

肟的无气味硫缩醛/酮化反应

于海丰¹, 廖沛球²

(1. 鞍山师范学院化学与生命科学学院, 鞍山 114007; 2. 东北师范大学化学学院, 长春 130024)

摘要 探讨了以无气味且稳定的 α -羰基二硫缩烯酮(1)作为代硫醇试剂的肟(2)的硫缩醛/酮化反应。在乙酰氯-乙醇(体积分数 95%)或 4-十二烷基苯磺酸(DBSA)-水体系中及回流条件下, 化合物 1 与肟 2 能有效地进行硫缩醛/酮化反应。反应过程中未闻到硫醇的恶臭气味。

关键词 α -羰基二硫缩烯酮; 无气味的代硫醇; 脲; 硫缩醛/酮化

中图分类号 O621.3+2 文献标识码 A DOI: 10.3969/j.issn.0251-0790.2012.09.016

醛或酮及其衍生物的硫缩醛/酮化反应在有机合成中是非常重要的反应, 不仅是保护羰基的一种方式^[1], 而且其产物也是重要的有机合成中间体^[2], 在有机合成中应用广泛。然而, 反应中使用的硫醇易挥发、易燃、有毒且具有恶臭气味, 不仅造成环境污染, 而且危害使用者的健康。从绿色化学观点考虑, 使用无气味的代硫醇试剂进行硫缩醛/酮化反应非常重要。虽然 Bertini 等^[3]制备了无气味的树脂化硫醇, 并实现了其与醛或酮的硫缩醛/酮化反应, 但是无气味的树脂化硫醇的制备常需多步反应、使用较昂贵的试剂或催化剂, 而且又多采用有毒含硫试剂作原料, 未能从源头上解决问题, 限制了它的应用。因此, 进一步开发实用的无气味的代硫醇试剂十分重要。

α -羰基二硫缩烯酮是重要的有机合成中间体, 在构造芳环^[4]、合成杂环化合物^[5~8]和多取代烯烃^[9,10]中应用广泛。最近, 我们开展了无气味的 α -羰基二硫缩烯酮作代硫醇试剂的应用研究^[11], 开发了一系列无气味的代硫醇试剂, 实现了无气味的 β -羰基硫醚的合成^[12~14]、 β -羟基硫醚的合成^[15]、二噻烯的合成^[16]和硫缩醛/酮化反应^[17~20]。在硫缩醛/酮化反应的研究中, 已经实现了无气味的 α -羰基二硫缩烯酮(1)作为代硫醇试剂分别与羰基化合物^[20]和缩醛的硫缩醛/酮化反应。自从发现肟可由非羰基化合物制备^[21]以来, 为了探索新颖的合成硫缩醛/酮的方法, 脲的硫缩醛/酮化反应受到人们的关注^[22]。为发展绿色的合成方法, 本文在前期^[20]工作基础上开展了肟的无气味硫缩醛/酮化反应研究。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所用试剂均为分析纯; α -羰基二硫缩烯酮(1)参照文献[20]方法制备; 脲(2)参照文献[23]方法制备。

采用微量法测定熔点; Magna-560 显微红外光谱仪(KBr 压片法, 美国 Nicolet 公司); Unity-400 核磁共振仪(CDCl_3 溶剂, TMS 为内标, 美国 Varian Perkin 公司); PE-2400 自动元素分析仪(美国 Perkin Elmer 公司)。

1.2 α -羰基二硫缩烯酮(1)与肟(2)的硫缩醛/酮化反应

以化合物 1a 与苯甲醛肟 2a 的反应为例。方法 A: 在 25 mL 圆底烧瓶中加入化合物 1a(104 mg, 0.6 mmol), 苯甲醛肟 2a(60 mg, 0.5 mmol)、3.0 mL 乙醇(体积分数 95%)和乙酰氯(0.17 mL, 2.4 mmol), 加热回流反应 1 h 后, 用 TLC 监测至化合物 2a 消失, 将反应液移入 50 mL 水中, 用质量分数为 10% 的 NaHCO_3 溶液调节 pH=7, 分别用 10 mL 乙醚萃取 3 次, 无水 MgSO_4 干燥, 经柱层析[洗脱

收稿日期: 2012-02-14.

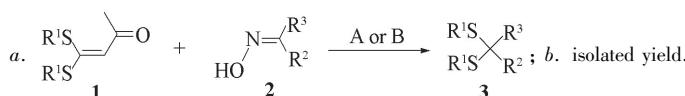
基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20902010)和鞍山师范学院博士启动基金(批准号: 2007B03)资助。

联系人简介: 于海丰, 男, 博士, 副教授, 主要从事有机合成研究。E-mail: yuhf68105@sina.com

液, $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙醚}) = 75 : 1$], 得 88 mg 产物 **3a**, 产率 90%。方法 B: 将 95% 乙醇和乙酰氯分别换成水和 4-十二烷基苯磺酸(DBSA), 其它条件与方法 A 相同, 得 85 mg 产物 **3a**, 产率 87%。两种方法的实验结果列于表 1。

Table 1 Thioacetalization of α -oxo-ketene dithioacetals **1** and oximes **2**^a

Entry	Compd. 1	Oxime 2	Method	Time/h	Product 3	Yield ^b (%)
1		HO~N~C(=O)c6ccccc6 (2a)	A	1		90
2	1a	2a	B	2	3a	87
3		2a	A	3		88
4	1b	2a	B	6	3b	80
5		2a	A	1		87
6	1c	2a	B	2	3c	81
7		2a	A	1		90
8	1d	2a	B	2	3d	83
9	1a	HO~N~C(=O)c6ccccc6-CH ₃ (2b)	A	1		86
10	1a	2b	B	2	3e	87
11	1a	HO~N~C(=O)c6ccccc6-OCH ₃ (2c)	A	1		89
12	1a	2c	B	2	3f	85
13	1a	HO~N~C(=O)c6ccccc6-Cl (2d)	A	1		93
14	1a	2d	B	2	3g	84
15	1a	HO~N~C(=O)c6ccccc6-NO ₂ (2e)	A	1		88
16	1a	2e	B	2	3h	89
17	1a	HO~N~C(=O)CH ₂ CH ₂ (2f)	A	1		83
18	1a	2f	B	2	3i	78
19	1a	HO~N=C(c6ccccc6) (2g)	A	2		85
20	1a	2g	B	3	3j	80
21	1a	HO~N~C(=O)c6ccccc6 (2h)	A	4		75
22	1a	2h	B	10	3k	60



b. isolated yield.

2 结果与讨论

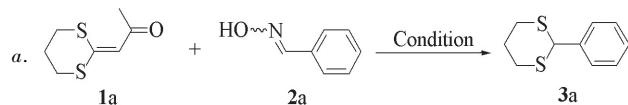
2.1 反应条件的优化

首先以化合物 **1a** 与苯甲醛肟 **2a** 的反应为例, 进行反应条件的优化, 结果见表 2。研究表明, 以 MeCOCl 为催化剂, 在无水甲醇或乙醇中, 回流条件下, 化合物 **1a** 与 **2a** 能发生硫缩醛/酮化反应, 但需要 MeCOCl 的量较多, 反应时间较长(表 2 Entries 1 和 2)。而在 95% 乙醇中进行该反应时, 反应速率则明显加快, 产物产率明显提高(表 2 Entries 3 ~ 5), 这是由于在酸性条件下, 脲易水解成硫缩醛/酮化反应活性更高的醛/酮^[24]。水是绿色环保溶剂, 为了发展绿色化学, 水相合成反应已引起关注^[25]。根据前文结果^[26], 选择在 4-十二烷基苯磺酸(DBSA)-水体系中, 进行化合物 **1a** 与 **2a** 的水相硫缩醛/酮反应。结果表明, 当化合物 **1a** 与 DBSA 的摩尔比为 1:4 时, 在 3 mL 水中, 回流 2 h 后, 化合物 **1a** 与 **2a**

能有效地进行硫缩醛/酮反应, 高产率合成硫缩醛 **3a**(表 2 中 Entry 6). 基于上述反应结果, 在 2 种反应条件下进行化合物 **1** 与肟 **2** 的硫缩醛/酮化反应。条件 A: 化合物 **1** 与 MeCOCl 的摩尔比为 1:4, 以 95% 乙醇为溶剂, 进行回流反应(表 2 中 Entry 4); 条件 B: 化合物 **1** 与 DBSA 的摩尔比为 1:4, 以水为溶剂, 进行回流反应(表 2 中 Entry 6).

Table 2 Screening of reaction conditions for the thioacetalization of compounds **1a with **2a**^a**

Entry	Catalyst	Ratio ^b	Solvent (volume fraction)	Temp./°C	Time/h	Yield ^c of compd. 3a (%)
1	MeCOCl	1:10	MeOH(100%)	65	9	72
2	MeCOCl	1:10	EtOH(100%)	78	7	75
3	MeCOCl	1:3	EtOH(95%)	78	2.5	88
4	MeCOCl	1:4	EtOH(95%)	78	1	90
5	MeCOCl	1:5	EtOH(95%)	78	1	89
6	DBSA	1:4	H ₂ O	100	2	87



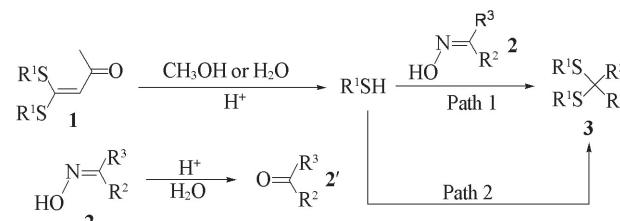
Reaction conditions: **1a**(0.6 mmol), **2a**(0.5 mmol), solvent(3 mL); b. molar ratio of compound **1a** to catalysts; c. isolated yield.

2.2 α -羰基二硫缩烯酮 **1** 与肟 **2** 的缩硫醛/酮化反应

分别应用反应条件 A 或 B 进行 α -羰基二硫缩烯酮 **1** 与肟 **2** 的硫缩醛/酮化反应。如表 1 所示, 化合物 **1** 能替代 1,3-丙二硫醇、1,2-乙二硫醇、乙硫醇和苯硫醇与肟 **2** 进行硫缩醛/酮化反应(表 1 中 Entries 1~8); 带有吸电子或供电子基团的芳醛/酮肟 **2a**~**2e** 和 **2h**、脂肪醛肟 **2f** 及脂环酮肟 **2g** 也能有效地进行硫缩醛/酮化反应, 以较好的产率生成相应的硫缩醛/酮 **3**(表 1 中 Entries 9~22)。另外, 由于化合物 **1** 分解生成的硫醇能迅速与反应体系中的肟及其水解生成的醛或酮进行反应而被消耗掉, 故反应和后处理过程中未感觉到硫醇的恶臭气味。

2.3 反应机理研究

根据前文工作^[20] 和上述实验结果, 提出的化合物 **1** 与 **2** 进行硫缩醛/酮化反应的可能机理如 Scheme 1 所示。在酸性条件下, α -羰基二硫缩烯酮 **1** 与亲核试剂甲醇或水作用后, 释放出硫醇^[11]。当以无水甲醇或乙醇为溶剂时, 按路径 1 进行反应, 脲 **2** 直接与生成的硫醇进行硫缩醛/酮化反应生成硫缩醛/酮 **3**^[22]; 当以 95% 乙醇或水为溶剂时, 则按路径 2 进行反应, 脲 **2** 先在酸催化下水解生成相应的醛或酮 **2'**, 然后化合物 **2'** 与生成的硫醇进行硫缩醛/酮化反应生成化合物 **3**。



Scheme 1 Proposed mechanism for the thioacetalization reaction of compound **1 with compound **2****

3 结 论

在酸性条件下, 95% 乙醇或水介质中, 无气味、稳定的 α -羰基二硫缩烯酮 **1** 作为代硫醇试剂可与肟 **2** 有效地进行硫缩醛/酮化反应。该反应条件温和、操作简单, 反应和后处理过程中无硫醇的恶臭气味。

参 考 文 献

- [1] Sartori G., Ballini R., Bigi F., Bosica G., Maggi R., Righi P. Chem. Rev. [J], 2004, **104**: 199—250
- [2] Yus M., Na'jera C., Fourello F. Tetrahedron [J], 2003, **59**: 6147—6212
- [3] Bertini V., Poccia M., Luchesini F., Alfei S., Munno A. D. Synlett [J], 2003, (6): 864—866
- [4] Bi X. H., Dong D. W., Liu Q., Pan W., Zhao L., Li B. J. Am. Chem. Soc. [J], 2005, **127**, 4578—4579
- [5] Pan L., Liu Q. Synlett [J]. 2011, (8): 1073—1080

- [6] Tan J. , Xu X. X. , Zhang L. J. , Liu Y. F. , Liu Q.. Angew. Chem. Int. Ed. [J] , 2009 , **48**: 2868—2872
- [7] Yu H. F. , Yu Z. K.. Angew. Chem. Int. Ed. [J] , 2009 , **48**: 2929—2933
- [8] Yu H. F. , Jin W. W. , Sun C. L. , Chen J. P. , Du W. M. , He S. B. , Yu Z. K.. Angew. Chem. Int. Ed. [J] , 2010 , **49**: 5792—5797
- [9] Jin W. W. , Du W. M. , Yang Q. , Yu H. F. , Chen J. P. , Yu Z. K.. Org. Lett. [J] , 2011 , **13**: 4272—4275
- [10] Bekturhum Bahargul(巴哈尔古丽·别克吐尔逊), WANG Mang(王芒), HAN Feng(韩锋), LIU Qun(刘群). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J] , 2010 , **31**(4) : 727—730
- [11] YU Hai-Feng(于海丰), WANG Dong-Lai(王东来), ZHAO Hui(赵辉), HOU Dong-Yan(侯冬岩). Chin. J. Org. Chem. (有机化学)[J] , 2011 , **31**(11) : 1949—1960
- [12] Yu H. F. , Dong D. W. , Ouyang Y. , Liu Q. , Wang Y.. Lett. in Org. Chem. [J] , 2005 , **2**: 755—759
- [13] Dong D. W. , Yu H. F. , Ouyang Y. , Liu Q. , Bi X. H. , Lu Y. M.. Synlett[J] , 2006 , (2) : 283—287
- [14] Yu H. F.. Chin. J. Chem. [J] , 2012 , **23**: 367—371
- [15] Yu H. F. , Dong D. W. , Ouyang Y. , Wang Y. , Liu Q.. Synlett[J] , 2007 , (1) : 151—155
- [16] Dong D. W. , Sun R. , Yu H. F. , Ouyang Y. , Zhang Q. , Liu Q.. Tetrahedron Lett. [J] , 2005 , **46**: 7331—7335
- [17] Liu Q. , Che G. B. , Yu H. F. , Liu Y. C. , Zhang J. P. , Zhang Q. , Dong D. W.. J. Org. Chem. [J] , 2003 , **68**: 9148—9150
- [18] Yu H. F. , Liu Q. , Yin Y. B. , Fang Q. X. , Zhang J. P. , Dong D. W.. Synlett[J] , 2004 , (6) : 999—1002
- [19] Yu H. F. , Ouyang Y. , Dong D. W. , Liu Q.. Can. J. Chem. [J] , 2005 , **83**: 1741—1745
- [20] YU Hai-Feng(于海丰), WANG Yan-Ru(王艳茹), OUYANG Yan(欧阳艳), WANG Yan(王岩), LIU Qun(刘群). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J] , 2006 , **27**(12) : 2300—2303
- [21] Barton D. H. R. , Beaton J. M. , Geller L. E. , Pechet M. M.. J. Am. Chem. Soc. [J] , 1961 , **83**: 4076—4083
- [22] Jnaneshwara G. K. , Barhate N. B. , Sudalai A. , Deshpande V. H. , Wakharkar R. D. , Gajare A. S. , Shingare M. S. , SuKumar R.. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1[J] , 1998 , 965—968
- [23] Sharghi H. , Sarvari M. H.. Synlett[J] , 2001 , (1) : 99—101
- [24] ZHAO Wen-Chao(赵文超), SHA Yao-Wu(沙耀武). Chin. J. Org. Chem(有机化学)[J] , 1996 , **16**: 121—132
- [25] Kobayashi S. , Manabe K.. Acc. Chem. Res. [J] , 2002 , **35**: 209—217
- [26] Dong D. W. , Ouyang Y. , Yu H. F. , Liu Q. , Liu J. , Wang M. , Zhu J.. J. Org. Chem. [J] , 2005 , **70**: 4535—4537

Odorless and Efficient Thioacetalization Reaction of Oximes

YU Hai-Feng^{1*} , LIAO Pei-Qiu²

(1. School of Chemistry and Life Science, Anshan Normal University, Anshan 114007, China;
2. Department of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024, China)

Abstract Thioacetals are important compounds because they can be considered as both useful protecting groups of carbonyl compounds in the synthesis of multi-functional complex molecules and acyl carbanion equivalents in C—C bond forming reactions. Since many reactions have been developed to prepare oximes from non carbonyl compounds, to lead to a novel and efficient method for thioacetal preparation, transthioacetalization of oximes has received more and more attention. Unfortunately, the transformation usually suffers from the use of harmful, odorous thiols which can lead to serious safety and environment problems. From the green chemistry point of view, an efficient and odorless transthioacetalization of oximes involving an environment friendly reagent is of great importance and necessity. In this work, using odorless and stable α -oxo ketene dithioacetals **1** as thiol equivalents, the thioacetalization reaction of oximes **2** were studied. In the reaction system of MeCOCl-EtOH (95%) or 4-dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA)-H₂O, the thioacetalization reaction were carried out in reflux temperature. It is noteworthy that the odor of thiols can not be perceived during either the reaction or workup.

Keywords α -Oxo ketene dithioacetal; Odorless thiol equivalent; Oxime; Thioacetalization

(Ed. : H, J, K)