

РУБЦОВА СВЕТЛАНА АЛЬБЕРТОВНА

**ХЕМО-, СТЕРЕО- И ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ ОКИСЛЕНИЕ
СУЛЬФИДОВ И ДИСУЛЬФИДОВ**

02.00.03 – Органическая химия
(химические науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Нижний Новгород – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии Коми научного центра Уральского Отделения Российской академии наук

Научный консультант: член-корреспондент РАН
доктор химических наук, профессор
Кучин Александр Васильевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Додонов Виктор Алексеевич,
Нижегородский государственный университет
им. Н.И.Лобачевского,
заведующий кафедрой органической химии

доктор химических наук, профессор
Зык Николай Васильевич,
Московский государственный университет
им.М.В.Ломоносова,
профессор кафедры органической химии
химического факультета

доктор химических наук
Семёнов Владимир Викторович,
Институт металлоорганической химии им.
Г.А.Разуваева РАН,
заведующий лабораторией кремнийорганических
соединений

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт элементоорганических
соединений им. А.Н.Несмеянова РАН**

Защита диссертации состоится 21» сентября 2012 г. в 13³⁰ час. на заседании диссертационного совета Д 212.165.06 при Нижегородском государственном техническом университете им. Р.Е.Алексеева по адресу:
603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е.Алексеева.

Автореферат разослан «10» августа 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.165.06,
доктор химических наук

 Соколова Т.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Реакции окисления двухвалентной серы (сульфидов и дисульфидов) являются важным направлением развития органической химии. Это связано с перспективами использования продуктов окисления (сульфоксидов, сульфонов, тиолсульфинатов, сульфокислот и др.) в качестве экстрагентов палладия и платины, регуляторов роста растений, флотореагентов, комплексообразователей металлов, поверхностно-активных веществ, лекарственных средств.

Особое место занимает синтез хиральных органических соединений с заданной абсолютной конфигурацией асимметрических центров. Существует ряд примеров, где энантиомеры хирального физиологически активного вещества оказывают различное воздействие на организм. При этом различие может состоять не только в биологических воздействиях, а также и в фармакокинетике и метаболизме энантиомеров. В связи с этим огромное количество исследовательских групп пытаются разработать эффективные методы энантиоселективного синтеза подобных соединений.

Среди сульфоксидов, проявляющих высокую фармакологическую активность, можно выделить противоязвенный препарат омепразол, S-энантиомер которого (называемый эзомепразолом) значительно превосходит по клиническому эффекту рацемический омепразол. Поэтому важной проблемой органического синтеза является разработка методов асимметрического окисления сульфидов для получения энантиомерно чистых и энантиомерно обогащенных сульфоксидов.

Таким образом, широкий спектр направлений использования продуктов окисления сераорганических соединений обуславливает высокую актуальность разработки новых методов окисления сульфидов и дисульфидов.

Одним из интересных и доступных окислителей, выпускаемых в промышленных масштабах, является диоксид хлора (ClO_2), который мы впервые в России начали использовать для окисления органических соединений. В научной литературе представлен ряд работ по окислению диоксидом хлора различных органических соединений, однако, при этом отсутствуют данные по асимметрическому окислению.

Настоящая работа посвящена разработке методов хемо-, стерео- и энантиоселективного окисления сульфидов и дисульфидов и выполнена в соответствии с планами НИР Института химии Коми НЦ УрО РАН по темам «Разработка методов синтеза и окисления сера- и кислородсодержащих органических соединений» (№ гос. регистрации 01.2.00102724) и «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез хиральных функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов для получения новых физиологически активных веществ и материалов (№ гос. регистрации 0120.0 604259). Научные исследования проводились при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 10-03-00969, 04-03-96010, 01-03-96404), при поддержке Президента Российской Федерации (программа

поддержки ведущих научных школ, грант НШ – 4028.2008.3), в рамках федеральных целевых программ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» (гос. контракты №№ 02.445.11.7394, 02.512.11.2025), «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» с возможным использованием потенциала ведущих научных школ Российской Федерации (гос. контракт №№.02.512.12.0011), «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» (гос. контракт № 02.740.11.0081), проектов №09-Т-3-1015, 12-Т-3-1030 по программе Отделения химии и наук о материалах РАН.

Цель работы. Разработка хемо-, стерео- и энантиоселективных методов окисления сульфидов и дисульфидов. Поиск новых каталитических систем для асимметрического окисления сульфидов. Изучение закономерностей окисления сульфидов и дисульфидов диоксидом хлора и расширение области синтетического его применения. Установление стереохимических особенностей окисления оптически активных терпеновых сульфидов и дисульфидов, получение новых диастереомерно обогащенных сульфинил- и сульфонилпроизводных.

Научная новизна работы. Получило дальнейшее развитие перспективное направление, связанное с разработкой селективных методов окисления сераорганических соединений. Впервые для окисления органических сульфидов и сульфоксидов использован диоксид хлора. Показана высокая хемоселективность окисления полифункциональных и гетероциклических сульфидов в сульфоксиды. Открыта новая реакция тиолов и дисульфидов с диоксидом хлора с получением сульфохлоридов.

Впервые проведено каталитическое окисление сульфоксидов ClO_2 и установлено, что в присутствии каталитических количеств $\text{VO}(\text{acac})_2$ хемоселективно образуются сульфоны. Методами ЭПР и ЯМР спектроскопии установлен механизм каталитического окисления сульфоксидов в сульфоны.

Разработаны методы асимметрического окисления полифункциональных сульфидов. Впервые в хемоселективном и асимметрическом сульфоксидировании кетосульфидов и некоторых азотсодержащих сульфидов в качестве окислителя был использован ClO_2 . Показано, что диоксид хлора в этих реакциях приводит к образованию противоположных энантиомеров сульфоксидов.

Синтезированы новые хиральные салициальдимины для асимметрического сульфоксидирования. Разработан метод получения энантиомерно обогащенных имидазолсодержащих сульфоксидов с энантиомерным избытком до 99 %.

Впервые синтезированы оптически активные сульфанилимидазолы ментановой, карановой и пинановой структур. Показана высокая стереоселективность их окисления в сульфоксиды.

Выявлены стереохимические особенности реакций окисления оптически активных терпеновых оксо- и дитиолонов. Впервые получены индивидуальные

стереоизомеры сульфинил- и сульфонилпроизводных терпеновых тиоланов на основе ментона, вербенона и камфоры.

Впервые проведены реакции асимметрического окисления рацемических оксо- и дитиоланов ментона модифицированной системой Шарплесса (Кагана-Модены) и системой Больма. В результате получены новые энантиомерно обогащенные сульфинильные производные терпеновых тиоланов.

Синтезированы новые оптически активные тиосульфидаты путем окисления дисульфидов ментановой и борнановой структуры.

Практическая значимость работы. Разработан новый метод хемоселективного окисления сульфидов различной структуры в сульфоксиды диоксидом хлора. Синтезированы новые γ -кетосульфиды, азотсодержащие полифункциональные и гетероциклические сульфиды, осуществлено их хемоселективное окисление и получены новые сульфоксиды. Разработаны методы асимметрического окисления полифункциональных и гетероциклических сульфидов. Определены оптимальные условия реакций асимметрического окисления сульфидов, связанные с выбором окислителя, металлокомплексообразователя, лиганда, растворителя и условий проведения процесса. Предложены новые каталитические системы, основанные на использовании впервые полученных хиральных салициальдиминов в металлокомплексном катализе при асимметрическом окислении азотсодержащих гетероциклических сульфидов.

Синтезировано более 100 новых соединений. Получены новые монотерпеновые имидазол- и бензимидазолсодержащие сульфиды, сульфоксиды и сульфоны, сульфинил- и сульфонилпроизводные терпеновых тиоланов.

Показано, что введение асимметричной сульфоксидной группы позволяет применить полученные сульфоксиды в качестве строительных блоков для синтеза хиральных лигандов и для получения физиологически активных веществ. В результате проведенного скрининга Институтом физиологически активных веществ РАН сульфоксидов и сульфонов терпеновых дитиоланов, гетероциклических сульфидов и сульфоксидов установлена их потенциальная противоопухолевая активность. Выявлена также антимикотическая активность к непатогенным грибам *Candida albicans* и *Penicillium tardum* (5*R*,6*S*,9*R*)-оксотиолана ментона.

Синтезированы новые терпеновые тиолсульфинаты – перспективные для синтеза хиральных лигандов.

Апробация работы. Материалы диссертации представлены на XII и XIII Международных конференциях по органическому синтезу (Италия, 1998; Польша, 2000); XX Международной конференции по изопреноидам (Чехия, 2003); XXIII и XXIV Международных симпозиумах по химии серы (Москва, 2008; Италия, 2010); II, III Международных конференциях «Химия, структура и функция биомолекул» (Беларусь, 2006, 2008); II Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Казахстан, 2007); V Международной конференции «Химия

азотсодержащих гетероциклов» (Украина, 2009); Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений (Санкт-Петербург, 1998, 2002); XVII, XIX Менделеевских съездах по общей и прикладной химии (Казань, 2003; Волгоград, 2011); II Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011); Международном конгрессе по органической химии (Казань, 2011); VII Всероссийской конференции «Химия и медицина» (Уфа, 2009, 2010); Симпозиуме «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений» (Санкт-Петербург, 2011); I-VII Всероссийских научных конференциях «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2002, 2006; Казань, 2002; Саратов 2004; Уфа 2008; Санкт-Петербург, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 30 статей в изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией, 5 патентов, тезисы 44 докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 308 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, результаты и обсуждение, экспериментальная часть), выводов, списка цитируемых источников, включающего 322 наименования. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами, 38 рисунками и 57 схемами.

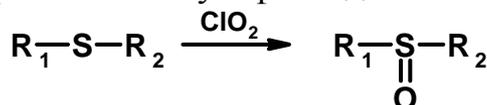
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. ОКИСЛЕНИЕ СУЛЬФИДОВ И ДИСУЛЬФИДОВ ДИОКСИДОМ ХЛОРА

1.1. Окисление сульфидов диоксидом хлора

Среди окислителей представляет интерес диоксид хлора – доступный многотоннажный продукт, который используется в качестве отбеливающего агента в целлюлозно-бумажной промышленности и в водоочистке. Однако его реакции с сераорганическими соединениями мало изучены.

Нами разработан новый метод окисления органических сульфидов диоксидом хлора. Впервые проведено хемоселективное окисление сульфидов **1-14** диоксидом хлора с образованием сульфоксидов.



1-14

1a-14a

R₁= R₂= Me (**1, 1a**);

R₁=Me, R₂=Et (**2, 2a**);

R₁= Me, R₂= Bu (**3, 3a**);

R₁=Me, R₂=Ph (**4, 4a**);

R₁= R₂= Pr (**5, 5a**);

R₂=Pr, R₁=C₆H₁₃ (**6, 6a**);

R₁=R₂= Bu (**7, 7a**);

R₁= R₂= i-Bu (**8, 8a**);

R₁= R₂= Ph (**9, 9a**);

R₁=Ph; R₂=C₆H₁₃(**10, 10a**);

R₁= R₂= C₈H₁₇ (**11, 11a**);

R₁= R₂= *p*-Tol (**12, 12a**);

R₁= R₂= Bn (**13, 13a**);

R₁= R₂= *n*-BrC₆H₄ (**14, 14a**)

Для окисления использован ClO₂, полученный промышленным способом на ОАО «Монди Сыктывкарский ЛПК», с концентрацией 5-13 г/л. В связи с хорошей растворимостью диоксида хлора в различных средах (вода,

органические растворители) окисление можно проводить водным или органическим раствором или барботированием смеси ClO_2 с воздухом.

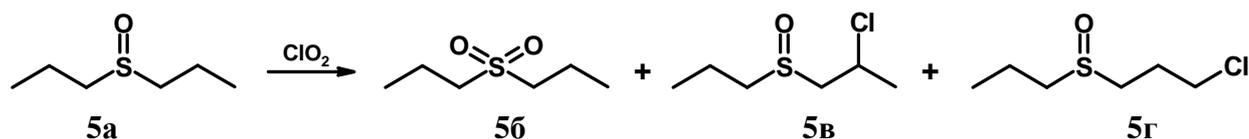
Изучены закономерности окисления сульфидов в сульфоксиды (мольное соотношение субстрат–окислитель, температура, растворитель). Использованы два способа смешения реагентов: обратный – в органический или водный раствор диоксида хлора дозированно добавляется раствор сульфида; прямой – в органический раствор сульфида дозированно поступает диоксид хлора (газообразный или его раствор).

Установлено, что сульфиды **1-14** селективно окисляются в сульфоксиды при мольном соотношении сульфид: ClO_2 , равном 1:0.5, при комнатной температуре и обратном способе смешения реагентов. Образуются сульфоксиды **1a -14a** с выходом 95-100 %.

Реакция не селективна при проведении окисления сульфидов избытком диоксида хлора. Увеличивая количество окислителя, нам не удалось добиться количественных выходов по сульфону. При окислении метилфенил- (**4**) и дипропил- (**5**) сульфидов избытком диоксида хлора при комнатной температуре основными продуктами реакции являются сульфоксиды **4a** и **5a**, выход сульфонов не превышает 20–30 %. В качестве побочных продуктов обнаружены хлорированные сульфоксиды, дисульфиды и эфиры, образующиеся, по-видимому, при гомолитическом разрыве связи C–S.

1.2. Окисление сульфоксидов диоксидом хлора

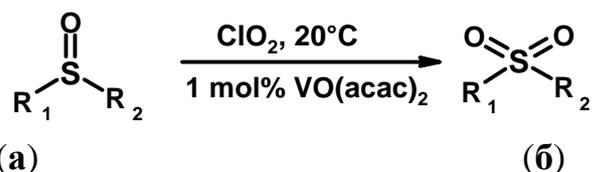
Реакции сульфидов с диоксидом хлора в сульфоксиды протекают быстро и селективно, а сульфоксиды окисляются медленно, с небольшой конверсией и большим количеством побочных продуктов. В связи с этим реакция окисления сульфоксидов в сульфоны может быть хорошей моделью для проведения каталитического окисления. Нами изучены закономерности реакций окисления сульфоксидов в сульфоны ClO_2 без использования катализатора и с применением $\text{Cr}(\text{асас})_3$, $\text{MoO}_2(\text{асас})_2$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$, $\text{VO}(\text{асас})_2$. Окисление сульфоксидов в отсутствие катализаторов не селективно и приводит к образованию, в частности, хлорированных продуктов, при этом конверсия сульфоксидов не превышает 20–30%. Так, при окислении дипропилсульфоксида **5a** при 20°C (сульфоксид: ClO_2 , 1:0.5, в CH_3COOH) конверсия сульфоксида составляет 28 %, выход дипропилсульфона **5б** – 14%, хлорпроизводных **5в** и **5г** – 1 % и 13%, соответственно.



Повышение температуры до 80 °C приводит к увеличению конверсии **1a** до 82 %, при этом выходы **5б**, **5в** и **5г** составляют 12 %, 8 % и 62 %, соответственно.

При окислении метилфенилсульфоксида **4a** в аналогичных условиях конверсия сульфоксида составляет 22 %, выход сульфона и хлорметилсульфинилбензола – 8 и 14 %. Повышение температуры до 80 °C приводит к образованию преимущественно хлорированного продукта (67 %).

При использовании $\text{MoO}_2(\text{асас})_2$, $\text{Mo}(\text{CO})_6$, $\text{Cr}(\text{асас})_3$ в CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CH_3COOH не обнаружено заметного каталитического эффекта. Высокая селективность окисления сульфоксидов диоксидом хлора установлена в присутствии $\text{VO}(\text{асас})_2$. Каталитическое окисление **1а**, **3а-5а**, метил-*n*-пропил- (**15а**), *n*-пропил-*n*-бутил- (**16а**), дигептил- (**17а**) сульфоксидов (субстрат: ClO_2 , 1:0.5), в CH_2Cl_2 и CH_3COOH приводит к образованию сульфонов **1б**, **3б-5б**, **15б-17б** с выходом 50–96 % с незначительным содержанием примесей хлорпроизводных сульфоксидов.



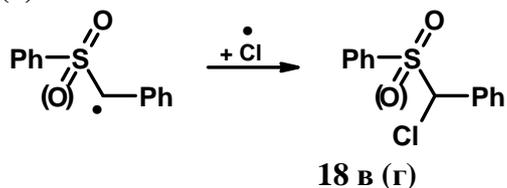
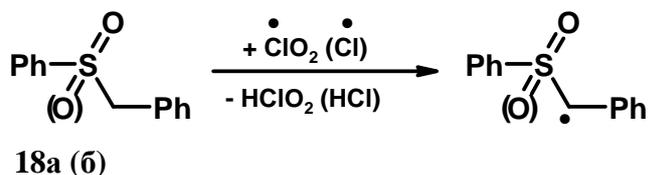
$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$ (**1а**, **1б**); $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Bu}$ (**3а**, **3б**); $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Ph}$ (**4а**, **4б**);

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Pr}$ (**5а**, **5б**); $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{Pr}$ (**15а**, **15б**); $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Ph}$ (**9а**, **9б**);

$\text{R}_1 = \text{Pr}$, $\text{R}_2 = \text{Bu}$ (**16а**, **16б**); $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_7\text{H}_{15}$ (**17а**, **17б**); $\text{R}_1 = \text{Ph}$; $\text{R}_2 = \text{Bn}$ (**18а**, **18б**)

Так, при окислении **4а**, **5а** в присутствии каталитических количеств $\text{VO}(\text{асас})_2$ конверсия сульфоксида составляет 99-100 %, выход **4б** и **5б** – 86 % и 98 %, соответственно. В смеси присутствует небольшое количество хлорпроизводных сульфоксидов. В отличие от сульфоксидов с электронодонорными заместителями конверсия дифенилсульфоксида (**9а**) (с электроноакцепторными группами) не превышает 60 %. Это можно объяснить более низким эффективным зарядом на атоме серы сульфинильной группы **9а**, чем у сульфоксидов с электронодонорными заместителями.

При окислении бензилфенилсульфоксида **18а** даже в условиях катализа наблюдается значительное образование хлорированных продуктов **18в** (32 %) и **18г** (10 %). Возможно, это связано с существованием конкурирующих реакций радикалов хлора с ванадием (V^{+4}) и бензилфенилсульфоксидом. В составе продуктов реакции также обнаружен бензальдегид (2 %), образующийся в результате разрыва C–S связи.



Действие $\text{VO}(\text{асас})_2$ как катализатора переноса кислорода подтверждено методами ЭПР и ^{51}V ЯМР спектроскопии.

Известно, что ванадил ион имеет спектр ЭПР (октет с константой на ванадии порядка 10.8 мТ). ClO_2 также имеет спектр ЭПР (квартет с константой на изотопах хлора порядка 1.7 мТ).

При добавлении диоксида хлора в систему сульфоксид–VO(асас)₂–растворитель спектр ЭПР ванадил-иона мгновенно исчезает. При исчезновении спектра ванадила появляется спектр ЭПР диоксида хлора. При нагревании ампулы до температуры окружающей среды по истечении 15 мин постепенно исчезает спектр ЭПР диоксида хлора и вновь появляется спектр ЭПР ванадил-иона.

Поскольку все реакции окисления органических сульфоксидов были проведены в CH₃COOH и CH₂Cl₂, ЯМР эксперименты на ядрах ⁵¹V также были проведены в аналогичных дейтерированных растворителях.

Взаимодействие диоксида хлора с ацетилацетонатом ванадила при мольном соотношении VO(асас)₂:ClO₂, 1:2, в CDCl₃ приводит к появлению в спектре ⁵¹V ЯМР единственного сигнала в области -488 м.д. Установлено, что данный сигнал характерен для соединения состава VO₂(асас), полученного путем взаимодействия NH₄VO₃ с ацетилацетоном в кислой среде.

Последующее прибавление в систему избытка субстрата (ДМСО) приводит к образованию второго сигнала в области -498 м.д., что можно объяснить образованием аддукта VO₂⁺–сульфоксид. По истечению времени оба сигнала исчезают.

Взаимодействие диоксида хлора с VO(асас)₂ (мольное соотношение VO(асас)₂:ClO₂, равном 1:2, в CD₃COOD) также приводит к появлению в спектре ⁵¹V ЯМР единственного сигнала в области -579 м.д. Показано, что данный сигнал характерен для ванадий (V) диоксокатиона VO₂⁺, полученного путем растворения NH₄VO₃ в CD₃COOD. Аналогичное появление второго сигнала в области -519 м.д. после введения субстрата в систему свидетельствует о координации сульфоксида на металлоцентре.

Таким образом, в этой реакции сульфоксид выступает и как электронодонорный лиганд, и как субстрат.

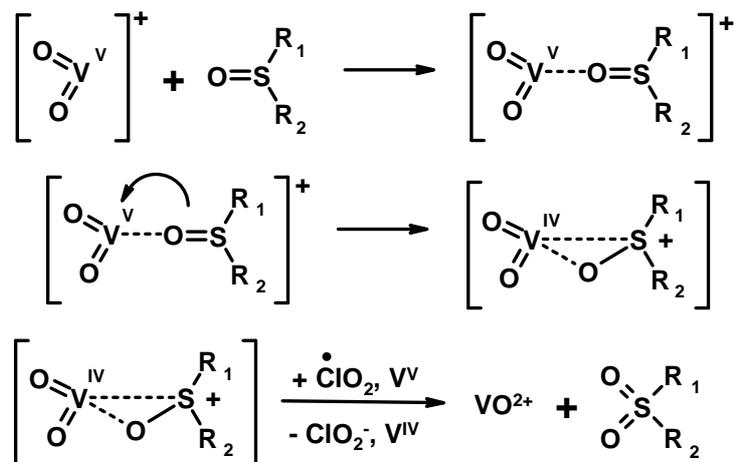
В литературе¹ описан механизм одноэлектронного окисления сульфоксидов. При окислении ряда алкиларилсульфоксидов различного строения хромовой кислотой в системе вода–уксусная кислота, основываясь на кинетических параметрах, авторы установили, что ρ-параметр уравнения Гаммета для данного типа реакций равен (-0.8). Известно, что низкие значения ρ-параметра (-0.5 – -1.5) выражения для линейной зависимости свободных энергий характеризуют процессы с одноэлектронной передачей электронов.

Мы также склоняемся к механизму, в котором ванадий является одноэлектронным переносчиком, так как во многих процессах окисления органических соединений он участвует, вовлекая пару V^V–V^{IV}.

При этом сульфоксид на первой стадии координируется на металлоцентре; далее окисляется до катион-радикала сульфоксида с последующим доокислением в сульфон. Исходя из предложенного механизма, можно предположить, что непосредственно окислителем сульфоксида является не диоксид хлора, а соединения ванадия в высшей степени окисления, предположительно VO₂⁺

¹ Srinivasan C, Chellamani A., Rajagopal S. *Mechanism of the oxidation of alkyl aryl and diphenyl sulfides by chromium(VI)* // *J. Org. Chem.* – 1985. – V.50. – №8. – P.1201–1205

(ванадий (V) диоксокаатион) в уксусной кислоте, который в ходе реакции восстанавливается до VO^{2+} . В целом, в данной реакции $VO(acac)_2$ будет являться одноэлектронным переносчиком.



Методом ЭПР с применением спиновой ловушки фенил-*трет*-бутилнитрона (ФБН) обнаружено, что при окислении **4a** и **5a** диоксидом хлора появляются парамагнитные частицы – аддукты радикала с ФБН.

На рис.1 представлены ЭПР спектры аддуктов ФБН (суперпозиция спектров двух веществ α -хлор-бензил-*трет*-бутилнитроксида и бензоил-*трет*-бутилнитроксида [на спектре помечено *]) в реакции **5a** в толуоле при 253 К с диоксидом хлора (а) и рассчитанный программой WINEPR SimFonia для аддукта ФБН с $Cl\cdot$ (б). Спектр наблюдался ранее в реакции **4a** с диоксидом хлора.

Константы в спектре уточняли путем моделирования спектра в программе WINEPR SimFonia. Спектр α -хлор-бензил-*трет*-бутилнитроксида представляет собой дублет кватрето-триплетов. Дублет с константой СТВ $A^H = 0.075$ мТ возникает в результате расщепления неспаренного электрона на β -водородном атоме. Перекрывающиеся кватреты соответствуют расщеплению на изотопах ^{35}Cl (75.4%, $A_{35}^{Cl} = 0.605$ мТ) и ^{37}Cl (24.6 %, $A_{37}^{Cl} = 0.488$ мТ). Наибольшую константу расщепления $A^N = 1.212$ мТ дает азот.

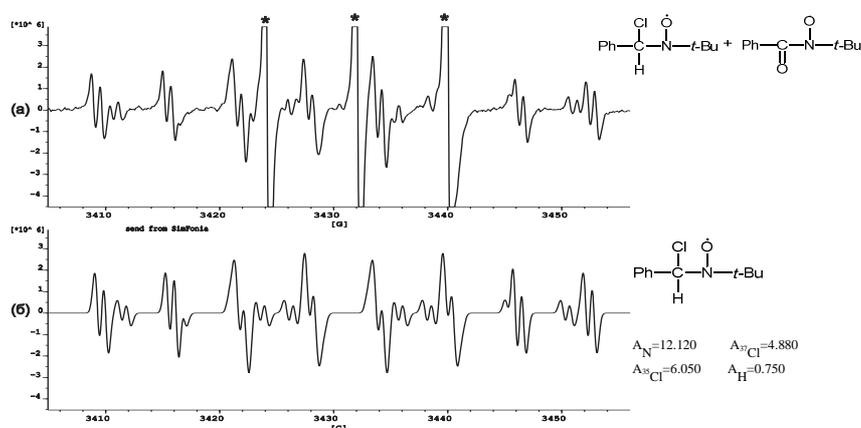
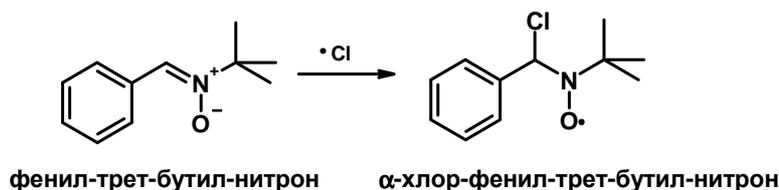
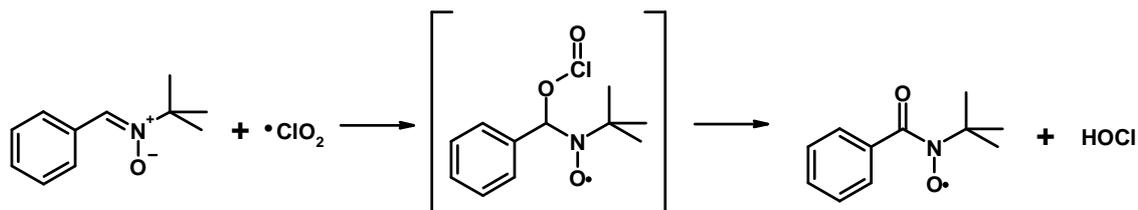


Рис. 1. ЭПР спектры (а) аддуктов ФБН с $Cl\cdot$ в реакции **5a** с диоксидом хлора; б) рассчитанный программой WINEPR SimFonia для аддукта ФБН с $Cl\cdot$.



В спектре соединения бензоил-трет-бутилнитроксида {*} наблюдается триплет с константой расщепления $A^N = 0.81$ мТ. Бензоил-трет-бутилнитроксид образуется в результате непосредственного взаимодействия диоксида хлора с ФБН. Механизм образования бензоил-трет-бутилнитроксида предположительно следующий:

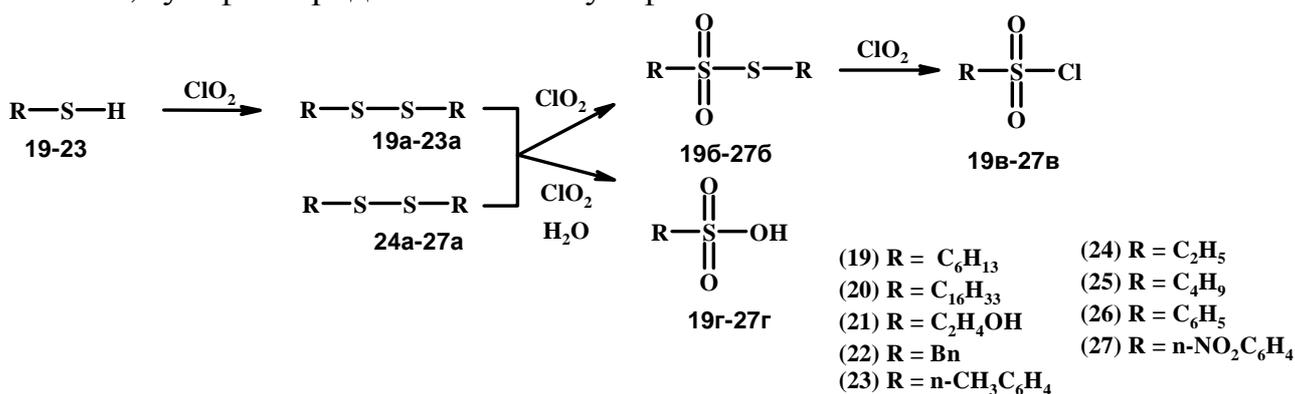


Существование α-хлор-бензил-трет-бутилнитроксида в системе сульфоксид–растворитель– $\text{ClO}_2\text{--VO}(\text{асас})_2$ является прямым доказательством наличия радикалов хлора. Образование хлорпроизводных соединений, по-видимому, связано не с прямым взаимодействием с диоксидом хлора, а с реакциями радикалов, образующихся при его термоллизе.

Таким образом, нами предложена схема окисления сульфоксидов в сульфоны в присутствии $\text{VO}(\text{асас})_2$ и установлено, что эта реакция протекает по механизму оксопереноса.

1.3. Реакции тиолов и дисульфидов с диоксидом хлора

Основными продуктами окислительных превращений алкан- и арилтиолов и дисульфидов **19-23**, **24а-27а** ClO_2 являются соответствующие тиолсульфонаты **19б-27б**, сульфохлориды **19в-27в** и сульфоновые кислоты **19г-27г**.



При взаимодействии тиолов **19-23** с диоксидом хлора (мольное соотношение тиол: ClO_2 , 1:0.5-1) селективно образуются дисульфиды **19а-23а** с выходами 86-98 %. Увеличение мольного соотношения субстрат/окислитель приводит к образованию тиолсульфонатов **19б-27б**, далее – сульфохлоридов **19в-27в** или сульфокислот **19г-27г**.

Получение сульфохлоридов **19в-27в** взаимодействием тиолов и дисульфидов с диоксидом хлора является новой реакцией, которая ранее не была описана в литературе. Разработанный нами метод синтеза сульфохлоридов удобен и прост в использовании и дает высокий выход продукта (до 88 %), не требует дополнительных условий проведения реакции, таких как нагревание, охлаждение, изменение давления.

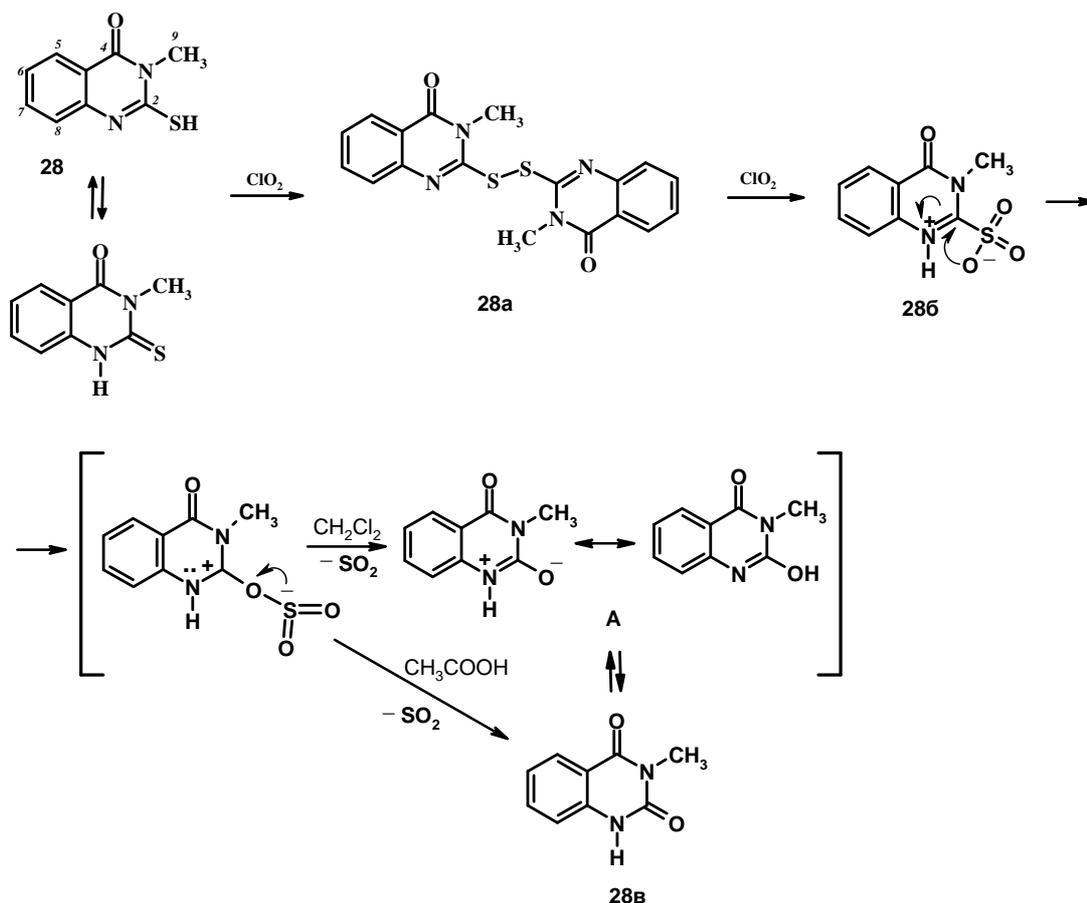
В отличие от алкан- и арилтиолов выбор растворителя является основным в подборе условий окисления гетерилтиолов, так как особенностью этого класса соединений является их способность к тион-тиольной таутомерии, а положение таутомерного равновесия в первую очередь зависит от природы растворителя. Окисление 3-метил-2-сульфанилхиназолин-4(3*H*)-она (**28**) ClO_2 проводили в бензоле, дихлорметане, тетрагидрофуране, уксусной кислоте, ацетонитриле, метаноле, пиридине, диэтилаmine и воде. Использование щелочной среды (гидроксиды калия и аммония) способствует переходу тионовой формы в тиольную и, как следствие, увеличению скорости реакции.

При окислении тиона **28** ClO_2 в метаноле образуется **28а**. Использование эквимольных количеств KOH позволяет увеличить выход дисульфида **28а** с 42 до 65%, а время реакции и расход диоксида хлора при этом сократить вдвое. Окисление тиола **28** в метаноле пятикратным избытком йода в нейтральной и щелочной среде также приводит к образованию дисульфида **28а** с выходами, аналогичными как при использовании диоксида хлора, однако конверсия исходного тиола **28** не превышает 66 %, в то время как при окислении диоксидом хлора – 100 %. При окислении тиола **28** ClO_2 в бензоле, дихлорметане и пиридине образование дисульфида **28а** не обнаружено ни на одной из стадий окисления, что, вероятно, связано с быстрым превращением его в сульфоновую кислоту **28б**. Относительное содержание кислоты **28б** в реакционной смеси составляет 30-45 % в зависимости от условий реакции.

В уксусной кислоте и метаноле соединение **28** превращается в **28в** с количественными выходами уже двухкратным избытком диоксида хлора. При окислении **28** в ацетонитриле (тион– ClO_2 , 1:4) образуется смесь **28в** и **28г** в соотношении примерно 2:1.

При взаимодействии тиола **28** с диоксидом хлора в дихлорметане при соотношении тиол-окислитель 1:3-4 реакция останавливается на стадии образования промежуточного соединения **A**, которое, как мы предполагаем, является одной из таутомерных форм соединения **28в**, устойчивой в среде дихлорметана.

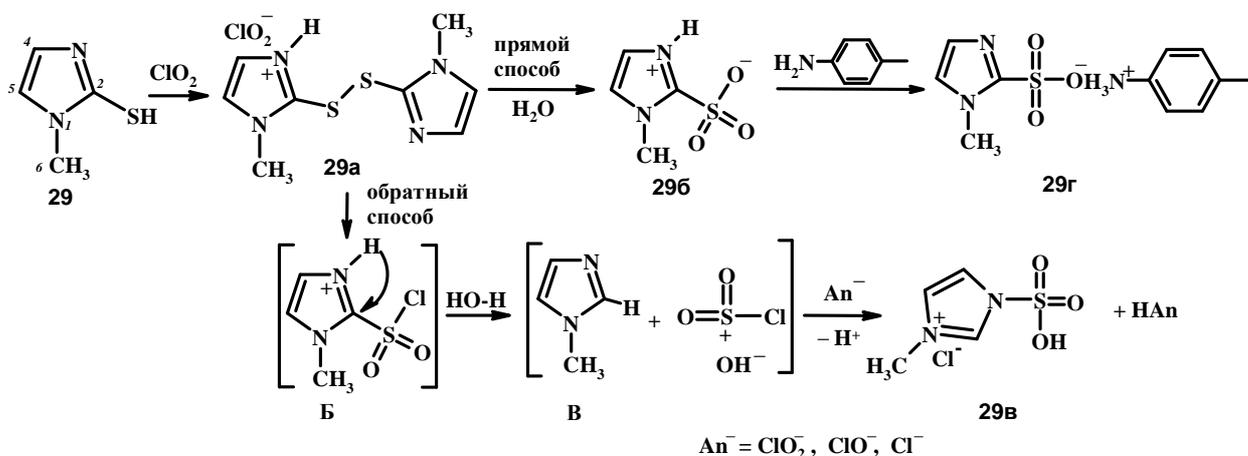
При установлении влияния природы растворителя на конверсию тиола **28** в реакциях с ClO_2 и выходы продуктов окисления показано, что при окислении **28** диоксидом хлора в соотношении 1:2 конверсия **28** увеличивается от 13 до 52% с ростом полярности в ряду от бензола ($\epsilon=2.28$) до ацетонитрила ($\epsilon=38.0$). Однако решающим фактором влияния на конверсию тиола **28** оказывается не столько полярность растворителя, сколько его способность к образованию водородных связей. Так, конверсия тиола **28** в уксусной кислоте ($\epsilon=6.18$) составляет 100 %, в то время как в дихлорметане ($\epsilon=8.93$) – 44 %.



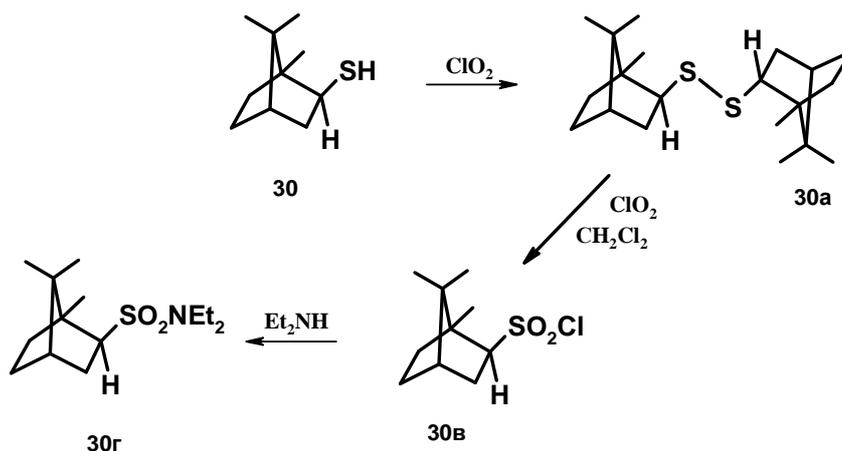
Выходы продуктов окисления связаны, вероятно, также с устойчивостью их в среде окислителя. Максимальное содержание кислоты **28б** наблюдается в бензоле (45 %), что объясняется низкой полярностью растворителя и наличием π -электронной системы, выполняющей роль слабых акцепторов водородной связи. Относительно высокое содержание кислоты **28б** (34 %) в достаточно полярном пиридине ($\epsilon=13.23$) также обусловлено стабилизацией ее в результате образования водородных связей между атомом азота пиридина и водорода гидроксильной группы кислоты **28б** ($\text{N}\dots\text{H}-\text{O}-\text{SO}_2$). В протонодонорных растворителях метаноле и уксусной кислоте сульфогруппа, не стабилизированная специфическими взаимодействиями, обладает наибольшей реакционной способностью и легко «покидает» молекулу, превращаясь в дион **28в**.

Основными продуктами окисления 1-метилимидазол-2-тиола (**29**) диоксидом хлора в зависимости от условий проведения реакции являются соединения 2,2'-дисульфандиил-бис(1-метилимидазолия)гидрохлорит (**29а**), 1-метилимидазол-2-сульфо кислота (**29б**) и 1-метил-3-сульфо(3*H*)-имидазолий хлорид (**29в**). При окислении тиола **29** диоксидом хлора в соотношении 1:2 в дихлорметане и бензоле, используя обратный способ смешения реагентов, образуется **29а** с выходами 65-78%. При окислении тиола **29** диоксидом хлора в соотношении 1:1 в воде основными продуктами реакции являются дисульфид **29а** и N-замещенная сульфокислота **29в** выходами 33 и 45 %, соответственно, независимо от способа смешения реагентов. Однако, при увеличении мольного соотношения тиол: окислитель до 1:3 влияние способа смешения реагентов

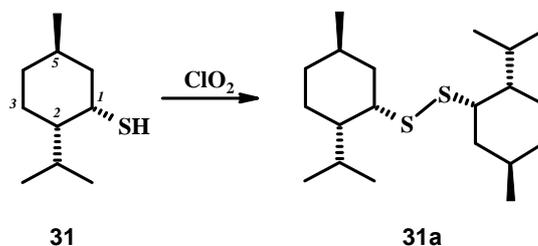
становится значительным: использование прямого способа при окислении **29** диоксидом хлора в водном растворе позволяет получить кислоту **29б** с выходом 96 %, в то время как при использовании обратного способа выход ее не превышает 42 %, а основным продуктом реакции в данных условиях является кислота **29в** с выходом 58 %. Влияние способа смешения реагентов на состав продуктов реакции подтверждает и окисление дисульфида **29а**. Если его проводить двукратным избытком диоксида хлора в воде, используя прямой способ, то он полностью переходит в кислоту **29б**. При использовании обратного способа смешения реагентов образуется кислота **29в**. Отличие в составе продуктов реакции при использовании разных способов смешения реагентов объясняется, по-видимому, образованием разных промежуточных соединений, одно из которых неустойчиво в условиях реакции.



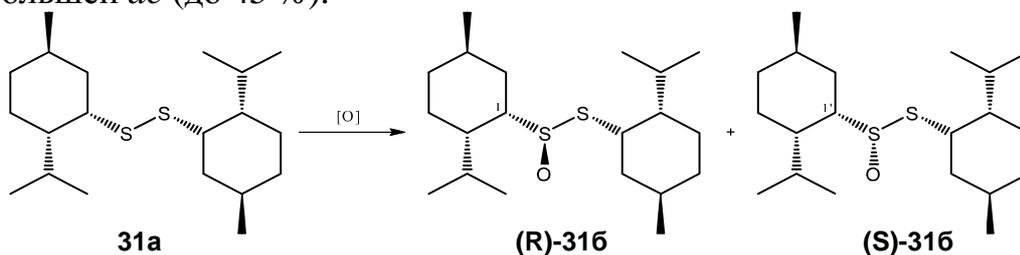
Окислением диоксидом хлора в дихлорметане (тиол:ClO₂, 1:2) диастереомерно чистых (1*S*,2*S*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-тиола (**30**) и (1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексан-2-тиола (**31**), синтезированных из *l*-(1*S*,2*R*,4*S*)-борнеола и *l*-(1*S*,2*S*,5*R*)-ментола, получены дисульфиды **30а** и **31а** с выходами 79 % и 75 %, соответственно.



При окислении дисульфида **30а** в дихлорметане при соотношении субстрат:окислитель 1:6 наблюдается образование сульфохлорида **30в**. При выделении сульфохлорида методом колоночной хроматографии на силикагеле и оксиде алюминия соединение **30в** разрушается. Путем взаимодействия **30в** с диэтиламинол получены сульфамид **30г**.



Следует отметить, что окисление **31a** *мета*-хлорпероксибензойной кислотой (*m*-CPBA) приводит к образованию диастереомерных тиосульфидов (*S*)-**31b** и (*R*)-**31b** с общим выходом 85 % и диастереомерным избытком (*de*) 28 % с преобладанием в смеси *S*-изомера. Окисление **31a** системой *трет*-бутилгидропероксид/ацетилацетонат ванадила (TBHP/VO(асас)₂) протекает аналогично с образованием смеси (*S*)-**31b** и (*R*)-**31b** с меньшими выходами (до 67 %), но большей *de* (до 45 %).

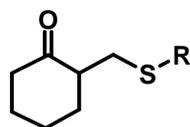
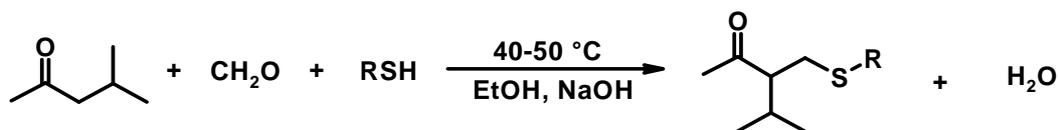


Структура и абсолютная конфигурация тиосульфидов (*R*)-**31b** и (*S*)-**31b** уствновлены методами спектроскопии ЯМР и РСА.

2. ХЕМОСЕЛЕКТИВНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СУЛЬФИДОВ

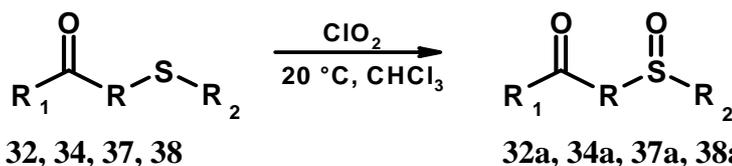
2.1. Окисление кетосульфидов в сульфоксиды и сульфоны

При окислении γ -кетосульфидов **32-35**, полученных нами по реакции тиометилирования кетонов формальдегидом и тиолом, а также α , β -кетосульфидов **36-38** диоксидом хлора (сульфид: ClO₂, 1:0,5) при комнатной температуре образуются соответствующие кетосульфоксиды с выходом 85-95%.



R = C₆H₁₃ (32), Bn (34)

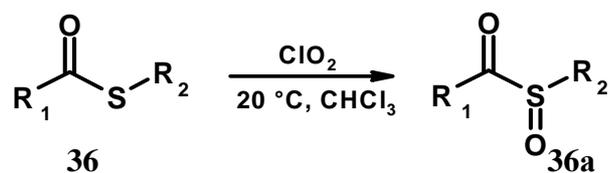
R = C₆H₁₃ (33), Bn (35)



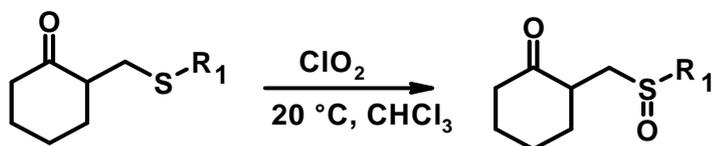
32, 34, 37, 38

32a, 34a, 37a, 38a

R=C₃H₇; R₁= Me; R₂= C₆H₁₃ (**32**, **32a**); R=C₃H₇; R₁= Me; R₂= Bn (**34**, **34a**)
R=H; R₁= Me; R₂= Me (**37**, **37a**); R=H; R₁= Me; R₂= Bn (**38**, **38a**)



36, 36a R₁= Me; R₂=Et



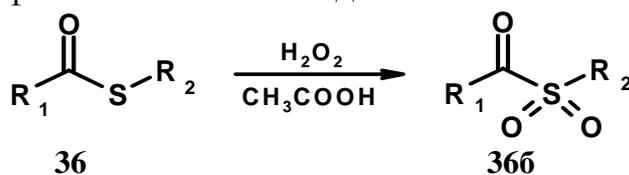
33, 35

33a, 35a

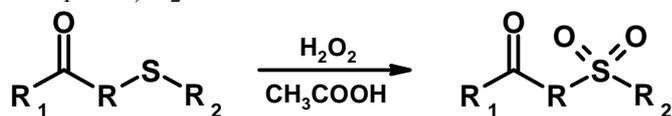
33, 33a R₁= C₆H₁₃; **35, 35a** R₁= Bn

Для получения аналогичных результатов с использованием ТВНР реакцию необходимо проводить при температуре 0 °С и соотношении кетосульфид: окислитель, 1:1.

При окислении кетосульфидов пероксидом водорода (кетосульфид: пероксид водорода, 1:2) в уксусной кислоте при комнатной температуре образуются кетосульфоны **32б-38б** с выходом 88-99 %:



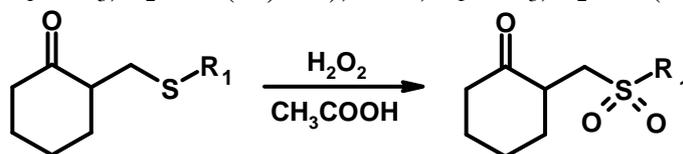
36, 36б R₁=Me; R₂=Et



32, 34, 37, 38

32б, 34б, 37б, 38б

R=C₃H₇; R₁=Me; R₂= C₆H₁₃ (**32, 32б**); R=C₃H₇; R₁=Me; R₂= C₆H₅CH₂ (**34, 34б**)
 R=H; R₁=CH₃; R₂=Me (**37, 37б**); R=H; R₁=CH₃; R₂=Bn (**38, 38б**)



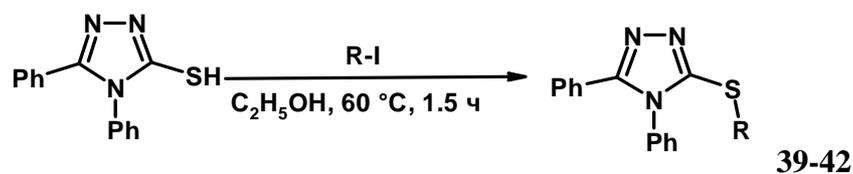
33, 35

33б, 35б

R₁= C₆H₁₃ (**33, 33б**); R₁= Bn (**35, 35б**)

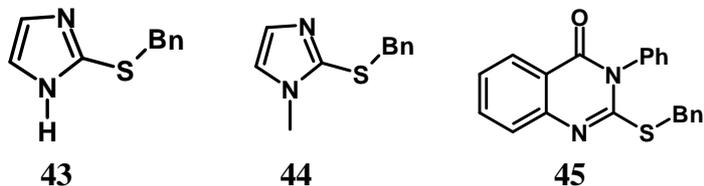
2.2. Хемоселективное окисление азотсодержащих полифункциональных и гетероциклических сульфидов

Нами подобраны условия хемоселективного окисления сульфидов **39-43, 46-53** диоксидом хлора. Сульфиды **39-42** синтезированы из соответствующих тиолов путем взаимодействия с алкилгалидами в спиртовом растворе щелочи с количественным выходом:

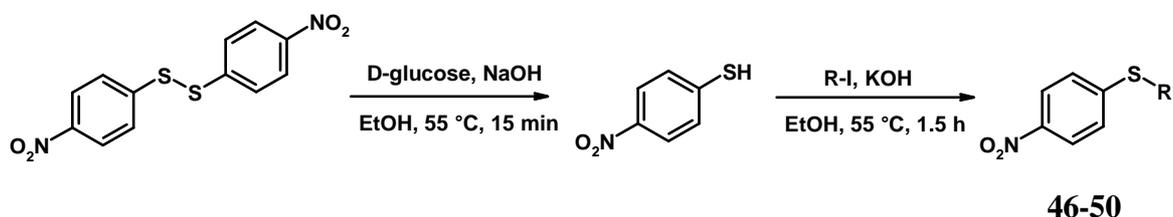


R= Me (**39**); R= Et (**40**); R= Pr (**41**); R= Bn (**42**)

Аналогичным образом с количественными выходами получены имидазолсодержащие (**43**, **44**) и хиназолинсодержащий (**45**) сульфиды.

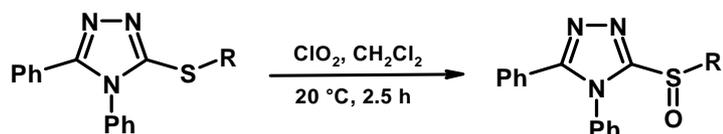


Арилалкилсульфиды **46-50** синтезированы из *m*-нитрофенилтиола, полученного из 4,4'-динитродифенилдисульфида путем взаимодействия с алкилиодидами.

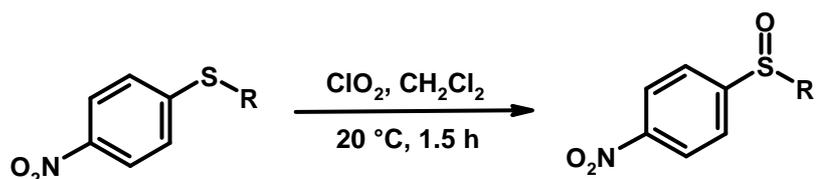
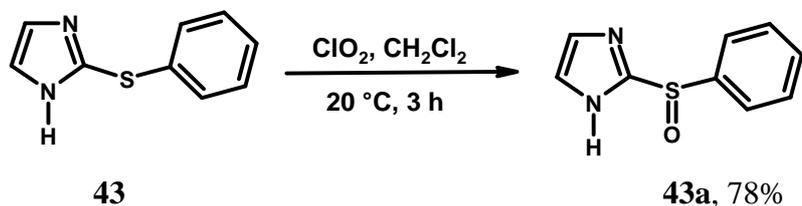


R=Me, 82% (**46**); Et, 75% (**47**); Pr, 68% (**48**); Bu, 62% (**49**); Bn, 93% (**50**)

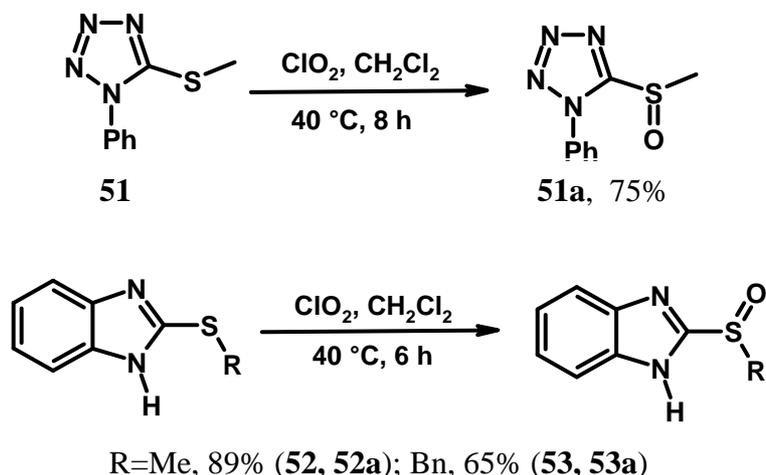
При окислении диоксидом хлора сульфидов **39-43**, **46-53** получены сульфоксиды с выходом 60-89 %, не содержащие примесей сульфонов.



R = Me, 80% (**39**, **39a**); Et, 73% (**40**, **40a**); Pr, 68% (**41**, **41a**); Bn, 89% (**42**, **42a**)

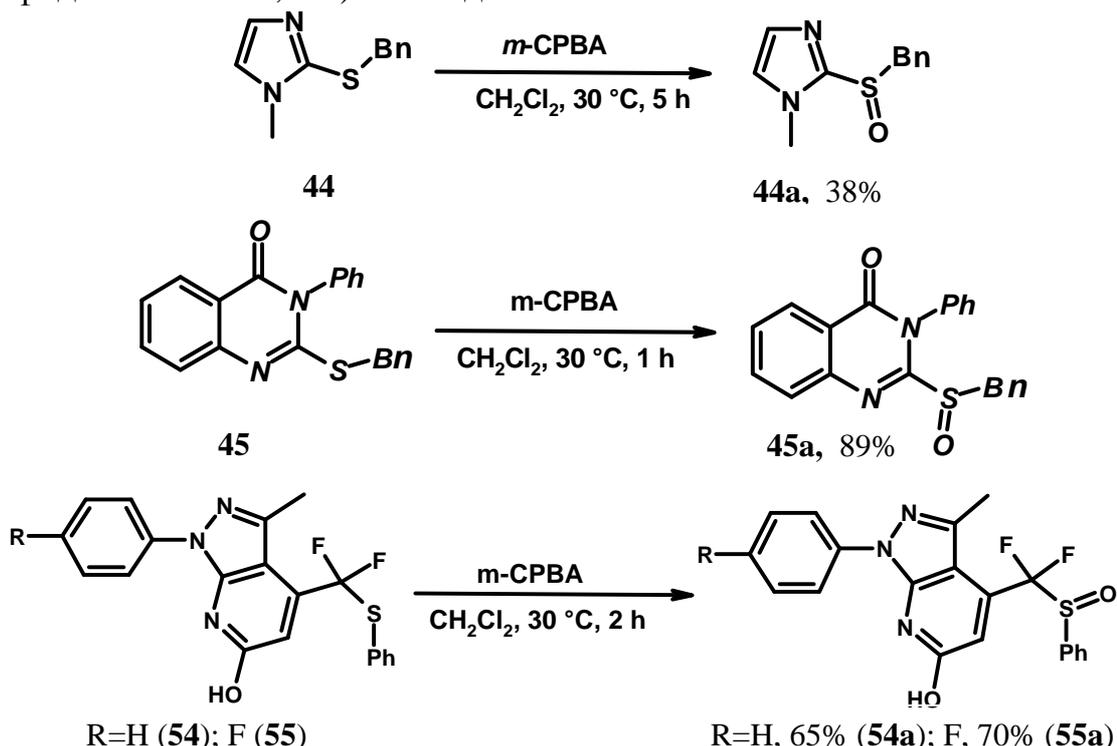


R = Me, 81% (**46**, **46a**); Et, 80% (**47**, **47a**); Pr, 78% (**48**, **48a**);
Bu, 75% (**49**, **49a**); Bn, 89% (**50**, **50a**)



Окисление проводилось при различных способах подачи окислителя (водный раствор ClO_2 , раствор ClO_2 в дихлорметане, барботированием газообразного ClO_2 в реакционную смесь). Установлено, что конверсия сульфидов и выход сульфоксидов практически не зависят от способа подачи окислителя.

Окисление сульфидов **44**, **45**, **54**, **55** ClO_2 не хемоселективно. Сульфоксиды **44a**, **45a**, **54a**, **55a** удалось получить окислением *m*-CPBA в CH_2Cl_2 при 30 °C (сульфид: окислитель, 1:1) с выходами 38-89 %.



Сульфоксиды **54a** и **55a** могут существовать в таутомерной кето-форме (или лактамной форме) и окси-форме (или лактимной форме). Спектральными методами и данными РСА² однозначно установлена структура **54a** и **55a** РСА

² Автор приносит искреннюю благодарность руководителю группы РСА Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН к.х.н. Слепихину Павлу Александровичу за проведение рентгеноструктурных исследований.

(рис. 2, 3). Показано, что данные соединения в кристалле существуют в таутомерной окси-форме (или лактимной форме).

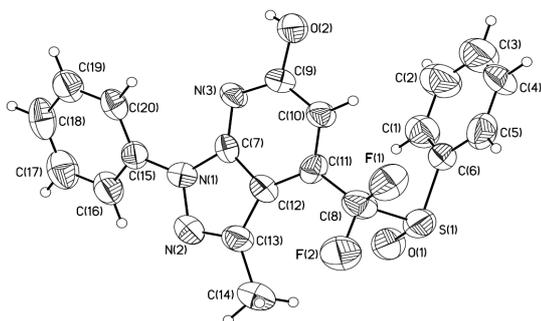


Рис. 2. Общий вид молекулы **54a** по данным PCA

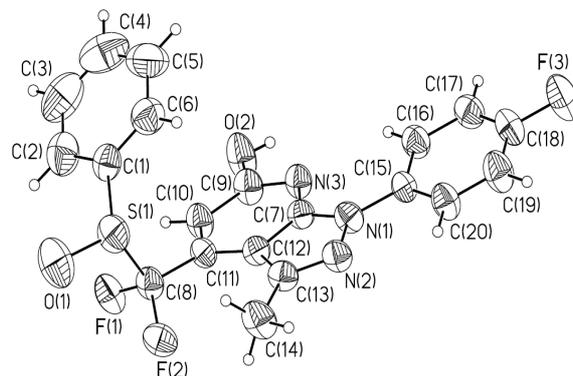


Рис. 3. Общий вид молекулы **55a** по данным PCA

3. АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СУЛЬФИДОВ

Интерес к хиральным сульфоксидам поддерживается благодаря выделению природных соединений, содержащих асимметричную сульфоксидную группу и проявляющих физиологическую активность. Оптически чистые и энантиомерно обогащенные сульфоксиды с хиральным атомом серы являются удобными синтонами в асимметрическом синтезе.

Нами использованы два подхода к получению хиральных сульфоксидов с высокой энантиомерной чистотой: асимметрический синтез, в котором сульфогруппа вводится в уже имеющееся оптически активное соединение (асимметрическое окисление оптически активных субстратов), и асимметрическое окисление соответствующих прохиральных сульфидов в энантиомерно обогащенные сульфоксиды

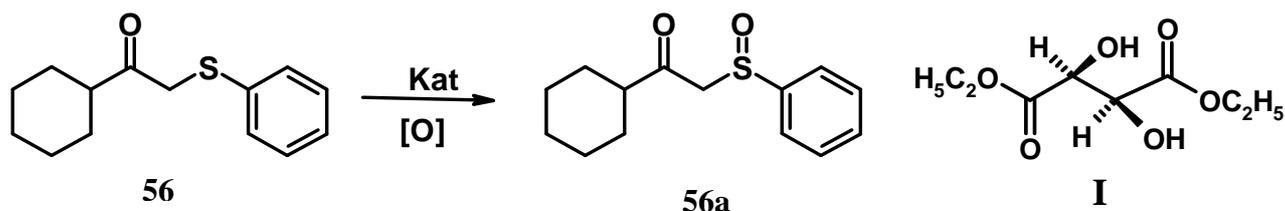
3.1. Асимметрическое окисление прохиральных сульфидов 3.1.1. Асимметрическое окисление кетосульфидов

Наиболее привлекательным путем получения энантиомерно обогащенных сульфоксидов является металлокомплексное асимметрическое окисление исходных прохиральных сульфидов. Несмотря на довольно большое число исследований в этой области, в настоящее время не существует универсальной каталитической системы, подходящей для асимметрического окисления различных по строению сульфидов, и механизмы практически всех происходящих процессов остаются неизвестными, а прогнозирование результатов не представляется возможным.

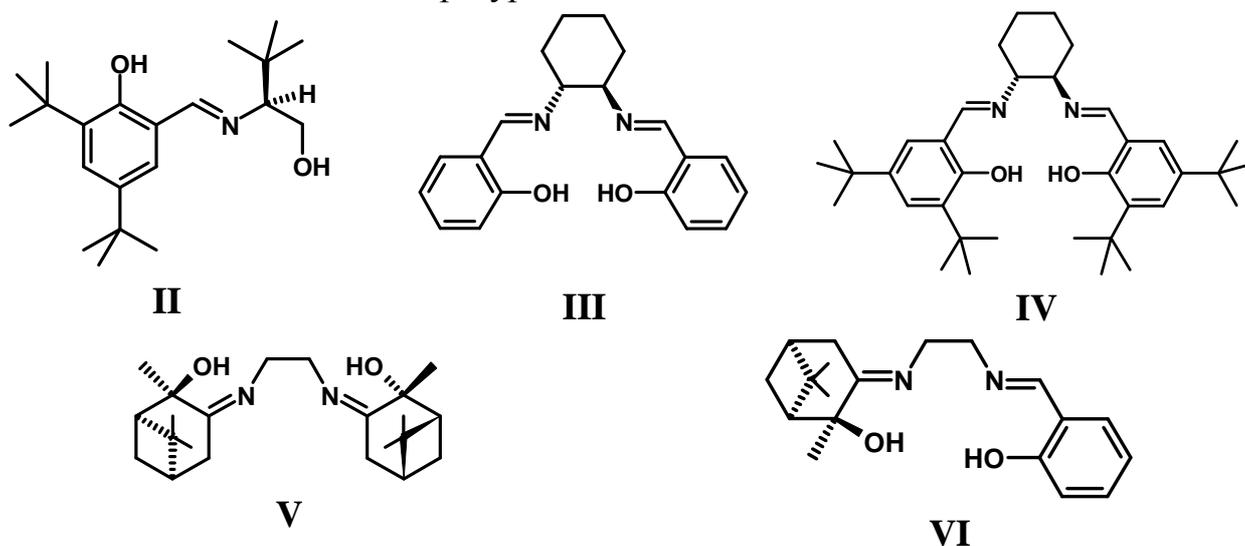
Одним из путей получения хиральных кетосульфоксидов является асимметрическое окисление соответствующих кетосульфидов. Наиболее привлекательны для препаративного использования являются методы Кагана и

Модены с применением модифицированной каталитической системы Шарплесса [изопропилат титана – (+)-диэтилтарtrat (DET)(I) – вода], а также метод асимметрического окисления сульфидов в присутствии комплексов на основе ванадия(IV) с хиральными основаниями Шиффа (система Больма) и в присутствии комплексов на основе титана(IV) с хиральными основаниями Шиффа (система Фуджита).

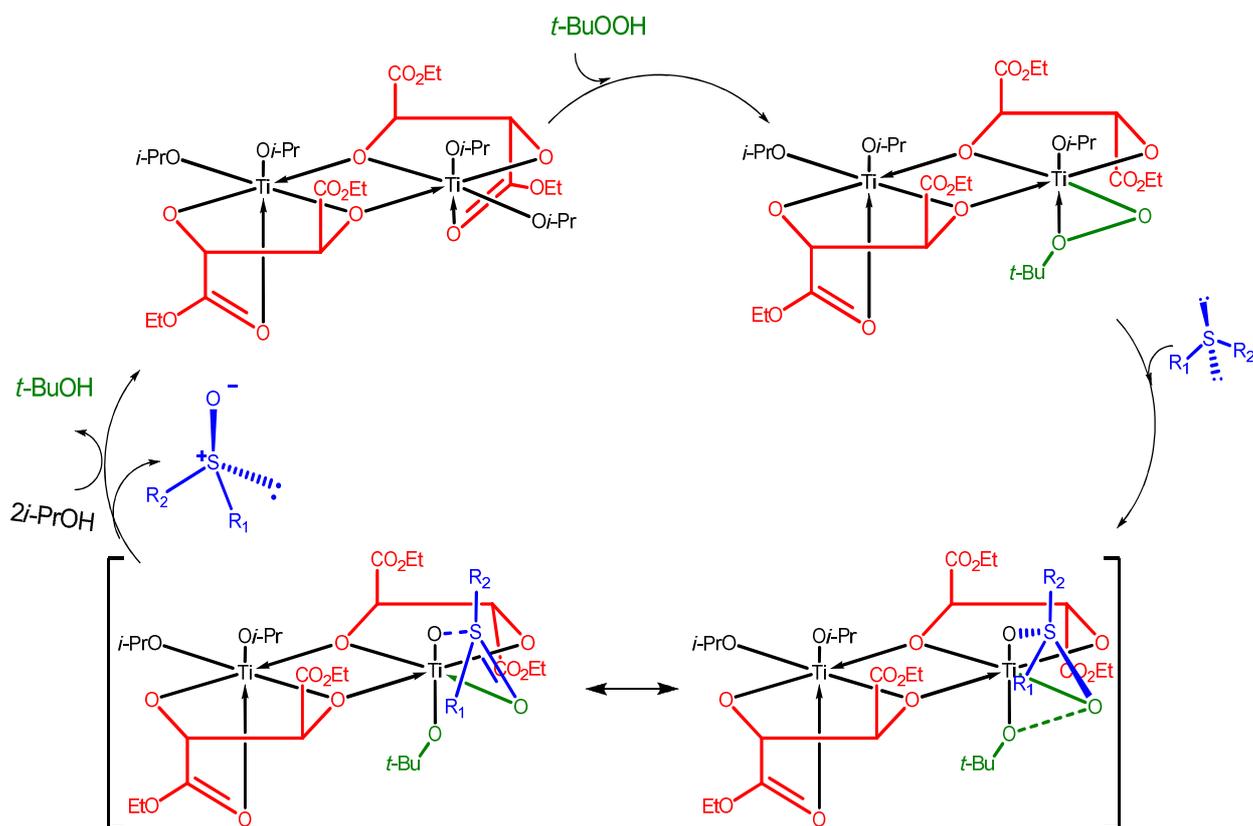
В качестве модельного субстрата для асимметрического окисления выбран фенилфенацетилсульфид (**56**), окисление которого системой Шарплесса известно.



При воспроизведении реакции в условиях Шарплесса (соотношение реагентов *изо*-пропилат титана (Ti(O-*i*Pr)₄): лиганд I : вода, 1:2:1) ТВНР получен кетосульфоксид **56a**, величина энантиомерного избытка (*ee*), которого (52%), совпадает с описанной в литературе.



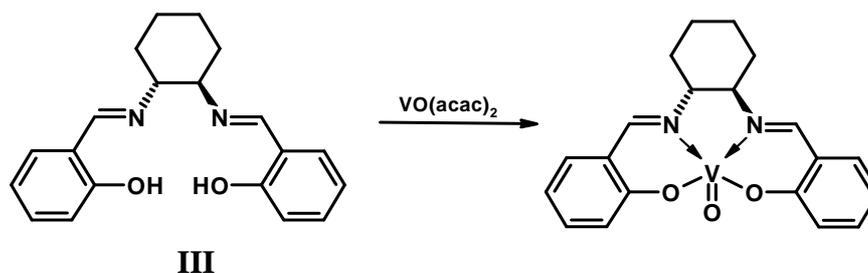
Замена ТВНР на кумилгидропероксид (CHP) в этих условиях приводит к увеличению энантиоселективности (*ee* 69 %), что связано с пространственными затруднениями из-за более объемных молекул CHP. Это приводит к снижению скорости реакции, тем самым, увеличивая *ee* продукта. При замене CHP на ClO₂ наблюдается увеличение выхода продукта реакции (с 69 % до 80 %) и снижение его энантиомерного избытка (*ee* 7 %). Однако в этом случае происходит образование противоположного энантиомера кетосульфоксида. Возможно, это связано с изменением стереохимии реакции при действии ClO₂. Предполагаемая схема окисления сульфидов ТВНР в условиях Шарплесса описана в литературе:



Возможно, что ClO_2 в отличие ТВНР ввиду стерических трудностей атакует активный центр комплекса титан – диэтилтарtrat с противоположной стороны, тем самым приводя к получению противоположного энантиомера кетосульфоксида. Уменьшение *ee* мы объясняем быстрым разрушением комплекса в присутствии данного окислителя. Наряду с асимметрическим окислением при использовании ClO_2 происходит преобладающее окисление с образованием рацемического кетосульфоксида.

Для асимметрического окисления при участии системы Больша (комплексы ванадия(IV) с хиральными основаниями Шиффа в соотношении 1: 1.5) исходным соединением ванадия был выбран $\text{VO}(\text{acac})_2$. В качестве хиральных лигандов применили известные лиганды **II**, **III**, **IV** и синтезированные в нашем институте и впервые использованные в асимметрическом окислении лиганды **V** и **VI**.

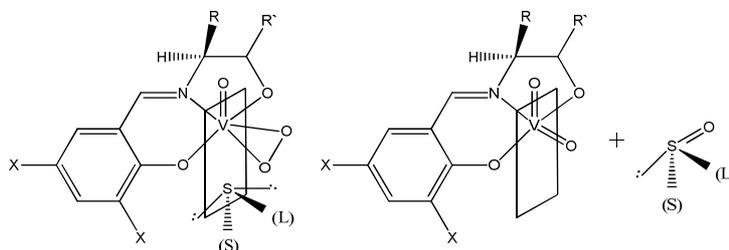
Авторами³ было показано, что этот комплекс при действии на него хиральных лигандов **II**, **III**, **IV** подвергается ионному обмену и образует комплекс с последними:



³ Федорова Е.В. Диссертация ... канд. хим. наук. Москва, 2003, 150 с.

При воспроизведении реакции окисления кетосульфида **56** в присутствии комплекса ванадия(IV) с хиральным лигандом **II** получен сульфоксид **56a** с энантиомерным избытком выше описанного (*ee* 56 %). Применение H_2O_2 позволило получить наибольший выход **56a** в присутствии каталитической системы с лигандом **IV** (77 %), а наибольший энантиомерный избыток получен с катализатором на основе соединения **II** (*ee* 77 %).

Ранее установлено³, что комплексы ванадила (VO^{2+}) с хиральными лигандами **II-IV** являются монопероксокомплексами. В комплексах с тридентатными лигандами, как в случае VO^{2+}/II , количество вакантных мест внедрения субстрата в комплекс резко ограничено. Это связано с тем, что лиганд экранирует подступы к пероксидным атомам кислорода, и нуклеофильная атака сульфида происходит по пероксидному атому кислорода только с одной стороны. Этим объясняется наибольшая энантиоселективность процесса в присутствии катализатора с лигандом **II**.



В комплексах VO^{2+} с лигандами **III-VI** пероксидный атом кислорода находится над плоскостью, в которой располагается молекула. Лиганд в данном случае не экранирует подступы к пероксидным атомам кислорода, и атака по атому кислорода может происходить с нескольких сторон. Этот фактор и определяет более низкую энантиоселективность полученных сульфоксидов.

Окисление кетосульфида **56** диоксидом хлора, привело к наибольшему *ee* продукта в присутствии комплексов ванадила с терпеновым лигандом **VI**. При окислении ClO_2 в присутствии каталитических систем с лигандами саленового типа получены неудовлетворительные результаты. Мы предполагаем, что это связано с разрушением комплексов водой и их неустойчивостью к данному окислителю.

Увеличение выхода продукта и уменьшение *ee* при окислении ClO_2 может быть объяснено конкурирующим окислением кетосульфида оптически неактивным пероксокомплексом ванадия.

Асимметрическое окисление CNR в присутствии биядерных мостиковых комплексов на основе титана(IV) с хиральными лигандами **II-VI** (система Фуджита $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/\text{H}_2\text{O}$ /хиральное основание Шиффа) позволило получить наибольший *ee* кетосульфоксида (84 %) с основанием Шиффа **VI**.

Применение CNR в качестве окислителя в системе Фуджита с лигандом **VI** оказалось малоэффективным – продукт реакции образовался со средним выходом (69%) и низкой оптической чистотой (*ee* 10 %). Низкие результаты были получены и при использовании катализатора с симметричным дииминем **V** тем же окислителем (*ee* 1%).

Замена СНР в данной системе на ClO_2 приводит к увеличению выхода кетосульфоксида и снижению *ee*. Как и в случае применения реагента Шарплесса, происходит образование противоположного энантиомера сульфоксида **56a**. Окисление сульфида ClO_2 в присутствии саленовых комплексов приводит к снижению энантиомерного избытка сульфоксида в сравнении с использованием СНР в тех же условиях. Снижение энантиомерного избытка мы объясняем разрушением комплекса в присутствии ClO_2 и конкурирующим окислением диоксидом хлора с образованием рацемического кетосульфоксида. При участии комплексов с терпеновыми лигандами энантиомерный избыток выше при окислении ClO_2 , чем при окислении СНР. Наиболее эффективно применение комплекса с несимметричным диимином **III**, которое позволило получить продукт с энантиомерным избытком 47 %.

В результате окисления кетосульфида **56** до сульфоксида **56a** максимальный энантиомерный избыток (84 %) был получен для каталитической системы Фуджита с лигандом **IV**, несколько ниже *ee* кетосульфоксида для комплекса ванадия(IV) с лигандом **II** и системы Шарплесса (77 % и 69 % соответственно).

При окислении **56** были выбраны наиболее эффективные каталитические системы, которые применили для окисления α -, β -, γ -кетосульфидов (**32-35**, **37-39**). В результате окисления соединений **37**, **38** с использованием комплекса титан–лиганд **V** удалось получить сульфоксиды **37a**, **38a** с *ee* 77 % и 64 % соответственно.

В результате окисления α -, β -, γ -кетосульфидов системами Шарплесса, Больма, Фуджита установлены следующие закономерности: чем большим количеством σ -связей отделена кето-группа от атома серы в исходном кетосульфиде, тем меньше величина энантиомерного избытка образующегося кетосульфоксида.

Полученные результаты можно объяснить электронными эффектами кето-группы, определяющими способность атома серы координироваться с катионами металлов. Чем менее прочен комплекс, тем больше селективность реакции, так как большую роль в образовании комплекса играют стерические факторы. Так, в α -кетосульфиде из-за отрицательного мезомерного и отрицательного индуктивного эффектов электронная плотность у атома серы минимальна, вследствие чего координация сульфида с катализатором незначительная, а значит, получается больший энантиомерный избыток продукта реакции. В β -кетосульфидах отсутствие мезомерного эффекта и затухание индуктивного эффекта приводит к лучшей координации молекул сульфида к комплексу, а следовательно, меньшему энантиомерному избытку образующегося кетосульфоксида. В γ -положении индуктивный эффект практически не проявляется, поэтому величина *ee* γ -кетосульфоксида меньше, чем *ee* α -, β -кетосульфоксидов.

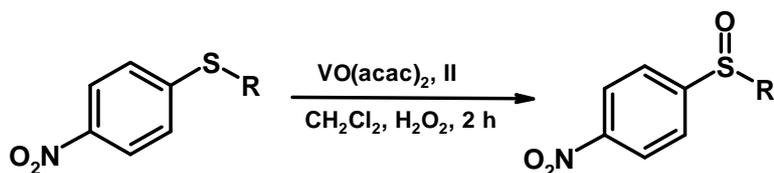
Для увеличения энантиомерного избытка кетосульфоксидов помимо выбора центрального иона металла практически важен и молекулярный дизайн хиральных лигандов. Лиганд должен содержать способные к связыванию с металлом функциональные группы, соответствующие молекулярные элементы

симметрии, заместители, способные дифференцировать разные области окружающего пространства стерически и электронно. Введение заместителей в ароматическое ядро салицилового альдегида приводит к повышению стереодифференцирующей способности катализаторов. На энантиомерный избыток и конфигурацию кетосульфоксидов оказывает влияние строение исходного кетосульфида и природа окислителя. При замене стандартных окислителей (ТВНР, СНР, H₂O₂) на ClO₂ наблюдается увеличение выхода продукта реакции и снижение его энантиомерного избытка. В этом случае происходит образование противоположного энантиомера кетосульфоксида. Чем большим количеством σ-связей отделены два активных центра (кетогруппа и атом серы) друг от друга в исходном кетосульфида, тем меньше величина энантиомерного избытка образующегося кетосульфоксида.

3.1.2. Асимметрическое окисление нитрофенилсодержащих сульфидов

Окисление арилалкилсульфидов **46-50** проводили в присутствии каталитической системы Больша. Хиральные комплексы были получены *in situ* из VO(acac)₂ и лиганда **II**. VO(acac)₂, при действии на него хиральных салициальдиминол, подвергается лигандному обмену с образованием комплексов, способных катализировать асимметрическое сульфоксидирование.

Применение H₂O₂ в подобных системах позволило получить наибольший выход целевых энантиомерно обогащенных сульфоксидов.



R=Me, 63%, *ee* 11% (**46**, **46a**); R=Et, 70%, *ee* 38% (**47**, **47a**)

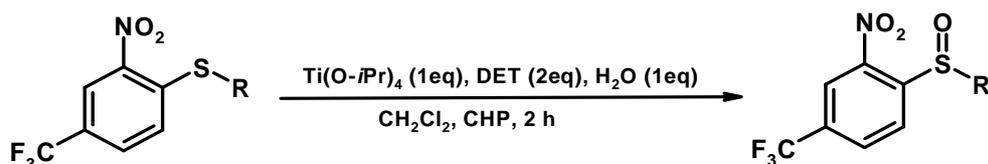
R=Pr, 79%, *ee* 30% (**48**, **48a**); R=Bu, 75%, *ee* 46% (**49**, **49a**)

R=Bn, 87%, *ee* 36% (**50**, **50a**)

Ведение реакции в присутствии данной каталитической системы позволило получить сульфоксиды с большим значением *ee*, чем в случае других систем. Вероятно, это связано с тем, что тридентатный лиганд **II** экранирует подступы к пероксидным атомам кислорода, и взаимодействие сульфида происходит с пероксидным атомом кислорода только с одной стороны. Этим объясняется наибольшая энантиоселективность процесса в присутствии металлокомплексного катализатора. Наличие нитрогруппы в бензольном кольце в *para*-положении приводит к перераспределению электронной плотности с ее смещением к нитрогруппе, вследствие чего атом серы обедняется электронной плотностью. Это ведет к снижению выходов сульфоксидов в сравнении с субстратами, не содержащими нитрогруппы в *para*-положении. Величина энантиомерного избытка образующихся сульфоксидов зависит от стерических и электронных факторов. С одной стороны увеличение углеродной цепочки ведет к большим стерическим затруднениям, а с другой – происходит большее смещение

электронной плотности к атому серы, благодаря положительному индуктивному эффекту алкильной группы. Поэтому общей зависимости *ee* от длины заместителя не наблюдается. Абсолютная конфигурация некоторых *m*-нитрофенилсодержащих сульфоксидов была определена исходя из сравнения углов оптического вращения с литературными данными (сульфоксиды **46a**, **47a**, **48a** были получены с преобладанием в смеси *S*-изомера). Ведение окисления по Больму с применением в качестве лиганда **III** привело к снижению энантиомерного избытка образующихся сульфоксидов. С подобными C_2 -симметричными лигандами саленового типа $VO(acac)_2$ образует комплексы, в которых пероксидный атом кислорода находится над плоскостью, в которой располагается молекула. Лиганд в данном случае не экранирует подступы к пероксидным атомам кислорода, и атака по атому кислорода может происходить по нескольким направлениям.

Этот фактор определяет более низкую энантиоселективность в подобных процессах. Арилалкилсульфиды не являются пространственно затрудненными субстратами, поэтому использование в качестве лиганда тридентантного **II** при металлокомплексном сульфоксидировании по Больму приводит к лучшим результатам.



R=Me, 60%, *ee* 20% (**57**, **57a**); R=Et, 52%, *ee* 68% (**58**, **58a**)
 R=Pr, 47%, *ee* 62% (**59**, **59a**); R=Bu, 40%, *ee* 11% (**60**, **60a**)
 R=Bn, 85%, *ee* 78% (**61**, **61a**)

Введение дополнительной электроноакцепторной трифторметильной группы (CF_3) привело к значительному снижению выходов сульфоксидов. Поэтому для асимметрического окисления сульфидов **57-61** более предпочтительной оказалась система Шарплесса.

Выходы сульфоксидов зависят от природы заместителя при атоме серы: с увеличением индуктивного эффекта (с ростом длины цепочки) выход уменьшался. Повышение температуры до 60 °C не привело к увеличению конверсии сульфидов и выхода сульфоксидов, при дальнейшем повышении температуры наблюдалось осмоление.

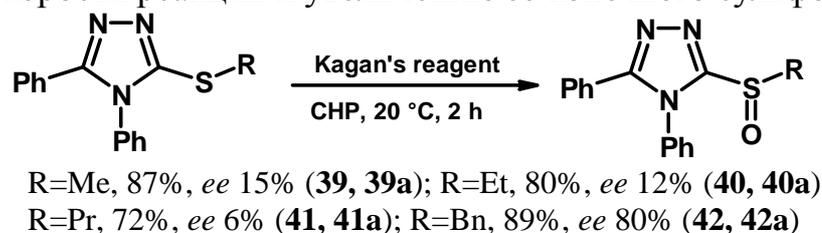
Как и в случае с асимметрическим окислением *m*-нитрофенилсодержащих сульфидов, общей зависимости *ee* от величины заместителя не наблюдается. Вероятнее всего, значение энантиомерного избытка является результатом совокупности влияний электронных и стерических факторов в каждом случае.

Таким образом, система Шарплесса оказалась достаточно эффективна при окислении фторпроизводных нитрофенилсодержащих сульфидов. Установлено, что в данных условиях конверсия сульфидов и выход сульфоксидов зависят от природы заместителя при атоме серы, а изменение температуры не ведет к увеличению выходов сульфоксидов.

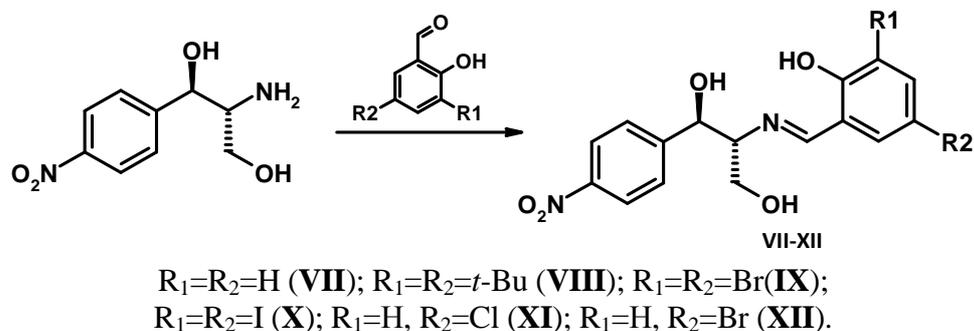
3.1.3. Асимметрическое окисление тетразол- и триазолсодержащих сульфидов

Для асимметрического окисления сульфидов **39-42** выбрана модифицированная Каганом система Шарплесса ($\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4/\text{I}/\text{H}_2\text{O}$).

Замена ТВНР на СНР в случае **42a** привела к увеличению *ee* с 68 до 80%, при этом выход увеличился с 75 до 89%. Такое увеличение энантиоселективности мы объясняем дополнительными пространственными затруднениями, создаваемыми более объемными молекулами СНР. Это приводит к снижению скорости реакции и увеличению *ee* конечного сульфоксида.



Сульфид 5-(метилсульфанил)-1-фенилтетразол (**51**) оказался устойчивым к окислению H_2O_2 , ТВНР и СНР, что, вероятнее всего, связано с вовлечением электронов атома серы в единую электронную систему тетразольного кольца. При повышении температуры мы наблюдали увеличение выхода сульфоксида, однако при этом происходило разложение окислителя. Система Больма оказалась неэффективна для асимметрического сульфоксидирования соединения **51**. Модифицированная Каганом система Шарплесса также оказалась неэффективна, как и катализаторы на основе C_2 - и C_3 -симметричных коммерчески доступных лигандов **III** и **IV**. Использование синтезированного нами хирального основания Шиффа **VIII** в качестве лиганда в комплексе с $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ позволило получить сульфоксид **51a** с выходом 75 % и *ee* 10 %.



3.1.4. Асимметрическое окисление имидазолсодержащих сульфидов

Для подбора наиболее эффективных условий асимметрического окисления имидазолсодержащих субстратов в качестве модельного соединения был выбран 2-(бензилсульфанил)-1*H*-бензимидазол **53**. Окисление проводили по Больму в присутствии $\text{VO}(\text{acac})_2$ и лигандов **II**, **VI**; по Шарплессу; по Фуджиту в присутствии $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ и **II**, **VI**, в качестве хиральных лигандов.

Увеличение выхода продукта наблюдается с переходом от органического пероксида к пероксиду водорода. Максимальные выходы сульфоксида (89-91 %) получены при окислении ClO_2 . Мы связываем это с тем, что ClO_2 является более активным окислительным агентом. Также установлено, что при использовании

ClO₂ в системе Больша образуется противоположный энантиомер сульфоксида. Вероятно, это связано с изменением стереохимии реакции при действии диоксида хлора на каталитический комплекс. Невысокий *ee*, скорее всего, связан с разрушением каталитического комплекса под действием весьма активного диоксида хлора.

Система Кагана является предпочтительной при окислении имидазолсодержащих сульфидов. Часто в модифицированный Каганом реагент Шарплесса вводят амины. В случае асимметрического окисления имидазолсодержащих субстратов такая модификация играет ключевую роль при получении наиболее энантиомерно обогащенных сульфоксидов. Роль амина на сегодняшний день остается неизвестной. Предполагается, что в комплексе, определяющем энантиоселективность реакции, происходит образование водородных связей между имидазольным атомом водорода субстрата, эфирными карбонильными группами и пероксидным атомом водорода.

Такой комплекс является более устойчивым, а образование подобного интермедиата – энергетически более выгодным за счет дополнительной стабилизации водородными связями. Тот факт, что атом водорода имидазольного цикла играет ключевую роль в энантиоселективности реакции, подтверждается результатами асимметрического окисления субстратов (как описанных в литературе, так и синтезированных нами), содержащих у первого атома азота какой-либо заместитель вместо атома водорода. Например, асимметрическое окисление 2-(бензилсульфанил)-1-метилимидазола **44** в этих же условиях привело к рацемическому сульфоксиду, а изменение природы каких-либо заместителей в молекуле не приводит к энантиомерно обогащенным продуктам. Таким образом, возможность существования подобного интермедиата делает протекание реакции по этому пути наиболее энергетически выгодным, а образование противоположного энантиомера сводится к минимуму.

Показано влияние природы аминов при асимметрическом окислении сульфида **51** системой Шарплесса. Введение в каталитическую систему триэтиламина (ТЭА) и *N,N'*-диизопропилэтиламина (ДИЭА) при соотношении амин:Ti(O-*i*Pr)₄=1:1 привело к существенному увеличению энантиомерных избытков образующихся сульфоксидов с 4 % *ee* до 45 % *ee* (ТЭА) и 81 % *ee* (ДИЭА). Вероятно, это связано с образованием новых комплексов, способных катализировать энантиоселективное окисление в большей степени. Влияние аминов обусловлено как минимум двумя факторами: электронными взаимодействиями и стерическими затруднениями.

Введение аминов в аналогичные системы, но с субстратами, не содержащими имидазольный атом водорода, не приводит к увеличению *ee*. Вероятно, амин участвует в построении нового более активного каталитического комплекса. Основные свойства амина могут привести к более прочным ассоциатам с комплексом металл-лиганд-субстрат за счет образования более прочных водородных связей, вследствие чего образование такого интермедиата будет энергетически более выгодным, что поведет к большей энантиоселективности реакции. Кроме того, образование нового комплекса с

участием амина связано с дополнительными стерическими затруднениями, возникающими при подходе субстрата к каталитически активному центру. Более разветвленный ДИЭА, вероятно, в большей степени экранирует возможные направления взаимодействий между субстратом и комплексом. Интересным оказался тот факт, что введение ДИЭА в систему Больма, основанную на $\text{VO}(\text{acac})_2$ и лиганда **II**, привело к тому, что сульфоксид просто не образовывался. Скорее всего, это объясняется тем, что амин, образуя прочные связи с комплексом металл-лиганд, полностью экранировал подход к пероксидному атому кислорода.

На примере ТЭА нами было выявлено, что оптимальным соотношением $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$:амин является соотношение 1:2 (66 % *ee*); в случае соотношения 1:1 – 45 % *ee*; соотношение 1:4 – 18 % *ee*. Это позволяет сделать вывод о том, что образование нового каталитического комплекса идет с участием двух молекул амина на одну молекулу $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$. Таким образом, при соотношении 1:1 в системе одновременно существуют как минимум два комплекса: классический комплекс $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4/\text{DET}$ и комплекс, модифицированный амином. Благодаря наличию последнего энантиоселективность процесса возрастает (с 23 до 45%). В случае четырехкратного избытка амина, вероятно, идет образование еще одного комплекса, осуществляющего асимметрическое сульфоксидирование, менее селективно.

Нам удалось окислить имидазолсодержащие сульфиды **43**, **52**, **53** системой Шарплесса при соотношении $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$: ДИЭА, 1:2 до соответствующих сульфоксидов с энантиомерным избытком до 97-99 %. Абсолютная конфигурация (*S*) и строение сульфоксидов **52a**, **53a** установлены методом РСА (рис. 4, 5). Абсолютная конфигурация сульфоксида **43a** определена исходя из сравнения угла оптического вращения с литературными данными.

Модифицированная система Шарплесса имеет ряд недостатков. Это необходимость реагентных количеств каталитической системы и постоянный контроль влажности. Система Больма позволяет использовать ~1% катализатора и вести реакцию в открытой колбе. Однако система Больма является неэффективной при окислении имидазолсодержащих сульфидов (*ee* не превышало 6 %). Использование $\text{VO}(\text{acac})_2$ и синтезированных нами хиральных салициальдиминов **VII-XII** позволило получить **53a** с *ee* до 49 %.

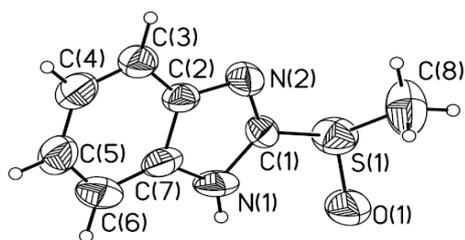


Рис. 4. Строение молекулы соединения (*S*)-**52a** по данным РСА

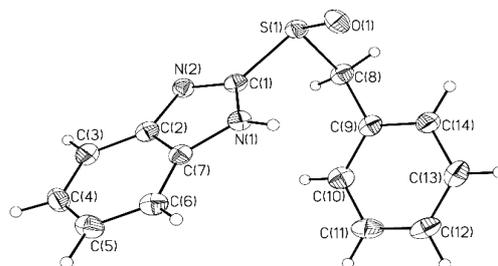


Рис. 5. Строение молекулы соединения (*S*)-**53a** по данным РСА

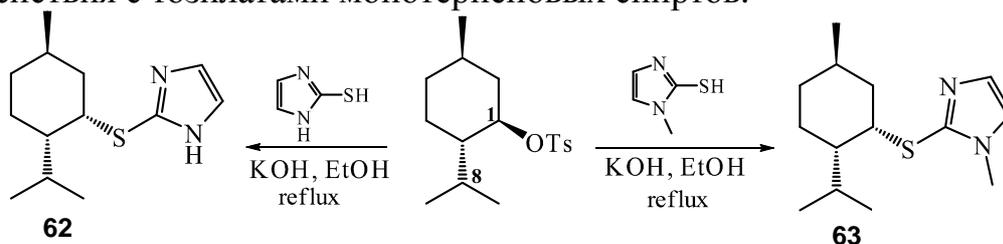
Объяснение полученных закономерностей связано с результирующим эффектом электронных и стерических факторов. Объемные *tert*-бутильные группы **VIII** создают дополнительные стерические затруднения при подходе субстрата к активному центру каталитического комплекса в сравнении с атомами водорода **VII**, вследствие чего наблюдается увеличение *ee* в два раза. Это же подтверждается использованием в качестве лиганда **X** с двумя объемными атомами иода (максимальное значение *ee*). Кроме того, энантиоселективность возрастает с увеличением электроноакцепторных свойств заместителей (хлор – 28 % *ee*, бром – 45 % *ee*, диод – 49 % *ee*). Возможно, что в случае **IX** атомы брома способствуют равновероятной координации субстрата на комплексе в разных плоскостях или приводят к потере каталитической активности, что может быть связано с большим дефицитом электронов в бензольном кольце, т.к. для эффективной работы комплекса необходимо строго определенное значение зарядов на близлежащих атомах и строго определенная геометрия комплекса. Таким образом, нами впервые были получены имидазолсодержащие сульфоксиды с *ee* до 49 % в присутствии каталитических количеств $\text{VO}(\text{acac})_2$ и синтезированных нами хиральных салициальдиминов. Добавление ДИЭА в систему Шарплесса позволило получить имидазолсодержащие сульфоксиды с *ee* до 97-99 %.

3.2. Асимметрическое окисление оптически активных монотерпеновых сульфидов

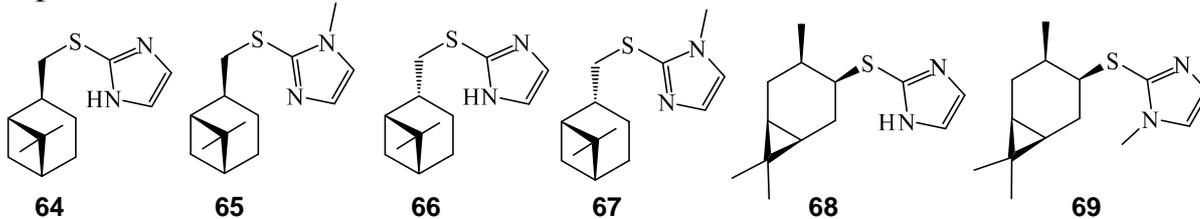
Одним из методов синтеза хиральных сулфинил- и сульфонилпроизводных является окисление оптически активного сульфида, содержащего прохиральные атомы серы.

3.2.1. Асимметрическое окисление монотерпеновых сульфанилимидазолов

Сульфиды **62**, **63** получены из соответствующих тиолов путем взаимодействия с тозилатами монотерпеновых спиртов.

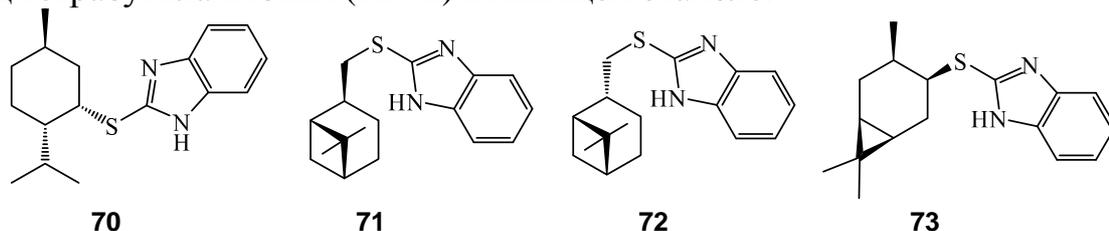


Аналогичным образом синтезированы монотерпеновые сульфанилимидазолы **64-69**:



В связи с тем, что данная методика оказалась неэффективной для синтеза монотерпеновых сульфанилбензимидазолов **70-73** (выход продуктов реакций составил 5-7% при низкой конверсии исходных реагентов), эти сульфиды

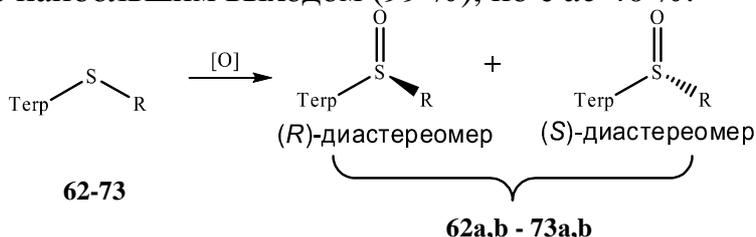
получали с хорошим выходом в присутствии каталитической системы Cs_2CO_3 – иодид тетрабутиламмония (ТВАИ) в кипящем этаноле:



Синтез сульфидов **62**, **63**, **68**, **69**, **73** протекает с полным обращением конфигурации при первом (сульфиды **62**, **63** с неоментильным фрагментом) или третьем (сульфиды **68**, **69**, **73** с каранильным фрагментом) атоме углерода, что соответствует механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения. Изменение конфигурации доказано методами спектроскопии ЯМР и РСА. Например, в двумерных спектрах ^1H - ^1H NOESY соединений **62**, **63**, **70** присутствуют корреляции, характерные для взаимодействия метильной группы изопропильного фрагмента и протона при первом атоме углерода и отсутствует NOE-взаимодействие между протонами при первом и восьмом атомах углерода. Это характерно для неоментановой структуры, в которой сульфанильная группа расположена в аксиальном положении относительно циклогексанового кольца.

Полученные сульфиды окислены ахиральными окислителями *m*-CPBA, системами ТВНР – $\text{VO}(\text{acac})_2$, СНР – $\text{VO}(\text{acac})_2$ при соотношении субстрат:окислитель, 1:1 с образованием смесей диастереомерных сульфоксидов **62a,b-73a,b**⁴.

Препаративный выход неоментильных сульфоксидов **62a,b**; **63a,b**; **70a,b**, полученных при окислении *m*-CPBA, уменьшается при переходе от 1*H*-имидазолсодержащего субстрата **62** (75%) к бензимидазолсодержащему **70** (56 %). В данном ряду происходит увеличение диастереоселективности окисления (от 32% до 42%). Для каранилсодержащих сульфоксидов **68a,b**, **69a,b**, **73a,b** наблюдается обратная зависимость – каранилсульфинилбензимидазолы **73a,b** были получены с наибольшим выходом (99 %), но с *de* 40 %.



При окислении СНР зависимости выхода сульфоксидов и их диастереомерного избытка аналогичны первому случаю, однако для каранилсульфинилимидазолов величина *de* меняется незначительно (в пределах

⁴ Шифр **a** соответствует стереоизомерам с (*R*)-конфигурацией сульфанильной группы, шифр **b** соответствует диастереомерам с (*S*)-конфигурацией сульфанильной группы, кроме миртанилсодержащих сульфоксидов, для которых абсолютную конфигурацию не удалось установить.

48-51%). При сульфоксидировании ТВНР соответствующие монотерпеновые сульфоксиды образуются с высокими препаративными выходами (до 83 %) и умеренной *de* (до 52 %). Для каранилсульфинилимидазолов также наблюдается уменьшение выходов при переходе от 1*H*-имидазолсодержащего субстрата **68**(76%) к бензимидазолсодержащему **73** (52%).

Для каранилсодержащих сульфидов **68**, **69** и **73** вне зависимости от условий реакции окисления и структуры гетероциклического фрагмента, наблюдается достаточно стабильная умеренная *de* в пределах 40-56 %, причем основными во всех случаях являются сульфоксиды с *R*-конфигурацией атома серы. В то же время, для неоментилсульфанилимидазолов **62**, **63** и **70** *de* в целом ниже и имеет значительный разброс – от 10 до 50%. Диастереоселективность зависит как от природы окислителя, так и от структуры гетероциклического фрагмента. Здесь преобладающими компонентами являются *S*-диастереомеры.

Структуры и абсолютные конфигурации соединений **62a**, **62b** (рис. 6,7), **68a-70a** установлены методом РСА. Конфигурации диастереомерных сульфоксидов **68b-70b** определены методом сравнения с **68a-70a**.

С использованием корреляций спектров ЯМР ¹H и результатов РСА установлена абсолютная конфигурация **63a** и **63b**: сульфоксид **63a** имеет (*R*)-конфигурацию, **63b** – (*S*)-конфигурацию сулфинильной группы.

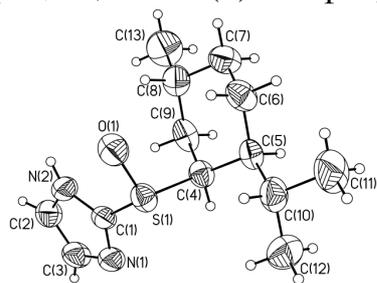


Рис. 6 Общий вид молекулы **62a** по данным РСА.

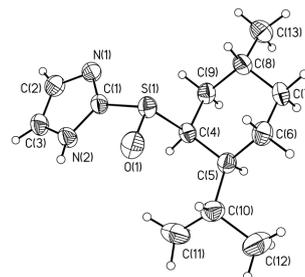


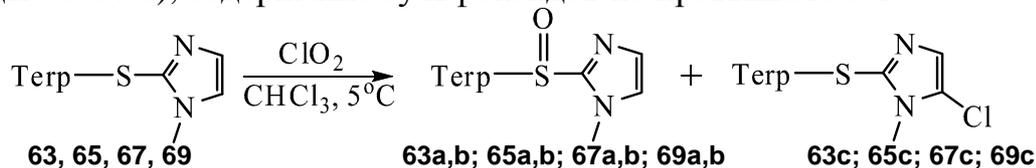
Рис. 7. Общий вид молекулы **62b** по данным РСА.

При окислении миртанилсодержащих сульфидов **64-67**, **71**, **72** органическими пероксидами (*m*-CPBA, СНР, ТВНР) получены сульфоксиды с достаточно высокими препаративными выходами (65-72%), но низким значением *de*, возможно вследствие того, что хиральные центры монотерпенового фрагмента удалены от сулфанильной группы и индукция хиральности оказалась недостаточной для получения диастереомерно обогащенных сульфоксидов.

Установлено, что сульфиды, содержащие терпеновый заместитель и 1*H*-имидазольный или бензимидазольный фрагменты, окисляются диоксидом хлора хемоселективно в сульфоксиды с высокими выходами, но с низкой диастереоселективностью (*de* от 10 до 37%) без образования хлорированных продуктов. Однако, при окислении миртанилсульфанилимидазолов **64**, **66**, **71**, **72** ClO₂ проявляет себя как более эффективный ахиральный окислитель, чем *m*-CPBA, СНР, ТВНР, так как образуется не эквимольная смесь сульфоксидов, а диастереомерно обогащенная (*de* до 14%).

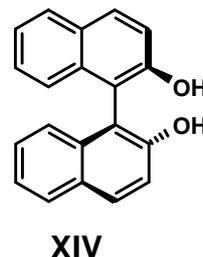
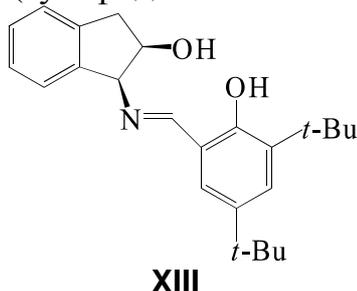
При окислении каранилсодержащих соединений **68** и **73** ClO_2 , в отличие от других ахиральных окислителей, преобладающим сульфоксидом является стереоизомер с *S*-конфигурацией атома серы (**68b** и **73b**).

При окислении сульфидов с неоментильным (**63**), *цис*-миртанильным (**65**), *транс*-миртанильным (**67**) и каранильным (**69**) фрагментами ClO_2 основными продуктами реакции оказались хлорированные производные **63c**, **65c**, **67c**, **69c** (выходы 76-84%), содержание сульфоксидов не превышало 6-17%.



3.2.2. Асимметрическое окисление монотерпеновых сульфидов хиральными каталитическими системами

Окисление оптически активного субстрата в присутствии хиральных каталитических систем представляет значительный интерес ввиду возможности как согласованного, так и несогласованного действия индукторов хиральности. Синтезированные монотерпеновые сульфиды **62-73** были окислены с использованием системы Больма (сульфид: **V/XIII**: $\text{VO}(\text{acac})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$) и системы Кагана-Модены (сульфид: **I/XIV**: $\text{CHP}:\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4 \cdot \text{H}_2\text{O}:\text{ДИЭА}$).



Для асимметрического окисления при участии системы Больма исходным соединением ванадия был выбран ацетилацетонат ванадила. В качестве хиральных лигандов применяли **V** и **XIII**. Мы предполагаем, что лиганды **V** и **XIII** образуют комплексы с $\text{VO}(\text{acac})_2$ подобно лиганду **III**. В таких комплексах центральным атомом является ванадий(IV) с координационным числом 5. При добавлении окислителя (H_2O_2) ванадий(IV) окисляется до ванадия(V), а координационное число увеличивается до 7. Таким образом, окисление по Больму протекает как за счет изменения степени окисления ванадия, так и за счет изменения его координационного числа.

При окислении неоментилсульфанилимидазолов **62**, **63**, **70** хиральными каталитическими системами наибольшие *de* достигнуты при окислении сульфида **64** (система Кагана-Модены, лиганд **I**, *de* 90%).

В целом, сульфоксидирование данными каталитическими системами позволяет при сохранении высоких значений выходов (до 84%) повысить диастереоселективность протекающей реакции по сравнению с ахиральными окислителями. Однако для получения диастереомерно обогащенных 1-метил-2-

неоментилсульфинилимидазолов **63a,b** применение системы Больма менее эффективно, чем использование *m*-CPBA (снижение *de* с 36% до 16%).

При окислении *1H*-имидазолсодержащего сульфида **62** системой Кагана-Модены в присутствии лиганда **I** преобладает сульфоксид **62a**, имеющий *R*-конфигурацию сульфинильной группы, в отличие от других окислителей (*m*-CPBA, ТВНР, СНР, ClO₂, система Больма), где основным являлся диастереомер **62b**. Аналогично, при окислении бензимидазолсодержащего сульфида **70** системой Больма с лигандом **V** также преобладает диастереомер **70a** с *R*-конфигурацией атома серы, в отличие от других окислителей (ахиральных, системы Кагана-Модены), где преимущественным является сульфоксид **70b**. При окислении сульфида **63** хиральными каталитическими системами, как и ахиральными окислителями, преимущественно образуется диастереомер **63b**, имеющий *S*-конфигурацию сульфинильной группы.

В большинстве случаев образуются диастереомеры, в которых атом кислорода сульфинильной группы направлен в сторону изопротильной группы (диастереомеры **b**), а в некоторых случаях, при окислении хиральными каталитическими системами, наблюдается преобладание диастереомера, в котором атом кислорода направлен от изопротильной группы (**62a** и **70a**). С точки зрения стереохимии последнее расположение сульфоксидной группы более выгодно, так как экваториально-направленная изопротильная группа должна создавать большее стерическое затруднение в отношении соседней аксиальной тиоэфирной группы. В растворе молекулы имидазол- и бензимидазолсодержащих сульфидов выстроены в ассоциаты, образованные N-H...N водородными связями. Возможно, при таком расположении молекул в цепочечные ассоциаты, подход окислителя к тиоэфирной группе со стороны изопротильной группы более выгоден.

Таким образом, для неоментильных *1H*-имидазол- и бензимидазолсодержащих сульфоксидов конфигурация преобладающего изомера зависит от характера используемой окислительной системы и природы субстрата.

Установлено, что применение системы Больма с участием как лиганда **V**, так и **XIII** при окислении миртанилсульфанилимидазолов эффективнее, так как позволяет получить сульфоксиды с большим диастереомерным избытком (*de* до 35%), хотя препаративные выходы несколько ниже, чем с использованием системы Кагана-Модены.

Диастереоселективность окисления соединений **64**, **66**, **70** системой Кагана-Модены в присутствии лиганда **I** практически полностью совпадает с результатами, полученными при использовании диоксида хлора (*de* 9-12%), причем преимущественно образуется диастереомер **b**, тогда как во всех других случаях преобладающим является изомер **a** (конфигурацию сульфинильной группы установить не удалось).

При сульфоксидировании каранилсодержащих субстратов хиральными системами удалось достичь полной диастереоселективности. При окислении каранилсульфанил-*1H*-имидазола **68** системой Больма в присутствии лиганда **V** и системой Кагана-Модены с лигандом **I** образуется один диастереомер **68a**,

который является преобладающим и при использовании ахиральных окислителей (кроме ClO_2). Аналогично, при окислении бензимидазолсодержащего субстрата **73** с использованием системы Кагана-Модены с лигандом **I** был получен один диастереомер **73a** с выходом 76%. Преобладающим диастереомером при окислении сульфида **69** является **69a**.

Применение окислительной системы с лигандом **XIV** приводит к невысокой диастереоселективности, сопоставимой с результатами, полученными при использовании ахиральных окислителей (*de* 40-50%).

Преобладающие диастереомеры **68a**, **69a**, **73a** имеют *R*-конфигурацию атома серы, что было доказано методом РСА. В этом случае атом кислорода сульфинильной группы при четвертом атоме углерода направлен в противоположную сторону от метильной группы при третьем атоме углерода. Следовательно, стерически более выгодно образование менее затрудненного *R*-диастереомера.

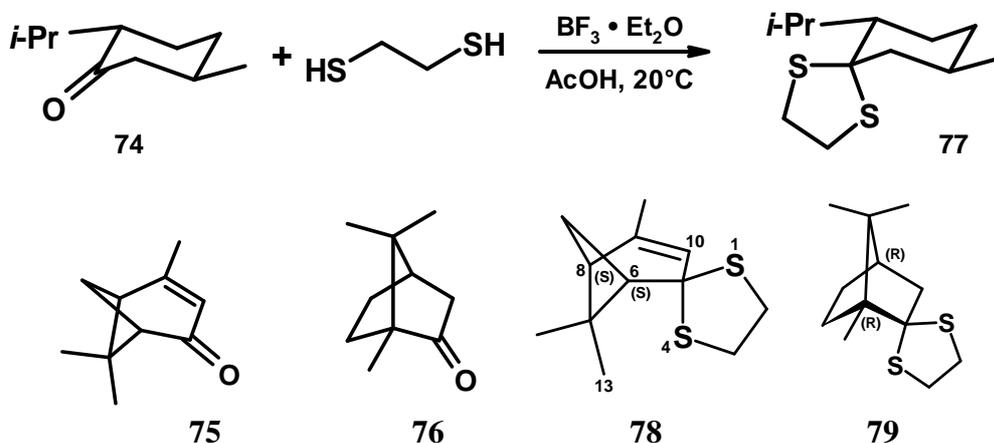
Наилучшие результаты, как по выходу, так и по диастереоселективности получены при окислении каранилсодержащих соединений.

4. Асимметрическое окисление терпеновых тиолов

По сравнению с соответствующими линейными сульфидами в терпеновых тиоланах число образующихся возможных при окислении стереоизомеров удваивается.

Включение атомов серы в циклическую дитиолановую структуру уменьшает конформационную гибкость молекулы, что может привести к повышению энантиоселективности. При проведении реакций окисления необходимо принимать во внимание следующие стереохимические особенности: структуру субстрата, пути подхода и структуру окислителя, условия и механизм реакции окисления. При учете этих особенностей можно обеспечить получение сульфинильных производных с высокой стереоселективностью.

Терпеновые дитиоланы получены взаимодействием этандитиола и кетонов (*1R,4S*)-ментона (**74**), (*1S,5S*)-вербена (**75**) в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, (*1R,4R*)-камфоры (**76**) – в присутствии *p*-TsOH-SiO₂. Подобные реакции получения тиолов применяются в препаративной органической химии для временной защиты карбонильной группы.



Реакции окисления дитиолана ментона **77** H_2O_2 , ТВНР, *m*-CPBA при мольных соотношениях 1:1 и 1:2 протекают хемоселективно с образованием моносульфоксида **80**, как установлено методом спектроскопии ЯМР, в виде двух стереоизомеров (1*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-конфигурации (**80a**) и (1*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-конфигурации (**80b**) из четырех возможных. Вероятно, это связано с пространственными особенностями субстрата **77**, в котором объемная *изо*-пропильная группа экранирует один из атомов серы, находящийся в аксиальном положении относительно циклогексанового кольца (рис. 8, 9).

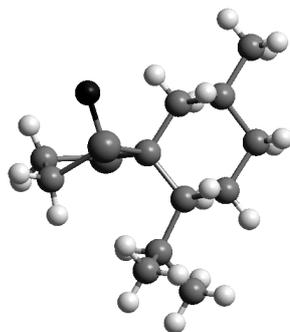


Рис 8. Общий вид молекулы **80a** по данным РСА

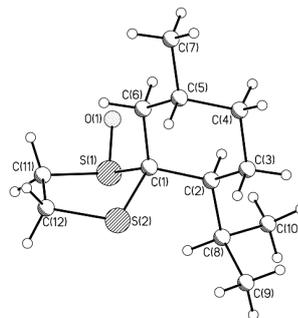
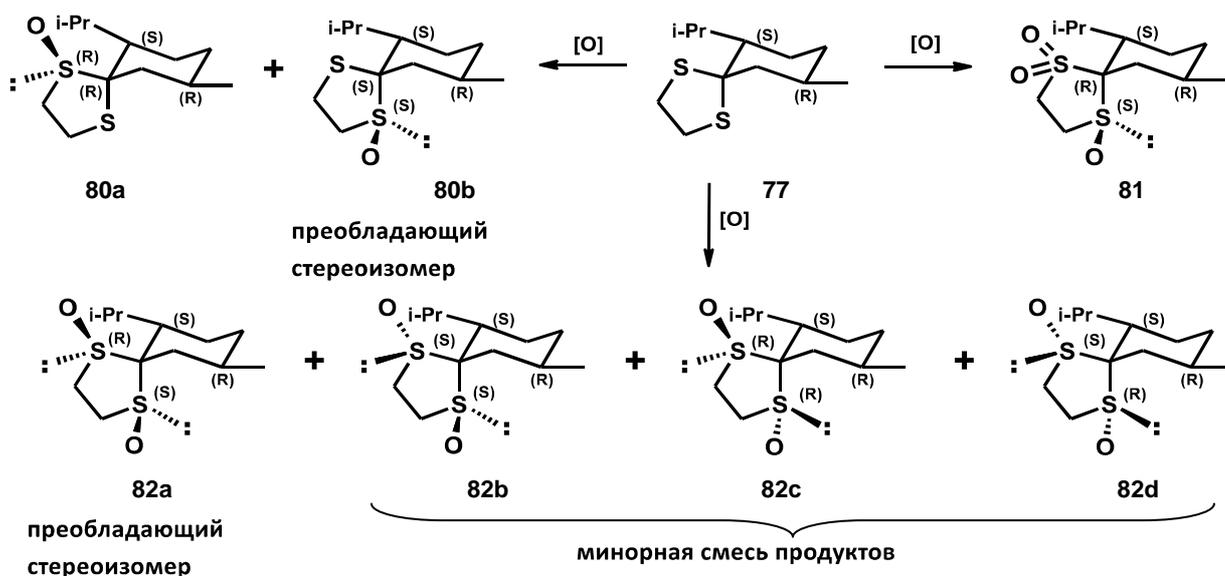


Рис. 9. Общий вид молекулы **80b** по данным РСА

Дисульфоксид дитиолана ментона (**82**), как основной продукт, образуется при окислении **77** *m*-CPBA (1:2), а также в аналогичных условиях ТВНР с использованием $\text{VO}(\text{acac})_2$. Реакции протекают хемо- и стереоселективно с образованием преобладающего стереоизомера **82a** и двух минорных (**82b** или **82c** или **82d**). Сульфинил-сульфонилпроизводное **81** получено при окислении **77** *m*-CPBA (1:4) и избытке H_2O_2 в виде единственного стереоизомера из четырех возможных. Как и следовало ожидать, окислению до сульфоновой группы подвергается атом S(1), занимающий экваториальную позицию по отношению к циклогексановому кольцу. Атом S(2) не окисляется, вероятно, вследствие пространственных затруднений, создаваемых объемной *изо*-пропильной группой. В связи с этим сульфон дитиолана ментона в данных условиях не образуется.

Стереоселективность окисления **77** зависит как от структуры субстрата, так и от структуры окислителя. Показано, что аксиальный атом серы в **77** находится в пространственно затрудненном положении из-за рядом расположенной *изо*-пропильной группы, что способствует образованию стерически менее затрудненного стереоизомера. Установлено, что при добавлении катализатора $\text{VO}(\text{acac})_2$ хемо- и стереоселективность окисления возрастает. При использовании менее объемного окислителя H_2O_2 значения *de* выше по сравнению с применением более объемных окислителей (ТВНР, *m*-CPBA).

При асимметрическом окислении рацемического дитиолана ментона, синтезированного из рацемического ментона, системами Кагана-Модены получен моносульфоксид дитиолана ментона в виде двух стереоизомеров **80a** и **80b**. Замена ТВНР на СНР в этих условиях приводит к повышению *de* и *ee*, что связано с пространственным строением окислителя (СНР более объемный окислитель по сравнению с ТВНР). Наибольшая энантиоселективность достигнута для сульфоксида **80a** (*ee* 83%).



Асимметрическое окисление рацемического дитиолана ментона **77** проведено в присутствии комплексов $\text{VO}(\text{асас})_2$ с лигандами **II–VI**. Использование каталитической системы на основе лиганда **IV** позволяет получить более высокий химический выход моносульфоксида (76%) и *de* 68%.

Наиболее эффективной для селективного окисления подобных циклических сульфидов оказался комплекс V(IV) с хиральным салициальдиминном **II**. Так, при окислении **77** каталитической системой с лигандом **II** образуется моносульфоксид в виде смеси диастереомеров (**80a** и **80b** с общим выходом 40%, *de* 76%, *ee* 24%). Подобный результат можно объяснить тем, что образующийся комплекс V(IV) с salenовым лигандом **II** более устойчив к действию H_2O_2 , в результате чего повышаются стереоселективность реакции и химический выход смеси диастереомеров.

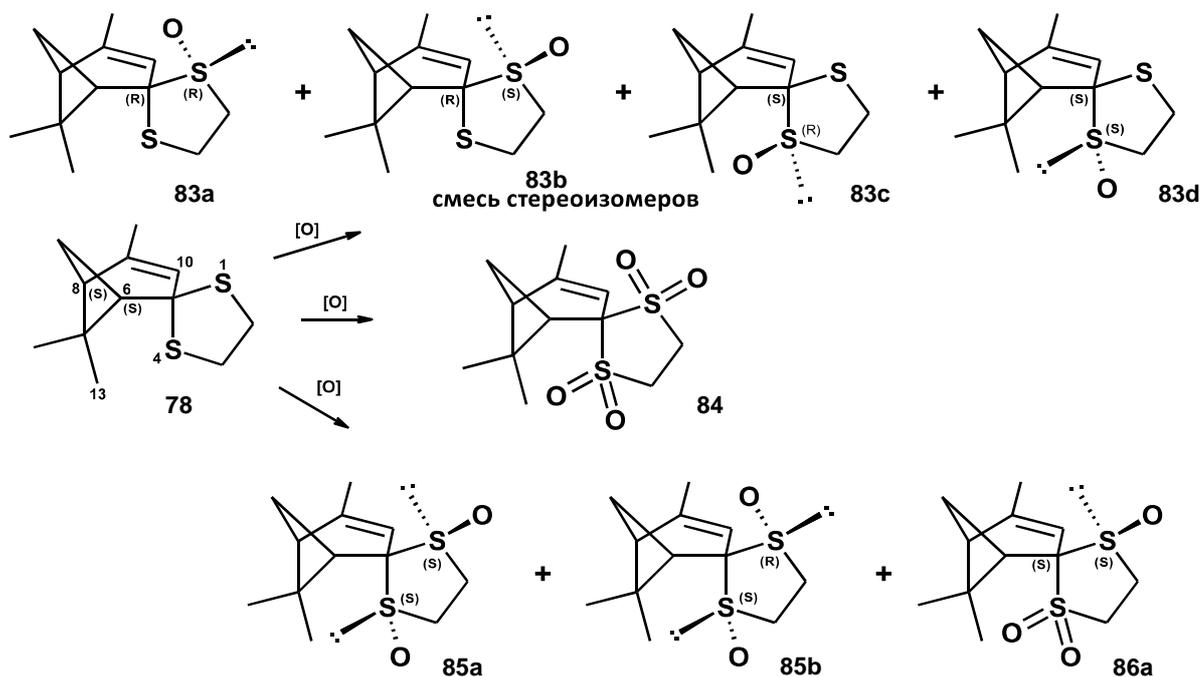
Бициклический дитиолан вербенона **78** по сравнению с моноциклическим дитиоланом ментона **77** является менее пространственно затрудненным, при окислении которого образуются четыре возможных стереоизомера моносульфоксида **83a–83d** примерно в равных соотношениях. Реакции окисления **78** *m*-CPBA, ТВНР, СНР (субстрат–окислитель, 1:2) как в каталитических, так и в некаталитических условиях протекают не хемоселективно с образованием сульфинил-сульфонил-производного **86** и дисульфоксида в виде двух диастереомеров **85a** и **85b**.

Методом спектроскопии ЯМР установлено, что образуется сульфинил-сульфонилпроизводное дитиолана вербенона в виде трех стереоизомеров. Структура преобладающего из них **86a** определена методом РСА. При окислении **78** *m*-CPBA (1:4) при -10°C получен сульфоксид **84**.

Соединение **78** в отличие от **77** легко окисляется до сульфоксидов **84**, что позволяет предполагать, что несмотря на жесткую мостиковую структуру терпенового фрагмента соединения оба атома серы расположены таким образом, что подход окислителя к ним не затруднен,

Образование эпоксида дитиолана вербенона не происходит, несмотря на наличие в молекуле двойной связи, что может приводить к эпоксированию с надкислотами (*m*-CPBA). Установлено, что единственным процессом является

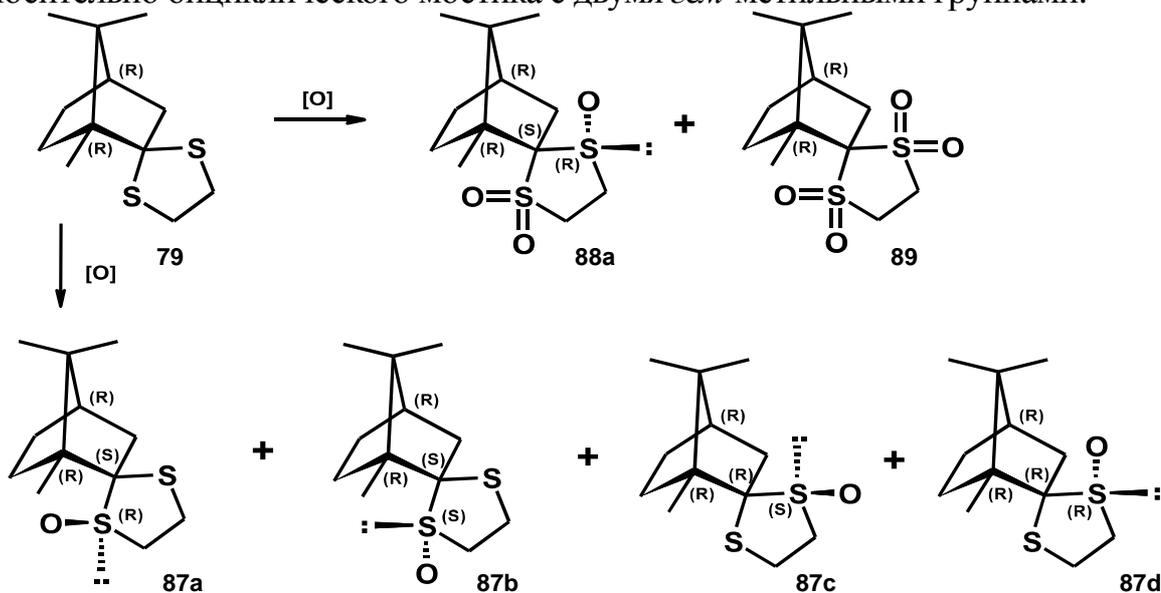
реакция окисления атомов серы дитиолонового цикла, а жесткий терпеновый фрагмент остается неизменным.



преобладающий стереоизомер

преобладающий

Окисление дитиолана камфоры **79** *m*-CPBA и ТВНР (1:1, 1:2) протекает хемоселективно, но не стереоселективно с образованием моносульфоксида в виде четырех стереоизомеров **87a-87d**, как и в случае окисления **78**. Вероятно, преобладающим стереоизомером является **87a**, в котором $-SO$ группа находится в *транс*-псевдоаксиальной позиции и располагается в противоположной стороне относительно бициклического мостика с двумя *гем*-метильными группами.



При окислении соединения **79** *m*-CPBA (1:4) в течение 8 ч реакция протекает с образованием смеси продуктов **88** и **89**. При увеличении времени реакции до 24 ч окисление проходит хемоселективно с образованием сульфона **89**.

Методом спектроскопии ЯМР установлено, что **88** является смесью трех стереоизомеров. Структура преобладающего стереоизомера **88a** и соединения **89**

установлены методом РСА (рис. 10, 11). Показано, что бициклический мостик с *гем*-метильными группами влияет на стереоселективность реакции окисления и способствует образованию преобладающего стереоизомера **88a**. Согласно данным РСА, дитиолановый цикл имеет конформацию конверта (атомы S(1)-C(3)-S(2)-C(2) практически лежат в одной плоскости), атом кислорода сульфинильной группы занимает псевдоаксиальную позицию.

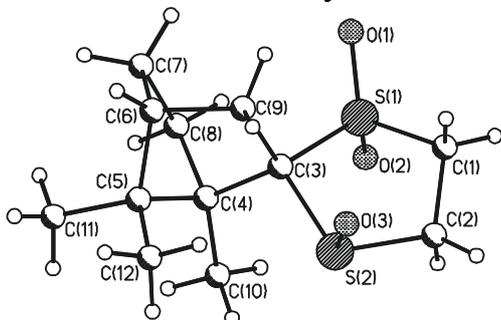


Рис. 10. Общий вид молекулы **88a** по данным РСА

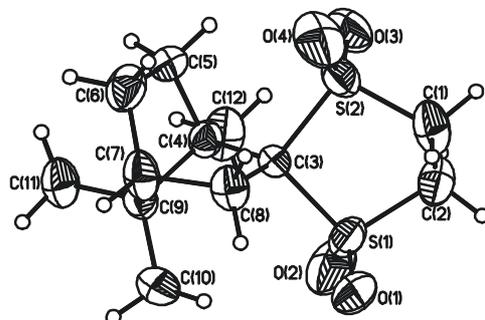
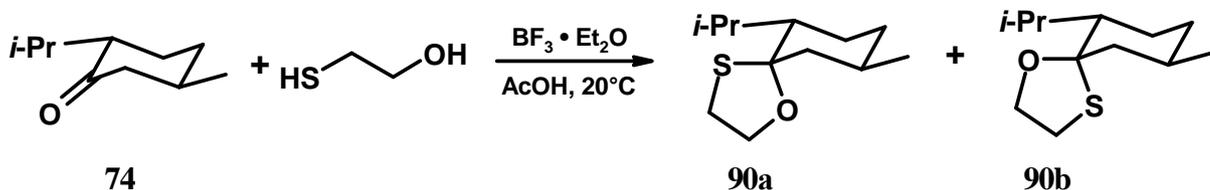


Рис. 11. Общий вид молекулы **89** по данным РСА

Оксотиолан ментона **90** получен взаимодействием **74** с меркаптоэтанолам в условиях аналогичных синтезу **77**. По данным хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР соединение **90** является смесью двух стереоизомеров **90a** и **90b** в соотношении 1.5:1. В литературе оксотиолан ментона описан в виде смеси двух стереоизомеров, но абсолютная конфигурация их не установлена, и в индивидуальном виде стереоизомеры получены не были. Нами выделен каждый из стереоизомеров **90a** и **90b**. Конфигурация молекул **90a** и **90b** на основе спектрального анализа однозначно не выяснена. Абсолютная конфигурация хиральных центров в молекулах **90a** и **90b** была установлена окислением каждого стереоизомера.



В связи с неустойчивостью лабильного оксотиоланового цикла (по сравнению с дитиолановым) к окислителю и гидролизу были подобраны условия окисления таким образом, чтобы избежать разрушения оксотиоланового цикла до ментона (температура реакции от -10 до -22°C).

При окислении стереоизомеров **90a** и **90b** *m*-CPBA (1:1) образуются моносульфоксиды **91a** и **91b**. Методом РСА установлена абсолютная конфигурация хиральных центров кристаллического соединения моносульфоксида **91a** ($4R,5R,6S,9R$) (рис. 12). Из данных РСА молекулы **91a** следует, что использованный для окисления стереоизомер **90a** имеет ($5R,6S,9R$)-конфигурацию и, соответственно, выделенный стереоизомер **90b** должен иметь ($5S,6S,9R$)-конфигурацию. При окислении **90a** и **90b** избытком *m*-CPBA (1:3) образование сульфоновой группы (соединение **92**) наблюдается только у пространственно менее затрудненного стереоизомера **90a**, в котором *изо*-пропильная группа и атом серы спироцикла находятся по разные стороны от плоскости циклогексанового кольца. Следовательно, атом серы в спироцикле **90b** располагается в одной плоскости с *изо*-пропильной

группой и находится в экранированном аксиальном положении, в результате чего образование сульфоновой группы невозможно.

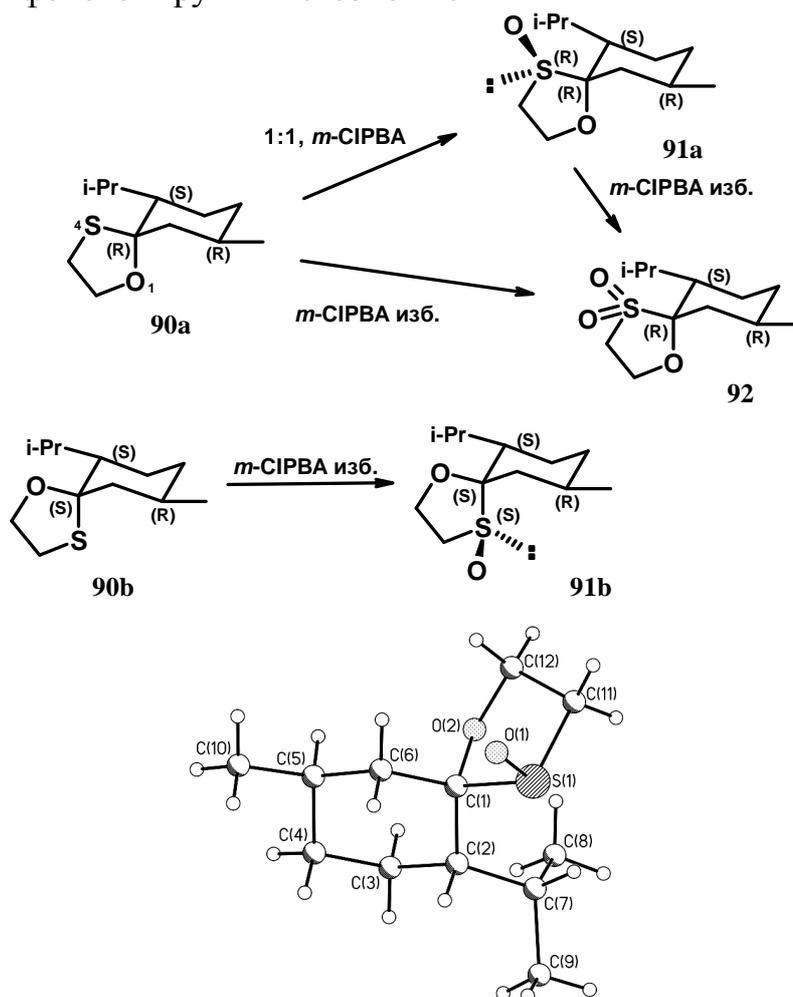


Рис. 12. Общий вид молекулы **91a** по данным РСА

Биологические испытания, проведенные в лаборатории микологии Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, показали антимикотическую активность (5*R*,6*S*,9*R*)-оксотииолана ментона **90a** против непатогенных грибов *Candida albicans* и *Penicillium tardum*.

Выводы:

1. Разработан новый метод хемоселективного окисления сульфидов различного строения в сульфоксиды диоксидом хлора. Установлено, что окисление полифункциональных и гетероциклических сульфидов протекает по атому серы, не затрагивая другие функциональные группы.
2. Впервые осуществлено асимметрическое окисление кетосульфидов и азотсодержащих полифункциональных сульфидов диоксидом хлора модифицированными системами Шарплесса и Больма полученными *in situ* комплексами на основе ванадия(IV) и титана(IV). Установлено, что диоксид хлора по сравнению с гидропероксидами и пероксикислотами в реакциях асимметрического окисления сульфидов приводит к образованию противоположного энантиомера сульфоксида.

3. При асимметрическом окислении α -, β -, γ -кетосульфидов получены кетосульфоксиды с энантиомерным избытком до 84 %. Установлено, что кето-группа оказывает непосредственное влияние на координационную способность кетосульфида к активному центру хирального комплекса в асимметрическом окислении: чем дальше расположена кето-группа от атома серы в исходном кетосульфиде, тем ниже энантиомерный избыток образующегося кетосульфоксида.
4. Найдены оптимальные модификации системы Шарплесса для асимметрического окисления имидазолсодержащих сульфидов. Установлено, что добавление двухкратного избытка N,N' -диизопропилэтиламина по отношению к *изо*-пропилату титана и ведение реакции в толуоле приводит к образованию сульфоксидов с диастереомерным избытком 99 %.
5. Установлены закономерности каталитического окисления сульфоксидов в сульфоны диоксидом хлора в присутствии $VO(acac)_2$. Показано, что реакция протекает по механизму оксопереноса. Предложена схема окисления сульфоксидов в сульфоны в присутствии $VO(acac)_2$.
6. Впервые проведено асимметрическое окисление полученных монотерпеновых сульфидов органическими пероксидами. Установлено, что данные реакции протекают с умеренной диастереоселективностью при окислении сульфидов, содержащих неоментильный и каранильный заместители. При окислении миртанилсульфанилимидазолов органическими пероксидами образуется эквимолярная смесь диастереомеров.
7. Показано, что диоксид хлора является хемоселективным окислителем монотерпеновых сульфидов, содержащих 1H-имидазольный или бензимидазольный фрагменты – образуются соответствующие сульфинильные производные без примеси хлорированных продуктов.
8. Проведено асимметрическое окисление монотерпеновых сульфидов в условиях хирального катализа. Показано, что для неоментильных и каранильных сульфидов в данных условиях наблюдается двойная (согласованная) индукция хиральности, приводящая к высокой диастереоселективности реакции.
9. Установлены стереохимические особенности реакций асимметрического окисления дитиоланов ментона, вербенона, камфоры и оксотиолана ментона и получены и охарактеризованы индивидуальные стереоизомеры сульфинил- и сульфонилизпроизводных этих соединений.
10. Предложена новая реакция тиолов и дисульфидов с диоксидом хлора для получения алкан- и арилсульфохлоридов. Разработан новый метод получения алкан- и арилтиолсульфонатов окислением тиолов и дисульфидов диоксидом хлора.
11. Синтезированы новые монотерпеновые тиосульфидаты окислением соответствующих дисульфидов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Кучин А.В., **Рубцова С.А.**, Карманова Л.П., Субботина С.Н., Логинова И.В. Селективное окисление диалкилсульфидов в диалкилсульфоксиды диоксидом хлора // Изв. АН. Сер. хим. – 1998. – №10. – С. 2110.
2. Кучин А.В., **Рубцова С.А.**, Логинова И.В., Субботина С.Н. Диоксид хлора – новый окислитель сульфидов и сульфоксидов // Ж. орг. химии. – 2000. – № 12. – С. 1873-1874.
3. Кучин А.В., **Рубцова С.А.**, Логинова И.В. Реакции диоксида хлора с органическими соединениями. Хемоселективное окисление сульфидов в сульфоксиды диоксидом хлора // Изв. АН. Сер. хим. – 2001. – № 3. – С. 813-816.
4. Лезина О.М., **Рубцова С.А.**, Кучин А.В. Реакции диоксида хлора с органическими соединениями. Сообщение 2. Окисление тиолов // Изв. АН. Сер. хим. – 2003. – №8. – С. 1779.
5. Логинова И. В., Ашихмина Е. В., **Рубцова С. А.**, Крымская Ю. В., Кучин А. В. Окисление γ -кетосульфидов диоксидом хлора // Ж. орг. химии. – 2008. – Т. 44. – № 12. – С. 1799-1801.
6. Ашихмина Е. В., **Рубцова С. А.**, Дворникова И. А., Кучин А. В. Асимметрическое сульфоксидирование фенилфенацилсульфида с использованием хиральных комплексов титана(IV) // Изв. ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2008. –Т. 51. – № 12. – С. 45-48.
7. Sudarikov D.V., **Rubtsova S.A.**, Kutchin A.V. VO(acac)₂-catalyzed oxidation of sulfoxides to sulfones using chlorine dioxide // Mendeleev Comm. – 2008. – V. 18. – No 4 – P. 225–226.
8. Судариков Д.В., Куропатов В.А., **Рубцова С.А.**, Черкасов В.К., Кучин А.В. Каталитическое окисление сульфоксидов диоксидом хлора // Изв. ВУЗов. Химия и химическая технология – 2008. – Т. 51. – № 10. – С. 112–115.
9. Тимшина А.В., **Рубцова С.А.**, Кодесс М.И., Маточкина Е.Г., Слепухин П.А., Кучин А.В. Асимметрическое окисление дитиолана ментона // Ж. орг. химии. – 2008. – т. 44 –№ 7. – С. 1053-1058.
10. Timshina A.V., **Rubtsova S.A.**, Alekseev I.N., Kodess M.I., Matochkina E.G., Slepukhin P.A., Kuchin A.V. Oxidation of Mentone Oxothiolane // Chem. Nat. Comp. – 2008. – Vol. 44. – No 6. – P. 728-731.
11. Loginova I.V., **Rubtsova S.A.**, Kuchin A.V. Oxidation by Chlorine Dioxide of Methionine and Cysteine Derivatives to Sulfoxides // Chem. Nat. Comp. – 2008. – Vol. 44. – No 6. – P. 752-754.
12. Frolova L.L., Popov A.V., **Rubtsova S.A.**, Kuchin A.V. Oxidation of Secondary Terpene Alcohol by Chlorine Dioxide // Chem. Nat. Comp. – 2008. – Vol. 44. – No 6. – P. 724-727.
13. Кучин А. В., Ашихмина Е. В., **Рубцова С. А.**, Дворникова И. А. Терпеновые лиганды как основа каталитических систем для асимметрического сульфоксидирования фенилфенацилсульфида // Химия растительного сырья. – 2009. – № 1. – С. 59-66.
14. Тимшина А.В., **Рубцова С.А.**, Фролова Л.Л., Алексеев И.Н., Слепухин П.А., Кучин А.В. Асимметрическое окисление дитиолана вербенона // Ж. орг. химии. – 2009. – Т. 45 – № 4. – С. 595-600.
15. Ашихмина Е. В., **Рубцова С. А.**, Дворникова И. А., Кучин А. В. Асимметрическое сульфоксидирование фенилфенацилсульфида с использованием хиральных комплексов ванадия (IV) // Ж. орг. химии. – 2009. – Т. 45 – № 10. – С. 1525-1530.
16. Тимшина А.В., **Рубцова С.А.**, Алексеев И.Н., Слепухин П.А., Кучин А.В. Окисление этилендитиоацеталя камфоры // Ж. орг. химии. – 2010. – Т. 46 – № 3. – С. 370-374.

17. Родыгин К.С., **Рубцова С.А.**, Кучин А.В., Логинова И.В., Полукеев В.А. Асимметрическое окисление 2-бензилтио-1*H*-бензимидазола с использованием хиральных комплексов титана(IV) и ванадия(IV) // Изв. ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2010. – Т. 53. – №7 – С.16-20.
18. Родыгин К.С., **Рубцова С.А.**, Алексеев И.Н., Кучин А.В. Новые хиральные основания Шиффа на основе 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола // Изв. ВУЗов. Химия и хим. технология. – 2010. –Т. 53. – №8 – С. 8-11.
19. Логинова И.В., Родыгин К.С., **Рубцова С.А.**, Слепухин П.А., Кучин А.В., Полукеев В.А. Окисление полифункциональных сульфидов диоксидом хлора // Ж. орг. химии. – 2011. – №1 – С. 125-130.
20. Родыгин К.С., Крымская Ю.В., **Рубцова С.А.**, Кучин А.В. Использование новых хиральных оснований Шиффа на основе 2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола в металлокомплексном асимметрическом сульфоксидировании // Изв. ВУЗов. Химия и хим. технология. – 2011. – Т. 54. – №9. – С.21-25.
21. Голубев А.С., Старостин Г.С., Чунихин К.С., Перегудов А.С., Родыгин К.С., **Рубцова С.А.**, Слепухин П.А., Кучин А.В., Чкаников Н.Д. Синтез новых фторсодержащих пиразоло[3,4-*b*]пиридинов как перспективных предшественников лекарственных средств // Изв. АН. Сер. хим. – 2011. – №4 – С.719-731.
22. Izmet'shev E.S., Sudarikov D.V., **Rubtsova S.A.**, Kutchin A.V. Synthesis of Optically Mentane Disulfides and Thiosulfates // Chem. Nat. Comp. – 2011. – Vol.47. – No 1 – P. 46-50.
23. Лезина О.М., **Рубцова С.А.**, Кучин А.В. Новая реакция синтеза сульфохлоридов окислением алкан- и арилтиолов и дисульфидов диоксидом хлора // Ж. орг. химии. – 2011. – Т. 47 – № 8. – С. 1230-1231.
24. Родыгин К.С., **Рубцова С.А.**, Кучин А.В. Синтез новых сульфинильных производных 4,5-дифенил-4*H*-1,2,4-триазолов // Ж. орг. химии. – 2011. –Т. 47. – № 9. – С. 1407-1408.
25. Rodygin K.S., **Rubtsova S.A.**, Kutchin A.V., Slepukhin P. A. One-Pot Synthesis and Asymmetric Oxidation of 2-Nitro-4-(Trifluoromethyl)Benzene Containing Sulfides // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2011. – P. 1885-1894.
26. Demakova M. Ya., Sudarikov D. V., Rubtsova S. A., Slepukhin P. A., Kuchin A.V. Synthesis of neomenthylsulfanylimidazoles // Chem. Nat. Comp. – 2011. – No 6. – P. 899-902.
27. Демакова М. Я., Судариков Д. В., **Рубцова С. А.**, Слепухин П. А., Кучин А. В. Асимметрическое окисление неоментилсодержащих гетероциклических сульфидов // Ж. орг. химии. – 2012. – Т.48. – № 1. – С.118-123.
28. Demakova M. Ya., Sudarikov D. V., **Rubtsova S. A.**, Frolova L. L. and Kuchin A.V. Synthesis of new monoterpene sulfonylimidazoles // Chem. Nat. Comp. – 2012. – V.48. – No 1. – P.38-42.
29. Измest'ев Е.С, Судариков Д.В., **Рубцова С.А.**, Слепухин П.А., Кучин А.В. Асимметрический синтез новых оптически активных сульфинамидов ментанового ряда и их производных // Ж. орг. химии. – 2012. т.48. – № 2. – С.184-192.
30. Demakova M. Ya., Sudarikov D.V, **Rubtsova S.A.**, Frolova L.L., Popov A.V., Slepukhin P.A., Kuchin A.V. Synthesis and Asymmetric Oxidation of Caranylsulfanylimidazoles // Helv. Chim. Acta. – 2012 – Vol.95. – No 5 – P. 940-950.
31. Кучин А.В., Карманова Л.П., **Рубцова С.А.**, Логинова И.В. Способ получения сульфоксидов. Патент РФ № 2127258. Оpubл.10.03.99 г., БИ №7.

32. Кучин А.В., **Рубцова С.А.**, Карманова Л.П., Субботина С.Н. Логинова И.В. Способ получения сульфоксидов. Патент РФ № 2139275. Оpubл.10.10.99 г., БИ №28.
33. Лезина О.М., Кучин А.В., **Рубцова С.А.** Способ получения тиолсульфонатов. Патент РФ № 2302407. Оpubл 10.07.07 г., Б.И. №19.
34. Лезина О.М., Кучин А.В., **Рубцова С.А.** Способ получения сульфохлоридов. Патент РФ №2289574, 2006 г. Оpubл. 20.12.2006, Б.И. №35.
35. Кучин А.В., Логинова И.В., **Рубцова С.А.** Способ получения диметилсульфоксида. Патент РФ №2440336. Оpubл. 20.01.2012, Б.И. №2.

*Выражаю большую благодарность своему научному консультанту член-корреспонденту РАН, д.х.н., профессору **Кучину Александру Васильевичу**.*

Выражаю глубокую признательность моим соавторам, а также сотрудникам лабораторий химии окислительных процессов, органического синтеза и химии природных соединений и физико-химических методов исследования Института химии Коми НЦ УрО РАН за поддержку и помощь.

Тираж 100 экз.

Заказ № 33

Издательство Коми научного центра УрО РАН
167982, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.