

## N-甲基取代硫代酰胺的改良合成法

尤启冬 孙飘扬<sup>1</sup> 韩冬梅<sup>2</sup>

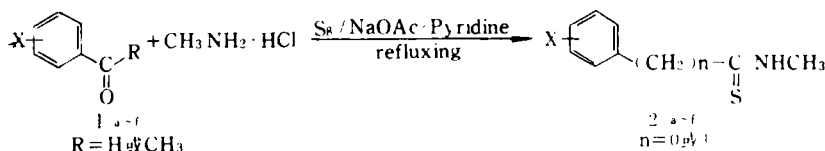
(药物化学教研室; <sup>1</sup>连云港制药厂 连云港 222002)

**关键词** N-甲基取代硫代酰胺; Willgerodt-Kindler 反应

硫代酰胺是一类重要的有机合成中间体,可以转变为许多化合物<sup>[1]</sup>。此外不少硫代酰胺还具有抗菌作用<sup>[2]</sup>。文献报道硫代酰胺合成方法有多种<sup>[3-6]</sup>,其中 Willgerodt-Kindler 反应操作较为简便。

经典的 Willgerodt-Kindler 反应是将芳香醛或酮与硫及胺经加热后重排生成硫代酰胺。当用高沸点胺时,该反应可在常压条件下进

行,收率也较高;而用低沸点胺(如甲胺等)或氨,反应则需在加压、高温下进行,且收率也较低,往往采用其它方法制备。为此,我们对 Willgerodt-Kindler 反应进行改进,用甲胺盐酸盐代替低沸点的甲胺,使反应在常压下进行,制备一系列的 N-甲基硫代酰胺,结果列于表 1 中。



Tab 1. Preparation of Methyl thioamides

Material (1)	Product (2)	m. p. (°C)	
		measured (Lit)	Yield (%) isolated (Lit <sup>2</sup> )
a R=H, X=H	n=0, X=H	78-80(79 <sup>2</sup> )	61(60)
b R=H, X=4-CH <sub>3</sub> -	n=0, X=4-CH <sub>3</sub> -	50-52(48 <sup>2</sup> )	75(67)
c R=H, X=4-Cl-	n=0, X=4-Cl-	99-101(97 <sup>2</sup> )	75(84)
d R=H, X=4-Me <sub>2</sub> N	n=0, X=4-Me <sub>2</sub> N	188-189(187 <sup>2</sup> )	80(70)
e R=H, X=4-MeO-	n=0, X=4-MeO-	114-115(112 <sup>2</sup> )	74(59)
f R=CH <sub>3</sub> -, X=H	n=1, X=H	65-67(62.5-63 <sup>8</sup> )	25

将芳香醛或酮、甲胺盐酸盐和醋酸钠在吡啶中回流反应,即可由芳香醛或酮制得相应的硫代酰胺。反应中由于使用甲胺盐酸盐代替甲胺,克服了需加压反应的缺点。而醋酸钠的加入,可能是使强酸的铵盐转变为弱酸的铵盐,后者在受热后易分解生成游离的甲胺而参与反应。

在我们改进的方法中,N-甲基硫代酰胺

的收率比文献报道的经 Willgerodt-Kindler 反应制得硫代酰胺收率高<sup>[2]</sup>,也比我们前文<sup>[9]</sup>报道的 N-无取代的硫代酰胺收率高。

在反应过程中,当用 DMF 作为反应溶剂时,结果只得到 N,N-二甲基硫代酰胺,未得到 N-甲基硫代酰胺<sup>[7]</sup>。改用 N,N-二甲基乙酰胺或吡啶作为溶剂,才得到所需产物,其中以吡啶的效果最佳。引起生成 N,N-二甲基硫

代酰胺的主要原因可能是 DMF 在反应条件下易分解生成活性较强的二甲胺所致。

### 实验部分

熔点未经校正。<sup>1</sup>HNMR 用 Varian FT-80A 仪测定(内标 TMS), MS 用 Varian-Mat 212 仪测定。

#### 制备通法

将芳香醛或酮(0.1 mol), 甲胺盐酸盐(0.13 mol), 无水醋酸钠(0.15 mol), 硫(0.15 mol)及吡啶 40 ml 置于 100 ml 圆底烧瓶中, 搅拌, 缓缓加热至回流(约 30~45 min)。保持回流反应至 TLC 检测无原料为止。放冷, 将反应液倾入水 300 ml 中, 静置过夜, 用甲苯 30 ml×4 提取。合并甲苯提取液, 减压除去甲苯。剩余物用适量 95%乙醇煮沸, 滤去不溶物, 溶液置冰箱中析晶, 得产品, 可用甲苯或乙醇重结晶。

#### *N*-甲基取代苯甲酰胺(2a)的制备

苯甲醛 10.3 ml(0.1 mol), 甲胺盐酸盐 8.7 g(0.13 mol), 无水醋酸钠 12.3 g(0.15 mol), 硫 4.8 g(0.15 mol), 吡啶 40 ml 按通法加热反应约 23 h, 并进行后处理, 得产物 9.1 g, 收率 61%。m. p. 78~80°C(甲苯)(文献值<sup>[2]</sup>; m. p. 79°C), <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δppm: 8.0(宽 S, 1H, 加 D<sub>2</sub>O 消失, -NH-), 7.7(m, 2H, ph-H), 7.4(m, 2H, ph-H), 3.2(d, 3H, 加 D<sub>2</sub>O 后成

单峰, N-CH<sub>3</sub>)。MS *m/z*(%): 151(M<sup>+</sup>, 100), 150(M<sup>+</sup>-1, 70), 121(phCS<sup>+</sup>, 60), 77(ph<sup>+</sup>, 30), 74([SCN-HCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 10)。

### 参考文献

- 1 Hurd RN and DelaMater G. The preparation and chemical properties of thioamides. *Chem Rev*, 1961; **61**:45
- 2 Moreau RC, Loiseau P, Bernard J, et al. *N*-Alkyl thiobenzamids: Etude chimique et microbiologique, *Eur J Med Chem*, 1979; **14**:317
- 3 Todd AR, Bergel F and Jacob A. Aneurin part III, methylchloro-hydroxypropyl ketone and its application to thiazole synthesis. *J Chem Soc*, 1936:1555
- 4 Scheibye S, Pedersen BS and Lawesson SO. Studies on organoposphorus compounds XXI: The dimer of *p*-methoxyphenylthiophosphine sulfide as thiation reagent - A new rout to thiocarboxamides. *Bull Soc Chim Belg*, 1978; **87**: 229
- 5 a) Asinger F, Schafer W, Halcour K, et al. Zum Verlaufe der Willgerodt-Kindler-reaktion bei aryl-alkylketonen. *Angew Chem*, 1963; **75**:1050  
b) Carmack M and Spielman MA. The willgerodt reaction. *Org React*, 1946; **3**:83
- 6 Kindler K, Mechanism of chemical reactions I, reduction of amides and oxidation of amines, *Ann*, 1923; **431**:187
- 7 Amupitan JO. An extension of the Willgerodt-Kindler reaction, *Synthesis*, 1983:730
- 8 Beilstein's "Handbuch der organischen chemie". 1949; **9 N**: 1696
- 9 Yor QD, Zhou HY, Wang QZ, et al. Preparation of *N*-Unsubstituted thioamides by modified Willgerodt-Kindler reaction. *Org Prep & Proc Int*, 1991; **23**:435

## A Modified Method for Preparing *N*-Methylsubstituted Thioamides

You Qidong, Sun Piaoyang<sup>1</sup>, Han Dongmei

Department of Medicinal Chemistry; <sup>1</sup>Lianyungang Pharmaceutical Factory, Lianyungang; 222002

*N*-Methyl thioamides were obtained by refluxing phenylaldehydes or acetophenone, methylamine hydrochloride, anhydrous sodium acetate, sulfur and pyridine in normal apparatus.

**Key words** *N*-methyl thioamides; Willgerodt-Kindler reaction