



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93120370.8

[51]Int.Cl⁵

[43]公开日 1995 年 1 月 11 日

C07D233 / 84

[22]申请日 93.11.25

[30]优先权

[32]92.11.25[33]US[31]981584

[32]93.3.3 [33]US[31]25503

[71]申请人 罗纳-普朗克农业化学公司

地址 法国里昂

[72]发明人 T·奥贝尔

A·谢纳

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

A01N 43 / 50

说明书页数:

附图页数:

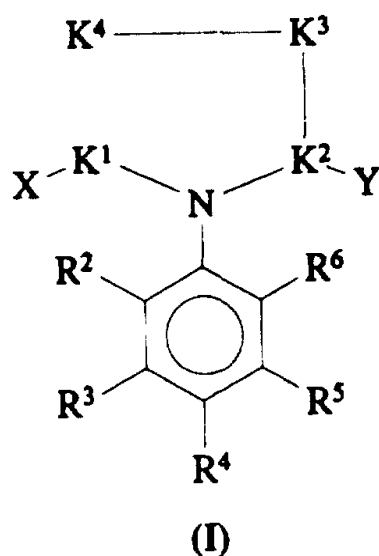
[54]发明名称 杀虫剂及其中间产物的制备

[57]摘要

本发明涉及新颖的 1-芳基咪唑-4-基硫醇衍生物, 特别涉及 1-芳基-4-巯基咪唑及 N-巯基苯胺, 它是制备杀虫剂 1-芳基咪唑的中间体, 本发明也涉及制备这类化合物的方法。

权 利 要 求 书

1. 一种通式 I 化合物



其中： $-K_1$ 代表 $-\text{CO}-$ ，或 >C= ，当 K^1 是 >C= 时通过双键与 K^4 相连，

$-K^2$ 代表 >C= ，双键与 K^3 相连，或者 K^2 为 $-\text{CH}$ ，

$-K^3$ 代表 $\begin{array}{c} \text{SH} \\ | \\ -\text{C}= \end{array}$ 或 $\equiv\text{C}-$ 或 $-\text{CS}-$ ，

当 K^1 代表 >C= 时 $-K^4$ 代表 $-\text{N=}$ ， K^4 通过共价键与 K^3 和 K^1 相连，

或为 $\text{N}\equiv$ 或 NH_2- ， K^4 只与 K^3 通过一个共价键相连，

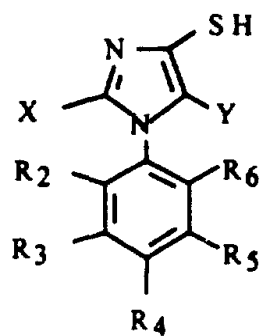
根据 K^4 和 K^3 的特定含义， K^4 和 K^3 的连接可以通过单键或三键，

根据 K^3 和 K^2 的特定含义， K^3 和 K^2 的连接可以通过单键或双键。

$-\text{X}$ 、 $-\text{Y}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自选自氢或卤素原子或氰基，或 C_1-C_4 直链或支链烷基，其基团可不被取代或可被相同或不同的卤素原子取代直至全部取代；

条件是当 X 和 Y 代表氢原子时, 且 K^2 为 $\begin{array}{c} | \\ -CH \\ | \end{array}$, K^3 为 $\equiv C-$, K^4 是 $N\equiv$ 时, R^2 和 R^6 不可同时为甲基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 它具有下式(Ia)结构:

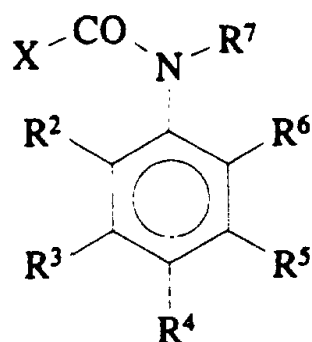


Ia

其中: X、Y、R²、R³、R⁵ 和 R⁶ 各自选自: 氢或卤素原子或未取代的或由相同或不同的一个或多个卤素原子取代的, 直至全取代的 C₁—C₄ 直链或支链烷基;

R⁴ 选自氢原子或卤素原子或氰基团或是未取代的 C₁—C₄ 烷基或是被 1 个或多个相同或不同的卤素原子取代直至完全取代的 C₁—C₄ 烷基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 它具有下式(Ib)结构:



(Ib)

其中: X 是氢原子或 C₁—C₄ 直链或支链烷基, 其基团是非取代的或被 1 个或多个相同或不同的卤素原子所取代, 直至其完全取代;

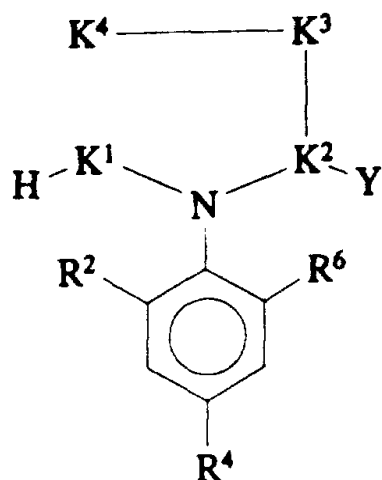
R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 代表氢或卤素原子, 或是 C₁—C₄ 直链或支链烷基, 该基团是非取代的或被 1 个或多个相同或不同的卤素原子

所取代，直至全取代；

R^7 代表 $-CHY-CN$ 或 $-CHY-CS-NH_2$ ，其中 Y 是氢原子或 C_1-C_4 支链或直链烷基，

条件是当 X 和 R^7 依次代表氢原子及 $-CH_2-CN$ 基团时， R^2 和 R^6 不是同时为甲基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，它具有下式 (II) 的结构：



其中： $-K^1$ 代表 $-CO-$ ，或 >C= ，当 K^1 是 >C= 时， K^1 与 K^4 通过双键来连接。

$-K^2$ 代表 >C= ，用双键与 K^3 相连，或 K^2 是 ---CH ，以及

$-K^3$ 代表： ---C= 或 $\equiv C$ 或 $-CS-$ ，

$-K^4$ 代表：当 K^1 代表 >C= 时为 $-N=$ ， K^4 与 K^3 和 K^1 通过共价键相连，

或是 $N\equiv$ 或 NH_2- ，那么 K^4 只与 K^3 通过一个共价键相连接。

根据 K^4 和 K^3 各自的特定定义， K^4 和 K^3 的连接可以是单键或三键，

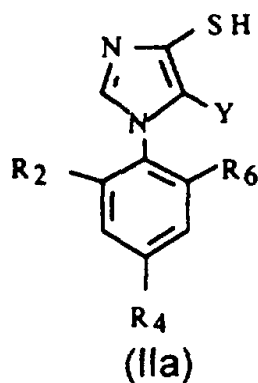
根据 K^3 和 K^2 的特定定义， K^3 和 K^2 的连接可以是单键或双键，

Y 是氢原子或甲基；

R^2 、 R^4 、 R^6 代表氢或卤素原子或 C_1-C_4 的直链或支链烷基，该基团是非取代的，或被 1 个或多个相同或不同的卤素原子所取代，直至全取代；

条件是当 Y 代表氢原子， K^2 是 $\begin{array}{c} | \\ -CH \\ | \end{array}$ ， K^3 是 >C= ， K^4 是 N $\equiv$ 时， R^2 和 R^6 不同时为甲基。

5. 根据权利要求 1、2 或 4 所述的化合物，其特征在于它具有下式 (IIa) 结构：

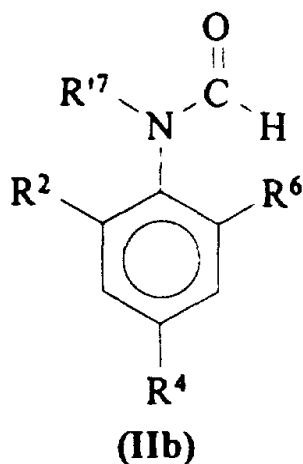


其中：Y 是氢原子或甲基；

R^2 和 R^6 是氢原子或卤素原子或甲基；

R^4 是卤素原子。

6. 根据权利要求 1、3 和 4 所述的化合物，其特征在于该化合物具有式 (IIb) 结构：



其中： R^2 、 R^4 、 R^6 代表氢原子或卤素原子或是 C_1-C_4 直链或支链的烷基，该基团是未取代的或被 1 个或多个相同或不同的卤素原子所取代的，可直至全取代；

R^7 代表 $-CH_2-CN$ 或 $-CH_2-CS-NH_2$ ；

条件是当 R^7 代表 CH_2-CN 基时， R^2 和 R^6 不同时为甲基。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中：

R^2 和 R^6 是卤素或氢，

R^4 是卤素。

8. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(4-氟苯基)-4-巯基咪唑。

9. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(2,6-二氯-4-氟苯基)-4-巯基咪唑。

10. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(2,4-二氯苯基)-4-巯基咪唑。

11. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(2-氯-4-氟苯基)-4-巯基咪唑。

12. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(2-甲基-4-氟苯基)-4-巯基-5-甲基咪唑。

13. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(4-氯苯基)-4-巯基-5-甲基咪唑。

14. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-4-巯基-5-甲基咪唑。

15. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(2,6-二氯-4-氟苯基)-4-巯基-5-甲基咪唑。

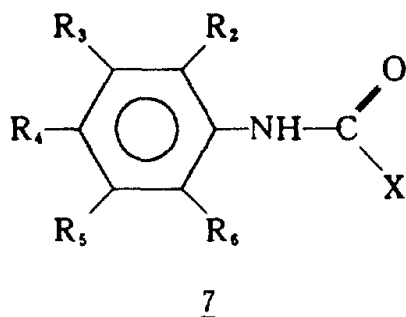
16. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(2,4,6-三氯苯基)-4-巯基-5-甲基咪唑。

17. 根据权利要求 5 所述的化合物，它是 1-(2,4-二氟苯基)-4-

巯基-5-甲基咪唑。

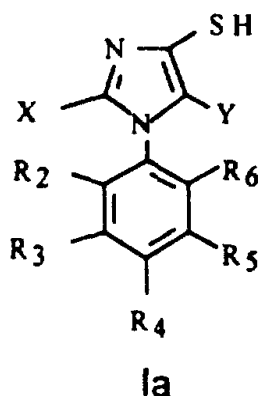
18. 根据权利要求 7 所述的化合物，它是 N-氟甲基，N-甲酰基 2,6-二氯-4-氟苯胺或 2-[N-甲酰基-N-(2,6-二氯-4-氟)苯基]硫代乙酰胺。

19. 一种化合物，它具有式 I 结构：



其中 X 和 $R^2 \sim R^6$ 的定义与权利要求 3 中的相同。

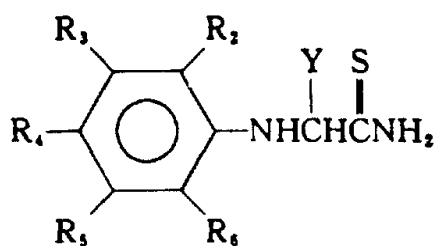
20. 一种制备式 Ia 的方法



其中：X、Y、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自选自：氢或卤素原子或是未取代的或被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代直至金属取代的 C_1-C_4 直链或支链烷基；

R^4 选自：氢或卤素原子或氟基或是未取代的 C_1-C_4 烷基或是被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代，直至全取代的 C_1-C_4 烷基，

该方法包括在约 $20 \sim 200^\circ\text{C}$ 的温度下，任意的有惰性溶剂的存在下，使式 3 的硫代羧酰胺化合物

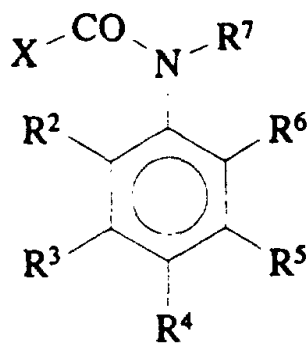


3

其中 X 和 $R^2 \sim R^6$ 的定义与式 Ia 中的相同，与式 5 原甲酸烷酯： $XC(OR)_3$ 进行反应，其中 R 是 1—4 个碳原子的烷基，X 的定义方式 Ia 中的相同。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中任选的溶剂是用苯、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲亚砜或较好的是过量的原甲酸烷酯。

22. 一种制备式 Ib 化合物方法：



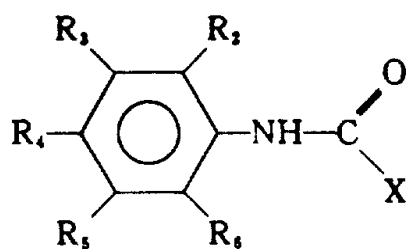
(Ib)

其中：X 是氢原子或 C_1-C_4 直链或支链烷基，该基团是未取代的或可被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代，直至全取代；

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 代表氢原子或卤素原子或 C_1-C_4 的支链或支链烷基基团，该基团可被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代，直至全取代：

R^7 代表 $-CHY-CN$ 或 $-CHY-CS-NH_2$ ，其中 Y 是氢原子或 C_1-C_4 的直链或支链烷基：

该方法包括命名式 7 的 N-羰基化的苯胺



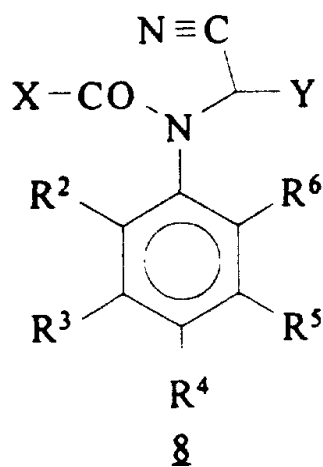
7

其中 X 和 $R^2 \sim R^6$ 的定义与权利要求 3 中的相同，与式(11)的化合物： Σ -CHY-CN 进行反应以制得式 Ib 化合物，

其中： Σ 是卤素、羟基、烷羰基氧基、卤代烷基羰基氧基、芳羰基氧基、烷磺酰基氧基、卤代烷磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基，较好的是苯磺酰基氧基；

Y 的定义与权利要求 3 中的式 Ib 中相同。

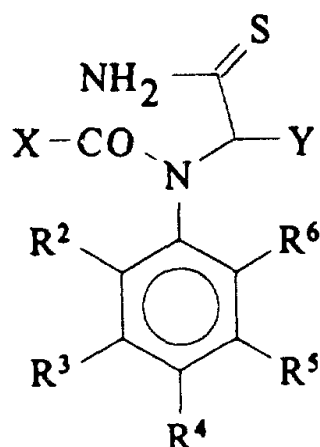
23. 根据权利要求 22 所述的方法，其特征在于它制备了下式 8 的化合物：



8

其中的取代基定义与权利要求 3 中相同。

24. 根据权利要求 22 所述的方法，它制备了式 9 的化合物：



其中取代基的定义与权利要求 3 中的式 Ib 中的相同。

25. 根据权利要求 22、23 或 24 所述的方法，其中化合物7和11的反应在包括有机液相和水液相的再相反应介质中进行。

26. 根据权利要求 25 所述的方法，其中的有机相是可被卤代的脂族或芳族烃，或是有一个氧原子能形成键连接的这类化合物的衍生物。

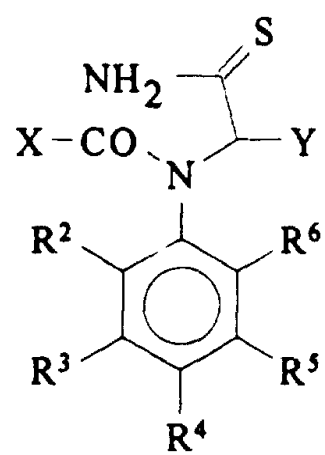
27. 根据权利要求 25 所述的方法，其中的水液相包括水溶性碱和相转移催化剂。

28. 根据权利要求 27 所述的方法，其中的水溶性碱是碱金属或碱土金属的氢氧化物或碳酸盐。

29. 根据权利要求 27 所述的方法，其中的相转移催化剂是烷基卤化铵。

30. 根据权利要求 22~29 之一所述的方法，其中化合物7和11的反应在-10 至 50℃，较好的是 5~20℃温度下进行。

31. 一种制备权利要求 2 所述的方法，它包括使式9化合物与脱水环合剂进行反应：



9

其中取代基的定义与权利要求 3 中的相同。

说明书

杀虫剂及其中间产物的制备

本发明涉及新颖的 1-芳基咪唑-1-基硫醇衍生物、其中间产物及制备这类化合物方法。本发明的 1-芳基咪唑-4-基硫醇衍生物是制备 1-芳基咪唑的有价值的中间体，所述的 1-芳基咪唑可用来控制节肢动物、线虫、蠕虫或软体动物类害虫，尤其可控制节肢动物，特别是螨或叶或土壤昆虫，而不会对作物引起损伤。

已知种种取代的咪唑化合物显示出广泛的杀虫活性，包括似除草剂、植物生长调节剂、杀真菌剂、杀线虫剂、杀昆虫剂及杀微生物剂的活性，所述的如下所示：

WO 专利 9100-277A 揭示了将咪唑环的 4 或 5 位被硫醇基团取代的 1-芳基咪唑作为血管紧张肽 II 阻断剂。用三个卤来取代咪唑环上的两个剩余位置，苯环上不能被取代。

欧洲专利申请 EP349-763-A 揭示了将咪唑环的 1 位被苄基取代、硫醇官能团的取代则在非特定位置上的一些咪唑类化合物作为表皮施用的药物组合物的组份。

日本专利申请 J63239-273-A 揭示了咪唑环的 4 位用硫醇基取代的 1-芳基咪唑可作为改善大脑功能的药物或对记忆缺失（遗忘症）有作用；其咪唑环的 4 或 5 位上带有“X-芳基”官能团，X 是亚烷基或羰基。

已知种种取代的 N-羰基苯胺是有用的生物活性物质的中间体：

美国专利 3200151 和 3131218 揭示了 N-氰基甲基-甲酰基 2,6-二甲基苯胺可用作药品的中间产物。

本发明的一个目的是提供了新颖的 1-芳基咪唑-4-基硫醇衍生

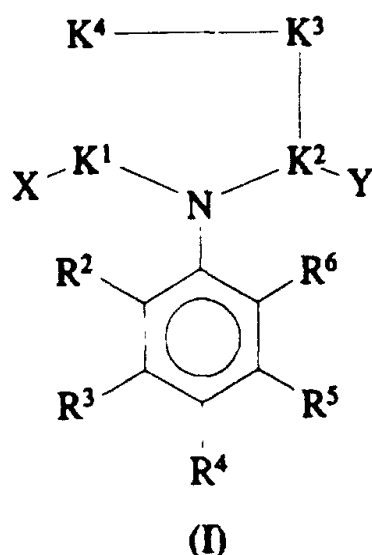
物。

本发明的进一步目的是提供一种制取 N-羰基苯胺的新方法，它是用氰基亚甲基或硫代羧酰胺亚甲基进行进一步 N-取代的。

本发明的再一个目的是提供一种制备 1-芳基咪唑杀虫剂的新的方法。

从本发明的详细叙述中可以使本发明的这些和其它目的变得明了。

因此本发明提供了通式 I 的新颖的 1-芳基咪唑-4-基硫醇衍生物（包括从其光学或几何异构体中得到的立体异构体）：



其中：-K₁ 代表 -CO-，或 >C= ，当 K¹ 是 >C= 时通过双键与 K⁴ 相连，

-K² 代表 >C= ，双键与 K³ 相连，或者 K² 为 -CH，

-K³ 代表 $\begin{array}{c} \text{SH} \\ | \\ \text{—C=} \end{array}$ 或 $\equiv\text{C—}$ 或 -CS-，

当 K¹ 代表 >C= 时，-K⁴ 代表 -N=，K⁴ 通过共价键与 K³ 和 K¹ 相连，

或为 N≡ 或 NH₂-，K⁴ 只与 K³ 通过一个共价键相连，

根据 K⁴ 和 K³ 的特定含义，K⁴ 和 K³ 的连接可以通过单键或三键，

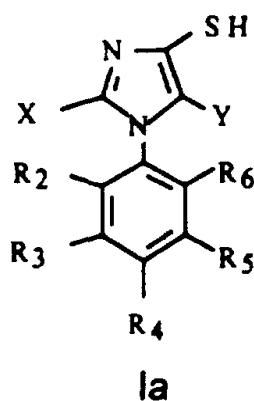
根据 K^3 和 K^2 的特定含义, K^3 和 K^2 的连接可以通过单键或双键。

$-X, Y, R^2, R^3, R^4, R^5$ 和 R^6 各自选自: 氢或卤素原子或氰基, 或 C_1-C_4 直链或支链烷基, 其基团可不被取代或可被相同或不同的卤素原子取代直至全全部取代;

条件是当 X 和 Y 代表氢原子时, 且 K^2 为 $\begin{array}{c} | \\ -CH \\ | \end{array}$, K^3 为 $\equiv C-$, K^4 是 $N\equiv$ 时, R^2 和 R^6 不可同时为甲基。

当然式(I)取代基的定义的选择是以其单-双-或三-价键的数目和位置可以适合置于一起的方法来进行的。 $HS-C=C$ 基也可以是非醇式的 $-C(S)-CH-$, 反之亦然。

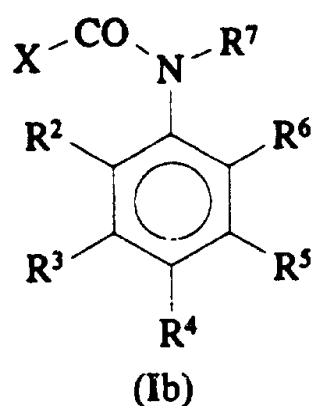
通式 (I) 中的较好的化合物族是通式 (Ia) 代表的化合物



其中: X, Y, R^2, R^3, R^5 和 R^6 各自选自: 氢或卤素原子或未取代的或由相同或不同的一个或多个卤素原子取代的, 直至全取代的 C_1-C_4 直链或支链烷基;

R^4 选自氢原子或卤素原子或氰基团或是未取代的 C_1-C_4 烷基或是被 1 个或多个相同或不同的卤素原子取代直至完全取代的 C_1-C_4 烷基。

根据通式 I 的另一类较好的化合物族可由式 (Ib) 来代表



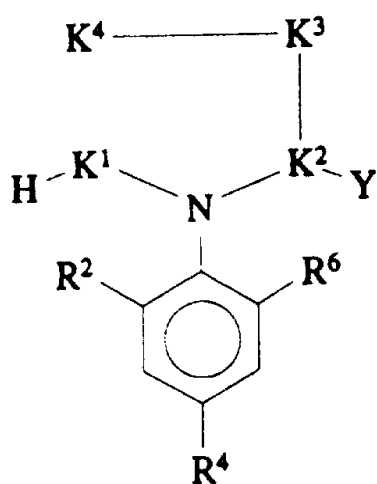
其中：X 是氢原子或 C_1-C_4 直链或支链烷基，其基团是非取代的或被 1 个或多个相同或不同的卤素原子所取代，直至其完全取代；

R^2, R^3, R^4, R^5 和 R^6 代表氢或卤素原子，或是 C_1-C_4 直链或支链烷基，该基团是非取代的，或被 1 个或多个相同或不同的卤素原子所取代，直至全取代；

R^7 代表 $-CHY-CN$ 或 $-CHY-CS-NH_2$ ，其中 Y 是氢原子或 C_1-C_4 支链或直链烷基，

条件是当 X 和 R^7 依次代表氢原子及 $-CH_2-CN$ 基团时， R^2 和 R^6 不是同时为甲基。

根据本发明的较好特征，通式 I 的 1-芳基咪唑-4-基硫醇衍生物是选自式 (II) 化合物：



其中： $-K$ 代表 $-CO-$ ，或 $>C=$ ， K^1 是 $>C=$ 时， K^1 与 K^4 通过双键来连接。

—K²代表>C=,用双键与K³相连,或K²是-CH,

—K³代表: $\begin{array}{c} \text{SH} \\ | \\ -\text{C}- \end{array}$ 或 $\equiv\text{C}-$ 或-CS-,

—K⁴代表: 当K¹代表 >C= 时为-N=,K⁴与K³和K¹通过共价键相连,

或是N $\equiv$ 或NH₂-,那么K⁴只与K³通过一个共价键相连接。

根据K⁴和K³各自的特定定义,K⁴和K³的连接可以是单键或三键,

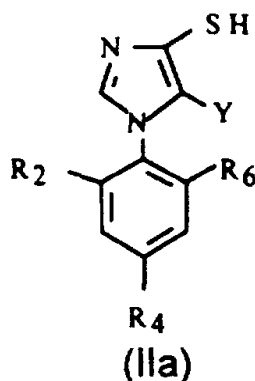
根据K³和K²的特定定义,K³和K²的连接可以是单键或双键,

Y是氢原子或甲基;

R²、R⁴、R⁶代表氢或卤素原子或C₁—C₄的直链或支链烷基,该基团是非取代的,或被1个或多个相同或不同的卤素原子所取代,直至全取代;

条件是当Y代表氢原子,K²是 $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH} \\ | \end{array}$,K³是 $\equiv\text{C}-$,K⁴是N $\equiv$ 时,R²和R⁶不同时为甲基。

根据本发明的再一个较好的特征,式I的1-芳基咪唑-4基硫醇衍生物是选自式(IIa)的化合物:

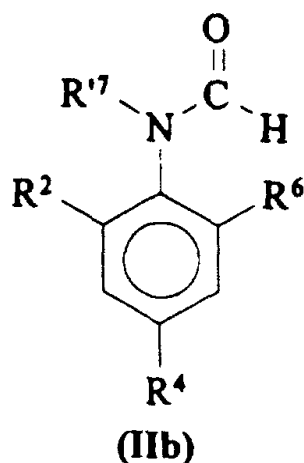


其中:Y是氢原子或甲基;

R²和R⁶是氢原子或卤素原子或甲基;

R^4 是卤素原子。

根据本发明的再一个较好的特征，通式 I 的 1-芳基咪唑硫醇衍生物是选自式 (IIb) 的化合物



其中： R^2 、 R^4 、 R^6 代表氢原子或卤素原子或是 C_1-C_4 直链或支链的烷基，该基团是未取代的或被 1 个或多个相同或不同的卤素原子所取代的，可直至全取代；

R^7 代表 $-CH_2-CN$ 或 $-CH_2-CS-NH_2$ ；

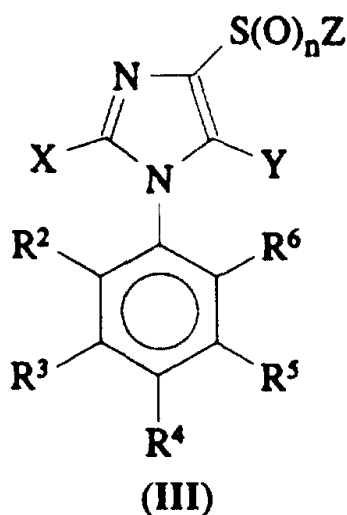
条件是当 R^7 代表 CH_2-CN 基时， R^2 和 R^6 不同时为甲基。

根据本发明的再一个较好特征，本发明的化合物选自式 IIb 的化合物；其中：

R^2 和 R^6 是卤素或氢，

R^4 是卤素。

用来制备已知有杀虫性质特别是作为杀昆虫性或杀螨性或兼有两者性质的 1-芳基咪唑的本发明新颖的化合物是诸如下式 III 的化合物。



其中: X、Y、R²、R³、R⁵ 和 R⁶ 各自选自: 氢或卤素原子, 或是 C₁-C₄直链或支链烷基, 该基团是非取代的, 或被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代, 可直至全取代的烷基部分;

Z 是 C₁-C₄直链或支链烷基, 该基团是非取代的, 或被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代, 直至全取代;

n 是 0、1 或 2;

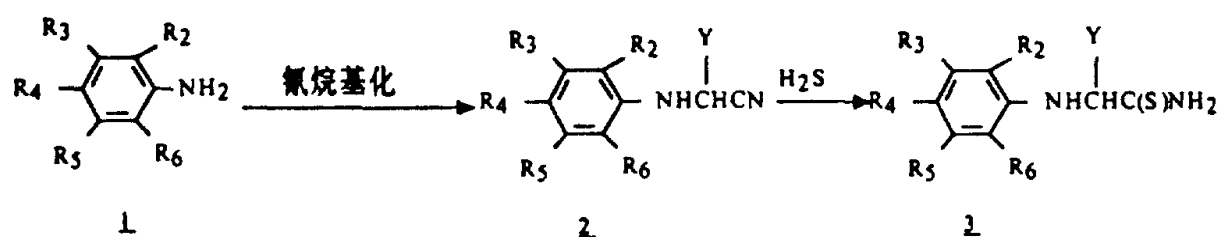
R⁴ 选自: 氢或卤素原子或氰基或未取代的 C₁-C₄烷基, 或是由一个或多个相同或不同的卤素原子所取代的, 直至全取代的 C₁-C₄烷基。

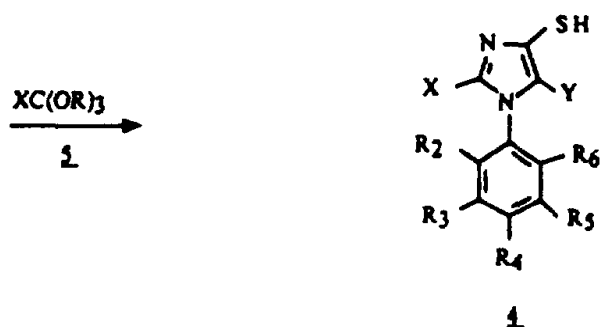
这类杀虫剂在例如 EP 0396429 和 0484165 中已有所揭示。

A) 式 Ia 化合物的合成制备方法:

通过下列方法可以容易地制得本发明新颖的 1-芳基-4-巯基咪唑, 即流程 I 中的 4, 其中 X、Y 和 R² 至 R⁶ 的定义与式 (Ia) 中的相同。

反应流程 I





在反应流程 I 的起始物质中，苯胺1是市售的，或按已知的文献过程来制备。

一些 N-氰烷基苯胺中间体2是已知的，但都无市售。其它的中间体2在以前文献中亦无报导。所有这些取代的 N-氰烷基苯胺化合物可根据下列文献操作步骤进行制备：

a)通过用合适的烷基卤化物，如碘乙腈、溴乙腈、氯乙腈、2-溴丙腈等在适当的溶解，如丙酮、乙腈、醇、二甲基甲酰胺等中，在诸如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、叔胺等的碱存在下，于约 50～200℃，较好的在约 80—150℃温度下使通式1的适当苯胺进行直接的烷基化反应以得到 N-氰烷基苯胺中间体2。代表性的过程如 P. R. Marsham 等在 J. Med Chem. 1990 33, 3072、T. R. Jones 等在 J. Med Chem. , 1985, 28 1468 和 M. G. Nair 等在 J. Med. Che. , 1983 26, 605 中所述。

b)使通式1的取代苯胺与诸如甲醛、乙醛、与醛、异丁醛等的醛的亚硫酸氢盐加成物在适当的反应介质中进行反应，然后在约 20～110℃，较好的在约 60～100℃反应温度下加入适当的氰化物，例如碱金属或碱土金属氰化物，例如氰化钠或氰化钾。通过使通式1取代的苯胺与上述所定义的醛在上述所定义的相应氰化物存在下进行反应也可制得中间体2。所述的反应在适当的相对极性惰性溶剂。如冰醋酸、水之类。或是两种或多种相对极性溶剂的混合物存在下，在上述所定义的温度下可以容易地进行该反应。当苯胺 1 是弱碱胺时，有利的是在无水卤化锌，例如氯化锌的存在下，在具有相当的

极性无水溶剂，例如冰醋酸中进行反应。该 Strecker 合成的代表操作步骤在 J. March “有机化学进展”(Advanced organic chemistry) 第三版，Wiley-Interscience 855 页中进行了报道，作为参考的是 G. N. Walder 等在有机化学(J. Org. Chem.) 1972, 37, 3755 和 A. Tadedda 在 J. Org. Chem., 1957 22 1096。

c)也可通过稍不同于 b)的操作步骤，包括使通式1取代苯胺与醛氰醇(市售或可用已知的文献过程来制备)，如乙醛氰醇(也称为乳腈)，丙醛氰醇等，在诸如甲醇、乙醇等的适当溶剂中，在约 20~120 °C 反应温度下，较好的在 60~80 °C 温度下进行反应可制得 N-氰烷基苯胺中间体2，其中 Y 的定义如式(Ia)中的定义相同，Y 不是氢原子，其它的定义同上。代表性的操作过程在 J. Huarg 和 D. S. Haigh 在 J. Hetero cyclic Chem., 1990, 27 331 和 W. E. Mc Ewen 等在 J. Org. Chem., 1980, 45, 1301 中进行了报道。

d)通过使 N-氰烷基苯胺中间体2(其中 R² 和/或 R⁶ 是卤素原子，其它的基团定义同上)用诸如磺酰氯、亚硫酸二氯、氯或溴、N-氯代琥珀酰亚胺或 N-溴代琥珀酰亚胺等进行卤化可制得 N-氰烷基苯胺中间体2，其中 R² 和/或 R⁶ 是卤代原子其它基团的定义同上。反应在惰性非质子溶剂，如氯化烃类、一种醚、乙腈等中进行。根据中间体2的活性及所用卤化剂的反应活性，反应可在-50~150 °C，较好的在约-10 至 100 °C 下进行。若这样邻位取代的 R² 和/或 R⁶ 也包括于下式腈 2 中。代表性的过程是在 US 专利 4,226,802 中进行报道。

硫代羧酰胺中间体3是已知化合物，但无市售。其它的中间体3在以前的文献中亦无报道。通过使 N-氰烷基苯胺中间体2与硫化氢气体在诸如甲醇、乙醇、二甲亚砷、二甲基甲酰胺、吡啶之类等的适当惰性溶剂中，在诸如氨、三烷胺、例如三乙胺等的适当碱的存在下，于约-20 至 100 °C，较好的约-10~50 °C 的温度下进行反应来制得

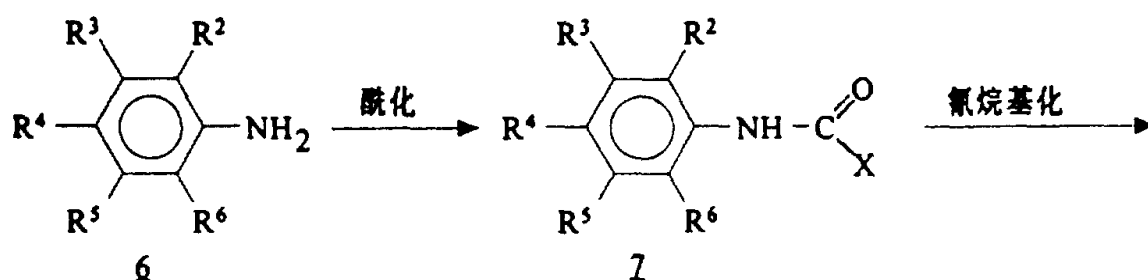
硫代羧酰胺3。代表性的操作步骤在 L. Cassar, S. Panossian 和 C. Giordano, Synthesis 1978, 917 中进行报道, 列出的供参考。

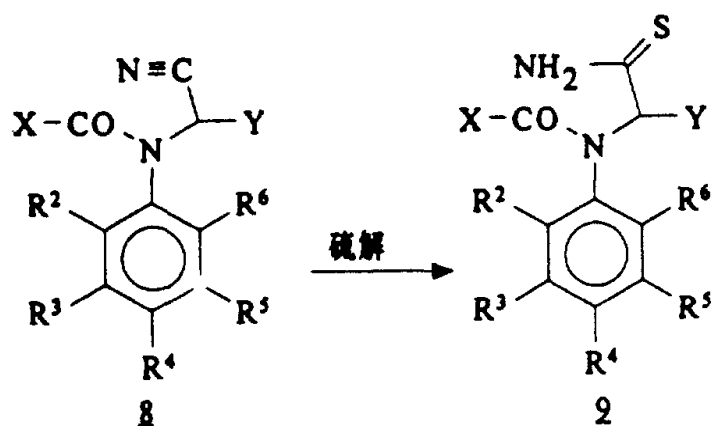
1-芳基-4-巯基咪唑4 是新的化合物, 它可用来生产已知的式 III 化合物。通过用通式5, $\text{XC}(\text{OR})_3$ (其中 R 是 C_1-C_4 烷基, X 的定义同上), 的原甲酸烷酯使相应的硫代羧酰胺中间体3。环化成相应的 1-芳基-4-巯基咪唑4, 该原甲酸烷酯是市售的或可用已知的文献操作步骤来制备。所述的反应在诸如甲苯之类、氢代苯之类、二甲基甲酰胺、二甲亚砷之类的适当反应惰性溶剂存在下, 或较好地无任何溶剂存在下, 在约 20 至 200°C , 较好的在约 $50\sim 150^\circ\text{C}$ 温度下进行。对于 1 当量硫代羧酰胺3, 所用的原甲酸烷酯5 的量从 1 当量至很大过量, 较好是很大过量 (若这样, 原甲酸烷酯5 本身可用作溶剂)。在反应中所产生的式 ROH 的醇例如可通过减压, 5—200tors, 较好的是 10—100tors 下或不在减压下反应, 从而使其在一形成时就被蒸馏或不被蒸馏。在空气的存在下化合物4 是高反应活性的, 会迅速氧化成相应的二硫化物。因此, 它们可直接用于流程 III 中而无需进一步的处理。

B) 式 Ib 化合物的合成制备方法

在下面流程 II 中阐述了新颖的式 Ib 的 N-羰基苯胺, 即8, 9 的制备方法, 其中种种化合物的取代基定义与通式 (Ib) 中所定义的相同。

反应流程 II





在反应流程Ⅱ的起始物质中，未羰基化的苯胺6一般是市售的或可用已知的文献操作步骤来制备。该技术领域的人员可从一般化学手册及化学文摘的文献中找到已知的方法。

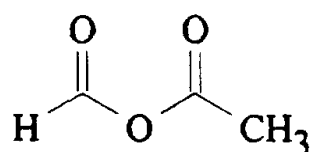
在第一步中，从式6化合物中制备式7的 N-羰基化的苯胺7的方法如下所述。

当 X 代表 C₁—C₄直链或支链烷基，该基团是未取代的或被 1 个或多个相同或不同的卤素原子取代，直至全取代的烷基部分时，可通过使通式6取代的苯胺与式(10)的低级烷基酸酐



在液体介质中进行反应可制得 N-羰基化的苯胺7。

当 X 代表一个氢原子时，通过使通式6的取代苯胺与式



的酐根据 Tet. lett. 1982, 233315 和 J. org. chem. 1958, 23 727 所述的方法或熟悉选择适当取代基领域的人员所用的相似方法来进行反应以制得 N-羰基化苯胺7。

在第二步骤中，从式7化合物起始来制得式8化合物的方法如下所述。

在流程Ⅱ中的式8的 N-羰基化苯胺的氰基衍生物，其中 X、Y、和 R²~R⁶ 的定义与通式 Ib 中的定义相同是新颖化合物，条件是当

X 和 Y 都代表氢原子时, R^2 和 R^6 不同时为甲基, 通过氰烷基化从相应的式 7N-羰基化苯胺中可制得式 8 化合物, 就是说使式 (11) 的化合物进行反应:



其中: Σ 是卤素、羟基、烷基羰氧基、卤代烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基, 较好的是苯磺酰氧基;

Y 是定义与式 Ib 中的相同。

在已知液-液相转移条件下的两相反应介质条件下进行反应。这表明反应试剂和/或催化剂可从两相, 即有机液相和水相中进行转移。

一些式 11 化合物是市售的, 另一些可由该技术领域的人员的已知方法来制备。

当 Σ 是苯磺酰氧基时, 根据 Acta Pol Pharm 23 (5), 417 页 (1966) 所述的方法可制备式 11 的化合物, 在此情况下, 可在氰烷基化反应中制得式 11 化合物而无需分离或纯化; 得到化合物的水相可用作氰烷基化反应的水相。

用作氰烷基化反应的有机相主要是有机溶剂, 其中苯胺是可溶的。有利的是, 该溶剂是脂族或芳族烃, 它可被卤化, 或是具有氧原子并可形成醚键的这类化合物的衍生物。较好的有机溶剂是诸如二氯甲烷的氯化烃或诸如甲苯或单氯代苯的芳烃。

水相包括水溶性碱或相转移催化剂。水溶性碱可以是有机或无机的, 较好的是碱金属或碱土金属的氢氧化物或碳酸盐。液-液相转移的催化剂是已知的; 较好的是烷基卤化铵。其催化剂/起始物质 7 的比率 (定义为摩尔数之比) 一般为 0.02 至 0.4, 较好的是 0.05 至 0.25。反应温度一般在 -10 至 50°C , 较好的是 5 至 20°C (室温)。

在第三步中，现阐述从式 8 化合物中制得式 9 化合物的方法。

流程 I 中式 9 的硫化羧酰胺亚甲基取代的 N-羰基化苯胺，其中 X、Y 和 $R^2 \sim R^6$ 的定义与式 Ib 中的相同，是新颖的，它可通过使流程 I 中的式 8 的 N-羰基化苯胺的氰基衍生物硫解而制得。该硫解反应本身是已知的，可用任何已知的过程将腈基硫解成氨基硫代羰基，如：

* 二硫代磷酸酯的作用如 J. Heterocyclic Chem. 28. 1607 (1991) 中所述；或者

* 在碱金属硫化物的存在下，磷多硫化物，较好的是十二硫化物的作用如 Synth. Commun. ,

硫解的较好过程包括在气-液或气-液-液相转移条件下硫化氢（气体）于碱性催化剂的作用下。在硫化氢的压力为 1 至 4 巴，较好的为 1—2 巴下进行反应。硫化氢的摩尔数/ 氰基衍生物 8 摩尔数的比率一般为 1—10，较好的为 1—2。反应温度为 25—80℃，较好的为 30—40℃。

就气-液系统而言，液相可以是氰基衍生物 8 可溶于其中的极性有机溶剂。有利的是，溶剂可以是诸如醇类的质子传递溶剂，或是诸如二甲基甲酰胺，二甲亚砆、环丁砆、丙酮或吡啶的非原子传递溶剂。催化剂碱可以是胺类（如 J. Chem. Eng. Data, 13 (1968)），碱金属或碱土金属的氢氧化物或烷基氧化物，碱性的离子交换树脂，烷基氢氧化铵，碱金属硫氢化盐，或是硫化钠。较好的碱是诸如吡啶或二甲基氨基吡啶的芳族胺，伯，仲，叔脂族胺，该脂族胺还包括诸如乙醇胺和二乙醇胺的烷醇胺，四（低级烷基）胍，氨，或胺类的混合物，较好的是三乙胺和吡啶的混合物。催化碱的浓度/ 氰基衍生物 8 的浓度（定义为摩尔数之比）一般在 0—3 间，较好的为 0.8—1.5。

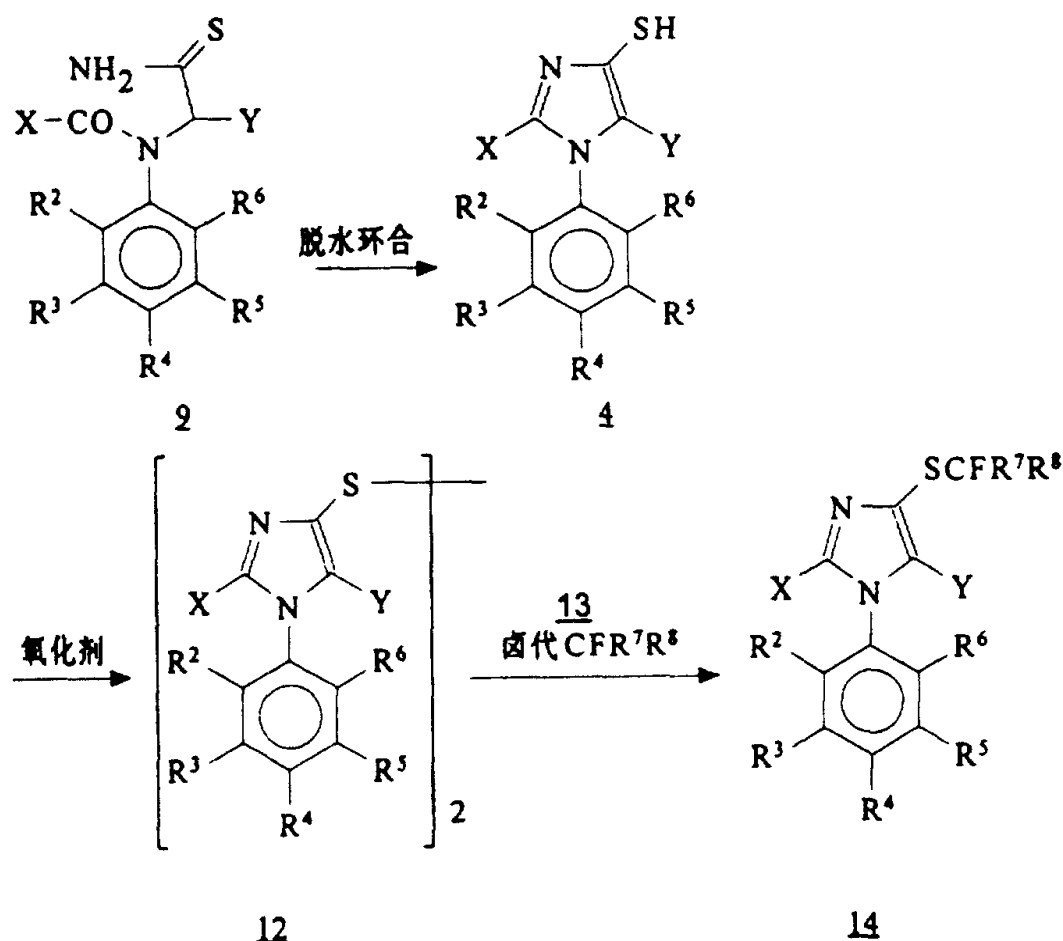
就气液-液系统而言，如 Synthesis 917 (1978) 所述，一个液相

是有机相，它主要是可以卤代的脂族或芳族烃或醚。较好的有机溶剂是氯代芳烃，如二氯苯或是诸如二苯醚的醚。另一有机相是水相，它包括一种相转移催化剂及硫化钠。较好的相转移催化剂是四烷基胺卤化物，其催化剂的摩尔数/起始物质₈的摩尔数一般在 0.01—0.1 间。硫化钠/起始物质₈的摩尔数一般在 0.02~0.2 之间。

c) 式 III 化合物的合成制备方法：

下述的反应流程 III 阐述了，从本发明的式 Ib 即式 9 或式 Ia，即式 4 的新颖化合物中制得一些式 III 的 1-芳基咪唑，即式 14 的 1-芳基咪唑的总的制备方法，其中 X、Y、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 的定义与通式 Ib 中的相同，R⁷ 和 R⁸ 代表 F、Cl、Br 或全氟代烷基。

反应流程 III



在第一步中，我们揭示了从本发明的式 9 的新颖化合物中制备本发明的通式 Ia，即式 4 的新颖化合物的方法。

使式 9 的硫代羧酰胺亚甲基取代的 N 羧基化的胺脱水环化一般

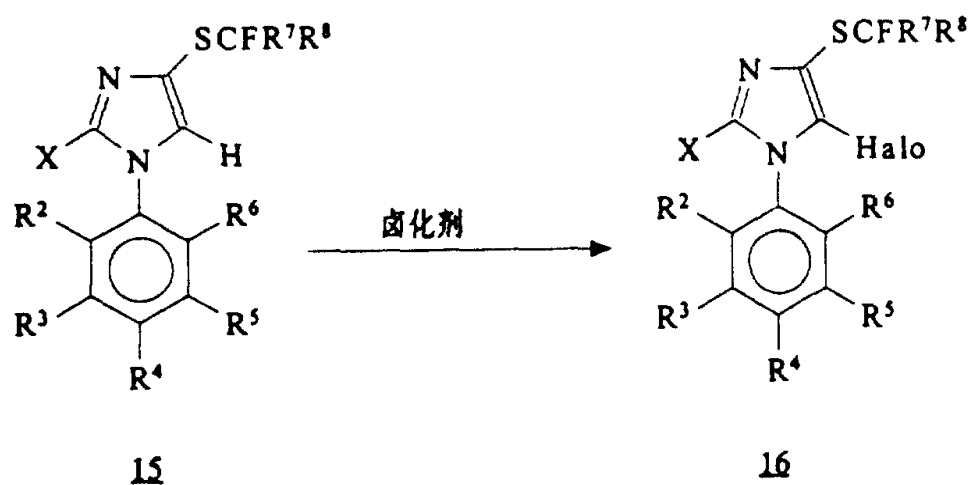
是现有技术中已知的, (J. Org. Chem. 1987, 52, 2977 和 J. Org. Chem. 1989, 54, 4570), 并可用任何相似于所述方法的方法, 较好的是在甲酸中加热。

在第二步中阐述了从式4的中间体硫醇中制得式12化合物的方法。

中间体硫醇4或者可以通过存在于用作制备的溶剂中的氧气来直接氧化而无需分离, 例如若甲酸本身作为溶剂, 则通过存在于甲酸中的氧气进行氧化, 或者将硫醇4作为粗制品分离出来并进一步用氧化剂处理。该氧化剂可以是氧气或过氧化氢, 然后在适当的惰性溶剂中, 如乙腈、水或乙腈和水的混合物中进行反应。若氧化剂是亚砷, 如二甲亚砷或四亚甲亚砷, 则亚砷本身也可用作反应的溶剂。氧化剂也可以是溴。这类反应一般在约 0 至 200℃, 较好的在约 20~150℃温度下进行。代表性的过程在 J. March "Advanced Organic Chemistry" 第三版, 1985 Wiley-Interscience 1092 页中进行报道, O. G. Lowe J. Org. Chem., 1975, 40 2096 和 T. J. Wallace, J. Am. Chem. Soc., 1964, 86 2018 作为参考。使二硫化物中间体12和式13全卤代烷化合物, $\text{Halo CFR}^{\text{r}}\text{R}^{\text{s}}$ (其中 Halo 是卤素, 较好的是 Cl、Br 或 I, R^{r} 是 F, Cl 或 Br, R^{s} 是 F, Cl, Br 或全氟烷基) 与能促进 (从卤代 $\text{CFR}^{\text{r}}\text{R}^{\text{s}}$ 中) 形成游离基 $\text{CFR}^{\text{r}}\text{R}^{\text{s}}$ 的还原剂进行反应可制得硫化物14。还原剂较好的选自锌、铝、镉、锰的金属, 或是具有硫的氧化物的化合物, 例如连二亚硫酸盐或羟甲基亚磺酸盐。碱金属连二亚硫酸盐、碱土金属或金属连二亚硫酸盐相应于式 $\text{Mn}(\text{S}_2\text{O}_4)_n$, 视 M 的金属价数可为 1 或 2。当使用连二亚硫酸盐或羟甲基亚磺酸盐时, 需要用碱。碱可以选自碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、氨、烷基胺、三乙基苄基氨或是诸如磷酸氢二钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硼酸钠的弱酸盐。用作反应的溶剂是能溶剂连二亚硫酸盐或羟甲基亚硫酸盐及化合物12和13的化合物的溶剂。

有用的溶剂是乙腈、二甲基甲酰胺、甲酰胺、二甲基乙酰胺、六甲基磷酸胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜或环丁砜。反应温度是约 10~200 °C，较好的约 50~150 °C，典型的过程与 C. Wakselman 等，J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1991, 993 中所报道的相似，这里列出以供参考。

通式14 的硫化物，其中 Y 是氢原子，其它基团的定义同上，也是制备通式 Ⅱ（其中 Y 是卤素原子，Z 是 CFR⁷R⁸，n 是 O，其它基团的定义同上）中的有用的中间体。反应由下列等式代表。



通过用卤化剂，如氯或溴 N 氧代琥珀酰亚胺，N-溴代琥珀酰亚胺对式15 的硫化物中间体进行卤化可以制得通式162 的硫化物，其中 Halo 是卤素原子，较好的是 Cl、Br 或 I，其它基团的定义同上。该反应在惰性非质子溶剂，如氯代烃、醚、乙腈或液-固或液-液系统的两相反应介质中所用的溶剂中进行。当两相反应介质是液-固系统时，液相可以是可被卤代的脂族或芳族烃。较好的有机溶剂是氯代的芳烃，如氯代苯。固相是诸如碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐的无机碱。较好的碱是诸如碳酸钠和碳酸氢钠的碱金属的碳酸盐和碳酸氢盐。当两相反应介质是液-液系统时，一个液相是主要可被卤代的脂族烃或芳族烃的有机相。较好的有机溶剂是诸如氯代苯的氯化芳烃。另一个液相是水相，它含有诸如卤化烷基铵

的相转移催化剂，反应可在约-50 至 150℃，较好的是约-10 至 100℃温度下进行，具体的温度视中间体15 和所用卤化剂的反应活性而定。典型的过程与 A.R.Katritaky 等在“Comprehensive Heterocyclic Chemistry”1984 第 5 卷，4A 部分，Pergamon Press 版第 398 页所报道的相似，在此列出以供参考。

通式Ⅲ的化合物（其中 n 是 0, 其它基团的定义同上）也是制备 n 为 1 或 2, 其它基团的定义同上的式Ⅲ化合物的有用的中间体。在上面引用的 EP 0396427 中阐述了其总的制备过程及相关的过程。

实施例

下列实施例仅用来阐述本发明及实施例模式，它们不是用来对本发明作特定限制的。

涉及通式 Ia 化合物的实施例：

下列实施例进一步阐述了本发明通式（Ⅲ和(Ia)的较好和代表性的无限制的化合物，及其中间体和制备方法。在实施例 1、4、5、11、12、13、24、31、34、42、43 和 44 中特别提供了用来合成本发明的中间体和化合物的典型方法的细节。

其它的化合物用相似于制备给定化合物的方法来制备，这些化合物列于表 I(实施例 2 和 3)。Ⅱ(实施例 6 至 10)、Ⅲ(实施例 14 至 23)、Ⅳ(实施例 25 至 30)、Ⅴ(实施例 32 和 33)、Ⅵ(实施例 35~41) 及Ⅶ(实施例 45~47) 中。

所报告的化合物熔点是观察到的化合物测得熔点范围的平均值，或此外代表各分别测得的熔点的平均值。另外，当需要决定化学性质和确证化学结构时需进行一种或多种光谱分析（IR、NMR、GC/MS 等）。

对上述的合成方法无特定限制，因此本发明的化合物及中间体和起始物质（特别是苯类）可采用该技术领域人员显而易见的及常规已知的化学文献中所用或所述的合成方法。就此而言，可以明白

如合成化学步骤的顺序可以以不同顺序来适应于所用的保护基团，并可掺入取代基。在叙述方法时，式中的符号无特定说明时，应当明白它们是根据说明书中每个符号的第一次定义，“如前所述”。

前述的总体合成方法可由下列所述的本发明方法来代表。

实施例 1—12

(方法流程 I)

式 2 的 N-氰烷基苯胺中间体的制备

a) 实施例 1: N-(2,4-二氯苯基)氨基乙腈的制备

向 2,4-二氯苯胺 (20g, 0.123 摩尔) 的 NN-二甲基甲酰胺溶液 (170ml) 中加入溴代乙腈 (43ml, 0.615 摩尔)、2,6-二甲基吡啶 (29ml, 0.246 摩尔) 及碘化钠 (18.5 克, 0.123 摩尔)。将该深色溶液在 100 °C 下加热 2 小时。然后将反应混合物冷却至室温。浓缩并将残留溶于乙酸乙酯 (150ml) 中。用水 (250ml) 洗涤所得的溶液，水层再用乙酸乙酯萃取 (125ml)。合并的有机层用盐水 (125ml) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，浓缩并通过装于 350ml 烧结玻璃料漏斗中的硅胶，用己烷：乙酸乙酯 90：10 (1 升)，接着 80：20 (1 升) 洗脱来进行色谱层析以分离。分离所得的油用乙酸乙酯：己烷/1：4 结晶。所得的固体用己烷淋洗得到 232g (94% 得率) 的所需固体，熔点 76.0—77.0 °C。

用实施例 1 的过程来制备实施例 2-3 的化合物。这些化合物实施例列于表 1 中。

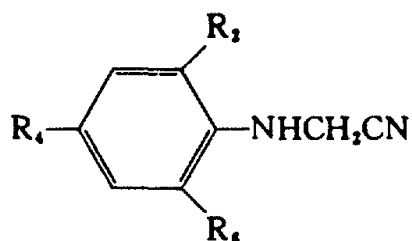


表 1:根据实施例 1 的过程合成的其它化合物

实施例	R ₂	R ₄	R ₆	得率(%)	熔点(°C)
2	Cl	F	Cl	69	90—95
3	F	F	H	63	61—65

b) 实施例 4: N-(4-氟代苯基) 氨基乙腈的制备

向装有附加的玻璃漏斗和回流冷凝器的 1 升反应烧瓶中加入水 (325ml)、甲醛亚硫酸氢钠的加成化合物 (130.3 克, 0.97 摩尔) 和 4-氟苯胺 (61.4ml, 0.648 摩尔)。在 85°C 下使多相混合物加热 30 分钟后, 在 5 分钟内加入氯化钾 (464 克, 0.71 摩尔) 在水 (70ml) 中的溶液。使温度升至 100 °C 并使反应搅拌 1 小时。将含有混悬油的反应混合物冷至室温, 转移至分液漏斗中进行分层。水层用二氯甲烷 (2 × 300ml) 萃取, 合并的有机层再用水洗涤 (1 × 300ml)。有机层用硫酸钠干燥, 浓缩得到 62 克溶于二乙醚 (75ml) 的油, 并将其置于冰箱中过夜。所得的稠状固体用己烷淋洗, 研成粉末, 并用己烷淋洗两次以得到 44.3g (46% 得率) 的 N-(4-氟苯基)-氨基乙腈, 熔点 46.5—4.75°C, 无需进一步化即可使用。

c) 实施例 5: 2-(4-氟苯基氨基) 丙腈的制备。

向 4-氟苯胺 (8.6ml, 90.0 毫摩尔) 的乙醇溶液 (100ml) 中加入乳腈 (8.4ml, 116 毫摩尔)。使反应混合物回流加热 3 小时, 然后冷至室温并浓缩。使残留物旋转固化。使其用水 (2 × 50ml) 洗涤, 然后溶于二氯甲烷 (100ml) 中, 并用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。所得的固体用二氯甲烷重结晶以得到 9.9g (67% 得率) 的浅褐色固体的 2-(4-氟苯氨基) 丙腈, 熔点, 74~78°C。

用实施例 5 的方法来制备实施例 6~10 的化合物，这些化合物的实施例列于表 I 中。

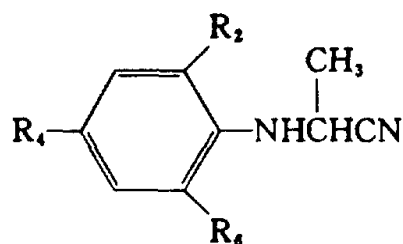


表 I：根据实施例 5 的方法合成的附加化合物

实施例	R ₂	R ₄	R ₆	得率(%)	熔点(℃)
6	Cl	F	Cl	58	85—87
7	F	F	H	79	56—58
8	Cl	Cl	Cl	33	110—111
9	CH ₃	F	H	99	油
10	H	Cl	H	99	

d) 实施例 11：N-(2-氯-4-氟苯基)氨基乙腈的制备

向实施例 4 制得的 N-(4-氟苯基)-氨基乙腈(0.8 克, 5.33 毫摩尔)的乙腈溶液(20ml)中加入 N-氯代琥珀酰亚胺(0.71g, 5.33 毫摩尔)。所得的溶液在 45℃下加热过夜。16 小时后，再加入 N-氯代琥珀酰亚胺(0.11g, 0.80 毫摩尔)并继续加热。三小时后，浓缩反应混合物，将残留物溶于二氯甲烷(50ml)并用水(50ml)、碳酸氢钠(饱和水溶液 50ml)洗涤。有机层用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。经含于 60ml 烧结玻璃漏斗中的硅胶，用己烷：乙酸乙酯 90：10(400ml)洗脱的色谱层析进行分离，以得到 0.5g(51%得率)的 N-(2-氯-4-氟苯基)-氨基乙腈，熔点 76.5—78.0℃。

e) 实施例 12：2-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)丙腈的制备。

除了将 N-氯代琥珀酰亚胺的化学计量增至 2 当量，其它根据实施例 11 的方法来制备中间体。得到 2-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-丙

腈，得率：55%，熔点 85~87℃。

实施例 13~23

(方法流程 I)

通式3 的硫代酰胺的中间体的制备

实施例 13: N-(2,4-二氯苯基) 氨基硫代乙酰胺的制备

向实施例 1 中制得的 N-(2,4-二氯苯基)-氨基乙腈(23.2g, 0.115 摩尔) 的乙醇溶液(225ml) 中加入三乙胺(33.8ml, 0.24 摩尔)。在室温下通过气体扩散管加入分成 3 份的硫化氢(16g, 0.46 摩尔)。(经 5 小时) 加入最后一份硫化氢后，向反应混合物中通入氮气通 2 小时，将反应混合物浓缩成深色泡沫物，其可部分再溶于二氯甲烷(50ml)，将其在冰箱中放置 30 分钟，然后收集固体并用己烷(3×25ml) 淋洗，以得到 21.5g(79% 收率) 的 N-(2,4-二氯苯基)-氨基硫代乙酰胺的深紫色粉末，熔点 142~144℃ 分解。

用实施例 13 的过程来制备实施例 14~23 化合物。这些化合物实施例列于表 III 中。

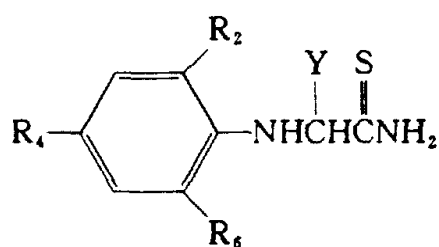


表 III：根据实施例 13 的方法合成的其它化合物

实施例	Y	R ₂	R ₄	R ₆	得率(%)	熔点(℃)
14	H	Cl	F	Cl	99	104—105
15	CH ₃	Cl	F	Cl	99	123—125
16	CH ₃	Cl	Cl	Cl	80	77—80
17	H	F	F	H	87	160—162
18	CH ₃	F	F	H	99	125—134
19	H	H	F	H	68	110 分解

20	H	Cl	F	H	99	
21	CH ₃	CH ₃	F	H	59	
22	CH ₃	H	Cl	H	89	
23	CH ₃	Cl	F	F	56	

实施例 24~33

(方法流程 I)

本发明的式2和12的硫化物和二硫化物中间体的制备。

a) 实施例 24: 4,4'-二硫代双[1-(4-氟苯基)-咪唑]的制备

将实施例 19 中制得的 N-(4-氟苯基)-氨基硫代乙酰胺(4.0g, 0.02 摩尔)溶于原甲酸三乙基酯(70ml)中。使溶液在 100 °C 下加热 3 小时, 冷至室温, 浓缩得到油状残留物(约 8g)的 1-[4-氟苯基]-4-巯基咪唑和 4,4'-二硫代双[1-(4-氟苯基)-咪唑]的混合物。

将残留物溶于二甲亚砜(60ml)(无需进一步纯化), 并在室温下搅拌。然后浓缩深色溶液, 用乙酸乙酯(100ml)稀释, 过滤得到 2.8g (66%得率)的 4,4'-二硫代双[1-(4-氟苯基)-咪唑]固体, 熔点 211.5~212.5 °C。

用实施例 24 的方法制备实施例 25~30 的化合物。这些化合物实施例列于表 IV 中。

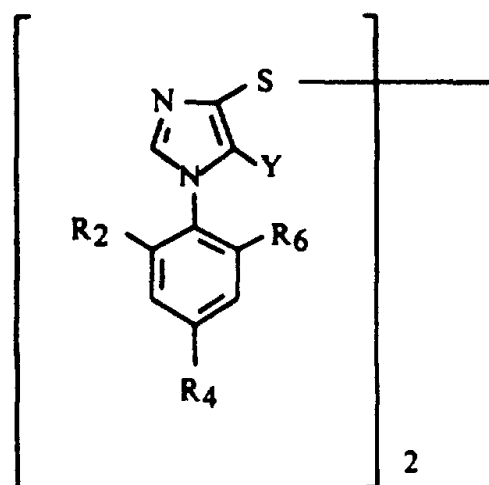


表 IV：根据实施例 24 的方法来合成另外的硫化物和二硫化物化合物

实施例	Y	R ₂	R ₄	R ₆	得率(%)	熔点(°C)
25	H	Cl	F	Cl	94	236—239
26	H	F	F	H	99	
27	H	Cl	F	H	99	油
28	CH ₃	CH ₃	F	H	99	油
29	CH ₃	H	Cl	H	99	
30	CH ₃	Cl	F	F	98	油

b) 实施例 31：4,4'-二硫代双[1-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-甲基咪唑]的制备

将实施例 15 中制备的 2-(2,6-二氯-4-氟苯氨基) 硫代丙酰胺 (43g, 161 毫摩尔) 溶于过量的原甲酸三乙基酯 (300ml), 在 130—140 °C 下共搅拌 30 小时。过滤反应混合物以除去沉淀产物, 用乙酸乙酯洗涤得到 28.1g (68% 收率) 的 4,4'-二硫代双[1-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-甲基咪唑], 熔点 318 °C 分解。

用实施例 31 的方法来制备实施例 32~33 的化合物，这些化合物实施例列于表 V 中。

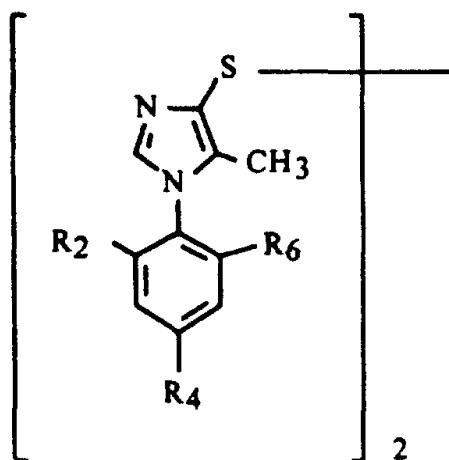


表 V：根据实施例 31 的方法合成的其它化合物

实施例	R ₂	R ₄	R ₆	得率(%)	熔点(°C)
32	Cl	Cl	Cl	58	297 分解
33	F	F	H	72	

实施例 34~43

(方法流程 111)

式14 的硫化物的制备

a) 实施例 34：1-(4-氟代苯基)-4-二氯氟甲基硫基咪唑的制备

向 250ml Fisher-Porter 瓶中加入实施例 24 中制备的 4,4'-二硫代双[1-(4-氟苯基)-咪唑](2.8g, 7.25 毫摩尔) 的 N N-二甲基甲酰胺溶液(90ml)。向多相的混合物中通入氮气，并将烧瓶冷至约 -20℃。30 分钟后，从液体中取出氮气喷头，加入甲酸钠(2.0g, 29.0 毫摩尔)，接着再加入二氧化硫(2.1ml, 47.9 毫摩尔) 及氟代三氯甲烷(2.7ml, 29.0 毫摩尔)。封住压力瓶，使反应混合物温热至室温，

并在所得的 9 psi 压力下搅拌过夜, 22 小时后, 浓缩去雾状橙色混合物, 用乙酸乙酯(150ml) 稀释并用水(100ml) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。通过含于 150ml 烧结玻璃漏斗中的硅胶(32—62 微米) 用己烷: 乙酸乙酯/70 : 30(1 升) 洗脱进行色谱层析, 得到 2.7g(63%得率) 的 1-(4-氟苯基)-4-二氯氟甲基硫基咪唑, 熔点 112.0—113.0 °C。

用实施例 34 的方法来制备实施例 35—41 的化合物。这些化合物实施例列于表 VI 中。

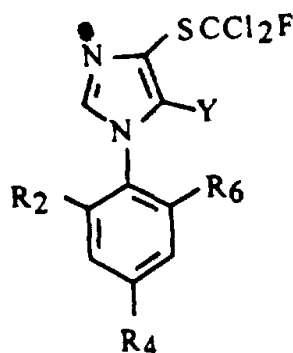


表 VI : 用实施例 34 的方法来合成另外的化合物

实施例	Y	R ₂	R ₄	R ₆	得率(%)	熔点(°C)
35	H	Cl	F	Cl	53	68—70
36	H	F	F	H	83	油
37	CH ₃	F	F	H	58	油
38	H	Cl	F	H	56	
39	CH ₃	CH ₃	F	H	66	65—67
40	CH ₃	H	Cl	H	52	85—87
41	CH ₃	Cl	F	F	26	80—81

b) 实施例 42: 1-(2,4,6-三氯苯基)-5-甲基-4-二氯氟甲基硫基咪唑的制备。

除了将反应混合物在 1-甲基-2-吡咯酮中于 75°C 下加热 4 小时外, 其它根据实施例 34 的方法来制备化合物, 得到 43% 得率的 1-

(2,4,6-三氯苯基)-5-甲基-4-二氯氟-甲基硫基咪唑的固体，熔点 102.5—103 °C。

c) 实施例 43: 1-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-甲基-4-二氯氟甲基硫基咪唑的制备。

除了改用 8 当量的甲酸钠、36 当量二氧化硫、40 当量氟三氯甲烷，反应混合物在 1-甲基-2-吡咯烷酮中于 65°C 下加热 7 小时外，其它根据实施例 34 的方法来制备化合物。得到 43% 得率的 1-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-甲基-4-二氯氟甲基硫基咪唑的固体，熔点：72.5—73.7 °C。

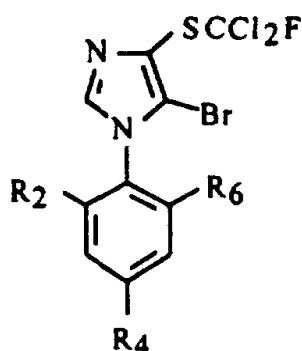
实施例 44—47

通式16 硫化物的制备

实施例 44: 1-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-溴-4-二氯氟甲基硫基咪唑的制备

向 4 升的装有机械搅拌器和氮气输入管的三颈反应烧瓶中加入实施例 35 制得的 1-(2,6-二氯-4-氟苯基)-4-二氯氟甲基硫基咪唑 (117.1g 0.32 摩尔) 的乙腈 (2.5 升) 溶液。向该溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (57.2g, 1.0 当量)，使该反应在室温下搅拌过夜 (约 16 小时)。浓缩反应混合物，溶于二氯甲烷中 (约 100ml) 并过滤。将液涂覆在硅胶上，蒸发，并加至约 2Kg 硅胶 60 (32~62 微米) 床上，用 10 升己烷：乙酸乙酯/90：10 洗脱。纯化得到 118.6g (83% 得率) 的粘稠的橙色油状的 1-(2,6-二氯-4-氟苯基)-5-溴-4-二氯氟甲基硫基咪唑。

用实施例 44 的方法来制备实施例 45—47 的化合物。这些化合物实施例列于表 VII 中。



表Ⅵ：根据实施例 44 的方法来合成其它化合物

实施例	R ₂	R ₄	R ₆	得率(%)	熔点(℃)
45	F	F	H	28	52—56
46	Cl	F	H	24	65—67
47	H	F	H	79	97.0—97.5

涉及通式 Ib 的化合物的实施例

实施例 48：

将 316g(10.5 摩尔) 聚氧化亚甲烷在 10℃下分阶段地加至 551g(11.25 摩尔) 氰化钠的水溶液(2 升), 然后分阶段地加入 1563g(8.85 摩尔) 的苯磺酰氯。将反应混合物在 10℃下进一步搅拌。向前述反应混合物中加入 8 升二氯甲烷; 然后在 10℃下加入 1561g(7.5 摩尔) 的 N-甲酰基-2,6-二氯-4-氟苯胺及 485g(1.64 摩尔) 的叔丁基氯化铵。将溶液在 10℃下搅拌 20 分钟, 然后与 975ml(9.75 摩尔) 的 30% 氢氧化钠水溶液进行混合。10℃下搅拌 1 小时后, 加入 2 升水和 2 升二氯甲烷, 有机层用水洗涤并进行浓缩。在环己烷/ 异丙醇(75/25) 的混合物中进行结晶, 得到 1702g(得率 89%) 的 N-氟甲基、N-甲酰基 2,6-二氯-4-氟苯胺。

使该产物在二甲亚砆中进行质子核磁共振光谱来定性: 发现芳族质子有双重峰化学位移 7.71 和 7.76ppm, 各自代表不同的环境, 其偶合常数为 8.5Hz。

实施例 49

Synth. Commun. 2, 215 (1972) 中所述的方法来制备乙酸氟甲酯。将 2.78g(10 毫摩尔) 四丁基氯化铵和 1g(10 毫摩尔) 乙酸氟基甲酯溶于 10ml 二氯甲烷中。向反应混合物中加入 2g(9.6 毫摩尔) 的 N-甲酰基-2,6-二氯-4-氟苯胺和 3ml(12 毫摩尔) 的 4 摩尔/升的氢氧化钠水溶液中。在室温下搅拌 1 小时后, 得到 N-氟甲基-N-甲酰基-2,6-二氯-4-氟苯胺。

实施例 50

在室温下向 6.16g (29.6 毫摩尔) N-甲酰基-2,6-二氯-4-氟苯胺的 30ml 二氯甲烷溶液中加入 30ml 水, 1.66 克四丁基氯化铵(5.9 毫摩尔), 1.5g (37.5 毫摩尔) 的氢氧化钠及最终在 3ml 的二氯甲烷中有 2.1ml (33.0 毫摩尔) 的氯乙腈。在室温下搅拌 1 小时后, 用水洗涤有机层, 干燥, 浓缩并用 100ml 己烷洗涤以得到 5.7g(78%) N-氟甲基-N-甲酰基-2,6-二氯-4-氟苯胺。

实施例 51

在室温下向 1513g(6.12 摩尔) 的实施例 1 的终端产物在 15 升乙醇中加入 1822g (18 摩尔) 三乙胺。在 30℃, 2.5 小时内加入 510g (15 摩尔) 硫化氢(气体)。在室温下向反应混合物中通 8 小时的惰性气体流。然后浓缩混合物, 冷却至 0℃, 并过滤。用冷乙醇(-30℃) 洗涤固体并干燥以得到 1640g 2-[N-甲酰基-N-(2,6-二氯-4-氟) 苯基]硫代乙酰胺(93%得率)。

通过在二甲亚砜中的质子核磁共振对该产物进行定性, 芳族质子有两个双重峰的化学位移: 7.59 和 7.66ppm 各自代表不同的环境, 其偶合常数为 8.5Hz。