

可见光照射下水介质中三组分合成 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯

袁金伟\* 杨亮茹

(河南工业大学化学化工学院 郑州 450001)

Three-Component Reaction Access to *S*-Alkyl Dithiocarbamates under Visible-Light Irradiation Conditions in Water

Yuan, Jinwei\* Yang, Liangru

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhengzhou University of Technology, Zhengzhou 450001)

*S*-烷基二硫代氨基甲酸酯具有抗肿瘤、抗真菌等多种生物活性, 也被用作 DNA 拓扑异构酶 II 型抑制剂, 是药物分子研发中的一种重要的骨架结构(图 1)<sup>[1]</sup>. 此外, *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯也被用作除草剂、驱虫剂和杀菌剂等<sup>[2]</sup>. 因此, 发展新型高效地合成 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯的方法引起较大关注, 一些有效的合成策略也相继被报道<sup>[3]</sup>. *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯的传统合成方法是以二硫化碳、胺、与卤代烷烃、硼酸和醋酸丙烯酯等亲电试剂为原料一锅煮合成<sup>[4]</sup>. 近年来, 可见光促进的反应已成为有机合成中一种重要手段, 为一些具有挑战性的骨架结构的构建和化学键的生成提供了新的合成策略<sup>[5]</sup>. 2021 年, Singh 课题组<sup>[6]</sup>以苯乙烯、胺和二硫化碳为原料, 利用光催化构建了  $\beta$ -羰基二硫代氨基甲酸酯衍生物. 该方法具有一定的优点, 但发展更高效、经济实用的 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯的合成方法仍然面临巨大挑战.

脂肪族伯胺是常见的重要结构单元, 它们天然来源丰富, 也很容易从易得的原料制备出来. 以脂肪族伯胺为原料, 通过氨基的活化和功能化构建 C—C 和 C—X 键实现分子的多样性合成具有重要意义. 脂肪族伯胺与 2,4,6-三苯基吡喃鎓四氟硼酸盐一步反应可制得 Katritzky 盐, 它作为烷基自由基前体, 因合成方便、原料易得、稳定性高等特点备受关注<sup>[7]</sup>. 自 Watson 和 Glorius 的开创性工作以来, 可见光促进下 Katritzky 盐脱氨交叉偶联已发展为构建 C—C 和 C—X 键的高效方法<sup>[8-9]</sup>. 然而, 可见光作用下, 将脂肪族伯胺转化为 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯的合成尚未见报道.

随着人们环保意识的日益增强, 开发高效、环境友

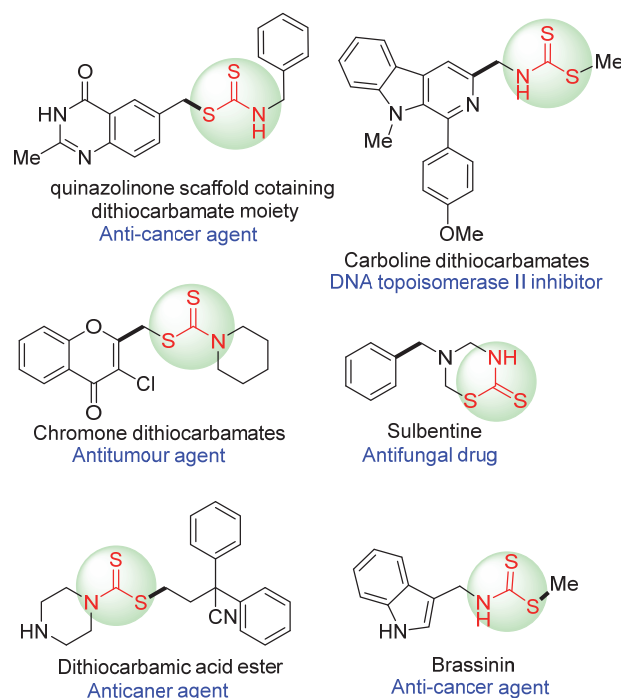


图 1 具有药物活性的代表性 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯  
Figure 1 Representative *S*-alkyl dithiocarbamates with pharmaceutical activity

好的合成策略已成为有机化学家追求的目标. 水作为一种无毒、安全、环保的溶剂, 是一种理想的反应介质. 此外, 研究发现水作为反应介质, 可能会影响有机反应的选择性, 还能提高反应速率. 毫无疑问, 以水为介质, 可见光照射下进行的有机反应研究具有重要意义, 也符合“绿色化学”的要求, 在有机合成中备受关注. 另一方面, 二硫化碳作为一种容易制得的重要化工原料, 广泛应用于含硫化合物的合成. 然而, 光催化下使用二硫

\* Corresponding author. E-mail: yuanjinweigs@126.com. Published online March 23, 2022.

化碳构建 C—S 键的反应鲜有报道. 鉴于 Katritzky 盐作为烷基自由基来源在 C—C 和 C—X 键构建中的重要应用, 青岛科技大学化学与分子工程学院杨道山课题组通过光催化, Katritzky 盐、脂肪族伯胺和二硫化碳“一锅法”实现了 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯的合成.

近日, 该研究团队利用 Katritzky 盐、二硫化碳和二级胺为原料, 三乙胺为碱, 水为溶剂, 在室温可见光促进下实现了 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯的高效合成(图 2), 构建了一系列重要的 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯类小分子库<sup>[10]</sup>.

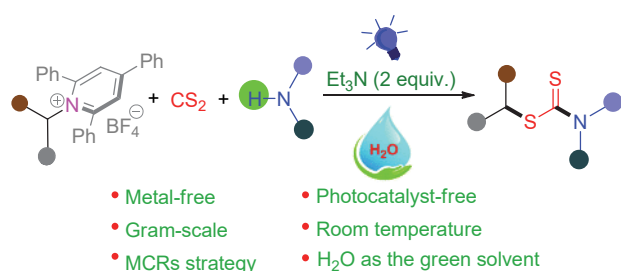


图 2 可见光促进下水溶液中三组分合成 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯

Figure 2 Visible-light-promoted three-component reaction access to *S*-alkyl dithiocarbamates in water

该方法反应条件温和, 不需要光催化剂, 以水作为绿色溶剂, 操作过程简单, 反应生成的 2,4,6-三苯基吡啶作为重要的化学试剂能够定量回收. 此外, 该合成方法对不同的 Katritzky 盐和胺类化合物都有很好的兼容性. 通过氨基酸酯和苄胺制备的 Katritzky 盐, 都能够与二硫化碳、二级胺反应, 以中等或较高的产率得到 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯. 值得一提的是, 含有酯基、甲基、甲氧基、C—Br 键和 C—Cl 键等基团的 Katritzky 盐都能

顺利地获得目标产物, 为进一步进行结构修饰提供了可能. 另外, 不仅脂肪族二级胺能够参与反应, 芳香族二级胺也能很好地适应该反应, 且带有供电子基团的芳香胺比具有吸电子基团的芳香胺有更高的反应活性. 遗憾的是, 当使用伯胺为底物时, 不能得到目标产物. 为进一步考察该方法的应用价值, 研究人员将该反应扩大到克级. 当 Katritzky 盐 **1a** (4.0 mol, 2.22 g) 作为底物在标准条件下反应时, 目标产物 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯 **4a** 的产率可达 79% (3.15 mol, 1.09 g). 此外, 以自然光为光源, 反应 3 d, 其间太阳光直接照射时间共 24 h, 目标产物 **4a** 的产率为 71%(图 3). 这两个实验充分显示出该反应具有重要的实际应用价值和前景.

机理研究表明, 该反应很可能遵循 Katritzky 盐介导的自由基反应历程(图 4). 首先, 在三乙胺存在下, 二级胺与二硫化碳反应生成相应的二硫代羧酸铵盐; 接着, 二硫代羧酸铵盐与 Katritzky 盐通过离子交换过程生成电子给-受体(EDA, electron donor-acceptor)复合物; 随后, 在蓝光照射下, EDA 复合物转变成激发态并发生分子内单电子转移, 一个电子从二硫代羧酸根负离子转移到 Katritzky 盐, 产生一个硫自由基和一个 *N*-烷基-2,4,6-三苯基吡啶衍生物碳自由基; 接着, 这个碳自由基脱去一个 2,4,6-三苯基吡啶分子生成烷基自由基; 最后, 该烷基自由基与硫自由基结合生成目标产物 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯.

综上所述, 杨道山课题组利用可见光照射, 以容易制备的 Katritzky 盐、二硫化碳和二级胺为原料, 在水介质中“一锅法”实现了 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯的高效构建. 该方法为 *S*-烷基二硫代氨基甲酸酯的合成开辟了一条新的途径, 在药物化学和硫化学领域具有一定的应用前景.

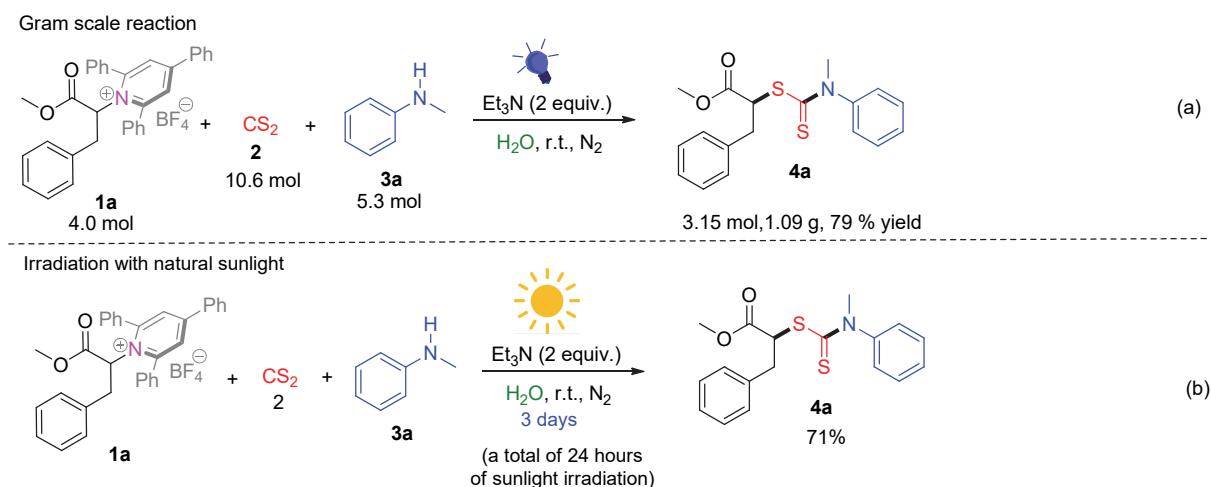


图 3 克级反应与太阳光照射下的反应

Figure 3 Gram scale reaction and the reaction under natural sunlight irradiation

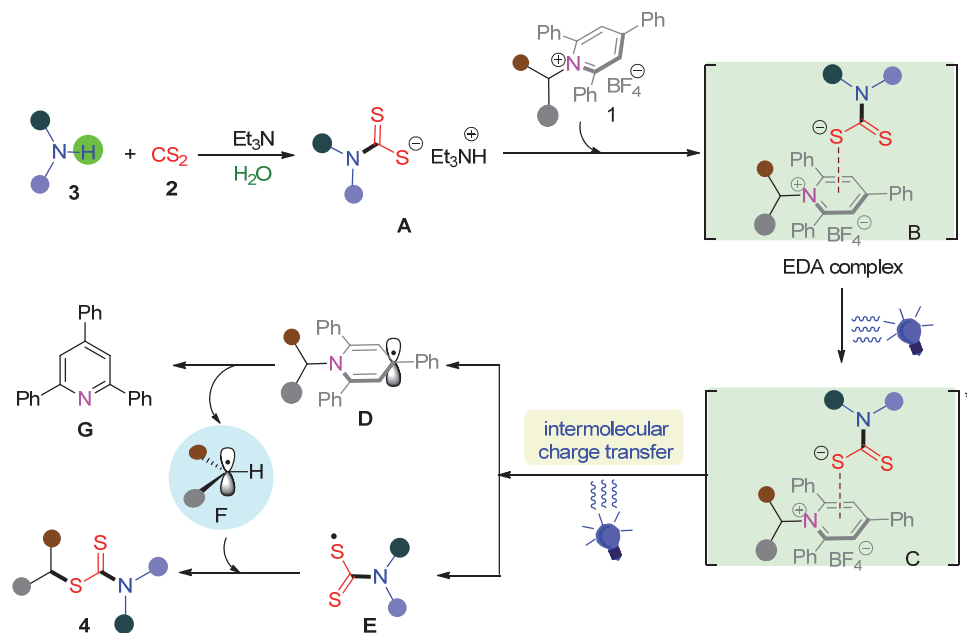


图4 可能的反应机理

Figure 4 Possible reaction pathway

## References

- [1] Kamal, A.; Sathish, M.; Nayak, V. L.; Srinivasulu, V.; Kavitha, B.; Tangella, Y.; Thummuri, D.; Bagul, C.; Shankaraiah, N.; Nagesh, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5511.
- [2] Chen, S. F.; Xu, Z. J.; Zhang, D. H. *Chem. Eng. J.* **2018**, *343*, 283.
- [3] Sha, Q.; Wei, Y. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5615.
- [4] Azizi, N.; Aryanasab, F.; Saidi, M. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5275.
- [5] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [6] Vishwakarma, R. K.; Kumar, S.; Singh, K. N. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4147.
- [7] Roessler, S. L.; Jeliet, B. J.; Magnier, E.; Dagousset, G.; Carreira, E. M.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 9264.
- [8] Basch, C. H.; Liao, J.; Xu, J.; Pian, J. J.; Watson, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5313.
- [9] Klauck, F. J. R.; James, M. J.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12336.
- [10] Li, X.; Cui, W.; Deng, Q.; Song, X.; Lv, J.; Yang, D. *Green Chem.* **2022**, *24*, 1302.

(Lu, Y.)