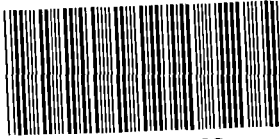


На правах рукописи



005048373

Измestьев Евгений Сергеевич

— 2 —
**СИНТЕЗ НОВЫХ S- И N-СУЛЬФИНИЛСОДЕРЖАЩИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ НЕОМЕНТАНТИОЛА И
ИЗОБОРНАНТИОЛА**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

10 ЯНВ 2013

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:

Рубцова Светлана Альбертовна
доктор химических наук

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Филякова Вера Ивановна
доктор химических наук, профессор,
Институт органического синтеза имени
И.Я. Постовского УрО РАН,
ведущий научный сотрудник

Катаев Владимир Евгеньевич
доктор химических наук, профессор, Институт
органической и физической химии имени
А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,
ведущий научный сотрудник

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:


Федеральное государственное образовательное
учреждение высшего и профессионального
образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»

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 химии терпеновых тиолов, а также продуктов их окисления: дисульфидов, тиосульфидов и других сульфинильных производных – обусловлены их практической значимостью как потенциально биологически активных соединений для получения лекарственных препаратов, обладающих антиневрологической, антиастматической и антиаллергенной активностью. Для повышения эффективности биологического действия монотерпеновых тиолов и дисульфидов используют реакции окисления с образованием сульфинильной и сульфонильной групп.

В настоящее время остается актуальной проблема проведения асимметрического синтеза диастереомерно обогащенных монотерпеновых сульфиниминов, являющихся промежуточными продуктами в синтезе практически важных органических соединений: лекарственных веществ, лигандов и катализаторов. Использование сульфиниминов в органическом синтезе предпочтительнее, чем азометинов из-за наличия дополнительной резонансной стабилизации двойной связи со стороны сульфинильной группы, что приводит не только к увеличению устойчивости сульфиниминов, но и повышению их реакционной способности. Кроме того, сульфинильная группа является хорошим хиральным индуктором, позволяющим осуществлять асимметрические трансформации близлежащих прохиральных центров субстрата. Поэтому разработка удобных методов синтеза хиральных сульфиниминов и их химическая трансформация требуют более детального изучения.

Цель работы. Разработка методов синтеза новых терпеновых *S*- и *N*-сульфинилсодержащих соединений с неоментановой и изоборнановой структурами, основанных на окислении сульфанилсодержащих субстратов, и синтез аминов на основе сульфиниминов.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. синтез неоментантиола и изоборнаннтиола, их окисление до тиосульфидов через дисульфиды;
2. получение новых сульфиниминов с неоментановой и изоборнановой структурами окислением сульфениминов и конденсацией сульфинамидов с альдегидами;
3. синтез *N*-замещенных и *N,N*-дизамещенных сульфинамидов;
4. получение хиральных аминов и *N*-замещенных α -разветвленных сульфинамидов на основе терпеновых сульфиниминов.

Научная новизна. Впервые проведено окисление дисульфидов с ментановой, неоментановой и изоборнановой структурами до хиральных тиосульфидов. Выявлены стереохимические особенности реакций окисления. Установлено, что структура терпенового фрагмента оказывает решающее влияние на протекание реакций окисления и способствует образованию стереохимически менее затрудненного стереоизомера.

Осуществлен синтез диастереомерно чистых сульфениминов неоментановой структуры конденсацией неоментилсульфинамида с альдегидами, а также синтез сульфениминов с неоментановой и изоборнановой структурами окислением сульфениминов.

Впервые синтезированы *N*-замещенные сульфенимины с неоментановой и изоборнановой структурами восстановлением сульфениминов. Показана высокая селективность восстановления C=N-связи при помощи LiAlH₄.

Показана возможность использования диастереомерно чистых неоментилсульфениминов для получения хиральных *N*-замещенных α-разветвленных сульфенимидов и оптически активных аминов. Установлено, что сульфенильная группа является хиральным индуктором диастереоселективного присоединения реагентов Гриньяра.

Практическая значимость. Разработаны эффективные методы получения хиральных *N*-сульфенил- и *S*-, *N*-сульфенилсодержащих соединений на основе неоментантиола и изоборнанантиола. Предложен метод получения энантиомерно чистых аминов с использованием терпеновых сульфениминов в качестве промежуточных продуктов.

Синтезировано около 90 новых серо- и азотсодержащих соединений терпенового ряда, которые могут быть рекомендованы для получения новых лигандов, комплексов на основе *d*-переходных металлов и для создания медицинских препаратов.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 4 статьи, 3 из которых в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. Основные результаты диссертации представлены на 3 международных (С.-Петербург, 2011; Волгоград, 2011; Минск, 2012), и 8 российских (Новосибирск, 2010; С.-Петербург, 2010; Екатеринбург, 2011; Сыктывкар, 2011 (2); Сыктывкар, 2012; С.-Петербург, 2012; Екатеринбург, 2012) конференциях. Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Институте химии Коми научного центра 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 «Изучение реакционной способности и механизма каталитического окисления сераорганических соединений диоксидом хлора» по программе ОХНМ - 01 (проект 09-Г-3-1015), РФФИ (проект 10-03-00969) и Уральского отделения Российской академии наук (проект 12-У-3-1015).

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3-х глав, выводов и списка литературы (170 наименований). Объем работы 165 страниц машинописного текста, включая список литературы, 20 рисунков и 5 таблиц.

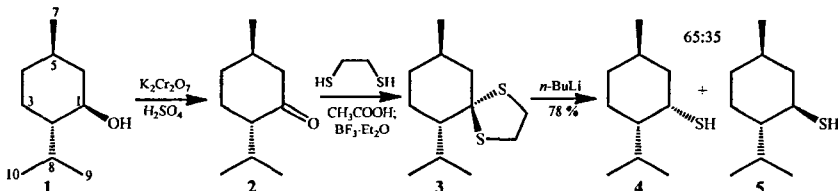
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез неоментантиола и изоборнантиола

Наиболее удобные методы получения терпеновых тиолов основаны на разложении терпеновых дитиоланов *n*-BuLi и щелочном гидролизе изотиоурониевых солей.

В качестве исходных терпеновых спиртов для получения дитиоланов и изотиоурониевых солей использованы оптически активные *L*-ментол **1** ($[\alpha]_D^{20} - 50$, *c* 1.0, EtOH) и *L*-борнеол **8** ($[\alpha]_D^{20} - 38.0$, *c* 1.0, EtOH).

Используя метод получения терпеновых дитиоланов, синтезировали (6*S*,9*R*)-6-изопропил-9-метил-1,4-дитиаспиро[4.5]декан (дитиолан *L*-ментона) **3** с выходом 97 %. Дитиолан **3** разлагали *n*-BuLi до смеси меркаптанов, состоящей из неоментантиола **4** и ментантиола **5** с диастереомерным отношением (*dr*) 65:35 и общим выходом 78 %.

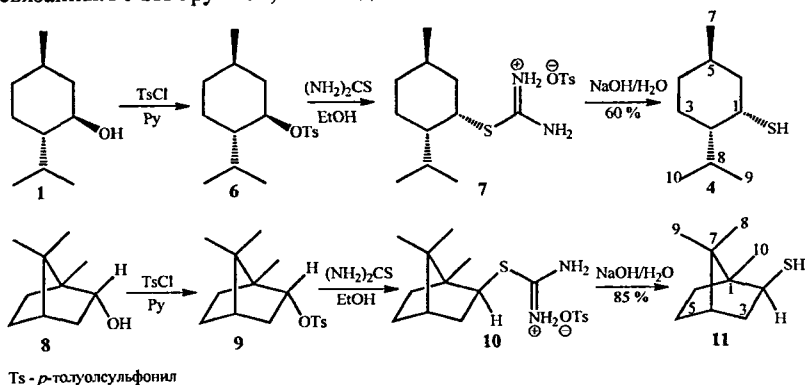


Анализ данных ^{13}C и ^1H ЯМР-спектроскопии показал, что преобладающим продуктом реакции является тиол **4**, в котором SH-группа занимает аксиальное положение относительно циклогексанового кольца, а не **5** с экваториальным расположением SH-группы. Наличие двух торсионных углов, образованных аксиальными протонами H^1 , H^2 и H^1 , H^{6a} приводит к увеличению их констант спин-спинового взаимодействия (KCCCB) и способствует появлению сигнала протона H^1 тиола **5** в ^1H ЯМР-спектре в виде уширенного мультиплета (2.67–2.80 м.д.), тогда как аксиально-экваториальное расположение аналогичных атомов водорода тиола **4** сильно сужает мультиплет

протона у первого атома углерода в уширенный псевдосинглет (3.53 м.д.) из-за уменьшения КССВ.

При разложении дитиолана камфоры при помощи *n*-BuLi основным продуктом реакции является тиокамфора, поэтому изоборнантиол **11** получали щелочным гидролизом изотиоурониевой соли.

Изотиоурониевые соли **7** и **10**, образующиеся из тозилатов **6** и **9** при кипячении с тиомочевниной, использовали без выделения. Синтез тиолов **4** и **11** протекает по S_N2 -механизму с обращением конфигурации хирального центра $C^{1(2)}$, связанным с SH-группой, с выходами 60 и 85 % соответственно.

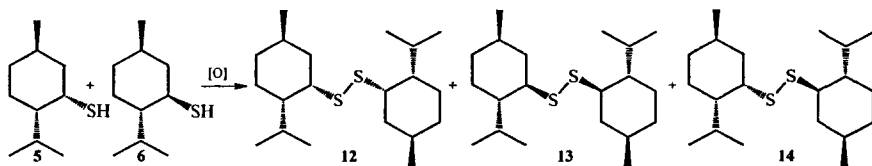


Диастереомерная чистота тиолов **4** и **11**, а также обращение конфигурации хирального центра подтверждена методами ^1H и ^{13}C ЯМР- и двумерной гомоядерной NOESY (^1H - ^1H) спектроскопии, энантиомерная чистота – по углу оптического вращения, который совпадает с литературными данными ($[\alpha]_D^{22} + 53.0$, c 0.8, EtOH для тиола **4** и $+ 47.0$, c 1.0, EtOH для тиола **11**).

2. Окислительная димеризация ментан-, неоментан- и изоборнантиола

Нами было изучено окисление смеси тиолов **4** и **5** (*dr* 65 : 35) с использованием в качестве окислителей I_2 , FeCl_3 и PBr_5 . В результате получены дисульфиды **12–14**.

Вероятно, окисление смеси тиолов **4** и **5** иодом в этаноле протекает по свободно-радикальному механизму с полной конверсией с образованием трех стереоизомерных дисульфидов: динеоментилдисульфида **12** (47%), диментилдисульфида **13** (29%) и ментилнеоментилдисульфида **14** (24%) (табл. 1). Использование в качестве окислителя FeCl_3 приводит к тем же продуктам с близкими выходами.



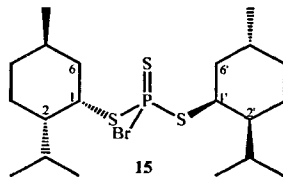
При окислении смеси тиолов **4** и **5** при помощи PBr_5 в качестве основного продукта с выходом 51 % образуется дисульфид **14**, дисульфид **13** с выходом 9 %. Дисульфид **12** не образуется, что связано с изменением механизма окисления и, вероятно, пространственными затруднениями, возникающими при координации тиолов на окислителе. Кроме дисульфидов **13** и **14** с выходом до 40 % также образуется (*S,S'*-динеоментил)бромотриптофосфонат **15**. Все реакции окисления тиолов проведены при комнатной температуре с полной конверсией. Разделение соединений **12–15** осуществляли методом колоночной хроматографии.

Таблица 1

Окисление диастереомерной смеси неоментантиола и ментантиола
(*dr* 65:35)

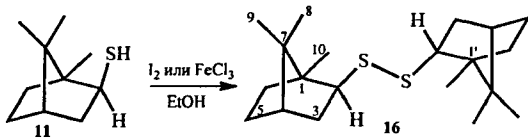
№	Окислитель	Растворитель	Выход дисульфида, %			Выход иных продуктов, %
			12	13	14	
1	I_2	EtOH	47	29	24	—
2	$FeCl_3$	EtOH	48	27	25	—
3	PBr_5	Гептан	9	0	51	40

В ЯМР 1H -спектрах дисульфидов исчезают дублеты, характерные для SH-групп. Как и в случае исходных тиолов наблюдается суженный мультиплет протона H^1 (3.23–3.28 м.д.) у дисульфида **12** и широкий мультиплет H^1 дисульфида **13** в более сильное поле (2.37–2.48 м.д.). В 1H ЯМР-спектре дисульфида **13** сигналы протонов H^5 (1.40 м.д.) и H^9 (0.82 м.д.) смещаются в более сильное поле, а сигнал протона H^8 (2.45 м.д.) остается в слабом поле и частично перекрывается с сигналом протона H^1 (2.55 м.д.).



В спектрах 1H и ^{13}C дисульфидов **12** и **13** наблюдается один набор сигналов. Молекула дисульфида **14** несимметрична, содержит ментильный и неоментильный фрагменты, сигналы атомов которых различаются в ^{13}C и 1H ЯМР-спектрах.

При окислении диастереомерно чистого изоборнантиола **11** иодом или $FeCl_3$ в EtOH получен дисульфид **16** с количественным выходом.



Образование дисульфида **16** доказано методами ЯМР-спектроскопии. В ^1H ЯМР-спектре соединения **16** исчезает дублет SH-группы (1.82 м.д.) исходного тиола. Окисление протекает без изменения конфигурации хиральных центров изоборнанового фрагмента, что доказано методом NOESY ЯМР-спектроскопии по отсутствию NOE-взаимодействия протона H^2 с протонами Me^8 .

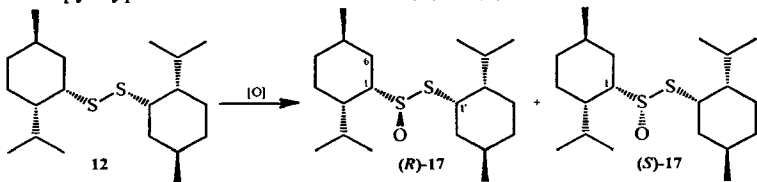
Окисление диастереомерно чистых тиолов **4** и **11** эквивалентным количеством PbF_5 приводит к образованию дисульфидов **12** и **16** с выходами 60–70 % с неполной конверсией тиола. Механизм образования фосфорпроизводного **15**, так же как и влияние совместного присутствия тиолов **4** и **5** на процесс окисления с помощью PbF_5 требуют дальнейшего изучения.

3. Окисление дисульфидов с ментановой, неоментановой и изоборнановой структурами до тиосульфидов

Окисление терпеновых дисульфидов с ментановой, неоментановой и изоборнановой структурами проводили *m*-CPBA¹, системой TBHP²/VO(acac)₂³ в CHCl_3 .

Действием *m*-CPBA на дисульфид **12** получены диастереомерные тиосульфиды **17** с общим выходом 85 % и *de* 28 % с преобладанием в смеси (*S*)-изомера. Окисление дисульфида **12** системой TBHP/VO(acac)₂ протекает аналогично с образованием смеси тиосульфидов **17** с меньшими выходами (до 67 %), но большей диастереоселективностью (*de* до 45 %).

Абсолютную конфигурацию тиосульфидов **17** определяли исходя из рентгеноструктурных данных соединений (*R*)- и (*S*)-**42**.



В ^1H ЯМР-спектре преобладающего (*S*)-**17** наблюдается суженный мультиплет (3.99–4.05 м.д.), принадлежащий протону H' , мультиплет (3.47–

¹ Мета-хлорпероксибензойная кислота

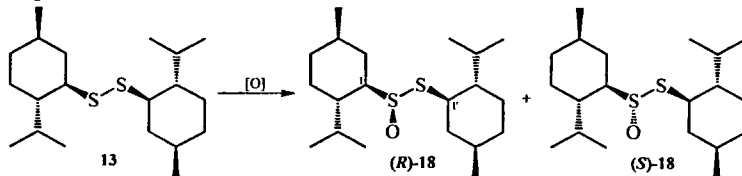
² Трет-бутилгидропероксид

³ Ацетилацетонат ванадила

3.53 м.д.) протона H^1 , а также мультиплеты 2.65–2.75 м.д. и 2.17–2.27 м.д. экваториальных протонов H^6 и $H^{6'}$ соответственно.

У диастереомера (*R*)-17 наблюдается существенный сдвиг протона H^1 в слабое поле по сравнению с (*S*)-17, а сигналы экваториальных протонов H^6 и $H^{6'}$ смещаются в более сильное поле, чем сигналы аналогичных протонов (*S*)-диастереомера.

Окисление диментилдисульфида **13** *m*-CPBA протекает с выходом тиосульфидов **18** до 85 % и *de* до 20 %.



Однозначно определить абсолютную конфигурацию тиосульфидов **18** не удалось. С учетом пространственного строения молекулы **18** мы предполагаем, что образование (*R*)-изомера наиболее предпочтительно. В этом случае атом кислорода S=O-группы будет максимально удален от изопропильного фрагмента, т.е. наиболее выгодна координация окислителя с противоположной стороны от изопропильной группы, создающей пространственные препятствия.

При таком расположении S=O-группы вклад в экранирование ядра протона H^1 у (*S*)-изомера электронами атома кислорода должен быть выше по сравнению с (*R*)-изомером, а сигналы протона в 1H ЯМР-спектре смещены в сильное поле. Действительно, у минорного диастереомера мультиплет протона H^1 находится при 3.17–3.28 м.д., тогда как у преобладающего диастереомера при 3.25–3.37 м.д. (рис. 1).

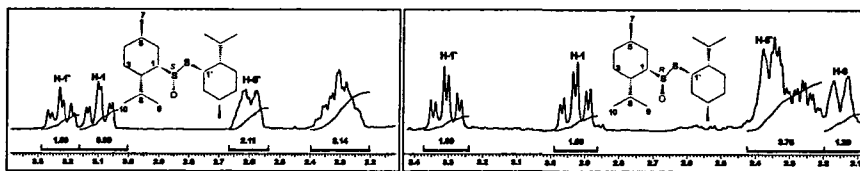
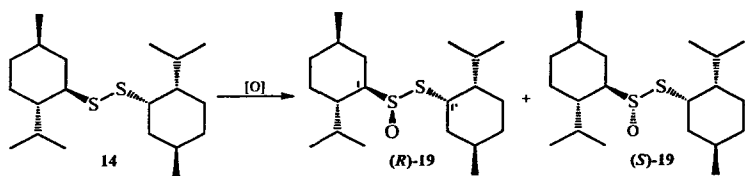


Рис. 1. Фрагменты 1H ЯМР-спектров тиосульфидов (*S*)-18 и (*R*)-18.

В 1H ЯМР-спектрах тиосульфидов **18** в отличие от спектров тиосульфидов **17** сигналы протонов H^1 и H^1' проявляются в виде уширенных мультиплетов, как у исходного ментантиола **5**.

Окисление **14** *m*-CPBA протекает только по одному атому серы с образованием двух диастереомерных тиосульфидов с общим выходом 87 % и *de* 2.6 %.



Атом серы, подвергшийся окислению, определяли методами ЯМР-спектроскопии, основываясь на спектральных данных тиосульфидов **17** и **18**. В ^{13}C ЯМР-спектрах сигналы атомов углерода C' , связанных с $\text{S}=\text{O}$ -группой, находятся при 66.38 м.д. и 67.33 м.д. для первого и второго диастереомера. Методом гетероядерной (^{13}C - ^1H) двумерной HSQC-спектроскопии определили сигналы протонов H' в виде уширенных мультиплетов при 2.81–2.94 м.д. и 2.99–3.10 м.д. для первого и второго диастереомера соответственно. Наличие уширенного мультиплета свидетельствует о том, что окислению подвергается атом серы, связанный с ментановым, а не неоментановым фрагментом. В ^1H ЯМР-спектрах **19** сигналы протонов H'' , принадлежащие неоментановому фрагменту, в виде суженных мультиплетов находятся в слабом поле в области 3.93–4.00 м.д. для обоих стереоизомеров (рис. 2).

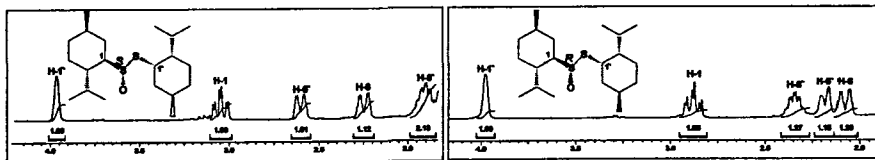
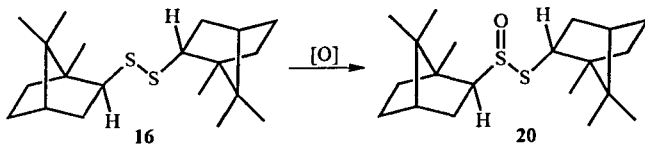


Рис.2. Фрагменты ^1H ЯМР-спектров (*S*)-**19** и (*R*)-**19**

В ^1H ЯМР-спектре минорного диастереомера наблюдаются два мультиплета, принадлежащих протонам H^{σ} (2.14–2.23 м.д.) и H^{δ} (2.03–2.13 м.д.). У преобладающего диастереомера химические сдвиги этих же протонов находятся в при 2.55–2.65 м.д. и 2.20–2.30 м.д. (рис.2). Минорный (*S*)-**18**, у которого $\text{S}=\text{O}$ -группа удалена от аналогичных протонов, показал те же значения химических сдвигов, поэтому предположительно преобладающий тиосульфидат **19** имеет ту же (*S*)-конфигурацию атома серы.

Тиосульфидаты ментановой и неоментановой структур устойчивы при хранении при комнатной температуре до нескольких месяцев. Окисление диизоборнилдисульфида **16** *m*-CPBA или системой ТВНР/ $\text{VO}(\text{асас})_2$ протекает с полной конверсией, однако образующиеся тиосульфидаты неустойчивы и при удалении растворителя разлагаются в течение нескольких минут.



Разложение тиосульфидов **20** протекает с высокой скоростью, среди продуктов распада идентифицированы исходный дисульфид **16** и тиокамфора.

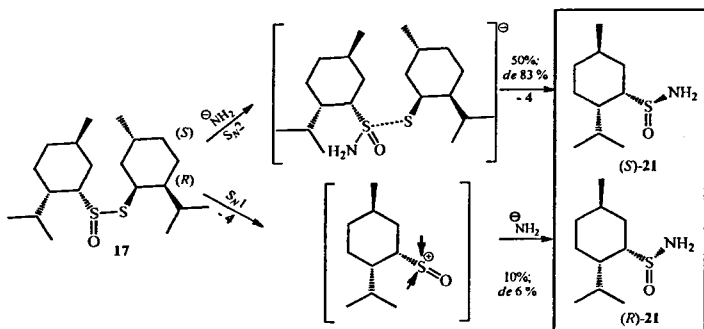
4. Синтез неоментилсульфинамида

Нами впервые осуществлен синтез хиральных сульфинамидов неоментановой структуры амидированием диастереомерной смеси тиосульфидов **17** (*de* 45 %) с преобладанием (*S*)-изомера.

Амидирование тиосульфидов **17** амидом калия, полученным *in situ*, позволило получить диастереомерно обогащенный неоментилсульфинамид **21** (выход 60 %, *de* 74 %). По литературным данным [Robak M.T., Herbage M.A., Elman J.A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3600] замещение сульфанильного фрагмента в тиосульфидах протекает по S_N2 -механизму с обращением конфигурации. Для выяснения механизма амидирования пространственно затрудненных тиосульфидов **17** подвергали действию амида калия диастереомерно чистые тиосульфиды (*S*)-**17** и (*R*)-**17**. В обоих случаях образуется диастереомерная смесь сульфинамидов, что указывает на протекание конкурирующего замещения как по S_N2 , так и по S_N1 -механизмам. Амидирование (*S*)-**17** амидом калия приводит к диастереомерной смеси **21** с *de* 83 % (преобладает (*S*)-изомер) и выходом 50 %. Тогда как амидирование (*R*)-**17** в аналогичных условиях дает смесь сульфинамидов **21** с выходом 10 % и *de* 6 % (преобладает (*S*)-изомер). На основании этих данных можно предположить, что реализация S_N2 -механизма для (*S*)-**17** предпочтительней, в то время как (*R*)-**17** амидируется преимущественно по S_N1 -механизму. Вероятно это связано со стерическими особенностями субстратов, где вступление NH_2 -группы по S_N2 -механизму затруднено в случае (*R*)-**17** и облегчено у (*S*)-**17**.

Преобладающий (*S*)-**21** удалось выкристаллизовать из метанола в индивидуальном виде. Его структура доказана методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, состав подтвержден данными элементного анализа.

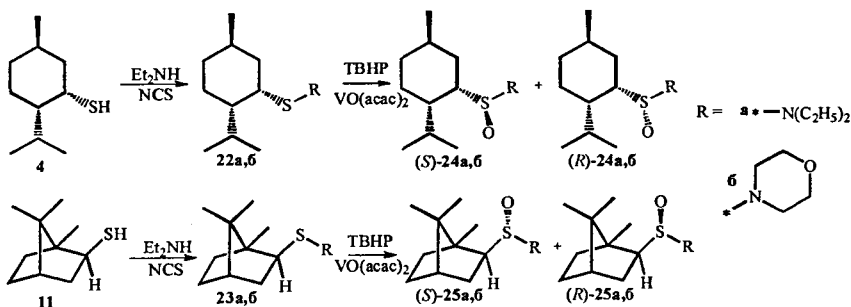
В ИК-спектре сульфинамида **21** наблюдаются полосы поглощения характерные для валентных колебаний NH_2 -группы (3232 см^{-1}), $S=O$ -группы (1034 см^{-1}) и узкая полоса поглощения (903 см^{-1}) $S-N$ -связи.



Синтез сульфенимидов с изоборнановой структурой данным методом не проводили из-за неустойчивости тиосульфидов **20**.

5. Синтез и окисление *N,N*-дизамещенных сульфенимидов с неоментановой и изоборнановой структурами

Взаимодействием тиолов **4** и **11** с *N*-хлорсукцинимидом в среде диэтиламина и молфолина синтезированы *N,N*-дизамещенные сульфенимиды с неоментановой **22а,б** и изоборнановой **23а,б** структурами.



Структуры сульфенимидов **22а,б** и **23а,б** доказаны методами ЯМР- и ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа. В ^{13}C ЯМР-спектрах в дополнение к сигналам неоментанового и изоборнанового фрагментов появляются два дополнительных сигнала, принадлежащих аминному фрагменту.

При окислении сульфенимидов **22а,б** и **23а,б** системой $\text{TBHP}/\text{VO}(\text{acac})_2$ синтезированы сульфенимиды **24а,б** и **25а,б** с различными выходами и диастереоселективностью (табл. 2).

Таблица 2

Синтез и окисление* *N,N*-дизамещенных сульфенамидов

Сульфен-амид	Общий выход сульфенамида, %	Сульфен-имин	Общий выход сульфениминов, %	de, %
22а	62	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-24а	31	8
22б	54	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-24б	54	26
23а	90	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-25а	33	26
23б	99	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-25б	76	67

* окисление системой ТВНР/VO(acac)₂ в CHCl₃

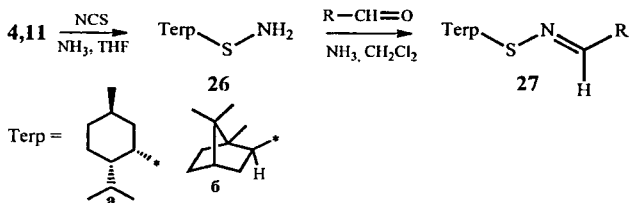
Большее значение *de* при окисления сульфенамидов **22б** и **23б** по сравнению с **22а** и **23а** вероятно связано с наличием дополнительных стерических эффектов, приводящих к пространственному заслонению атома серы морфолиновым фрагментом, в результате которого координация окислителя на атоме серы происходит предпочтительнее с одной стороны.

Диастереомеры (*R*)-**25б** и (*S*)-**25б** выделили в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии. Абсолютную конфигурацию атома серы сульфенамидов установить не удалось, однако, предполагаем, что образование диастереомера (*R*)-**25а,б** предпочтительнее. В этом случае атом кислорода S=O-группы будет максимально удален от всех метильных групп изоборнанового фрагмента, создающих пространственные затруднения при окислении. Для неоментановой структуры предпочтительнее образование диастереомеров **24а,б** с (*S*)-конфигурацией, в этом случае атом кислорода S=O-группы будет противоположно направлен и максимально удален от изопропильной группы.

6. Синтез неоментил- и изоборнилсульфениминов

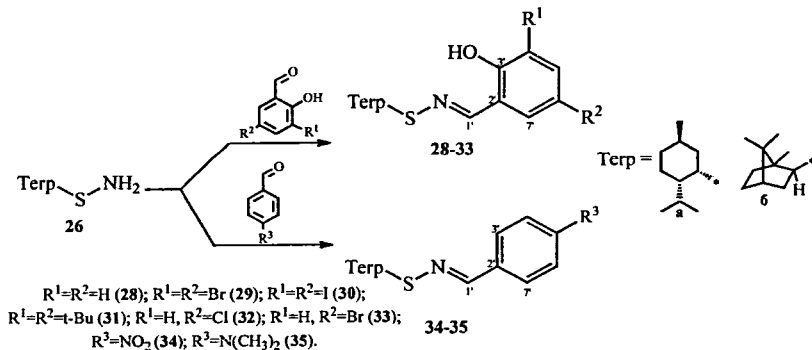
Синтез неоментил- и изоборнилсульфениминов проводили из тиолов **4** и **11** в две стадии без выделения промежуточных сульфенамидов **26**.

В качестве альдегидов для конденсации с промежуточно образующимися сульфенамидами **26а,б** использованы салициловый альдегид и его производные и производные бензойного альдегида.



Альдегиды добавляли в аммиачную среду после испарения большей части

аммиака, что позволило избежать образования побочных иминов и синтезировать с высокими выходами оптически активные сульфенимины с неоментановой и изоборнмановой структурами **28а,б–35а,б**. Выходы соединений **28–35** приведены в табл. 3.



В ЯМР-спектрах сульфениминов **28–35** присутствуют характерные сигналы СН-группы при двойной связи с гетероатомом (в 1H ЯМР-спектре в виде синглета при 8.3–8.7 м.д., в ^{13}C ЯМР-спектре в виде отдельного сигнала в слабом поле в интервале 151–162 м.д.). У сульфениминов **28–33** в 1H ЯМР-спектрах присутствуют сигналы протона ОН-группы при 11.6–12.6 м.д.

Таблица 3

Выходы сульфениминов 28–35 и их температуры плавления

№	R^1, R^2, R^3	Выход, %	$T_{пл}, ^\circ C$	№	Выход, %	$T_{пл}, ^\circ C$
28а	$R^1=R^2=H$	79	жид	28б	71	79-80
29а	$R^1=R^2=Br$	94	жид	29б	78	92-93
30а	$R^1=R^2=I$	81	жид	30б	36	81-82
31а	$R^1=R^2=t-Bu$	33	жид	31б	11	жид
32а	$R^1=H, R^2=Cl$	77	жид	32б	75	80-81
33а	$R^1=H, R^2=Br$	69	жид	33б	50	78-79
34а	$R^3=NO_2$	85	жид	34б	48	83-84
35а	$R^3=N(CH_3)_2$	32	жид	35б	39	79-80

Наличие электронодонорных заместителей в ароматическом кольце альдегида уменьшает выход сульфениминов неоментановой структуры **31а** и **35а**. Электроноакцепторные заместители способствуют увеличению выхода сульфениминов и скорости реакции. Для сульфениминов изоборнмановой структуры данной закономерности не наблюдается, что вероятно связано с медленной скоростью конденсации альдегидов с сульфенамидом **26б**, во время которой часть сульфенамида успевает разложиться, и, вероятно, с меньшей устойчивостью сульфенамида **26б** по

сравнению с **26a**.

Все сульфенимины получены с (*E*)-конфигурацией заместителей при двойной C=N-связи, что доказано, во-первых, методом PCA соединений **286** и **326** (рис. 3 и 4) и, во-вторых, двумерной NOESY ЯМР-спектроскопией по наличию NOE-взаимодействий между протонами OH-групп и протоном H² изоборнанильного фрагмента.

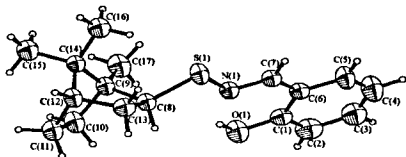


Рис. 3. Строение молекулы **286** по данным PCA

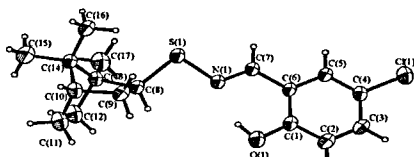


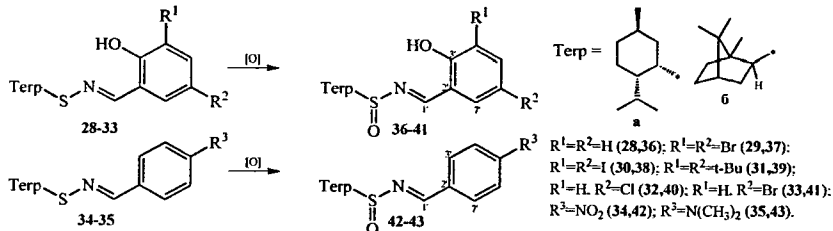
Рис. 4. Строение молекулы **326** по данным PCA

Наличие основных функциональных групп в сульфениминах доказано методом ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения, характерные для валентных колебаний C=N-связи в интервале частот 1570-1613 см⁻¹, а также интенсивные полосы поглощения C_{Ar}-OH-группы в области 1250 см⁻¹.

7. Получение сульфинальдиминов с неоментановой и изоборнанильной структурами

Сульфенимины с неоментановой структурой синтезированы двумя методами: из диастереомерной смеси неоментилсульфинамида **21** (*de* 74 %) прямой конденсацией с альдегидами и окислением сульфениминов. Сульфенимины с изоборнанильной структурой получали только окислением сульфениминов.

Окисление сульфениминов 28–35. Подбор окислителя для диастереоселективного окисления сульфениминов с неоментановой и изоборнанильной структурами проводили на сульфениминах **33a**, **34a**, **286–306**, **326**. В качестве окислителей взяты *m*-CPBA, ТВНР/VO(асас)₂ и хиральная каталитическая система Больма.



Результаты окисления сульфениминов приведены в табл. 4.

Таблица 4

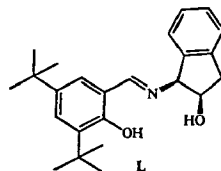
Окисление сульфениминов

Субстрат	Окислитель					
	<i>m</i> -CPBA		ТВНР/VO(асас) ₂		Система Боляма*	
	Выход, %	<i>de</i> , %	Выход, %	<i>de</i> , %	Выход, %	<i>de</i> , %
33а	84	16	90	25	52	15
34а	86	18	91	26	55	15
28б	99	52	99	52	90	53
29б	96	53	95	52	92	51
30б	94	52	92	53	95	52
32б	96	54	99	55	93	50

* использовали лиганд L: (1*S*,2*R*)-1-[(3,5-ди-*tert*-бутил-2-гидроксипензилиден)амино]-2-индолол

Сульфенимины, не представленные в таблице, окисляли только системой ТВНР/VO(асас)₂ с выходами сульфениминов 85–99 % и *de* 22–26 % для неоментилсульфениминов и 52–55 % для изоборнилсульфениминов.

Выбор окислителя влияет на выходы сульфениминов неоментановой структуры, но слабо влияет на диастереоселективность окисления. Используемые окислители не влияют ни на выход, ни на диастереоселективность в случае окисления изоборнилсульфениминов.



Сульфенимины неоментановой структуры разделены на индивидуальные диастереомеры методом колоночной хроматографии. Сульфенимины с изоборнановой структурой разделить колоночной хроматографией не удалось.

Абсолютная конфигурация однозначно установлена для (*R_S*)-, (*S_S*)-42а и (*R_S*)-42б методом PCA (рис. 5).

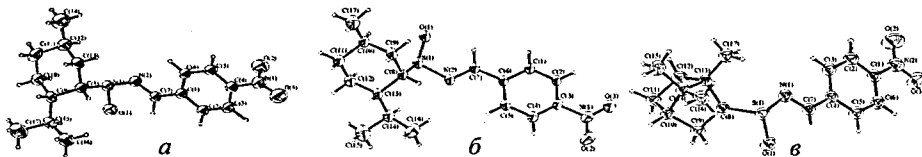


Рис. 5. Общий вид молекул (*S_S*)-42а (а), (*R_S*)-42а (б) и (*R_S*)-42б (в) по данным PCA

Конденсация сульфенимида 21 с альдегидами. (*S*)-Изомеры 36а–43а были получены также по методике, заключающейся в конденсации диастереомерно обогащенного неоментилсульфенимида 21 (*de* 74 %) с теми же альдегидами в присутствии водоотнимающего средства CuSO₄ и катализатора

p-TsOH. Конденсация **21** с альдегидами в присутствии CuSO₄ протекает медленно в течение 3-4 дней и, как правило, выходы целевых сульфиниминов не превышают 40 %. Низкую скорость реакции можно объяснить плохой координацией NH₂-группы на атоме углерода карбонильной группы, вызванной наличием объемной изопропильной группы.

Выходы синтезированных (*S*)-сульфиниминов данным методом приведены в табл. 5. Абсолютная конфигурация атома серы доказана методом PCA на примере (*S*₅)-**42a**.

Попытки провести конденсацию неоментилсульфинамида **21** с кетонами (ацетон, ацетофенон) не увенчались успехом. В качестве водоотнимающего агента применяли описанный в литературе Ti(O*i*-Pr)₄. Кроме того, конденсация с кетонами требует значительного нагревания реакционной смеси, приводящего к деструкции терпенового фрагмента. Синтез сульфинкетиминов через сульфенамиды в жидком NH₃ также оказался не эффективен.

Таблица 5

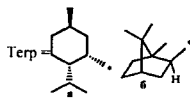
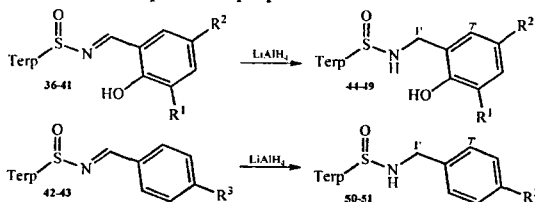
Выходы (*S*₅)-неоментилсульфиниминов, полученных конденсацией альдегидов с диастереомерной смесью сульфинамида **21**

№	R ¹ , R ² , R ³	Выход диастереомера, %	№	R ¹ , R ² , R ³	Выход диастереомера, %
36a	R ¹ = R ² = H	38	40a	R ¹ = H, R ² = Cl	38
37a	R ¹ = R ² = Br	50	42a	R ² = NO ₂	80
38a	R ¹ = R ² = I	38	43a	R ² = N(CH ₃) ₂	35
39a	R ¹ = R ² = <i>t</i> -Bu	22			

8. Восстановление терпеновых сульфиниминов с неоментановой и изоборнановой структурами

Для восстановления терпеновых сульфиниминов с неоментановой и изоборнановой структурами использовали LiAlH₄. Восстановление, как правило, протекает с высокими выходами исключительно по C=N-связи.

Сульфинимины с неоментановой структурой **36a–43a** восстанавливали после их разделения на индивидуальные диастереомеры. Изоборнилсульфинимины **36b–43b** восстанавливали в виде диастереомерной смеси с последующим разделением *N*-замещенных сульфинамидов методом колоночной хроматографии на силикагеле.



R¹=R²=H (**36,44**); R¹=R²=Br (**37,45**);
 R¹=R²=I (**38,46**); R¹=R²=*t*-Bu (**39,47**);
 R¹=H, R²=Cl (**40,48**); R¹=H, R²=Br (**41,49**);
 R²=NO₂ (**42,50**); R³=N(CH₃)₂ (**43,51**).

Восстановление терпеновых сульфиниминов протекает за короткий промежуток времени и не затрагивает терпеновый фрагмент и S=O-группу. Выходы восстановленных сульфиниминов приведены в табл. 6.

Восстановление (*R*)-37а, 38а сопровождается значительным осмолением продуктов реакции. Зафиксированы следовые количества целевых продуктов (*R*)-45а и (*R*)-46а. Иодные производные наименее стабильны, разрушаются при плавлении, медленно разлагаются на свету. Восстановление (*S*)-38а протекает также с небольшим выходом.

Таблица 6

**Восстановление сульфиниминов с неоментановой
и изоборнановой структурами**

Исходный сульфинимин	R ¹ , R ² , R ³	Замещен. (<i>S</i>)-(<i>N</i> -сульфинимид)	Выход (<i>S</i>)-(<i>N</i> -сульфинимид), %	Исходный сульфинимин	Замещен. (<i>S</i>)-(<i>N</i> -сульфинимид)	Выход (<i>R</i>)-(<i>N</i> -сульфинимид), %
(<i>S</i>)-36а	R ¹ =R ² =H	(<i>S</i>)-44а	90	(<i>R</i>)-36а	(<i>R</i>)-44а	91
(<i>S</i>)-37а	R ¹ =R ² =Br	(<i>S</i>)-45а	72	(<i>R</i>)-37а	(<i>R</i>)-45а	--
(<i>S</i>)-38а	R ¹ =R ² =I	(<i>S</i>)-46а	40	(<i>R</i>)-38а	(<i>R</i>)-46а	--
(<i>S</i>)-39а	R ¹ =R ² = <i>t</i> -Bu	(<i>S</i>)-47а	75	(<i>R</i>)-39а	(<i>R</i>)-47а	81
(<i>S</i>)-40а	R ¹ =H, R ² =Cl	(<i>S</i>)-48а	86	(<i>R</i>)-40а	(<i>R</i>)-48а	95
(<i>S</i>)-42а	R ³ =NO ₂	(<i>S</i>)-50а	94	(<i>R</i>)-42а	(<i>R</i>)-50а	77
(<i>S</i>)-43а	R ³ =N(CH ₃) ₂	(<i>S</i>)-51а	88	(<i>R</i>)-43а	(<i>R</i>)-51а	84
(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-36б	R ¹ =R ² =H	(<i>S</i>)-44б	62	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-36б	(<i>R</i>)-44б	85
(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-37б	R ¹ =R ² =Br	(<i>S</i>)-45б	55	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-37б	(<i>R</i>)-45б	56
(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-38б	R ¹ =R ² =I	(<i>S</i>)-46б	54	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-38б	(<i>R</i>)-46б	56
(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-39б	R ¹ =R ² = <i>t</i> -Bu	(<i>S</i>)-47б	86	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-39б	(<i>R</i>)-47б	87
(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-40б	R ¹ =H, R ² =Cl	(<i>S</i>)-48б	60	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-40б	(<i>R</i>)-48б	84
(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-41б	R ¹ =H, R ² =Br	(<i>S</i>)-49б	70	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-41б	(<i>R</i>)-49б	85
(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-42б	R ³ =NO ₂	(<i>S</i>)-50б	88*	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-42б	(<i>R</i>)-50б	88*
(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-43б	R ³ =N(CH ₃) ₂	(<i>S</i>)-51б	75*	(<i>R</i>)-, (<i>S</i>)-43б	(<i>R</i>)-51б	75*

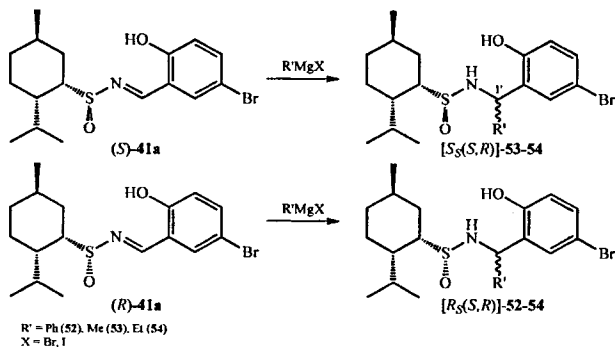
* Указан общий выход диастереомеров, которые разделить не удалось.

В ¹³C ЯМР спектре *N*-сульфинимидов исчезают сигналы атома углерода C'' и появляются сигналы атома углерода CH₂-группы в более сильном поле в области 40–50 м.д. В ¹H ЯМР-спектрах появляются мультиплеты CH₂-протонов в виде дублета дублетов в интервале 3.8–4.6 м.д. у *N*-сульфинимидов, производных салицилового альдегида, и в виде мультиплета в области 3.7–4.6 м.д. у *N*-сульфинимидов, производных бензойного альдегида.

**9. Примеры использования неоментилсульфиниминов
в синтезе хиральных аминов**

Хиральные амины получали на основе диастереомерно чистых (*R*_S)- и (*S*_S)-41а путем нуклеофильного присоединения по двойной C=N-связи реагентов Гриньяра: MeMgI, EtMgBr, PhMgBr.

Синтезы проводили при комнатной температуре с использованием в качестве растворителя CH_2Cl_2 . Результаты присоединения реагентов Гриньяра приведены в табл. 7.



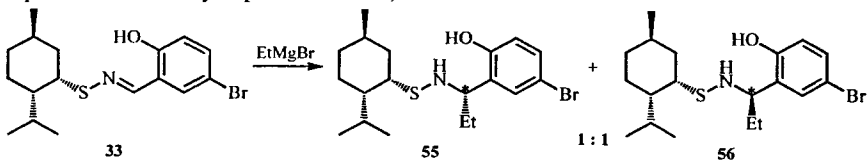
Установлено, что диастереоселективность присоединения зависит от типа реагента Гриньяра. Наибольшей диастереоселективности присоединения удалось добиться при использовании PhMgBr , однако разделить диастереомеры не удалось. Присоединение MeMgI протекает с образованием *N*-сульфинамидов с низкой величиной *de*. Диастереоселективность присоединения оказалась тем выше, чем объемнее радикал реагента Гриньяра.

Таблица 7

Присоединение реагентов Гриньяра к неоментилсульфиниму 41a

Субстрат	Реагент Гриньяра	Выход продуктов, %	<i>de</i> , %	Преобладающий диастереомер
(<i>S</i>)-41a	PhMgBr	90	53	Не определен
(<i>R</i>)-41a	EtMgBr	76	48	$R_S S$
(<i>S</i>)-41a	EtMgBr	92	36	$S_S S$
(<i>R</i>)-41a	MeMgI	72	7	$R_S S$
(<i>S</i>)-41a	MeMgI	84	5	$S_S S$
33	EtMgBr	74	0	-

Для доказательства влияния $\text{S}=\text{O}$ -группы на диастереоселективность присоединения, присоединили EtMgBr к сульфенимину 33. Отсутствие $\text{S}=\text{O}$ -группы в структуре субстрата понижает скорость реакции и приводит к неселективному присоединению EtMgBr с образованием изомерных α -разветвленных сульфенамидов 55, 56 с *de* 0 %.



Присоединение реагентов Гриньяра к сульфиниминам происходит без изменения конфигурации на атоме серы, что доказано методом РСА и данными ЯМР-спектроскопии. Однозначно определить абсолютную конфигурацию всех хиральных центров с помощью РСА удалось только для соединений (*R_SS*)-**53** и (*S_SR*)-**54** (рис. 6). Абсолютную конфигурацию остальных диастереомеров определяли путем сравнения химических сдвигов атомов углерода в ¹³C ЯМР-спектрах веществ с химическими сдвигами соединений, конфигурация хиральных центров которых известна.

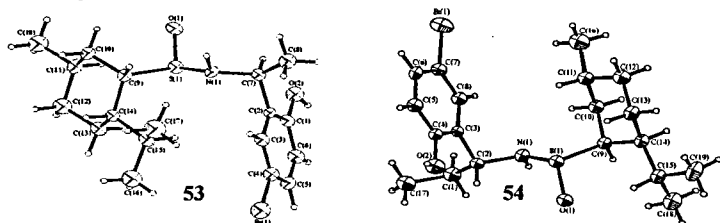
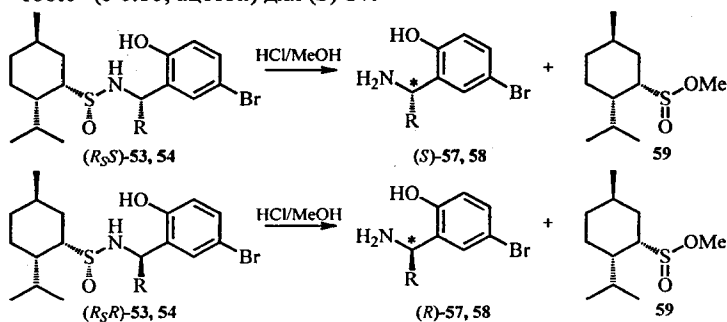


Рис. 6. Общий вид молекул (*R_SS*)-**53** и (*S_SR*)-**54** по данным РСА

Гидролизом (*R_SS*)-**53** и (*R_SR*)-**53** раствором HCl в MeOH синтезированы энантимерно чистые хиральные амины **57**, **58**. Полученные амины имеют противоположные углы оптического вращения +100.4 (*c* 0.10, ацетон) для (*R*)-**57** и – 100.0° (*c* 0.10, ацетон) для (*S*)-**57**.



R = Me (**53**, **57**), Et (**54**, **58**)

Углы оптического вращения для метильных производных (*S*)- и (*R*)-**58** соответственно равны – 0.5 (*c* 0.10, MeOH) и +0.6 (*c* 0.08, MeOH). При гидролизе также образуется диастереомерная смесь сульфоновых эфиров **59** *de* 10 %.

Выводы

1. Впервые проведено окисление диастереомерной смеси неоментантиола и ментантиола (*dr* 65:35 %) при помощи I_2 , $FeCl_3$ и PBr_5 . Установлено, что использование I_2 и $FeCl_3$ для окисления смеси диастереомерных тиолов приводит к образованию стереоизомерных дисульфидов с количественным выходом, а окисление при помощи PBr_5 протекает с образованием в качестве основных продуктов несимметричного неоментилментилдисульфида и фосфорорганического соединения.

2. Проведено окисление дисульфидов с ментановой и неоментановой структурами до тиосульфидов. Показано, что жесткая структура терпенового фрагмента влияет на стереоселективность сульфоксидирования с образованием в качестве основного тиосульфида стерически менее затрудненного стереоизомера.

3. Впервые из неоментилтиосульфидов в виде диастереомерной смеси синтезирован неоментилсульфинамид (60 %, *de* 72 %). Установлено, что амидирование пространственно затрудненных тиосульфидов неоментанового ряда протекает одновременно по двум механизмам S_N1 и S_N2 с преобладанием замещения по S_N2 -механизму.

4. Осуществлен синтез и окисление сульфениминов с неоментановой и изоборнановой структурами до диастереомерных сульфениминов. Показано, что окисление сульфениминов ахиральными окислителями и с использованием хиральных каталитических систем сопровождается образованием преимущественно менее затрудненных сульфениминов.

5. Проведено окисление *N,N*-дизамещенных сульфенимидов, полученных на основе неоментантиола, изоборнантиола и соответствующего амина (диэтиламина и морфолина) до *N,N*-дизамещенных сульфенимидов (*de* 8-67 %). Установлено, что диастереоселективность окисления сульфенимида, образованного более объемными изоборнановым и морфолиновым фрагментами, выше из-за наличия стерических факторов со стороны этих фрагментов, обуславливающих координацию окислителя преимущественно с одной стороны молекулы.

6. Впервые проведено присоединение реагентов Гриньяра к сульфениминам с неоментановой структурой. Показано, что присоединение реагентов Гриньяра к сульфениминам определяется наличием хиральной индукции со стороны сульфенильной группы, и диастереоселективность присоединения тем выше, чем объемнее радикал в реагенте Гриньяра. К

сульфениминам неоментановой структуры при отсутствии хиральной индукции сульфинильной группы присоединение реагентов Гриньяра протекает неселективно.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи

1. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез оптически активных дисульфидов и тиосульфидов ментанового ряда. // *Химия природ. соед.* 2011. – № 1. – с. 43-47.
2. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. Асимметрический синтез новых оптически активных сульфониамидов ментанового ряда и их производных. *ЖОрХ*. 2012. – Т. 48. – Вып. 2. – с. 197-205.
3. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. Синтез и восстановление новых сульфениминов изоборнановой структуры. // *ЖОрХ*. 2012. – Т. 48. – Вып. 11. – с. 1412-1422.
4. Судариков Д.В., Измestьев Е.С., Демакова М.Я., Рубцова С.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. Синтез сульфинильных производных неоментантиола. // *Ежегодник Института химии Коми НЦ УрО РАН 2011. – 2012.* – с. 40-46.

Тезисы докладов конференций

1. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез и окисление оптически активных тиолсульфидов ментанового ряда // *Тезисы докладов Первого кластера конференций ChemWasteChem: «Химия и полная переработка биомассы леса»*. Санкт-Петербург. – 2010. – С. 249.
2. 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 Первого кластера конференций ChemWasteChem: «Химия и полная переработка биомассы леса»*. Санкт-Петербург. – 2010. – С. 284.
3. 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.
4. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез оптически активных неоментилсульфиниламидов. // *Тезисы докладов XIV молодежной школы-конференции по органической химии*. Екатеринбург. – 2011. – С. 378-379.
5. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Синтез тиолов на основе ментола и Δ^3 -карена и их окислительная трансформация. // *Тезисы докладов VII Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ»*. Сыктывкар. – 2011. – С. 59.

6. 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.
7. Izmetev E.S., Sudarikov D.V., Rubtsova, Kuchin A.V. Synthesis of new neomenthyl containing compounds // *XIX Mendeleev congress on general and applied chemistry*. Volgograd. – 2011. – P.214.
8. Izmetev E.S., Sudarikov D.V., Rubtsova S.A., Kuchin A.V. . Synthesis of chiral thiosulfonates, sulfinyl amides and sulfinyl imines on thiols with menthane structure. // *International conference «Renewable Wood and plant resources: chemistry, technology, pharmacology, medicine»*. S.-Petersburg. – 2011. – P.76-77.
9. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Неоментантиол в синтезе хиральных тиосульфидов, сульфиниламидов и сульфинилиминов // *Тезисы докладов всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов»*. Сыктывкар. – 2011. – С. 51.
10. Измestьев Е.С., Судариков Д.В., Рубцова С.А., Слепухин П.А., Кучин А.В. Синтез новых сульфинильных производных неоментан-, изоборнантиола и хиральных аминов на их основе // *Тезисы докладов всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология»*. Екатеринбург. – 2012. – С. У20.
11. Судариков Д.В., Измestьев Е.С., Рубцова С.А., Кучин А.В. Асимметрический синтез и трансформации новых сульфиниминов ментановой и борнмановой структуры // *Материалы докладов IV международной научной конференции «Химия, структура и функция биомолекул»*. Минск. – 2012. – С. 207-208.

Выражаю благодарность своему научному руководителю д.х.н. Рубцовой Светлане Альбертовне и член-корр. РАН Кучину Александру Васильевичу за руководство и постоянную поддержку в проведении данной работы, а также к.х.н. Сударикову Денису Владимировичу за помощь в выполнении данной работы.

Автор приносит искреннюю благодарность сотрудникам лаборатории физико-химических методов анализа Зайнуллиной Е.Н., Алексееву И.Н., Кузнецову С.П., Ипатовой Е.У., Кривошапкиной Е.Ф. за регистрацию данных ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Особую благодарность автор выражает руководителю группы рентгеноструктурного анализа, сотруднику Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН к.х.н. Слепухину Павлу Александровичу, принимавшему участие в проведении рентгеноструктурных исследований и их обсуждении.

7

Заказ № 55 Тираж 100 экз.

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