无溶剂无催化剂条件下二硫代氨基甲酸酯衍生物的合成研究

郭圣荣* 袁艳琴 张春牛

(丽水学院化学化工系 丽水 323000)

摘要 主要研究了二硫代氨基甲酸酯衍生物的合成, 将脂肪胺、CS₂ 与 α,β -不饱和羰基化合物或卤代烃在无溶剂无催化剂室温条件下, “一锅法”进行了 Michael-type 的加成反应, 合成了二硫代氨基甲酸酯衍生物. 该方法产率高, 操作简单, 是一种原子经济的合成方法, 并可大规模地用于制药及农药方面.

关键词 二硫代氨基甲酸酯; 无溶剂; 二硫化碳; α,β -不饱和羰基化合物

Highly Efficient Catalyst-Free One-Pot Synthesis of Dithiocarbamates under Solvent-Free Conditions

Guo, Shengrong* Yuan, Yanqin Zhang, Chunniu

(Department of Chemistry, Lishui University, Lishui 323000)

Abstract A highly efficient and simple synthesis of dithiocarbamates is reported in the one-pot reaction of amines, CS₂, and alkyl halides without using a catalyst under solvent-free conditions. The mild reaction conditions, high yields, and broad scope of the reaction illustrate the good synthetic utility of this method. The reaction is a highly atom-economic process for production of dithiocarbamates and can be successfully used in large amount for the pharmaceutical or agrochemical industries.

Keywords dithiocarbamates; solvent-free; carbon disulfide; α,β -unsaturated compounds

二硫代氨基甲酸酯衍生物是一类应用广泛的化合物, 具有较好的生理活性^[1~3]及生物活性^[4~6], 同时还可用作硫化剂^[7]、光引发剂^[8]等. 该类化合物常用的合成方法是: 在强碱性条件下, 伯胺或仲胺与二硫化碳反应生成对应的氨基二硫代甲酸盐, 再与卤代烷反应, 生成氨基二硫代甲酸酯, 但由于需要在强碱性条件反应, 使反应底物中不能含有对碱敏感的基团, 同时存在中间体需要分离, 反应时间较长等缺点^[9].

近年来, 有关二硫代氨基甲酸酯合成的文献报道中, 有两个方法较为突出, 一个是 Saidi 等^[10]以水为溶剂及催化剂; 另一个是 Ranu 等^[11]用离子液体为溶剂及催化剂, 两者都较为成功地合成了二硫代氨基甲酸酯衍生物, 而且所用的溶剂都为绿色溶剂, 是绿色有机合成的较好范例. 但我们发现用水作溶剂时, 反应时间较长, 产物要有大量溶剂萃取, 用离子液体为溶剂时, 虽反应时间较短, 但产物的分离也需要大量的溶剂来萃取, 实质上并不是完全意义上的绿色合成.

无溶剂有机合成方法由于具有绿色、经济等特点而备受关注^[12,13], 是有机合成的热点领域之一. 相对于传统的溶液反应, 它还具有高效性、高选择性、易于分离纯化产物及反应条件温和等优点, 在药物合成领域中应用较为广泛^[14]. 本文在 Saidi 及 Ranu 方法基础上, 研究了在无溶剂条件下“一锅法”合成二硫代氨基甲酸酯的反应, 实验发现在无溶剂及无催化剂的条件下, 反应同样能较快地完成, 且产率较高, 是一种合成二硫代氨基甲酸酯较好的方法(Scheme 1).

Scheme 1

* E-mail: guosr9609@163.com

Received August 17, 2011; revised December 27, 2011; accepted January 10, 2012.

Project supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. Y407240) and the Key Science Foundation of Lishui University (No. KZ201103).

浙江省自然科学基金(No. Y407240)和丽水学院重点科研(No. KZ201103)资助项目.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点测定仪: Yanagimoto MFG., 温度计未校正; 核磁共振仪: Bruker Avance 300, 以 TMS 为内标, 氘代氯仿为溶剂; 元素分析仪: Perkin-Elmer 240C. 所用的药品均为市售的分析纯或化学纯, 除特别说明外, 未经进一步处理.

1.2 合成实验

在氮气保护下, 向 Schlenk 管中加入 CS₂ (6 mmol), α,β -不饱和化合物或卤代烃 (4 mmol), 冰浴冷却到 0 °C, 磁力搅拌下, 缓缓注入脂肪胺 (4.5 mmol), 冰浴下搅拌 30 min 后, 室温下搅拌 30 min~2 h, TLC 跟踪反应, 直至反应完成. 如反应混合物变为固态, 加入适量的无水乙醇重结晶就可以得到纯净的产物, 无需过柱纯化; 如反应混合物认为液态, 直接用过柱分离 [V(乙酸乙酯): V(环己烷)=1:5] 得到目标产物 **3a~3j** 和 **4a~4p**.

1.3 产物光谱数据

1-吡咯烷二硫代氨基甲酸-(2-苯磺基)乙基酯(**3a**): 白色固体, m.p. 118~120 °C^[10]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.92 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.56~7.69 (m, 3H), 3.82 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.47~3.57 (m, 6H), 1.90~2.09 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 190.0, 138.4, 133.9, 129.3, 128.3, 55.3, 55.0, 50.6, 28.6, 26.0, 24.2. Anal. calcd for C₁₃H₁₇NO₂S₃: C 49.49, H 5.43, N 4.44; found C 49.50, H 5.41, N 4.46.

1-哌啶烷二硫代氨基甲酸-(2-苯磺基)乙基酯(**3b**): 白色固体, m.p. 127~129 °C^[11]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.95 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.55~7.69 (m, 3H), 4.11 (br, 2H), 3.77 (br, 2H), 3.53 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.65 (br, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 193.2, 138.7, 133.9, 129.3, 128.3, 55.3, 52.6, 29.1, 25.1, 24.2. Anal. calcd for C₁₄H₁₉NO₂S₃: C 51.03, H 5.81, N 4.25; found C 51.08, H 5.86, N 4.26.

N,N-二乙氨基二硫代甲酸-(2-苯磺基)乙基酯(**3c**): 白色固体, m.p. 99~101 °C^[11]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.94 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.55~7.69 (m, 3H), 3.92 (q, $J=3.2$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J=4.1$ Hz, 2H), 3.46~3.58 (m, 4H), 1.17~1.24 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 193.2, 138.7, 133.8, 129.3, 128.3, 55.3, 49.6, 46.8, 29.1, 12.5, 11.5. Anal. calcd for C₁₃H₁₉NO₂S₃: C 49.18, H 6.03, N 4.41; found C 49.14, H 6.06, N 4.44.

1-丁氨基二硫代甲酸-(2-苯磺基)乙基酯(**3d**): 白色固体, m.p. 122~124 °C^[10]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.89 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.56~7.65 (m, 3H), 3.55 (q,

$J=3.6$ Hz, 2H), 3.43 (br, 1H), 3.31~3.50 (m, 4H), 1.50~1.59 (m, 2H), 1.31~1.35 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.1$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 195.0, 138.4, 134.0, 129.5, 128.2, 55.6, 47.2, 30.1, 27.6, 20.1, 13.7. Anal. calcd for C₁₃H₁₉NO₂S₃: C 49.18, H 6.03, N 4.41, found C 49.16, H 6.05, N 4.43.

3-(1-吡咯烷二硫代氨基甲酸基)丙酸(2-苯磺基乙基)酯(**3e**): 淡黄色油状液体. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.37~7.40 (m, 2H), 7.21~7.38 (m, 3H), 4.28 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.26 (br, 2H), 3.84 (br, 2H), 3.55 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 194.7, 171.8, 135.1, 129.8, 129.1, 126.6, 63.2, 51.3, 33.9, 32.3, 31.5, 25.5, 24.3. Anal. calcd for C₁₇H₂₃NO₂S₂: C 60.50, H 6.87, N 4.15; found C 60.55, H 6.84, N 4.16.

3-(*N,N*-二乙氨基二硫代甲酸基)丙酸(2-苯磺基乙基)酯(**3f**): 淡黄色油状液体. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.41 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.19~7.38 (m, 3H), 4.28 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.05 (q, $J=3.2$ Hz, 2H), 3.72 (q, $J=3.2$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 3.15 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J=6.6$ Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 194.8, 171.8, 135.1, 129.9, 129.1, 126.6, 63.2, 49.6, 46.7, 34.0, 32.4, 31.5, 12.5, 11.6. Anal. calcd for C₁₆H₂₃NO₂S₂: C 59.04, H 7.12, N 4.30; found C 59.05, H 7.19, N 4.31.

3-(*N*-苄氨基二硫代甲酸基)丙酸(2-苯磺基乙基)酯(**3g**): 淡黄色油状液体. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.21~7.42 (m, 10H), 4.90 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.56 (br, 1H), 4.26 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=6.6$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 197.2, 171.6, 136.0, 135.0, 130.1, 129.1, 128.9, 128.3, 128.2, 126.7, 63.3, 51.3, 34.2, 32.5, 30.2. Anal. calcd for C₁₉H₂₁NO₂S₂: C 63.48, H 5.89, N 3.90; found C 63.50, H 5.84, N 3.88.

3-(1-哌啶烷二硫代氨基甲酸基)丙酸-2-(2-萘磺基乙基)酯(**3h**): 淡黄色油状液体. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.77~7.86 (m, 4H), 7.44~7.52 (m, 3H), 4.33 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.28 (br, 2H), 3.85 (br, 2H), 3.56 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.69 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 194.7, 171.8, 133.7, 132.5, 131.9, 128.7, 127.9, 127.7, 127.6, 127.2, 126.7, 125.9, 63.1, 51.4, 34.0, 32.2, 31.5, 25.4, 24.2. Anal. calcd for C₂₁H₂₅NO₂S₂: C 65.08, H 6.50, N 3.61; found C 65.11, H 6.48, N 3.65.

3-(*N,N*-二乙氨基二硫代甲酸基)丙酸-2-(2-萘磺基乙

基)酯(**3i**): 淡黄色油状液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.78~7.87 (m, 4H), 7.44~7.52 (m, 3H), 4.33 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.05 (q, $J=3.2$ Hz, 2H), 3.73 (q, $J=3.4$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 194.8, 171.8, 133.7, 132.5, 132.0, 128.7, 128.0, 127.7, 127.6, 127.2, 126.7, 125.9, 63.1, 49.5, 46.7, 33.9, 32.3, 31.5, 12.5, 11.6. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$: C 63.96, H 6.71, N 3.73; found C 63.97, H 6.74, N 3.76.

3-(*N*-苄氨基二硫代甲酸基)丙酸-2-(2-萘硫基乙基)酯(**3j**): 淡黄色油状液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.78~7.87 (m, 4H), 7.46~7.51 (m, 3H), 7.28~7.38 (m, 5H), 4.91 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.57 (br, 1H), 4.33 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.51 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J=6.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 197.2, 171.6, 136.1, 133.7, 132.5, 132.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 127.1, 126.6, 126.0, 63.3, 51.3, 34.2, 32.3, 30.2. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$: C 67.45, H 5.66, N 3.42; found C 67.47, H 5.67, N 3.46.

1-吡咯基二硫代氨基甲酸烯丙酯(**4a**): 淡黄色油状液体^[15]. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.87~5.96 (m, 1H), 5.25~5.31 (dd, $J=16.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J=6.9$ Hz, 0.75 Hz, 2H), 3.91 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.91~2.11 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 192.1, 132.9, 118.3, 55.0, 50.5, 39.5, 26.0, 24.2.

1-哌啶基二硫代氨基甲酸烯丙酯(**4b**): 淡黄色油状液体^[15]. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.86~5.98 (m, 1H), 5.30 (dd, $J=16.8$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 5.14 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.27 (br, 2H), 4.00 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.88 (br 2H), 1.69 (br, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195.1, 132.8, 118.4, 51.4, 40.3, 25.6, 24.3.

N,N-二乙氨基二硫代甲酸烯丙酯(**4c**): 淡黄色油状液体^[15]. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.86~6.00 (m, 1H), 5.27~5.33 (dd, $J=16.8$, 1.0 Hz, 1H), 5.14 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J=3.2$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.74 (q, $J=3.2$ Hz, 2H), 1.27~1.30 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195.0, 132.7, 118.4, 49.5, 46.7, 40.3, 12.4, 11.5.

1-苄氨基二硫代甲酸烯丙酯(**4d**): 淡黄色油状液体^[15]. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.33~7.35 (m, 2H), 7.28~7.33 (m, 3H), 7.11 (br, 1H), 5.84~5.98 (m, 1H), 5.26 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J=6.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195.2, 137.8, 131.9, 128.9, 126.5,

126.4, 118.4, 51.6, 39.9.

1-吡咯基二硫代氨基甲酸烯丙酯(**4e**): 淡黄色油状液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.11 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 1.94~2.13 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 190.5, 78.7, 71.3, 55.2, 50.5, 26.1, 25.2, 24.2. Anal. calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NS}_2$: C 51.85, H 5.98, N 7.56; found C 51.87, H 5.97, N 7.60.

1-哌啶基二硫代氨基甲酸烯丙酯(**4f**): 淡黄色油状液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.26 (br, 2H), 4.10 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 3.85 (br 2H), 2.23 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 1.69 (br, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 193.5, 78.5, 71.5, 51.1, 26.0, 25.7, 24.2. Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NS}_2$: C 54.23, H 6.57, N 7.03; found C 54.25, H 6.59, N 7.06.

N,N-二乙氨基二硫代甲酸烯丙酯(**4g**): 淡黄色油状液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.08 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J=3.1$ Hz, 2H), 3.72 (q, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 1.22~1.32 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 193.3, 78.5, 71.5, 49.7, 46.8, 25.9, 12.5, 11.5. Anal. calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NS}_2$: C 51.29, H 6.99, N 7.48; found C 51.26, H 6.96, N 7.02.

1-苄氨基二硫代甲酸烯丙酯(**4h**): 淡黄色油状液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.31~7.41 (m, 2H), 7.28~7.32 (m, 3H), 7.11 (br, 1H), 4.13 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J=2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 193.3, 137.9, 131.8, 128.6, 126.7, 78.5, 71.5, 52.8, 25.9. Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NS}_2$: C 59.69, H 5.01, N 6.33; found C 59.66, H 5.03, N 6.32.

1-吡咯基二硫代氨基甲酸苄酯(**4i**): 淡黄色油状液体^[15]. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.38~7.41 (m, 2H), 7.27~7.33 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 3.94 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.92~2.10 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 192.3, 136.5, 129.2, 128.5, 127.4, 55.0, 50.5, 41.2, 26.1, 24.3.

1-哌啶基二硫代氨基甲酸苄酯(**4j**): 淡黄色油状液体^[15]. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.38~7.41 (m, 2H), 7.27~7.34 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.30 (br, 2H), 3.86 (br 2H), 1.69 (br, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195.3, 136.1, 129.4, 128.6, 127.4, 52.5, 42.2, 25.8, 24.3.

N,N-二乙氨基二硫代甲酸苄酯(**4k**): 淡黄色油状液体^[15]. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.38~7.41 (m, 2H), 7.23~7.34 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.05 (q, $J=3.2$ Hz, 2H), 3.72 (q, $J=3.6$ Hz, 2H), 1.27~1.30 (m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195.3, 136.0, 129.3, 128.5, 127.4, 49.4, 46.7, 42.2, 12.5, 11.6.

1-苄氨基二硫代甲酸苄酯(**4l**): 淡黄色油状液体^[15]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.33~7.46 (m, 4H), 7.13~7.31 (m, 6H), 6.41 (br, 1H), 4.78 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 197.3, 136.0, 132.7, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 126.9, 118.5, 51.2, 38.5.

1-哌啶基二硫代氨基甲酸-2-(2-噻吩乙基)酯(**4m**): 淡黄色油状液体. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.13~7.15 (dd, $J=5.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.88~6.95 (m, 2H), 4.29 (br, 2H), 3.89 (br, 2H), 3.60 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.69 (brs, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 195.1, 142.8, 126.8, 125.1, 123.6, 52.2, 38.2, 29.6, 26.5, 24.3. Anal. calcd for C₁₂H₁₇NS₃: C 53.09, H 6.31, N 5.16; found C 53.11, H 6.34, N 5.14.

N,N-二乙氨基二硫代甲酸-2-(2-噻吩乙基)酯(**4n**): 淡黄色油状液体. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.13~7.15 (dd, $J=5.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.88~6.95 (m, 2H), 4.04 (q, $J=3.5$ Hz, 2H), 3.73 (q, $J=3.6$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=6.5$ Hz, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 195.1, 142.8, 126.8, 125.1, 123.6, 49.5, 46.7, 38.2, 29.5, 12.5, 11.6. Anal. calcd for C₁₁H₁₇NS₃: C 50.92, H 6.60, N 5.40; found C 50.90, H 6.62, N 5.44.

1-苄氨基二硫代甲酸-2-(2-噻吩乙基)酯(**4o**): 淡黄色固体, m.p. 55~56 °C^[15]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.33~7.35 (m, 5H), 7.15 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.08 (br, 1H), 6.78~6.95 (m, 2H), 4.90 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J=6.5$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 197.5, 142.4, 136.1, 128.9, 128.3, 128.1, 126.9, 125.2, 123.8, 51.3, 36.9, 29.8. Anal. calcd for C₁₄H₁₅NS₃: C 57.30, H 5.15, N 4.77; found C 57.31, H 5.14, N 4.76.

1-丁胺基二硫代甲酸-2-(2-噻吩乙基)酯(**4p**): 淡黄色油状液体. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.15 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.88~6.95 (m, 2H), 3.71 (q, $J=3.8$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.42 (br, 1H), 3.23 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.57~1.67 (m, 2H), 1.35~1.45 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 197.2, 142.5, 126.8, 125.2, 123.7, 47.0, 36.7, 30.4, 29.9, 20.1, 13.7. Anal. calcd for C₁₁H₁₇NS₃: C 50.92, H 6.60, N 5.40; found C 50.96, H 6.66, N 5.42.

2 结果与讨论

2.1 溶剂及温度对反应的影响

首先以苯基乙烯基砜、四氢吡咯、CS₂ 的反应为模

板, 研究溶剂对反应的影响(表 1). 利用常用的溶剂如 DMF、水、乙醇、氯仿、乙腈及 THF 等为反应溶剂, 按第 1.2 节所述的实验步骤进行实验, 反应 2 h 后, 反应收率结果见表 1.

表 1 反应溶剂对反应产率的影响

Table 1 The effect of solvents on the yield

Solvent	DMF	H ₂ O	CH ₃ CH ₂ OH	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ CN	THF	Neat
Yield/%	80	83	85	79	88	80	96

从上述实验结果可以看出, 该反应可以在大多数溶剂中反应, 有中等偏上的产率, 在无溶剂条件下, 可以得到最佳的收率. 但值得注意的是在无溶剂的条件下, 反应起始阶段要在冰浴下反应, 在常温下脂肪胺与 CS₂ 反应非常迅速, 容易得到硫脲类化合物, 同时控制脂肪胺的滴加速度也极为重要.

2.2 反应可能的机理与反应原料的物质的量比探索

从相关文献中我们可以看出该反应实际上是一个 Michael 加成反应, 由此我们推断出可能反应机理为如 Scheme 2 所示, 由于脂肪胺与 CS₂ 可以迅速的反应, 因而首先应该是生成脂肪胺与 CS₂ 反应的中间体二硫代甲酸, 随后巯基对活化的 α,β -不饱和化合物进行 Michael 加成反应.

Scheme 2

根据上述反应的可能机理, 我们对反应各原料之间的物质的量比进行了适当的优化, 实验发现脂肪胺、CS₂ 与 α,β -不饱和化合物或卤代烃之间物质的量比为 1.125 : 1.5 : 1 可得最佳的反应产率, 脂肪胺与 CS₂ 的物质的量比为 1 : 1 时, 反应的产率只有 78%, 但加大 CS₂ 的物质的量比, 如脂肪胺与 CS₂ 的物质的量比为 2 : 1 或是 3 : 1 时, 反应产率与物质的量比为 1.5 : 1 时相比, 未见产率明显升高, 产率在 96% 左右.

2.3 无溶剂条件下 α,β -不饱和化合物、胺和 CS_2 的反应

利用上述优化好的反应条件, 即在无溶剂无催化剂, 反应底物脂肪胺、 CS_2 与 α,β -不饱和化合物或卤代烃之间物质的量比为 1.125 : 1.5 : 1 的情况下进行反应, CS_2 与 α,β -不饱和化合物的混合物冰浴冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 后滴入脂肪胺, 再在室温下搅拌 30 min~2 h, 反应就可较好地完成(Eq. 1, 表 2). 从实验结果可以看出脂肪胺如伯胺或仲胺可以顺利地反应, 芳胺如 4-甲氧基苯胺未能观

表 2 无溶剂条件下一锅法合成二硫代氨基甲酸酯

Table 2 One-pot synthesis of dithiocarbamates under solvent-free conditions

Entry	Michael acceptor	Amine ($\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$)	Product	Yield/%
1				96
2				96
3				95
4				92
5				95
6				95
7				90

察到有丙烯酸酯可以较好地参与反应, 高产率地生成目标化合物, 但未活化的 α,β -不饱和化合物如苯基乙烯基硫醚或苯基乙烯基醚未能参与反应.

2.4 无溶剂条件下卤代烃、胺和 CS_2 的反应

利用上述的反应条件, 把 α,β -不饱和化合物换成卤代烃时, 反应同样可以得到二硫代氨基甲酸酯产物(Eq. 2), 实验结果见表 3. 实验发现苄溴、烯丙基溴、炔丙基溴及对甲苯磺酸酯均可参与该三元反应, 反应的选择性较好, 未发现胺直接与苄溴、烯丙基溴、炔丙基溴及对甲苯磺酸酯发生取代反应的副产物, 反应产率较好, 达到 85%以上, 同样, 由于芳香胺及氯代烃的活性较弱, 不能参与该三元反应.

续表

Entry	Michael acceptor	Amine (R^1R^2NH)	Product	Yield/%
8			3h	90
9			3i	94
10			3j	92

表 3 无溶剂条件下一锅法合成 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯Table 3 One-pot synthesis of *S*-alkyl dithiocarbamates under solvent-free conditions

Entry	RX	Amine (R^1R^2NH)	Product	Yield/%
1			4a	96
2			4b	91
3			4c	92
4			4d	85
5			4e	96
6			4f	94
7			4g	95
8			4h	90

续表

Entry	RX	Amine (R ¹ R ² NH)	Product	Yield/%
9			4i	95
10			4j	91
11			4k	90
12			4l	86
13			4m	91
14			4n	86
15			4o	88
16			4p	90

综上所述, 在无溶剂无催化剂的条件下, 实现了“一锅法”由脂肪胺、 CS_2 及 α, β -不饱和化合物或卤代烃来合成二硫代氨基甲酸酯衍生物, 该方法具有原料易得、操作简便、反应条件温、产率较高、化学选择性较好、可以进行工业化生产等特点, 是合成二硫代氨基甲酸酯衍生物一种较为简便的方法。

References

- [1] Boas, U.; Gertz, H.; Christensen, J. B.; Heegaard, P. M. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 269.
- [2] Dhooghe, M.; De Kime, N. *Tetrahedron* **2006**, 62, 513.
- [3] Suh, Y.-G.; Lee, Y.-S.; Min, K.-H.; Park, O.-H.; Kim, J.-K.; Seung, H.-S.; Seo, S.-Y.; Lee, B.-Y.; Nam, Y.-H.; Lee, K.-O.; Kim, H.-D.; Park, H.-G.; Lee, J.; Oh, U.; Lim, J.-O.; Kang, S.-U.; Kil, M.-J.; Koo, J.-y.; Shin, S. S.; Joo, Y.-H.; Kim, J. K.; Jeong, Y.-S.; Kim, S.-Y.; Park, Y.-H. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5823.
- [4] Fernandez, J. M. G.; Mellet, C. O.; Blanco, J. L. J.; Mota, J. F.; Gadelle, A.; Coste-Sarguet, A.; Defaye, J. *Carbohydr. Res.* **1995**, 268, 57.
- [5] Len, C.; Boulogne-Merlot, A. S.; Postel, D.; Ronco, G.; Villa, P.; Goubert, C.; Jeufrault, E.; Mathon B.; Simon, H. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, 44, 2856.

- [6] Dhooghe, M.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 513.
- [7] Nieuwenhuizen, P. J.; Ehlers, A. W.; Haasnoot, J. G.; Janse, S. R.; Reedi, J.; Baerends, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 163.
- [8] Wood, M. R.; Duncalf, D. J.; Rannard, S. P.; Perrier, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 553.
- [9] Chin-Hsien, W. *Synthesis* **1981**, 622.
- [10] Azizi, N.; Aryanasab, F.; Torkiyan, L.; Ziyaei, A.; Saidi, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3634.
- [11] Ranu, B. C.; Saha, A.; Banerjee, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 519.
- [12] Sikchi, S. A.; Hultin, P. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5888.
- [13] Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.
- [14] Yu, F.-H.; Yan, S.-J.; Lin, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1421 (in Chinese).
(余富朝, 严胜骄, 林军, *有机化学*, **2010**, *30*, 1421.)
- [15] Azizi, N.; Aryanasab, F.; Saidi, M. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5275.

(Zhao, X.; Lu, Z.)