

Реагенты для синтеза и расщепления 1,3-дитиоланов

А.К.Банерджи, М.С.Лайа

Химический центр Венесуэльского института научных исследований
1020-A Каракас, а/я 21827, Венесуэла, факс +58(2)504-1350

Обобщены данные о методах защиты карбонильной группы превращением ее в 1,3-дитиолановую и о расщеплении последней под действием различных реагентов. Получение 1,3-дитиоланов из карбонильных соединений с последующим снятием защиты может быть использовано в синтезах разнообразных органических веществ. Библиография — 54 ссылки.

Оглавление

I. Введение	1032
II. Реагенты для синтеза 1,3-дитиоланов на основе 1,2-этандитиола	1032
III. Реагенты для расщепления дитиоланов	1037
IV. Заключение	1040

I. Введение

При синтезе многих органических веществ, в том числе природных соединений, часто возникает необходимость в использовании защитных групп. Так, если требуется, чтобы химическая реакция протекала селективно по одному из нескольких реакционных центров полифункционального соединения, другие центры должны быть временно блокированы. Хорошая защитная группа должна селективно и практически количественно удаляться под действием легко-доступных реагентов, которые не взаимодействуют с функциональными группами, подлежащими регенерации. К настоящему времени разработаны различные защитные группы, и исследования в этом направлении продолжаются. Анализ литературных данных показал, что во многих случаях введение и снятие защиты представляет собой сложный многостадийный процесс.

В ходе синтеза какого-либо карбонилсодержащего продукта бывает необходимо предотвратить взаимодействие карбонильной группы с восстановителями кислотной и основной природы, каталитическими восстановителями и гидридами, некоторыми окислителями, сильными или умеренно сильными нуклеофилами, металлоорганическими соединениями и др. В реакциях полифункциональных органических соединений очень удобна защита карбонильной группы посредством превращения ее в 1,3-дитиолановую, поскольку серосодержащие функциональные группы инертны по отношению к большому числу реагентов. Разработан целый ряд реагентов для синтеза 1,3-дитиоланов, стабильных наименее часто встречающихся условиях эксперимента.^{1,2} В общем случае 1,3-дитиоланы получают конден-

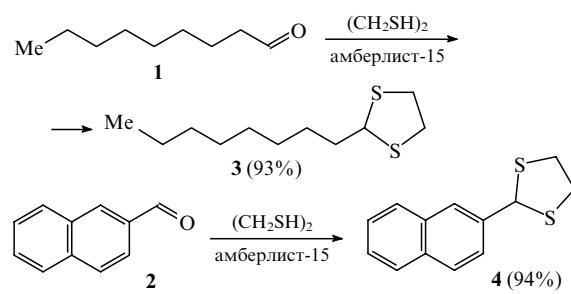
сацией карбонильных соединений с 1,2-дитиолами, катализируемой протонными кислотами или кислотами Льюиса.^{3,4}

В настоящем обзоре обобщены данные о разработанных за последние 10 лет реагентах для синтеза 1,3-дитиоланов и их расщепления. Механизмы образования и расщепления 1,3-дитиоланов нами не обсуждаются.

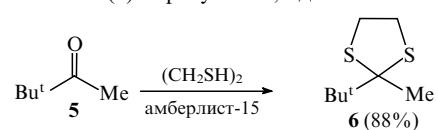
II. Реагенты для синтеза 1,3-дитиоланов на основе 1,2-этандитиола

1. Катализ амберлистом-15

Амберлист-15 эффективно катализирует образование 1,3-дитиоланов из некоторых альдегидов, например **1** и **2**, под действием 1,2-этандитиола (CH_2SH)₂.⁵



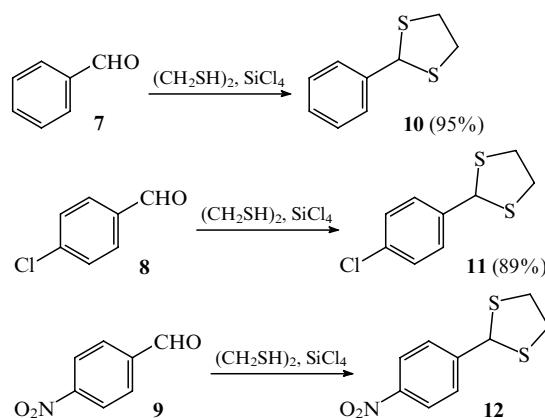
Реакция протекает при комнатной температуре и дает производные **3** и **4** с высокими выходами. Если в реакционной смеси помимо альдегидов присутствуют соответствующие кетоны, то последние в этих условиях не взаимодействуют с $(\text{CH}_2\text{SH})_2$. Тем не менее этот метод можно использовать и для защиты кетонов, даже пространственно затрудненных, если реакцию проводить при кипячении. В этих условиях из пинаколина (**5**) образуется 1,3-дитиолан **6**.



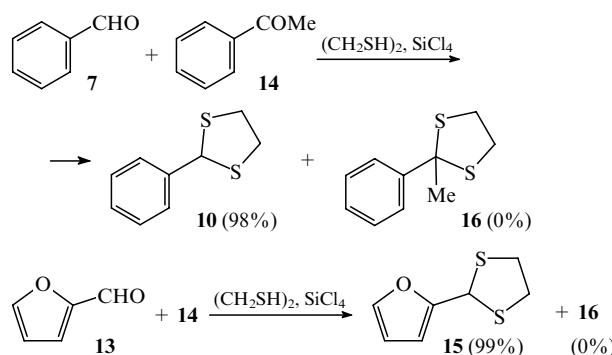
Процедура обработки в данном случае намного проще, чем при использовании других реагентов, в частности тионилхлорида и пропитанного силикагеля⁶ в качестве катализатора, или при синтезе 1,3-дитиоланов из 2,2-диметил-2-сила-1,3-дитиана в присутствии эфирата трифтогида бора.⁷ Важной особенностью указанной системы является то, что реакция с кетонами протекает медленно; это позволяет использовать ее для разделения альдегидов и кетонов.

2. Каталит тетрахлорсиланом

Известно,⁸ что тетрахлорсилан (кислота Льюиса) является мягким и эффективным катализатором синтеза 1,3-дитиоланов. Он катализирует образование дитиоланов из ароматических альдегидов, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители. Так, взаимодействие альдегидов **7**–**9** с $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ в присутствии SiCl_4 приводит к дитиоланам **10**–**12** соответственно.



Реакция ароматических альдегидов (например, **7** и **13**) с $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ в присутствии ацетофенона (**14**) при катализе SiCl_4 протекает абсолютно хемоселективно и приводит к 1,3-дитиоланам **10** и **15** соответственно. Метилзамещенный дитиолан **16** в этой реакции не образуется. Хорошая селективность наблюдается и в случае алифатических альдегидов.

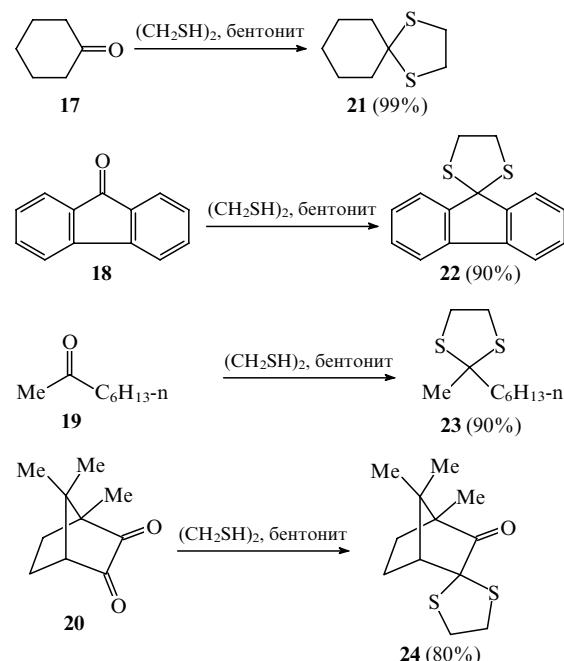


Как предполагают авторы работы⁸, основными факторами, определяющими хемоселективность при образовании 1,3-дитиоланов, являются объем и разветвленность карбонильного соединения.

3. Каталит бентонитом

Прекрасный метод синтеза 1,3-дитиоланов предложен в работе⁹. Он заключается в конденсации кетонов с $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ в присутствии бентонита, который используют также для раскрытия циклов в оксиранах¹⁰ и трансформации оксимов в кетоны.^{11, 12} Из кетонов **17**–**20** с высоким выходом получены

дитиоланы **21**–**24** соответственно в безводном толуоле в присутствии бентонита в качестве катализатора.



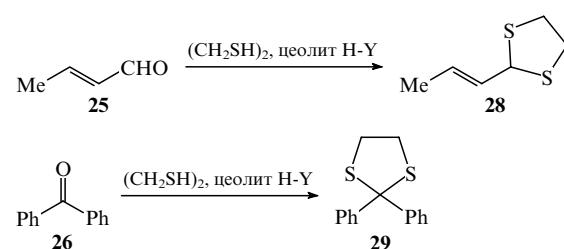
Методика синтеза очень проста, а бентонит достаточно дешев. Следует отметить, что требуемое в этом случае количество катализатора в 7 раз меньше, чем количество монтмориллонита KSF в аналогичной реакции, а неочищенная реакционная смесь при ТСХ дает только одно пятно.

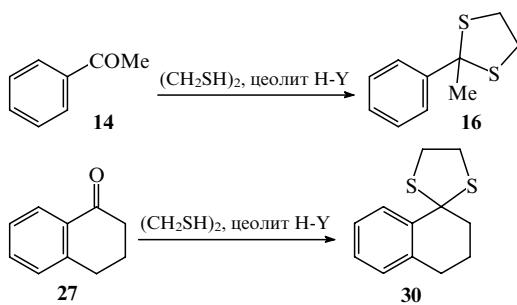
4. Каталит безводным LaCl_3

Безводный LaCl_3 оказался удобным и эффективным катализатором¹³ превращения карбонильных соединений **7**, **9**, **13**, **17** под действием $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ в дитиоланы **10**, **12**, **15**, **21** соответственно. Реакция протекает гладко, выходы продуктов очень высокие. Благодаря мягким условиям и простоте проведения реакции, этот метод подходит для многостадийных синтезов органических веществ сложного состава. Попытки получить 1,3-дитиоланы из некоторых карбонильных соединений с использованием гидратированных форм хлоридов редкоземельных металлов оказались неэффективными. По-видимому, безводная соль гораздо сильнее, чем гидраты, поглощает воду, что способствует замещению в промежуточном полутиоацетале с элиминированием молекулы воды и координации иона лантана по атому кислорода карбонильной группы. В результате повышается электрофильность атома углерода.

5. Каталит цеолитом H-Y

Реакция кротонового альдегида (**25**), а также ароматических и стерически затрудненных кетонов **26**, **14** и **27** с $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ в присутствии цеолита H-Y ($\text{Si} : \text{Al} = 2.43$) приводит к 1,3-дитиоланам **28**, **29**, **16**, **30** соответственно.¹⁴

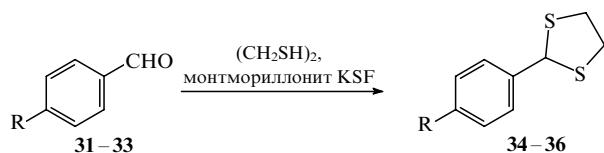




Использование цеолита H-ZSM-5 (Si : Al = 45) и H-морденита не дало хороших результатов. Преимуществами цеолита H-Y являются простота отделения и стабильный высокий выход продукта, а также возможность регенерации катализатора.

6. Катализ монтмориллонитом KSF

Монтмориллонит KSF был использован¹⁵ для превращения некоторых альдегидов, например, 7, 9, 31–33, в 1,3-дитиоланы 10, 12, 34–36 соответственно при комнатной температуре в отсутствие растворителей.

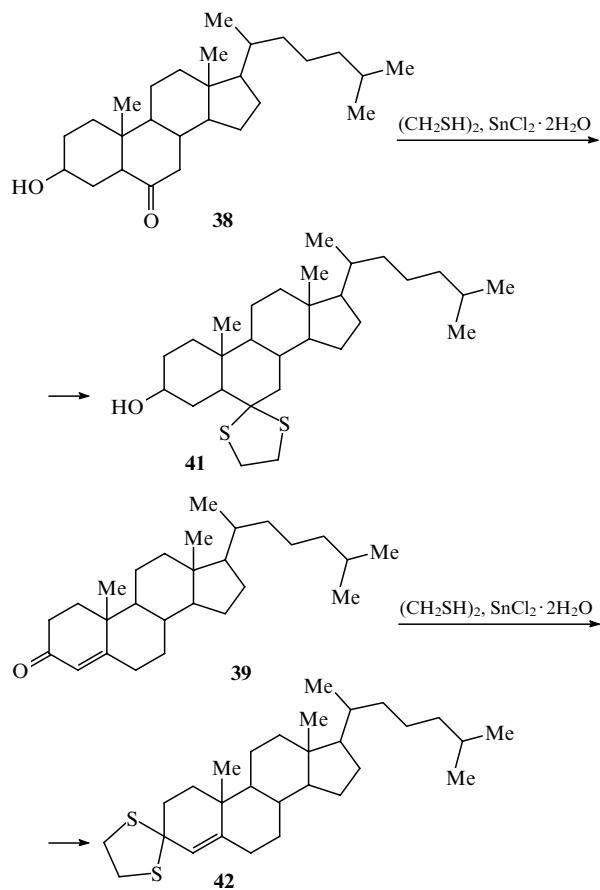
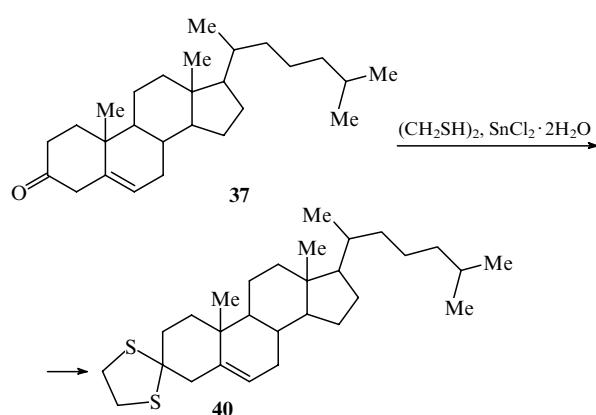


R = C(O)Me (31, 34), OMe (32, 35), NMe₂ (33, 36).

Глина KSF ведет себя в этой реакции как твердая кислота Бренстеда. Методика синтеза проста, монтмориллонит KSF — недорогой катализатор, он селективен и не обладает коррозионной активностью. Реакции ароматических и алифатических альдегидов с (CH₂SH)₂ в присутствии глины KSF хемоселективны: только ароматические альдегиды превращаются в дитиоланы. Реакция с ароматическими кетонами (например, 14 и 18) протекает быстрее, чем с алифатическими.

7. Катализ $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Простой и эффективный метод превращения стероидных кетонов 37–39 в 1,3-дитиоланы 40–42 соответственно — это обработка их 1,2-этандитиолом в присутствии мягкой кислоты Льюиса, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, в ТГФ.¹⁶



Реакцию можно проводить в нейтральной среде. Этот метод пригоден для различных алифатических, ароматических и стерически затрудненных стероидных кетонов. В условиях эксперимента двойная связь в положении 4,5 α,β -ненасыщенного кетона 39 не затрагивается. Такой способ получения дитиоланов может оказаться полезным и в более общих случаях. В качестве катализатора можно использовать также безводный SnCl_2 .

8. Катализ бис(триметилсилил)сульфатом, адсорбированным на силикагеле

Бис(триметилсилил)сульфат, адсорбированный на силикагеле, — мягкий и эффективный катализатор превращения некоторых карбонильных соединений (7, 9, 14, 17, 18) в дитиоланы (10, 12, 16, 21, 22 соответственно) под действием (CH₂SH)₂ при комнатной температуре в безводном хлористом метилене.¹⁷ Условия реакции и синтетическая процедура просты и удобны.

Доказательством высокой активности этого катализатора является то, что в его присутствии малореакционно-способные кетоны, например бензофенон (26), ацетофенон (14) и 9-флуоренон (18), гладко превращаются в дитиоланы 29, 16 и 22 соответственно. Описано получение этих соединений с использованием другого катализатора. Показано, что в отсутствие диоксида кремния проведение реакции требует жестких условий, таких как кипячение в бензole с азеотропным удалением воды. Этот реагент, несомненно, найдет более широкое применение в органическом синтезе.

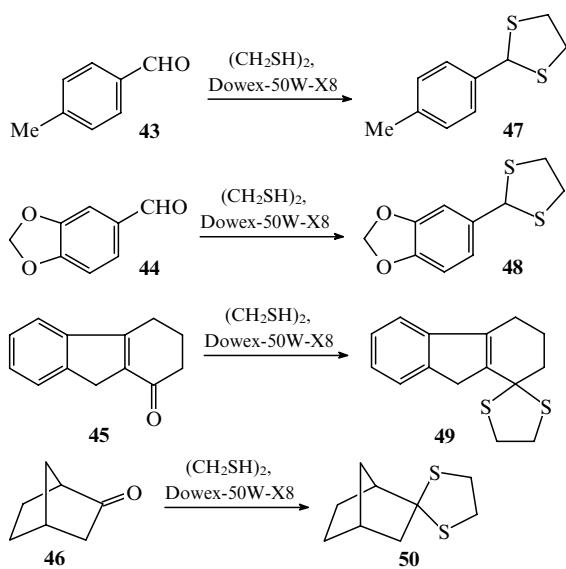
9. Катализ MgI_2 в диэтиловом эфире

Для превращения ряда карбонильных соединений, например 7, 18, 38 и 39, в дитиоланы 10, 22, 41 и 42 соответственно под действием (CH₂SH)₂ эффективен иодид магния в диэтиловом эфире.¹⁸ Реакция протекает при комнатной температуре,

выходы дитиоланов очень высокие. Реакция хемоселективна: из ароматических кетонов, например из бензофенона (26) и ацетофенона (14), дитиоланы не образуются даже при продолжительном выдерживании в присутствии этого реагента при комнатной температуре.

10. Катализ Dowex-50W-X8

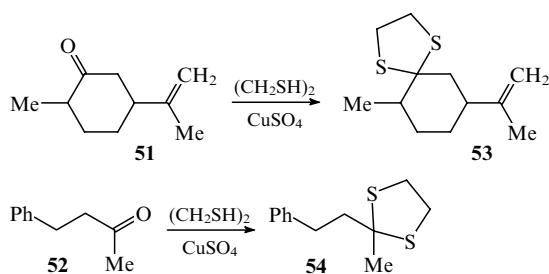
Индийские химики¹⁹ предложили использовать катионообменную смолу Dowex-50W-X8 для превращения кетонов 43–46 в дитиоланы 47–50 соответственно с высокими выходами в мягких условиях.



Вероятно, смола Dowex-50W-X8, обработанная HCl, действует как кислотный катализатор, увеличивая электрофильность атома углерода карбонильной группы. В присутствии этого катализатора стерически затрудненные ароматические кетоны 14 и 26 гладко превращаются в дитиоланы 16 и 29 соответственно. Указанный метод можно использовать и в случае соединений, в молекулах которых содержатся группы, чувствительные к действию кислот; реакция завершается за короткое время.

11. Катализ CuSO₄

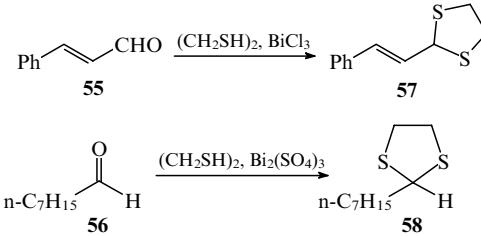
Реакция некоторых карбонильных соединений, например α -тетралона (27), 5 α -холестан-3-она (37), дигидрокарвона (51), 4-фенилбутан-2-она (52), ацетофенона (14) и бензофенона (26), с 1,2-этандитиолом в присутствии безводного сульфата меди — мягкого и недорогого катализатора — в сухом ТГФ приводит к тиоланам 30, 40, 53, 54, 16 и 29 соответственно.²⁰



При использовании CuSO₄·5H₂O выход дитиоланов крайне низок. Преимуществом этого метода является то, что он может применяться для различных алифатических, ароматических и стероидных кетонов.

12. Катализ галогенидами и сульфатом висмута

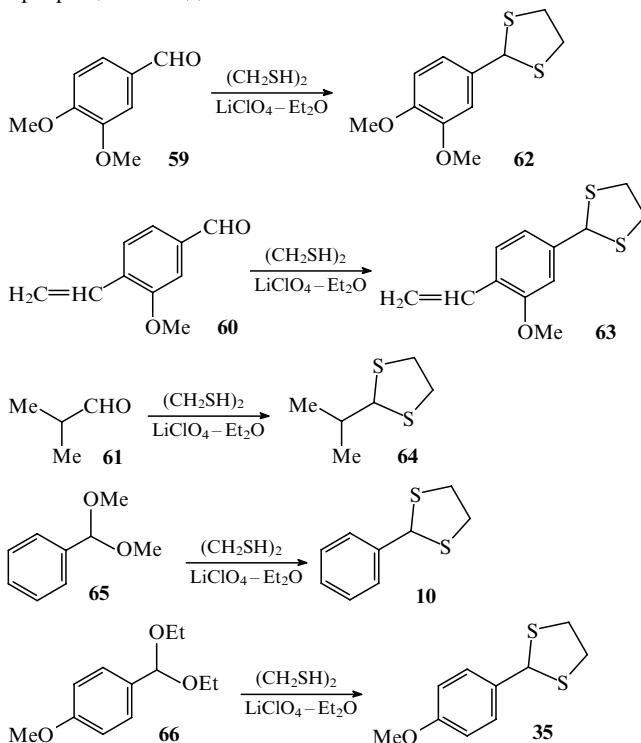
Галогениды висмута BiX₃ (X = Cl, Br, I) и сульфат висмута Bi₂(SO₄)₃ в ацетоне являются сильными катализаторами²¹ превращения карбонильных соединений, например 8, 14, 55, 56, под действием (CH₂SH)₂ при комнатной температуре в дитиоланы 11, 16, 57 и 58 соответственно.



Эти соли висмута обладают следующими преимуществами по сравнению с различными кислотами Льюиса и Бренстеда: 1) требуется их минимальное количество; 2) они проявляют каталитическое действие в мягких условиях; 3) процедура синтеза проста; 4) достигаются высокие выходы продуктов; 5) реакция хемоселективна; 6) катализатор дешев и нетоксичен; 7) возможно распознавание типа карбонильной функциональной группы. Высокая активность данного катализатора сохраняется и в присутствии небольшого количества воды. Такой чувствительный к действию кислот субстрат, как фурфурол (13), легко превращается в дитиолан без самоконденсации и разрыва цикла.

13. Катализ перхлоратом лития в диэтиловом эфире

Перхлорат лития в диэтиловом эфире катализирует²² реакцию альдегидов 59–61 с (CH₂SH)₂, приводящую к дитиоланам 62–64 соответственно. Аналогично ацетали 65 и 66 превращаются в дитиоланы 10 и 35.

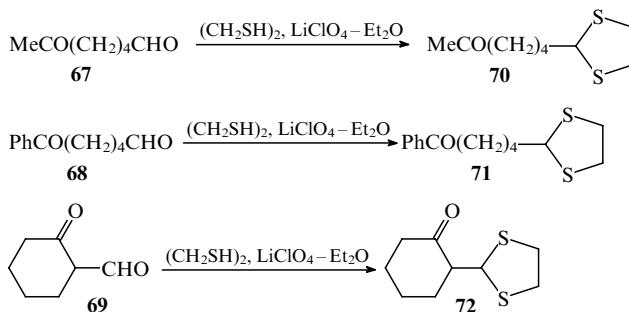


Эти реакции протекают при комнатной температуре, и 1,3-дитиоланы получаются с высокими выходами.[†] Оказа-

[†] Следует отметить, что диметилацеталь 65 в реакции с 1,2-этандитиолом в присутствии TeCl₄ в хлористом метилене дает дитиолан 10 с выходом 99%.²³

лось, что кетоны и их ацетали реагируют намного медленнее, чем альдегиды и их ацетали.

Другим преимуществом указанной системы является ее способность к хемоселективной тиоацетализации оксоальдегидов **31**, **67–69** при образовании дитиоланов **34**, **70–72** соответственно.



В этом случае происходит селективная защита альдегидной карбонильной группы, а кетогруппа не затрагивается. При использовании таких кислот Льюиса, как BF_3 и AlCl_3 , подобная селективность отсутствует.

14. Каталит нитратом церия-аммония

Описано²⁴ превращение некоторых альдегидов, например **7**, **25**, **59**, **61**, под действием $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ в дитиоланы **10**, **28**, **62** и **64** соответственно при катализе $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$. Эти дитиоланы получены с высокими выходами при комнатной температуре, причем в присутствии кетонов реагируют только альдегиды. Условия реакции и процедура синтеза очень просты и удобны. Метод можно распространить и на кетоны; например, циклогексанон (**17**) образует 1,3-дитиолан **21** при кипячении в хлороформе в течение 10 ч. Следует отметить, что ароматические кетоны, γ -лактоны и ациклические кетоны не вступают в реакцию в указанных условиях, и, таким образом, этот катализатор удобно использовать для хемоселективной тиоацетализации. По эффективности он сравним с описанным выше перхлоратом лития в диэтиловом эфире.²²

15. Каталит хлоридом циркония(IV), адсорбированным на силикагеле

Дитиоланы **10**, **16**, **21**, **22**, **29** и **57** образуются с высокими выходами при взаимодействии карбонильных соединений **7**, **14**, **17**, **18**, **26**, **55** с 1,2-этандитиолом в присутствии ZrCl_4 , адсорбированного на силикагеле.²⁵ Можно отметить следующие преимущества этого метода: 1) простые и удобные условия проведения реакции; 2) гладкое протекание реакции; 3) взаимодействие проходит быстро и указанная система может быть использована для малореакционноспособных кетонов, таких как **14** и **26**. С помощью этого реагента можно провести с прекрасным выходом тиоацетализацию α,β -ненасыщенного альдегида, например циннамальдегида (**55**), но получить с хорошими выходами дитиоланы из α,β -ненасыщенных кетонов не удается.

16. Каталит природной каолинитовой глиной

Недавно было показано,²⁶ что каолинитовая глина эффективно катализирует превращение карбонильных групп в дитиолановые, например, при взаимодействии соединений **7**, **13**, **26** и **55** с $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ с образованием 1,3-дитиоланов **10**, **15**, **29** и **57** соответственно. Отмечено также, что смесь бензальдегида (**7**) с ацетофеноном (**14**) в реакции с 1,2-этандитиолом в присутствии 10% каолинитовой глины дает только дитиолан **10**, а ацетофенон остается непрореагировавшим.

Реакции с участием каолинитовой глины благодаря высокой хемоселективности могут оказаться весьма полезными для селективной защиты альдегидов в присутствии других карбонильных соединений.

17. Каталит LiBr

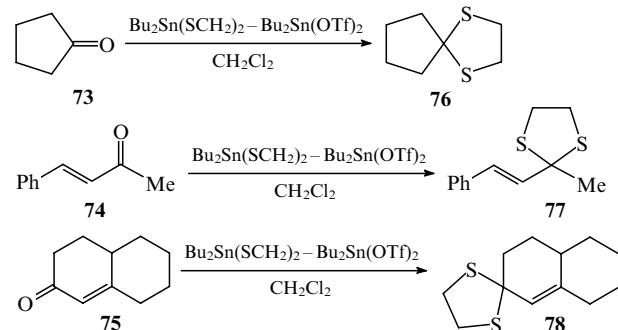
Альдегиды, например **7** и **55**, превращаются в 1,3-дитиоланы **10** и **57** с высокими выходами под действием $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ без растворителя в присутствии катализитических количеств бромида лития.²⁷ В сходных условиях ароматические и алифатические кетоны **14** и **61** не вступают в реакцию даже через несколько часов. Этот способ непригоден для получения дитиоланов в таких растворителях, как ТГФ и хлористый метилен, — в них альдегиды остаются непрореагировавшими. Из-за нейтральности реакционной среды указанный метод очень полезен для субстратов с высокой чувствительностью к кислотам. Строгая селективность и простота позволяют успешно применять этот метод для селективного превращения ароматических и α,β -ненасыщенных альдегидов в 1,3-дитиоланы в очень мягких условиях при наличии других карбонильных групп.

18. Каталит трифторметансульфонатом меди(II), адсорбированным на силикагеле

Большое число альдегидов и кетонов, например **7**, **8**, **14**, **26**, **32**, **43**, было превращено в 1,3-дитиоланы взаимодействием с $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ в отсутствие растворителя и в присутствии катализитических количеств трифторметансульфоната меди(II) $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, адсорбированного на силикагеле.²⁸ Сходные превращения катализируются $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в хлористом метилене. Альдегиды взаимодействуют быстрее, чем кетоны. Обнаружена также некоторая хемоселективность в отношении альдегидов и кетонов: преимущественно реагируют альдегиды. Взаимодействие в большинстве случаев протекает очень гладко. Такой стерически затрудненный и малореакционноспособный кетон, как бензофенон (**26**), в отсутствие растворителя при комнатной температуре инертен по отношению к указанной системе, но реагирует при нагревании до 80°C в толуоле. Превращение некоторых альдегидов и кетонов в 1,3-дитиоланы без растворителя наблюдали также в присутствии катализитических количеств хлорида меди, адсорбированного на силикагеле, но в этом случае реакция протекает медленно и с малым выходом. В будущем методика тиоацетализации карбонильных соединений без растворителя может найти широкое применение в органическом синтезе.

19. Каталит дибутил(этилендитио)станнаном в присутствии $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$

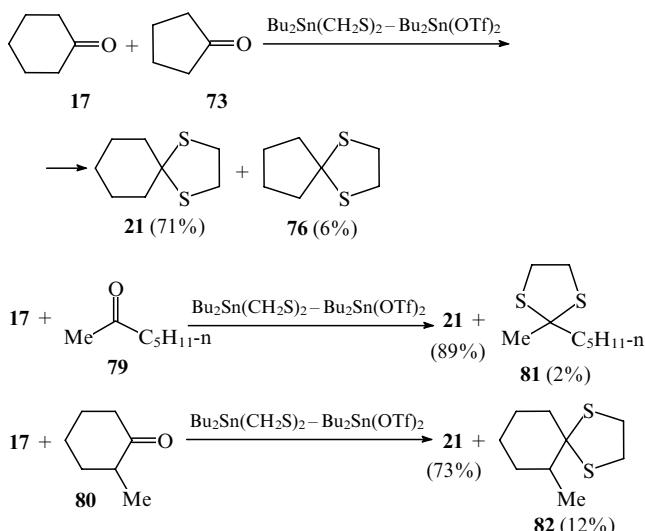
Японские авторы²⁹ сообщили о превращении кетонов **17**, **73–75** в дитиоланы **21**, **76–78** соответственно при обработке их дибутил(этилендитио)станнаном $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{SCH}_2)_2$ в присутствии $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$ в хлористом метилене.



Этот способ синтеза дитиоланов в некоторой степени сравним с предложенной Эвансом³⁰ методикой с использо-

ванием тиосиленов, которую применяли только для карбонильных соединений. Особым преимуществом данного метода является простота синтеза тиостаннана из различных оловоорганических веществ. Кроме того, тиостаннан кислородо- и влагоустойчив и может храниться на воздухе. Методика с использованием тиостаннана и оловоорганического трифлата может быть полезна при получении дитиоланов не только из кетонов, но и из кеталей.

Оловоорганические трифлата можно использовать для разделения кетонов (или их кеталей). Если наряду с циклогексаноном (17) присутствуют циклопентанон (73), гептан-2-он (79) или 2-метилциклогексанон (80), то реагирует преимущественно циклогексанон. Выход дитиолана 21 очень высок по сравнению с выходами соединений 76, 81 и 82.



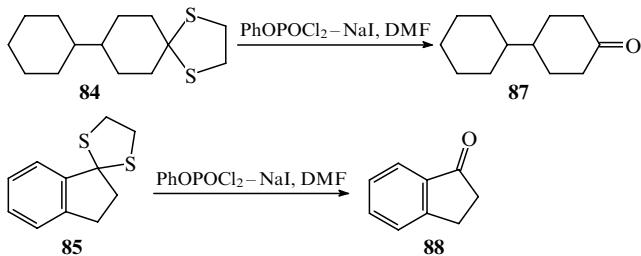
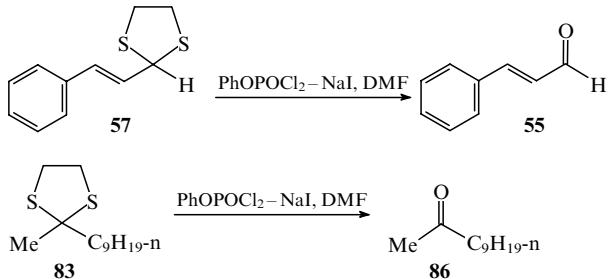
Подобная селективность не достигается обычными методами, например при использовании $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Такая возможность разделения очень важна для химии стероидов.

III. Реагенты для расщепления дитиоланов

Существует большое число способов расщепления дитиоланов с образованием исходных карбонильных соединений.^{1,31} Некоторые из них требуют жестких условий реакции или использования токсичных веществ, например солей ртути; в ряде случаев расщепление дитиоланов в мягких условиях проходит в несколько стадий. В связи с этим возникает необходимость в создании новых методов снятия дитиолановой защиты и реагентов, не затрагивающих другие функциональные группы.

1. Система фенилдихлорфосфат–иодид натрия в ДМФА

Для расщепления дитиоланов, например 57, 83–85, до соответствующих карбонильных соединений 55, 86–88 авторы работы³² использовали фенилдихлорфосфат в комбинации с иодидом натрия в ДМФА.

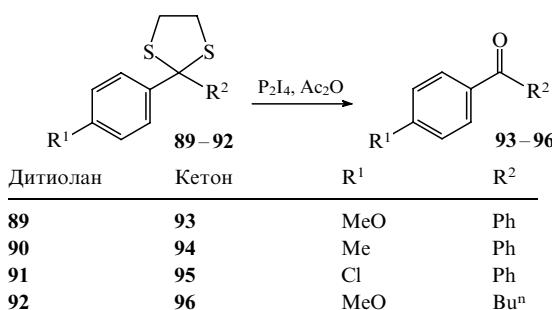


Кетоны образуются с высокими выходами, реакцию можно проводить при комнатной температуре. Если заменить ДМФА на ацетонитрил, дитиоланы возвращаются неизмененными. Кипение приводит к смеси продуктов.

Этот метод³² применим к алифатическим, ароматическим и аллильным дитиоланам. Во всех случаях реакция протекает гладко с образованием единственного требуемого продукта, что подтверждают данные ТХ.

2. Тетраиодид фосфора в уксусном ангидриде

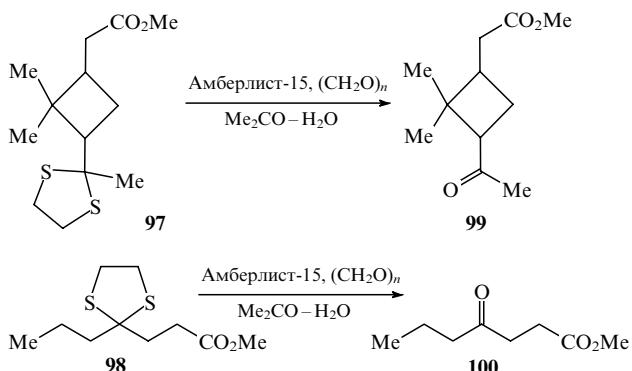
Японские исследователи³³ разработали метод расщепления 1,3-дитиоланов, например 89–92, действием P_2I_4 в уксусном ангидриде, хлороформе или CCl_4 с образованием кетонов 93–96 соответственно с высокими выходами.



При взаимодействии этих 1,3-дитиоланов с P_2I_4 в хлористом метилене имеет место в основном восстановительное десульфирование и частичное снятие защиты. Во всех случаях количество восстановленного продукта намного выше количества образующегося кетона.

3. Амберлист-15–параформ во влажном ацетоне

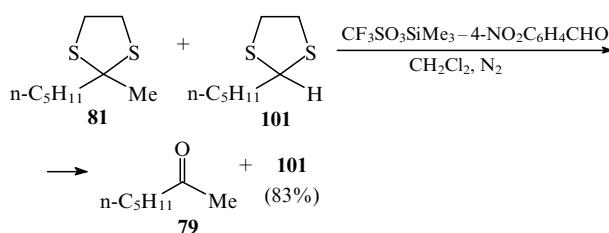
Описан³⁴ гидролиз дитиоланов 10, 22, 35, 97 и 98 до кетонов 7, 18, 32, 99 и 100 соответственно под действием амберлиста-15 и параформа.



Дитиоланы растворяют в водном ацетоне, добавляют параформ и амберлист-15 и нагревают реакционную смесь в течение 15–20 ч при 80°C. Чувствительные к действию кислот простые и сложные эфиры при этом не затрагиваются.

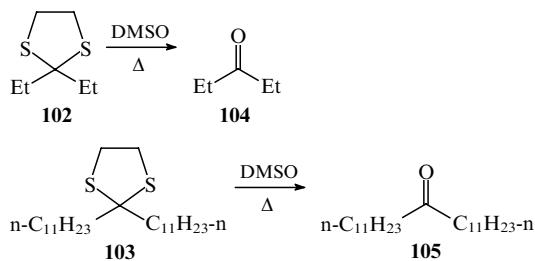
4. Триметилсилил(трифторметансульфонат)–4-нитробензальдегид в CH_2Cl_2

Новый метод расщепления дитиоланов³⁵ состоит в добавлении $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$ к смеси дитиолана и 4-нитробензальдегида в хлористом метилене при комнатной температуре. Таким способом дитиоланы **16**, **30**, **35**, **57** были превращены в кетоны и альдегиды **14**, **27**, **32**, **55** соответственно, причем вместо $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$ можно добавлять $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiBu}'\text{Me}_2$. Из четырех испытанных альдегидов авторы работы³⁵ выбрали 4-нитробензальдегид, так как при его использовании уменьшается продолжительность реакции и увеличивается эффективность переноса серы. Этот метод можно также применять для селективного снятия защиты в дитиоланах, образовавшихся из кетонов, в присутствии дитиоланов, полученных из альдегидов. Так, 1,3-дитиолан **81** гидролизуется до кетона **79** в присутствии соединения **101**. Это первое сообщение о катализической транстиоацетилизации с двойным переносом кислорода и алкантиола, протекающей необратимо и в безводной среде.



5. Диметилсульфоксид, 140–160°C

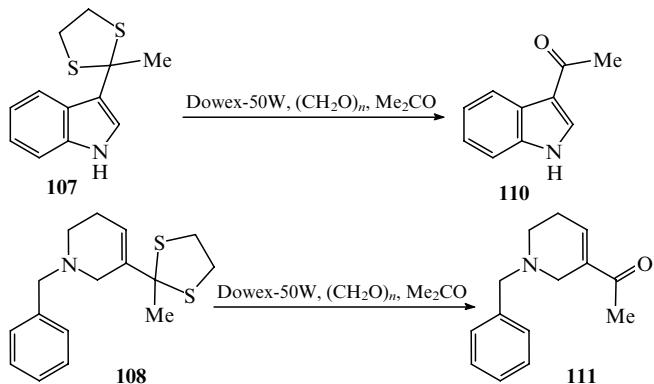
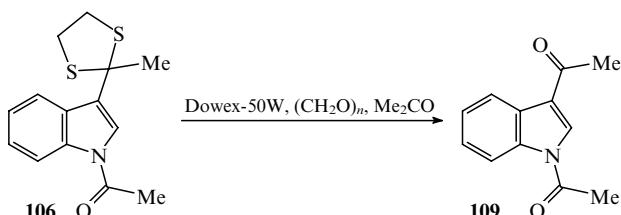
В отсутствие других реагентов ДМСО³⁶ катализирует расщепление некоторых дитиоланов, например **30**, **57**, **102**, **103**, до соответствующих карбонильных соединений **27**, **55**, **104** и **105** с высокими выходами при повышенной температуре.



Известно, что ДМСО способен разлагать дитиоланы в присутствии иода³⁷ или *tert*-бутилхлорида.³⁸

6. Dowex-50W – параформ в ацетоне

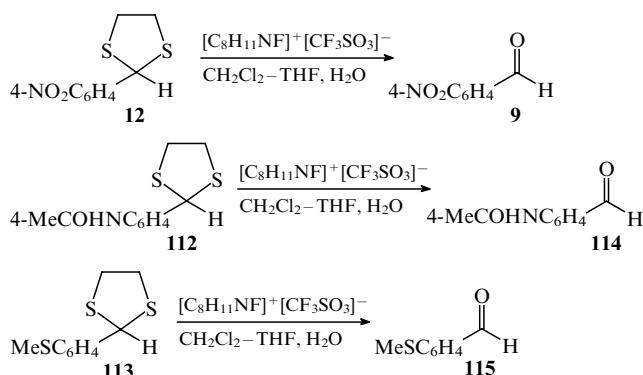
Авторы работы³⁹ использовали кислотный катализатор Dowex-50W и параформ в ацетоне для расщепления дитиоланов азотсодержащих гетероциклических соединений **106**–**108** до кетонов **109**–**111** соответственно.



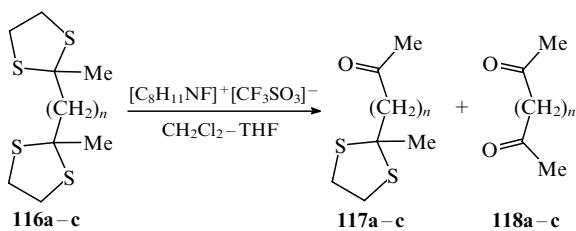
Хотя для разложения подобных дитиоланов в большинстве случаев применяют соли ртути, последние иногда образуют нерастворимые комплексы. Этую трудность удалось преодолеть,⁴⁰ вводя защиту для атома азота перед гидролизом дитиоланов тетрафторборатом триэтилоксония. Принимая во внимание простоту проведения реакции и хороший выход продукта, мы считаем, что описанный выше метод³⁹ превосходит по своей эффективности все ранее известные способы дитиоацетилизации азотсодержащих гетероциклов.

7. Трифлат *N*-фтор-2,4,6- trimетилпиридиния в смеси CH_2Cl_2 –ТГФ (1:1) и H_2O

Для расщепления дитиоланов **12**, **112**, **113** до альдегидов **9**, **114**, **115** соответственно был использован трифлат *N*-фтор-2,4,6- trimетилпиридиния $[\text{C}_8\text{H}_11\text{NF}]^+[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$ в смеси CH_2Cl_2 –ТГФ (1:1) и 5 экв. H_2O .⁴¹ Высокие выходы соединений **9**, **114**, **115** достигаются проведением реакции в инертной атмосфере (Ar или N_2). Если реакция протекает в присутствии кислорода или нитробензола, образуется ряд неидентифицированных побочных продуктов. Низкий выход альдегидов наблюдается при использовании в качестве растворителя чистого хлористого метилена, эфира, гексана или ацетонитрила. В ДМФА дитиоланы не расщепляются.

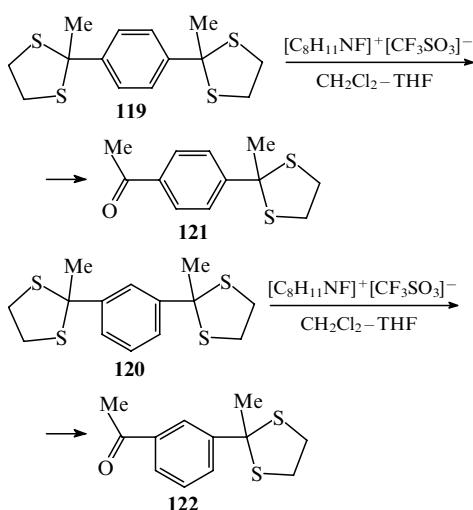


При взаимодействии указанного реагента с дитиоланами **116a**–**c** наблюдалось их разложение с образованием моно- и дикетонов. Соотношение монокетонов **117a**–**c** и дикетонов **118a**–**c**, полученных из тиоацеталей **116a**–**c**, уменьшается при увеличении длины углеродной цепи, разделяющей две дитиолановые группы.



Соединение	<i>n</i>	Выход, %	
116–118		117	118
a	0	74	5
b	1	57	15
c	2	52	21

Расщепление дитиоланов ароматических производных **119** и **120** трифлатом *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридина в присутствии воды также приводит преимущественно к моно-кетонам. Более высокая селективность при образовании *пара*-замещенного кетона **121** по сравнению с *мета*-изомером **122** указывает на важную роль электронных эффектов и согласуется с катионной природой промежуточных продуктов.



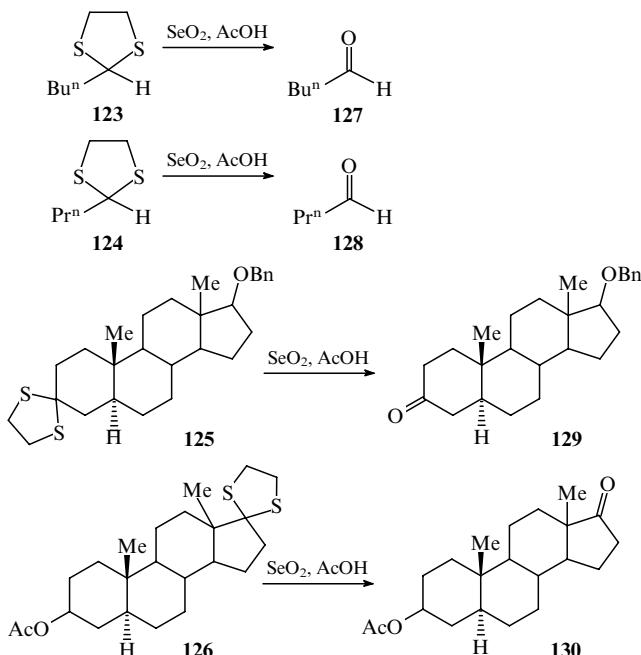
Наконец, следует отметить, что при гидролизе дитиоланов с помощью смеси трифлата *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридина с водой не происходит перенос электрофильного атома фтора. Это противоречит предложенному ранее механизму фторирования органических субстратов трифлатом *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридина и другими *N*-фторпиридиниевыми катионами.⁴²

8. Хлорид меди(II) – силикагель в CH₂Cl₂

Описано²² расщепление дитиоланов **16**, **40**, **53** и **54** до соответствующих карбонильных соединений **14**, **37**, **51** и **52** в мягких условиях под действием CuCl₂ · 2H₂O, адсорбированного на силикагеле. В хлористом метилене выходы продуктов намного выше, чем в ТГФ. Указанный реагент можно с успехом использовать для расщепления дитиоланов различных алифатических, ароматических и стерически затрудненных стероидных соединений. Условия проведения реакции очень просты и удобны.

9. Диоксид селена в уксусной кислоте

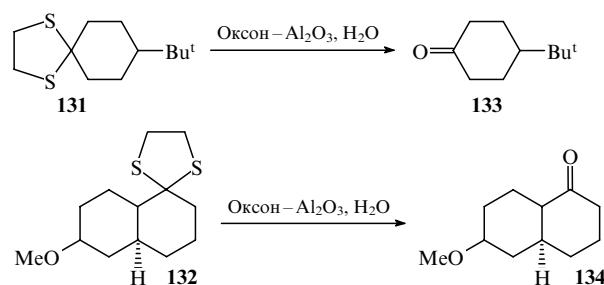
Эффективным реагентом для расщепления 1,3-дитиоланов **123**–**126** до альдегидов и кетонов **127**–**130** соответственно оказался SeO₂ в уксусной кислоте.⁴³



Реакция легко протекает при комнатной температуре, выходы карбонильных соединений очень высокие; такие распространенные функциональные группы, как простые и сложные эфиры, не взаимодействуют с диоксидом селена. Указанный метод очень полезен в случае дитиолановых производных C(7)- и C(13)-стериоидных кетонов, для расщепления которых обычно требуются жесткие условия. Присутствие уксусной кислоты важно, поскольку в аprotонных растворителях, например в ТГФ, хлористом метилене или толуоле, реакция проходит с очень низким выходом. Для проведения гидролиза в водном ацетонитриле или ацетоне требуется длительное время (20–30 ч), а выход продукта расщепления крайне невелик. Нагревание смеси сокращает продолжительность реакции, но выход при этом снижается, так как образуется целый ряд нежелательных продуктов. Оптимальным для расщепления дитиоланов и достижения высокого выхода регенерированных кетонов является соотношение 1,3-дитиолан : SeO₂ = 1 : 5. В целом, предлагаемый метод гидролиза 1,3-дитиоланов представляется быстрым и практичным, характеризуется высокими выходами и подходит для самых разнообразных соединений.

10. Оксон – влажный Al₂O₃

Оксон (кислый персульфат калия, 2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄) и влажный оксид алюминия были использованы⁴⁴ для превращения дитиоланов **30**, **131** и **132** в кетоны **27**, **133** и **134** соответственно с высокими выходами в мягких условиях.



Хорошие выходы карбонильных соединений достигаются при кипячении 1,3-дитиоланов в хлороформе в присутствии оксона на Al₂O₃; при этом такие функциональные группы, как простые и сложные эфиры, а также двойные связи не затрагиваются. Методика проста и удобна, что является

дополнительным преимуществом данного реагента для дитиоацетализации. Этот способ сравним по эффективности и даже лучше любого другого из описанных выше методов гидролиза дитиоланов.

11. Нитрат железа(III)–монтмориллонит К10–гексан

Эффективный и простой метод окислительного расщепления 1,3-дитиоланов с использованием нитрата железа(III) и монтмориллонита К10 в гексане при 50°C разработан авторами работы⁴⁵. Этим способом 1,3-дитиоланы 12, 57, 89–92 были превращены в карбонильные соединения 9, 55, 93–96 соответственно с очень высокими выходами. В отсутствие глины реакция протекает медленно и выход кетонов снижается. К преимуществам этой системы по сравнению с другими нанесенными реагентами, такими как железо(III) и нитрат меди(II) на монтмориллоните К10 в отсутствие гексана⁴⁶ и нитрат меди(II) на силикагеле,⁴⁷ относятся меньшая продолжительность реакции и возможность ее проведения без предварительной подготовки реагента. Таким образом, этот метод является улучшенной модификацией описанных ранее. Гексан в качестве растворителя лучше с экономической и экологической точек зрения, чем часто используемые в обычных гетерогенных системах хлорированные углеводороды (CH_2Cl_2 , CHCl_3 и CCl_4). В целом данный метод расщепления 1,3-дитиоланов и регенерации карбонильных соединений прост и практичен и отвечает многим экономическим требованиям.

12. Сульфофенилfosфонат циркония

Смешанный (метилfosфонат)(сульфофенилfosфонат) циркония(IV), $\text{Zr}(\text{O}_3\text{PCH}_3)_{1.2}(\text{O}_3\text{PC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H})_{0.8}$, оказался весьма полезным катализатором⁴⁸ для мягкого гидролиза 1,3-дитиоланов в соответствующие карбонильные соединения. Дитиоланы нагревают с катализатором в присутствии моногидрата глиоксалевой кислоты в качестве обменного реагента. Таким способом из дитиоланов 10, 16, 40 и 131 были получены карбонильные соединения 7, 14, 37 и 133 соответственно с очень высокими выходами. Сульфофенилfosфонат циркония весьма эффективен и для расщепления циклического дитиоацетала, который устойчив к действию ряда других реагентов.⁴⁹ Важно отметить, что по активности сульфофенилfosфонат циркония сравним с любым из описанных выше реагентов или даже превосходит их. Существенными преимуществами этого метода являются отсутствие растворителя, мягкие условия реакции и простота ее проведения.

13. Другие методы

В предыдущих разделах описаны основные реагенты и катализаторы, используемые для расщепления 1,3-дитиоланов. Кроме того, для разложения некоторых дитиоланов применяли систему на основе нитрата серебра,⁵⁰ бис(трифторметокси)иодбензол,⁵¹ оксиды азота,⁵² воздействие видимого света⁵³ и хлорид тантала.⁵⁴ Поскольку эти методы используют редко, в рамках настоящего обзора они подробно не рассматриваются.

IV. Заключение

Захист карбонильной группы альдегидов и кетонов, в частности с образованием 1,3-дитиоланов, очень важна для органического синтеза. Этим обусловлено большое количество разнообразных методов введения дитиолановой группы. Наиболее часто используемые методы были рассмотрены выше. Следует отметить, что за последние годы разработано также большое число реагентов для последующего расщепления 1,3-дитиоланов и регенерации карбонил-

содержащих соединений. По-видимому, в будущем появятся и другие реагенты для введения и снятия дитиолановой группы. По нашему мнению, дитиолан как защитную группу следует использовать более интенсивно. Мы надеемся с помощью настоящего обзора привлечь внимание химиков-органиков к этой проблеме.

Литература

1. T.W.Greene. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley, New York. 1981. P. 129
2. H.J.E.Lowenthal. In *Protective Groups in Organic Chemistry*. (Ed. J.F.W.McOmie). Plenum, New York, 1973. P. 323
3. B.S.Ong, T.H.Chan. *Synth. Commun.*, **7**, 283 (1977)
4. V.Kumar, S.Dev. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1289 (1983)
5. R.B.Perni. *Synth. Commun.*, **19**, 2383 (1989)
6. Y.Kamitori, M.Hojo, R.Masuda, T.Kimura, T.Yoshida. *J. Org. Chem.*, **51**, 1427 (1986)
7. J.A.Soderquist, E.I.Miranda. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6305 (1986)
8. B.Ku, D.Y.Oh. *Synth. Commun.*, **19**, 433 (1989)
9. R.Miranda, H.Cervantes, P.Joseph-Nathan. *Synth. Commun.*, **20**, 153 (1990)
10. M.Salmon, G.Penieres, R.Miranda, C.Alvárez. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1475 (1981)
11. M.Salmon, R.Miranda, E.Angeles. *Synth. Commun.*, **16**, 1827 (1986)
12. A.C.Cano, F.Delgado, A.Córdoba, C.Márquez, C.Alvárez. *Synth. Commun.*, **18**, 2051 (1988)
13. L.Gariaschelli, G.Vidari. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5815 (1990)
14. P.Kumar, R.S.Reddy, A.P.Singh, B.Pandey. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 825 (1992)
15. D.Villemin, B.Labiad, M.Hammadi. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1192 (1992)
16. N.B.Das, A.Nayak, R.P.Sharma. *J. Chem. Res. (S)*, 242 (1993)
17. H.K.Patney. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7127 (1993)
18. P.K.Chowdhury. *J. Chem. Res. (S)*, 124 (1993)
19. A.K.Maiti, K.Basu, P.Bhattacharyya. *J. Chem. Res. (S)*, 108 (1995)
20. A.Nayak, B.Nanda, N.B.Das, R.P.Sharma. *J. Chem. Res. (S)*, 100 (1994)
21. N.Komatsu, M.Uda, H.Suzuki. *Synlett*, 984 (1995)
22. V.G.Saraswathy, S.Sankararaman. *J. Org. Chem.*, **59**, 4665 (1994)
23. H.Tani, K.Masumoto, T.Inamasu, H.Suzuki. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2039 (1991)
24. P.K.Mandal, S.C.Roy. *Tetrahedron*, **51**, 7823 (1995)
25. H.K.Patney, S.Margan. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4621 (1996)
26. D.Ponde, H.B.Borate, A.Sudalai, T.Ravindranathan, V.H.Deshpande. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4605 (1996)
27. H.Firouzabadi, N.Iranpoor, B.Karimi. *Synthesis*, 58 (1999)
28. R.V.Anand, P.Saravanan, V.K.Singh. *Synlett*, 415 (1999)
29. T.Sato, J.Otera, H.Nozaki. *J. Org. Chem.*, **58**, 4971 (1993)
30. D.A.Evans, L.K.Truesdale, K.G.Grimm, S.L.Nesbitt. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5009 (1977)
31. B.-T.Gröbel, D.Seebach. *Synthesis*, 357 (1977)
32. H.J.Liu, V.Wiszniowski. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5471 (1988)
33. Y.Shigemasa, M.Ogawa, H.Sashiwa, H.Saimoto. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1277 (1989)
34. R.Ballini, M.Petrini. *Synthesis*, 336, (1990)
35. T.Ravindranathan, S.P.Chavan, R.B.Tejwani, J.P.Varghese. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1750 (1991)
36. Srinivasa Rao Ch., M.Chandrasekharan, H.Ila, H.Junjappa. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 8163 (1992)
37. J.B.Chattopadhyaya, A.V.Rama Rao. *Tetrahedron Lett.*, 3735 (1973)
38. G.A.Olah, A.K.Mehrotra, S.C.Narang. *Synthesis*, 151 (1982)
39. V.S.Giri, P.J.Sankar. *Synth. Commun.*, **23**, 1795 (1993)
40. T.Oishi, H.Takechi, K.Kamemoto, Y.Ban. *Tetrahedron Lett.*, 11 (1974)
41. A.S.Kiselyov, L.Strekowski, V.V.Semenov. *Tetrahedron*, **49**, 2151 (1993)
42. T.Umemoto, S.Fukami, G.Tomizawa, K.Harasawa, K.Kawada, K.Tomita. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8563 (1990)
43. S.A.Haroutounian. *Synthesis*, 39 (1995)

44. P.Ceccherelli, M.Curini, M.C.Marcotullio, F.Epifano, O.Rosati. *Synlett*, 767 (1996)
45. M.Hirano, K.Ukawa, S.Yakabe, J.H.Clark, T.Morimoto. *Synthesis*, 858 (1997)
46. A.Cornelis, P.Laszlo. *Synthesis*, 909 (1985)
47. J.G.Lee, J.P.Hwang. *Chem. Lett.*, 507 (1995)
48. M.Curini, M.C.Marcotullio, E.Pisani, O.Rosati, U.Costantino. *Synlett*, 769 (1997)
49. A.B.Smith III, B.D.Dorsey, M.Visnick, T.Matda, M.S.Malamas. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3110 (1986)
50. K.Nishide, K.Yokata, D.Nakamura, T.Sumiya, M.Node, M.Ueda, K.Fuji. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3425 (1993)
51. G.Stork, K.Zhao. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 287 (1989)
52. G.Mehta, R.Uma. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1897 (1996)
53. G.A.Epling, Q.Wang. *Synlett*, 335 (1992)
54. S.Chrandrasekhar, M.Takhi, Y.R.Reddy, S.Mohapatra, C.R.Rao, K.V.Reddy. *Tetrahedron*, **53**, 14997 (1997)

REAGENTS FOR THE PREPARATION AND CLEAVAGE OF 1,3-DITHIOLANES

A.K.Banerjee, M.S.Laya

*Venezuelan Scientific Research Institute, Centre of Chemistry
Apartado 21827, Caracas 1020-A, Venezuela, Fax +58(2)504-1350*

Data on the methods for the protection of carbonyl group by converting it into 1,3-dithiolane group and on the cleavage of the 1,3-dithiolane group on treatment with various reagents are generalised. The preparation of 1,3-dithiolanes from carbonyl compounds followed by removal of the protection can be used in the synthesis of various organic compounds.

Bibliography — 54 references.

Received 10th April 2000