

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：094145311

※申請日期：94年12月20日

※IPC分類：

C07B 61/00 (2006.01)

C07D 261/04 (2006.01)

C07D 275/02 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) (4, 5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法
(英)

二、申請人：(共1人)

1. 姓名：(中) 庵原化學工業股份有限公司

(英) IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

代表人：(中) 1. 望月信彥

(英) 1. MOCHIZUKI, NOBUHIKO

地址：(中) 日本國東京都台東區池之端一丁目四番二六號

(英) 4-26, Ikenohata 1-chome, Taitoh-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本

JAPAN

三、發明人：(共1人)

1. 姓名：(中) 內田幸生

(英) UCHIDA, YUKIO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2004/12/20 ; 2004-367418 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：094145311

※申請日期：94年12月20日

※IPC分類：

C07B 61/00 (2006.01)

C07D 261/04 (2006.01)

C07D 275/02 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) (4, 5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法
(英)

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 庵原化學工業股份有限公司

(英) IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

代表人：(中) 1. 望月信彥

(英) 1. MOCHIZUKI, NOBUHIKO

地 址：(中) 日本國東京都台東區池之端一丁目四番二六號

(英) 4-26, Ikenohata 1-chome, Taitoh-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本

JAPAN

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 內田幸生

(英) UCHIDA, YUKIO

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2004/12/20 ; 2004-367418 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於有效作為醫藥及農藥之製造中間體之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法。

【先前技術】

藉本發明所得之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，於鹼性條件下進行加水分解，得易於衍生為有效作為醫藥及農藥之製造中間體之（4,5-二氫異噁唑啉-3-硫醇類緣體。

至今，已知記載藉將3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物和硫脲反應所得之異噁唑啉-3-硫基衍生物為主旨之文獻（參照專利文獻1）。

但，該專利文獻1並無關於該3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物和硫脲反應中酸之使用，或製造（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之記載。

專利文獻1：特開2004-224714號公報

【發明內容】

〔發明之揭示〕

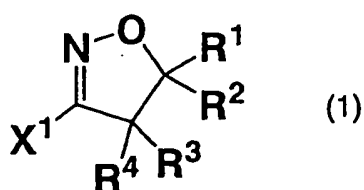
〔發明所欲解決之課題〕

本發明之目的係提供簡易且安全，獲率佳之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法。

有鑑於上述之類之情況，本發明們者對於製造（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之方法再三精心研究之結果，發現酸存在下，使3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物和硫脒反應，得於短時間並高獲率生成（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物，基於此見解以至完成本發明。

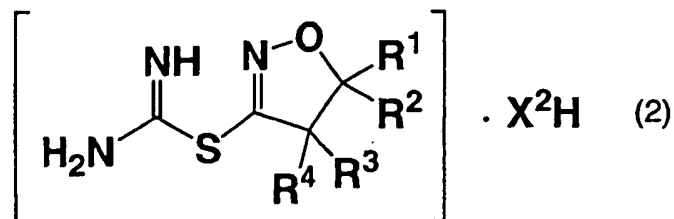
且，本發明具有下述特徵為主旨。

[1]酸之存在下，將一般式（1）
[化1]



（式中， R^1 、 R^2 各自獨立地為氫原子、烷基、或環烷基， R^3 和 R^4 表示各自獨立地氫原子、或烷基， R^1 和 R^2 、或 R^2 和 R^3 係相互鍵結和該等鍵結之碳原子同時形成環烷基， X^1 表示鹵素。）

所示之3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物和硫脒反應，一般式（2）
[化2]



（式中， R^1 、 R^2 ， R^3 及 R^4 表示和前述相同的意思， X^2 表示鹵素或酸衍生之陰離子性殘基。）

所示之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法。

[2]如[1]之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中酸為無機酸。

[3]如[1]之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中酸為鹽酸、溴化氫酸之一者，或該混合物。

[4]如[1]至[3]項中任一項之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中一般式（1）之 R^1 、 R^2 為烷基， R^3 、 R^4 為氫原子， X^1 為氯原子。

[5]如[1]至[3]項中任一項之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中一般式（1）之 R^1 、 R^2 為甲基， R^3 、 R^4 為氫原子， X^1 為氯原子。

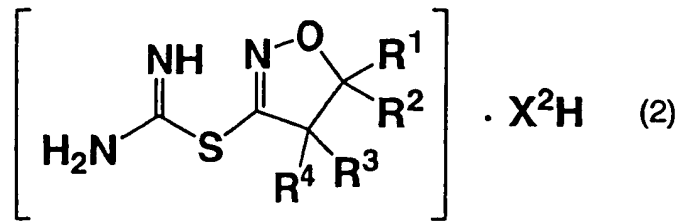
[6]如[1]至[3]項中任一項之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中一般式（1）之 R^1 、 R^2 為烷基， R^3 、 R^4 為氫原子， X^1 為溴原子。

[7]如[1]至[3]項中任一項之（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中一般式（1）之 R^1 、 R^2 為甲基， R^3 、 R^4 為氫原子， X^1 為溴原子。

[8]一種（4,5-二氫異噁唑並-3-基）硫代甲脒鹽類化合物，其特徵為：

係一般式（2）

[化3]

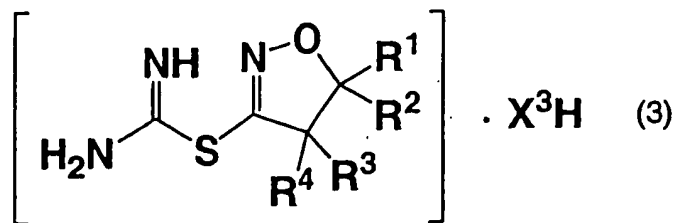


(式中， R^1 、 R^2 各自獨立地為氫原子、烷基、或環烷基， R^3 和 R^4 表示各自獨立地氫原子、或烷基， R^1 和 R^2 、或 R^2 和 R^3 係相互鍵結和該等鍵結之碳原子同時形成環烷基， X^2 表示鹵素或酸衍生之陰離子性殘基) 所示者。

[9]一種(4,5-二氫異噁唑並-3-基)硫代甲脒鹽類化合物，其特徵為：

係一般式(3)

[化4]



(式中， R^1 、 R^2 各自獨立地為氫原子、烷基、或環烷基， R^3 和 R^4 表示各自獨立地氫原子、或烷基， R^1 和 R^2 、或 R^2 和 R^3 係相互鍵結和該等鍵結之碳原子同時形成環烷基， X^3 表示鹵素) 所示者。

[10]如[8]或[9]項之(4,5-二氫異噁唑並-3-基)硫代甲脒鹽類化合物，其中 R^1 、 R^2 為甲基， R^3 、 R^4 為氫原子。

[11]一種[5,5-二甲基-(4,5-二氫異噁唑並-3-

基)]硫代甲脒 · 鹽酸鹽。

[12] 一種 [5,5 - 二甲基 - (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基)]硫代甲脒 · 溴化氫酸鹽。

〔發明效果〕

根據本發明方法，係以短時間且獲率佳地製造後述之一般式 (2) 所示之 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒鹽類化合物。再之，因可將所得之 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒氫藉鹼加水分解可變換為易於有效作為農醫藥中間體之 4,5 - 二氫異噁唑啉 - 3 - 硫醇化合物之鹼金屬鹽，一般式 (2) 所示之 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒鹽類化合物，係為用以製造農醫藥中間體之 4,5 - 二氫異噁唑啉 - 3 - 硫醇化合物之鹼金屬鹽之好原料。本發明方法之原料處理亦簡易，極為有用作為工業上製造方法。

〔用以實施發明之最佳型態〕

在此說明上述 [1] 至 [7] 項之 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒氫之製造方法。

本發明方法，係關於將一般式 (1) 所示之 3 - 鹵素化 - 4,5 - 二氫異噁唑化合物和硫脒反應，以短時間且獲率佳製造一般式 (2) 所示之 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒鹽類化合物之方法，其特徵為反應時使用酸。藉本反應所得之 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒

鹽類化合物係新穎化合物，為用以製造農醫藥中間體之 4,5-二氫異噁唑啉-3-硫醇化合物之鹼金屬鹽之好原料。

首先，說明作為本發明方法原料之用，一般式（1）所示之原料化合物。

本說明書使用之 $[C_1 \sim C_6]$ 等之表示，其後連續取代基之碳數，此時表示 1~6。

一般式（1）中之 R^1 、 R^2 各自獨立地為氫原子、烷基、或環烷基， R^3 和 R^4 表示各自獨立地氫原子、或烷基， R^1 和 R^2 、 R^2 和 R^3 係相互鍵結和該等鍵結之碳原子同時形成環烷基。

在此，烷基以直鏈或分鏈狀之碳數為 1~6 之烷基為宜。得例舉如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、或 3,3-二甲基丁基等。

環烷基，以碳數為 3~6 之烷基（ $C_3 \sim C_6$ 環烷基）為宜。得例舉如環丙基、環戊基、或環己基等。

本發明之一般式（1）中適宜之取代基，以各自獨立地 $C_1 \sim C_6$ 烷基作為 R^1 、 R^2 ，再之甲基或乙基作為 R^1 、 R^2 為宜，以氫原子作為 R^3 、 R^4 。

一般式（1）中之 X^1 表示各自獨立地鹵素。

在此鹵素，表示如溴、氯、氟、碘等鹵素。

作為本發明方法可使用一般式（1）所示之 3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑啉化合物，一般式（1）所示之化合物皆

可，具體性得例舉如 3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑、3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑等作為代表例。

一般式(1)所示之 3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物得為公知的化合物，或將和鹵素化肟化合物對應之烯烴化合物，按照公知之手法使加成 1,3-雙極環化反應製造之化合物。

本發明方法之反應係使用硫脲進行。硫脲之使用量，以反應可充分進行之量即可，得例示對一般式(1)所示之 3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物 1 莫耳為 1.0~100 莫耳，以 1.0~10 莫耳為宜，較佳為 1.0~2 莫耳之範圍。該反應時，對一般式(1)所示之 3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物 1 莫耳以硫脲 1 莫耳為當量。

本發明方法之反應於酸存在下進行。作為可使用酸，得例示如對甲苯硫酸、甲磺酸、苯磺酸等有機磺酸為代表之有機酸；鹽酸、溴化氫酸等為代表之鹵化氫酸或包含硫酸、磷酸等無機酸等。此等酸可單獨使用，亦可作為混合物之用。適宜得例示鹽酸、溴化氫酸等鹵化氫酸，以經濟性且處理操作亦簡便的鹽酸尤佳。使用鹽酸時，該濃度雖依溫度但以 1~37%為宜，較佳為 35~37%。此等酸衍生之陰離子性殘基，得例示對甲苯硫醯氧化陰離子、甲磺醯氧化陰離子、苯磺醯氧化陰離子等有機陰離子，氯陰離子、溴陰離子、碘陰離子等鹵陰離子，硫酸陰離子、硫酸氫陰離子、磷酸陰離子、磷二氫陰離子、磷酸一氫陰離子等

無機陰離子等。

本發明方法之反應所用之酸的使用量，以反應得充分進行之量即可，得例示對一般式（1）所示之3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物1莫耳之0.05~100莫耳，以0.1~10莫耳為宜，較佳為0.5~1.5莫耳之範圍。

作為本發明方法之反應可用之溶媒，以不抑制反應者皆可。例舉如，水；如甲醇、乙醇、異丙醇等醇類；如甲苯、二甲苯、氯苯等芳香族烴類；如二氯甲烷、三氯甲烷等鹵化脂肪族烴類；如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等乙酸酯為代表之脂肪酸酯類；如丙酮、甲基乙基甲酮（MEK）、甲基異丁基甲酮（MIBK）等酮類；如乙腈、二甲基甲醯胺（DMF）、二甲替乙醯胺（DMAC）、N-甲基脯氨酸、四甲基脲、六甲基磷酸三胺（HMPA），碳酸丙烯酯等非質子性極性溶媒類；如乙醚、異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚系溶媒類；如戊烷、正己烷等脂肪族烴類等。

此溶媒，得單獨或作為隨意混合比例溶媒之用，如若將異丙醇等之醇類等極性高之溶媒混合於極性低之溶媒以混合溶媒系實施本反應，反應加速，多數情況得短縮反應時間或獲率提高，顯示較佳之結果。

作為此溶媒量，以反應系得充分攪拌之量即可，對一般式（1）所示之3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物1莫耳之溶媒通常為0.05~10升，以0.5~2升之範圍為宜。

本發明方法之反應之反應溫度，得例示 0°C ~ 使用溶媒之還原溫度之範圍，以 20°C ~ 50°C 之範圍為宜。

本發明方法之反應之反應時間並無特別限制，但自抑制副產物之觀點等以 1 小時 ~ 10 小時為宜。

根據本發明方法，不用特殊的反應裝置，於穩定的條件下，生成高選擇性之一般式 (2) 所示之 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物。藉本發明方法所得之 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物，係於鹼性條件下，進行加水分解得易變換為有效作為醫藥及農藥之製造中間體之 4,5-二氫異噁唑啉-3-硫醇化合物。

接著說明 [8] 至 [12] 項之本發明化合物 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物。

本發明化合物，得藉上述 [1] 至 [7] 項之方法製造。

在此，製造本發明化合物所用之酸，為如硫酸或磷酸之類多鹼酸時，本發明化合物中，按照該多鹼酸之價數具有僅數 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒結構 (描繪一般式 (2) 中之中括號 ([]) 中之結構，但此情況 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物結構之記述，不拘該酸 (X^2H) 之價數，皆以一般式 (2) 為代表記載之。

又，本發明化合物之製造時，作為酸、作為原料之用若單獨使用具有上述一般式 (1) 所示之 3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物之 X^1 相同之鹵素之鹵化氫酸時，一

般式 (2) 中之 X^2H 所示之酸表示單一之酸，若使用不同於一般式 (1) 中之 X^1 之鹵素或具有陰離子殘基之酸時或使用 2 種以上之酸時，本發明化合物具有之酸（以一般式 (2) 中之 X^2H 所示之酸有 2 種以上混合者之情況，但本發明化合物亦包含此類藉 2 種以上之酸混合之鹽。

下記 (表 1) 例示本發明化合物之具體例，本發明化合物非僅限於此等例示化合物，亦完全包含一般式 (2) 所示之化合物。

(表 1) 之簡寫，各自表示以下意義。

Me：甲基

Et：乙基

Pr：n-正丙基

iPr：異丙基

Bu：n-正丁基

cHex：環己基

[表 1]

化合物編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ² H
1	Me	Me	H	H	HCl
2	Me	Me	H	H	HBr
3	Me	Me	H	H	HCl+HBr
4	Me	Me	H	H	H ₂ SO ₄ +HBr
5	Me	Me	H	H	磷酸+HBr
6	Me	Me	H	H	甲磺酸+HBr
7	Me	Me	H	H	對甲苯磺酸+HBr
8	Me	H	Me	H	HCl
9	Bu	H	H	H	HBr
10	Pr	H	Et	H	HBr
11	iPr	H	Me	H	HBr
12	Me	H	iPr	H	HBr
13	Me	Me	Me	Me	HBr
14	Me	Pr	H	H	HBr
15	cHex	H	H	H	HBr
16	H	-(CH ₂) ₃ -		H	HBr
17	Me	-(CH ₂) ₄ -		H	HCl
18	-(CH ₂) ₄ -		H	H	HBr
19	H	H	H	H	HCl

【實施方式】

實施例

其次，例舉實施例具體具說明本發明化合物之製造方法，但本發明不限於此等實施例。

(參考例 1)：3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑之合成
乙醇 500ml，加入碳酸氫鈉 63.0g (0.75 莫耳)，於室溫攪拌的同時吹入異丁烯 84.2g (1.50 莫耳) 0.5 小時後，升溫至 70℃，將二氯甲醯肟 40%之異丙醚溶液 131.3g (0.5 莫耳) 緩慢地滴液於反應液，以同溫攪拌 8 小時。冷卻至 25℃ 以下，藉過濾除去無機固體後，以 62℃ / 1.1kPa 進行減壓蒸餾，得到無色透明液體為 3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑 32.3g (獲率 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值 (300MHz, MeOH- d_4) : δ = 2.88 (s, 2H), 1.41 (s, 3H) ppm

GC-MS (EI) : m/z = 133 (M^+), 118 (基質)

沸點 : 50℃ / 0.7kPa

DSC 測定 (發熱量 1,718mJ/mg, 發熱開始溫度 170℃)

(參考例 2)：於 3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑之合成

於異丙醚 350ml，懸濁球粒狀之 99%氫化鈉 84.0g (2.1 莫耳)，於 5℃ 以下冷卻。於冰冷下攪拌的同時，以約 3 小時結束的速度吹入 2-甲基丙烯 78.6g (1.4 莫耳) 1 小時後，確認吹入 2-甲基丙烯 26.2g (0.47 莫耳；預定量之 1/3) 後，持續以同一速度導入 2-甲基丙烯的同時，並將二溴甲醯肟之異丙醚溶液 464.0g (濃度 30.6%) 於

5℃冷卻後，攪拌 3 小時同時滴液。滴液結束後，以同溫度熟成 2 小時。於反應液加水 350ml，以室溫攪拌 0.5 小時，取出有機層。將所得之有機層用水 140ml 洗淨 2 次，用飽和食鹽水 70ml 洗淨 1 次，用無水硫酸鈉乾燥。餾去溶媒，將所得之黃色油狀物再藉蒸餾得到透明液體為 3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑 84.7g (純度 99.0%，獲率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ 值 (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.95$ (s, 2H), 1.44 (s, 3H) ppm

GC-MS (EI) : $m/z = 178$ (M^+), 162 (基質)

沸點 : 40℃ / 0.3kPa

DSC 測定 (發熱量 1,879mJ/mg, 發熱開始溫度 165℃)

(實施例 1) : [5,5-二甲基-(4,5-二氫異噁唑並-3-基)]硫代甲脒·鹽酸鹽之合成

於硫脒 16.8g (0.2 莫耳) 之乙醇 100 莫耳 (0.5 l / 莫耳) 加入 35% 鹽酸 4.17g (0.04 莫耳)，於室溫攪拌的同時滴液 1 小時的 3-氯-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑 26.7g (0.2 莫耳)，持續於 30℃ 攪拌 3 小時。接著於反應液加入甲苯 100ml，減壓下餾去溶媒，析出 58.3g 的白色結晶。於所得之粗結晶加入異丙醇 300ml 加熱至結晶溶解後，緩慢地冷卻，得到白色結晶為標題化合物 38.5g (獲率 : 92.0%)。

IR (KBr , cm^{-1}) 3,000-3,300 (胺)、1,664 ($\text{N}=\text{C}$)

、DSC 測定（發熱量 1,204mJ/mg、發熱開始溫度 143℃）

在此將所得之 [5,5-二甲基-（4,5-二氫異噁唑並-3-基）]硫代甲脒鹽酸鹽作為鹽酸鹽之標品，以下，用高速液體色譜法之外部標準法算出反應獲率。

（實施例 2）：[5,5-二甲基-（4,5-二氫異噁唑並-3-基）]硫代甲脒溴化氫酸鹽之合成

於硫脲 22.8g（0.3 莫耳）之乙腈 100ml（0.5 l／莫耳）加入 50%溴化氫酸 48.6g（0.3 莫耳），於室溫攪拌的同時滴液 3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑 35.6g（0.2 莫耳）1 小時，持續於 30℃攪拌 5 小時。吸引過濾析出之結晶，得到白色結晶為標題化合物 81.1g（獲率：95.0%，純度：90%）。將所得之結晶用正己烷：異丙醇（10：1）再結晶，得到高純度之標題化合物 61.4g（獲率：80.0%，純度：99%）。

IR（KBr、 cm^{-1} ）3,000-3,300（胺）、1,664（N=C）

、DSC 測定（發熱量 821mJ/mg、發熱開始溫度 152℃）

在此將所得之 [5,5-二甲基-（4,5-二氫異噁唑並-3-基）]硫代甲脒溴化氫酸鹽作為溴酸鹽之標品，以下，用高速液體色譜法之外部標準法算出反應獲率。

（實施例 3）：[5,5-二甲基-（4,5-二氫異噁唑並-3-基）]硫代甲脒溴化氫酸鹽水溶液之合成

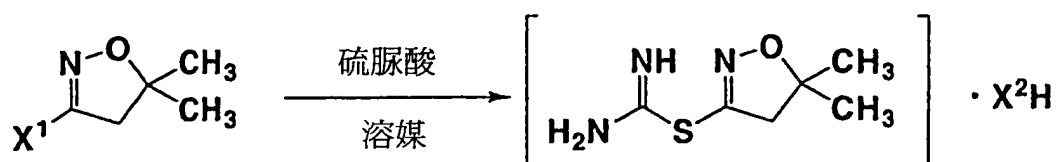
於硫脲 22.8g（0.3 莫耳）之乙腈 100ml（0.5 l／莫耳

加入 50% 溴化氫酸 48.6g (0.3 莫耳)，於室溫攪拌的同時滴液 3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑之異丙醚溶液 200.0g (0.2 莫耳，濃度：17.8%) 1 小時，持續於 30℃ 攪拌 5 小時。於反應液加入水 100ml (0.51/莫耳)，取出水層 305g。將所得之水層，基於實施例 2 所得標品用高速液體色譜法之外部標準法分析之結果，此水層中含標題化合物為 15.0% 之濃度，獲率為 90%。

實施例 4~17

以下式所表之 3-鹵素化-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑化合物為原料，用和實例 3 相同之操作，以各種溶媒和酸之組合進行反應，藉高速液體色譜法之外部標準法算出獲率。結果示於表 2。

[化5]



(式中之 X1、X2 表示和上述相同之意義)。

[表 2]

	X ¹ 及X ²	溶媒 (使用量;1/莫耳)	酸 (使用量)	硫脲 (當量)	時間 (h)	獲率 (%)
實施例4	Cl	乙醇(1)	35%HCl (0.2當量)	1.1	9	90
實施例5	Cl	乙醇(1)	35%HCl (1.2當量)	1.1	5	92
實施例6	Cl	異丙醇(1)	35%HCl (1.2當量)	1.5	1	94
實施例7	Br	水(1)	48%HBr (1.2當量)	1.1	5	63
實施例8	Br	IPE ^{*1} (1)+ 甲醇(0.5)	48%HBr (1.2當量)	1.1	1	81
實施例9	Br	IPE(1)+ 乙醇(0.5)	48%HBr (1.2當量)	1.1	1	86
實施例10	Br	IPE(1)+IPA ^{*2} (0.5)	48%HBr (0.2當量)	1.1	10	85
實施例11	Br	IPE(1)+IPA(0.5)	48%HBr (1.2當量)	1.1	5	85
實施例12	Br	IPE(1)+IPA(0.5)	48%HBr (1.2當量)	2.2	1	91
實施例13	Br	IPE(1)+ 丙酮(0.5)	48%HBr (1.2當量)	1.1	1	89
實施例14	Br	IPE(1)+ 乙腈(0.5)	35%HCl (1.2當量)	1.5	3	96
實施例15	Br	IPE(1)+ 乙腈(0.5)	99%H ₂ SO ₄ (1.2當量)	1.5	3	90
實施例16	Br	IPE(1)+ 乙腈 (0.5)	甲磺酸 (1.2當量)	1.5	3	88
實施例17	Br	MIBK ^{*3} (1)	35%HCl (1.0當量)	1.1	5	92

* 1 : [IPE]表示異丙醚。

* 2 : [IPA]表示異丙醇。

* 3 : [MIBK]表示甲基異丁基酮。

(比較例)：[5,5-二甲基-(4,5-二氫異噁唑並-3-基)]硫代甲脒鹽酸鹽之合成

於硫脲 16.8g (0.2 莫耳) 之乙醇 100ml (0.5 l/莫耳) 溶液，於室溫攪拌的同時滴液 3-溴-5,5-二甲基-4,5-二氫異噁唑 26.7g (0.2 莫耳) 1 小時，於 30℃ 攪拌 10 小時。將反應液用高速液體色譜法分析之結果，僅得到全體積值 10% 之標題化合物。

(參考例 3)：[5,5-二甲基-(4,5-二氫異噁唑並-3-基)]硫醇鈉鹽之合成

於乙醇 15ml 中用水浴冷卻的同時，加入 [5,5-二甲基-(4,5-二氫異噁唑並-3-基)]硫代甲脒鹽酸鹽 3.3g (0.0156 莫耳) 和 99% 氫氧化鈉 0.6g (0.0153 莫耳)，攪拌 3 小時。將乙醇減壓餾去後，將所得之黏性物質依序用二乙醚 10ml 洗淨 2 次，用乙腈 10ml 洗淨 2 次，得到白色之粉末狀結晶 2.3g。

IR (KBr, cm^{-1}) 1,664 (N=C)

(參考例 4)：3-甲硫基-4,5-二羥-5,5-二甲基異噁唑之合成

於參考例 3 所得之 [5,5-二甲基-(4,5-二氫異噁唑並-3-基)]硫醇鈉鹽 2.0g 加入碘甲烷 1ml 攪拌 0.5 小時。將所得溶液減壓蒸餾後，得到標題化合物 2g。

$^1\text{H-NMR}$ 值 (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.79$ (s, 2H)

， 2.49 (s , 3H) ， 1.42 (s , 3H) ppm

GC-MS (EI) : $m/z=145$ (M^+)

沸點 : 103 ~ 110 °C / 2.7 kPa

DSC 測定 (發熱量 849 mJ/mg , 發熱開始溫度 241 °C)

[產業上之可利用性]

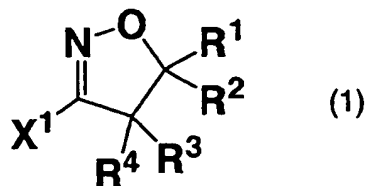
本發明係提供 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒鹽類化合物之新穎的工業上製造法。根據本發明方法，自式 (1) 所示之 3 - 鹵素化 - 4,5 - 二氫異噁唑化合物，得以簡便操作且穩定的條件下，獲率佳製造式 (2) 所示之 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒鹽類化合物。藉酸之效果，以短時間且高獲率地反應結果，極有用作為工業上製造方法。

五、中文發明摘要

發明之名稱：(4,5-二氫異噁唑並-3-基)硫代甲脒鹽類化合物之製造方法

本發明係解決以往技術具有之缺點，提供簡易且安全，獲率佳之(4,5-二氫異噁唑並-3-基)硫代甲脒鹽類化合物之製造方法。

酸存在下，將一般式(1)

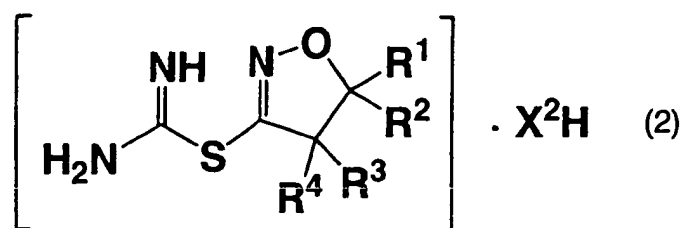


(式中， R^1 、 R^2 表示氫原子、烷基等， R^3 和 R^4 表示氫原子、烷基， R^1 和 R^2 、 R^2 和 R^3 ，係相互鍵結和該等鍵結之碳原子同時形成環烷基， X^1 表示鹵素) 所示之 3-鹵素化-4,5-二氫異噁唑化合物和硫脒反應，一般式(2)

六、英文發明摘要

發明之名稱：

五、中文發明摘要



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 表示和前述相同的意思， X^2 表示鹵素或酸衍生之陰離子性殘基) 所示之 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法。

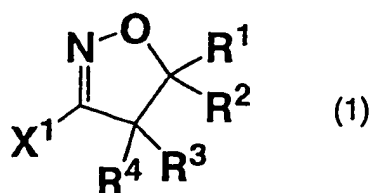
六、英文發明摘要

發明之名稱：

十、申請專利範圍

1. 一種 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其特徵為：酸存在下，將一般式 (1)

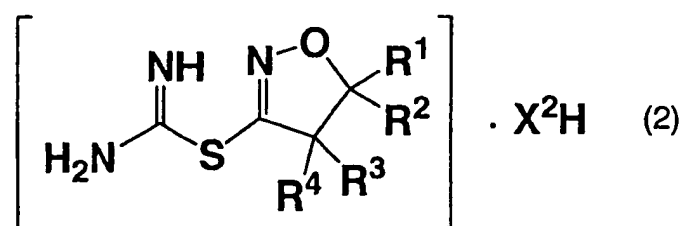
[化1]



(式中， R^1 、 R^2 各自獨立地為氫原子、烷基、或環烷基， R^3 和 R^4 各自獨立地表示氫原子、或烷基， R^1 和 R^2 、或 R^2 和 R^3 係相互鍵結和該等鍵結之碳原子一起形成環烷基， X^1 表示鹵素)

所示之 3 - 鹵素化 - 4,5 - 二氫異噁唑化合物和硫脒反應；為一般式 (2)

[化2]



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 表示和前述相同的意義， X^2 表示鹵素或酸衍生之陰離子性殘基) 所示者。

2. 如申請專利範圍第 1 項之 (4,5 - 二氫異噁唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中酸為無機酸。

3. 如申請專利範圍第 1 項之 (4,5 - 二氫異噁唑並 -

3-基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中酸為鹽酸、溴化氫酸之任一者，或其混合物。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中一般式 (1) 之 R^1 、 R^2 為烷基， R^3 、 R^4 為氫原子， X^1 為氟原子。

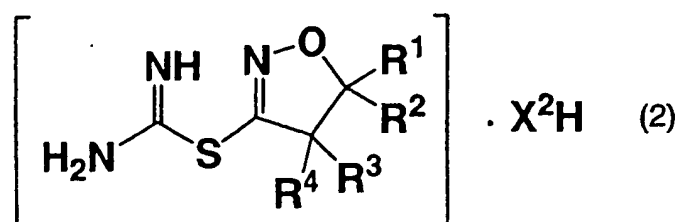
5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中一般式 (1) 之 R^1 、 R^2 為甲基， R^3 、 R^4 為氫原子， X^1 為氫原子。

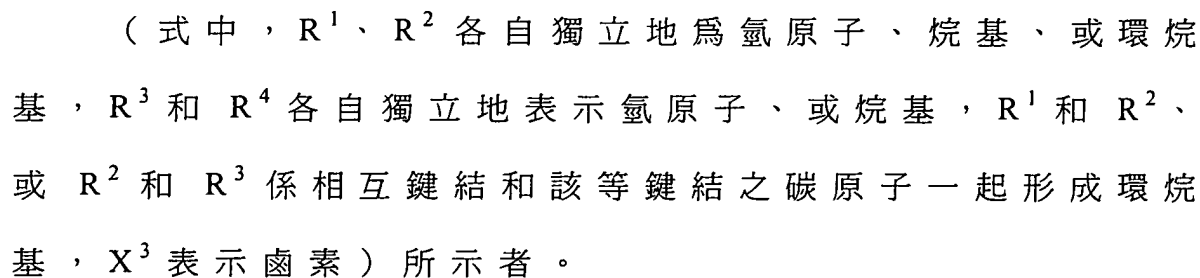
6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中一般式 (1) 之 R^1 、 R^2 為烷基， R^3 、 R^4 為氫原子， X^1 為溴原子。

7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物之製造方法，其中一般式 (1) 之 R^1 、 R^2 為甲基， R^3 、 R^4 為氫原子， X^1 為溴原子。

8. 一種 (4,5 - 二氫異嘔唑並 - 3 - 基) 硫代甲脒鹽類化合物，其特徵為：一般式 (2)

[化3]





10. 如申請專利範圍第 8 或 9 項之 (4,5-二氫異噁唑並-3-基) 硫代甲脒鹽類化合物，其中 R^1 、 R^2 為甲基， R^3 、 R^4 為氫原子。

11. 一種 [5,5-二甲基-(4,5-二氫異噁唑並-3-基)]硫代甲脒·鹽酸鹽。

12. 一種 [5,5-二甲基-(4,5-二氫異噁唑並-3-基)]硫代甲脒·溴化氫酸鹽。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：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：式 2

