

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D261/04

C07C319/14

C07C251/40

C07D413/10



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01812912.9

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1210269C

[22] 申请日 2001.7.17 [21] 申请号 01812912.9

[30] 优先权

[32] 2000.7.17 [33] DE [31] 10035075.5

[86] 国际申请 PCT/EP2001/008238 2001.7.17

[87] 国际公布 WO2002/006211 英 2002.1.24

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.16

[71] 专利权人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

[72] 发明人 R·洛赫特曼 M·凯尔

J·格布哈特 M·拉克

W·冯戴恩

审查员 韩 涛

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

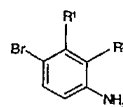
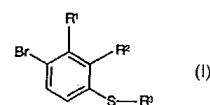
代理人 林柏楠 刘金辉

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 4-硫烷基溴苯衍生物的制备

[57] 摘要

描述一种式(I)的4-硫烷基溴苯衍生物的制备方法,其中:R<sup>1</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基、卤素;R<sup>2</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-链烯基、氰基或杂环基;R<sup>3</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,所述方法包括使其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如以上定义的式(II)化合物与式(III)的二烷基二硫醚在亚硝酸盐(酯)化合物和催化剂存在下在适宜的溶剂中反应。



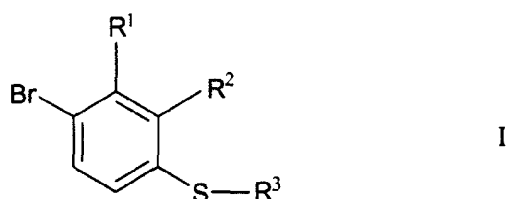
(II)



(III)

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种制备式 I 的 4-硫烷基溴苯衍生物的方法，



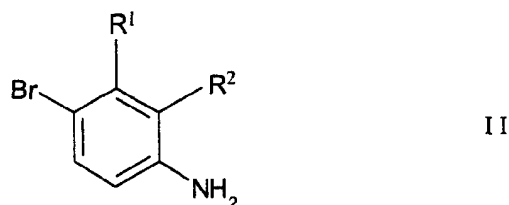
其中：

$R^1$  为  $C_1-C_6$ -烷基，

$R^2$  是未取代的或被  $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基或卤素取代的异噁唑基，

$R^3$  为  $C_1-C_6$ -烷基，

所述方法包括使其中  $R^1$  和  $R^2$  如以上定义的式 II 化合物



与式 III 的二烷基二硫醚在  $C_1-C_6$ -烷基亚硝酸酯和催化剂存在下在惰性溶剂中反应，



其中  $R^3$  如上所定义，

其中催化剂选自铜粉、氯化铜、溴化铜和硫酸铜，和其中催化剂和式 II 化合物的摩尔比是 0.005: 1 至 0.05: 1。

2. 权利要求 1 所要求的方法，其中所用的催化剂为铜粉。

3. 权利要求 2 所要求的方法，其中通过加入酸而从反应溶液中除去铜粉。

4. 权利要求 1-3 之任一项所要求的方法，其中所用的溶剂为式 III 的二烷基二硫醚。

5. 权利要求 1-3 之任一项所要求的方法，其中反应在 30-100℃ 的温度下进行。

6. 权利要求 1-3 之任一项所要求的的方法，其中所用的溶剂是式 III 的二烷基二硫醚，和该反应在 30-100℃ 的温度下进行。

7. 权利要求 1-3 之任一项所要求的方法，其中 R<sup>1</sup> 为甲基或乙基。

8. 权利要求 1-3 之任一项所要求的方法，其中所用的溶剂是式 III 的二烷基二硫醚，和其中 R<sup>1</sup> 为甲基或乙基。

9. 权利要求 1-3 之任一项所要求的方法，其中所用的溶剂是式 III 的二烷基二硫醚，该反应在 30-100℃ 的温度下进行，和其中 R<sup>1</sup> 为甲基或乙基。

10. 权利要求 1-3 之任一项所要求的用于制备 4-甲硫基-3-(4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基溴苯的方法。

### 4-硫烷基溴苯衍生物的制备

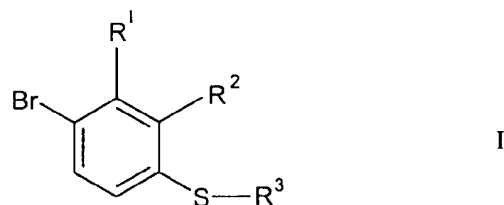
本发明提供一种制备 4-硫烷基溴苯衍生物的方法。

4-硫烷基溴苯衍生物是用作化学工业中的中间产物的有用化合物。例如，它们适于制备在作物保护领域内使用的活性化合物，或用于制备药学活性化合物或其它化学终产物。例如，WO 99/58509 描述了（在植物活性化合物的情况下）用于制备异噁唑啉-3-基酰基苯的方法，其中使用 4-硫烷基溴苯衍生物作为制备植物活性化合物的中间产物。WO 98/31681 描述了这些活性化合物(2-烷基-3-(4,5-二氢异噁唑-3-基)酰基苯)作为除草活性化合物。

现有技术制备 4-硫烷基溴苯衍生物的方法，如在 WO 99/58509 中所述的方法，在技术上是复杂的，特别是在反应方法和反应溶液的纯化和处理方面。因此这些方法在以较大规模工业制备 4-硫烷基溴苯衍生物的适用性方面受到限制。

本发明的一个目的是提供这些化合物的一种可选择的制备方法。

我们已发现此目的通过一种制备式 I 的 4-硫烷基溴苯衍生物的方法来实现



其中：

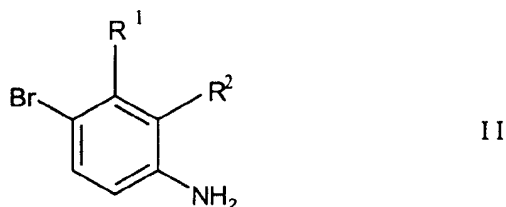
$R^1$  为  $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ -环烷基、卤素，

$R^2$  为  $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ -环烷基、 $C_2$ - $C_6$ -链烯基、氰基

或杂环基，

$R^3$  为  $C_1-C_6$ -烷基，

所述方法包括使其中  $R^1$  和  $R^2$  如以上定义的式 II 化合物



与式 III 的二烷基二硫醚在亚硝酸盐（酯）化合物和催化剂存在下在适宜的溶剂中反应。



令人惊奇的是，根据本发明的制备 4-硫烷基溴苯衍生物的方法与现有技术的方法相比具有以下优点：与使用现有技术的制备方法相比可以更高产率和更高纯度获得式 I 的化合物。因此例如，使用 WO 99/58509 所述的方法（参照其中的实施例 25）仅可以产率 41% 获得化合物 2-甲基-3,4-二甲基硫代溴苯，而根据本发明的制备化合物 I 的方法的产率为至少 50% 或 60%，优选至少 70% 或 80%，尤其是至少 85%。另一个优点是在本发明的方法中可以避免通过催化剂过滤而进行的复杂的反应溶液纯化。因而与现有技术的方法相比，在化合物 I 的制备中获得更好的时间和成本效率。反应溶液处理中的另一个优点基于以下事实：在萃取纯化反应溶液期间，通过将水加到有机相而实现明显更好的相分离。相分离更快速地发生，且与现有技术的方法相比明显更好地形成相边界。这同样导致化合物 I 制备中的较高的时间和成本效率。

此外，以更高纯度获得式 I 的化合物。这种情况特别发生在当在本发明的方法中先将化合物 II 与催化剂一起在适宜溶剂中处理，然后连续或分

批加入亚硝酸盐(酯)化合物的时候。这种方法的变型具有其它技术优点。此外,通过最初使用仅被水稀释用于相分离的浓盐酸对产物进行进一步处理的过程中进行萃取,还可以实现产品纯度的进一步改进。由于所得粗产物的纯度较高,所以可以使用于分离和处理本发明方法制备的化合物 I 的附加的纯化步骤总数减少。这在化合物 I 的大规模工业制备中是特别有利的,它提供总体有效和成本有效的方法。

在  $R^1$ - $R^3$  的定义中的上述基团具体具有以下含义:

$C_1$ - $C_6$ -烷基为具有 1-6 个碳的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基;优选  $C_1$ - $C_4$ -烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

$C_1$ - $C_6$ -卤代烷基为上述的直链或支链  $C_1$ - $C_6$ -烷基,它部分或全部被氟、氯、溴和/或碘取代,例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟氟甲基、二氟一氟甲基、一氟二氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氟丙基、2-溴丙基、3-溴丙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氯丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、七氟丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、1-(氯甲基)-2-氯乙基、1-(溴甲基)-2-溴乙基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、九氟丁基、5-氟戊基、5-氯戊基、5-溴戊基、5-碘戊基、十一氟戊基、6-氟己基、6-氯己基、6-溴己基、6-碘己基和十二氟己基;优选  $C_1$ - $C_4$ -卤代烷基,如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟氟甲基、二氟一氟甲基、一氟二氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氟丙基、2-溴丙基、3-溴丙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氯丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、七氟丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、1-(氯甲基)-2-氯乙基、1-(溴甲基)-2-溴乙基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基或九氟丁基;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基为具有 1-6 个碳的直链或支链烷基,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基;优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基为上述的直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基,它部分或全部被氟、氯、溴和/或碘取代,例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、一氟二氟甲氧基、一溴二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2-溴甲氧基、2-碘乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氟-2-氟乙氧基、2-氟-2,2-二氟乙氧基、2,2-二氟-2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、2-氟丙氧基、3-氟丙氧基、2-氯丙氧基、3-氯丙氧基、2-溴丙氧基、3-溴丙氧基、2,2-二氟丙氧基、2,3-二氟丙氧基、2,3-二氯丙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、3,3,3-三氯丙氧基、2,2,3,3-五氟丙氧基、七氟丙氧基、1-(氟甲基)-2-氟乙氧基、1-(氯甲基)-2-氯乙氧基、1-(溴甲基)-2-溴乙氧基、4-氟丁氧基、4-氯丁氧基、4-溴丁氧基、九氟丁氧基、5-氟戊氧基、5-氯戊氧基、5-溴戊氧基、5-碘戊氧基、十一氟戊氧基、6-氟己氧基、6-氯己氧基、6-溴己氧基、6-碘己氧基或十二氟己氧基;优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷氧基,如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、一氟二氟甲氧基、一溴二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2-溴甲氧基、2-碘乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氟-2-氟乙氧基、2-氟-2,2-二氟乙氧基、2,2-二氟-2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、2-氟丙氧基、3-氟丙氧基、2-氯丙氧基、3-氯丙氧基、2-溴丙氧基、3-溴丙氧基、2,2-二氟丙氧基、2,3-二氟丙氧基、2,3-二氯丙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、3,3,3-三氯丙氧基、2,2,3,3-五氟丙氧基、七氟丙氧基、1-(氟甲基)-2-氟乙氧基、1-(氯甲基)-2-氯乙氧基、1-(溴甲基)-2-溴乙氧基、4-氟丁氧基、4-氯丁氧基、4-溴丁氧基或九氟丁氧基;

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基为具有 3-8 个碳的未取代或取代的环烷基环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。适宜的取代基如: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基或卤素;优选未取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基,如环丙基、环戊基或环己基;

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-链烯基为具有 2-6 个碳原子的直链或支链链烯基,其中双键位于

连接位置, 例如乙烯基、丙-1-烯-1-基、1-甲基乙烯基、丁烯-1-基、1-甲基丙-1-烯-1-基、2-甲基丙-1-烯-1-基、戊烯-1-基、1-甲基-丁-1-烯-1-基、2-甲基-丁-1-烯-1-基、3-甲基-丁-1-烯-1-基、1,2-二甲基-丙-1-烯-1-基、己-1-烯-1-基、1-甲基戊-1-烯-1-基、2-甲基戊-1-烯-1-基、3-甲基戊-1-烯-基、4-甲基戊-1-烯-1-基、1,2-二甲基丁-1-烯-1-基、1,3-二甲基丁-1-烯-1-基、2,3-二甲基丁-1-烯-1-基、3,3-二甲基丁-1-烯-1-基、1-乙基丁-1-烯-1-基、2-乙基丁-1-烯-1-基或1-乙基-2-甲基丙-1-烯-1-基;

卤素为氟、氯、溴, 特别是氯或溴。

“杂环”是具有3-8个环原子和1、2或3个氧、硫或氮原子的饱和、不饱和或部分不饱和的杂环。优选包含至少一个氧和/或一个氮原子的杂环。还优选具有5或6个环原子的杂环。杂环可以通过杂环上的任何部位例如通过杂环氮环原子或碳环原子连接到苯环上。杂环是未取代或被单-、二-或三取代的。适宜的取代基是在所选择的反应条件下化学惰性的基团, 例如  $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基或卤素。适于本发明目的的杂环例如是以下的杂环: 吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、哌啶基、吗啉基、噁嗪基、异噁唑啉基、异噁唑烷基等。优选以下杂环: 异噁唑基、异噁唑啉基或异噁唑烷基, 特别是4,5-二氢异噁唑-3-基或4,5-二氢异噁唑-5-基。

根据本发明的方法优选适于制备其中取代基含义如下的式I化合物:

$R^1$   $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_3-C_8$ -环烷基、卤素;

$R^2$   $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_3-C_8$ -环烷基、氰基或杂环基;

$R^3$   $C_1-C_6$ -烷基。

根据本发明的方法适于制备其中取代基  $R^3$  为  $C_1-C_4$ -烷基、优选  $C_1-C_2$ -烷基、特别是甲基的式I的化合物。

根据本发明的方法优选用于制备其中取代基  $R^1$  为  $C_1-C_6$ -烷基的式I化合物, 特别优选用于制备其中取代基  $R^1$  为甲基或乙基的式I化合物。

根据本发明的方法优选适于制备以下式I的化合物:

4-甲硫基-3-(4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基溴苯

4-甲硫基-3-(4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-乙基溴苯

4-甲硫基-3-(4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲氧基溴苯

4-甲硫基-3-(4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-乙氧基溴苯



- 4-甲硫基-3-(3-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-甲基溴苯
- 4-甲硫基-3-(3-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-乙基溴苯
- 4-甲硫基-3-(3-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-甲氧基-溴苯
- 4-甲硫基-3-(3-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-2-乙氧基溴苯
- 4-甲硫基-3-(异噁唑-3-基)-2-甲基溴苯
- 4-甲硫基-3-(异噁唑-3-基)-2-乙基溴苯
- 4-甲硫基-3-(异噁唑-3-基)-2-甲氧基溴苯
- 4-甲硫基-3-(异噁唑-3-基)-2-乙氧基溴苯
- 4-甲硫基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-2-甲基溴苯
- 4-甲硫基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-2-乙基溴苯
- 4-甲硫基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-2-甲氧基溴苯
- 4-甲硫基-3-(5-甲基异噁唑-3-基)-2-乙氧基溴苯
- 4-甲硫基-3-氰基溴苯
- 4-甲硫基-3-氟基-2-甲基溴苯

在一个优选实施方案中，根据本发明的方法优选适于制备 4-甲硫基-3-(4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基溴苯。

例如，采用以下工艺步骤进行化合物 II 与化合物 III 的反应：

首先将化合物 II，如果合适的话与二硫化物 III、催化剂一起作为在适宜溶剂或溶剂混合物中的溶液或悬浮液加入，然后分批或连续加入亚硝酸盐（酯）化合物。在一个优选的实施方案中，先加入同时作为溶剂的化合物 II 和二硫化物。反应结束后，通过除去催化剂而处理工作溶液。催化剂的除去优选通过用无机酸例如盐酸或硫酸萃取来进行。

特别适宜的催化剂是铜粉和无机或有机一价或二价铜盐，例如氯化铜、溴化铜和硫酸铜。优选使用铜粉。

适宜的亚硝酸盐（酯）化合物是有机 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚硝酸酯，例如亚硝酸正丁酯、亚硝酸(异)戊酯或亚硝酸叔丁酯，或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基二亚硝酸酯例如乙二醇二亚硝酸酯，或来自碱金属或碱土金属的亚硝酸盐如亚硝酸钠或亚硝酸钾。优选有机 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚硝酸酯或来自碱金属或碱土金属的亚硝酸盐。在一个具体的实施方案中，所用的亚硝酸酯为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚硝酸酯，例如亚硝酸正丁酯、亚硝酸(异)戊酯或亚硝酸叔丁酯。在另一个具体的实施方案中，所用的亚硝酸盐为碱金属亚硝酸盐如亚硝酸钠。

化合物 II 与二硫化物 III 在亚硝酸盐（酯）化合物存在下的反应在诸如以下的适宜的情性溶剂或溶剂混合物中进行：二甲基二硫醚，乙酸的酯如乙酸乙酯；芳族化合物，如苯、甲苯、氯苯或硝基苯；卤代烷烃如氯甲烷或或 1,2-二氯乙烷。特别优选二甲基二硫醚。

该反应在室温至溶剂的沸点，特别是 30-100℃，优选 50-80℃，特别是 55-75℃ 下进行。

在一个具体的实施方案中，所用的催化剂为元素铜。在这种情况下，通过加入无机或有机酸如盐酸或硫酸而除去反应溶液中的铜是有利的。在化合物 II 与二烷基二硫醚 III 反应后，加入所需量的酸，搅拌混合物直至催化剂已基本上溶解。通过这种方式，可以避免复杂的通过过滤从反应混合物中除去催化剂。

化合物 II 与二硫化物 III 的反应时间为 1-12 小时，优选 2-8 小时。

在除去催化剂后，可以通过在减压下蒸馏或浓缩除去溶剂和低沸点组分而分离产物。优选通过蒸馏完全除去溶剂。然后可以使用粗产物作为下一步骤中的熔化物，用于进一步反应以制备活性化合物或对应的中间产物，或者以适宜的方式纯化产物。

在一个优选的实施方案中，用于化合物 II 和二烷基二硫醚反应的试剂是在无机酸存在下的碱金属亚硝酸盐或碱土金属亚硝酸盐。为此目的，首先将化合物 II 与二硫化物 III、催化剂，如果合适的话和溶剂一起加入，将混合物搅拌 15 分钟至 4 小时，优选 15 分钟至 2 小时。特别优选其中的二硫化物 III 同时用作溶剂而不使用其它溶剂的方案。然后在 20℃-80℃、优选 40℃-60℃ 下加入亚硝酸盐水溶液。优选使用亚硝酸钠或亚硝酸钾的溶液。然后在 20℃-80℃、优选 50℃-75℃ 下加入无机酸，优选浓盐酸或硫酸。反应时间为 1-12 小时，优选 2-8 小时。通过浓缩的或稀释的无机酸如盐酸或硫酸、优选浓盐酸进行萃取处理。

在另一优选的实施方案中，用于化合物 II 和二烷基二硫醚反应的试剂是有机 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚硝酸酯，例如亚硝酸正丁酯、亚硝酸(异)戊酯或亚硝酸叔丁酯。为此目的，首先将化合物 II 与二硫化物 III、催化剂，如果合适的话和溶剂一起加入，将混合物搅拌至多 4 小时，优选至多 2 小时。特

别优选其中的二硫化物 III 同时用作溶剂而不使用其它溶剂的方案。然后在 20℃-80℃，优选 40℃-70℃，特别是 55℃-70℃ 下加入 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚硝酸酯，和如果合适的话加入溶剂如二硫化物 III。优选加入不含溶剂的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚硝酸酯。反应时间为 0.5-12 小时，优选 1-8 小时，特别是 1-6 小时。然后将反应混合物冷却至室温。通过浓缩的或稀释的无机酸如盐酸或硫酸、优选浓盐酸进行萃取处理。

通过洗涤所得的残余物或通过结晶进行对粗产物的进一步纯化。适用于洗涤的是例如水或能与水混溶的溶剂或氢氧化物溶液，如氢氧化钠。例如，甲苯或苯适用于结晶。

原则上，还可以不经进一步纯化反应溶液而将所得的粗产物用于下一反应步骤，在进一步转化过程中制备活性化合物。为此目的，包含式 I 化合物的反应溶液可以进一步用溶剂稀释，并由此而用作下一方法步骤的粗溶液。可选择地，还可以浓缩反应液并将所得的残余物直接或作为熔化物转入下一方法步骤。

在此方法的一个优选的实施方案中，式 II 的化合物和亚硝酸盐（酯）使用的摩尔比为 1:0.8-1:1.5。此亚硝酸盐（酯）优选以大约等摩尔量或微过量（至多大约 5mol%）使用。

在此方法的一个优选的实施方案中，式 III 的二烷基二硫醚相对于式 II 化合物过量使用。特别是式 II 的二烷基二硫醚用作溶剂。

在此方法的一个优选的实施方案中，催化剂和式 II 的化合物使用的摩尔比为 0.005:1-0.05:1，特别是 0.01:1-0.02:1。

欲用作原料的式 II 化合物在文献中是已知的和/或可商购得到的。它们还可以由目前已知的方法，如在 WO 98/31681 或 WO 99/58509 中更详细描述的方法制备。

在以下的实施方案中更详细地例示本发明。

#### 实施例 1

3-(3-溴-2-甲基-6-甲硫基苯基)-4,5-二氢异噁唑

首先加入 114.7 g (0.45 mol) 4-溴-2-(4,5-二氢异噁唑-3-基)-3-甲基苯胺、

857 mg 铜粉和 1000 ml 二甲基二硫醚。在 1 小时期间内，在 58-65℃ 下计量加入 49.2 g 亚硝酸正丁酯，并搅拌混合物直至反应已进行完全(大约 1-3 小时)。在 20-25℃ 下，加入 130 ml 浓盐酸，将混合物搅拌 20-30 分钟。加入 130ml 的水，然后进行相分离。重复洗涤两次。浓缩有机相，得到 114.4 g 产物(产率: 89%)。

## 实施例 2

### 3-(3-溴-2-甲基-6-甲硫基苯基)-4,5-二氢异噁唑

首先加入 10 g (35.3 mmol) 4-溴-2-(4,5-二氢异噁唑-3-基)-3-甲基苯胺、67.3mg 铜粉和 58.5 ml 二甲基二硫醚，并将混合物搅拌 1 小时。50℃ 下加入 9.05 g 40.4%浓度的亚硝酸钠水溶液。然后在 63-65℃ 下计量加入 6.96 g 25%浓度的硫酸，并在 65℃ 下将混合物搅拌 3 小时。在 20-25℃ 下加入 15 ml 浓盐酸，并将混合物搅拌 1 小时。加入 15 ml 水，然后进行相分离。重复洗涤两次。浓缩有机相，得到 6.7g 褐色固体(产率: 58%)。