



На правах рукописи

E. Koneva

КОНЕВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСЕЕВНА

**ХИРАЛЬНЫЕ ЛИГАНДЫ НА ОСНОВЕ МОНОТЕРПЕНОВ ДЛЯ
АСИММЕТРИЧЕСКОГО СУЛЬФОКСИДИРОВАНИЯ**

(02.00.03 - органическая химия)

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Новосибирск – 2010

11 НОЯ 2010

Работа выполнена в Новосибирском институте
органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Научный руководитель: доктор химических наук,
с.н.с. Салахутдинов Нариман Фаридович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
проф. Катаев Владимир Евгеньевич

кандидат химических наук,
Хлебникова Татьяна Борисовна

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа РАН г. Уфа

Защита состоится «19» ноября 2010 г. в 9¹⁵ часов на заседании
диссертационного совета Д 003.049.01 в Новосибирском институте органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект
акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института
органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «19 октября 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук



Петрова Т. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одним из важнейших классов органических соединений являются хиральные сульфоксиды, широко применяемые в асимметрическом синтезе, ряд хиральных сульфоксидов проявляет высокую биологическую активность.

Одним из самых простых и эффективных способов получения хиральных сульфоксидов является асимметрическое металлокомплексное окисление сульфидов водной перекисью водорода с использованием в качестве катализаторов комплексов ионов ванадия с хиральными основаниями Шиффа. Однако на настоящий момент лишь небольшой набор лигандов является доступным и успешно применяемым в данной каталитической системе, помимо этого, необходимо отметить, что не существует универсальных лигандов, подходящих для асимметрического окисления разнообразных сложных полифункциональных сульфидов и для решения такого рода задач желательнее иметь библиотеку различных доступных оптически активных лигандов. Перечисленные факторы стимулируют работы по синтезу новых оптически активных лигандов.

При разработке синтезов хиральных биологически активных соединений важную роль играют природные вещества, которые могут быть использованы как источник хиральности для синтезируемого соединения, так и в качестве вспомогательных хиральных агентов. В последнее время монотерпеноиды все чаще рассматриваются как перспективные источники хиральности для синтеза оптически чистых соединений и, в частности, лигандов для асимметрического синтеза. Необходимо отметить, что, до настоящей работы, для получения хиральных лигандов для ванадийкатализируемого асимметрического окисления сульфидов в хиральные сульфоксиды монотерпеноиды не применялись.

Цель работы. Целью настоящей работы является синтез ряда новых хиральных оснований Шиффа, подходящих для использования в качестве лигандов в окислительной системе с ацетилацетонатом ванадила, на основе распространенных монотерпенов и изучение особенностей асимметрического окисления некоторых сульфидов с использованием полученных лигандов.

Научная новизна и практическая ценность. В представленной работе впервые изучено взаимодействие (+)-2-карена с хлорсульфонилоцианатом и показано, что при этом образуется смесь двух изомерных азетидин-2-онов, соответствующих первоначальному образованию третичного и α -циклопропилкарбинильного ионов. Полученные соединения разделены дробной перекристаллизацией и использованы в качестве исходных соединений для синтеза новых хиральных аминоэфиров, аминоспиртов и аминокислоты, а так же их производных.

Реакцией γ -аминоспиртов, полученных по модифицированным нами литературным методикам, из (+)-, (-)- α -пиненов, (+)-3-карена, а так же аминоспирта, синтезированного на основе (+)-2-карена, с салициловым альдегидом, его разнообразными производными, 2-гидрокси-1-нафтальдегидом и пиколинальдегидом впервые синтезирован большой набор хиральных оснований Шиффа с высокой оптической чистотой. Восстановлением некоторых оснований Шиффа получены новые хиральные амины.

Обнаружено, что часть полученных оснований Шиффа при комнатной температуре полностью, или частично находится в оксазинановой форме. Интересно, что если в случае оснований Шиффа с пинановым остовом образованию оксазинанов способствовали электроноакцепторные заместители, то в случае оснований Шиффа с карановым остовом – электронодонорные.

Полученные основания Шиффа и амины опробованы в качестве лигандов для асимметрического ванадийкатализируемого окисления модельных сульфидов, таких как тиоанизол, бензилфенилсульфид и *para*-бромфенилметилсульфид. Энантиомерный избыток (*ee*) получаемого сульфоксида зависел от строения исходного терпеноида лиганда, объёма и электронных факторов заместителей в ароматическом кольце лигандов, а также типа окислителя (органические перекиси, или водная перекись водорода), растворителя и температуры реакции (*ee* достигало 32%). Показано, что хиральные амины при асимметрическом окислении тиоанизола оказались менее эффективны, чем соответствующие основания Шиффа.

В результате настоящей работы разработан новый метод получения *S*-омепразола с использованием в качестве катализатора окисления комплекса

ванадила с хиральным основанием Шиффа, синтезированным на основе (+)- α -пинена. Эзомерпазол ((S)-энантиомер омепразола) является действующим веществом эффективного противоязвенного препарата, продающегося под торговой маркой «Нексиум» и входящего в число лидеров мировых продаж в денежном выражении среди лекарственных средств. Разработанный метод позволяет получать S-омепазол без создания специальных условий (поддержания определенной влажности, использования инертной атмосферы) и использовать комплекс ванадила с хиральным основанием Шиффа в каталитических количествах (1 моль%). При разработке данного метода варьировались: хиральный лиганд, окислитель, растворитель, температура; изучено влияние различных добавок на оптическую чистоту продукта. В отличие от тиаоизола, при окислении сульфида, являющегося предшественником омепразола, наибольший энантиомерный избыток - 31% достигался при использовании менее пространственно затруднённого основания Шиффа, синтезированного на основе (+)- α -пинена и салицилового альдегида. Обнаружено положительное влияние добавки *N,N*-диизопропилэтиламина на оптическую чистоту омепразола. Дальнейшее повышение энантиомерного избытка может осуществляться перекристаллизацией в соответствии с предложенными ранее методиками. На разработанный метод получен патент РФ.

Апробация работы. Основные результаты обсуждены на семинарах Отдела природных и биологически активных веществ, молодежных конкурсах научных работ НИОХ СО РАН; отдельные части работы были доложены на IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар 2006), на Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии", посвящённой 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова (Новосибирск 2007), на Всероссийской научной конференции «Фундаментальные науки - медицине» (Новосибирск 2008), на Всероссийской научной конференции «Органическая химия для медицины» - Орхимед 2008 (Черноголовка 2008), на научной конференции «Химия и медицина» - Орхимед 2009 (Уфа 2009), на Второй ежегодной Российско-Корейской конференции «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (Новосибирск 2010), на Первом ежегодном мировом конгрессе по каталитическому

асимметрическому синтезу (Китай, Пекин 2010) и на Всероссийской научной конференции «Химия и полная переработка биомассы леса» (Санкт-Петербург (пос. Репино) 2010).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых журналах, 8 тезисов, получено 2 патента РФ.

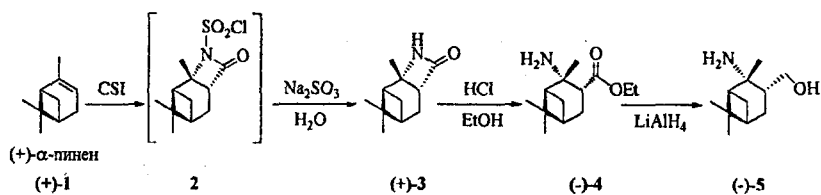
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (107 наименования). Работа содержит 29 схем, 36 рисунка и 16 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор, представленный в работе, посвящен обобщению и анализу опубликованного на настоящий момент набора хиральных лигандов для асимметрического ванадийкатализируемого окисления сульфидов в хиральные сульфоксиды. Анализ литературы показал, что в настоящее время в этой каталитической системе в основном применяются лиганды двух типов, с использованием в качестве источника хиральности аминокислот и циклогексан-1,2-диамина. Необходимо отметить, что нами обнаружен единственный пример синтеза лигандов для катализируемого ионами ванадия асимметрического окисления сульфидов с использованием монотерпена, однако и в этом случае в качестве первоначального источника хиральности использовалась оптически активная аминокислота.

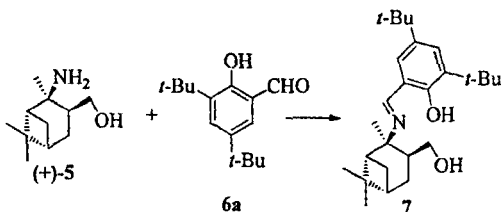
Синтез новых хиральных лигандов на основе (+)-, (-)- α -пиненов.

Ранее (Szakonyi Z. и др. *Tetrahedron: Asymm.*, 2000, 11, 4571) была предложена методика стереоспецифичного получения γ -аминоспиртов из (+)- и (-)- α -пиненов 1. Ключевой стадией этой методики являлась реакция пинена с хлорсульфонилозиоцианатом (CSI), ведущая к образованию лактама 2, дальнейшим этанолизом которого и последующим восстановлением был получен аминокспирт 5.



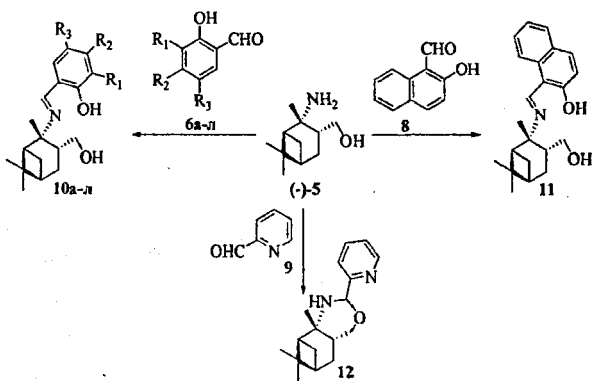
Мы решили воспроизвести синтез аминоспиртов (+)- и (-)-5 и использовать их в дальнейшем для получения новых хиральных оснований Шиффа. Однако на ряде стадий мы были вынуждены модифицировать предложенные авторами методики. Так, вопреки данным статьи, при проведении реакции (+)- α -пинена 1 с CSI при комнатной температуре нами была получена сложная смесь продуктов, практически не содержащая искомого соединения. Нами показано, что при проведении реакции (-)- и (+)- α -пиненов 1 с хлорсульфонилизоцианатом при 0°C гладко образуются соответствующие энантимеры соединения 3 с выходом 82÷86%. Уменьшение времени этанолиза азетидинона 3 в соединении 4 с 12 ч, как это предлагалось в литературе, до 6 ч позволило нам поднять выход на этой стадии с 60 до 92%.



Взаимодействием аминоспирта (+)-5 с 3,5-ди-*tert*-бутилсалициловым альдегидом 6а мы синтезировали новое хиральное основание Шиффа 7 с выходом 88%.



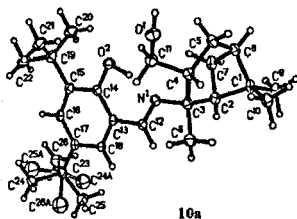
С целью изучения влияния типа и объема заместителей в ароматическом кольце лиганда на ход окисления сульфидов, нами взаимодействием аминоспирта (-)-5 с салициловым альдегидом 6б, его производными 6а, в-к, 2-гидрокси-1-нафталальдегидом 8 и пиколинальдегидом 9 получен ряд новых хиральных оснований Шиффа 10а-л, 11 и 12.

Эти соединения, как правило, образовывались с хорошими выходами, при необходимости очистку проводили перекристаллизацией (10а – из метанола, 10д – из диэтилового эфира, 10з – из смеси диэтилового эфира с гексаном, 10и – из смеси диэтилового эфира с гексаном, 10к – из смеси хлороформа с гексаном, 10л – из диэтилового эфира, 11 – из диэтилового эфира) или колоночной хроматографией (10в, г). Контроль хода реакций осуществляли методами ТСХ и ВЭЖХ или ГЖХ.

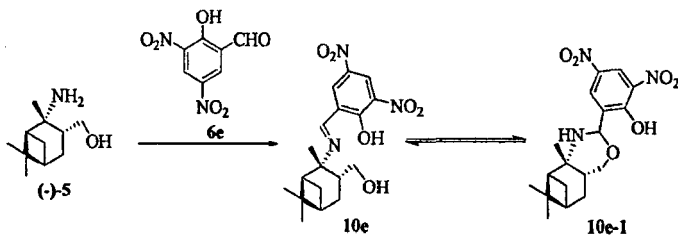


а R₁ = R₃ = *t*-Bu, R₂ = H; б R₁ = R₂ = R₃ = H; в R₁ = , R₂ = H, R₃ = CH₃; г R₁ = R₃ = , R₂ = H;
 д R₁ = R₂ = H, R₃ = NO₂; е R₁ = R₃ = NO₂, R₂ = H; ж R₁ = R₂ = H, R₃ = OCH₃; з R₁ = OCH₃, R₂ = R₃ = H;
 и R₁ = R₃ = H, R₂ = N(C₂H₅)₂; к R₁ = Br, R₂ = H, R₃ = NO₂; л R₁ = *t*-Bu, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₂OMe

Полученные соединения ранее не были описаны в литературе, их строение устанавливали с помощью ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектроскопией высокого разрешения, строение соединения 10а подтверждено данными РСА.



Отметим, что при взаимодействии аминоспирта (-)-5 с 2-гидрокси-3,5-динитробензальдегидом 6е в качестве основного продукта образовывалось трициклическое соединение 10е-1.

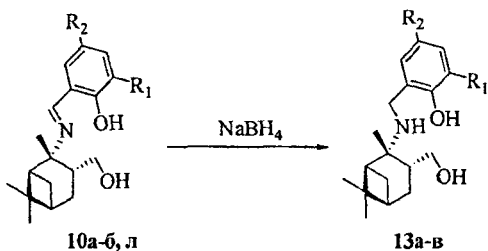


Соотношение между трициклической формой соединения 10е и «раскрытой» при 28 °С составляло 1:0.6. В случае соединений 10а-д, ж-л, 11 мы зафиксировали

наличие только «раскрытой» формы, а соединение **12** находилось только в трициклической форме.

Возможность образования комплексов полученных нами хиральных оснований Шиффа с металлами была показана на примере соединения **10a** сотрудниками Института неорганической химии СО РАН, где был синтезирован комплекс $\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}$, взаимодействием лиганда **10a** (H_2L) с CuCl_2 и установлено его строение.

Авторами работы (Sun J. и др. *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 8500) было обнаружено, что применение в качестве лигандов в асимметрическом ванадийкатализируемом окислении сульфидов не оснований Шиффа, а соответствующих аминов может оказаться более эффективным. Руководствуясь этими данными, мы гидрировали салицилальдимины **10a-б**, л в соответствующие амины **13a-в**.



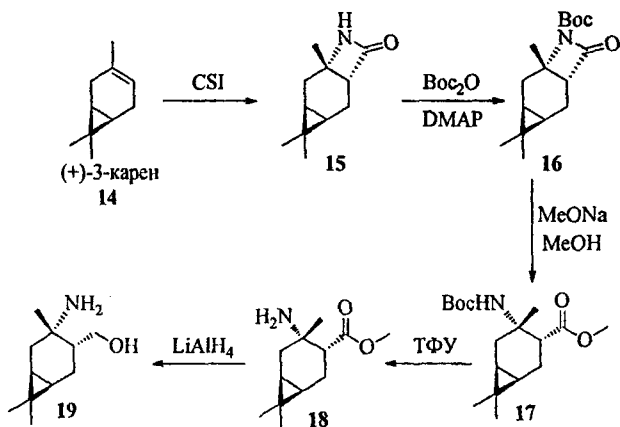
а $\text{R}_1 = \text{R}_2 = t\text{-Bu}$; б $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$; л (в) $\text{R}_1 = t\text{-Bu}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$

Синтез новых хиральных лигандов на основе (+)-3-карена.

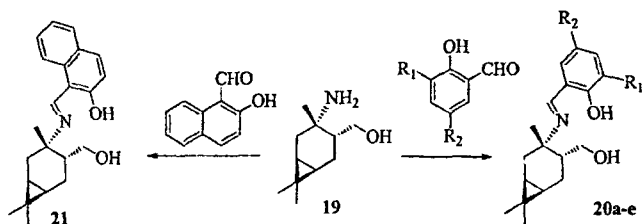
В работе (Gyonfalvi S. и др. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14, 3965) была описана методика синтеза аминспирта из (+)-3-карена **14**, схожая с методикой получения аминспирта **5** из α -пинена **1**.

Взаимодействие (+)-3-карена **14** с CSI, как и в случае α -пинена **1**, протекает стереоспецифично и приводит исключительно к продукту *транс*-присоединения β -лактаму **15**. Кислотно-катализируемый гидролиз β -лактама **15** невозможен из-за низкой устойчивости соединения **15** в кислой среде. Это препятствие было обойдено активацией амидной группы присоединением к ней *трет*-бутилдикарбонатной группы и последующим основно-катализируемым метанолизом; дальнейший гидролиз и восстановление соединения **18** позволяют получить искомым аминспирт **19**.

Мы синтезировали аминоспирт **19** из (+)-3-карена руководствуясь данной методикой.



Используя полученный аминоспирт **19**, мы синтезировали ряд новых оснований Шиффа **20а-е** и **21**.



- а R₁ = R₂ = *t*-Bu; б R₁ = R₂ = H; в R₁ = H; R₂ = NO₂; г R₁ = R₂ = NO₂; д R₁ = H; R₂ = OCH₃;
е R₁ = OCH₃; R₂ = H

Скорость реакции и методы очистки полученных оснований Шиффа в значительной степени зависели от строения используемого замещенного салицилового альдегида.

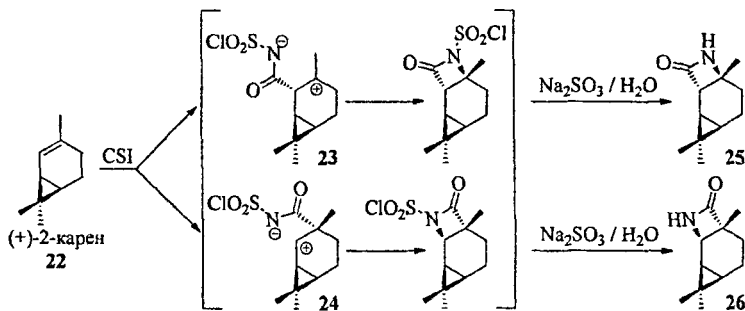
В отличие от соединений **10е**, лиганд **20г**, синтезированный из (+)-3-карена **14** и также содержащий две нитрогруппы, присутствовал только в ациклической форме. В то же время, соединение **20д** с метоксигруппой в *п*-положении к фенольной гидроксигруппе содержало при 28 °С заметное количество (около 23%) трициклического соединения. Образование оксазинанового кольца наблюдалось также в небольших количествах (до 10%) в случаях лигандов **20в** (*п*-нитрогруппа) и

20e (*o*-метоксигруппа), тогда как лиганды 20а, б, 21 находились полностью в ациклической форме.

Синтез новых хиральных лигандов на основе (+)-2-карена.

О взаимодействии с CSI 2-карена 22, как правило существенно отличающегося от 3-карена 14 по реакционной способности в реакциях с электрофилами, до настоящей работы ничего не было известно.

Нами обнаружено, что взаимодействие (+)-2-карена с CSI, судя по полученным продуктам, протекает по двум путям – с образованием и третичного 23 и α -циклопропилкарбинильного 24 ионов, приводя, после обработки Na_2SO_3 , к смеси соединений 25 и 26 с общим выходом 79%. Соотношение соединений 25 и 26 варьировалось от опыта к опыту от 1 : 1.6 до 1 : 2.1, соответственно. Разделение смеси полученных продуктов проводили дробной перекристаллизацией из гексана.

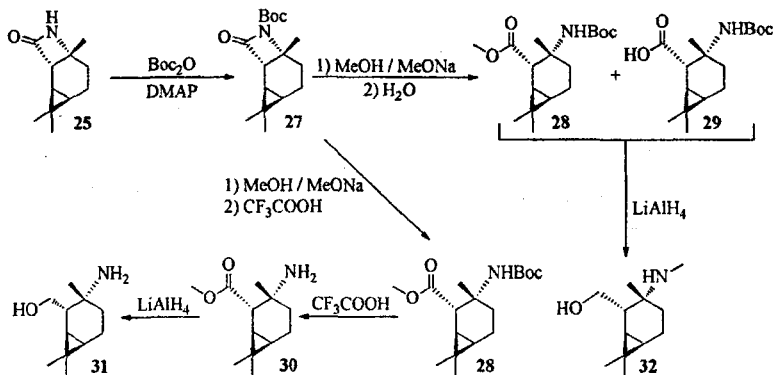


Как и в случае 3-карена 14, попытки раскрытия лактамного цикла с использованием MeONa или $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ не привели к желаемому результату ни с одним из изомеров, во всех случаях нами были выделены исходные соединения.

В то же время, соединение 27, полученное нами взаимодействием лактама 25 с Voc_2O легко подвергается основно-катализируемому метанолизу, но в качестве продукта, в основных условиях в присутствии даже небольших количеств воды, которая использовалась при обработке реакционной смеси для удаления MeONa , помимо образующегося *N*-Voc аминозфира 28 мы наблюдали продукт его гидролиза – кислоту 29.

Нами обнаружено, что если по окончании данной реакции для удаления MeONa , применять не воду, как это предлагалось в случае (+)-3-карена, а

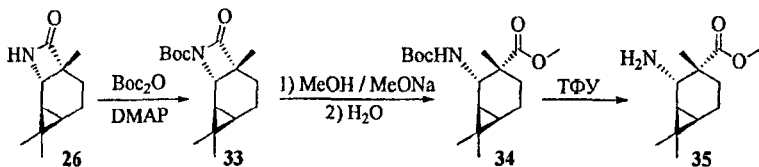
трифторуксусную кислоту, то гладко с выходом 95% образуется *N*-Вос аминоэфир 28, который мы использовали в дальнейшем для получения аминок спирта 31.



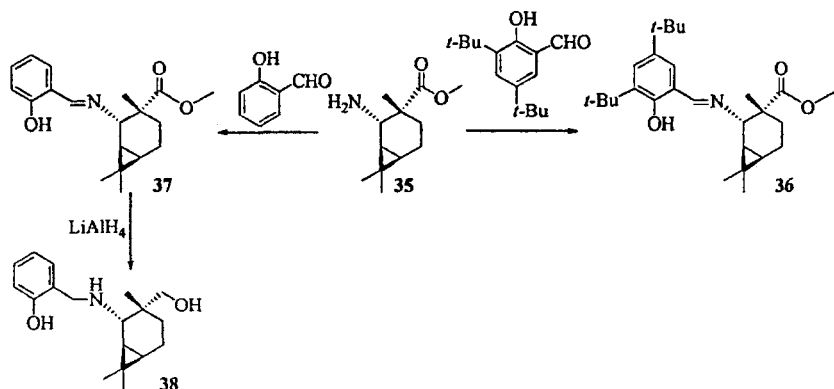
Аминос спирт 31 получен нами восстановлением аминоэфира 30 с помощью LiAlH_4 с количественным выходом.

Смесь соединений 28 и 29 восстановлена без предварительного разделения с получением аминок спирта 32, выход которого составил 60%, в расчете на исходный *N*-Вос β -лактам.

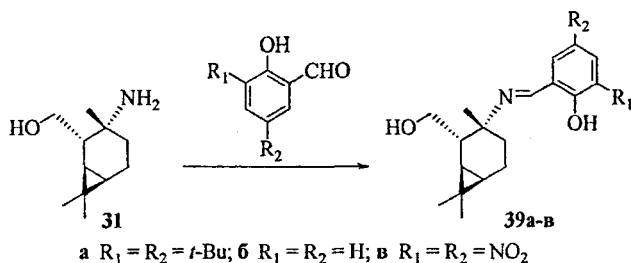
В отличие от своего изомера 27 *N*-Вос β -лактам 33 гладко подвергается метанолизу, который приводит к ожидаемому соединению 34 с выходом 82%. Полученный кислотным гидролизом соединения 34 аминоэфир 35, мы восстановили LiAlH_4 , но к сожалению образовавшееся соединение 36 не содержало первичной аминогруппы.



Используя в качестве исходного соединения аминоэфир 35, мы синтезировали два новых хиральных оснований Шиффа 36, 37 с количественным выходом. Основание Шиффа 37 восстановлено нами LiAlH_4 до хирального амина 38 с количественным выходом.



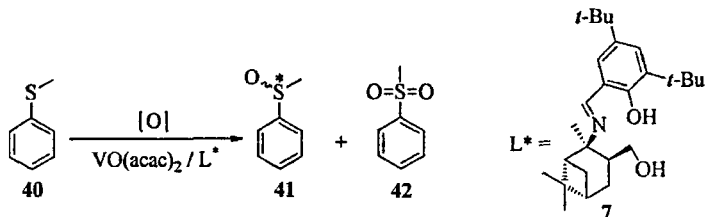
Исходя из аминспирта 31 мы получили новые основания Шиффа 39 а-в с количественными выходами. По данным ЯМР ^1H соединение 39б содержит 29% трициклической формы.



Асимметрическое окисление модельных сульфидов, с использованием новых хиральных лигандов, полученных на основе α -пиненов.

Для изучения возможности применения синтезированных новых лигандов в ванадийкатализируемом асимметрическом окислении сульфидов в качестве тестового соединения мы выбрали тиоанизол, часто применяющегося с этой целью.

Для подбора условий окисления тиоанизола 40 мы использовали лиганд 7, при этом варьировались растворитель, окислитель и температура реакции.



Если использование в качестве окислителей безводных органических перекисей (5.5 М раствор *трет*-бутилгидропероксида в гексане (ТВНР) или 80%-ный раствор гидропероксида кумола в кумоле (СНР)) оказалось неэффективным – оптическая чистота продукта была менее 10%, то применение 70%-ной водной перекиси водорода позволило получить соединение **41** с умеренным энантиомерным избытком (*ee*), составившим 29%. При окислении 30%-ной водной перекисью водорода *ee* сульфоксида **41** снижался до 15%.

Изучение влияния температуры реакции показало, что наилучшие результаты достигаются при проведении окисления в диапазоне от 0°C до комнатной температуры, в последнем случае оптическая чистота продукта составила 32%. Как снижение температуры реакции до -23°C, так и повышение её до 28°C вело к резкому снижению *ee*.

При проведении реакции в различных растворителях оказалось, что наилучшие результаты достигаются при использовании хлористого метилена, применение в качестве растворителей хлороформа и этилацетата вело к понижению оптической чистоты продукта до 21÷24%, в присутствии бензола образующийся сульфоксид **41** был почти рацемическим. Основным продуктом реакции при проведении реакций в этилацетате или бензоле становился сульфон **42**, образование которого в значительных количествах, наблюдалось практически с самого начала реакции.

Таким образом, наилучшие результаты при асимметрическом окислении тиаоанизола комплексом $VO(acac)_2$ с хиральным лигандом **7** были достигнуты при проведении реакции в хлористом метилене при комнатной температуре и использовании 70%-ной водной перекиси водорода в качестве окислителя.

Для изучения влияния типа и объёма заместителей в ароматическом кольце лиганда, мы провели асимметрическое ванадийкатализируемое окисление тиаоанизола с использованием в качестве лигандов всех синтезированных нами на основе α -пинена хиральных оснований Шиффа в подобранных условиях.

Как увеличение пространственной затрудненности α -положения у фенольной группы, при переходе от *трет*-бутильного заместителя (соединение **7**) к кумильному или изоборнильному (соединения **10Г** и **10В**), так и её уменьшение (соединение **10Б**), ведет к резкому снижению оптической чистоты сульфоксида **41**.

При замене в ароматическом кольце лиганда *трет*-бутильного заместителя, стоящего в *пара*-положении по отношению к фенольной гидроксигруппе на группу $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ **10л**, оптическая чистота сульфоксида снизилась до 10%. Интересно, что при использовании в качестве лигандов соединений **10б** и **10в** наблюдался небольшой избыток *S*-изомера, тогда как в случаях применения соединения **10г** в избытке образовывался *R*-изомер.

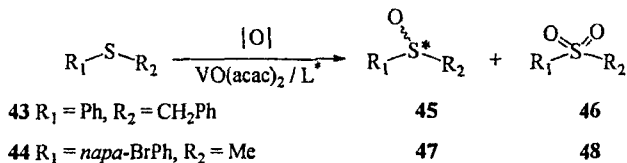
Оптическая чистота сульфоксида **41** при отсутствии заместителя в α -положении у фенольной гидроксигруппы лиганда (соединения **10б**, **10д**, **10ж** и **10и**) не превышала 8% и зависела от природы заместителей R_2 и R_3 .

Использование лиганда **10ж**, содержащего *пара*-метоксигруппу способствовало предпочтительному образованию *R*-энантиомера.

Введение двух нитрогрупп (соединение **10е**) позволило получить *S*-фенилметилсульфоксид **41** с оптической чистотой 19%; при этом замена *орто*-нитрогруппы на бром, при переходе к соединению **10к**, привела к образованию практически рацемического продукта.

Применение восстановленных лигандов **13а**, **б** для асимметрического окисления тианизолола **40** оказалось менее эффективно, чем соответствующих оснований Шиффа – энантиомерный избыток не превышал 8%.

В качестве других модельных сульфидов для асимметрического ванадийкатализируемого окисления мы использовали бензилфенилсульфид **43** и *пара*-бромфенилметилсульфид **44**. Окисление проводили в подобранных ранее для тианизолола условиях.



При окислении сульфида **44** наблюдалось резкое снижение энантиомерного избытка по сравнению с незамещенным тианизололом. Наиболее эффективной (*ee* 12%) является каталитическая система, включающая лиганд **10а**, содержащий в ароматическом кольце два *трет*-бутильных заместителя, переход к менее пространственно затрудненному лиганду (**10б**) и лиганду имеющему два

акцепторных заместителя (**10e**) приводит к резкому уменьшению оптической чистоты продукта.

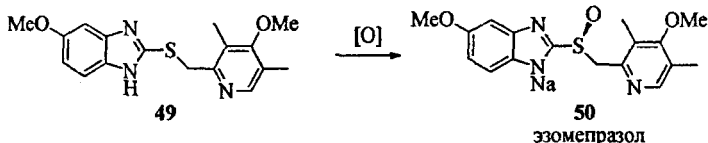
В случае бензилфенилсульфида энантиомерный избыток мало зависел от строения заместителей в ароматическом кольце лиганда и составлял 30÷37%, лучший результат был достигнут с лигандом **10a**. Переход к лигандам **10b** и **10e** приводил к небольшому снижению *ee* образующегося сульфоксида **45**. Интересно, что если в случае окисления сульфида **44** в избытке образовывался избыток *R*-изомера, то в случае сульфоксида **43** основным был *S*-энантиомер.

При использовании в качестве лигандов оснований Шиффа, полученных на основе (+)-3- и (+)-2-каренов, больший *ee* 20% был достигнут в присутствии лиганда синтезированного из (+)-3-карена и салицилового альдегида.

Таким образом, мы показали, что основания Шиффа, синтезированные на основе (+)-, (-)- α -пиненов и (+)-2-, (+)-3-каренов подходят для использования в качестве лигандов в катализируемом ионами ванадия окислении сульфидов в хиральные сульфоксиды. Оказалось, что варьирование заместителей в лиганде оказывает значительное влияние не только на энантиоселективность реакции, но и на абсолютную конфигурацию образующегося сульфоксида.

Асимметрическое окисление 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилтио)-1*H*-бензо[*d*]имидазола.

Наиболее востребованным оптически активным сульфоксидом в настоящее время является эзомепразол – современный высокоэффективный противоязвенный препарат. Эзомепразол представляет из себя (*S*)-энантиомер омепразола и значительно превосходит последний по клиническому эффекту. Первое время эзомепразол получали разделением энантиомеров, одновременно предпринимались усилия по разработке методов асимметрического окисления сульфида **49**.



Необходимо отметить, что при окислении сульфида **49** возможно образование целого ряда побочных веществ – сульфона, продуктов окисления по пиридиновому атому азота, деструкции и т.д., что оказывает значительное влияние

на выход целевого продукта и накладывает серьезные ограничения на выбор реагентов и условий окисления.

Первая эффективная методика получения эзомепразола каталитическим асимметрическим окислением сульфида **49** была предложена (Patent 9602535 WO. Larsson, E.M., Stenhede, U.J., Sorensen, H., von Unge, P.O.S., Cotton, H.K.; 01.02.1996) химиками фармацевтической компании Astra-Zeneca и основывалась на глубокой модификации сульфоксилирующей системы Кагана. Окисление проводилось гидропероксидом кумола в присутствии каталитического комплекса, состоящего из изопропилата титана (30 моль%), D-диэтилтарtrate (60 моль%), воды и диизопропилэтиламина (ср. Хоменко Т.М. и др. *ЖОрХ.*, 2008, 44, 126).

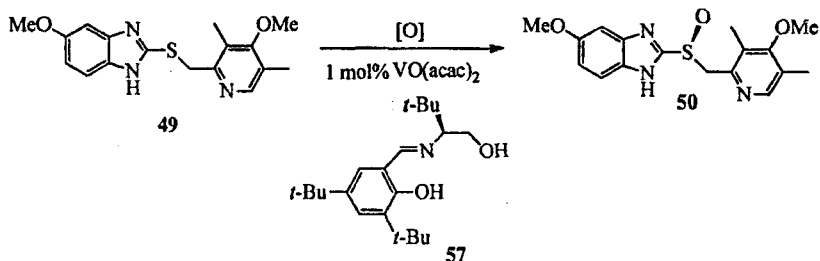
Этот способ имеет ряд недостатков, неизбежно возникающих при использовании систем на основе изопропилата титана. Это, во-первых, повышенные требования к контролю за влажностью среды, связанные с тем, что изопропилат титана неустойчив в присутствии влаги, и, во-вторых, необходимость применения значительных количеств катализатора.

В качестве альтернативы уже существующим методам асимметрического окисления сульфида **49** можно рассматривать каталитические системы на основе комплексов ванадила, которые лишены практически всех перечисленных выше недостатков. Однако мы не обнаружили в литературе примеров использования для синтеза оптически активного омепразола ванадийсодержащих хиральных каталитических комплексов.

Нами показано, что классическая система Больма, основанная на окислении водной перекисью водорода в присутствии каталитических количеств комплекса $VO(acac)_2$ с хиральным основанием Шиффа (мы использовали коммерчески доступное соединение **57**), не применима для получения оптически активного омепразола, что связано с низкой конверсией исходного сульфида **49** и протеканием значительного количества побочных реакций.

Мы модифицировали систему Больма и изучили влияние различных факторов, таких как строение и скорость прибавления окислителя, температура реакции, природа растворителя, применение различных добавок и т.д. Нам удалось подобрать подходящие условия для асимметрического окисления сульфида **49** с использованием комплекса ванадила с соединением **57**, в качестве окислителя мы

применили гидропероксид кумола, растворителя – толуол. Энантиомерная чистота сульфоксида **50** составила в этих условиях 14%, а выход продукта – 62%.



Использование различных добавок – как хиральных ((-)-диэтилтарترات, натриевая соль эзомепразола), так и ахиральной (диизопропилэтиламин) не приводило к повышению энантиомерной чистоты образующегося сульфоксида **50**, однако способствовало увеличению выхода продукта.

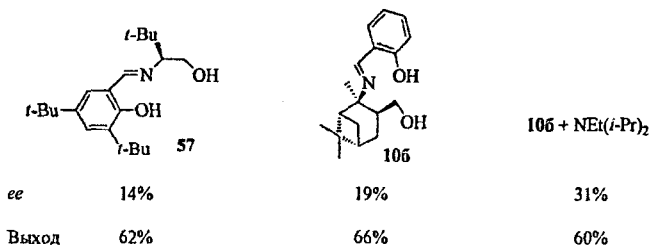
Отметим простоту предложенной методики окисления, по сравнению с методиками, основанными на применении комплексов изопропилата титана, – смешение реагентов и дальнейшее окисление происходит в присутствии атмосферного воздуха, а полученный продукт отделяется простым фильтрованием, что существенно повышает привлекательность метода для последующего применения.

Для дальнейшего повышения оптической чистоты продукта было необходимо провести широкое варьирование используемых лигандов.

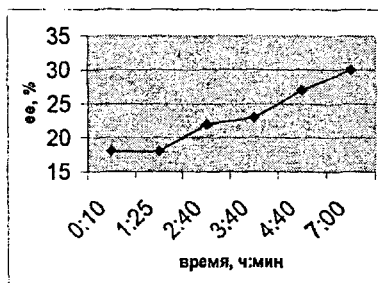
Часть синтезированных нами новых лигандов была использована нами для получения оптически активного омепразола **50** в найденных ранее условиях окисления. Наиболее интересный результат был достигнут с хиральным основанием Шиффа **106**. Замена соединения **57** лигандом **106** привело к повышению энантиомерной чистоты сульфоксида **50** до 19% при практически том же выходе.

Нами неожиданно обнаружено, что при проведении окисления сульфида **49** с использованием комплекса VO(acac)_2 с лигандом **106** в присутствии диизопропилэтиламина энантиомерная чистота сульфоксида **50** увеличивается с 19 до 31%. Для изучения процессов, протекающих при сульфоксидировании

соединения 49 этой системой, мы провели окисление с контролем в ходе реакции энантиомерной чистоты продукта.



Оказалось, что энантиомерная чистота омпразола существенно повышается в процессе реакции, что может быть объяснено кинетическим разделением образующегося сульфоксида 50.



зависимость оптической чистоты сульфоксида 50 от времени реакции

Для проверки этого предположения мы выдержали рацемический омпразол в условиях реакции и действительно получили преимущественно (*S*)-изомер омпразола 50 с *ee* 50%, тогда как в отсутствие диизопропилэтиламина расходовались оба энантиомера, что вело к образованию сложной смеси продуктов, практически не содержащей сульфоксид 50.

Интересно, что такой рост оптической чистоты продукта в присутствии диизопропилэтиламина наблюдался при использовании комплекса ванадила только с лигандом 106. Отметим, что нами не обнаружено в литературе примеров предпочтительного влияния добавок ахиральных аминов на ход ванадийкатализируемого асимметрического окисления сульфидов.

Таким образом, нами разработан новый патентночистый метод получения оптически активного омепразола с использованием в качестве катализатора окисления комплекса ванадила с хиральным основанием Шиффа, полученным из доступного монотерпена (+)- α -пинена. Хотя оптическая чистота полученного омепразола составляет 31%, дальнейшее её повышение может быть осуществлено перекристаллизацией в соответствии с разработанными ранее методиками. Действительно, известно, что однократная перекристаллизация из ацетона S-омепразола с её 20% позволяет повысить её сульфоксида до 91% с практически количественным выходом, считая на избыток S-изомера (Patent 9702261 WO. von Unge, S.; 23.01.1997).

Предложенный нами метод позволяет проводить реакцию в присутствии атмосферного воздуха, а продукт отделять простым фильтрованием. Подчеркнем, что это первый метод получения оптически активного омепразола, в котором хиральный металлосодержащий комплекс используется в действительно каталитических количествах.

ВЫВОДЫ

1 Впервые синтезирован большой набор хиральных оснований Шиффа с высокой оптической чистотой, исходя из аминок спиртов, полученных на основе (+)-, (-)- α -пиненов, (+)-3- и (+)-2-каренов. Полученные лиганды существенно отличаются друг от друга по пространственной затруднённости и электронным факторам.

2 Впервые изучено взаимодействие (+)-2-карена с хлорсульфонизиоцианатом и показано, что при этом образуется смесь двух азетидин-2-онов, на основе которых синтезированы соответствующие аминокислоты, аминокислоты, основания Шиффа.

3 Показана возможность применения полученных оснований Шиффа, а также синтезированных на их основе аминов в качестве лигандов для асимметрического ванадийкатализируемого окисления тиаоизола. Оптическая чистота получаемого сульфоксида существенно зависит от строения исходного терпеноида, объёма и электронных факторов заместителей в ароматическом кольце лигандов, а также

типа окислителя, растворителя и температуры, при которой проводилось окисление. При использовании основания Шиффа, синтезированного на основе α -пинена и салицилового альдегида, содержащего два *трет*-бутильных заместителя, энантиомерный избыток соответствующего сульфоксида достигал 32%.

4 Разработан новый патентночистый метод получения (*S*)-омепразола с использованием каталитических количеств комплекса ацетилацетоната ванадила с хиральным основанием Шиффа, полученным из доступного монотерпена (+)- α -пинена, позволяющий проводить реакцию без создания специальных условий (поддержания определенной влажности, использования инертной атмосферы) и использовать комплекс ванадила с хиральным основанием Шиффа в каталитических количествах (1 моль%). Обнаружено положительное влияние добавки диизопропилэтиламина на ход ванадийкатализируемого асимметрического сульфоксидирования. При использовании основания Шиффа, синтезированного на основе α -пинена и салицилового альдегида, энантиомерный избыток омепразола без дополнительных стадий очистки и перекристаллизации составлял 31%.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. *Конева, Е.А., Хоменко, Т.М., Курбакова, С.Ю., Комарова, Н.И., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф., Толстиков, А.Г., Толстиков, Г.А.* Получение оптически активного омепразола при катализе комплексами ванадила с хиральными основаниями Шиффа // Изв. РАН. Сер. Хим. – 2008. - № 8. – С. 1648-1653.

2. *Конева, Е.А., Волчо, К.П., Корчагина, Д.В., Комарова, Н.И., Кочнев, А.И., Салахутдинов, Н.Ф., Толстиков, А.Г.* Синтез новых хиральных оснований Шиффа на основе (+)- и (-)- α -пиненов для использования в асимметрическом металлокомплексном окислении сульфидов // Изв. РАН. Сер. Хим. – 2008. - № 1. – С. 105-113.

3. *Koneva, E.A., Volcho, K.P., Gatilov, Y.V., Korchagina, D.V., Salnikov, G.E., Salakhutdinov, N.F.* Synthesis of the Derivatives of the Optically Active β -Amino Acids from (+)-2-Carene // *Helvetica Chimica Acta*. – 2008. - V. 91. – P. 1849-1856.

4. Толстикова, Т.Г., Морозова, Е.А., Павлова, А.В., Болкунов, А.В., Долгих, М.П., Конева, Е.А., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф., Толстиков, Г.А. Производные аминокислот пинанового ряда – новые противосудорожные агенты // ДАН. Химия. – 2008. - Т. 422. - № 4. – С. 490-492.

5. Патент № 2341524 от 20.12.2008. Способ получения оптически активного 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил)-1Н-бензо[д]имидазола / Климова, Е.А., Хоменко, Т.М., Курбакова, С.Ю., Комарова, Н.И., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф., Толстиков, Г.А., Толстиков, А.Г.; НИОХ СО РАН, РФ.

6. Патент № 2370260 от 20.10.2009. Противосудорожное средство / Конева, Е.А., Болкунов, А.В., Долгих, М.П., Волчо, К.П., Толстикова, Т.Г., Салахутдинов, Н.Ф.; НИОХ СО РАН, РФ.

7. Конева, Е.А., Волчо, К.П., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Толстиков, А.Г. Синтез новых хиральных оснований Шиффа на основе (+)-3-карена и использование их в асимметрическом металлокомплексном окислении сульфидов // Ж. Орг. Хим. – 2009. - Т. 45. - Вып. 6. – С. 832-841.

8. Кокина, Т.Е., Клевцова, Р.Ф., Глинская, Л.А., Богославский, Е.Г., Конева, Е.А., Волчо, К.П., Ларионов, С.В. Синтез и свойства комплекса Cu(II) с хиральным основанием Шиффа (H₂L), на основе природного монотерпеноида (+)- α -пинена, и его сольвата с ацетонитрилом. Кристаллическая структура [Cu(HL)Cl] · H₂O // Изв. РАН. Сер. Хим. – 2010. - № 4. – С. 698-702.

9. Конева, Е.А., Корчагина, Д.В., Гатилов, Ю. В., Генаев, А.М., Крысин, А.П., Волчо, К.П., Толстиков, А.Г., Салахутдинов, Н.Ф. Новые хиральные лиганды из (+)- α -пинена // Ж. Орг. Хим. – 2010. - Т. 46. - Вып. 8. – С. 1109-1115.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Климова, Е.А., Курбакова, С.Ю., Комарова, Н.И., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез новых хиральных лигандов для асимметрического сульфоксидирования на основе монотерпенов // IV

Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». Сыктывкар, 25-30 июня 2006 г., стр. 92.

2. Климова, Е.А., Волчо, К.П., Корчагина, Д.В., Комарова, Н.И., Кочнев, А.И., Салахутдинов, Н.Ф., Толстиков, А.Г. Синтез новых хиральных оснований Шиффа на основе (+)- и (-)- α -пиненов для использования в асимметрическом металлокомплексном окислении сульфидов // Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии", посвящённая 100-летию со дня рождения академика Н. Н. Ворожцова. Новосибирск, 5 - 9 июня 2007 г., стр. 138.

3. Салахутдинов, Н.Ф., Волчо, К.П., Хоменко, Т.М., Конева, Е.А. Синтез биологически активных соединений асимметрическим металлокомплексным сульфоксидированием // Всероссийская научная конференция «Фундаментальные науки – медицине». Новосибирск, 2-5 сентября 2008 г., стр. 16-27.

4. Салахутдинов, Н.Ф., Волчо, К.П., Хоменко, Т.М., Конева, Е.А. Асимметрическое металлокомплексное окисление сульфидов в синтезе биологически активных соединений // Всероссийская научная конференция «Органическая химия для медицины» (Орхимед-2008). Московская обл., Черноголовка, 7-11 сентября 2008 г., стр. 223-224.

5. Конева, Е.А., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Новые хиральные лиганды на основе (+)-2- и (+)-3-каренов для асимметрического металлокомплексного катализа // Всероссийская научная конференция «Химия и медицина» (Орхимед-2009). Уфа, 1-5 июля 2009 г., стр. 46.

6. Koneva, E.A., Volcho, K.P., Gatilov, Y.V., Korchagina, D.V., Salakhytdinov, N.F. Synthesis of new chiral ligand from (+)-2-carene // 2nd Annual Russian-Korean conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology». Russia, Novosibirsk, 15-18 march 2010, p. 86.

7. Volcho, K.P., Koneva, E.A., Khomenko, T.M., Salakhytdinov, N.F. Monoterpenes as a source for new chiral ligands for asymmetric sulfoxidation // BIT's 1st Annual world congress of catalytic asymmetric synthesis. Beijing, China, 19-21 May 2010, p. 84.

8. Конева, Е.А., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез новых хиральных лигандов на основе оптически активных монотерпенов для асимметрического металлокомплексного катализа // Всероссийская научная

конференция «Химия и полная переработка биомассы леса». Санкт-Петербург (пос. Репино), 14-18 июня 2010 г., стр. 257.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.

Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института
органической химии СО РАН им. Н. Н. Ворожцова.
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9