



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201350490 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：102108170

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07D495/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/23 歐洲專利局 12161009.1

(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司(德國) BAYER CROPSCIENCE

AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

拜耳智慧財產有限公司(德國) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)

德國

(72)發明人：希姆勒 湯瑪士 HIMMLER, THOMAS (DE)；蓋勒 湯瑪士 GELLER, THOMAS

(DE)；羅德菲爾德 拉斯 RODEFELD, LARS (DE)；福特 馬克 FORD, MARK

JAMES (GB)；霍姆貝格 詹特 HOEMBERGER, GUENTER (DE)；亨茲 戴特

HEINZ, DIETER (DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：1 共 25 頁

(54)名稱

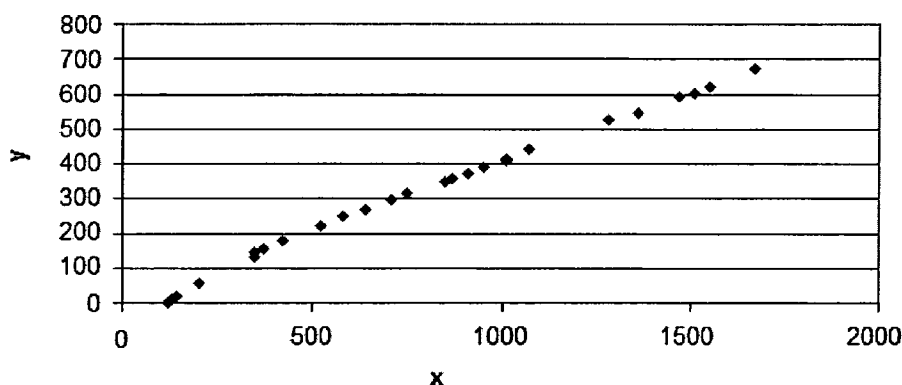
用於製備二硫雜己環并四羧醯亞胺之方法

PROCESS FOR PREPARING DITHIINETETRACARBOXIMIDES

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備二硫雜己環并四羧醯亞胺之方法，其係經由琥珀單醯胺與亞硫醯氯反應，連續進行至少其中一個方法步驟。

圖 1





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201350490 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：102108170

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07D495/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/23 歐洲專利局 12161009.1

(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司(德國) BAYER CROPSCIENCE

AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

拜耳智慧財產有限公司(德國) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)

德國

(72)發明人：希姆勒 湯瑪士 HIMMLER, THOMAS (DE)；蓋勒 湯瑪士 GELLER, THOMAS

(DE)；羅德菲爾德 拉斯 RODEFELD, LARS (DE)；福特 馬克 FORD, MARK

JAMES (GB)；霍姆貝格 詹特 HOEMBERGER, GUENTER (DE)；亨茲 戴特

HEINZ, DIETER (DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：1 共 25 頁

(54)名稱

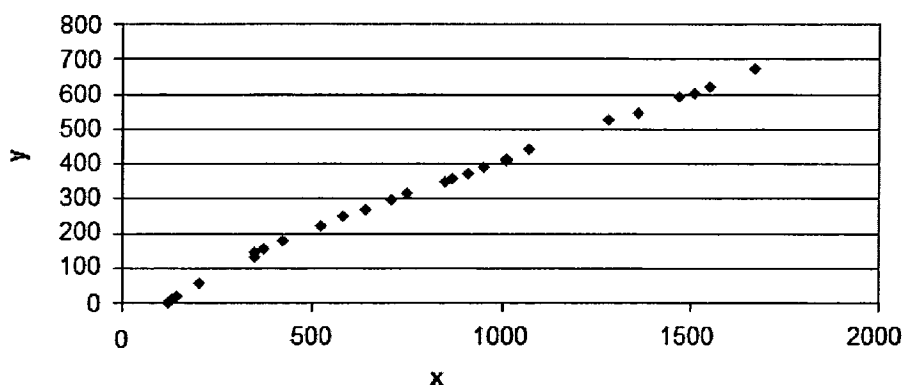
用於製備二硫雜己環并四羧醯亞胺之方法

PROCESS FOR PREPARING DITHIINETETRACARBOXIMIDES

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備二硫雜己環并四羧醯亞胺之方法，其係經由琥珀單醯胺與亞硫醯氯反應，連續進行至少其中一個方法步驟。

圖 1



發明摘要

※ 申請案號：10>108 170

※ 申請日：102. 3. 8

※IPC 分類：C07D495/14 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備二硫雜己環并四羧醯亞胺之方法

PROCESS FOR PREPARING

DITHIINETETRACARBOXIMIDES

【中文】

本發明係關於一種用於製備二硫雜己環并四羧醯亞胺之方法，其係經由琥珀單醯胺與亞硫醯氯反應，連續進行至少其中一個方法步驟。

【英文】

The present invention relates to a process for preparing dithiinetetracarboximides by reaction of succinic monoamides with thionyl chloride, with continuous performance of at least one of the process steps.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備二硫雜己環并四羧醯亞胺之方法

PROCESS FOR PREPARING

DITHIINETETRACARBOXIMIDES

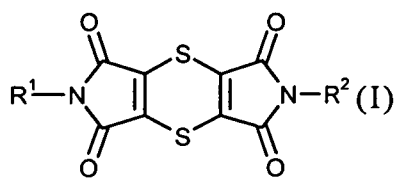
【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用於製備二硫雜己環并四羧醯亞胺之方法，其係經由琥珀單醯胺與亞硫醯氯反應，連續進行至少其中一個方法步驟。

【先前技術】

【0002】 二硫雜己環并四羧醯亞胺本身是已知。同樣已知的是這些二硫雜己環并四羧醯亞胺可作為驅蟲劑使用，以對抗在動物體內的寄生蟲，尤其是線蟲，並具有殺蟲作用(參見 US 3,364,229)。也已知特定的二硫雜己環并四羧醯亞胺具有抗菌作用，並對於造成人類真菌病的生物體具有某些效應。(參見 *Il Farmaco* 2005, 60, 944-947)。還已知二硫雜己環并四羧醯亞胺可以在電子照相感光體中作為顏料或在塗料及聚合物中作為染料使用(參見 JP-A 10-251265、PL-B 143804)。

【0003】 式(I)之二硫雜己環并四羧醯亞胺



其中

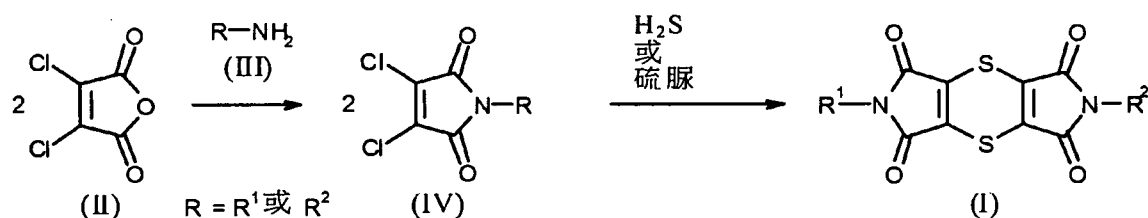
R^1 及 R^2 是相同或不同且各是氫、隨意地單-或多-鹵基-、 $-OR^3$ -、 $-COR^4$ -取代之 C_1 - C_8 -烷基、隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1$ - C_4 -烷基-或 $-C_1$ - C_4 -鹵烷基-取代之 C_3 - C_7 -環烷基，在各情形中隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1$ - C_4 -烷基-、 $-C_1$ - C_4 -鹵烷基-、 $-COR^4$ -或-磺醯基胺基-取代之芳基或芳基- $(C_1$ - C_4 -烷基)，

R^3 是氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基羰基或隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1$ - C_4 -烷基-或 $-C_1$ - C_4 -鹵烷基-取代之芳基，

R^4 是羥基、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基，

可以在多種已知的方法中製備。

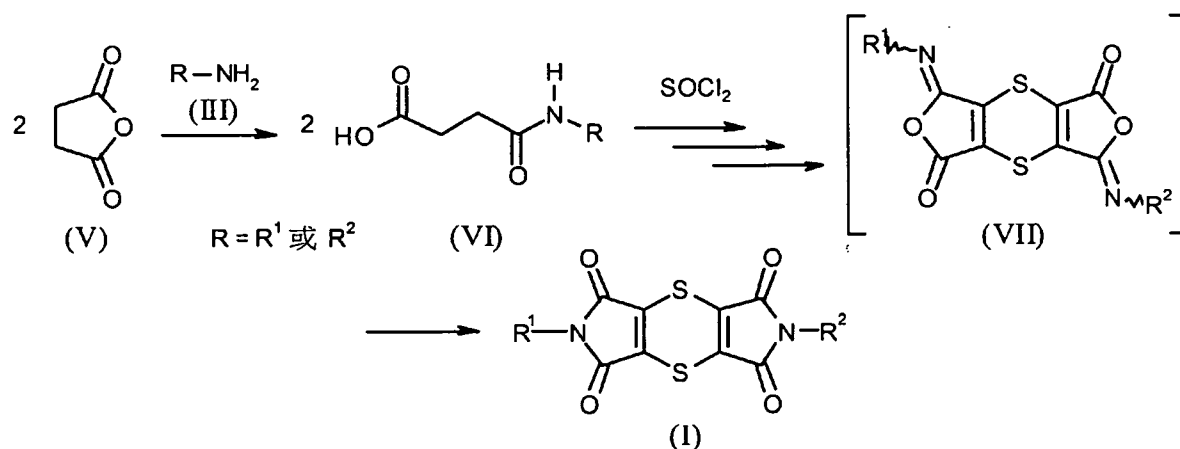
【0004】 例如，在一種方法(參見 US 3,364,229; Chem. Ber. 1967, 100, 1559-1570)的第一個步驟中，式(II)的二氯馬來酸酐與式(III)的胺反應，隨意地在稀釋劑存在下進行。隨後，如此所得式(IV)的二氯馬來醯亞胺與硫化合物(例如硫化氫或硫脲)反應。經由此方法製備的式(I)之二硫雜己環并四羧醯亞胺可以經由下面的圖示說明：



【0005】 此方法的缺點是例如高毒性硫化氫氣體的處理，在技

術上非常困難且不方便。如果使用硫脲，除了標的產物之外，也得到不要的副產物，移除這些副產物非常困難並惡化可達到的產量(參見 J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 901-906)。

【0006】 在已成為已知的另一種方法(參見 Synthetic Communications 2006, 36, 3591-3597)的第一個步驟中，式(V)的琥珀酸酐與式(III)的胺反應，隨意地在稀釋劑存在下進行。隨後，如此所得式(VI)的琥珀單醯胺與大量過量的亞硫醯氯在作為稀釋劑的二噁烷存在下在室溫反應 6 小時，式(I)之二硫雜己環并四羧醯亞胺最後在許多反應步驟的一系列下獲得。該二硫雜己環并四羧醯亞胺是直接從反應混合物分離或經由加水後過濾。根據反應條件(稀釋劑)及 R 基團之本質，在某些情況下，式(VII)的二硫雜己環并醯亞胺可以在轉化成式(I)之二硫雜己環并四羧醯亞胺之前分離。用於製備式(I)之二硫雜己環并四羧醯亞胺的此方法可以經由下面的圖示說明：



【0007】 此方法的缺點是長的反應時間且結果是所得的產量通常不超過約 30-40%的理論值，或者是分離的產物之純度不足。在水性處理反應混合物的情況下，另一個缺點是大量的亞硫醯氯被破壞；其產生的氣體(SO₂ 及 HCl)必須處置。同樣不利的是，經驗證明

該產物不是在一份中獲得。反之，經常的情形是經由過濾分離第一份產物後，其他產物在長時間放置(例如過夜)後沈澱出來，且必須再度經由過濾將其分離。有時候，此操作必須再度進行。這種處理方式非常不方便且費時。

【0008】 另外已知二硫雜己環并四羧醯亞胺可以經由溶解 N-取代之琥珀醯胺在無水 1,4-二噁烷中且隨後與亞硫醯氯混合而獲得。隨後，將反應混合物加熱，在真空將溶液濃縮並分離，且經由管柱層析法純化(參見 J. Heterocycl. Chem. 2010, 47, 188-193)。

【0009】 還已知二硫雜己環并四羧醯亞胺可以經由混合 N-取代之琥珀醯胺與亞硫醯氯而獲得，隨意地在惰性稀釋劑存在下進行。隨後，將過剩的亞硫醯氯蒸餾移除，並將殘留的反應混合物在水存在下及隨意地在惰性稀釋劑存在下加熱(參見 WO 2011/128263)。

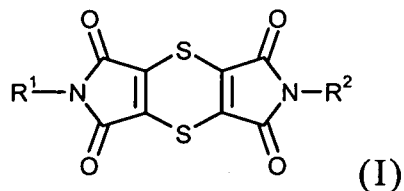
【0010】 但是這些先前技藝的方法具有下面的缺點：

- a)低時空產率，
- b)以琥珀單醯胺為基準之大量過量的亞硫醯氯，其在反應輸出的處理及未經轉化的亞硫醯氯之回收需要高度的技術複雜性，且因此需要高資本及能源成本，
- c)反應中釋出的廢氣氣流不是均勻地進行，且因此很難實現一種技術上簡單且經濟的製備方法可能包括同時再處理廢氣氣流供再利用之目的。

【0011】 因此本發明之目的是提供一種技術上簡單且經濟的方法，在高產量與時空產率及高品質下製備式(I)之二硫雜己環并四羧醯亞胺。

【發明內容】

【0012】 訝異地，經發現式(I)之化合物，



其中

R^1 及 R^2 是相同或不同且各是氫、隨意地單-或多-鹵基-、 $-OR^3$ -、 $-COR^4$ -取代之 C_1 - C_8 -烷基、隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1$ - C_4 -烷基-或 $-C_1$ - C_4 -鹵烷基-取代之 C_3 - C_7 -環烷基，在各情形中隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1$ - C_4 -烷基-、 $-C_1$ - C_4 -鹵烷基-、 $-COR^4$ -或-磺醯基胺基-取代之芳基或芳基- $(C_1$ - C_4 -烷基)，

R^3 是氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基羰基或隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1$ - C_4 -烷基-或 $-C_1$ - C_4 -鹵烷基-取代之芳基，

R^4 是羥基、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基，

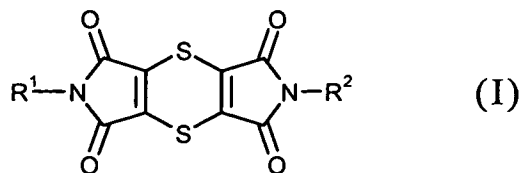
當至少其中一個方法步驟是連續進行時，可同時在高產量及高時空產率下獲得。

【0013】 在上文及下文中，「連續」一詞係指一個過程，其中反應介質是存在於流動體系中，並通過特定的功能區，尤其是混合區、反應區及駐留區。反應物是在定義的時間單元內供應且產物是在定義的時間單元內移除。

【0014】 在上文及下文中，「反應物」一詞係指一種在下游的反應步驟中進一步處理之化學化合物。該詞同時包括新加入整個過程中的化學化合物以及在上游過程中獲得並經進一步處理的物質。

【0015】 本發明提供一種用於製備通式(I)的二硫雜己環并四

羧醯亞胺之方法，



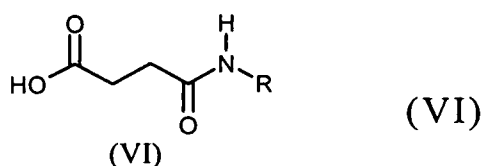
其中

R^1 及 R^2 是相同或不同且各是氫、隨意地單-或多-鹵基-、 $-OR^3$ -、 $-COR^4$ -取代之 C_1-C_8 -烷基、隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1-C_4$ -烷基-或 $-C_1-C_4$ -鹵烷基-取代之 C_3-C_7 -環烷基，在各情形中隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1-C_4$ -烷基-、 $-C_1-C_4$ -鹵烷基-、 $-COR^4$ -或-磺醯基胺基-取代之芳基或芳基- $(C_1-C_4$ -烷基)，

R^3 是氫、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷基羰基或隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1-C_4$ -烷基-或 $-C_1-C_4$ -鹵烷基-取代之芳基，

R^4 是羥基、 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -烷氧基，

其特徵是在第一個步驟(1)中，式(VI)的琥珀單醯胺



其中 R 是 R^1 或 R^2 ，

與亞硫醯氯反應而得到反應混合物，該形成的反應混合物在第二個步驟(2)中加熱，且隨後將反應混合物在第三個步驟(3)中轉化成二硫雜己環并四羧醯亞胺，並連續進行三個步驟中的至少其中一個。

【0016】在根據本發明之方法中，每莫耳式(VI)的琥珀單醯胺之亞硫醯氯的總量(z)是介於 2.5 及 20 莫耳之間較佳，其中 z 是經由下面的關係定義

$$z = x + y$$

且

z 是在前兩個步驟(1)及(2)中亞硫醯氯之總量(每莫耳通式(VI)的琥珀醯胺之亞硫醯氯的莫耳數)，

x 是亞硫醯氯在步驟(1)中的量，且

y 是亞硫醯氯在步驟(2)中另外使用的量。

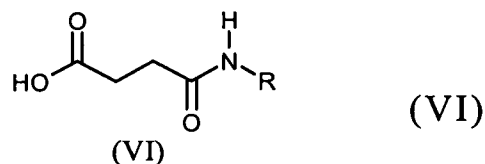
【0017】在根據本發明之方法中， z 的值在 2.5 及 14 之間較佳且在 2.5 及 9 之間最佳。

【0018】如果亞硫醯氯的總量(z)是分開在根據本發明方法之步驟(1)及(2)中，下面的說明適用：

x 的值是在 1 及 20 之間，在 1 及 10 之間較佳，在 1 及 5 之間更佳，

z 是上面提到的值。

【0019】在第一個步驟(1)中，通式(VI)的琥珀單醯胺



其中 R 是 R^1 或 R^2 ，

是與亞硫醯氯反應而得到液體反應混合物。

【0020】在第二個步驟(2)中，加熱形成的反應混合物，隨意地與其他亞硫醯氯。

【0021】減緩釋出氣體後，在方法的第三個步驟(3)中，將反應混合物轉化成二硫雜己環并四羧醯亞胺。在此步驟中，隨意地移除過剩的亞硫醯氯後，將所得的中間物溶解在稀釋劑中，與水混合並經由在此混合物中加熱而轉化成式(I)的二硫雜己環并四羧醯亞胺。

【0022】在此方式中，式(I)的二硫雜己環并四羧醯亞胺可以在技術上簡單且經濟的方法中獲得，過剩的亞硫醯氯被移除且固定的廢氣氣流容許技術上簡單地再處理廢氣。

【0023】進行根據本發明方法時作為起始物質使用的琥珀單醯胺是經由式(VI)概括地定義。R 代表 R^1 或 R^2 之定義。

【0024】在通式(VI)化合物的一個具體實施例(A-I)中， R^1 及 R^2 是相同或不同且各是氫、隨意地單-或多-氟-、-氯-、-溴-、-OR³-、-COR⁴-取代之 C₁-C₆-烷基、隨意地單-或多-氯-、-甲基-或-三氟甲基-取代之 C₃-C₇-環烷基、在各情形中隨意地單-或多-氟-、-氯-、-溴-、-甲基-、-三氟甲基-、-COR⁴-、-磺醯基胺基-取代之苯基或苯基-(C₁-C₄-烷基)。

【0025】在通式(VI)化合物的一個具體實施例(A-I-1)中， R^1 及 R^2 是相同或不同且各是氫、隨意地單-或多-氟-、-氯-、-經基-、-甲氧基-、-乙氧基-、-甲基羰氧基-、-羧機-取代之 C₁-C₄-烷基、隨意地單-或多-氯-、-甲基-或-三氟甲基-取代之 C₃-C₇-環烷基、在各情形中隨意地單-至三-氟-、-氯-、-溴-、-甲基-、-三氟甲基-、-COR⁴-、-磺醯基胺基-取代之苯基、苄基、1-苯乙基、2-苯乙基或 2-甲基-2-苯乙基。

【0026】在通式(VI)化合物的一個具體實施例(A-I-2)中， R^1 及 R^2 是相同或不同且各是氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟甲基、在各情形中隨意地氯-、甲基-或三氟甲基-取代之環丙基或環己基。

【0027】在通式(VI)化合物的一個具體實施例(A-I-3)中， R^1 及 R^2 都是甲基。

【0028】 具體實施例(B-I)：通式(VI)的化合物對應於具體實施例(A-I)或(A-I-1)或(A-I-2)其中 R^3 是氫、甲基、乙基、甲基羰基、乙基羰基或隨意地單-或多-氟-、-氯-、-甲基-、-乙基-、-正丙基-、-異丙基-或-三氟甲基-取代之苯基。

【0029】 具體實施例(B-I-1)：通式(VI)的化合物對應於具體實施例((A-I)或(A-I-1)或(A-I-2)，其中 R^3 是氫、甲基、甲基羰基或苯基。

【0030】 具體實施例(C-I)：通式(VI)的化合物對應於具體實施例([(A-I)或(A-I-1)或(A-I-2)]及/或[(B-I)或 B(B-I-1)]，其中 R^4 是羥基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。

【0031】 具體實施例(C-I-1)：通式(VI)的化合物對應於具體實施例[(A-I)或(A-I-1)或(A-I-2)] 及/或[(B-I)或 B(B-I-1)]，其中 R^4 是羥基或甲氧基。

【0032】 特別較佳是使用 N-甲基琥珀醯胺作為起始物質，因為作為最終產物所獲得的化合物(I-1)是 2,6-二甲基-1H,5H-[1,4]二硫雜己環并[2,3-c:5,6-c']二吡咯-1,3,5,7(2H,6H)-四酮。

【0033】 如果 N-第三丁基琥珀醯胺作為起始物質使用，作為最終產物所獲得的化合物(I-2)是 2,6-二第三丁基-1H,5H-[1,4]二硫雜己環并[2,3-c:5,6-c']二吡咯-1,3,5,7(2H,6H)-四酮。

【0034】 如果 N-環己基琥珀醯胺作為起始物質使用，作為最終產物所獲得的化合物(I-3)是 2,6-二環己基-1H,5H-[1,4]二硫雜己環并[2,3-c:5,6-c']二吡咯-1,3,5,7(2H,6H)-四酮。

【0035】 如果 N-丙基琥珀醯胺作為起始物質使用，作為最終產物所獲得的化合物(I-4)是 2,6-二丙基-1H,5H-[1,4]二硫雜己環并

[2,3-c:5,6-c']二吡咯-1,3,5,7(2H,6H)-四酮。

【0036】根據本發明方法的步驟(1)是連續或批次進行，連續進行步驟(1)較佳。

【0037】在根據本發明方法第一個步驟(1)中的反應溫度可以在大範圍內變化且是在 -20°C 及 50°C 之間，較佳的溫度是 -5°C 至 30°C ，更佳是 -5°C 至 10°C 。

【0038】根據本發明方法的步驟(2)是連續或批次進行。連續進行方法的步驟(2)較佳。

【0039】連續進行根據本發明方法步驟之合適的裝置是從事此項技藝者熟悉的多種連續裝置。此種連續裝之實例是：

- a)連續攪拌槽，隨意地串連而得到一攪拌槽級聯(cascade)，
 - b)管式反應器，
 - c)薄-膜蒸發器，
 - d)反應整流器，
 - e)微反應器，
 - f)交叉流反應器，
 - g)循環或迴路反應器，
- 或多種連續反應器之組合。

【0040】較佳是使用攪拌槽級聯、管式反應器或薄-膜蒸發器，特別較佳是使用攪拌槽級聯。

【0041】在根據本發明方法第二個步驟(2)中的反應溫度可以在大範圍內變化且是在 0°C 及 150°C 之間，較佳的溫度是 20°C 至 120°C ，更佳是 30°C 至 100°C 。

【0042】在根據本發明方法第二個步驟(2)中的駐留時間是在 1

分鐘及 24 小時之間。駐留時間在 15 分鐘及 10 小時之間較佳，更佳是在 30 分鐘及 6 小時之間。

【0043】根據本發明方法的第一個步驟(1)及第二個步驟(2)可以隨意地在稀釋劑存在下進行，其在反應條件下是非常實質地惰性。此種稀釋劑之實例包括脂族烴類例如戊烷、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷；氯化烴類例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷；芳族烴類例如甲苯、二甲苯、均三甲苯；氯化芳族烴類例如氯苯、二氯苯；醚類例如乙醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、二噁烷；腈類例如乙腈、丙腈、丁腈；酯類例如醋酸甲酯及醋酸乙酯。較佳是二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯或氯苯。在沒有稀釋劑下進行該兩個方法步驟(1)及(2)較佳。

【0044】在根據本發明方法的第二個步驟(2)中，任何存在的稀釋劑較佳也在減壓下蒸餾移除。

【0045】根據本發明方法的第三個步驟(3)是連續或批次進行。

【0046】在根據本發明方法的第三個步驟(3)中，隨意地移除稀釋劑及/或過量的亞硫醯氯後，將所得的中間物溶解在稀釋劑中並經由在此稀釋劑中加熱，隨意地加入水，轉化成式(I)之二硫雜己環并四羧醯亞胺。在此期間攪拌反應混合物較佳。

【0047】在根據本發明方法的第三個步驟(3)中，使用一種有機溶劑或溶劑混合物。這些溶劑至少部份與水互溶較佳。如果溶劑是不良或無水互溶性，可以經由選擇溶解劑(例如相轉移觸媒)而達到互溶性。

【0048】在根據本發明方法的第三個步驟(3)中的合適稀釋劑

尤其是水、二甲亞砷、環丁砷；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三丁醇、1-戊醇、環戊醇、環己醇、乙二醇、乙二醇單甲醚；烴類例如己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、甲苯、二甲苯、均三甲苯、氯苯、二氯苯、硝基苯；酯類例如醋酸甲酯、醋酸乙酯；醯胺類例如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯酮；醚類例如甲基第三丁基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷；腈類例如乙腈、丙腈、丁腈、苄腈；酮類例如丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、頻哪酮；羧酸例如甲酸、乙酸、丙酸或這些稀釋劑之混合物。

【0049】較佳是水、甲苯、二甲亞砷、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三丁醇、1-戊醇、環己醇、乙二醇、醋酸甲酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、乙酸或這些稀釋劑之混合物。

【0050】特別較佳是水與甲苯、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、1-戊醇、醋酸甲酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、丙酮或醋酸之混合物。

【0051】水對有機溶劑之混合比例可以在大範圍內變化，從例如 9:1 至 1:9。

【0052】在根據本發明方法的第三個步驟(3)中，反應溫度可以在大範圍內變化且是在 0°C 及 180°C 之間，溫度在 40°C 至 140°C 較佳，更佳是 40°C 至 120°C。

【0053】在根據本發明方法的第三個步驟(3)中，反應時間是在 1 分鐘及 24 小時之間，從 15 分鐘至 12 小時較佳，更佳是從 1 至 6

小時。

【0054】 經由下面的實例說明根據本發明的方法，但本發明不受限於此。

【圖式簡單說明】

圖 1 為廢氣的總量(升(ltr))(y 軸)對計量的反應混合物的量(毫升)(x 軸)之繪圖。

【實施方式】**實例 1**

在根據本發明方法的第二個步驟(2)中使用薄膜蒸發器

【0055】將 10 克[74.5 毫莫耳]的 N-甲基琥珀醯胺在 74.7 克 [596.6 毫莫耳]亞硫醯氯(含量：95%)中的反應混合物在兩小時內添加至加熱至外部溫度 90°C (直徑：6 公分，長度：30 公分，刮掃速度：350 rpm)的薄-膜蒸發器中。觀察到固定廢氣氣流。得到 20 克棕色油於容器底部，及 39.7 克亞硫醯氯於蒸餾物容器(相當於 89.4% 的過量)。將棕色油在迴流下與 20 毫升甲苯及 0.15 克 Aliquat 336 一起加熱 4 小時。冷卻後，將固體吸氣過濾，用水及乙醇清洗，並乾燥。此得到 5.8 克化合物 I (R = Me)。

實例 2

在根據本發明方法的第二個步驟(2)中使用隨意填充的管柱

【0056】將 150 克[1.14 莫耳]的 N-甲基琥珀醯胺在 43 克[2.02 毫莫耳]亞硫醯氯(含量：99%)中的反應混合物在 285 分鐘內計量加入隨機填充的管柱頂端，加熱至外部溫度 77°C (隨機填充= Raschig 環：長度 10 毫米，寬度 8 毫米，壁厚度 1 毫米；管柱長度：約 110 公分，內徑：約 5 公分)並有一迴流冷凝管連接至頂端。在逆流下蒸餾出 412 克亞硫醯氯(含量：99%)，並將此在管柱下方的容器底部內調整至室溫。將頂端溫度保持在約 50-60°C 的溫度範圍內。觀察到固定廢氣氣流。計量添加結束後冷卻。將在容器底部得到的黑色反應混合物在約 40 毫巴及 60°C 的旋轉蒸發器內濃縮。將濃縮後的物質在迴流下與 190 克甲苯及 9 克 Aliquat 336 一起加熱 4 小時。冷卻

後，將固體吸氣過濾，用水及乙醇清洗，並乾燥。此得到 99 克化合物 I (R = Me)。

實例 3

在根據本發明方法的第二個步驟(2)中使用攪拌槽級聯

【0057】 將兩個攪拌的玻璃槽經由軟管彼此連接，使得在第一個槽內超過並高於 60 公分的任何體積之反應混合物自動溢流至第二個槽。第二個槽可以在連續及控制的方下經由底部出口排空至接收容器內。

【0058】 對於步驟 2 的連續反應方法，在步驟 1 中先在 3 個批次的各次中，經由 200 克的 N-甲基琥珀醯胺(1.52 莫耳)與 322 克亞硫醯氯(含量：100%，2.71 莫耳)在 -10°C 至 -5°C 反應而分別生產。反應完成後，使液體反應混合物到達室溫。

【0059】 為了開始反應級聯，在第一個槽內填入 544 克亞硫醯氯(4.57 莫耳)並調整至 70°C 。在 5 小時內將從步驟 1 的一個批次(見上文)計量加入此處，直到停止釋出氣體。在第一個槽內的總體積到達溢流。

【0060】 隨後，將從步驟 1 的兩個其他批次各與 544 克亞硫醯氯(含量：100%，4.57 莫耳)混合並在 7.5 小時內計量加入第一個槽內。在此期間，反應混合物連續進入第二個槽內。當在第二個槽內達到 100 毫升的滯留量時，從此槽連續排放至接收器。在反應器 1 的內部溫度是 $65-70^{\circ}\text{C}$ ，且在反應器 2 是 $80-83^{\circ}\text{C}$ 。在反應器 1 的駐留時間平均是 3 小時，且在反應器 2 是 0.5 小時。同時，從兩個反應器之廢氣是經由一氣體流量計一起排放。經過短暫的啟動期後，

形成的氣體體積非常均勻(見圖 1)。

【0061】在圖 1 中，廢氣的總量(升(ltr))(y 軸)對計量的反應混合物的量(毫升)(x 軸)繪圖。

【0062】將流出反應器 2 的物質濃縮並供應至第三步驟(3)供最後轉化成化合物 I。例如一部份 218 至 311 克從槽 2 流出的步驟 2 產物先添加至 114 克甲苯中，隨後加入 13.1 克 Aliquat 336。在 55-60°C，91 克緩慢逐滴加入。隨後，將混合物在 80°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，在吸氣過濾器上將固體產物吸氣過濾，用 200 毫升水清洗後用數份乙醇清洗並乾燥。得到 62.4 克深綠色固體，68%理論值。

【0063】實驗完成後，處理後從全部產物部份總共得到 465.7 克化合物 I (71%理論值)。

比較實例 1

【0064】先加入 5.24 克[40 毫莫耳]的 N-甲基琥珀醯胺，並在 15°C 逐滴加入 47.6 克[400 毫莫耳]亞硫醯氯。然後將混合物加熱至 80°C 並在此溫度攪拌 1 小時。氣體釋出的演進變成更強烈且經一段時間後再度下降。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘留物(黏稠深棕色油)與 100 毫升甲醇/水(1:1)混合並加熱至 60°C 經 4 小時。然後使混合物冷卻至室溫，將沈澱的固體吸氣過濾並用水及甲醇清洗。乾燥後得到 4.05 克深綠色固體，其根據 HPLC 分析，含有 97.8 面積%的化合物(I-1)，相當於產量是 70%理論值。

比較實例 2

【0065】 先在 10°C 加入 243.1 克[2.02 毫莫耳]亞硫醯氯(含量：99%)，並逐份加入 150 克[1.14 莫耳]的 N-甲基琥珀醯胺。反應結束後，將冷卻的液體反應混合物計量至先加入 412 克亞硫醯氯(含量：99%；3.42 莫耳)在 65 - 70°C 的反應器內。在計量加入的期間，溫度保持在 65-70°C 的範圍內。氣體釋出的演進變成更強烈且經一段時間後再度下降。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮。將殘留物(黏稠深棕色油)與 190 毫升甲苯、161 克水及 9.2 克 Aliquat 336 混合，並加熱至 75-80°C 經約 6 小時。然後使混合物冷卻至室溫，將沈澱的固體吸氣過濾並用水及乙醇清洗。乾燥後得到 118 克深綠色固體，其根據 HPLC 分析，含有 8.2 重量%的化合物(I-1)，相當於產量是 72%理論值。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

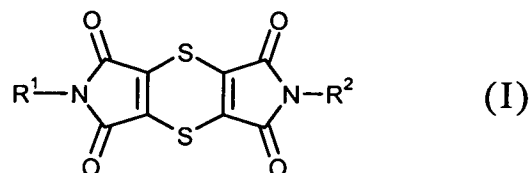
無

【序列表】 (請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種用於製備通式(I)的二硫雜己環并四羧醯亞胺之方法，



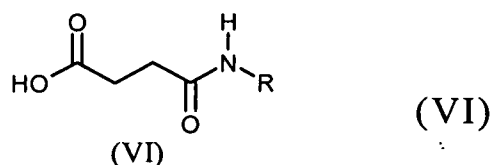
其中

R^1 及 R^2 是相同或不同且各是氫、隨意地單-或多-鹵基-、 $-OR^3$ -、 $-COR^4$ -取代之 C_1 - C_8 -烷基、隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1$ - C_4 -烷基-或 $-C_1$ - C_4 -鹵烷基-取代之 C_3 - C_7 -環烷基，在各情形中隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1$ - C_4 -烷基-、 $-C_1$ - C_4 -鹵烷基-、 $-COR^4$ -或-磺醯基胺基-取代之芳基或芳基- $(C_1$ - C_4 -烷基)，

R^3 是氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基羰基或隨意地單-或多-鹵基-、 $-C_1$ - C_4 -烷基-或 $-C_1$ - C_4 -鹵烷基-取代之芳基，

R^4 是羥基、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基，

其特徵是式(VI)的琥珀單醯胺



其中 R 是 R^1 或 R^2 ，

與亞硫醯氯反應而得到反應混合物，該形成的反應混合物在第二個步驟(2)中加熱，且隨後將反應混合物在第三個步驟(3)中轉化成二硫雜己環并四羧醯亞胺，並連續進行三個步驟中的至少其中一個。

2. 根據請專利範圍第 1 項之方法，其特徵是每莫耳式(VI)的琥珀單

醯胺之亞硫醯氯的總量(z)是介於 2.5 及 20 莫耳之間，其中 z 是經由下面的關係定義

$$z = x + y$$

且

z 是在前兩個步驟(1)及(2)中亞硫醯氯之總量(每莫耳通式(VI)的琥珀醯胺之亞硫醯氯的莫耳數)，

x 是亞硫醯氯在步驟(1)中的量，且

y 是亞硫醯氯在步驟(2)中另外使用的量。

3. 根據請專利範圍第 2 項之方法，其特徵是每莫耳式(VI)的琥珀單醯胺之 z 的值是在 2.5 及 14 莫耳之間。
4. 根據請專利範圍第 2 項之方法，其特徵是每莫耳式(VI)的琥珀單醯胺之 z 的值是在 2.5 及 9 莫耳之間。
5. 根據請專利範圍第 2 項之方法，其特徵是在步驟(1)中每莫耳式(VI)的琥珀單醯胺之亞硫醯氯 x 的量是在 1 及 20 莫耳之間。
6. 根據請專利範圍第 1 項之方法，其特徵是步驟(2)中減緩釋出氣體後，在方法的第三個步驟(3)中將反應混合物轉化成二硫雜己環并四羧醯亞胺。
7. 根據請專利範圍第 6 項之方法，其特徵是將所得的中間物溶解在稀釋劑中，與水混合並經由在此混合物中加熱而轉化成式(I)的二硫雜己環并四羧醯亞胺。
8. 根據請專利範圍第 1 項之方法，其特徵是步驟(1)是連續進行。
9. 根據請專利範圍第 1 項之方法，其特徵是步驟(2)是連續進行。
10. 根據請專利範圍第 1 項之方法，其特徵是在步驟(3)中使用至少與水部份互溶的有機溶劑。

11. 根據請專利範圍第 1 項之方法，其特徵是在步驟(3)中使用的有機溶劑是水、二甲亞砜、環丁砜；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、第三丁醇、1-戊醇、環戊醇、環己醇、乙二醇、乙二醇單甲醚；烴類例如己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、甲苯、二甲苯、均三甲苯、氯苯、二氯苯、硝基苯；酯類例如醋酸甲酯、醋酸乙酯；醯胺類例如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯酮；醚類例如甲基第三丁基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷；腈類例如乙腈、丙腈、丁腈、苄腈；酮類例如丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、頻哪酮；羧酸例如甲酸、乙酸、丙酸或這些稀釋劑之混合物。
12. 根據請專利範圍第 1 項之方法，其特徵是步驟(3)是在 40°C 及 120 °C 之間的反應溫度進行。

圖式

圖 1

