

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001 - 302647

(P 2 0 0 1 - 3 0 2 6 4 7 A)

(43)公開日 平成13年10月31日(2001.10.31)

(51)Int.Cl. ⁷ C07D275/04	識別記号	F I C07D275/04	テ-マコード [*] (参考) 4C033
----------------------------------------	------	-------------------	-----------------------------------

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全5頁)

(21)出願番号	特願2000 - 116372(P 2000 - 116372)	(71)出願人	000195661 住友精化株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1
(22)出願日	平成12年4月18日(2000.4.18)	(72)発明者	白石 浩之 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住 友精化株式会社精密化学品研究所内
		(72)発明者	坂上 茂樹 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住 友精化株式会社精密化学品研究所内
		(74)代理人	100095832 弁理士 細田 芳徳

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2 - 置換 - 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の精製方法

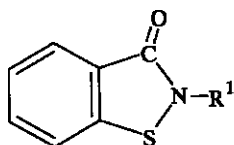
(57)【要約】

方法。

【課題】 抗菌剤、抗カビ剤等として有用な 2 - 置換 - 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類を簡便な工程で、しかも高回収率で精製することができる方法を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化 1】



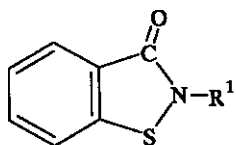
(I)

(式中、R¹ は炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示す) で表される 2 - 置換 - 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類を含む溶液に酸を添加して 2 - 置換 - 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の酸塩を形成せしめ、前記酸塩を溶液から分離した後、前記酸塩を解離させて、2 - 置換 - 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類を得ることを特徴とする 2 - 置換 - 1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の精製

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) :

【化 1】



(I)

(式中、 R^1 は炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示す) で表される 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類を含む溶液に酸を添加して 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の酸塩を形成せしめ、前記酸塩を溶液から分離した後、前記酸塩を解離させて、2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類を得ることを特徴とする 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の精製方法。

【請求項 2】 酸が、鉱酸である請求項 1 記載の精製方法。

【請求項 3】 鉱酸が塩酸である請求項 2 記載の精製方法。

【請求項 4】 塩酸の濃度が、12 ~ 36 重量%である請求項 3 記載の精製方法。

【請求項 5】 酸の添加量が、2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類 1 モルに対して 80 ~ 5000 g である請求項 1 ~ 4 いずれか記載の精製方法。

【請求項 6】 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の酸塩に水またはアルカリを添加して該酸塩を解離させる請求項 1 ~ 5 いずれか記載の精製方法。

【請求項 7】 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の酸塩に水を添加し、得られる水溶液における酸の濃度が 10 重量%以下となるように調整する請求項 6 記載の精製方法。

【請求項 8】 アルカリが、アルカリ金属の水酸化物である請求項 6 記載の精製方法。

【請求項 9】 アルカリ金属の水酸化物が、水酸化ナトリウムである請求項 8 記載の精製方法。

【請求項 10】 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類 1 モルに対してアルカリを 0.6 ~ 5 モル添加する請求項 6、8 または 9 記載の精製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の精製方法に関する。さらに詳しくは、抗菌剤、抗カビ剤等として有用な 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の精製方法に関する。

【0002】

【従来の技術】2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の製造方法としては、2 - (アルキルチオ)ベンズアミド類とハロゲンを反応させる方法(特開平 7 - 330745 号公報)、1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類とハロゲン化物を塩基の存在下に反応させる方法(特開平 8 - 277278 号公報)、2 - クロロチオベンズイルクロライドとアミン類を反応させる方法(英国特許 848130 号明細書)等の種々の方法が知られている。

【0003】これらの製造方法によって製造された 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類が液体である場合、一般に蒸留または液体クロマトグラフィー等によって精製されている。

【0004】しかしながら、2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類は、高沸点のものが多く、蒸留による精製方法は、工業的に有利な精製方法とはいえない。また、液体クロマトグラフィーを用いた精製方法にはコストがかかるという欠点がある。

【0005】

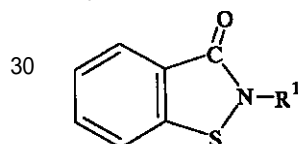
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、抗菌剤、抗カビ剤等として有用な 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類を簡便な工程で、しかも高回収率で精製することができる方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、一般式 (I) :

【0007】

【化 2】



(I)

【0008】(式中、 R^1 は炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示す) で表される 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類を含む溶液に酸を添加して 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の酸塩を形成せしめ、前記酸塩を溶液から分離した後、前記酸塩を解離させて、2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類を得ることを特徴とする 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の精製方法に関する。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明においては、まず一般式 (I) で表される 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類を含む溶液に酸を添加して 2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類の酸塩を形成せしめ、溶液から分離する。

【0010】このように、2 - 置換 - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン類は、酸と容易に酸塩を形成す

る性質を有するので、生成した酸塩は、溶液から選択的に分離することができるという格別顕著に優れた効果が発現されるのである。

【0011】一般式(I)において、R¹は炭素数1~4の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示す。

【0012】炭素数1~4の直鎖または分岐鎖状のアルキル基の具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

【0013】2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類の具体例としては、例えば、2-メチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン、2-エチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン、2-n-プロピル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン、2-イソプロピル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン、2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン、2-イソブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン、2-sec-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン、2-tert-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン等が挙げられる。

【0014】2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類を含む溶液としては、特に限定されず、公知の製造方法によって得られる反応液等が挙げられる。例えば、2-(アルキルチオ)ベンズアミド類と塩素または臭素等のハロゲンとを反応させて得られた2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類を含む反応液、1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類とアルキルハロゲン化物を塩基の存在下に反応させて得られる2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類を含む反応液等が挙げられる。

【0015】本発明に用いられる酸としては、特に限定されず、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、過塩素酸等の鉱酸、酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸等を挙げることができる。中でも、鉱酸、とりわけ塩酸が好ましい。

【0016】酸は、通常、水溶液として使用することができる。酸の水溶液における酸濃度は、用いる酸の種類によって異なるので一概には決定することができない。例えば、酸の水溶液として、塩酸を用いる場合には、その塩化水素濃度は、通常、2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類の酸塩の形成のしやすさおよび未反応の酸が残存しないようにする観点から、12~36重量%、好ましくは20~36重量%であることが望ましい。

【0017】酸の添加量は、酸の種類等によって異なるので一概には決定することができない。通常、酸の添加量は、溶液中の2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類1モルに対して80~5000g、好ま

しくは100~4000g、さらに好ましくは130~2000gであることが望ましい。酸の添加量が80g未満である場合、2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類の酸塩を溶液から分離しにくくなる傾向があり、添加量が5000gを越える場合、容積効率が低下する傾向がある。

【0018】2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類を含む溶液に酸を添加して、酸塩を形成せしめる際の温度は、通常-10~90、好ましくは10~70であることが望ましい。温度が-10未満である場合、添加した酸の粘性が高くなる傾向があり、90を越える場合、次の分離効率が低下する傾向がある。

【0019】かくして得られた2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類の酸塩は分液により水層に回収され、水層は溶液から分離される。

【0020】水層には、2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類の酸塩が含まれている。この酸塩は、水層から単離した後に解離させてもよく、あるいは水層をそのままの状態で解離させてもよい。

【0021】2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類の酸塩を解離させて遊離の2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類を得る方法には、特に限定がない。しかし、2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類の酸塩に水またはアルカリを添加して該酸塩を解離させる方法は、本発明において好適に使用しうる方法である。

【0022】2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類の酸塩に水を添加して該酸塩を解離させる方法を採用する場合、該酸塩は、単離されていてもよく、あるいは前記水層のままであってもよいが、水層を利用するほうが生産性が向上するので好ましい。

【0023】水の添加量は、水を添加して得られる水溶液における酸の濃度が10重量%以下となるように調整することが、生成した酸塩を十分に解離させる観点から好ましい。

【0024】なお、水を添加する際の酸塩の温度は、0~90程度であることが好ましい。

【0025】また、2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類の酸塩にアルカリを添加して該酸塩を解離させる方法を採用する場合、前記した酸塩に水を添加して該酸塩を解離させる方法と同様、該酸塩は、単離されていてもよく、あるいは前記水層のままであってもよいが、水層を利用するほうが生産性が向上するので好ましい。

【0026】アルカリとしては、特に限定されず、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸水素塩等を挙げることができる。中

でも、アルカリ金属の水酸化物、とりわけ水酸化ナトリウムが好ましい。アルカリは、固体で添加してもよく、あるいは水溶液として添加してもよい。水溶液として添加する場合には、その濃度は、通常10～40重量%程度であることが好ましい。

【0027】アルカリの添加量は、酸塩を十分に解離させ、かつ多量に使用することによる経済性が低下するのを回避する観点から、2-置換-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オン類1モルに対して0.6～5モル、好ましくは0.8～4モル、さらに好ましくは1～2モルであることが望ましい。

【0028】なお、アルカリを添加する際の酸塩の温度は、-10～90 程度であることが好ましい。

【0029】次に、解離した2-置換-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オン類は、例えば、有機溶媒等で抽出した後、該有機溶媒を留去する方法等により、単離することができる。

【0030】有機溶媒としては、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等の炭化水素類、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類等を挙げることができる。中でも、芳香族炭化水素類、とりわけトルエン、クロロベンゼンが好ましい。

【0031】有機溶媒の使用量は、通常、2-置換-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オン類に対して0.2～20倍重量であることが好ましい。

【0032】有機溶媒の留去は、例えば、常圧または減圧下で蒸留する方法等によって容易に行なうことができる。

【0033】かくして、高純度を有する2-置換-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オン類を効率よく得ることができる。

【0034】

【実施例】次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0035】製造例1

攪拌器、温度計、冷却管およびガス導入管を備えた500mL容の4つ口フラスコにN-n-ブチル-(メチルチオ)ベンズアミド111.7g(0.5モル)およびトルエン80gを仕込み、攪拌しながら50～60 で2時間を要して塩素39.1g(0.5モル)を吹き込んだ。その後、70～80 に加熱し、1時間反応させて、2-n-ブチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オンを含む反応液191gを得た。

【0036】得られた反応液を、減圧下、50～60 で溶存ガスを除去した後、濃縮して粗生成物113gを得た。得られた粗生成物中の2-n-ブチル-1, 2-

ベンズイソチアゾール-3-オンの含量は、内部標準法を用いて高速液体クロマトグラフィーにより測定した結果、99.4g(0.48モル)であった。得られた粗生成物における2-n-ブチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オンの純度は88%であった。

【0037】製造例2

攪拌器、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた500mL容の4つ口フラスコに1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オン75.6g(0.5モル)および水100gを仕込み、攪拌しながら30～50 で1時間を要して30重量%水酸化ナトリウム水溶液73.3g(0.55モル)を滴下した。滴下後、反応液にトルエン100gを添加し、80～85 に加熱した後、攪拌しながら1時間を要してエチルプロマイド59.9g(0.55モル)を滴下した。その後、80～85 で6時間反応させた。反応終了後、分液して2-エチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オンを含む反応液205gを得た。

【0038】得られた反応液を、濃縮して粗生成物91gを得た。得られた粗生成物中の2-エチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オンの含量は、内部標準法を用いて高速液体クロマトグラフィーにより測定した結果、73.5g(0.41モル)であった。得られた粗生成物における2-エチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オンの純度は81%であった。

【0039】製造例3

攪拌器、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた1000mL容の4つ口フラスコに2-クロロチオ-ベンゾイルクロライド103.5g(0.5モル)および1, 2-ジクロロエタン250gを仕込み、攪拌しながら25～30 で0.5時間を要してn-ブチルアミン40.2g(0.55モル)をピリジン250gに溶解させた溶液を滴下し、同温度で15分間反応させた。その後、70～80 で10分間反応させた。得られた反応液を3mol/L塩酸1250g中に添加して分液し、2-n-ブチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オンを含む反応液356.5gを得た。

【0040】得られた反応液を、濃縮して粗生成物109gを得た。得られた粗生成物中の2-n-ブチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オンの含量は、内部標準法を用いて高速液体クロマトグラフィーにより測定した結果、88.3g(0.43モル)であった。得られた粗生成物における2-n-ブチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オンの純度は81%であった。

【0041】実施例1

攪拌器、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた500mL容の4つ口フラスコに製造例1で得られた2-n-ブチル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オン99.4g(0.48モル)を含む反応液191gを仕込み、攪拌しながら30～40 で0.5時間を要して3

5重量%塩酸75g(0.72モル)を滴下した。滴下後、10~20 に冷却してトルエン層と水層に分液し、2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン塩酸塩を含む水層を得た。

【0042】得られた水層に30~40 で水100gおよびトルエン60gを添加し、分液して得られたトルエン層の溶媒を留去することにより、2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン98.4g(0.47モル)を得た。

【0043】得られた2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オンの純度は、高速液体クロマトグラフィーにより測定した結果、99%であり、反応液中の2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オンに対する回収率は98.0%であった。

【0044】実施例2

攪拌器、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた500mL容の4つ口フラスコに製造例2で得られた2-エチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン73.5g(0.41モル)を含む反応液205.0gを仕込み、攪拌しながら50~60 で0.5時間を要して35重量%塩酸75g(0.72モル)を滴下した。滴下後、10~20 に冷却して、トルエン層と水層に分液し、2-エチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン塩酸塩を含む水層を得た。

【0045】得られた水層に30~40 で30重量%水酸化ナトリウム水溶液101.3g(0.76モル)およびトルエン100gを添加し、分液して得られたトルエン層の溶媒を留去することにより、2-エチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン72.0g(0.40モル)を得た。

【0046】得られた2-エチル-1,2-ベンズイソ

チアゾール-3-オンの純度は、高速液体クロマトグラフィーにより測定した結果、99%であり、反応液中の2-エチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オンに対する回収率は97.0%であった。

【0047】実施例3

攪拌器、温度計、冷却管および滴下ロートを備えた1000mL容の4つ口フラスコに製造例3で得られた2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン88.3g(0.43モル)を含む反応液356.5gを仕込み、攪拌しながら30~40 で0.5時間を要して35重量%塩酸75g(0.72モル)を滴下した。滴下後、10~20 に冷却して、有機層と水層に分液し、2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン塩酸塩を含む水層を得た。

【0048】得られた水層に30~40 で水200gおよびトルエン60gを添加し、分液し得られたトルエン層の溶媒を留去することにより、2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン88.1g(0.42モル)を得た。

【0049】得られた2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オンの純度は、高速液体クロマトグラフィーにより測定した結果、98重量%であり、反応混合物中の2-n-ブチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オンに対する回収率は97.8%であった。

【0050】

【発明の効果】本発明の精製方法によれば、抗菌剤、抗カビ剤等として有用な2-置換-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン類を簡便な工程で、高純度かつ高回収率で得ることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 田中 宗明

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社精密化学品研究所内

(72)発明者 畑 啓之

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社精密化学品研究所内

Fターム(参考) 4C033 AA01 AA06 AA09 AA18