

Реагенты для синтеза и расщепления 1,3-дителиолонов

А.К.Банерджи, М.С.Лайа

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

Обобщены данные о методах защиты карбонильной группы превращением ее в 1,3-дителиановую и о расщеплении последней под действием различных реагентов. Получение 1,3-дителианов 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-дителианов на основе 1,2-этандитиола	1032
III. Реагенты для расщепления дителианов	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 легкодоступных 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-дителиановую, поскольку серосодержащие функциональные группы инертны по отношению к большому числу реагентов. Разработан целый ряд реагентов для синтеза 1,3-дителианов, стабильных в наиболее часто встречающихся условиях эксперимента.^{1,2} В общем случае 1,3-дителианы получают конденса-

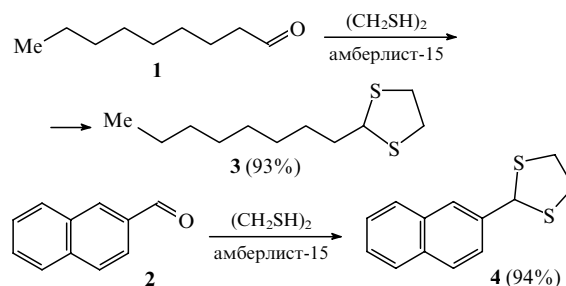
цией карбонильных соединений с 1,2-дителианами, катализируемой протонными кислотами или кислотами Льюиса.^{3,4}

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

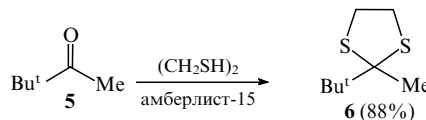
II. Реагенты для синтеза 1,3-дителианов на основе 1,2-этандитиола

1. Катализ амберлистом-15

Амберлист-15 эффективно катализирует образование 1,3-дителианов из некоторых альдегидов, например **1** и **2**, под действием 1,2-этандитиола (CH₂SH)₂.⁵



Реакция протекает при комнатной температуре и дает производные **3** и **4** высокими выходами. Если в реакционной смеси помимо альдегидов присутствуют соответствующие кетоны, то последние в этих условиях не взаимодействуют с (CH₂SH)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-дителиан **6**.



А.К.Банерджи. Профессор Химического центра Венесуэльского института научных исследований. Телефон: + 58(2)504–1324, e-mail: abanerje@quimica.ivic.ve
Область научных интересов: синтез природных соединений терпенового ряда.

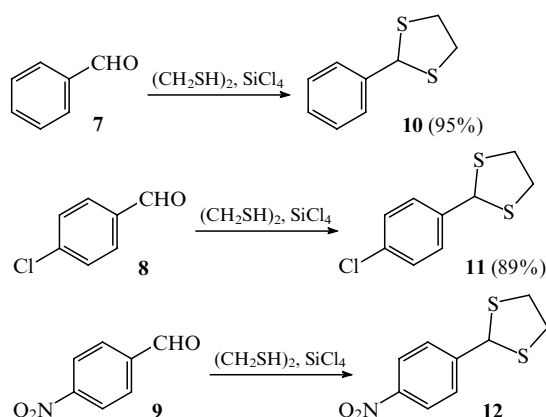
М.С.Лайа. Профессор того же института.
Область научных интересов: химия природных соединений.

Дата поступления 10 апреля 2000 г.

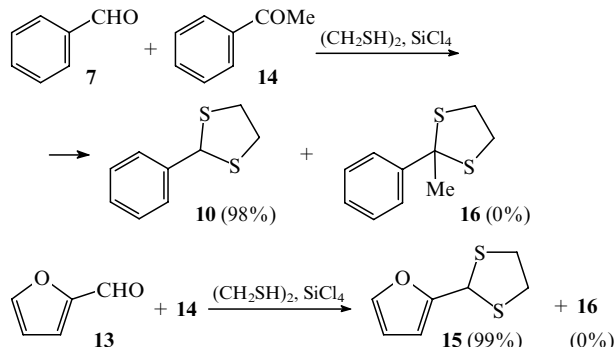
Процедура обработки в данном случае намного проще, чем при использовании других реагентов, в частности тионилхлорида и пропитанного силикагеля⁶ в качестве катализатора, или при синтезе 1,3-дитианов из 2,2-диметил-2-сила-1,3-дитиана в присутствии эфира трифторида бора.⁷ Важной особенностью указанной системы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

2. Катализ тетрахлорсиланом

Известно,⁸ что тетрахлорсилан (кислота Льюиса) является мягким и эффективным катализатором синтеза 1,3-дитиолонов. Он катализирует образование дитиолонов 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 дитиолонам **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-дитиолонам **10** и **15** соответственно. Метилзамещенный дитиолан **16** в этой реакции не образуется. Хорошая селективность наблюдается и в случае алифатических альдегидов.

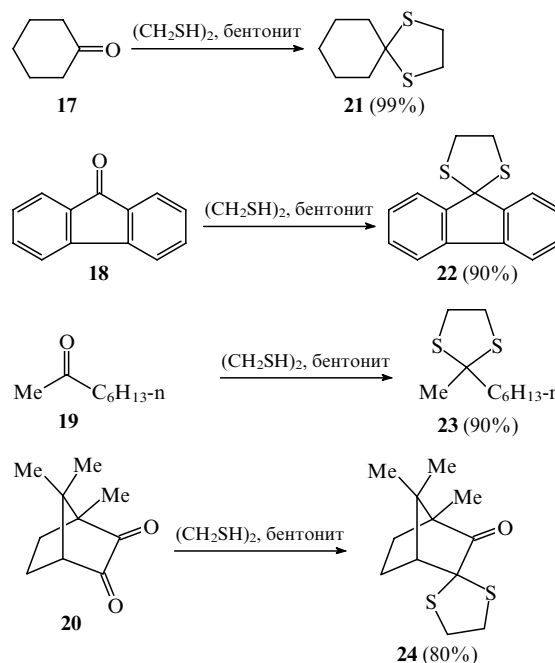


Как предполагают авторы работы⁸, основными факторами, определяющими хемоселективность при образовании 1,3-дитиолонов, являются объем и разветвленность карбонильного соединения.

3. Катализ бентонитом

Прекрасный метод синтеза 1,3-дитиолонов 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.



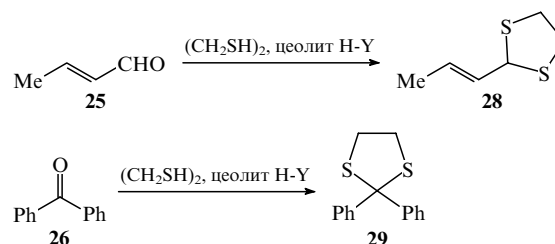
Методика синтеза очень проста, а бентонит достаточно дешев. Следует отметить, что требуемое в этом случае количество катализатора в 7 раз меньше, чем количество монтмориллонита KSF в аналогичной реакции, а неочищенная реакционная смесь при ТСХ дает только одно пятно.

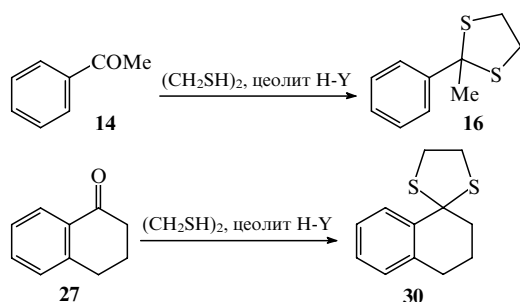
4. Катализ безводным LaCl_3

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 полудиоацетале с элиминированием молекулы воды и координации иона лантана по атому кислорода карбонильной группы. В результате повышается электрофильность атома углерода.

5. Катализ 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-дитиолонам **28, 29, 16, 30** соответственно.¹⁴

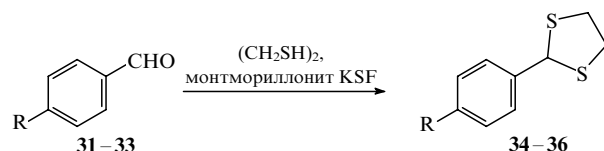




Использование цеолита H-ZSM-5 ($\text{Si}:\text{Al} = 45$) и H-морденита не дало хороших результатов. Преимуществами цеолита H-Y являются простота отделения и стабильный высокий выход продукта, а также возможность регенерации катализатора.

6. Катализ монтмориллонитом KSF

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

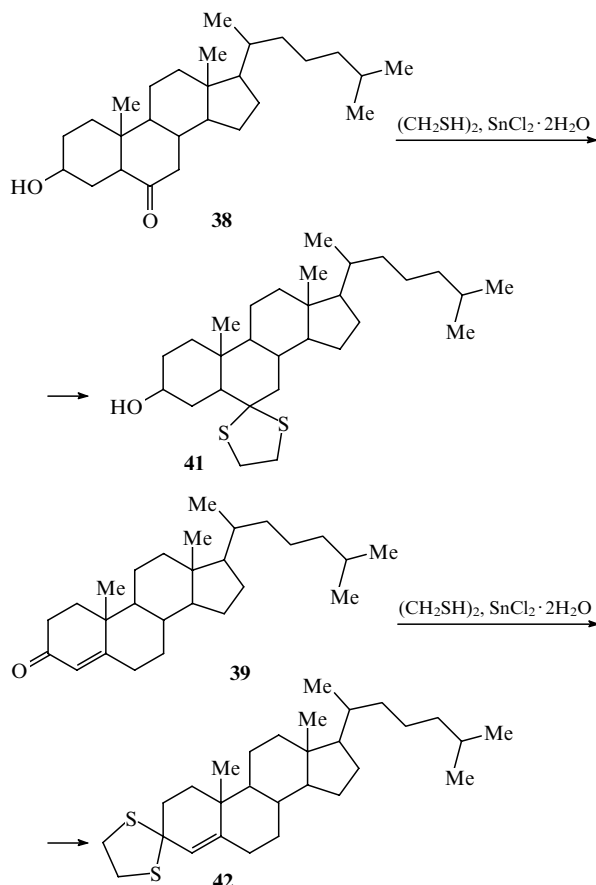
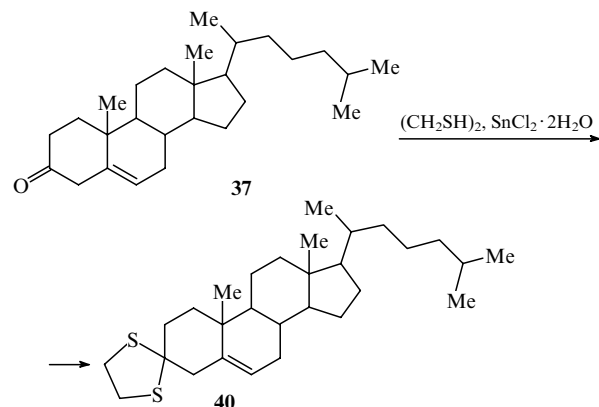


$\text{R} = \text{C}(\text{O})\text{Me}$ (**31**, **34**), OMe (**32**, **35**), NMe_2 (**33**, **36**).

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 $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ в присутствии глины KSF хемоселективны: только ароматические альдегиды превращаются в дителиоланы. 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-дителиоланы **40–42** соответственно — это обработка их 1,2-этанedithиолом 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 дителиолов 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 дителиоланы (**10**, **12**, **16**, **21**, **22** соответственно) под действием $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ при комнатной температуре в безводном хлористом метиле.¹⁷ Условия реакции и синтетическая процедура просты и удобны.

Доказательством высокой активности этого катализатора является то, что в его присутствии малореакционноспособные кетоны, например бензофенон (**26**), ацетофенон (**14**) и 9-флуоренон (**18**), гладко превращаются в дителиоланы **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 бензоле с азеотропным удалением воды. Этот реагент, несомненно, найдет более широкое применение в органическом синтезе.

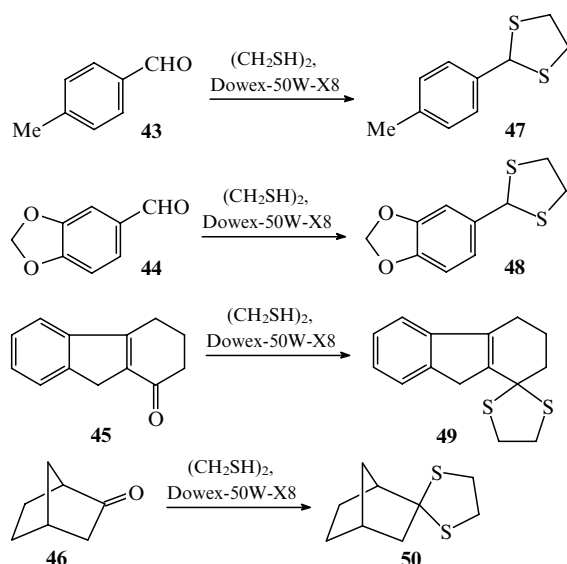
9. Катализ MgI_2 в диэтиловом эфире

Для превращения ряда карбонильных соединений, например **7**, **18**, **38** и **39**, в дителиоланы **10**, **22**, **41** и **42** соответственно под действием $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ эффективен иодид магния в диэтиловом эфире.¹⁸ Реакция протекает при комнатной температуре,

выходы дитиолонов 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

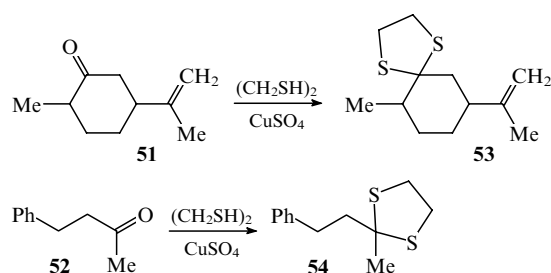
Индийские химики¹⁹ предложили использовать катионообменную смолу Dowex-50W-X8 для превращения кетонов 43–46 в дитиоланы 47–50 соответственно с высокими выходами в мягких условиях.



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 CuSO_4

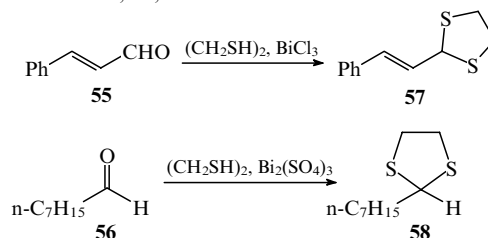
Реакция некоторых карбонильных соединений, например α -тетралона (27), 5α -холестан-3-она (37), дигидрокарвона (51), 4-фенилбутан-2-она (52), ацетофенона (14) и бензофенона (26), с 1,2-этандитиолом в присутствии безводного сульфата меди — мягкого и недорогого катализатора — в сухом ТГФ приводит к тиоланам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



При использовании $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ выход дитиолонов крайне низок. Преимуществом этого метода является то, что он может применяться для различных алифатических, ароматических и стероидных кетонов.

12. Катализ галогенидами и сульфатом висмута

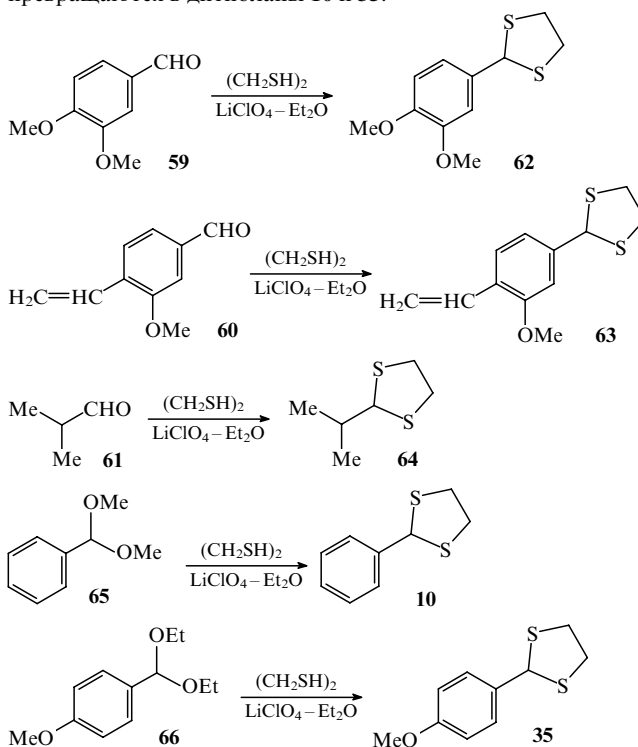
Галогениды висмута BiX_3 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) и сульфат висмута $\text{Bi}_2(\text{SO}_4)_3$ в ацетоне являются сильными катализаторами²¹ превращения карбонильных соединений, например 8, 14, 55, 56, под действием $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ при комнатной температуре в дитиоланы 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 $(\text{CH}_2\text{SH})_2$, приводящую к дитиоланам 62–64 соответственно. Аналогично ацетали 65 и 66 превращаются в дитиоланы 10 и 35.

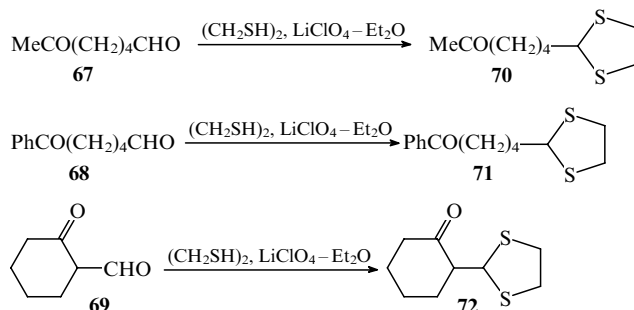


Эти реакции протекают при комнатной температуре, и 1,3-дитиоланы получают с высокими выходами.[†] Оказа-

[†] Следует отметить, что диметилацеталь 65 в реакции с 1,2-этандитиолом в присутствии TeCl_4 в хлористом метиле 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 тиаоацетализации оксоальдегидов **31**, **67**–**69** при образовании дитиолонов **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. Катализ 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 тиаоацетализации. По эффективности он сравним с описанным выше перхлоратом лития в диэтиловом эфире.²²

15. Катализ 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 тиаоацетализацию α,β -ненасыщенного альдегида, например циннамальдегида (**55**), но получить с хорошими выходами дитиоланы из α,β -ненасыщенных кетонов не удается.

16. Катализ природной каолининовой глиной

Недавно было показано,²⁶ что каолининовая 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-дитиолонов **10**, **15**, **29** и **57** соответственно. Отмечено также, что смесь бензальдегида (**7**) с ацетофеноном (**14**) в реакции с 1,2-этандитиолом в присутствии 10% каолининовой глины дает только дитиолан **10**, а ацетофенон остается непрореагировавшим.

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

17. Катализ LiBr

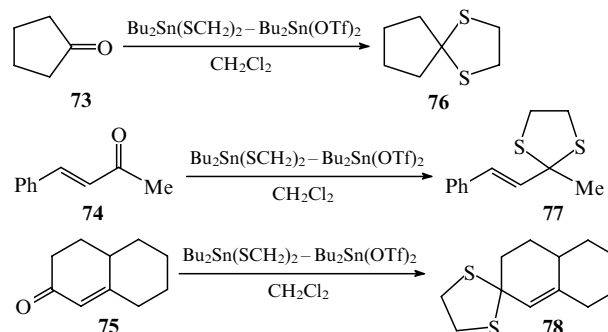
Альдегиды, например **7** и **55**, превращаются в 1,3-дитиоланы **10** и **57** с высокими выходами под действием $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ без растворителя в присутствии каталитических количеств бромида лития.²⁷ В сходных условиях ароматические и алифатические кетоны **14** и **61** не вступают в реакцию даже через несколько часов. Этот способ непригоден для получения дитиолонов 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. Катализ 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 каталитических количеств трифторметансульфоната меди(II) $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, адсорбированного на силикагеле.²⁸ Сходные превращения катализируются $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в хлористом метиле. 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 каталитических количеств хлорида меди, адсорбированного на силикагеле, но в этом случае реакция протекает медленно и с малым выходом. В будущем методика тиаоацетализации карбонильных соединений без растворителя может найти широкое применение в органическом синтезе.

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

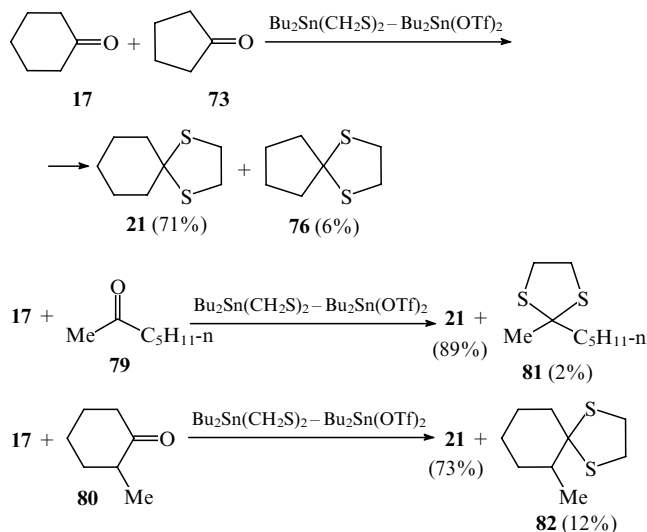
Японские авторы²⁹ сообщили о превращении кетонов **17**, **73**–**75** в дитиоланы **21**, **76**–**78** соответственно при обработке их дибутил(этилендитио)станнаном $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{SCH}_2)_2$ в присутствии $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$ в хлористом метиле.



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

ванием тиосиланов, 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 дитиолонов не только из кетонов, но и из кеталей.

Оловоорганические трифлаты 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.



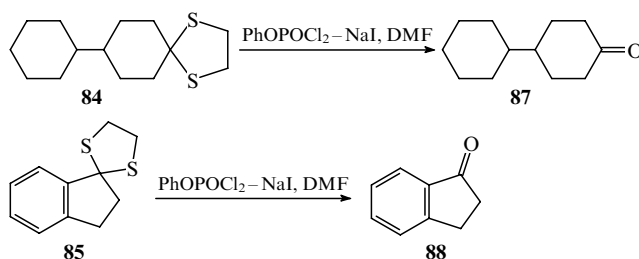
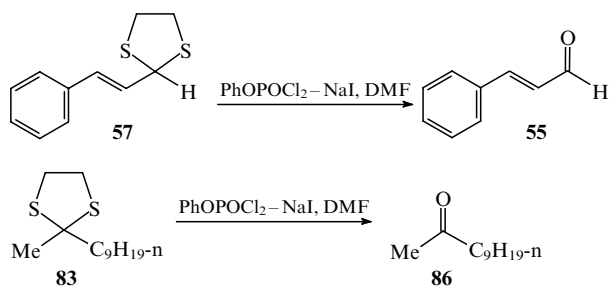
Подобная селективность не достигается обычными методами, например при использовании $(\text{CH}_2\text{SH})_2$ и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Такая возможность разделения очень важна для химии стероидов.

III. Реагенты для расщепления дитиолонов

Существует большое число способов расщепления дитиолонов 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 дитиолонов в мягких условиях проходит в несколько стадий. В связи с этим возникает необходимость в создании новых методов снятия дитиолоновой защиты и реагентов, не затрагивающих другие функциональные группы.

1. Система фенилдихлорфосфат – иодид натрия в ДМФА

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

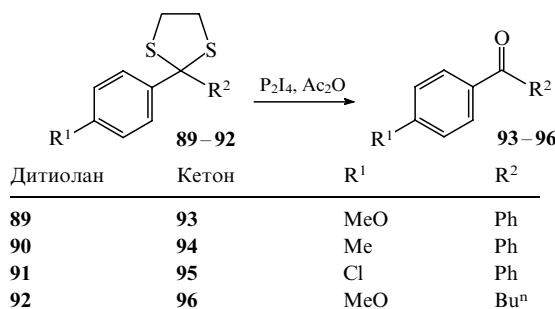


Кетоны образуются с высокими выходами, реакцию можно проводить при комнатной температуре. Если заменить ДМФА на ацетонитрил, дитиоланы возвращаются неизменными. Кипячение приводит к смеси продуктов.

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

2. Тетраиодид фосфора в уксусном ангидриде

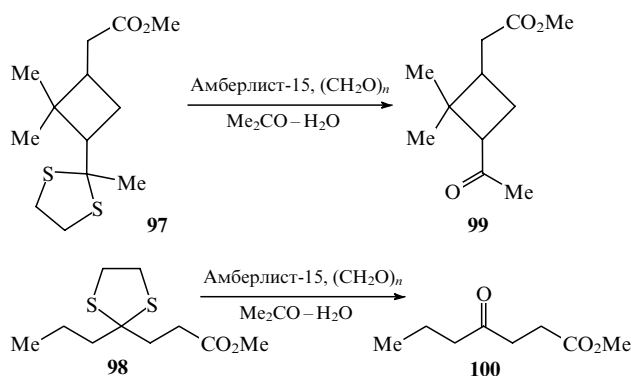
Японские исследователи³³ разработали метод расщепления 1,3-дитиолонов, например 89–92, действием P_2I_4 в уксусном ангидриде, хлороформе или CCl_4 с образованием кетонов 93–96 соответственно с высокими выходами.



При взаимодействии этих 1,3-дитиолонов с P_2I_4 в хлористом метиле 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

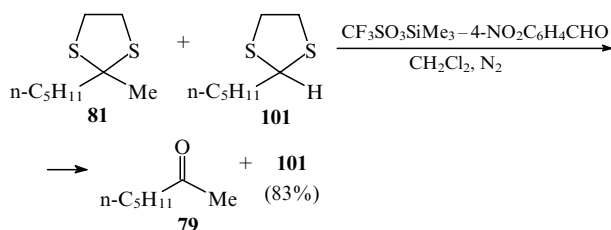
Описан³⁴ гидролиз дитиолонов 10, 22, 35, 97 и 98 до кетонов 7, 18, 32, 99 и 100 соответственно под действием амберлиста-15 и параформа.



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.

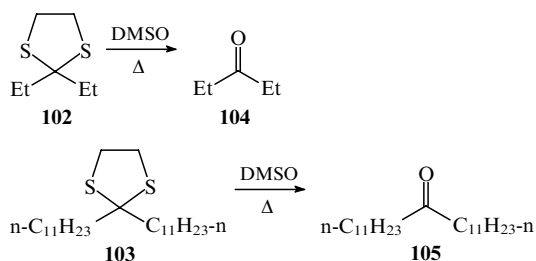
4. Триметилсилил(трифторметансульфонат)–4-нитробензальдегид в CH_2Cl_2

Новый метод расщепления дитиоланов³⁵ состоит в добавлении $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$ к смеси дитиолана и 4-нитробензальдегида в хлористом метиле 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 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiBu}^t\text{Me}_2$. 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 каталитической трансиоацетализации с двойным переносом кислорода и алкантиола, протекающей необратимо и в безводной среде.



5. Диметилсульфоксид, 140–160°С

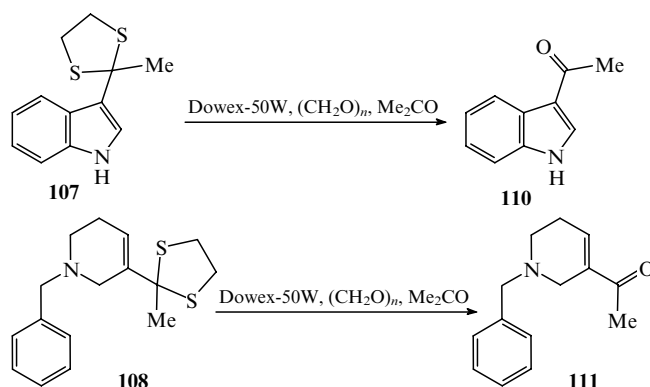
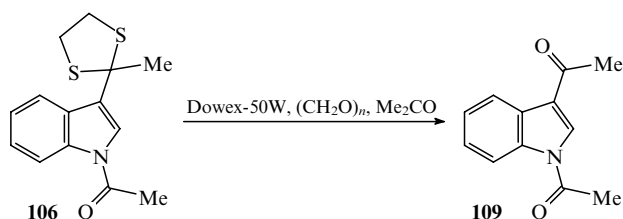
В отсутствие других реагентов ДМСО³⁶ катализирует расщепление некоторых дитиоланов, например **30**, **57**, **102**, **103**, до соответствующих карбонильных соединений **27**, **55**, **104** и **105** с высокими выходами при повышенной температуре.



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

6. Dowex-50W – параформ в ацетоне

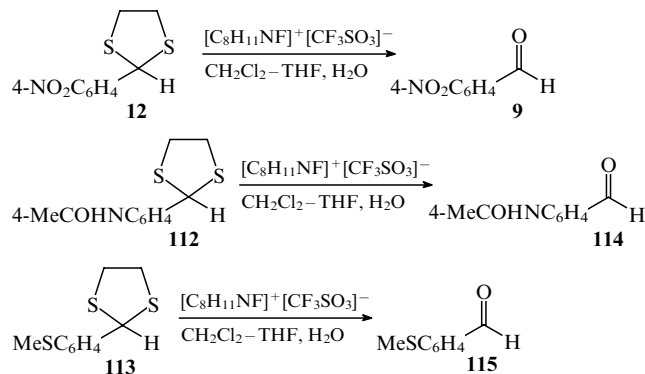
Авторы работы³⁹ использовали кислотный катализатор Dowex-50W и параформ в ацетоне для расщепления дитиоланов азотсодержащих гетероциклических соединений **106**–**108** до кетонов **109**–**111** соответственно.



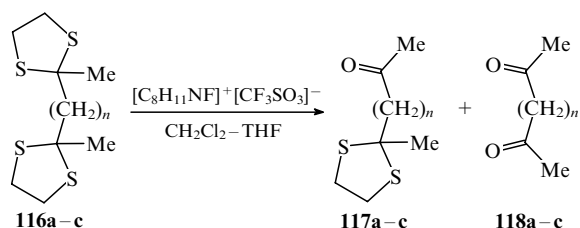
Хотя для разложения подобных дитиоланов в большинстве случаев применяют соли ртути, последние иногда образуют нерастворимые комплексы. Эту трудность удалось преодолеть,⁴⁰ вводя защиту для атома азота перед гидролизом дитиоланов тетрафторборатом триэтилоксония. Принимая во внимание простоту проведения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

7. Трифлат *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиния 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-триметилпиридиния $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NF}]^+[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$ 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.

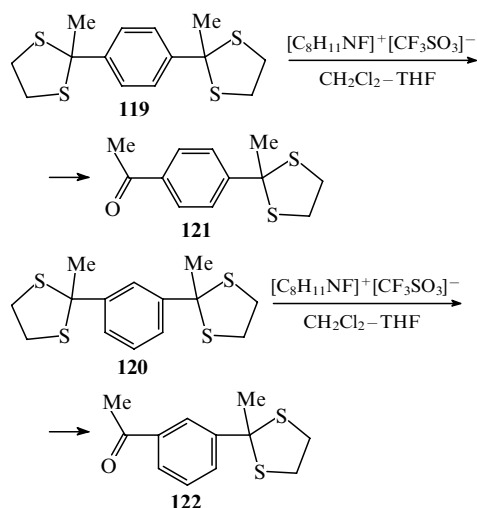


При взаимодействии указанного реагента с дитиоланами **116a**–**c** наблюдалось их разложение с образованием моно- и дикетонов. Соотношение монокетонов **117a**–**c** и дикетонов **118a**–**c**, полученных из тиоацеталей **116a**–**c**, уменьшается при увеличении длины углеродной цепи, разделяющей две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



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

Расщепление дитиолонов ароматических производных **119** и **120** трифлатом *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиния в присутствии воды также приводит преимущественно к монокетонам. 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.



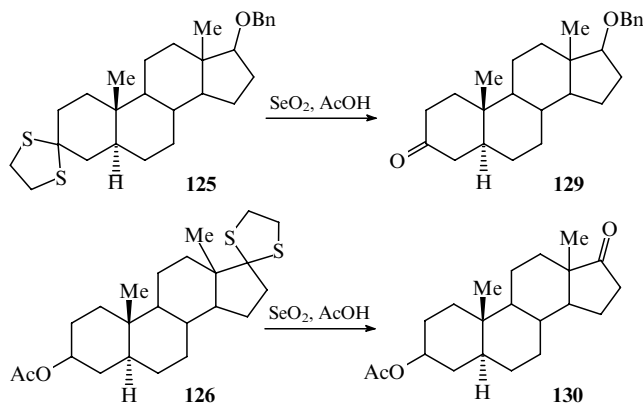
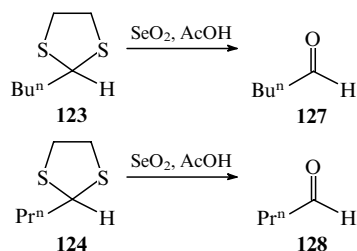
Наконец, следует отметить, что при гидролизе дитиолонов с помощью смеси трифлата *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиния с водой не происходит перенос электрофильного атома фтора. Это противоречит предложенному ранее механизму фторирования органических субстратов трифлатом *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиния и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

8. Хлорид меди(II) – силикагель в CH_2Cl_2

Описано²² расщепление дитиолонов **16**, **40**, **53** и **54** до соответствующих карбонильных соединений **14**, **37**, **51** и **52** в мягких условиях под действием $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, адсорбированного на силикагеле. В хлористом метиле выходы продуктов намного выше, чем в ТГФ. Указанный реагент можно с успехом использовать для расщепления дитиолонов различных алифатических, ароматических и стерически затрудненных стероидных соединений. Условия проведения реакции очень просты и удобны.

9. Диоксид селена в уксусной кислоте

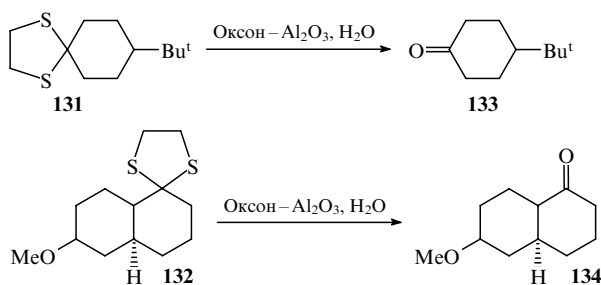
Эффективным реагентом для расщепления 1,3-дитиолонов **123–126** до альдегидов и кетонов **127–130** соответственно оказался SeO_2 в уксусной кислоте.⁴³



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 дитиолоновых производных C(7)- и C(13)-стероидных кетонов, для расщепления которых обычно требуются жесткие условия. Присутствие уксусной кислоты важно, поскольку в апротонных растворителях, например в ТГФ, хлористом метиле 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 дитиолонов и достижения высокого выхода регенерированных кетонов является соотношение 1,3-дитиолан : $SeO_2 = 1 : 5$. В целом, предлагаемый метод гидролиза 1,3-дитиолонов представляется быстрым и практичным, характеризуется высокими выходами и подходит для самых разнообразных соединений.

10. Оксон – влажный Al_2O_3

Оксон (кислый персульфат калия, $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) и влажный оксид алюминия были использованы⁴⁴ для превращения дитиолонов **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-дитиолонов в хлороформе в присутствии оксона на Al_2O_3 ; 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 дитиолоанов.

11. Нитрат железа(III) – монтмориллонит K10 – гексан

Эффективный и простой метод окислительного расщепления 1,3-дитиолоанов с использованием нитрата железа(III) и монтмориллонита K10 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 K10 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 (CH₂Cl₂, CHCl₃ и CCl₄). В целом данный метод расщепления 1,3-дитиолоанов и регенерации карбонильных соединений прост и практичен и отвечает многим экономическим требованиям.

12. Сульфобензилфосфонат циркония

Смешанный (метилфосфонат)(сульфобензилфосфонат) циркония(IV), Zr(O₂PC₆H₄SO₃H)_{0.8}, оказался весьма полезным катализатором⁴⁸ для мягкого гидролиза 1,3-дитиолоанов в соответствующие карбонильные соединения. Дитиоланы нагревают с катализатором в присутствии моногидрата глиоксалевого кислоты в качестве обменного реагента. Таким способом из дитиолоанов **10**, **16**, **40** и **131** были получены карбонильные соединения **7**, **14**, **37** и **133** соответственно с очень высокими выходами. Сульфобензилфосфонат циркония весьма эффективен и для расщепления циклического дитиоацетала, который устойчив к действию ряда других реагентов.⁴⁹ Важно отметить, что по активности сульфобензилфосфонат 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-дитиолоанов. Кроме того, для разложения некоторых дитиолоанов применяли систему на основе нитрата серебра,⁵⁰ бис(трифтороацетокси)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

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

содержащих соединений. По-видимому, в будущем появятся и другие реагенты для введения и снятия дитиолоановой 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.Alvarez. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1475 (1981)
11. M.Salmon, R.Miranda, E.Angelos. *Synth. Commun.*, **16**, 1827 (1986)
12. A.C.Cano, F.Delgado, A.Córdoba, C.Márquez, C.Alvarez. *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.Nozaaki. *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.Wiszniewski. *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.Tejuani, J.P.Varghese. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1750 (1991)
36. Srinivasa Rao Ch., M.Chandrasekharan, H.Ila, H.Junappa. *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.Chandrasekhar, 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