

# 4,4-二乙硫/苄硫基-3-烯-2-丁酮的合成及其作为无气味硫醇替代试剂的缩硫醛/酮化反应

于海丰<sup>1,2</sup>, 王艳茹<sup>3</sup>, 欧阳艳<sup>1</sup>, 王岩<sup>1</sup>, 刘群<sup>1</sup>

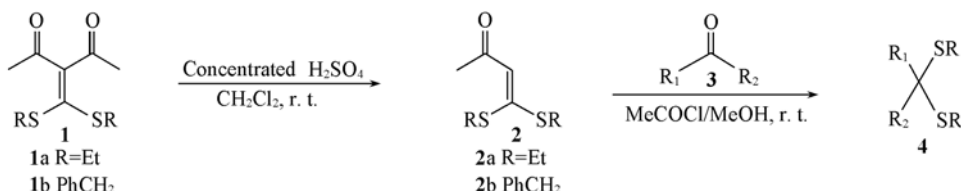
(1. 东北师范大学化学学院, 长春 130024; 2. 鞍山师范学院化学系, 鞍山 114005;  
3. 北华大学公共基础部, 吉林 132013)

**摘要** 经由3-(二乙硫/苄硫基)亚甲基-2,4-戊二酮(1)的酸催化脱乙酰基反应高产率地合成了4,4-二乙硫/苄硫基-3-烯-2-丁酮(2). 化合物2作为无气味的乙硫醇及苄硫醇替代试剂能与各种醛/酮在温和的反应条件下生成相应的缩硫醛/酮.

**关键词**  $\alpha$ -羰基二硫缩烯酮; 4,4-二乙硫/苄硫基-3-烯-2-丁酮; 无气味硫醇替代试剂; 缩硫醛/酮化反应

**中图分类号** O623.8 **文献标识码** A **文章编号** 0251-0790(2006)12-2300-04

硫醇作为一类重要有机合成试剂在生物、医药、农药、香料等领域中具有广泛应用<sup>[1]</sup>. 然而, 分子量较小的硫醇易挥发、易燃, 且具有恶臭气味, 不仅对环境造成污染, 而且危害使用者的健康. 随着世界范围内对环境问题的日益重视, 一些研究者已经开始致力于硫醇试剂的无毒、无气味化改造, 例如 Node 和 Nishide 等<sup>[2,3]</sup>通过增加烷基链长度或在芳环上引入硅烷基等方式合成了无气味的硫醇; Bertini 等<sup>[4]</sup>制备了无气味的树脂化硫醇替代物, 并将其应用到缩硫醛/酮化反应中. 但是, 这些无气味硫醇替代物的制备常常需要多步反应, 并使用较昂贵的试剂或催化剂, 而且又多采用小分子硫醇或其它有毒含硫试剂作原料, 未能从源头上解决问题, 限制了它们的应用. 因此, 进一步开发实用的无气味的硫醇或其替代试剂十分重要. 最近, 我们在对  $\alpha$ -羰基二硫缩烯酮的烷硫基调控作用和  $\alpha$ -位修饰研究的基础上<sup>[5,6]</sup>, 将无气味的  $\alpha$ -羰基二硫缩烯酮类化合物作为硫醇替代试剂, 合成了一系列无气味的 1,2-乙二硫醇和 1,3-丙二硫醇替代试剂, 如 2-(2,4-二氯-1,4-戊二烯-3-亚基)-1,3-二噻烷<sup>[7]</sup>、3-(1,2-亚乙/1,3-亚丙二硫)亚甲基-2,4-戊二酮<sup>[8,9]</sup>、2-(1,3-亚丙二硫)亚甲基-3-羰基丁酸及其酰胺<sup>[10,11]</sup>, 并将其成功地用于缩硫醛/酮化反应和二噻烯的制备. 为了进一步拓展  $\alpha$ -羰基二硫缩烯酮类化合物作为硫醇替代试剂的应用, 我们又开展了无气味的乙硫醇及苄硫醇替代试剂的合成与应用研究. 本文报道无气味的 4,4-二乙硫基-3-烯-2-酮(2)的合成及其作为乙硫醇及苄硫醇替代试剂在缩硫醛/酮化反应中的应用, 反应式如下:



## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

INOVA-500 核磁共振仪; Magna-560 显微红外光谱仪 (KBr 压片); WRS-A 数字熔点仪; PE-2400 自动元素分析仪.

收稿日期: 2005-11-14.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20272008)资助.

联系人简介: 刘群(1955年出生), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事有机合成化学研究. E-mail: liuqun@nenu.edu.cn

所用试剂均为分析纯; 3-(二乙硫/苄硫基)亚甲基-2,4-戊二酮(**1**)按文献[12]方法制备.

### 1.2 4,4-二乙硫/苄硫基-3-烯-2-丁酮(**2**)的制备

以化合物**2a**的合成例. 在100 mL圆底烧瓶中, 加入3-(二乙硫基)亚甲基-2,4-戊二酮(**1**) (4 640 mg, 20 mmol)和50 mL二氯甲烷, 再滴入4.35 mL浓硫酸(80 mmol, 98%). 于室温搅拌15 h后, 用TLC监测化合物**1a**消失. 然后, 用体积分数为10%的碳酸氢钠溶液中和反应液中的硫酸, 用二氯甲烷萃取, 有机相经水洗, 干燥, 减压蒸出溶剂后得3 382 mg白色固体**2a**, 产率为89%. 用同样的方法合成了化合物**2b**, 产率为86%.

### 1.3 4,4-二乙硫/苄硫基-3-烯-2-丁酮(**2**)的缩硫醛/酮化反应

以化合物**2a**与胡椒醛**3a**的反应为例. 分别称取化合物**2a**(380 mg, 2.0 mmol)和胡椒醛**3a**(300 mg, 2.0 mmol)加到50 mL圆底烧瓶中, 加入5 mL甲醇和乙酰氯(0.22 mL, 3 mmol). 于常温搅拌2 h后, 用TLC监测胡椒醛**3a**消失, 将反应液倾入到100 mL水中, 用质量分数为10%的NaHCO<sub>3</sub>溶液调节pH=7. 分别用10 mL乙醚萃取3次, 无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 硅胶柱层析[洗脱液: V(石油醚): V(乙醚) = 75:1], 得470 mg产物**4a**, 产率为89.9%. 实验结果列于表1中.

Table 1 Results of thioacetalization

Entry	Compound	Aldehyde/ketone <b>3</b>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Product	t/h	Yield <sup>a</sup> (%)
1	<b>2a</b>	<b>3a</b>	3,4-O <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	<b>4a</b>	2.0	89.9
2	<b>2b</b>		3,4-O <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	<b>4b</b>	2.0	91.8
3	<b>2a</b>	<b>3b</b>	Ph	H	<b>4c</b>	2.5	90.2
4	<b>2b</b>		Ph	H	<b>4d</b>	2.5	92.5
5	<b>2a</b>	<b>3c</b>	4-ClPh	H	<b>4e</b>	2.0	96.5
6	<b>2b</b>		4-ClPh	H	<b>4f</b>	2.0	93.7
7	<b>2a</b>	<b>3d</b>	2-Furyl	H	<b>4g</b>	2.0	89.2
8	<b>2a</b>	<b>3e</b>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	<b>4h</b>	2.0	90.4
9	<b>2b</b>		<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	<b>4i</b>	2.0	87.3
10	<b>2b</b>	<b>3f</b>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Me	<b>4j</b>	3.5	85.1
11	<b>2a</b>	<b>3g</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	<b>4k</b>	3.0	83.9
12	<b>2b</b>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	<b>4l</b>	3.0	87.8
13	<b>2b</b>	<b>3h</b>	PhCH=CH	H	<b>4m</b>	2.5	87.6
14	<b>2a</b>	<b>3i</b>	Ph	Me	<b>4n</b>	10.0	22.2(72.1) <sup>b</sup>
15	<b>2a</b>	<b>3b+3i<sup>c</sup></b>			<b>4c</b>	2.5	92.3(97.2) <sup>b</sup>

a. The yield obtained after column chromatographic separation; b. the data in parenthesis are the percent recovery; c. *n*(**2a**):*n*(**3b**):*n*(**3i**) = 1:1:1.

缩硫醛/酮**4c**和**4n**<sup>[13]</sup>, **4e**和**4k**<sup>[14]</sup>, **4h**<sup>[15]</sup>, **4g**<sup>[16]</sup>, **4d**和**4f**<sup>[17]</sup>为已知化合物, 其<sup>1</sup>H NMR, IR等分析数据与文献报道的一致.

化合物**2a**为白色固体, m. p: 66~68 °C. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.35(m, 6H), 2.18(s, 3H), 2.93(q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.01(q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.07(s, 1H). <sup>13</sup>C NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ: 12.4, 13.9, 25.4, 28.0, 30.4, 113.6, 161.5, 192.7. IR(KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2 973, 1 636, 1 198. 元素分析实测值(%), C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>OS<sub>2</sub>计算值): C 50.56(50.48); H 7.37(7.41).

化合物**2b**为白色固体, m. p: 112~114 °C. <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.15(s, 3H), 4.14(s, 2H), 4.22(s, 2H), 6.18(s, 1H), 7.25~7.37(m, 10H). <sup>13</sup>C NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 30.3, 36.2, 39.1, 114.9, 127.5, 128.0, 128.5(2C), 128.8(2C), 129.1(2C), 129.4(2C), 133.8, 135.6, 160.5, 193.0. IR(KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3 056, 2 972, 1 637, 1 474, 1 191. 元素分析实测值(%), C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>OS<sub>2</sub>计算值): C 68.61(68.75); H 5.72(5.77).

化合物**4a**为无色液体, <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.19~1.24(t, 6H), 2.47~2.62(m, 4H), 4.85(s, 1H), 5.95(s, 2H), 6.73(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00(s, 1H); IR(KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2 967, 2 925, 1 689, 1 502, 1 442, 1 247; 元素分析实测值(%), C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>计算值): C 56.29(56.22); H 6.26(6.29).

化合物 **4b** 为白色固体, m. p. 65 ~ 67 °C;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.55 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 3.76 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.72 (br, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.14 ~ 7.25 (m, 10H); IR (KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3 027, 2 931, 1 601, 1 494, 1 452, 1 250; 元素分析实测值 (% ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$  计算值): C, 69.33 (69.44); H, 5.33 (5.30).

化合物 **4i** 为无色液体,  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.81 (t, 3H), 1.12 ~ 1.19 (m, 2H), 1.33 ~ 1.39 (m, 2H), 1.72 ~ 1.75 (m, 2H), 3.50 (t, 1H), 3.73 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 3.84 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 7.24 ~ 7.31 (m, 10H); IR (KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2 923, 1 602, 1 503, 1 456, 1 246; 元素分析实测值 (% ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{S}_2$  计算值): C, 72.29 (72.10); H, 7.61 (7.64).

化合物 **4j** 为无色液体,  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 0.88 (t, 3H), 1.18 ~ 1.26 (m, 2H), 1.44 ~ 1.50 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.73 ~ 1.77 (m, 2H), 3.86 ~ 3.90 (m, 4H), 7.24 ~ 7.36 (m, 10H); IR (KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3 027, 2 956, 1 601, 1 494, 1 453, 1 237; 元素分析实测值 (% ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{S}_2$  计算值): C 72.61 (72.67); H 7.95 (7.93).

化合物 **4l** 为无色液体,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.44 ~ 1.47 (m, 2H), 1.61 ~ 1.69 (m, 4H), 1.87 ~ 1.91 (m, 4H), 3.87 (s, 4H), 7.22 ~ 7.38 (m, 10H); IR (KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3 025, 2 898, 1 603, 1 539, 1 445, 1 255; 元素分析实测值 (% ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{S}_2$  计算值): C 73.22 (73.12); H 7.33 (7.36).

化合物 **4m** 为无色液体,  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.74 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 3.86 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 4.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.13 (dd,  $J_1 = 16$  Hz,  $J_2 = 8.5$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.27 ~ 7.36 (m, 15H); IR (KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3 036, 2 899, 1 642, 1 610, 1 499, 1 434, 1 243; 元素分析实测值 (% ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{S}_2$  计算值): C 76.27 (76.20); H 6.07 (6.12).

化合物 **4o** 为无色液体,  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.20 ~ 1.23 (m, 6H), 1.73 (s, 3H), 2.63 ~ 2.65 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 3.68 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 12.8 (2C), 22.7 (2C), 27.0, 45.7, 50.6, 55.7, 168.5; IR (KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2 957, 2 929, 1 742, 1 456, 1 266; 元素分析实测值 (% ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$  计算值): C 48.76 (48.61); H 8.07 (8.16).

化合物 **4p** 为白色固体, m. p. 109 ~ 111 °C,  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 1.22 ~ 1.26 (m, 6H), 2.50 ~ 2.56 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.58 ~ 2.62 (m, 2H), 4.35 ~ 4.41 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.95 (d, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 14.5, 26.5, 26.6, 52.0, 66.6, 66.9, 110.0, 114.5 (2C), 114.8 (2C), 129.1 (2C), 130.8 (2C), 133.4, 158.2, 162.7, 197.0; IR (KBr, neat),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2 928, 1 672, 1 599, 1 508, 1 459, 1 421, 1 246; 元素分析实测值 (% ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}_2$  计算值): C 64.31 (64.58); H, 6.80 (6.71).

## 2 结果与讨论

比较了 4,4-二乙硫/苄硫基-3-烯-2-丁酮 (**2**) 和它的前体 3-(二乙硫/苄硫基)亚甲基-2, 4-戊二酮 (**1**) 在缩硫醛/酮化反应中的活性. 结果表明, 在相同条件下, 化合物 **2** 的活性明显高于其前体 **1**. 化合物 **2** 容易通过化合物 **1** 的酸催化脱乙酰基化反应制备, 不仅反应条件温和, 操作简单, 而且产率高. 化合物 **2** 为无气味、稳定的白色固体, 便于储存. 因此, 二硫缩烯酮 **2a** 和 **2b** 可分别作为有效的乙硫醇及苄硫醇替代试剂.

在化合物 **2** 作为乙硫醇和苄硫醇替代试剂的缩硫醛/酮化反应中, 脂肪醛、芳醛、脂肪酮的缩硫醛/酮化产物的产率高, 反应快 (表 1 中 Entry 1 ~ 12). 肉桂醛与 **2b** 反应时, 没有硫杂迈克尔加成产物生成, 仅得到缩硫醛化产物 **4m** (表 1 中 Entry 13). 对于反应活性较差的芳酮, 由于在反应中化合物 **2** 产生的乙酰乙酸甲酯的酮羰基也能发生缩硫酮化反应, 所以芳酮的缩硫酮化产物的产率较低. 如化合物 **2a** 与苯乙酮反应, 只生成 22.2% 的化合物 **4n**, 72.1% 的苯乙酮被回收, 同时还得到 45.3% 的乙酰乙酸甲酯的缩硫酮化产物 **4o** (表 1, Entry 14). 另外, 在反应过程中没有闻到硫醇的恶臭气味.

在缩硫醛/酮化反应中, 通过两组实验研究了醛和酮官能团间的选择性保护. (1) 把苯甲醛 **3b**、苯乙酮 **3i** 和 **2a** 按等摩尔比混合, 在上述条件下, 仅得到醛羰基被保护的产物 **4c**, 而苯乙酮则以近于定量产率回收(表 1, Entry 15). (2) 将含有醛、酮羰基的化合物 **3j** 与 **2a** 按摩尔比 1:1 进行反应, 仅得到醛羰基被保护产物 **4p**, 产率为 87.4%. 表明化合物 **2** 作为乙硫醇和苄硫醇替代试剂的缩硫醛/酮化反应对不同种类的羰基均表现出较好的化学选择性. 反应式如下:



总之, 无味的 4,4-二乙硫/苄硫基-3-烯-2-丁酮(**2**)能替代乙硫醇、苄硫醇进行缩硫醛/酮化反应.

### 参 考 文 献

- [1] Barrett G. C. . Comprehensive Organic Chemistry; Organic Sulphur Compounds, Vol. 3[M], Pergamon: Oxford, 1979: 3
- [2] Node M. , Kumar K. , Nishide K. *et al.* . Tetrahedron Lett. [J], 2001, **42**: 9207—9210
- [3] Nishide K. , Miyamoto T. , Kumar K. *et al.* . Tetrahedron Lett. [J], 2002, **43**: 8569—8573
- [4] Bertini V. , Pocci M. , Lucchesini F. *et al.* . Synlett. [J], 2003, **6**: 864—866
- [5] AI Lin(艾琳), LIU Qun(刘群), LI Xiao-Fang(李晓芳) *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2003, **24**(7): 1222—1224
- [6] YU Hai-Feng(于海丰), XIAO You-Ping(肖幼萍), LIU Qun(刘群) *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2004, **25**(4): 673—675
- [7] Liu Q. , Che G. B. , Yu H. F. *et al.* . J. Org. Chem. [J], 2003, **68**: 9148—9150
- [8] Yu H. F. , Liu Q. , Yin Y. B. *et al.* . Synlett. [J], 2004, **6**: 999—1002
- [9] Dong D. W. , Ouyang Y. , Yu H. F. *et al.* . J. Org. Chem. [J], 2005, **70**: 4535—4537
- [10] Dong D. W. , Sun R. , Yu H. F. *et al.* . Tetrahedron Lett. [J], 2005, **46**: 7331—7335
- [11] Liu J. , Liu Q. , Yu H. F. *et al.* . Synthe. Commun. [J], 2004, **34**(24): 4545—4556
- [12] Choi E. B. , Youn I. K. , Pak C. S. . Synthesis[J], 1988, **10**: 792—794
- [13] Kumar V. Dev S. . Tetrahedron Lett. [J], 1983, **24**: 1289—1292
- [14] Tani H. , Masumoto K. , Inamasu T. . Tetrahedron Lett. [J], 1991, **32**: 2039—2042
- [15] Kamal A. , Chouhan G. . Tetrahedron Lett. [J], 2002, **43**: 1347—1350
- [16] Kamal A. , Chouhan G. . Tetrahedron Lett. [J], 2003, **44**: 3337—3340
- [17] Ku B. , Oh D. Y. . Synth. Commun. [J], 1989, **10**: 433—438

## Synthesis of 4,4-Diethylthio/benzylthio-but-3-en-2-one and Application as Odorless Thiol Equivalents in Thioacetalization

YU Hai-Feng<sup>1,2</sup>, WANG Yan-Ru<sup>3</sup>, OUYANG Yan<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, LIU Qun<sup>1\*</sup>

(1. Faculty of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024, China;

2. Department of Chemistry, Anshan Teachers College, Anshan 114005, China;

3. Public Foundation Department of Beihua University, Jilin 132013, China)

**Abstract** 4,4-Diethylthio/benzylthio-but-3-en-2-ones **2** were prepared in excellent yields by the acid-catalyzed deacetylation of 3-(diethylthio/benzylthio)methylene-pentane-2,4-diones(**1**). With ketene diethylthio/benzylthioacetals(**2**) as the odorless thiol equivalents, in the presence of acetyl chloride, a series of diethylthio-/dibenzylthioacetals were prepared *via* the reaction of compound **2** with aldehydes/ketones in methanol under mild conditions.

**Keywords**  $\alpha$ -Oxo ketene-S,S-acetals; 4,4-Bis(ethylthio/benzylthio)but-3-en-2-ones; Odorless thiol equivalents; Thioacetalization

(Ed.: H, J, Z)