



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94192813.6

[51]Int.Cl⁶

[43]公开日 1996年7月24日

C07D249 / 14

[22]申请日 94.5.18

[30]优先权

[32]93.5.18 [33]US[31]08 / 062,532

[86]国际申请 PCT / US94 / 05892 94.5.18

[87]国际公布 WO94 / 26724 英 94.11.24

[85]进入国家阶段日期 96.1.18

[71]申请人 巴科曼实验室国际公司

地址 美国田纳西

[72]发明人 林登·K·马布尔

华莱士·E·帕克特

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

C07C333 / 20

权利要求书 6 页 说明书 24 页 附图页数 0 页

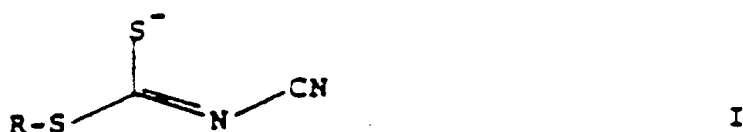
[54]发明名称 N-氨基二硫代亚氨基-碳酸盐及3-巯基-5-氨基-1H-1,2,4-三唑的制备方法

[57]摘要

本发明涉及的是使氨基胍、二硫化碳与第1或2族金属氢氧化物,优选在甲醇溶剂中反应制备N-氨基二硫代亚氨基碳酸的第1或2族金属盐。这些盐可以转化为S-取代的N-氨基二硫代亚氨基碳酸金属盐,后者再与胍或水合胍反应得到3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐。N-氨基二硫代亚氨基碳酸S-甲酯钠是一种新的化合物。

权 利 要 求 书

1、一种包括下述步骤的方法，所说的步骤是使其中R-S为任一适宜离去基团的式I阴离子的第1或2族金属盐



与胼或水合胼接触足够的一段时间以生成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐。

2、根据权利要求1的方法，其中所说的金属盐为钾盐或钠盐。

3、根据权利要求1的方法，其中R选自：

取代或未取代的、支链或非支链的 C_1-C_{20} 烷基、 C_2-C_{20} 链烯基或 C_2-C_{20} 链炔基；

单环或多环的、稠合或非稠合的、碳环或杂环的、取代或未取代的芳基；

氢；和

非芳基的、单环或多环的、稠合或非稠合的、取代或未取代的杂环基团；或者R-S选自：

硫代磺酸酯；

磺酸酯；

硫酯；和

硫代氨基甲酸酯。

4、根据权利要求3的方法，其中R选自取代或未取代的、支链

或非支链的C₁-C₆烷基。

5、根据权利要求4的方法，其中所说的式I阴离子的金属盐是N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠。

6、根据权利要求4的方法，其中所说的式I阴离子的金属盐是N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾。

7、根据权利要求1的方法，其中所说的式I阴离子的金属盐与所说的胂或水合胂是在一种溶剂中接触的。

8、根据权利要求7的方法，其中所说的溶剂是水。

9、根据权利要求1的方法，其中所说的式I阴离子的金属盐与所说的胂或水合胂是温度在为50-60°C间进行接触的。

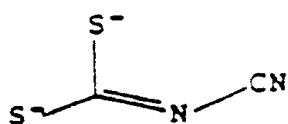
10、根据权利要求1的方法，进一步包括将所说的3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的步骤。

11、根据权利要求10的方法，其中所说的转化是通过酸化完成的。

12、根据权利要求11的方法，其中所说的酸化是通过加入足够量的酸使产物溶液的pH值达到4至小于7而完成的。

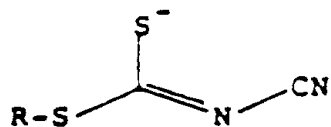
13、一种包括下述步骤的方法：

(a)在足以生成下式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物进行接触：



II

(b) 在足以生成下式I阴离子的第1或2族金属盐的条件下, 使所说(a)步骤的式II阴离子的第1或2族金属盐与含有R-基团的化合物接触:



I

其中所说的R-S基团为任一适宜的离去基团; 和

(c) 在足以生成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐的条件下, 使所说的式I阴离子的第1或2族金属盐与胍或水合胍进行接触。

14、根据权利要求13的方法, 其中所说的金属氢氧化物为氢氧化钾或氢氧化钠。

15、根据权利要求14的方法, 其中R选自:

取代或未取代的、支链或非支链的 $C_1 - C_{20}$ 烷基、 $C_2 - C_{20}$ 链烯基或 $C_2 - C_{20}$ 链炔基;

单环或多环的、稠合或非稠合的、碳环或杂环的、取代或未取代的芳基;

氢; 和

非芳基的、单环或多环的、稠合或非稠合的、取代或未取代的杂环基团; 或者R-S选自:

硫代磺酸酯;

磺酸酯;

硫酯; 和

硫代氨基甲酸酯。

16、根据权利要求15的方法，其中R选自取代或未取代的、支链或非支链的C₁-C₆烷基。

17、根据权利要求16的方法，其中所说的式I阴离子的金属盐是N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠。

18、根据权利要求16的方法，其中所说的式I阴离子的金属盐是N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾。

19、根据权利要求14的方法，其中步骤(c)是在一种溶剂中进行的。

20、根据权利要求19的方法，其中所说的溶剂是水。

21、根据权利要求13的方法，其中步骤(c)是在温度为50-60°C间进行的。

22、根据权利要求13的方法，进一步包括步骤(d)，即将所说的3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

23、根据权利要求22的方法，其中所说的转化是通过酸化完成的。

24、根据权利要求23的方法，其中所说的酸化是通过加入足够量的酸使产物溶液的pH值达到4至小于7而完成的。

25、根据权利要求14的方法，进一步包括步骤(d)，即将3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑钾盐转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

26、根据权利要求14的方法，进一步包括步骤(d)，即将3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑钠盐转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

27、根据权利要求14的方法，其中所说的含R-基团的化合物是甲基氯、甲基碘或硫酸二甲酯。

28、根据权利要求13的方法，其中步骤(a)是在甲醇溶剂体系中进行。

29、根据权利要求28的方法，其中所说的甲醇溶剂体系包括甲醇或含水甲醇。

30、根据权利要求14的方法，其中步骤(a)是在甲醇溶剂体系中进行。

31、根据权利要求30的方法，其中所说的甲醇溶剂体系包括甲醇或含水甲醇。

32、根据权利要求14的方法，其中所说的在步骤(a)生成的式II阴离子的盐在进入步骤(b)之前不进行分离。

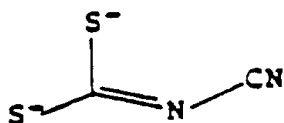
33、根据权利要求14的方法，其中所说的在步骤(a)生成的式II阴离子的盐在进入步骤(b)之前进行分离。

34、根据权利要求14的方法，进一步包括在步骤(c)之前用至少一种溶剂提纯所说式I阴离子盐的步骤。

35、根据权利要求34的方法，其中所说的提纯使所说的式I阴离子盐基本上不含杂质。

36、根据权利要求34的方法，其中所说的溶剂是丙酮或二氯甲烷。

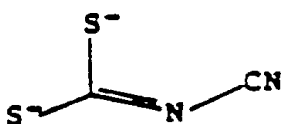
37、一种包括下述步骤的方法，所说的步骤是，在足以生成式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使氨基氯、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物在甲醇溶剂体系中进行接触：



II.

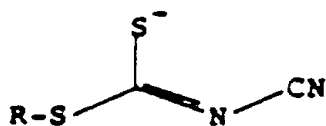
38、一种包括下述步骤的方法：

(a) 在足以生成下式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物在甲醇溶剂体系中进行接触：



II

和(b) 在足以生成下式I阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使所说(a)步骤的式II阴离子的第1或2族金属盐与含有R-基团的化合物接触：



I

其中所说的R-S基团为任一适宜的离去基团。

39、根据权利要求38的方法，其中所说的金属氢氧化物是氢氧化钾或氢氧化钠。

40、根据权利要求39的方法，其中所说的在步骤(a)生成的式II阴离子的盐在进入步骤(b)之前不进行分离。

41、根据权利要求39的方法，其中所说的在步骤(a)生成的式II阴离子的盐在进入步骤(b)之前进行分离。

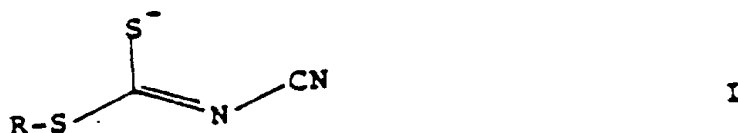
42、N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠。

说明书

N-氰基二硫代亚氨基-碳酸盐及 3-巯基-5-氨基-1H-1, 2,4-三唑的制备方法

本发明涉及的是3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑或其盐的制备方法。

概括地说,本发明的方法包括下述步骤,即,使下式I阴离子的金属盐与胍或水合胍接触足够的一段时间以生成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的金属盐:



其中R-S为任一适宜的离去基团。3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的金属盐可以转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

本发明还涉及新的化合物N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠。

3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑是有机合成中有用的中间体。例如EP申请No.142,152,公开了一种用3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑制备具有除草活性的有机化合物。

U.S. 5,068,347公开了一种于80°C下在NaOH水溶液中重排2,5-二氨基-1,2,4-噻二唑的方法。英国专利No.1,232,838提出将二硫化碳与氨基胍的盐缩合生成胍基二硫代氨基甲酸,然后再用煮沸的

碱处理后，得到三唑。U.S. 专利NO. 4,543,309提出在回流的苛性水溶液中环化盐酸N-胍基硫脲，随后再进行酸化处理。Godfrey和Kurzer (J.Chem.Soc., 1960, 3437)提出用酸处理[氨基(脒基)]-硫脲能够产生三唑和胺及酮副产物。

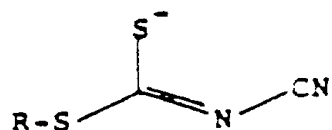
对于本发明目的而言，术语“金属盐”包括一价金属、二价金属以及部分足以平衡盐中阴离子电荷的多价金属的金属盐。混合型金属盐也是可以考虑的。另外，术语“金属氢氧化物”包括一价金属、二价金属和多价金属的氢氧化物。

就本发明目的来说，术语“第1族或第2族金属”包括元素周期表中第1和第2族的所有金属。

另外，对本发明目的而言，术语“甲醇溶剂体系”包括甲醇、含水甲醇或任何含有甲醇的溶剂的混合物。例如，甲醇溶剂体系可以包括甲醇和一种或多种其它溶剂，如水、乙醇或丙酮。

本发明提供了一种新的制备3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑或其盐的方法。本发明还提供了一种能够快速有效且高产率高纯度地制备3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑或其盐的方法。

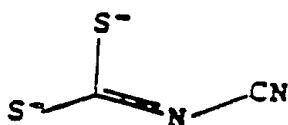
本发明的一个方面是提供了一种包括下述步骤的方法，即，使下式I阴离子的第1或2族金属盐与胍或水合胍接触足够长的一段时间以生成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐：



其中R-S为任一适宜的离去基团。3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐可以转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

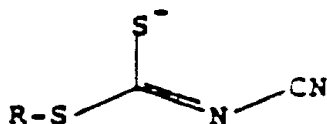
本发明的另一个方面是通过包括下述步骤的方法制备式I阴离子的第1或2族金属盐:

(a) 在足以生成下式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下, 使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物在甲醇溶剂体系中进行接触:



II

(b) 在足以生成下式I阴离子的第1或2族金属盐的条件下, 使(a)步骤的所说式II阴离子的第1或2族金属盐与含有R-基团的化合物接触:



I

其中所说的R-S基团为任一适宜的离去基团。

本发明还提供了一种新的化合物N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠。

本发明的其它特征和优点将在下文进行描述, 并且本发明的特征和优点在这些描述中部分将是显而易见的, 或者可以通过本发明的实施认识到。本发明的特征和优点可以借助于附加权利要求书所述的方法来认识和达到。

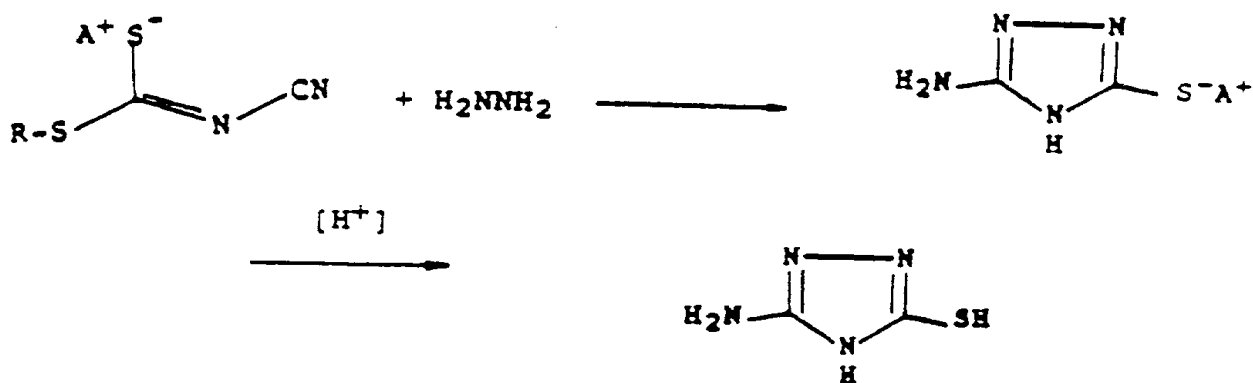
本发明涉及一种制备3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑

盐的方法，该方法包括下述步骤，即，使下式I阴离子的第1或2族金属盐与胍或水合胍接触足够长的一段时间以生成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐：



其中R-S为任一适宜的离去基团。3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的盐可以优选通过酸化转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

在一种优选实施方式，所说的方法采用的是第1族金属(A)，反应过程描述如下：

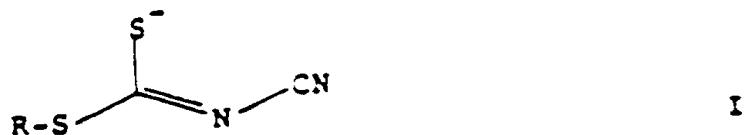


式I阴离子的第1或2族金属盐可以通过包括下述步骤的方法来制备：

(a) 在足以生成下式(II)阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物在甲醇溶剂体系中进行接触：

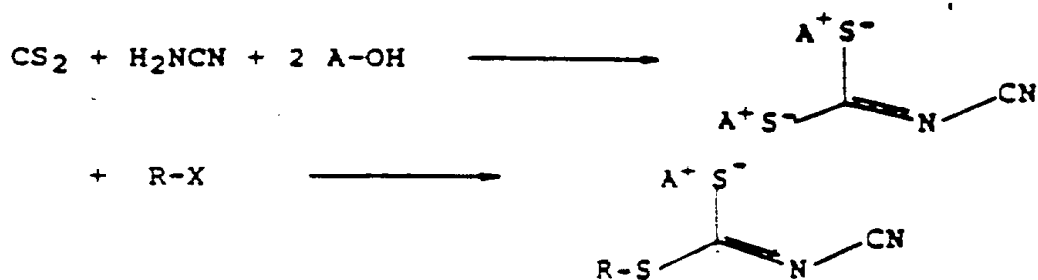


(b) 在足以生成下式I阴离子的第1或2族金属盐的条件下, 使 (a) 步骤的所说式II阴离子的第1或2族金属盐与含有R-基团的化合物接触:



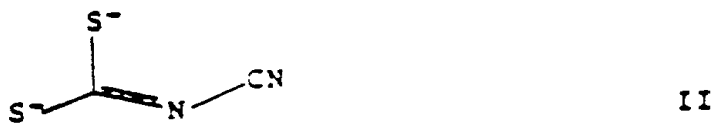
其中所说的R-S基团为任一适宜的离去基团。

在本发明的一种优选实施方式中, 所说的方法使用的是第1族金属(A)和含有R-基团(R-X)的化合物。该方法可以为如下所述:

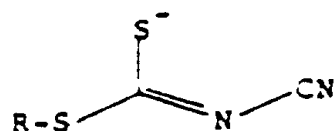


上述两种方法结合起来包括以下步骤:

(a) 在足以生成下式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下, 使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物进行接触:



(b) 在足以生成下式I阴离子的第1或2族金属盐的条件下, 使 (a) 步骤的所说式II阴离子的第1或2族金属盐与含有R-基团的化合物接触:

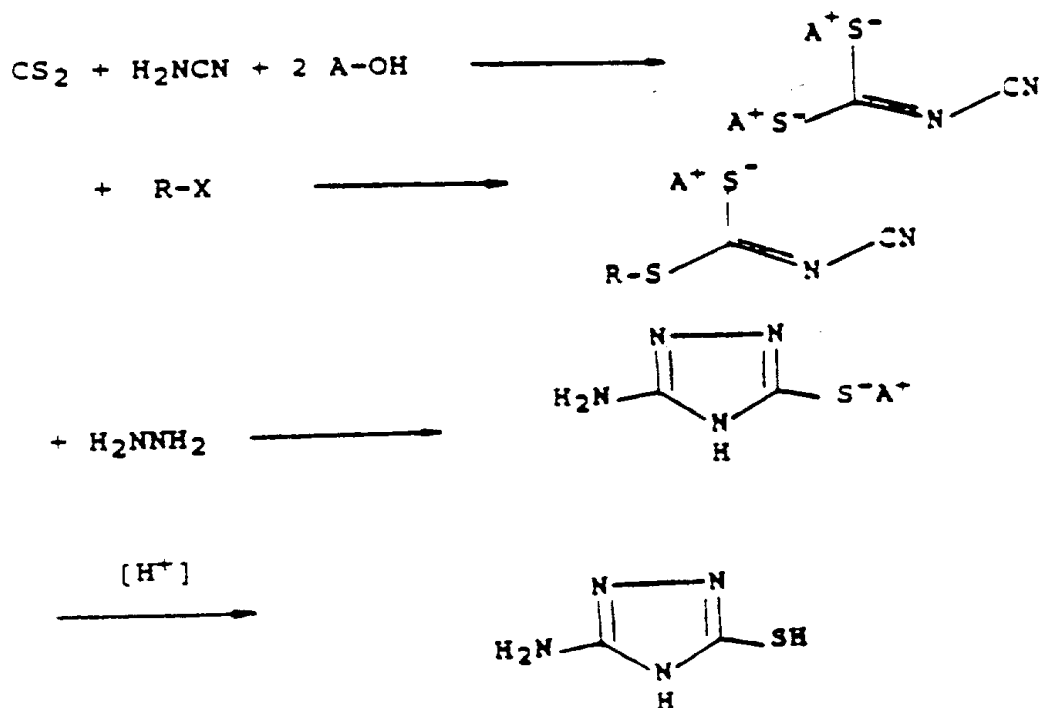


I

其中所说的R-S基团为任一适宜的离去基团；和

(c) 在足以生成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐的条件下，使式I阴离子的第1或2族金属盐与胍或水合胍进行接触。该方法可以进一步包括步骤(d)，即，将3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐优选通过酸化转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

在一种优选实施方式中，所说的方法使用的是第1族金属(A)和含有R-基团的化合物(R-X)。该方法可以描述如下：



在进一步的优选实施方式中，可以通过下述步骤高产率高纯度

地制备3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐: 首先制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐, 然后用其制备S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐, 再使后者与胍或水合胍反应生成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐。随后可以将3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐通过本领域技术人员已知的方法如酸化法转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

下面对本发明的上述反应及它们的优选反应体和条件进行详细说明。

N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐的制备

N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐已经可以通过各种方法来制备, 如通过使氨基氰和二硫化碳在含水乙醇、水或无水乙醇的溶剂中与金属氢氧化物溶液进行接触来制备。例如, Timmons和Wittenbrook (J.Org.Chem., 32, 1566 (1967)) 提出了一种制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐的方法, 在该方法中, 使固体氨基氰和固体氢氧化钾在乙醇中进行反应, 然后分离出沉淀的固体产物。

Wieland (ph.D.论文, West Virginia University, (1971)) 和D'Amico和Campbell (J.Org.Chem., 32, 2567, (1967)) 提出了一种包括以下步骤的方法, 使含水氨基氰和含水KOH在85-90%的乙醇中进行反应, 然后分离出沉淀的固体。匈牙利专利No.181743 (Reiter) 提出使含水氨基氰和含水KOH在60%的乙醇中进行反应, 然后分离出二钾盐产物。U.S.专利No.2816136 (Pera) 提出使碱金属或碱土金属氢氧化物与碱金属或碱土金属氨基氰在完全为水的体系中进行反应。

N-氰基二硫代亚氨基碳酸的第1或2族金属盐的制备可以包括在足以生成下式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物进行接触：



优选地，N-氰基二硫代亚氨基碳酸的第1或2族金属盐的制备方法包括使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物在任何适宜的溶剂中进行接触。更优选的是溶剂为甲醇、含水甲醇、水、乙醇、含水乙醇、丙酮或它们的混合物。氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属特别优选在甲醇溶剂体系中进行接触。

在本发明优选的实施方式中，含水氨基氰和二硫化碳的溶液与第1族金属(碱金属)的氢氧化物在甲醇溶剂体系中进行接触，由此得到N-氰基二硫代亚氨基碳酸的二碱金属盐。

优选的甲醇溶剂体系可以是甲醇、含水甲醇，或是任何含有甲醇的溶剂混合物。例如，甲醇溶剂体系可以含有甲醇和一种或多种其它溶剂，如水、乙醇或丙酮。不计二硫化碳的体积，反应混合物中甲醇的量优选至少为总体积的25%，更优选大约为总体积的90%，最优选大约为总体积的50%。也可以采用较低百分比的甲醇。含甲醇百分比较低的混合物可能会发生一定程度的绿色或橙色色变，这种色变不一定就是不需要。

在本发明的进一步优选实施方式中，优选将含水氨基氰和二硫化碳(CS₂)于甲醇中的混合物冷却到20°C，并且优选在45分钟期间内加入金属氢氧化物，优选加入其50%的水溶液，上述含水氨基氰

优选其50%的水溶液，甲醇优选占总溶液体积的50% (CS₂的体积不计在内)。反应在大约2小时内完成。该反应得到pH一般为7-8.5的中性至碱性的黄色溶液。

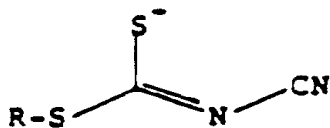
在生产N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐过程中优选使用甲醇溶剂体系较之使用其它的溶剂系能够得到明显的改进。例如，生产N-氰基二硫代亚氨基碳酸的二碱金属盐的反应可以在乙醇中进行。但是，与乙醇或其它已知溶剂体系中进行反应相比，在甲醇溶剂体系中反应具有特别是如下几个优点：成本较低，更容易与水分分离再次使用，产品纯度更高。

这些N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐可以用于进一步反应，例如用于制备单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸的一碱金属盐。N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐可以保存在甲醇溶剂体系中，或者可以在使用之前将它们分离出来。

单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐的制备

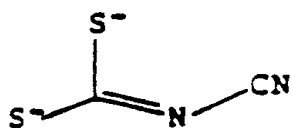
采用Timmons和Wittenbrook (J.Org.Chem., 32: 1566, (1967))报导的方法制备单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸盐。在Timmons和Wittenbrook的方法中，通过将甲基碘于丙酮中的溶液在约0°C加入到N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾盐的含水丙酮溶液中制得N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾。将反应混合物浓缩，通过使产物溶解于丙酮，并过滤去除碘化钾而使产物不含碘化钾副产物。浓缩丙酮溶液，用乙醚洗涤固体产物。

单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐的制备方法包括在足以生成式I阴离子的第1或2族金属盐的条件下，



I

其中R-S基团为任一适宜的离去基团，
使式II阴离子的第1或2族金属盐



II

与至少一种含有R-基团的化合物接触。含有R-基团的一种或多种化合物优选提供至少一摩尔当量但小于两摩尔当量的基团R。

优选地，单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸的第1或2族金属盐的制备方法包括使式II阴离子的第1或2族金属盐与至少一种含有R-基团的化合物在任意适宜的溶剂中进行接触。所说的溶剂特别优选甲醇、含水甲醇、水、乙醇、含水乙醇、丙酮或它们的混合物。式II阴离子的第1或2族金属盐与至少一种含有R-基团的化合物最优选是在甲醇溶剂体系中进行接触。

按照本发明所说的优选在甲醇溶剂体系中制备单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐的方法比现有技术的方法更快速、更有效。如上所述，甲醇溶剂体系可以优选甲醇、含水甲醇或含甲醇溶剂的任何混合物。制备单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐所优选的甲醇溶剂体系与制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸的金属盐所用的溶剂体系是相同的。

R所代表的基团优先选自：取代或未取代的、支链或非支链的C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀链烯基或C₂-C₂₀链炔基；单环或多环的、

稠合或非稠合的、碳环或杂环的、取代或未取代的芳基；氢；以及非芳基的、单环或多环的、稠合或非稠合的、取代或未取代的杂环基团；或者R-S优先选自硫代磺酸酯；磺酸酯、硫酯和硫代氨基甲酸酯。在进一步优选的实施方式中，R选自取代或未取代的、支链或非支链的C₁-C₆烷基基团。R更加优选的是甲基、乙基、丙基或异丙基，其中最优选甲基。

在一种优选实施方式中，含有R-基团的化合物是基团R-X，其中X为氯、碘、溴，或者是基团R-X-R，其中X是二价基团，如硫酸根(SO₄²⁻)。例如，含有R-基团的化合物可以选自甲基化试剂CH₃X和(CH₃)₂X，如甲基氯、甲基碘或硫酸二甲酯。在优选的实施方式中，含有R-基团的化合物是甲基氯或硫酸二甲酯。

在本发明的一优选实施方式中，N-氰基二硫代亚氨基碳酸的二碱金属盐如N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钠或N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾的含水甲醇溶液用溶解于甲醇或纯甲醇，优选纯甲醇中的含有R-基团的化合物如甲基氯来处理，直到反应生成单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸盐，如N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠或N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾，反应一般在大约2小时完成。然后浓缩反应混合物以回收甲醇，分离反应产物。

当所说的盐为钠盐时，所得到的N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠产物可以是含有NaCl的粘稠黄色混合物。当所说的盐为钾盐时，可以得到黄-白色固体N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾。

在一种优选的实施方式中，在进行进一步反应之前，可以用至少一种溶剂如丙酮和/或二氯甲烷来提纯单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸盐。提纯步骤可以使单-S-取代的N-氰基二硫代

亚氨基碳酸盐产物基本上或者完全不含副产物。

通过将所得产物溶解在适当的溶剂如丙酮中，再进行过滤可以使固体产物不含副产物，如NaCl或KCl。然后，如果采用浓缩的话，可以将含溶剂的溶液浓缩以回收溶剂，所得固体可以通过悬浮于适当的溶剂如二氯甲烷中一段适宜的时间如30分钟，同时搅拌，得到纯化。其后可以将所得浆液过滤，固体干燥。在反应过程中可能形成的任何N-氟基二硫代亚氨基-碳酸的二取代酯如其二甲酯可以从滤液中分离出来。

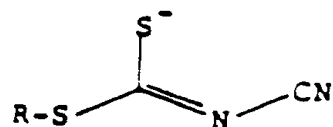
纯化过程中优选使用二氯甲烷要比使用乙醚好，因为，二氯甲烷与乙醚不同，它是不可燃的，不会形成过氧化物。然后可以将所得产物在空气中干燥大约12个小时，或者在大约50°C的真空中干燥约2小时。

上述S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸金属盐，优选基本不含杂质和副产物的这类金属盐可以进一步与胍或水合胍反应生成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐。

制备3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐

单-S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸金属盐与胍或水合胍的反应是本发明之前现有技术所不知的，在此是作为一种新的反应公开的。

本发明一种优选的实施方式是包括下述步骤的方法：使下式I阴离子的第1或2族金属盐与胍或水合胍接触足够的一段时间以形成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐，

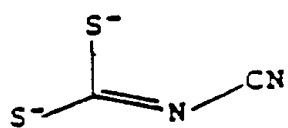


I

其中R-S是任一适宜的离去基团。

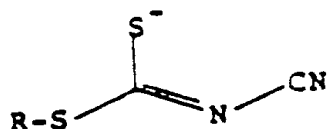
本发明的进一步优选实施方式是包括下述步骤的方法：

(a) 在足以生成下式II阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使氨基氰、二硫化碳与第1或2族金属的氢氧化物进行接触：



II

(b) 在足以生成下式I阴离子的第1或2族金属盐的条件下，使所说(a)步骤的式II阴离子的第1或2族金属盐与含有R-基团的化合物接触：



I

其中所说的R-S基团为任一适宜的离去基团；和

(c) 在足以生成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的第1或2族金属盐的条件下，使式I阴离子的第1或2族金属盐与胼或水合胼进行接触。

在每一种制备3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐的方法中，基团R及优选的基团R与前述所说制备单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸金属盐的基团R相同。如上所述，在一特别优选的实施方式中，R为甲基、乙基、丙基或异丙基，其中最优选的是甲基。

形成3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐的反应一般是在25°C-100°C的升高温度下进行的, 但该反应并不仅限于此温度范围。在优选实施方式中, 反应温度为大约50°C-60°C。

在优选实施方式中, 可以在室温下将单-S-取代的N-氰基二硫代亚氨基碳酸盐, 如N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾或N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠溶解于水中, 然后, 边搅动或搅拌边逐滴滴加、分批滴加或一次性滴加摩尔当量的胍或水合胍。盐的摩尔浓度优选0.5M-4M, 特别优选2M-4M。由于该反应为放热反应, 优选通过控制添加速度使反应温度保持在大约50°C, 直到添加完全部胍或水合胍。加完胍或水合胍后, 优选将反应混合物保持在约50°C 1.5小时或直到反应完成, 此后将混合物冷却。

3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的金属盐可以用于制备3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的制备

可以采用本领域技术人员已知的任何方法将3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

在优选实施方式中, 3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐可以通过酸化转化为3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。酸化反应优选按下述方法进行: 将足够量的酸添加到3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐的溶液中, 直到溶液的pH达到约4至小于7。更优选的是, 将足够量的酸如盐酸加入到3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑金属盐的溶液中, 直到溶液的pH达到大约6。

在优选实施方式中，固体3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑产物可以用水或丙酮洗涤，过滤分离，干燥。3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的产率优选为75-100%，产品纯度优选大于94%。

下面的实施例是对本发明的详细说明，而不是对本发明范围的限制。

实施例

N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钠

实施例1

将氨基氰(40.5 g的50 g水溶液，482 mmol，1.0当量)，95%乙醇(96 ml)和二硫化碳(36.6 g，481 mmol，1.0当量)装入1升三颈圆底烧瓶中，该烧瓶配有温度计、桨状机械搅拌器、加料漏斗和氮气阀。然后用氮气吹扫容器10分钟。搅拌混合物，并使之冷却到5°C。另外单独制备碱溶液。在1/2小时内将氢氧化钠(38.6g，965 mmol，2.0当量)溶解于550 mL 95%的乙醇中，并将溶液冷却至室温。把此溶液装入加料漏斗中，在25分钟内将该碱溶液加入到冷却的氨基氰混合物中，同时温度保持在9°C。搅拌此黄色混合物产物1小时，然后过滤除去不溶物。将此N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钠溶液直接用于进一步反应以制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠。

实施例2

将氨基氰(10.2 g的50%水溶液，120.5 mmol，1.0当量)，95%乙醇(60 mL)和二硫化碳(9.24 g，121.4 mmol，1.01当量)装入100 mL三颈圆底烧瓶中，该烧瓶配有温度计、氮气阀、加料漏斗(非均衡)和搅拌棒。加料漏斗中装入溶于17 mL水的氢氧化钠(9.64

g, 241 mmol, 2.0当量)。将氨基氰混合物冷却到1°C, 在34分钟内逐滴加入碱液。最后温度为10°C, 允许在1小时内使温度升到15°C。真空浓缩混合物, 残余的水用95%的乙醇处理(2×50 mL)。将黄白色固体物悬浮于乙醇中, 搅拌10分钟, 过滤, 得得5.4 g (27%)白色粉末状N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钠。将滤液浓缩得到16 g 微湿产品。

实施例3

除了实施例1和2所述方法外, N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钠还可以在其它溶剂, 如含水乙醇(25-60%水, 优选50%水)或含水甲醇(5-75%水, 优选50%水)中, 温度为0-30°C下制备。

N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾

实施例4

将氨基氰(125.6 g的50%水溶液, 1.496 mol, 1.0当量), 95%乙醇(350 mL)和二硫化碳(123.15 g, 1.617 mol, 108当量)装入1升的不锈钢压热器中。将此系统密封, 在20分钟内泵入氢氧化钾(14.0 M, 213.7 mL, 2.992 mol, 2.0当量), 同时使反应温度保持在30°C。用水(30 mL)和95%乙醇(30 mL)冲洗氢氧化物。搅拌混合物2小时, 所得黄色浆液直接用于制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾的反应。

实施例5

将氨基氰(15.16 g的50%水溶液, 180 mmol, 1.0当量), 甲醇(40 mL)和二硫化碳(13.7 g, 180 mmol, 1.0当量)装入100 mL三颈圆底烧瓶中, 该烧瓶配有搅拌棒、温度计和加料漏斗。将此系统密封, 在18分钟内加入氢氧化钾(14.0 M, 25.7 mL, 360 mmol, 2.0

当量), 同时使反应温度保持在20°C以下。搅拌混合物2小时, 测试所得黄色浆液中残余的氨基氰, 并测定pH。由于剩余有氨基氰(TLC), 且pH值大于12, 15分钟后, 再加入二硫化碳(3 mL)使反应混合物的pH为9。此浆液直接用于制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾的反应。

N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠

实施例6

用丙酮(160 mL)和(79 mL)稀释N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钠水溶液(按U.S.专利2816136制备, 该专利引入本申请结合参考)(32 wt%水溶液, 100 mL, 197 mmol)。将此溶液冷却到5°C, 在45分钟内滴加甲基碘(28.0 g, 197.3 mmol, 1.00当量)于丙酮(80 mL)中的溶液。将该混合物浓缩至质量为57 g的黄色浆液(30 g理论产率)。该浆液可以用于进一步反应以制备3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑或N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯, 结果有95%转化为S-甲基加成物。另外, 可以用现有技术已知的方法来分离和鉴定化合物。

实施例7

用硫酸二甲酯甲基化剂代替甲基碘重复实施例6, 但所得产物N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠(57 g, 黄色浆液)再与另一当量的甲基碘反应转化为N-氰基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。

实施例8

用丙酮(250 mL)稀释N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钠水溶液(按U.S.专利2816136制备, 该专利引入本申请结合参考)(32 wt%水溶液, 250 mL, 493 mmol)。在12分钟内逐滴加入硫酸二甲酯(62.2 g,

493 mmol, 1.0当量), 可使反应温度升至50°C。 搅拌该混合物1小时, 同时使温度逐步降至25°C。 1小时后, 将混合物浓缩至体积为250 mL的黄色浆液。 该浆液用丙酮(1 L)稀释, 过滤除去硫酸甲酯钠, 再浓缩至体积为150 mL。 该浆液可以直接用于进一步反应以制备3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑或N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯, 结果有95%转化为S-甲基加成物。 另外, 可以用现有技术已知的方法来分离和确认化合物。

实施例9

重复实施例8, 但反应温度为5°C, 加入硫酸二甲酯需50分钟。 所得浆液用于进一步反应制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。 该浆液还可用于制备高产率的3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑, 结果有95%转化为S-甲基加成物。 另外, 可以用现有技术已知的方法来分离和确认化合物。

实施例10

除了实施例6-9所述方法外, N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠可以在诸如含水乙醇(5-75%水, 优选50%水)的溶剂中, 温度为0-50°C制备。 另外, 可以用其它的甲基化剂, 如硫酸二甲酯或甲基氯来代替甲基碘。

N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾

实施例11

将N-氟基二硫代亚氨基碳酸二钾(348.2 g, 1.794 mol, 1.0当量)、水(1.575 L)和丙酮(1.450 L)装入5升三颈圆底烧瓶中, 该烧瓶配有机械搅拌器、温度计、熔结玻璃入口管和出口管。 将溶液冷却到3°C, 并在70分钟内加入甲基氯(102.8 g, 2.036 mol, 1.13

当量), 同时温度保持在低于7°C。搅拌反应混合物过夜, 然后浓缩得到湿的黄白色糊状物, 将此糊状物悬浮于丙酮(1.25升, 4 mL/g产物)中, 搅拌5分钟。过滤混合物得到124 g (93%)白色氯化钾。将该固体样品溶于水中得到澄清无色的溶液, 这说明全部的起始二钾盐均已被消耗掉。滤液在50°C的真空中浓缩, 得到黄白色固体, 把此固体悬浮于二氯甲烷中(900 mL, 3 mL/g产物, 除去N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯副产物), 搅拌大约30分钟。过滤收集固体, 用二氯甲烷(100 mL)洗涤, 干燥后得到235 g (77%)白色结晶固体(mp: 212 - 217°C)。¹H NMR与结构一致。二氯甲烷滤液用水(100 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和浓缩, 得到7.6 g (5.8%)N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。

实施例12

将氨基氟(15.1 g 的50%水溶液, 180 mmol, 1.0当量)、95%乙醇(36 mL)和二硫化碳(13.7 g, 180 mmol, 1.0当量)装入250 mL的三颈圆底烧瓶中, 该烧瓶配有搅拌棒、温度计和加料漏斗。把氢氧化钾(23.74 g, 360 mmol, 2.0当量, 于120 mL 20%的含水乙醇中)装入加料漏斗中, 在38分钟内加入完毕, 同时保持反应温度在大约8°C。搅拌混合物2.5小时, 并在1小时内向所得浆液中加入甲基氟(12.6 g, 249 mmol, 1.38当量), 同时温度上升到45°C。搅拌此反应混合物1小时, 并且浓缩为黄白色糊状物。向该糊状物中加入丙酮(125 mL, 4 mL/g产物), 搅拌该混合物30分钟。过滤混合物得到16.2 g湿的白色氯化钾。把该固体样品溶于水中得到澄清无色溶液, 这说明全部的起始二钾盐均已被消耗掉。滤液在50°C下浓缩得到黄白色固体, 把此固体悬浮于二氯甲烷中(200 mL, 3 mL/g产

物，除去N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯副产物)，搅拌大约30分钟。过滤收集固体，用二氯甲烷(10 mL)洗涤，干燥后得到26.0 g (85%)淡粉色结晶固体，即N-氟基二硫代-亚氨基碳酸甲酯钾。二氯甲烷滤液被浓缩，得到1.7 g (9%)N-氟基二硫代亚氨基碳酸二甲酯。

实施例13

将氨基氟(125.4 g 的50%水溶液, 1.491 mol, 1.0当量), 95%乙醇(350 ml)和二硫化碳(120 g, 1.576 mol, 1.05当量)装入1升的不锈钢压热器中。将此系统密封, 在20分钟内泵入氢氧化钾(14.0 M, 214.8 mL, 3.007 mol, 2.0当量), 同时使反应温度保持在30°C。用水(30 mL)淋洗注入管以保证全部的氢氧化物进入反应混合物。搅拌该混合物3小时, 然后在1.75小时内加入甲基氟(91.7 g, 1.82 mol, 1.21当量), 同时保持反应温度在40°C。45分钟后, 浓缩反应混合物至2/3体积, 并分成三份, 每份220 mL。将其中的A份浓缩成黄白色的糊状物, 把该糊状物悬浮于丙酮中(340 mL, 4 mL/g产物), 搅拌30分钟后过滤。得到湿的氯化钾(大约40 g), 滤液在真空箱中干燥2小时后浓缩得到75.3 g (88.6%) N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾。B份贮存过夜, 并浓缩成为黄白色糊状物。用95%的乙醇(50 mL)处理其中的水, 再把糊状物悬浮于丙酮中(320 mL), 搅拌0.5小时。过滤混合物得到湿的氯化钾, 干燥(Na_2SO_4)黄色的滤液, 过滤, 浓缩。颗粒状黄色固体的干燥产物的产率为73.3 g (86%)。对产物的处理表明, 反应混合物贮存大约12小时后有极少量的甲酯钾加成物发生分解。C份按实施例18的描述用胍进行处理。

实施例14

将氨基氰(125.4 g 的50%水溶液, 1.491 mol, 1.0当量), 甲醇(350 mL)和二硫化碳(127.6 g, 1.676 mol, 1.12当量)装入1升的不锈钢压热器中。将此系统密封, 在20分钟内泵入氢氧化钾(14.0 M, 210 mL, 2.982 mol, 2.0当量), 同时使反应温度保持在25°C以下。用水(30 mL)淋洗注入管以保证全部的氢氧化物进入反应混合物。搅拌该混合物2小时, 分析反应混合物表明, 氨基氰已被全部消耗掉, pH值为7.5。然后, 在15分钟内加入甲基氰(75 g, 1.485 mol, 1.04当量), 同时保持反应温度在35°C。1.25小时后, 浓缩反应混合物至黄白色糊状物。用95%乙醇(100 mL)处理其中的水, 再将糊状物悬浮于甲醇(500 mL)中, 搅拌0.5小时。过滤混合物得到氯化钾(真空干燥, 105 g, 95%), 用甲醇处理滤饼(2×100 mL), 浓缩黄色滤液。所得黄色糊状物用二氯甲烷洗涤(750 mL), 过滤。

对氯化钾固体和二氯甲烷滤液所作的分析(TLC)表明, 上述两者中均存在产物。因此, 甲醇不能用于提纯, 从氯化钾中分离出产物。

用丙酮(100 mL)洗涤氯化钾, 过滤。将二氯甲烷滤液浓缩, 把黄白色糊状物溶于丙酮(175 mL)中, 过滤除去少量的氯化钾。

将丙酮层合并, 浓缩, 所得黄白色糊状物悬浮于二氯甲烷(300 mL)中0.5小时。过滤混合物, 滤饼用二氯甲烷(100 mL)洗涤, 得到106 g KCl (95%)和232 g (91%)所需的黄白色粉末状甲酯钾产物(mp: 207°C)。该产物用¹H和¹³C NMR色谱鉴定。

3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑

用上述实施例6-14任一方法所制得的单-S-取代的N-氟基二硫代亚氨基碳酸盐如N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钠或N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾可以制备所需的产物3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑。

实施例15

利用重力过滤N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾(170 g, 1.0 mol; 实施例13的A份和B份)的水溶液(250 mL; 40重量%)以除去不溶性固体, 并加温到45°C。在20分钟内逐滴加入水合肼(54.4%水溶液, 32.09 g, 1.0当量), 同时温度保持低于60°C。用氮气流从反应容器中除去所产生的甲硫醇。在大约50°C下搅拌反应混合物1.2小时, 然后使混合物冷却至室温过夜。将溶液过滤以除去任何不溶物, 并在冰中冷却。加入浓盐酸(大约65 mL)直到pH值达到6。过滤收集白色固体, 用水洗涤(200 mL), 干燥后得到92 g (79%)所需的3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑(纯度: 96.7% (HPLC))。

实施例16

按照实施例13的方法, 用1.25 mol的氨基氟, 基本同样的反应时间和温度, 制备N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾溶液。将此含一甲基加成物的反应混合物在50°C吸气真空中浓缩以除去乙醇。所得残余物用水(300 mL)稀释, 得到浓度为25 wt%的N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾水溶液。该溶液按实施例15所述的同样方法用水合肼(大约74 g的54.4 wt%水溶液, 1.255 mol, 1.0当量)处理, 但加入时间需要45分钟。将该反应混合物酸化至pH值为5使3-巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑产物沉淀出来, 并过滤分离。3-

巯基-5-氨基-(1H)-1,2,4-三唑的得率为96 g (66%), 纯度为96.5%。

实施例17

重复实施例16的试验, 但使用1.496 mol 的氨基氰, 且除去乙醇和用水稀释后的N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾的百分浓度为30 wt%。按照与实施例16相同的方法获得三唑产物, 但反应混合物的pH值调节到6。三唑得率为118 g (68%), 纯度为97.3%。

实施例18

将实施例13的C份, 即用水稀释后浓度为25 wt%的N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾水溶液, 加热到45°C, 在33分钟内加入胍(54.4 wt%水溶液, 29.44 g, 0.500 mol, 约1当量), 所得溶液在45°C下搅拌2.25小时。将此溶液冷却到25°C, 加入浓盐酸直到pH值达到6 (大约36 mL浓盐酸)。搅拌该混合物1小时, 过滤。滤饼用水(100 mL)和丙酮(100 mL)洗涤, 真空干燥, 得到38 g (65.5%) 纯度为96.7%的三唑。

实施例19

按照实施例16的方法, 用1.499 mol 的氨基氰, 同样的反应时间和温度, 制备N-氰基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾, 但N-氰基二硫代亚氨基碳酸二钾被贮存过夜。将反应混合物浓缩得到百分浓度为30 wt%的一甲基加成物水溶液。把该水溶液分成四份, 每份均按照实施例15的方法及表中所列参数用水合胍处理, 但四份三唑钾盐的溶液均被贮存过夜。

表

份	H ₂ NNH ₂ 当量	pH	量	得率	纯度(颜色)
1	1.25	6	31	72	96.4
2	1.50	6	30.7	71	96.6
3	1.75	5.8	29	67	N/D(灰白色)
4	2.00	4.5	32	74	N/D(灰色)

N/D = 未测定

这些结果表明, 为了获得实施例15方法中令人满意的产物得率和纯度, 没有必要使用1当量以上的胍。

实施例20

将N-氟基二硫代亚氨基碳酸甲酯钾(10.0 g, 58.7 mmol, 1.0当量, 来自实施例14)溶解于水中(15 mL, 40 wt%), 在30°C下加入水合胍(54.4 wt%水溶液, 3.5 mL, 1.90 g, 59.4 mmol, 1.01当量)并搅拌此溶液1小时。然后将此溶液加热到55°C, 加入0.5 mL以上的胍(54.5%水溶液)。溶液该温度下放置1小时, 搅拌过夜, 并逐步冷却到室温。用浓HCl将溶液酸化到pH 4.6, 通过吸力收集固体, 用水、丙酮洗涤, 干燥。所需三唑得率为5.3 g, (77%), 纯度为98.5%。该实施例证明, 三唑的纯度直接取决于用于提纯甲酯钾盐的洗涤剂纯度和洗涤剂类型。