

*На правах рукописи*



**ДЕМАКОВА Марина Яковлевна**

**СИНТЕЗ И ОКИСЛЕНИЕ  
МОНОТЕРПЕНИЛСУЛЬФАНИЛИМИДАЗОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2013

Работа выполнена в лаборатории химии окислительных процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской Академии наук (г. Сыктывкар).

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук  
**Рубцова Светлана Альбертовна**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Салоутин Виктор Иванович**,  
доктор химических наук, профессор, ФГБУН  
Институт органического синтеза им.  
И.Я. Постовского УрО РАН, заместитель директора  
по научной работе  
**Никитина Лилия Евгеньевна**,  
доктор химических наук, профессор, ГБОУ ВПО  
«Казанский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения РФ,  
зав. кафедрой общей и органической химии

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Институт органической химии им.  
Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Защита диссертации состоится «21» января 2013 года в 15-00 на заседании диссертационного совета Д.212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Автореферат разослан «17» декабря 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, к.х.н.



Т.А. Поспелова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Исследования в области терпеновых сульфидов, содержащих гетероциклический фрагмент, а также продуктов их окисления – сульфоксидов и сульфонов, несомненно, представляют интерес, так как обусловлены широким применением данных соединений. Имидазол- и бензимидазолсодержащие сульфанильные и сульфонильные производные используются в качестве субстратов и лигандов в асимметрическом синтезе, позволяющих осуществлять различные химические трансформации, кроме того являются компонентами многочисленных лекарственных препаратов. Среди азотсодержащих сульфоксидов имеются мощные антидепрессанты, иммуносупрессоры, ингибиторы склеивания тромбоцитов, противоязвенные препараты. Соединения, содержащие сульфонильную группу, используются как противовирусные и противовоспалительные препараты. Большое внимание привлекает синтез диастереомерно обогащенных и диастереомерно чистых сульфоксидов, так как действие стереоизомеров на организм может быть различным.

При синтезе хиральных соединений важную роль играют природные вещества, которые могут быть использованы в качестве источника хиральности для продукта реакции. Монотерпеноиды все чаще выполняют роль такого источника при синтезе оптически чистых биологически активных соединений.

Наиболее привлекательным путем получения диастереомерно обогащенных монотерпеновых сульфоксидов, содержащих гетероциклический фрагмент, является асимметрическое окисление исходных сульфидов. Существует большое количество исследований, посвященных изучению данных процессов, однако механизмы реакций, протекающих в условиях металлокомплексного катализа, остаются неизвестными, что делает невозможным прогнозирование результатов. Поэтому изучение закономерностей получения индивидуальных стереоизомеров сульфоксидов в различных условиях является актуальной задачей.

**Целью работы** являлся синтез новых монотерпеновых сульфидов, содержащих гетероциклические фрагменты, и установление стереохимических особенностей протекания реакций их окисления ахиральными окислителями и в условиях хирального катализа, и получение новых диастереомерно

обогащенных и диастереомерно чистых терпеновых сульфинильных производных.

**Научная новизна.** Получены и охарактеризованы новые сульфиды, содержащие монотерпеновые фрагменты ментановой, пинановой, карановой структуры и гетероциклические заместители (52 соединения). Установлено, что окисление неоментил- и каранилсодержащих сульфидов органическими пероксидами протекает с умеренной диастереоселективностью. Показано, что окисление 1*H*-имидазол- и бензимидазолсодержащих сульфидов диоксидом хлора протекает с хемоселективно – без образования хлорированных продуктов, в то время как основным продуктом взаимодействия 1-метил-2-терпенилсульфанилимидазолов с диоксидом хлора являются 5'-хлорпроизводные. Показано, что окисление 2-каранилсульфанил-1*H*-имидазола системами Боляма и Кагана-Модены и 2-каранилсульфанил-1*H*-бензимидазола системой Кагана-Модены протекает стереоселективно с образованием индивидуальных сульфоксидов с (*R*)-конфигурацией сульфинильной группы. Впервые в индивидуальном виде выделены диастереомеры неоментил- и каранилсульфанилимидазолов и установлена их абсолютная конфигурация. Синтезированы новые монотерпеновые имидазол- и бензимидазолсодержащие сульфоны при использовании в качестве окислителя кумилгидропероксида.

**Практическая значимость.** Определены оптимальные условия реакций асимметрического окисления монотерпеновых сульфанилимидазолов, связанные с выбором окислителя, лиганда, растворителя и условий проведения процесса. Полученные монотерпеновые имидазол- и бензимидазолсодержащие сульфиды и сульфоксиды могут найти применение в асимметрическом синтезе в качестве лигандов и синтонов. Серосодержащие производные монотерпеноидов с гетероциклическими фрагментами представляют интерес для медицины в качестве потенциальных физиологически активных веществ.

**Апробация работы.** По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах. Материалы диссертации представлены на 4 международных (Железноводск, 2011; Казань, 2011; Волгоград, 2011; Минск, 2012) и 9 российских (С.-Петербург, 2010; Новосибирск, 2010; С.-Петербург, 2011(2); Екатеринбург, 2011; Сыктывкар, 2011(2); С.-Петербург, 2012; Уфа, 2012) конференциях. Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Институте химии Коми НЦ УрО РАН

по теме: «Органический синтез новых веществ и материалов; получение физиологически активных веществ на основе функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов; асимметрический синтез. Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья» (№ гос. регистр. 01.2.00950779), в рамках проектов по программе ОХНМ - 01 (проекты 09-Т-3-1015, 12-Т-3-1030) и РФФИ (проект 10-03-00969) и в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры России на 2009-2013 годы» (№ гос. регистр. 02.740.11.0081).

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы (160 наименований). Объем работы 123 страницы машинописного текста, 22 рисунка и 8 таблиц. В первой главе приведен аналитический обзор методов синтеза диастереомерно чистых и диастереомерно обогащенных сульфоксидов.

*Автор выражает благодарность член-корреспонденту РАН Кучину Александру Васильевичу за помощь при проведении данного исследования.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Глава 2. Синтез и окисление монотерпеновых сульфанилимидазолов и бензимидазолов

#### 2.1. Синтез монотерпенсодержащих сульфидов

Для синтеза монотерпенсодержащих сульфидов с имидазольным или бензимидазольным фрагментами исходные терпеновые спирты (*L*-ментол, *цис*- и *транс*-миртанол, 4-изо-каранол) были преобразованы в *пара*-толуолсульфонатные производные **1-4** при взаимодействии с *пара*-толуолсульфохлоридом в пиридине (схема 2.1.1).

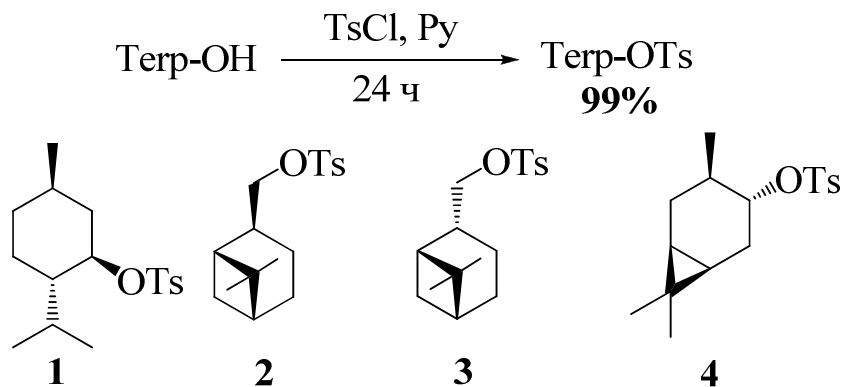
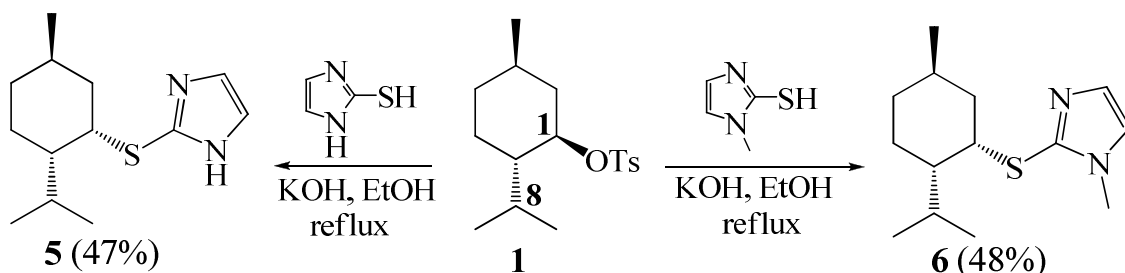


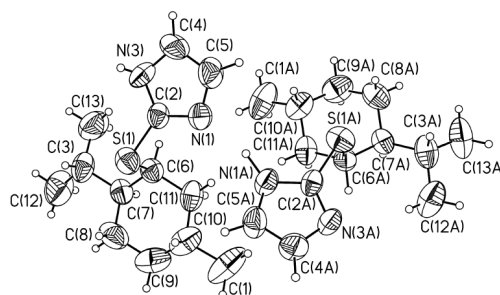
Схема 2.1.1

Реакции протекают с количественным выходом, характеристики полученных тозилатов совпадают с литературными данными.

Имидазолсодержащие сульфиды 2-{[(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил]сульфанил}-1*H*-имидазол (**5**) и 1-метил-2-{[(1*S*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил]сульфанил}-1*H*-имидазол (**6**) получены из соответствующих тиолов путем взаимодействия с тозилатом ментола при кипячении в спиртовом растворе щелочи в течение 24 часов (схема 2.1.2). Сульфиды выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании хлороформом.

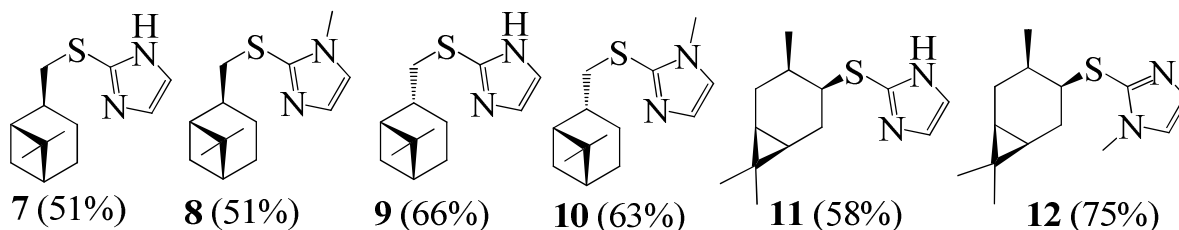


Строение соединений **5** и **6** подтверждено с использованием ЯМР спектроскопии, данными элементного анализа. Структура кристаллического сульфида **5** также подтверждена методом РСА (рис. 2.1.1).



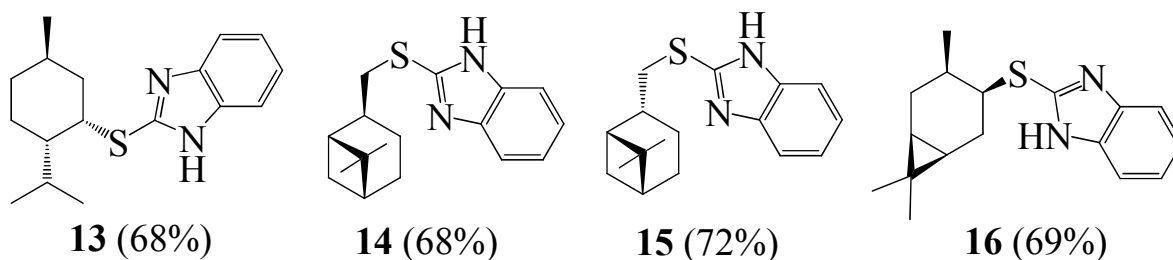
**Рис. 2.1.1.** Общий вид молекулы **5** по данным РСА

Аналогичным образом с выходами 51-75% получены монотерпеновые сульфанилимидазолы **7-12** (рис. 2.1.2):



В связи с тем, что данная методика оказалась неэффективной для синтеза монотерпеновых сульфанилбензимидазолов **13-16** (выход продуктов реакций составил 5-7% при низкой конверсии исходных реагентов), эти сульфиды

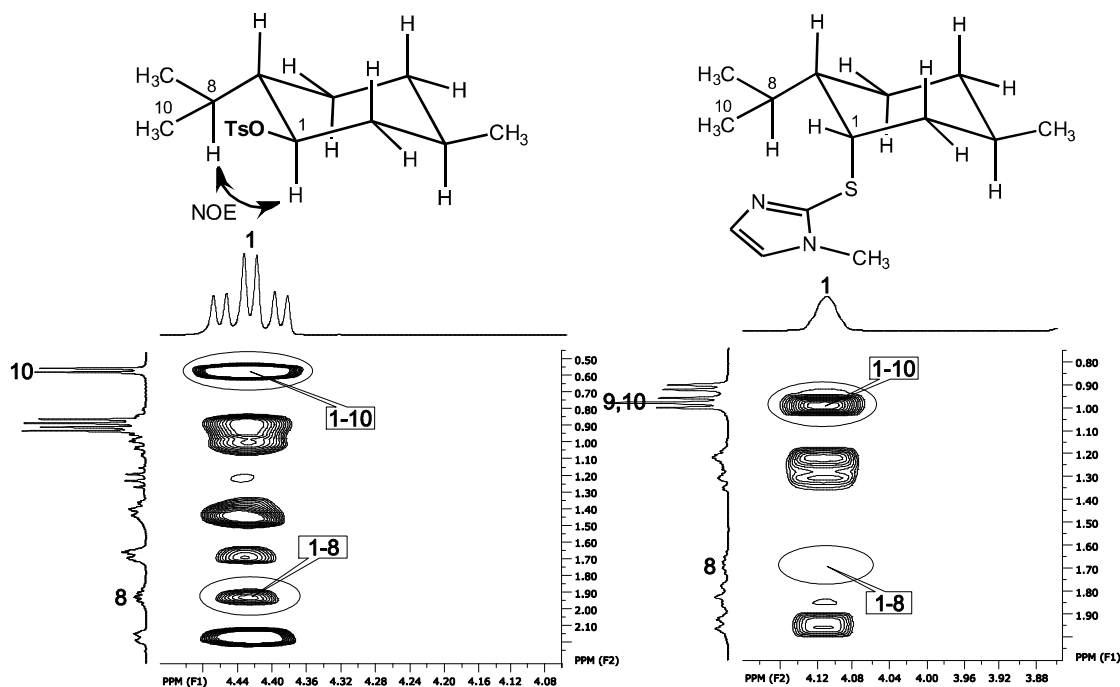
получали в присутствии каталитической системы  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  – иодид тетрабутиламмония (ТБАИ) в кипящем этаноле. Так как применение каталитической системы  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{ТБАИ}$  для синтеза 1*H*- и 1-метилимидазолсодержащих сульфидов **6-12** не привело к увеличению препаративного выхода данных соединений и к сокращению времени реакции, их синтез осуществляли в присутствии КОН.



**Рис. 2.1.3.** Монотерпеновые сульфанилбензимидазолы

Все сульфиды выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сульфидов **5-16** наблюдаются сигналы как терпенового, так и гетероциклического фрагментов.

Синтез сульфидов **5**, **6**, **11**, **12**, **13**, **16** протекает с полным обращением конфигурации при первом (сульфиды с неоментильным фрагментом) или четвертом (сульфиды с каранильным фрагментом) атоме углерода, что соответствует механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии показано отсутствие примесей диастереомерных ментил- и изокаранилсодержащих сульфидов.



**Рис. 2.1.4.** Фрагменты NOESY спектров тозилата **1** и сульфида **6**

Изменение конфигурации доказано методами ЯМР спектроскопии и PCA. Например, в двумерных спектрах  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  NOESY соединений **5**, **6**, **13** 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 (рис. 2.1.4). Это характерно для неоментановой структуры, в которой сульфанильная группа расположена в аксиальном положении относительно циклогексанового кольца.

Для соединений **13** и **16** удалось вырастить кристаллы и однозначно установить строение методом PCA (рис. 2.1.5, 2.1.6).

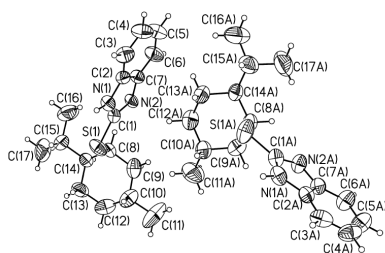


Рис. 2.1.5. Общий вид молекулы **13**  
по данным PCA

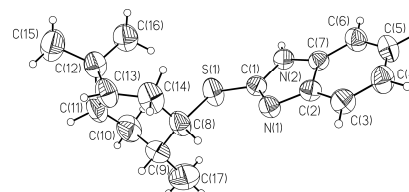


Рис. 2.1.6. Общий вид молекулы **16**  
по данным PCA

## 2.2. Асимметрическое окисление монотерпеновых сульфидов ахиральными окислителями

### 2.2.1. Окисление органическими пероксидами

Полученные сульфиды окислены ахиральными окислителями (*мета*-хлорпероксибензойной кислотой (*m*-CPBA), системой *трет*-бутилгидропероксид (TBHP) – ацетилацетонат ванадила ( $\text{VO}(\text{acac})_2$ ), системой кумилгидропероксид (CHP) –  $\text{VO}(\text{acac})_2$  при соотношении субстрат:окислитель 1:1) с образованием смесей диастереомерных сульфоксидов (схема 2.2.1.1).

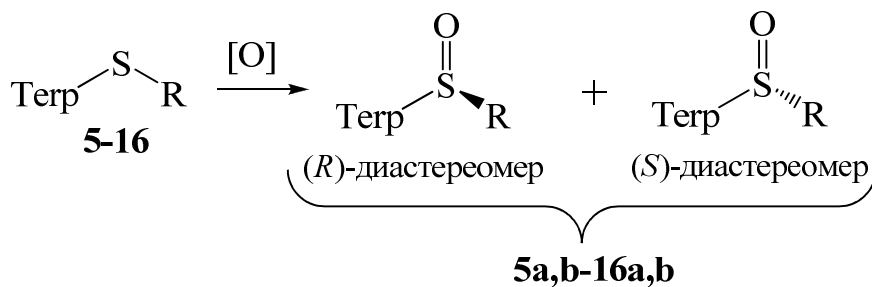


Схема 2.2.1.1<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Шифр **a** соответствует стереоизомерам с (*R*)-конфигурацией сульфонильной группы, шифр **b** соответствует диастереомерам с (*S*)-конфигурацией сульфонильной группы, кроме миртанилсодержащих сульфоксидов, для которых абсолютную конфигурацию не удалось установить.



Препаративный выход неоментильных сульфоксидов **5a,b**; **6a,b**; **13a,b**, полученных при окислении *m*-CPBA, уменьшается при переходе от 1*H*-имидазолсодержащего субстрата **5** (75%) к бензимидазолсодержащему **13** (56%). В то же время, в данном ряду увеличивается диастереоселективность окисления (от 32% до 42%). Для каранилсодержащих сульфоксидов наблюдается обратная зависимость – каранилсульфинилбензимидазолы **16a,b** были получены с наибольшим выходом (99%), но с *de* 40%.

**Таблица 2.2.1.1.** Результаты окисления неоментил- (**5**, **6**, **13**) и каранилсульфанилимидазолов (**11**, **12**, **16**) органическими пероксидами

		Окислитель		
		<i>m</i> -CPBA	CHP	ТВНР
неоментилсодержащие	Выход <sup>*</sup> , % <b>5a:5b</b> <i>de</i> <sup>**</sup>	75 34:66 32	84 44:56 12	83 25:75 50
	Выход <sup>*</sup> , % <b>6a:6b</b> <i>de</i> <sup>**</sup>	76 32:68 36	67 45:55 10	81 42:58 16
	Выход <sup>*</sup> , % <b>13a:13b</b> <i>de</i> <sup>**</sup>	56 29:71 42	61 34:66 32	59 40:60 20
каранилсодержащие	Выход <sup>*</sup> , % <b>11a:11b</b> <i>de</i> <sup>**</sup>	69 75:25 50	73 76:24 51	76 78:22 56
	Выход <sup>*</sup> , % <b>12a:12b</b> <i>de</i> <sup>**</sup>	86 74:26 48	71 74:26 48	43 72:28 43
	Выход <sup>*</sup> , % <b>16a:16b</b> <i>de</i> <sup>**</sup>	99 70:30 40	83 75:25 50	52 76:24 52

Здесь и далее:

\*– препаративный выход сульфоксидов после колоночной хроматографии на силикагеле;

\*\*– диастереомерный избыток определяли интегрированием спектров ЯМР <sup>1</sup>H, результаты подтверждены с помощью ВЭЖХ.

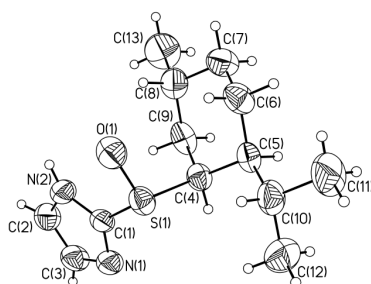
При окислении неоментил- (**5**, **6**, **13**) и каранилсульфанилимидазолов (**11**, **12**, **16**) CHP зависимости выхода сульфоксидов и их диастереомерного избытка аналогичны первому случаю, однако для каранилсульфинилимидазолов величина *de* меняется незначительно (в пределах 48-51%). При сульфоксидировании **5**, **6**, **11-13**, **16** ТВНР соответствующие монотерпеновые сульфоксиды образуются с высокими препаративными выходами (до 83%) и умеренной диастереоселективностью (до 52%). Для

каранилсульфинилимидазолов **11**, **12**, **16** также наблюдается уменьшение выходов при переходе от 1*H*-имидазолсодержащего субстрата **11** (76%) к бензимидазолсодержащему **16** (52%).

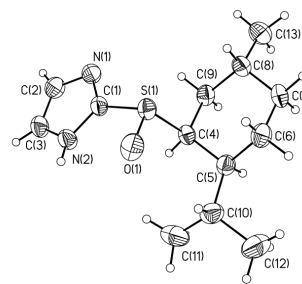
Для каранилсодержащих сульфидов **11**, **12** и **16** вне зависимости от условий реакции окисления и структуры гетероциклического фрагмента, наблюдается достаточно стабильная умеренная диастереоселективность в пределах 40-56%, причем основными во всех случаях являются сульфоксиды с *R*-конфигурацией атома серы. В то же время, для неоментилсульфинилимидазолов **5a,b**, **6a,b** и **13a,b** диастереомерный избыток в целом ниже и имеет значительный разброс – от 10 до 50%. В данном случае диастереоселективность зависит как от природы окислителя, так и от структуры гетероциклического фрагмента. Здесь преобладающими компонентами являются *S*-диастереомеры.

Все сульфоксиды выделены в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле благодаря значительной разнице в хроматографической подвижности соответствующих пар диастереомеров. Например, неоментилсульфинилимидазол **5a** имеет  $R_f$  0.52, а **5b** 0.27 (Sorbfil,  $\text{CHCl}_3$ , проявитель –  $\text{KMnO}_4$ ).

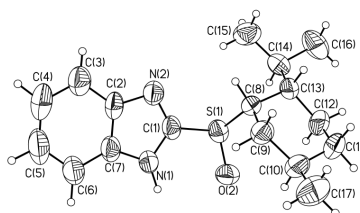
Структуры и абсолютные конфигурации соединений **5a**, **5b**, **11a**, **12a**, **13a** установлены методом PCA (рис. 2.2.1.1-2.2.1.5). Конфигурации диастереомерных сульфоксидов **13b**, **11b** и **12b** определены методом сравнения с сульфоксидами **13a**, **11a** и **12a** соответственно.



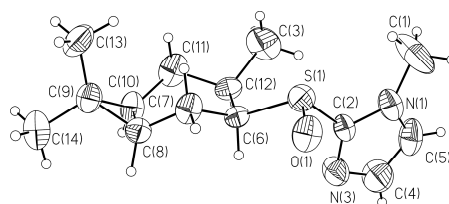
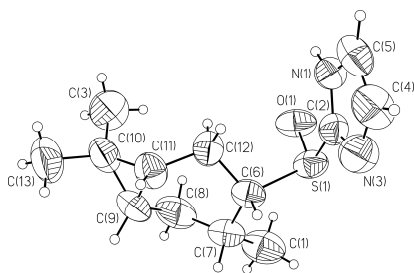
**Рис. 2.2.1.1.** Общий вид молекулы **5a** по данным PCA



**Рис. 2.2.1.2.** Общий вид молекулы **5b** по данным PCA



**Рис. 2.2.1.3.** Общий вид молекулы **13a** по данным PCA

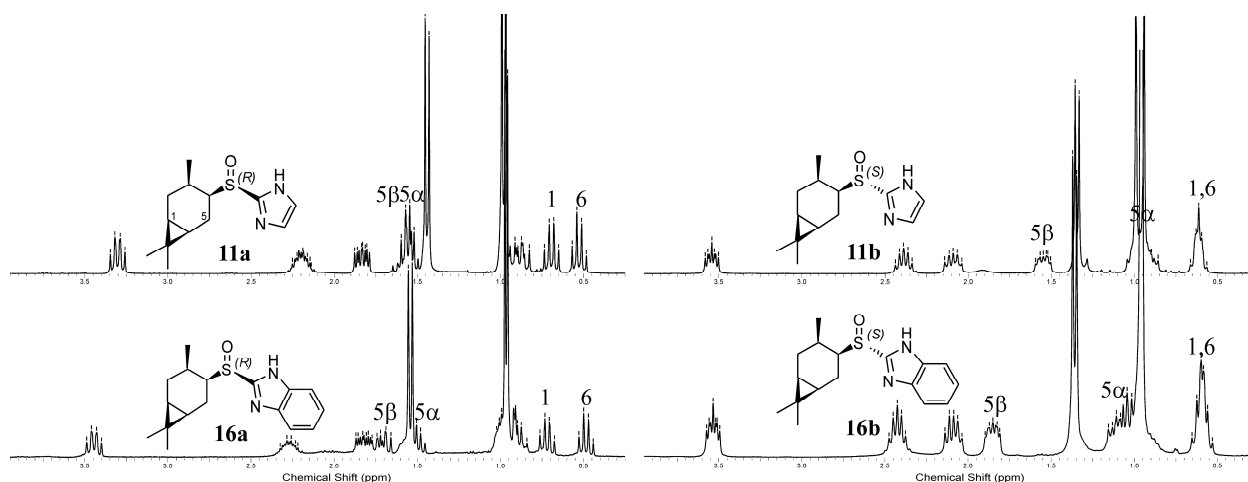


**Рис. 2.2.1.4.** Общий вид молекулы **11a** по данным PCA

**Рис. 2.2.1.5.** Общий вид молекулы **12a** по данным PCA

Абсолютная конфигурация соединений **6a** и **6b** (1-метил-2-неоментилсульфинилимидазолы), **16a** и **16b** (каранилсульфинил-бензимидазолы) установлена с использованием корреляций данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и результатов PCA (рис. 2.2.1.6).

ЯМР  $^1\text{H}$  спектры соединений **11a**, **12a** показывают значительное сходство с  $^1\text{H}$  спектром сульфоксида **16a** по химическим сдвигам и константам спин-спинового взаимодействия. Аналогичное сходство наблюдается в спектрах соединений **11b**, **12b**, **16b**.



**Рис. 2.2.1.6.** Фрагменты ЯМР  $^1\text{H}$  спектров соединений **11a**, **11b** и **16a**, **16b**

В спектрах соединений **11a** и **16a** сигналы протонов  $5\alpha$  и  $5\beta$  имеют близкие значения химических сдвигов в области 1.47-1.62 м.д. и 1.43-1.76 м.д. соответственно. В спектре соединения **11b** сигнал протона  $5\alpha$  имеет химический сдвиг 0.83-0.97 м.д., а сигнал протона  $5\beta$  наблюдается в области 1.48-1.57 м.д. В спектре соединения **16b** сигнал протона  $5\alpha$  появляется в области 0.95-1.13 м.д., а сигнал протона  $5\beta$  – в области 1.82-1.87 м.д. Кроме того, значения химических сдвигов протонов при первом и шестом атомах углерода в *R*- и *S*-изомерах значительно отличаются. На основании этого можно утверждать, что сульфоксиды **16a** и **16b** имеют *R*- и *S*-конфигурацию атома серы соответственно.

Сопоставление данных ЯМР спектроскопии и РСА, выполненное для неоментилсульфинилимидазолов **5**, **6**, **13**, позволяет утверждать, что сульфоксид **6a** имеет (*R*)-конфигурацию, а **6b** – (*S*)-конфигурацию сульфинильной группы.

Органические пероксиды (*m*-CPBA, СНР, ТВНР) были использованы для сульфоксидирования миртанилсодержащих субстратов **7-10**, **14**, **15**.

В данном случае хиральные центры монотерпенового фрагмента удалены от сульфанильной группы, поэтому их индуктивное влияние оказалось недостаточным для получения диастереомерно обогащенных сульфоксидов, что было продемонстрировано нами на примере окисления 1*H*-имидазолсодержащего сульфида **7**. Миртанилсульфинилимидазолы **7a** и **7b** были получены в соотношении 1:1 и с достаточно высокими препаративными выходами (65-72%).

Все миртанилсодержащие сульфоксиды образуются в виде смесей, которые не удалось разделить на индивидуальные стереоизомеры, так как хроматографическая подвижность полученных соединений имеет одно значение ( $R_f = 0.13$ , Sorbfil, Et<sub>2</sub>O, проявитель – KMnO<sub>4</sub>).

### 2.2.2. Окисление монотерпенилсульфанилимидазолов диоксидом хлора

Ранее в Институте химии Коми НЦ УрО РАН было установлено, что диоксид хлора (ClO<sub>2</sub>) является хемоселективным окислителем сероорганических соединений: триазол-, тетразол-, бензимидазолсодержащих сульфидов и приводит к соответствующим сульфоксидам, при этом не наблюдается образования хлорированных продуктов. [Логинова И.В. Диссертация... канд. хим. наук. Н. Новгород, 2005, 122 с.; Родыгин К.С. Диссертация... канд. хим. наук. Екатеринбург, 2010, 126 с.]. В настоящей работе была изучена окислительная способность диоксида хлора при взаимодействии с монотерпеновыми сульфанилимидазолами **5-16**.

Для подбора растворителя для проведения взаимодействия диоксида хлора с синтезированными субстратами были проведены модельные опыты по окислению 2-неоментилсульфанил-1*H*-имидазола (**5**) (таблица 2.2.2.1). Природа растворителя незначительно влияет на диастереоселективность протекающей реакции. Однако в хлороформе препаративный выход и *de* достигают большего значения (72% и 16% соответственно) и за более короткий промежуток

времени, чем при проведении реакции в бензоле (за 4 часа), поэтому окисление неоментилсульфанилбензимидазола **13**, *цис*-миртанилсульфанилимидазолов **7** и **14**, *транс*-миртанилсульфанилимидазолов **9** и **15**, каранилсульфанилимидазолов **11** и **16** проводили в хлороформе.

**Таблица 2.2.2.1.** Результаты окисления сульфида **5** диоксидом хлора в различных растворителях\*

	Растворитель, время реакции		
	Et <sub>2</sub> O, 3,5 ч.	CHCl <sub>3</sub> , 4 ч.	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 5 ч.
Выход, %	68	72	61
<b>5a:5b</b>	44:56	42:58	42:58
<i>de</i>	12	16	16

\* - соотношение сульфид:окислитель 1:1

Природа растворителя незначительно влияет на диастереоселективность протекающей реакции. Однако в хлороформе препаративный выход и *de* достигают большего значения (72% и 16% соответственно) и за более короткий промежуток времени, чем при проведении реакции в бензоле (за 4 часа), поэтому окисление неоментилсульфанилбензимидазола **13**, *цис*-миртанилсульфанилимидазолов **7** и **14**, *транс*-миртанилсульфанилимидазолов **9** и **15**, каранилсульфанилимидазолов **11** и **16** проводили в хлороформе. Сульфинильные производные монотерпеноидов были выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле в виде смесей. Диастереомерный избыток определяли интегрированием спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Результаты были подтверждены с использованием ВЭЖХ.

**Таблица 2.2.2.2.** Результаты окисления монотерпеновых 1*H*-имидазол- и бензимидазолсодержащих сульфидов диоксидом хлора

Сульфоксиды	Сульфиды							
	неоментил-содержащие		<i>цис</i> -миртанил-содержащие		<i>транс</i> -миртанил-содержащие		каранил-содержащие	
	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>16</b>
Выход, %	72	91	68	68	71	75	87	72
Соотношение диастереомеров <b>a:b</b>	42:58	38:62	45:55	44:56	45:55	43:57	31:69	35:65
<i>de</i>	16	24	10	12	10	14	37	30

Сульфиды, содержащие монотерпеновый заместитель и 1*H*-имидазольный или бензимидазольный фрагменты, окисляются диоксидом хлора хемоселективно. В данных реакциях не наблюдали образования

хлорированных продуктов. Сульфоксиды образуются с высокими выходами, но с низкой диастереоселективностью (*de* от 10 до 37%). Однако при окислении миртанилсульфанилимидазолов **7**, **9**, **14**, **15** диоксид хлора проявляет себя как более эффективный ахиральный окислитель, чем *m*-CPBA, CNP, ТВНР, так как образуется не эквимольная смесь сульфоксидов, а диастереомерно обогащенная (*de* до 14%).

При окислении каранилсодержащих субстратов диоксидом хлора, в отличие от других ахиральных окислителей, преобладающим сульфоксидом является стереоизомер с *S*-конфигурацией атома серы (**11b** и **16b**).

При окислении 1-метилимидазолсодержащих сульфидов с неоментильным (**6**), *цис*-миртанильным (**8**), *транс*-миртанильным (**10**) и каранильным (**12**) фрагментами диоксидом хлора при соотношении субстрат:окислитель 1:1 основными продуктами реакции оказались хлорированные производные **6с**, **8с**, **10с**, **12с** (выходы 76-84%), содержание сульфоксидов не превышало 17% (таблица 2.2.2.3). Продукты реакции были выделены с помощью колоночной хроматографии, хлорсодержащие соединения представляют собой густые темно-оранжевые жидкости.

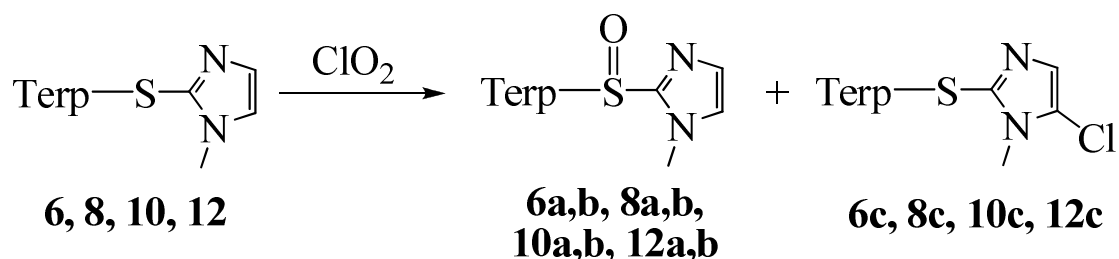


Схема 2.2.2.1

Таблица 2.2.2.3. Результаты окисления сульфидов **6**, **8**, **10**, **12** диоксидом хлора

	Продукты реакции							
	неоментил-содержащие		<i>цис</i> -миртанил-содержащие		<i>транс</i> -миртанил-содержащие		каранил-содержащие	
	<b>6a,b</b>	<b>6с</b>	<b>8a,b</b>	<b>8с</b>	<b>10a,b</b>	<b>10с</b>	<b>12a,b</b>	<b>12с</b>
Выход, %	13	82	17	76	15	77	6	84

Состав и строение соединений **6с**, **8с**, **10с**, **12с** доказаны с использованием данных ЯМР спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. В масс-спектрах наблюдаются пики молекулярных ионов, соответствующих структурам **6с**, **8с**, **10с**, **12с**, основные осколочные ионы отвечают фрагментации молекулярных ионов. В <sup>13</sup>C JMOD спектрах соединений **6с**, **8с**, **10с**, **12с** в области 118-135 м.д. наблюдаются сигналы двух четвертичных и одного метинового атома углерода,

в отличие от исходных сульфидов, где проявляются сигналы двух метиновых и одного четвертичного атома углерода, что свидетельствует о замещении одного из метиновых протонов. В гетероядерных НМВС спектрах соединений **6с**, **8с**, **10с**, **12с** наблюдаются кросс-пики метильных протонов  $\text{N-CH}_3^6$  и четвертичного  $\text{C}^{5^*}$ -Cl атома углерода, что соответствует замещению в  $5^*$  положение (рис. 2.2.2.1).

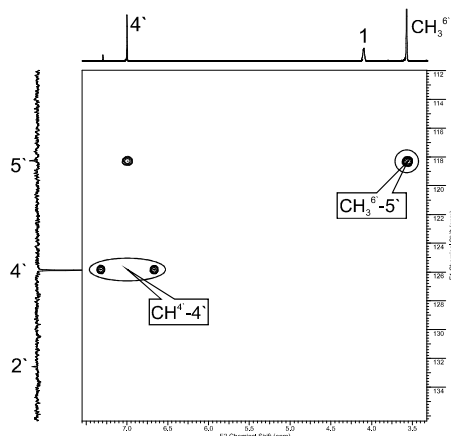
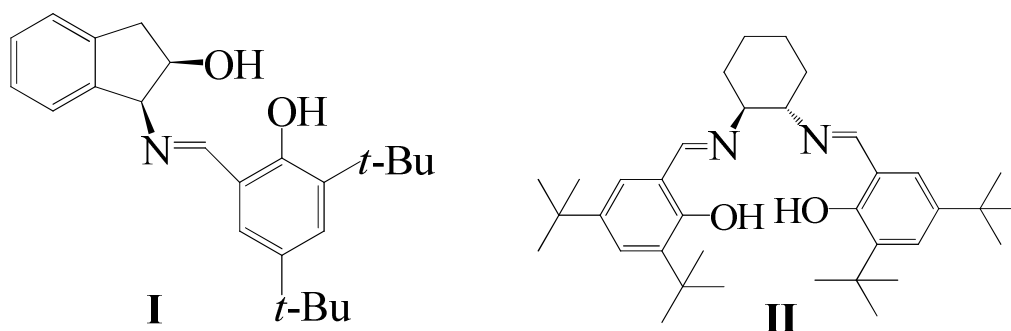


Рис. 2.2.2.1. Фрагмент НМВС-спектра соединения **6с**

### 2.3. Асимметрическое окисление монотерпеновых сульфидов хиральными каталитическими системами

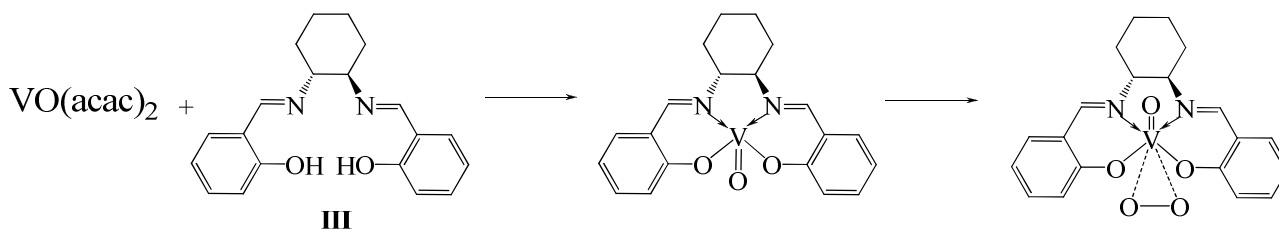
Окисление оптически активного субстрата в присутствии хиральных каталитических систем представляет значительный интерес ввиду возможности как согласованного, так и несогласованного действия хиральных индукторов. Синтезированные монотерпеновые сульфиды **5-16** были окислены с использованием системы Больма (сульфид:**I/II**: $\text{VO}(\text{acac})_2:\text{H}_2\text{O}_2=50:1:1.5:50$ ) и системы Кагана-Модены (сульфид: **IV/V**: $\text{CHP}:\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4:\text{H}_2\text{O}:\text{ДИЭА}=1:2:1:1:1:0.5$ ).

Для асимметрического окисления при участии системы Больма исходным соединением ванадия был выбран ацетилацетонат ванадила. В качестве хиральных лигандов применяли (1*S*,2*R*)-1-[(3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксibenзилиден)амино]-2-инданол (**I**) и (*S,S*)-(+)-*N,N'*-бис(3,5-би-*трет*-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиамин (**II**) (рис. 2.3.1).



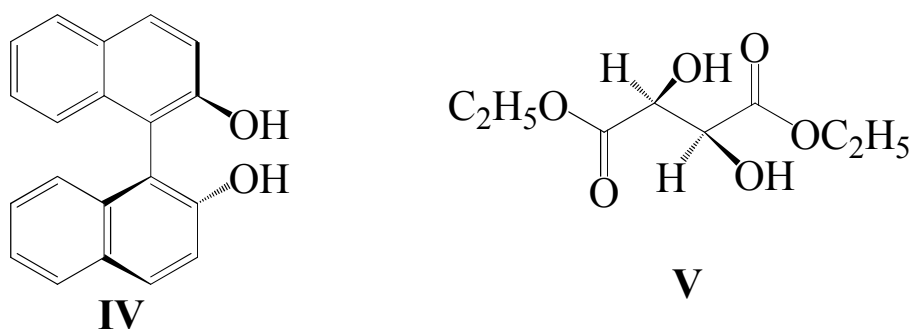
**Рис. 2.3.1.** Лиганды для сульфоксидирования системой Больма

В литературе описано образование комплекса саленового типа с ванадием(IV) (схема 2.3.1) [Федорова Е.В. Диссертация... канд. хим. наук. Москва, 2003, 150 с.]. Мы предполагаем, что лиганды **I–II** образуют комплексы с  $\text{VO}(\text{асас})_2$  подобно лиганду **III**. В таких комплексах центральным атомом является ванадий(IV) с координационным числом 5. При добавлении окислителя ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) 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.



**Схема 2.3.1**

При проведении реакции с применением системы Кагана-Модены использовали (*R*)-(+)-1,1'-би(2-нафтол) (**IV**) и (+)-диэтилтарtrat (DET) (**V**).



**Рис. 2.3.2.** Лиганды для сульфоксидирования системой Кагана-Модены

При окислении неоментилсульфанилимидазолов **5**, **6**, **13** хиральными каталитическими системами наибольшие диастереомерные избытки достигнуты при использовании системы Кагана-Модены с (+)-DET (табл. 2.3.1).



**Таблица 2.3.1.** Результаты окисления неоментилсульфанилимидазолов в присутствии хиральных каталитических систем

	Система Больма		Система Кагана-Модены	
	лиганд <b>I</b>	лиганд <b>II</b>	лиганд <b>IV</b>	лиганд <b>V</b>
Выход, % <b>5a:5b</b> <i>de</i>	74 24:76 52	85 16:84 68	84 14:86 72	72 95:5 90
Выход, % <b>6a:6b</b> <i>de</i>	67 42:58 16	73 36:64 28	78 27:73 46	69 21:79 58
Выход, % <b>13a:13b</b> <i>de</i>	56 33:67 34	41 68:32 36	Реакция не идет	62 22:78 56

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-неоментилсульфанилимидазолов **6a,b** применение системы Больма менее эффективно, чем использование *m*-CPBA (снижение *de* с 36% до 16%).

При окислении 1*H*-имидазолсодержащего сульфида **5** системой Кагана-Модены в присутствии (+)-диэтилтартрата преобладает сульфоксид **5a**, имеющий *R*-конфигурацию сульфинильной группы, в отличие от других окислителей (*m*-CPBA, ТВНР, СНР, ClO<sub>2</sub>, система Больма), где основным являлся диастереомер **5b**. Аналогично, при окислении бензимидазолсодержащего сульфида **13** системой Больма с лигандом **II** превалирует диастереомер **13a** с *R*-конфигурацией атома серы, в отличие от других окислителей (ахиральных, системы Кагана-Модены), где преобладает сульфоксид **13b**. При окислении сульфида **6** хиральными каталитическими системами, как и ахиральными окислителями, преимущественно образуется диастереомер **6b**, имеющий *S*-конфигурацию сульфинильной группы. В указанных случаях наблюдается несогласованное действие хиральных индукторов.

В большинстве случаев образуются диастереомеры, в которых атом кислорода сульфинильной группы направлен в сторону изопропильной группы (диастереомеры **b**), а в некоторых случаях, при окислении хиральными каталитическими системами, наблюдается преобладание диастереомера, в котором атом кислорода направлен от изопропильной группы (**5a** и **13a**). С точки зрения стереохимии последнее расположение сульфоксидной группы

более выгодно, так как экваториально-направленная изопропильная 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 изопропильной группы более выгоден.

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

Миртанилсульфанилимидазолы были также окислены в присутствии хиральных каталитических систем (табл. 2.3.2) с образованием диастереомерно обогащенных сульфоксидов.

**Таблица 2.3.2.** Результаты окисления миртанилсульфанилимидазолов

		Система Больма		Система Кагана-Модены	
		лиганд <b>I</b>	лиганд <b>II</b>	лиганд <b>IV</b>	лиганд <b>V</b>
цис- миртанилсодержащие	Выход, %	63	68	66	96
	<b>7a:7b</b>	57:43	64:36	53:47	44:56
	<i>de</i>	14	28	6	12
	Выход, %	59	69	67	94
	<b>8a:8b</b>	53:47	54:46	51:48	55:45
	<i>de</i>	6	8	3	9
транс- миртанилсодержащие	Выход, %	78	83	56	79
	<b>14a:14b</b>	56:43	59:41	54:46	44:56
	<i>de</i>	13	18	8	12
	Выход, %	62	68	58	66
	<b>9a:9b</b>	61:39	67:32	53:47	43:57
	<i>de</i>	21	35	6	14
	Выход, %	56	76	74	67
	<b>10a:10b</b>	59:41	63:37	55:46	57:44
	<i>de</i>	18	27	9	13
	Выход, %	69	78	82	Реакция не идет
	<b>15a:15b</b>	57:44	63:37	55:45	
	<i>de</i>	13	27	10	

Установлено, что применение системы Больма с участием как **I**, так и **II** лиганда эффективнее, так как позволяет получить сульфоксиды с бóльшим диастереомерным избытком (*de* до 35%), хотя препаративные выходы

несколько ниже, чем с использованием системы Кагана-Модены (до 83 и 96% соответственно).

Оказалось, что диастереоселективность окисления соединений **7**, **14**, **9** системой Кагана-Модены в присутствии лиганда **V** практически не превышает результаты, полученные 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 (табл. 2.3.4).

**Таблица 2.3.4.** Результаты асимметрического окисления каранилсульфанилимидазолов

	Система Больма		Система Кагана-Модены	
	лиганд <b>I</b>	лиганд <b>II</b>	лиганд <b>IV</b>	лиганд <b>V</b>
Выход, % <b>11a:11b</b> <i>de</i>	96 82:18 64	83 100:0 100	76 73:27 46	80 100:0 100
Выход, % <b>12a:12b</b> <i>de</i>	94 76:24 52	82 95:5 90	84 69:31 38	89 97:3 94
Выход, % <b>16a:16b</b> <i>de</i>	97 79:21 57	86 95:5 90	85 76:24 52	76 100:0 100

При окислении каранилсульфанил-1*H*-имидазола **11** системой Больма в присутствии лиганда **II** и системой Кагана-Модены с (+)-DET образуется один диастереомер **11a**, который является преобладающим и при использовании ахиральных окислителей (кроме ClO<sub>2</sub>). Аналогично, при окислении бензимидазолсодержащего субстрата **16** с использованием системы Кагана-Модены с (+)-DET был получен один диастереомер **16a** с выходом 76%. Преобладающим диастереомером при окислении 1-метилимидазолсодержащего сульфида **12** является **12a**.

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

Преобладающие диастереомеры **11a**, **12a**, **16a** имеют *R*-конфигурацию атома серы, что было доказано методом PCA (рис. 2.2.1.4-2.2.1.6). 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.

## 2.4. Синтез монотерпенилсульфонилимидазолов

При взаимодействии сульфидов с избытком окислителя (соотношение сульфид:окислитель 1:2(2.5) в достаточно мягких условиях образуются сульфоны. Так были получены монотерпенсодержащие сульфоны **17-28** при окислении сульфидов **5-16** 2.5-кратным избытком кумилгидропероксида в дихлорметане при 40°C (выход 83-98%, схема 2.4.1).

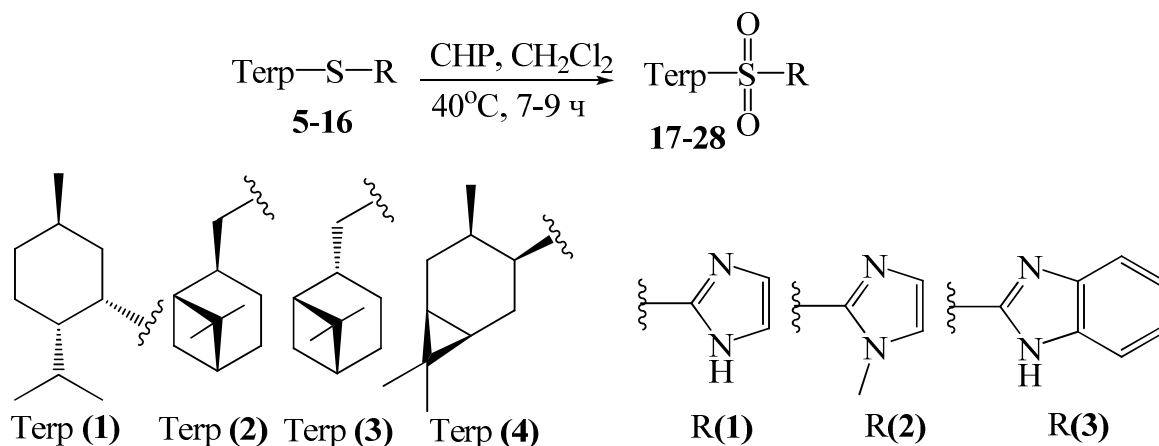


Схема 2.4.1

Выделение сульфонов из реакционных смесей проводили методом колоночной хроматографии. Сульфонилимидазолы представляют собой порошки белого или светло-желтого цвета.

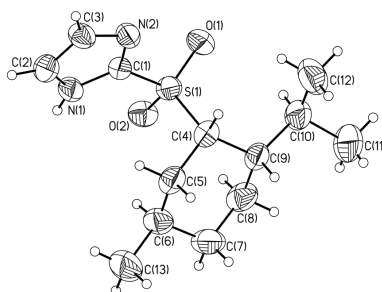


Рис. 2.4.1. Общий вид молекулы **21** по данным РСА

Для соединения **21** удалось вырастить кристалл и однозначно установить строение с помощью РСА (рис. 2.4.1). В ИК спектрах полученных сульфонов наблюдались полосы поглощения в областях 1100-1150 и 1300-1350  $\text{см}^{-1}$ , характерные для сульфонильной группы.

### Компьютерная оценка биологической активности

Проведение компьютерной оценки биологической активности осуществлялось при помощи программного пакета *PASS Professional*. Были проведены расчеты вероятности проявления ( $P_a$ ) и не проявления ( $P_i$ ) различных видов биологической активности.

Для синтезированных соединений прогнозируются следующие виды биологической активности: ингибирование активности ряда ферментов, антиметастатическая, анальгетическая, противомикотическая, мембранопротекторная, применение в качестве антагонистов простагландина E1 и простагландина H2 и для лечения аденоматозного полипоза с высокой вероятностью проявления ( $P_a$  от 0.700 до 0.982).

Таким образом, прогноз биологической активности синтезированных монотерпеновых сульфидов, сульфоксидов и сульфонов показывает, что данные соединения обладают широким набором фармакологических эффектов и перспективны для биологических испытаний.

### ВЫВОДЫ

1. Впервые получены неоментил-, миртанил-, каранилсодержащие сульфанилимидазолы путем взаимодействия соответствующих тиолов с тозилатами монотерпеновых спиртов.
2. Установлено, что окисление органическими пероксидами синтезированных сульфидов, содержащих неоментильный и каранильный заместители протекает с умеренной диастереоселективностью. При окислении миртанилсульфанилимидазолов органическими пероксидами образуется эквимольная смесь диастереомеров.
3. Показано, что при окислении в условиях хирального катализа для каранилсодержащих сульфидов наблюдается дополнительная индукция хиральности: диастереоселективность увеличивается от 56% (в условиях ахирального окисления) до 100%.

4. 2-[(*R*)-каранилсульфинил]-1*H*-имидазол и 2-[(*R*)-каранилсульфинил]-1*H*-бензимидазол получены в индивидуальном виде с высокими выходами при окислении соответствующих сульфидов системой Кагана-Модены в присутствии (+)-DET
5. Показано, что для монотерпеновых сульфидов, содержащих незамещенный имидазольный фрагмент, диоксид хлора является хемоселективным окислителем сульфидов – образуются соответствующие сулфинильные производные без примеси хлорированных продуктов.
6. Все неоментил- и каранилсодержащие сульфоксиды выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии и с помощью данных РСА и корреляции данных ЯМР  $^1\text{H}$  и РСА установлена их абсолютная конфигурация.
7. Впервые получены монотерпенилсульфонилимидазолы окислением соответствующих сульфидов кумилгидропероксидом.

### **Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

#### *Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК*

1. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. Синтез неоментилсульфанилимидазолов // ХПС. – 2011. – № 6. – С. 789-792.
2. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. Асимметрическое окисление неоментилсодержащих гетероциклических сульфидов // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48. – № 1. – С. 118-123.
3. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Фролова Л.Л., Кучин А.В. Синтез новых монотерпеновых сулфонилимидазолов // ХПС. – 2012. – № 1. – С. 38-42.
4. Demakova M.Ya., Sudarikov D.V., Rubtsova S.A., Popov A.V., Frolova L.L., Slepukhin P.A., Kuchin A.V. Synthesis and Asymmetric Oxidation of (Caranylsulfanyl)-1*H*-imidazoles // Helv. chim. Acta. – 2012. – V.95. – P. 940-950.
5. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Груздев И.В., Кучин А.В. Взаимодействие 1-метил-2-терпенилсульфанилимидазолов с диоксидом хлора // ЖОрХ. – 2012. – Т.48. – №11. – С. 1510-1512.

#### *Другие публикации*

6. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и окисление имидазолсодержащих неоментилсульфидов // Тезисы докладов Первой конференции серии ChemWasteChem: «Химия и полная переработка биомассы леса». – Санкт-Петербург, 2010. – С. 239.

7. Рубцова С.А., Тимшина А.В., Судариков Д.В., Измestьев Е.С., Демакова М.Я., Кучин А.В. Синтез и окисление серосодержащих монотерпеноидов // Тезисы докладов Первой конференции серии ChemWasteChem: «Химия и полная переработка биомассы леса». – Санкт-Петербург, 2010. – С. 284.
8. Судариков Д.В., Демакова М.Я., Измestьев Е.С., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и окисление оптически активных терпеновых сульфидов и дисульфидов // Тезисы докладов XIII Молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». – Новосибирск, 2010. – С. 70.
9. Демакова М.Я., Рубцова С.А. Синтез и окисление *цис*-миртанилсульфанилимидазолов // Тезисы докладов V Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 302-303.
10. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Асимметрическое окисление гетероциклических неоментилсульфидов // Тезисы докладов Второй Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Железноводск, 2011. – С.140.
11. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и окисление имидазолсодержащих митанилсульфидов // Тезисы докладов XIV молодежной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2011. – С. 341-342.
12. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и асимметрическое окисление монотерпеновых гетероциклических сульфидов // Тезисы докладов Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов». – Сыктывкар, 2011. – С. 48.
13. Рубцова С.А., Демакова М.Я., Судариков Д.В., Родыгин К.С., Кучин А.В. Асимметрическое окисление полифункциональных сульфидов // Тезисы докладов XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Волгоград, 2011. – С. 77.
14. Demakova M.Ya., Sudarikov D.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. Synthesis and asymmetric oxidation of caranyl containing heterocyclic sulfides // International Congress on Organic Chemistry. Book of Abstracts. – Kazan, 2011. – P. 87.
15. Рубцова С.А., Судариков Д.В., Демакова М.Я., Измestьев Е.С., Тимшина А.В., Кучин А.В. Асимметрическое окисление серосодержащих терпеноидов // Тезисы докладов VII Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар, 2011. – С. 9.
16. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез новых гетероциклических монотерпеновых сульфоксидов // Тезисы докладов VII

Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар, 2011. – С. 49.

17. Рубцова С.А., Судариков Д.В., Логинова И.В., Тимшина А.В., Демакова М.Я., Кучин А.В. Синтез и селективное окисление полифункциональных сульфидов // Тезисы докладов Симпозиума «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений». – С.-Петербург, 2011. – С. 59.

18. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез монотерпеновых сульфонилимидазолов // Тезисы докладов Симпозиума «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 127.

19. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и асимметрическое окисление монотерпеновых сульфанилимидазолов // Тезисы докладов VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012». – Санкт-Петербург, 2012. – С. 58.

20. Демакова М.Я., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Окисление монотерпеновых сульфанилимидазолов диоксидом хлора // Тезисы докладов XV молодежной школы-конференции по органической химии. – Уфа, 2012. – С.128-129.

21. Рубцова С.А., Судариков Д.В., Демакова М.Я., Родыгин К.С., Кучин А.В. Синтез оптически активных полифункциональных сульфоксидов – перспективных физиологически активных соединений // Тезисы докладов IV международной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика А.А.Ахрема «Химия, структура и функция биомолекул». – Минск, 2012. – С.185-186.

*Выражаю благодарность своему научному руководителю д.х.н. **Рубцовой Светлане Альбертовне** за руководство и постоянную поддержку в проведении данной работы.*

*Выражаю глубокую признательность сотрудникам Института химии Коми НЦ УрО РАН к.х.н. **Сударикову Денису Владимировичу** за участие в руководстве над данной работой и к.х.н. **Фроловой Ларисе Леонидовне** за неоценимую помощь в активном обсуждении результатов.*

*Автор приносит искреннюю благодарность сотруднику Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Слепухину Павлу Александровичу**, принимавшему участие в проведении обсуждения данных рентгеноструктурных исследований.*

*Автор благодарит н.с. **Дворникову И.А.** за измерение удельного вращения исследуемых образцов, **Ипатову Е.У.**, **Кривошапкину Е.Ф.** за регистрацию ИК-спектров, **Алексеева И.Н.**, **Кузнецова С.П.**, **Зайнуллину Е.Н.** за регистрацию ЯМР-спектров.*

Заказ № 54                      Тираж 100 экз.

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