

微波辐射无溶剂羰基化合物的硫代反应

杨秀琴* 付长亮

(河南化工职业学院 郑州 450042)

摘要 以7个羰基化合物和五硫化二磷为原料,通过辐射下的微波、无溶剂的硫代反应,合成了7种硫羰基化合物,收率76%~93%。最佳反应条件为:羰基化合物与 P_2S_5 的摩尔比为4:1,反应温度100℃,反应时间15~20 min。合成化合物的结构经 1H NMR和 ^{13}C NMR表征。

关键词 微波,无溶剂,硫羰基化反应,五硫化二磷

中图分类号:O622.1

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2013)08-0878-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2013.20584

硫羰基化合物具有良好的药理和生理活性,如治疗白血病的药物巯嘌呤^[1]、巯鸟嘌呤^[2]等。硫羰基具有比羰基更强的反应活性,可以与苯硼酸、氨基、卤代烃、双键和酰氯等反应,在分子中引入苯环^[3]、C=N双键^[4]和硫醚^[5]等,被广泛应用于有机合成中。

硫羰基化合物常用的合成方法是羰基在硫代试剂的作用下发生硫代反应。常用的硫代试剂有:五硫化二磷^[6]、硫化钠^[7]、硫化氢^[8]、硫脲^[9]和劳森试剂^[10]等。这些反应需要在吡啶、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、甲苯和二氯乙烷等有机溶剂中回流数小时至十几小时。

微波辅助的无溶剂反应因符合绿色化学的要求而在有机合成领域中得到不断发展^[11]。我们的研究发现,在无溶剂条件下,直接将羰基化合物和五硫化二磷均匀混合,加热到一定温度,硫代反应也能顺利进行。为此,本文在微波作用下,对7种不同羰基化合物与 P_2O_5 进行了硫羰基化反应,反应收率为76%~93%,反应时间15~20 min。避免了使用有机溶剂,分离提纯也更为方便。为硫羰基类药物及中间体的合成提供了新的制备工艺。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

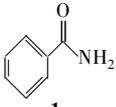
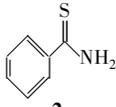
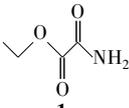
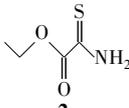
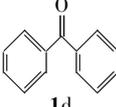
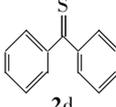
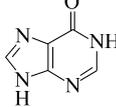
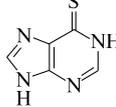
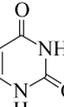
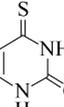
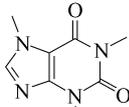
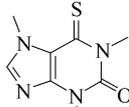
CW-2000型多功能微波反应仪(上海新拓分析仪器科技有限公司);AC 400型核磁共振仪(德国Bruker公司), $CDCl_3$ 、 d_6 -DMSO为溶剂,TMS为内标;LC-2010HT型高效液相色谱仪(日本岛津公司)。

所用试剂均为分析纯。

1.2 合成方法

以化合物**2a**为例:将0.242 g(2 mmol)化合物**1a**和0.111 g(0.5 mmol) P_2S_5 在研钵中研磨10 min至颜色均匀,视为混合均匀。将其转移到50 mL圆底烧瓶中,加装冷凝管后置微波反应仪内,冷凝管上接气体吸收装置。调节微波功率控制物料温度为100℃,磁子搅拌,反应15 min。冷至室温,加乙醇搅拌,过滤除去不溶物,溶有产物的母液浓缩,在甲苯中重结晶,得到化合物**2a** 0.227 g,收率83%。按类似方法合成化合物**2a**~**2f**。化合物**2e**、**2f**和**2g**用无水乙醇重结晶。实验结果见表1。

表 1 微波辅助无溶剂条件下羰基化合物的硫代反应^aTable 1 Solvent-free thionation of the carbonyl compounds with P₂S₅ under microwave irradiation^a

No.	Substrates	Products	Time/min	Yield/% ^b
1	 1a	 2a	15	83
2	 1b	 2b	10	78
3	 1c	 2c	15	90
4	 1d	 2d	15	93
5	 1e	 2e	20	76
6	 1f	 2f	20	85
7	 1g	 2g	15	92

a. 1:2 mmol, P₂S₅:0.5 mmol, 100 °C, microwave:0~400 W; b. isolated yield.

2 结果与讨论

2.1 温度对硫代反应的影响

以化合物 2a 的合成例,设置微波功率为 0~400 W,探讨反应温度对化合物 2a 收率的影响(见表 2)。随着温度的升高,收率提高。温度达到 100 °C,反应收率达到最高。温度高于 100 °C,反应收率开始下降。所以最佳温度确定为 100 °C。参考文献^[12],推测硫代反应原理是:加热促使 P₂S₅ 的分解,产生活泼的硫代中间体,原位和底物反应。温度对收率和反应时间有较大的影响。温度较低时,反应很慢或者不反应。温度过高,P₂S₅ 分解产生的硫代中间体不能有效参与反应,以硫化氢气体的形式释放出来,造成 P₂S₅ 利用效率降低,收率降低。

表 2 反应温度对化合物 2a 收率的影响^{*}Table 2 Effect of reaction temperature on the yield of 2a^{*}

Temperature/°C	40	60	80	100	120
Isolated yield/%	45	51	72	83	59

^{*} 1a 0.242 g(2 mmol); P₂S₅ 0.111 g(0.5 mmol); 15 min.

2.2 溶剂和加热方式对硫代反应的影响

为比较溶剂和加热方式对硫代反应的影响,考察了不同溶剂中,分别以微波加热和油浴加热的产物收率变化(见表3)。由表3可知,微波加热时,在极性溶剂,如吡啶中的收率比非极性溶剂(甲苯、苯)中的明显高。而同样条件下,用油浴加热的反应,收率仅为12%~18%。无溶剂条件下,在油浴加热时,收率也仅为23%。可见,微波辐射无溶剂反应的速度较快,收率较高^[13],这是因为无溶剂条件下的分子环境不同于在溶剂中,无溶剂条件下产生局部的高浓度,使收率提高。同样条件下,溶剂和油浴加热反应速度较低,使收率降低。

表3 溶剂和加热方式对反应的影响*

Table 3 Effect of solvents and heating methods on the reaction*

Heating methods	microwave	oil bath	microwave	oil bath	microwave	oil bath	oil bath
Solvent	pyridine	pyridine	toluene	toluene	benzene	benzene	free
Isolated yield/%	45	15	33	12	36	18	23

* 1a 0.242 g(2 mmol); P₂S₅ 0.111 g(0.5 mmol); 100 °C, 15 min.

2.3 物料摩尔比对硫代反应的影响

不加溶剂,在微波辐射下,考察了羰基化合物和P₂S₅的物质的量比例对反应收率的影响,结果见表4。从表4可以看出,最佳物料比n(1a):n(P₂S₅) = 3:1时收率最高,P₂S₅比例降低,收率也降低。但增加P₂S₅的量,收率基本不再增加。

表4 物料摩尔比对反应收率的影响*

Table 4 Effect of molar ratio of the reactants on the yield of reaction*

n(1a):n(P ₂ S ₅)	4:1	3:1	2:1	1:1	6:1	8:1
Isolated yield/%	83	85	84	85	71	56

* 100 °C, 15 min.

对微波辐射的化学反应机理,学术界尚有争议^[14]。作者认为,在该反应中,微波可以快速加热反应物,促进P₂S₅的分解^[15]和进一步对羰基的进攻,大幅缩短反应时间,而且反应生成硫代磷酸或硫代聚磷酸^[15],不溶于甲苯等有机溶剂,可与产物分开,从而简化产物的纯化方法,避免了柱层析。

酰胺类化合物或酰胺结构片段的化合物均能发生很好的硫代反应,酮类化合物反应也较好,但是酯羰基不被硫代。因此底物1c的硫代反应选择性地发生在酰胺基的羰基上。说明该反应具有一定的选择性,为硫代酯类化合物的合成提供了可行的方法。脲嘧啶类化合物反应发生在较为活泼的4位羰基上,对2位羰基没有影响,这为脲嘧啶类化合物4位的进一步修饰提供了有效途径。

2.4 结构表征

化合物2a:淡黄色粉末,纯度98%(HPLC法),mp 116~118 °C,文献^[16]:117~118 °C;¹H NMR(CDCl₃),δ:8.92(brs,2H,NH₂),7.37~7.27(m,5H,苯环);¹³C NMR(CDCl₃),δ:162.9,141.9,135.4,134.7,128.6,126.6。

化合物2b:白色结晶,纯度97%(HPLC法),mp 112~114 °C,文献^[17]:113~114 °C;¹H NMR(CDCl₃),δ:8.32(d,J=7.2 Hz,2H,NH₂),1.15(s,3H,CH₃);¹³C NMR(CDCl₃),δ:196.3,38.2。

化合物2c:淡黄色固体,mp 62~64 °C,文献^[4]:64~65 °C(dec.);¹H NMR(CDCl₃),δ:10.12(d,J=8 Hz,2H,NH₂),4.07(q,J=7.2 Hz,2H),1.01(t,J=7.2 Hz,3H);¹³C NMR(CDCl₃),δ:186.2,163.1,61.2,13.7。

化合物2d:棕色油状物^[16],纯度96%(HPLC法);¹H NMR(CDCl₃),δ:7.48~7.40(m,3H,苯环),7.29~7.22(m,7H,苯环);¹³C NMR(CDCl₃),δ:189.0,147.0,138.2,129.4,128.3。

化合物2e:黄色固体,纯度99%(HPLC法),mp >300 °C(dec.),文献^[18]:313~314 °C(dec.);¹H NMR(CDCl₃),δ:13.72(brs,1H,NH),8.72(s,1H,8-CH),8.18(s,1H,2-CH),3.33(brs,1H,SH,硫羰基异构化产生的SH);¹³C NMR(CDCl₃),δ:171.1,150.7,144.8,144.7,128.6。

化合物 **2f**: 类白色固体, 纯度 98% (HPLC 法), mp 294 ~ 296 °C (dec.), 文献^[19]: 292 ~ 296 °C; ¹H NMR(CDCl₃), δ: 13.10 (brs, 1H, NH), 12.85 (brs, 1H, NH), 7.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 6-CH), 6.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 5-CH); ¹³C NMR(CDCl₃), δ: 181.2, 147.9, 136.7, 112.1。

化合物 **2g**: 淡黄色固体, 纯度 97% (HPLC 法), mp 246 ~ 248 °C (dec.), 文献^[20]: 246 ~ 248 °C; ¹H NMR(d₆-DMSO, 400 MHz), δ: 7.58 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); ¹³C NMR(d₆-DMSO, 100 MHz), δ: 167.9, 155.3, 151.7, 148.0, 106.9, 35.7, 31.3, 30.8。

3 结 论

在微波辐射下, 不用溶剂, 以五硫化二磷为硫代试剂, 对羰基化合物进行硫羰基化反应, 得到了硫羰基化合物。不同硫羰基化物的收率为 76% ~ 93%。最佳反应条件为: 羰基化合物与 P₂S₅ 摩尔比为 4:1, 物料温度 100 °C, 反应时间为 15 ~ 20 min。

参 考 文 献

- [1] MA Xiaoli, WU Minyuan, HU Yamei, *et al.* Relationships Between Thiopurine Methyltransferase Gene Polymorphisms and Its Enzymatic Activity[J]. *Chinese J Oncol*, 2006, **28**(6):456-459 (in Chinese).
马晓莉, 吴敏媛, 胡亚美, 等. 硫嘌呤甲基转移酶基因多态性位点与酶活性的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, **28**(6):456-459.
- [2] Yuan B F, Connor T R, Wang Y S. 6-Thioguanine and S(6)-Methylthioguanine are Mutagenic in Human Cells[J]. *ACS Chem Biol*, 2010, **5**(11):1021-1027.
- [3] Prokopcova H, Kappe C O. Palladium(0)-Catalyzed, Copper(I)-Mediated Coupling of Boronic Acids with Cyclic Thioamides: Selective Carbon-Carbon Bond Formation for the Functionalization of Heterocycles[J]. *J Org Chem*, 2007, **72**(12):4440-4448.
- [4] Schmidt R R, Heermann D. Glycosylhydrazine, 4. 1*H*-1,2,4-Triazol-nucleoside-Synthese von Virazol[J]. *Chem Ber*, 1981, **114**(8):2825-2833.
- [5] Pathak A K, Pathak V L, Seitz E, *et al.* Antimycobacterial Agents: 1. Thio Analogues of Purine[J]. *J Med Chem*, 2004, **47**(1):273-276.
- [6] GU Lixin, WANG Wei, JIANG Dingqiang, *et al.* Improved Method for the Synthesis of (3*aS*, 6*aR*)-1,3-diphenyl-hexahydro 1*H*-Thienoimidazole-2,4-dione[J]. *Chem Res Appl*, 2007, **19**(9):1056-1058 (in Chinese).
顾立新, 王伟, 蒋定强, 等. (3*aS*, 6*aR*)-1,3-二苄基-六氢-1*H*-噻吩并[3,4-*d*]咪唑-2,4-二酮制备方法的改进[J]. 化学研究与应用, 2007, **19**(9):1056-1058.
- [7] Kikugawa K, Suehiro H, Ichino M. Platelet Aggregation Inhibitors: 6. 2-Thioadenosine Derivatives[J]. *J Med Chem*, 1973, **16**(12):1381-1388.
- [8] Ikehara M. Acc. Purine 8-Cyclonucleosides[J]. *Chem Res*, 1969, **2**(2):47-53.
- [9] Firouzabadi H, Iranpoor N, Abbasi M. Pronounced Catalytic Effect of a Micellar Solution of Sodium Dodecyl Sulfate(SDS) on the Efficient C—S Bond Formation *via* an Odorless Thia-Michael Addition Reaction Through the *in situ* Generation of S-Alkylisothiuronium Salts[J]. *Adv Synth Catal*, 2009, **351**(5):755-766.
- [10] Ding Q P, Huang X G, Wu J. Diaryl Ether and Diaryl Thioether Syntheses on Solid Supports *via* Copper(I)-Mediated Coupling[J]. *J Comb Chem*, 2009, **11**(6):47-71.
- [11] JIN Qinhan. Microwave Chemistry[M]. Beijing: Science Press, 1999:215-221 (in Chinese).
金钦汉. 微波化学[M]. 北京: 科学出版社, 1999:215-221.
- [12] Klingsberg E, Papa D. Thiation with Phosphorus Pentasulfide in Pyridine Solution[J]. *J Am Chem Soc*, 1951, **73**(10):4988-4989.
- [13] LI Jianping, ZHANG Liping, XUE Zaikun, *et al.* Synthesis of Symmetrical Dithiocarbonylhydrazide by Microwave Irradiation under Solvent-free Condition[J]. *Chinese J Synth Chem*, 2011, **9**(2):264-266 (in Chinese).
李建平, 张丽平, 薛载坤, 等. 微波促进对称二氨基硫脲衍生物的无溶剂合成[J]. 合成化学, 2011, **9**(2):264-266.
- [14] XU Jiaxi. Microwave Irradiation and Selectivities in Organic Reactions[J]. *Prog Chem*, 2007, **19**(5):700-712 (in Chinese).
许家喜. 微波与有机化学反应的选择性[J]. 化学进展, 2007, **19**(5):700-712.
- [15] Ozturk T, Ertas E, Mert O. Use of Lawesson's Reagent in Organic Syntheses[J]. *Chem Rev*, 2007, **107**(11):5210-5278.
- [16] Curphey T J. Thionation with the Reagent Combination of Phosphorus Pentasulfide and Hexamethyldisiloxane[J]. *J Org Chem*, 2002, **67**(18):6461-6473.

- [17] TAO Zi. Thioacetamide[J]. *Shanghai Chem Ind*, 1985, **4**:57-59 (in Chinese).
陶子. 硫代乙酰胺[J]. 上海化工, 1985, **4**:57-59.
- [18] Gertrude B Elion, Elizabeth Burgi, George H. Studies on Condensed Pyrimidine Systems: IX. The Synthesis of Some 6-Substituted Purines[J]. *J Am Chem Soc*, 1952, **74**(2):411-414.
- [19] Kaneko K, Katayama H, Wakabayashi T, *et al.* Pyrimidine Derivatives: 1. The Highly Regioselective 4-Thionation of Pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione Derivatives with Lawesson Reagent[J]. *Synthesis*, 1988, **2**:152-154.
- [20] Lapucha A R. A Rapid and Efficient Synthesis of Sulfur Analogues of Pyrimidine Bases[J]. *Synthesis*, 1987, **3**:256-258.

Solvent-free Thionation of Carbonyl Compounds with P₂S₅ Under Microwave Irradiation

YANG Xiuqin^{*}, FU Changliang

(*Henan Vocation College of Chemical Technology, Zhengzhou 450042, China*)

Abstract Seven carbonyl compounds were thionated with phosphorus pentasulfide promoted by microwave irradiation under solvent-free conditions. The thiocarbonyl compounds were synthesized in 76% ~93% yields. The optimized reaction conditions: the molar ratio of substrates and P₂S₅ is 4:1, temperature is 100 °C and time is 15 ~20 min. The structures of products were characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR.

Keywords microwave-irradiation, solvent-free, thiocarbonyl reaction, phosphorus pentasulfide