 AR 为芳胺化合物 AR 部分的式 IV 化合物外还产生其中的 AR 是 N - 芳基硫亚胺催化剂的 AR' 的式 IV N - 芳基芳基磺酰胺化合物。这样通常会减少基于磺酰氯化合物的收率，且会带来很大的分离问题。当所制备的 N - 芳基芳基磺酰胺化合物是农药或医药品时，N - 芳基硫亚胺化合物的 AR' 必需与芳胺化合

物的 AR 相同, 因为 AR' 部分与 AR 部分不同时所形成的相关化合物的存在会损害这类化学品的商业效用。

本发明方法所用式 III 化合物的 AR 部分与本文所描述和表征的式 I N - 芳基硫亚胺催化剂的 AR' 部分相同。优选的 AR 种类、取代基种类及特定的取代方式与所述的 AR' 相同。

式 II 化合物的 Q 部分代表芳烃基或芳杂环基部分。该定义包括所有芳烃基和芳杂环基部分, 无论这些部分是否有取代基。适宜的芳烃基部分的实例包括苯基、萘基、菲基和蒽基。适宜的芳杂环基部分的实例包括吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、1, 3, 5 - 三嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、1, 3, 4 - 噁二唑、1, 2, 4 - 噁二唑、1, 3, 4 - 噻二唑基、1, 2, 4 - 噻二唑基、1, 2, 4 - 三唑基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - a]嘧啶基、[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶基、[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - a]吡啶基、吡唑并[1, 5 - a]嘧啶基和[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - a][1, 3, 5]三嗪基。Q 代表取代苯基的磺酰氯化合物是最常用的, 因而包括这类化合物, 特别是具有 1 或 2 个邻位取代基的这类化合物的方法通常是优选的。有时也优选 Q 代表取代吡啶基部分的化合物, 特别是有至少一个邻位到代基的这类化合物。Q 代表 5 - 氨基 - 1, 2, 4 - 三嗪 - 3 - 基或取代的[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 基、[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - a]嘧啶 - 2 - 基或[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - a]吡啶 - 2 - 基部分的磺酰氯通常是特别感兴趣的。

芳烃基和芳杂环基部分 Q 所带的取代基包括任何在 N - 芳基硫亚胺化合物的其它取代基存在时稳定的取代基, 且不会与芳胺化合物或硫亚胺化合物反应。适用的取代基包括 F、Cl、Br、I、NO₂、CN、C₁ - C₈ 烷基、O (C₁ - C₈ 烷基)、O (C₃ - C₈ 链烯基)、O (C₃ - C₈ 链炔基)、N (C₁ - C₈ 烷基)₂、S (C₁ - C₈ 烷基)、S (C₃ - C₈ 链烯基)、S (C₃ - C₈ 链炔基)、SO₂ (C₁ - C₈ 烷基)、SO₂ (C₃ - C₈ 链烯基)、SO₂ (C₃ - C₈

链炔基)、 CO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 CO_2 ($\text{C}_3 - \text{C}_8$ 链烯基)、 CO_2 ($\text{C}_3 - \text{C}_8$ 链炔基)、 CONH ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 CON ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)₂、 Si ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)₃、苯基、苯氧基、硫苯氧基、吡啶氧基和吡啶硫基。上述取代基中的每个烷基可用氟单或全取代,或用例如 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基、 O ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 N ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)₂、 S ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)或是 SO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 CO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 CONH ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 CON ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)₂、或 Si ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)₃ 一或二取代。在上述取代基中每个苯基、苯氧基、硫苯氧基、吡啶氧基和吡啶硫基可用例如下、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基、 O ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 N ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)₂、 S ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)或是 SO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 CO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 CONH ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)、 CON ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)₂、或 Si ($\text{C}_1 - \text{C}_8$ 烷基)₃ 一或二取代。

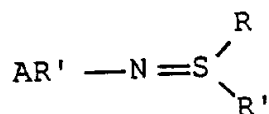
优选的取代基包括 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_2 、 CN 、 O ($\text{C}_3 - \text{C}_4$ 链烯基)或 O ($\text{C}_3 - \text{C}_4$ 链炔基); $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基、 O ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 N ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)₂、 S ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 SO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 CO_2 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 CONH ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)或 CON ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)₂ (每个烷基任选用氟单或全取代);或是苯基或苯氧基(各自任选有 1 到 3 个选自 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 CF_3 、 NO_2 和 CH_3 的取代基)。

在本方法中可以使用相应于式 II 磺酰氯化化合物的磺酰溴或磺酰氟化合物来代替式 II 化合物。但是磺酰溴和磺酰氟化合物一般在市场上不能得到,特别是费用较式 II 化合物高,故不太常用。

某些特别优选的用在本发明方法中的式 II 磺酰氯化化合物包括 2 - 氯磺酰基 - 5 - 乙氧基 - 7 - 氟[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶、2 - 氯磺酰基 - 5 - 甲氧基 - 8 - 氟[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶、2 - 氯磺酰基 - 5 - 甲氧基 - 7 - 甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶、2 - 氯磺酰基 - 5 - 乙氧基 - 7 - 甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶、2 - 氯磺酰基 - 5 - 甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - a]嘧啶、2 -

氯磺酰基-5, 7-二甲氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-C]嘧啶、2-氯磺酰基-5, 7-二甲氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶、2-氯磺酰基-5-甲氧基-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶、2-氯磺酰基-5, 7-二甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶、和 2-氯磺酰基-5-甲氧基-8-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]嘧啶。

本方法通过将式 II 的磺酰氯化化合物与式 III 芳胺化合物在芳族叔胺碱化合物和催化用量的式 I N-芳基硫亚胺化合物存在下进行接触来实施，式 I 化合物：



式中 AR'、R 和 R' 的定义如上文所述，优选 AR 选择与芳胺化合物的 AR 相同。可以采用任何已知的工艺方法将反应试剂与催化剂接触。例可将式 II 磺酰氯化化合物与有机溶剂混合，再与式 III 芳胺化合物混合，加入 1 摩尔当量或更多的芳族叔胺碱如吡啶、甲基吡啶、可力丁、（单或多）卤代吡啶、烟酰胺、喹啉等和催化有效量的式 I N-芳基硫亚胺化合物。所用式 III 芳胺化合物的量包括 N-芳基硫亚胺催化剂所含的芳胺化合物，至少为约 1 摩尔当量。多于 1 摩尔当量的量不损害本发明，但一般是不必要的。反应试剂可以任何次序混合。通常优选先在容器中制备式 I N-芳基硫亚胺催化剂，然后将式 III 芳胺化合物、式 II 磺酰氯化化合物和芳族叔胺碱加入其中。当选用的芳胺反应试剂的 AR 和硫亚胺催化剂的 AR' 相同时，在制备 N-芳基硫亚胺催化剂时，式 III 的芳胺反应试剂可以存在，也就是说，在制备 N-芳基硫亚胺催化剂时可使用过量芳胺，所用的过量部分可作为本方法中芳胺反应试剂的一部分或全部。反应结果是制备出所需的式 IV N-芳基芳基磺酰胺产物。

用常规实验方法很容易确定制备每种 N-芳基芳基磺酰胺所用的 N-芳基硫亚胺化合物的有效催化用量。在大多数场合，催化用量一般是磺酰氯化化合物量的 2 到 30%（摩尔）之间。

本方法一般在 -20℃ 至 50℃ 间的温度下实施。规定温度低限是因为在极低温度下实施时反应会变得太慢，规定温度高限是因为在更高温度下 N-芳基硫亚胺催化剂会变得不稳定。通常优选 0℃ 到 30℃ 之间。

反应器内的压力相信不是关键问题，一般优选接近大气压力。通常希望连续和有效的混合。完成本方法反应的时间典型地在 30 分钟到 16 小时。反应一般在基本无水条件下实施。

适合本方法的溶剂是式 II 芳族磺酰氯化合物、式 IN - 芳基硫亚胺化合物和式 III 芳胺化合物有一定溶解性且对所用反应试剂惰性的有机溶剂。适用的溶剂包括乙腈、丁腈、苄腈、二氯甲烷、1, 2 - 二氯乙烷、四氢呋喃、1, 2 - 二甲氧基乙烷、甲苯、氯苯等。使用足量的有机溶剂便于反应混合物的搅拌，因而使反应试剂混合均匀并充分接触。

所使用的芳族叔胺碱对反应结果是一个因素。吡啶或甲基吡啶（2 -、3 -、或 4 - 甲基吡啶或混合物）因价格便宜故通常是优选的。有时也优选喹啉和烟酰胺，因为在有些场合，它们能获得较高的收率。在任何一种特定情况下，最佳的碱要取决于所用其它反应试剂的性质，包括所用的 N - 芳基硫亚胺催化剂的性质及欲制备的 N - 芳基芳基磺酰胺产物的性质（特别是 PKa ）。通过选择恰当的叔胺碱，可以使形成的 N - 芳基二芳基磺酰胺副产物最少，而所期望的 N - 芳基芳基磺酰胺的收率最高。可通过常规实验方法来确定芳基磺酰氯化合物和芳胺化合物混合时的最佳芳族叔胺碱。

可通过标准工业方法从反应介质中回收 N - 芳基芳基磺酰胺产物，包括过滤法收集不溶固体，和用水萃取最终的反应混合物并蒸发（优选减压下）除去溶剂和任何其它挥发物的方法。回收步骤中得到的产物一般可用标准工艺方法如重结晶方法来纯化。

式 II 芳族磺酰氯化合物和式 III 芳胺化合物是本专业已知的，或可通过对已公开的技术方法做常规改动来制备。

所提供的如下实施例用来说明本发明，但不能将其视为对权利要求的限定。

实施例

1. 制备 N - (2, 6 - 二氯苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺

将 2.39g (13.0 mmol) 2 - 磺基苯甲酸环酐于 20 ml 二氯甲烷中制成淤浆并冷却至 3 °C。搅拌并冷却下，向该淤浆内滴加 0.85 ml (0.94g, 12 mmol) 二甲基亚砷 (DMSO)，历时 1 分钟。将温度升至 5 °C，混

合物成为均相。5分钟后,于搅拌并冷却下,加入 1.41g (11mmol) 2, 6 - 二氯苯胺, 历时 2 分钟。形成白色沉淀且温度升至 9 ℃。2 小时后, 过滤收集总量 3.2g 的沉淀, 并在 15ml 新鲜二氯甲烷中制成淤浆。加入 10ml 2N 氢氧化钠水溶液并搅拌混合物。分离所形成的两层澄清液相, 分出的有机相经硫酸镁干燥, 减压蒸发浓缩, 得到澄清油状物。该油状物溶于 5ml 乙醚并加入 5ml 环己烷。混合物冷却至 5 ℃, 过滤收集所形成的白色针状结晶, 并干燥, 得到 0.88g 标题化合物。

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 6.80-6.75(m, 2H), 6.64-6.5(m, 1H), 2.70(s, 6H); 质谱 EI(m/z): 189(M^+ , 75), 174($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 159($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6$, 90)。

2. 制备 N - (2, 6 - 二氯苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺

将 23.9g (130 mmol) 2 - 磺基苯甲酸环酐于 205 ml 二氯甲烷中制成淤浆并冷却至 4 ℃。搅拌并冷却下, 分三次向该淤浆内加入 9.46g, (120mmol) 二甲基亚砷 (DMSO) 历时 3 到 4 分钟, 用 10ml 二氯甲烷冲洗容器以保证完全移入。将温度升至 5 至 6 ℃之间, 10 分钟后, 于搅拌并冷却下, 加入 17.9g (110mmol) 2, 6 - 二氯苯胺, 历时 4 分钟。形成白色沉淀。90 分钟后, 混合物为一稠淤浆, 温度为 15 ℃。混合物先用 207g 1N 氢氧化钠水溶液然后用 5 ml 50 % 氢氧化钠水溶液处理。分离所形成的两层澄清液相, 水相用 150 ml 二氯甲烷萃取。合并有机相和萃取液并用 100ml 水洗涤, 经硫酸镁干燥后过滤, 减压蒸发浓缩, 得到浅金色油状物。该油状物用乙醚重结晶, 得到二批重量为 1.94g 和 2.03g (理论量的 16 %) 的标题化合物, 为白色固体。

^1H NMR [300MHz] (CDCl_3) ppm: 7.21-7.18(d, 2H), 6.68-6.63 (dd, 1H), 2.68(s, 6H); 质谱 EI(m/z): 221(M^+ , 50), 206($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 191($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6$, 45)。

3. 制备 N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺

方法 A) 在圆底烧瓶中, 将 5.0ml(0.068 mol) 二甲硫于 80ml 二氯甲烷中制成溶液并冷却至 - 10 ℃。于搅拌并冷却下, 将氯气 (4.6g,

0.065mol) 经鼓泡管通入烧瓶的蒸汽空间, 2 分钟后, 搅拌并冷却下, 加入 12g (0.065mol) 3-氯-4-氨基苯甲酸甲酯 (2-氯-6-甲氧羰基苯胺)。2 分钟后, 搅拌并冷却下, 慢慢加入 10.2g (0.13mol) 吡啶, 使混合物在 -10℃ 下反应 10 分钟。混合物用 HPLC (高压液相色谱) 分析 (Shandon Hypersil Phenyl 5mm 填料, 60 : 40 : 01 乙腈: 水: 磷酸洗提液, 紫外检测器设置在 237nm), 发现是 20% 的 3-氯-4-氨基苯甲酸甲酯和 80% 的标题化合物 (以这两种物质为基准计)。减压蒸发除去混合物的挥发组分, 得到标题化合物的粗产物, 为白色固体。

^1H NMR [300MHz] (CDCl_3) ppm: 7.82 (dd, 1H, $J=1.3, 8.1$), 7.69 (dd, 1H, $J=1.3, 8.1$), 7.33 (t, 1H, $J=8.1$), 3.89 (s, 3H), 3.37 (s, 6H);

紫外光谱 : 最大吸收 213 和 298 nm; 质谱

EI (m/z): 246 (MH^+ , 60), 184 ($\text{M}^+ - \text{SC}_2\text{H}_6$, 100), 154 ($\text{M}^+ - \text{OSC}_3\text{H}_8$, 65).

类似方法制备下列化合物:

N - (2-氯苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺;

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 7.52 (dd, 1H, $J=7.7, 1.7$), 7.49 (dd, 1H, $J=7.7, 1.8$), 7.35 (dt, 1H, $J=7.6, 1.7$), 7.29 (dt, 1H, $J=7.6, 1.7$), 2.56 (s, 6H); 紫外光谱 : 最大吸收 210 and 260 nm;

N - (2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺;

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 7.43 (t, 1H, $J=8.0$), 7.30 (d, 1H, $J=8.0$), 7.24 (d, 1H, $J=8.0$), 3.93 (s, 3H), 3.29 (s, 6H);

N - (2, 6-二氯-3-甲基苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺;

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 7.10 (d, 1H, $J=8.2$), 6.61 (d, 1H, $J=8.2$), 2.84 (s, 6H), 2.27 (s, 3H); 质谱 EI (m/z): 236 (MH^+), 208, 195, 174, 147;

N - (2 - 甲氧羰基苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺;

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 7.92(dd, 1H, $J=8.0, 1.5$), 7.48(dt, 1H, $J=7.8, 1.4$), 7.14(d, 1H, $J=8.1$), 7.06(dt, 1H, $J=8.1, 1.0$), 3.85(s, 3H), 2.56(s, 6H);

N - (2 - 甲基 - 6 - 硝基苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺;

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 7.82(d, 1H, $J=8.2$), 7.58(d, 1H, $J=7.4$), 7.34(brdd, 1H, $J=7.8, 7.3$), 3.38(s, 6H), 2.48(s, 3H);
 ^{13}C NMR [75.5MHz] (CD_3CN) ppm: 146.0, 138.5, 137.4, 132.6, 128.2, 124.6, 33.9, 19.3;

N - (2 - 氯 - 4 - (1 - 甲基乙氧基) - 3 - 吡啶基) - S, S - 二甲基硫亚胺;

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 8.08(d, 1H, $J=5.8$), 7.03(d, 1H, $J=5.8$), 4.8(七重峰, 1H, $J=6.1$), 3.26(s, 6H), 1.37(d, $J=6.0$, 6H);

N - (5 - 溴 - 2 - 吡啶基) - S, S - 二甲基硫亚胺;

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 8.21(d, 1H, $J=2.3$), 7.74(dd, 1H, $J=8.8, 2.4$), 6.98(d, 1H, $J=8.8$), 3.36(s, 6H).

方法 B) 制备 7.3g (94mmol) 二甲亚砷和 100ml 二氯甲烷的混合物并冷却至 $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 然后于搅拌下, 慢慢加入 19.8g(94mmol) 三氯乙酸酐。约 5 分钟内生成白色沉淀, 此时边搅拌边慢慢加入 24g (130mmol) 6 - 氯氨基茴香酸甲酯于 15ml 二氯甲烷中的溶液。使混合物反应并边搅拌边加热至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 。最初生成的白色固体重新溶解。然后搅拌下用 70ml 10 % (重量) 氢氧化钾水溶液中和混合物 30 分钟。混合物变为棕色。分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取两

次。合并有机相和萃取液，减压蒸发浓缩。棕色焦油状残留物用乙醚研磨促使其固体化，过滤回收，并用乙醚洗涤，得到标题化合物粗产物，为褐绿色固体。经 HPLC 分析发现，该固体包括约 80 % 标题化合物和约 20 % 6 - 氯氮茴香苯甲酯。

方法 C) 3.2g (0.039mmol) 三氧化硫于 6ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 0 °C，搅拌并冷却下慢慢加入 1.4g(0.018mol)二甲亚砜。10 分钟后，搅拌并冷却下，加入 3.3g(0.018mol)6 - 氯氮茴香酸甲酯固体。使混合物反应 15 分钟，然后加入 2.8g (0.035mol)吡啶。得到的溶液经 HPLC 测定含有比例为 61: 39 的标题化合物和未反应的 6 - 氯氮茴香酸甲酯。

4.制备 N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - S , S - 四亚甲基硫亚胺

3.0ml (34mmol)四氢噻吩和 50ml 二氯甲烷的溶液冷却至 - 10 °C，然后于冷却和搅拌下鼓泡通入 2.3g(32mmol)氯气。先后加入 6.3g (34mmol)量的 6 - 氯氮茴香酸甲酯和 5.4g (68mmol)吡啶。HPLC 发现，产物混合物中标题化合物与未反应的 6 - 氯氮茴香酸甲酯的比例为 65: 35。

¹H NMR [300MHz] (CD₃CN) ppm: 7.78(d, 1H, J=8.0), 7.44(d, 1H, J=8.0), 6.64(t, 1H, J=8.0), 3.63(s, 3H), 3.24(m, 4H), 2.37(m, 2H), 2.16(m, 2H); 紫外光谱 : 最大吸收 220 nm;
质谱 EI(m/z): 272(MH⁺, 100), 240(M⁺-OCH₃, 15), 184(M⁺-SC₄H₈, 100), 87(SC₄H₇⁺, 40)。

5.制备 N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - S - 甲基 - S - 苯基硫亚胺

3.0g (24mmol)甲基苯基硫于 30ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 - 10 °C，冷却搅拌下鼓泡通入 1.7g (24mmol)氯气。冷却并搅拌下，向其中先后加入 4.5g (24mmol)6 - 氯氮茴香酸甲酯固体和 3.8g (48mmol)吡啶。经 HPLC 测定，产物混合物含 60: 40 比例的标题化合物和 6 - 氯氮茴香酸甲酯。

紫外光谱 : 最大吸收 215 and 300 nm; 质谱
EI (m/z): 308 (MH⁺, 40), 276 (M⁺-OCH₃, 35), 261 (M⁺-OC₂H₅, 10),
184 (M⁺-SC₇H₈, 35), 124 (SC₇H₈⁺, 40).

6. 制备 N - (2, 4, 6 - 三氯苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺

1.1ml(15mmol)二甲硫于 170ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 -10 ℃, 冷却并搅拌下, 经鼓泡管通入 0.9g (13mmol)氯气。搅拌并冷却下, 依次加入 23.3g (120mmol) 2, 4, 6 - 三氯苯胺和 22g (170mmol) 喹啉。得到的产物为标题化合物和未反应的 2, 4, 6 - 三氯苯胺的混合物。

7. 制备 N - (4 - 溴 - 1 - 甲基 - 5 - 吡唑基) - S, S - 二甲基硫亚胺

0.6mol(8.2mmol)二甲硫于 30ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 -20 ℃, 冷却并搅拌下, 经鼓泡管通入 0.50g (7.0mmol)氯气。冷却并搅拌下, 依次加入 1.0g (5.7mmol)5 - 氨基 - 4 - 溴 - 1 - 甲基吡唑和 1.0g (12.7mmol)吡啶。将该混合物等分移出 2ml, 过滤收集其中的浅黄色固体并用含氘乙腈洗涤

¹H NMR [300MHz] (CD₃CN/D₂O) ppm: 7.58 (s, 1H), 3.77 (s, 3H),
3.17 (s, 6H).

8. 使用硫亚胺催化剂制备 N - (2, 6 - 二氯苯基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - [1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺

制备包括 1.4g (11 mmol)2, 6 - 二氯苯胺、0.86g (11mmol)吡啶和 30ml 干燥乙腈的混合物, 冷却至 1 - 3 ℃。加入 N - (2, 6 - 二氯苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺 (0.15g, 0.78mmol), 搅拌并冷却下, 向该黄色溶液中滴加 2.7g (10mmol)2 - 氯磺酰基 - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶。可观察到因放热使温度升至 10 ℃, 逐渐生成白色沉淀。在 80 分钟后, 使用标样, 经 HPLC 对混合物定量分析, 发现 70 % 的磺酰氯化合物转化成标题化合物, 24 % 转化成 N, N - 二 ((8 - 氟 - 5 - 甲氧

基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 基) 磺酰基) 2, 6 - 二氯苯胺, 4 % 转化成 8 - 氯 - 5 - 甲氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C] - 嘧啶 - 2 - 磺酸。

9.使用硫亚胺催化剂制备 N - (2, 6 - 二氯苯基) - 7 - 氯 - 5 - 乙氧基 - [1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺

制备 7.33g (42.5mmol) 2, 6 - 二氯苯胺、14.13g (47.4mmol) 纯度为 94.2% 的 2 - 氯磺基 - 7 - 氯 - 5 - 乙氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶、6.72g (55.0mmol) 烟酰胺和 81.4g 干燥乙腈的混合物并冷却至 4℃。搅拌并冷却下, 加入 N - (2, 6 - 二氯苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺 (1.15g, 5.15mol)。维持冷却和搅拌 3 小时, 然后将混合物加热至室温。6 小时后, 使用标样, 经 HPLC 对混合定量分析, 发现标题化合物的收率为理论值的 87 %。还发现得到 3 % 的 7 - 氯 - 5 - 乙氧基[1, 2, 4] - 三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酸。

10.使用未经回收的硫亚胺催化剂制备 N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - 7 - 氯 - 5 - 乙氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺

在圆底烧瓶中, 将 0.7ml(0.096 mol)二甲硫于 20ml 二氯甲烷中制成溶液并冷却至 - 10℃。于搅拌并冷却下, 将氯气 (0.60g, 85mmol) 经鼓泡管通入烧瓶的蒸汽空间, 2 分钟后, 搅拌并冷却下, 加入 18g (97mmol) 3 - 氯氯茴香酸甲酯 (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯胺)。2 分钟后, 搅拌并冷却下, 慢慢加入 9.8g (124mmol) 吡啶, 使混合物在 - 10℃ 下反应 10 分钟。制备 21g (75mmol) 2 - 氯磺基 - 7 - 氯 - 5 - 乙氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶于 90ml 二氯甲烷中的溶液并冷却至 0℃, 冷却并搅拌下, 将其加入上述混合物中。经 HPLC 分析, 反应基本在 5 - 6 小时内完成。放置过夜后, 蒸馏除去约 50ml 二氯甲烷, 加入 50ml 2 - 丙醇。剩下的二氯甲烷通过蒸馏至釜顶温度为 62 - 64℃ 时移出, 釜温为 72 - 74℃。得到的 2 - 丙醇淤浆冷却至 5℃, 30 分钟后过滤。所收集的固体用 2 × 50ml 甲醇淋洗, 空气干燥, 得到

29.8g (理论值的 85 %) 标题化合物。

按类似方式,使用实施例 4 的 N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - S, S - 四亚甲基硫亚胺产物混合物作为催化剂能得到同样的产物。分出 9ml 例 4 产物, 用 75ml 二氯甲烷稀释, 冷却该溶液至 - 10 ℃, 加入 9.3g (50mmol) 3 - 氯氨基茴香酸甲酯, 然后于冷却并搅拌下, 加入 4.8g (60mmol) 吡啶。冷却至 0 ~ 2 ℃, 加入 2 - 氯磺酰基 - 7 - 氯 - 5 - 乙氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 (15.5g, 纯度 91%, 50mmol)。反应在 6 小时内完成, 回收得到纯度为 98 % 的标题化合物, 收率 90 %。

按类似方式,使用实施例 5 的 N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - S - 甲基 - S - 苯基硫亚胺产物混合物作为催化剂能得到同样产物。得到纯度 98 % 的产物, 收率 55 %。

按类似方式,使用 N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺作为催化剂, 制备下列化合物:

N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - 7, 8 - 二氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺, 得到白色固体, 收率约 85 %;

^1H NMR [300MHz] (D_6 -DMSO) ppm: 11.15(s, 1H), 7.70(d, 1H, J=8.0), 7.68(d, 1H, J=7.8), 7.47(dd, 1H, J=8.0, 7.8), 4.68(q, 2H, J=7.0), 3.71(s, 3H), 1.45(t, 3H, J=7.0);

N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - 7 - 氯 - 5 - 甲氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺, 得到白色固体, 收率约 70 %;

^1H NMR [300MHz] (D_6 -DMSO) ppm: 11.1(s, 1H), 7.70(d, 1H, J=7.9), 7.68(d, 1H, J=7.9), 7.46(t, 1H, J=7.9), 7.36(s, 1H), 4.23(s, 3H), 3.67(s, 3H);

N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - 8 - 氯 - 5 - 乙氧基 - 7 - 氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺, 得到浅黄色固体, 收率约 80 %;

^1H NMR [300MHz] (D_6 -DMSO) ppm: 11.15(s, 1H), 7.71(d, 1H, $J=8.0$), 7.70(d, 1H, $J=7.9$), 7.47(dd, 1H, $J=8.0, 7.9$), 4.68(q, 2H, $J=7.1$), 3.71(s, 3H), 1.45(t, 3H, $J=7.1$);

N - (2 - 氯 - 6 - 甲氧羰基苯基) - 7 - 氯 - 5 - 乙氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺, 得到浅黄色固体, 收率约 82 %;

^1H NMR [300MHz] (D_6 -DMSO) ppm: 11.0(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71(d, 1H, $J=8.0$), 7.68(d, 1H, $J=7.9$), 7.46(dd, 1H, $J=8.0, 7.9$), 4.68(q, 2H, $J=7.1$), 3.69(s, 3H), 1.45(t, 3H, $J=7.1$).

11. 使用未经回收处理的硫亚胺催化剂制备 N - (2, 6 - 二氯苯基) - 7 - 氯 - 5 - 乙氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺

约 110g 二氯甲烷中含有 760mmol 2 - 氯磺酰基 - 7 - 氯 - 5 - 乙氧基[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶的第一溶液通过如下方法制备: 将 21.8g 纯度 75 % (约 38mmol) 的二(5 - 乙氧基 - 7 - 氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 基)二硫化物、16.0g 水和 190g 二氯甲烷混合, 冷却该混合至 5℃, 搅拌并冷却下, 经 75 分钟时间加入 15.1g (240mmol) 氯气。再加入 73.0g 水, 相分离。水相用 22.0g 二氯甲烷萃取, 合并两个含水二氯甲烷溶液, 用 Dean-Stark 分水器共沸蒸馏出总量 118.3g 的水和二氯甲烷。再加入 105.8g 二氯甲烷, 通过共沸蒸馏移出 101.5g 溶剂。另外 10g 二氯甲烷是用来便于移入容器。在圆底烧瓶中制备 1.35g (22mmol) 二甲硫于 68.2g 二氯甲烷中的第二溶液并冷却至 7℃。冷却并搅拌下, 经鼓泡管将氯气 (1.5g, 21mmol) 通入烧瓶的蒸汽空间, 3 分钟后, 于搅拌并冷却下, 加入 15.3g (94mmol) 2, 6 - 二氯苯胺、19.4g (160mmol) 烟酰胺和 32.2g 二氯甲烷。约 30 分钟后, 搅拌下依次加入 7.6984g 1, 4 - 二氯苯(后面气液色谱分析所用内标样) 和前面制备的第一溶液。使反应混合物慢慢升至室温, 用气 - 液色

谱对消失的氯磺酰起始原料进行分析。4.5 小时后,混合物用 42.8g 水稀释,得到的淤浆过滤回收固体。该固体在 41.7g 和 40.2g 2 - 丙醇的混合物中重新制成淤浆,再次过滤回收固体,然后于 13.2g 2 - 丙醇中再制成淤浆,再次过滤回收。所回收的固体于 40 °C 下减压干燥,得到 26.9g 纯度 95 % 的磺酰胺产物 (理论值的 83 %), 是用内标样经定量 HPLC 测定的。另外 4.8 % 的理论产量在滤液中。

12.使用未经回收处理的硫亚胺催化剂制备 N - (2 , 6 - 二氯苯基) - 7 , 8 - 二氯[1 , 2 , 4]三唑并[1 , 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺

0.6ml (8mmol) 二甲硫于 65ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 - 20 °C, 搅拌并冷却下, 慢慢鼓泡通入 0.4g (6mmol) 氯气, 维持温度低于 - 15 °C。然后于搅拌并冷却下, 加入 5.0g (31mmol) 2 , 6 - 二氯苯胺和 6.3g (49mmol) 喹啉的混合物, 形成硫亚胺催化剂、未反应的 2 , 6 - 二氯苯胺和喹啉的混合物。将该混合物升温至 0 °C, 于搅拌并冷却下, 加入 10g (45mmol) 2 - 氯磺酰基 - 7 , 8 - 二氯[1 , 2 , 4]三唑并[1 , 5 - C]嘧啶。将该混合物升温至约 20 °C, 搅拌约 16 小时。然后用 50ml 甲醇稀释, 所形成的固体过滤收集, 用 2 × 30ml 甲醇洗涤并干燥, 得到 6.2g (理论值的 80 %) 标题化合物, 为白色固体, 其紫外线最大吸收处为 210 和 270nm。

¹H NMR [300MHz] (D₆-DMSO) ppm: 8.6 (brs, 1H), 7.44 (d, 2H, J=8.2), 7.32 (dd, 1H, J=8.2), 4.72 (q, 2H, J=7.1), 1.50 (t, 3H, J=7.1)。

使用同一硫亚胺催化剂, 类似方法制备下列化合物:

N - (2 , 6 - 二氯苯基) - 7 - 氟 - 5 - 甲氧基[1 , 2 , 4]三唑并[1 , 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺, 得到灰白色固体, 收率约 21 %;

¹H NMR [300MHz] (D₆-DMSO) ppm: 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J=8.3), 7.33 (dd, 1H, J=8.3), 6.98 (d, 1H, J=1.1), 4.28 (s, 3H);

N - (2 , 6 - 二氯苯基) - 8 - 氯 - 7 - 氟 - 5 - 乙氧基[1 , 2 ,

4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺, 得到灰白色固体, 收率约 85 %;

¹H NMR [300MHz] (CD₃CN) ppm: 7.45(d, 2H, J=8.3), 7.34(dd, 1H, J=8.3), 4.73(q, 2H, J=7.1), 1.51(t, 3H, J=7.1);

N - (2, 6 - 二氯苯基) - 7 - 氯 - 5 - 乙氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5 - C] 嘧啶 - 2 - 磺酰胺, 得到白色固体, 收率约 90 % ;

¹H NMR [300MHz] (CD₃CN) ppm: 8.29(brs, 1H), 7.47(s, 1H), 7.44(d, 2H, J=8.2), 7.33(dd, 1H, J=8.2), 4.70(q, 2H, J=7.1), 1.51(t, 3H, J=7.1);

N - (2, 6 - 二氯苯基) - 7 - 氟 - 5 - (1 - 甲基乙氧基) [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5 - C] 嘧啶 - 2 - 磺酰胺, 得到浅黄棕色固体, 收率约 77 %;

¹H NMR [300MHz] (D₆-DMSO) ppm: 7.82(d, 2H, J=8.2), 7.35(d, 1H, J=8.2), 7.32(s, 1H), 5.47(七重峰, 1H, J=6.1) 1.46(d, 6H, J=6.1); ¹³C NMR [75.5MHz] (D₆-DMSO) ppm: 165.9, 161.9 (J_{C-F}=242.3), 157.1 (J_{C-F}=15.2), 150.4, 148.6 (J_{C-F}=26.0), 135.9, 130.3, 128.7, 86.4 (J_{C-F}=41.3), 76.6, 21.2.

13. 制备 N - 2 - 氯苯基 - S, S - 二甲基硫亚胺和它用作制备 N - (2 - 氯苯基) - 4 - 甲基苯磺酰胺的催化剂

12.1ml (0.17mol)二甲硫于 150ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 -10℃, 然后于搅拌并冷却下, 鼓泡慢慢加入 10.8g (0.15mol)氯气, 维持温度低于 -10℃. 搅拌并冷却下, 先后向其加入 19.1g (0.15mol)2-氯苯胺和 38.7g (0.30mol)喹啉, 形成硫亚胺催化剂。从 272g 混合物中等分出 105g 用 200ml 二氯甲烷稀释, 搅拌并冷却 (-10℃) 下, 依次加入 25.5g (0.20mol)2-氯苯胺、38.7g (0.30mol)喹啉最后是 47.6g (0.25mol)4-甲基苯磺酰。使混合物升温至室温并搅拌 2 天。然后通过减压蒸发除去挥发性组分, 得到的油状残留物溶于 300ml 二氯甲烷。得到的溶液用 200ml 1N 盐酸

洗涤，洗涤水相用 100ml 二氯甲烷反萃取。合并有机相，经硫酸镁干燥后，减压蒸发浓缩。残留物溶于 175ml 乙腈，通过慢慢加入 200ml 水使其再次沉淀。过滤收集所形成的固体，用 2-丙醇洗涤，减压干燥，得到 44.7g（理论值的 64 %）标题化合物，为灰白色固体。

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 9.93 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, $J=8.2$), 7.37 (d, 1H, $J=7.4$), 7.33 (d, 2H, $J=8.0$), 7.24 (m, 2H), 7.16 (ddd, 1H, $J=7.8, 5.2, 3.7$), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR [75.5MHz] ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) ppm: 143.1, 137.5, 133.6, 130.1, 129.8, 129.5, 128.8, 127.6, 127.3, 126.9, 126.6, 20.9.

14. 硫亚胺催化制备 N - (2, 6 - 二氯苯基) - 5 - 甲基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5 - a] 嘧啶 - 2 - 磺酰胺

7.0ml (0.096mol) 二甲硫于 75ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ，然后于搅拌并冷却下，鼓泡慢慢加入 5.5g (0.078mol) 氯气，维持温度低于 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 。搅拌并冷却下，先后向其加入 10.0g (0.078mol) 2, 6 - 二氯苯胺和 50.0g (0.39mol) 喹啉，形成硫亚胺催化剂。从 317g 混合物中等分出 105g 用 150ml 二氯甲烷稀释，搅拌并冷却 ($-0\text{ }^\circ\text{C}$) 下，依次加入 10.0g (0.078mol) 2, 6 - 二氯苯胺和 0.095mol 2 - 氯磺酰基 - 5 - 甲基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5 - a] 嘧啶。20 分钟后，搅拌下加入 8.4g (0.065mol) 喹啉，使混合物升至室温过夜。过滤得到的混合物，收集标题化合物，为不溶性浅棕色固体。滤液用 150ml 1N 盐酸洗涤，洗涤水相用二氯甲烷反萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥后，过滤除去硫酸镁。用 50ml 乙腈萃取硫酸镁，加至滤液中。滤液减压浓缩，得到的固体残留物用水制成淤浆。过滤收集固体并干燥，得到标题化合物。由滤液中得到额外的标题化合物。得到的标题化合物总量达到 29.8g（理论值的 87 %），为白色固体。

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 7.71 (d, 2H, $J=8.7$), 7.53 (d, 2H, $J=8.7$), 7.33 (tt, 1H, $J=8.5, 6.1$), 6.98 (dd, 2H, $J=8.3, 8.2$).

15. 硫亚胺催化制备 N - (2 - 甲氧基 - 6 - (三氟甲基) 苯基) - 5 - 乙氧基 - 7 - 氟 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5 - C] 嘧啶 - 2 - 磺酰胺

按实施例 3A 的方法, 省略回收步骤, 制备含有约 10mmol N - (2 - 甲氧基 - 6 - (三氟甲基) 苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺的约 17ml 二氯甲烷溶液混合物, 将其用 30ml 二氯甲烷稀释, 于约 - 10 °C, 搅拌下依次加入 10.0g (52mmol) 2 - 甲氧基 - 6 - (三氟甲基) 苯胺、4.6g (58mmol) 吡啶、和溶于 30ml 二氯甲烷中的 54mmol 2 - 氯磺酰基 - 5 - 乙氧基 - 7 - 氟 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5 - C] 嘧啶。将混合物搅拌过夜。加入少量吡啶, 将混合物继续搅拌 6 小时。然后减压蒸发出挥发性物质, 剩下的粘稠淤浆用 30ml 甲醇稀释。过滤收集其中的固体, 在甲醇中重新制成淤浆, 再次回收, 用甲醇洗涤并干燥。得到的标题化合物为黄色固体, 收率 63 % (14.9g)。

¹H NMR [300MHz] (CD₃CN) ppm: 8.06 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, J=8.5), 7.31 (d, 1H, J=8.1), 7.15 (d, 1H, J=8.4), 6.98 (d, 1H, J=1.5), 4.73 (q, 2H, J=7.1), 3.27 (s, 3H), 1.52 (t, 3H, J=7.1)。

16. 硫亚胺催化制备 N - (2 - 氯 - 4 - (1 - 甲基乙氧基) - 3 - 吡啶基) - 5 - 乙氧基 - 7 - 氟 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5 - C] 嘧啶 - 2 - 磺酰胺

按实施例 3A 的方法, 省略回收步骤, 制备含有约 10mmol N - (2 - 氯 - 4 - (1 - 甲基乙氧基) - 3 - 吡啶基) - S, S - 二甲基硫亚胺的约 18ml 二氯甲烷溶液混合物, 将其用 45ml 二氯甲烷稀释, 搅拌并冷却 (- 10 °C) 下, 依次加入 4.5g (24mmol) 3 - 氯基 - 2 - 氯 - 4 - (1 - 甲基乙氧基) 吡啶、3.2g (41mmol) 吡啶和溶于 19ml 二氯甲烷中的 36mmol 2 - 氯磺酰基 - 5 - 乙氧基 - 7

- 氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶。将混合搅拌过夜。然后减压蒸发除去挥发物。固体残留物溶于1: 1的乙腈和甲醇中, 加入0.5N盐酸直到生成固体。过滤收集这些固体, 用2 × 75ml水洗涤并干燥, 得到11.0g (理论值的73 %) 标题化合物, 为白色固体。从萃取的水相中得到另外1.7g产物 (理论值的11 %)。

^1H NMR [300MHz] (CD_3CN) ppm: 10.6(s, 1H), 8.16(d, 1H, $J=5.8$), 7.41(s, 1H), 7.11(d, 1H, $J=5.9$), 4.71(d, 1H, $J=7.0$), 4.56(七重峰, 1H, $J=6.0$), 1.45(t, 3H, $J=7.0$), 0.82(d, 6H, $J=6.0$)。

17. 硫亚胺催化制备 N - (5 - 溴 - 2 - 嘧啶基) - 4 - 甲基苯基磺酰胺

按实施例 3A 的方法, 省略回收步骤, 制备含有约 17 mmol N - 5 - 溴 - 2 - 吡啶基 - S, S - 二甲基硫亚胺的约 30ml 二氯甲烷溶液混合物, 将其用 43ml 二氯甲烷稀释, 搅拌并冷至 (- 10 °C) 下, 依次加入 10.0g (58mmol) 2 - 氨基 - 5 - 溴吡啶、5.5g (70mmol) 吡啶和 14.2g (74mmol) 4 - 甲基苯磺酰氯。将混合物搅拌下升温至 20 °C, 很快形成白色沉淀。再加入 1.6g (20mmol) 吡啶, 使混合物放置三天。加入二氯甲烷 (25ml) 溶解所有的固体, 得到的溶液用 150ml 0.1N 盐酸洗涤。水相层用二氯甲烷反萃取, 合并有机相, 经硫酸镁干燥后, 减压蒸发浓缩。黄色固体残留物用 175ml 乙腈重结晶, 回收得到的黄色固体 (第一批 8.3g, 第二批 1.5g), 得到标题化合物 (理论值的 41 %)。

^1H NMR [300MHz] ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) ppm: 11.26(s, 1H), 8.26(d, 1H, $J=2.4$), 7.87(dd, 1H, $J=8.8, 2.4$), 7.78(d, 2H, $J=8.2$), 7.34(d, 2H, $J=8.1$), 7.03(d, 1H, $J=8.8$), 2.31(s, 3H); ^{13}C NMR [75.5MHz] ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) ppm: 150.4, 148.3, 143.4, 140.8, 137.2, 129.5, 127.0, 113.7, 113.2, 20.9。

18. 硫亚胺催化制备 N - (2 - 甲基) - 6 - 硝基苯基 - 4 - 氯 - 3

- 硝基苯基磺酰胺

按实施例 3 的方法, 省略回收步骤, 制备含有约 22mmol N - (2 - 甲基 - 6 - 硝基苯基) - S, S - 二甲基硫亚胺的约 25ml 二氯甲烷溶液混合物, 将其用 115ml 二氯甲烷稀释, 然后于搅拌并冷却 (- 10℃) 下, 依次加入 11.0g (72mmol) 2 - 甲基 - 6 - 硝基苯胺、15g (120mmol) 喹啉和 24g (95mmol) 4 - 氯 - 3 - 硝基苯磺酰氯。将混合物慢慢升温至 20℃ 并搅拌过夜。再分两份加入 6.0g (76mmol) 吡啶。短时间后, 加入 100ml 乙腈, 得到的溶液用 1N 盐酸洗涤, 水相先后用 50ml 二氯甲烷, 再用 50ml 乙腈萃取, 合并有机相, 经硫酸镁干燥 (用 2 × 50ml 乙腈洗涤硫酸镁), 合并的有机溶液减压蒸发浓缩。得到的油溶于热 2 - 丙醇中, 加入 1N 盐酸再沉淀, 过滤回收得到的固体, 用 2 - 丙醇洗涤并干燥, 得到 18.5g (理论值的 66 %) 标题化合物。

¹H NMR [300MHz] (CD₃CN) ppm: 7.71(d, 2H, J=8.7), 7.53(d, 2H, J=8.7), 7.33(tt, 1H, J=8.2, 6.1), 6.98(dd, 2H, J=8.3, 8.2)。

19. 硫亚胺催化制备 N - (4 - 溴 - 1 - 甲基 - 5 - 吡唑基) - 5 - 乙氧基 - 7 - 氟[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶 - 2 - 磺酰胺

按实施例 7 的方法, 省略回收步骤制备含有 53mmol N - (4 - 溴 - 1 - 甲基 - 5 - 吡唑基) - S, S - 二甲基硫亚胺的约 28ml 二氯甲烷溶液混合物, 将其冷却至 - 10℃, 搅拌并冷却 (- 10℃) 下, 依次加入 1.0g (5.7mmol) 5 - 氨基 - 4 - 溴 - 1 - 甲基吡唑、0.54g (6.8mmol) 吡啶、11.8mmol 2 - 氟磺酰基 - 5 - 乙氧基 - 7 - 氟[1, 2, 4]三唑并[1, 5 - C]嘧啶和 5ml 二氯甲烷。将混合物室温下搅拌 2 天。过滤回收其中的固体, 用少量 2 - 丙醇洗涤, 并干燥, 得到 5.7g 标题化合物, 为白色固体。将其溶于二甲亚砜并加入水使其再次沉淀, 得到 4.6g (理论值的 26 %) 量的较纯样品。

¹H NMR [300MHz] (CD₃CN) ppm: 10.9(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.36(d,

1H, J=0.72), 4.68(q, 2H, J=7.1), 3.68(s, 3H), 1.46(t, 3H, J=7.1).

20. 硫亚胺催化制备 N - (2, 6 - 二氯苯基) - 4 - 氯苯磺酰胺

在一个圆底烧瓶中制备 7.0ml (96mmol) 二甲硫于 70ml 二氯甲烷中的溶液, 冷却至 - 10 °C。冷却并搅拌下, 将氯气 (5.5g, 78mmol) 经鼓泡管加入烧瓶的蒸汽空间。短时间后, 搅拌并冷却下, 先后加入 10.0g (78mmol) 2, 6 - 二氯苯胺和 50g (390mmol) 喹啉。从得到的 317g 混合物中等分出 109g 用 115ml 二氯甲烷稀释, 冷却 (0 °C) 并搅拌下, 先后加入 13.5g (105mmol) 2, 6 - 二氯苯胺和 27.3g (125mmol) 4 - 氯苯磺酰氯。混合物冷搅拌 1 小时, 再加入 8.4g (65mmol) 喹啉, 将混合物升至室温并搅拌过夜。加入乙腈溶解其中的固体, 得到的溶液用 1N 盐酸洗涤。水相用 70ml 二氯甲烷和 50ml 乙腈的混合物萃取。合并有机相, 用 75ml 乙腈稀释, 经硫酸镁干燥 (硫酸镁用 2 × 25ml 乙腈洗涤)。合并的有机液减压蒸发浓缩。固体残留物溶于 90 % 甲醇水溶液, 通过加入 300ml 水使产物沉淀。过滤收集固体, 用水洗涤并干燥, 得到 30.5g 标题化合物, 为浅棕色固体。从滤液中另外得到 4.0g 标题化合物, 总量为 34.5g (理论值的 87 %)。

¹H NMR [300MHz] (CD₃CN) ppm: 7.71(d, 2H, J=8.7), 7.53(d, 2H, J=8.7), 7.33(tt, 1H, J=8.5, 6.1 Hz), 6.98(dd, 2H, J=8.3, 8.2).