

На правах рукописи

АШИХМИНА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ХЕМОСЕЛЕКТИВНОЕ
И АСИММЕТРИЧЕСКОЕ
ОКИСЛЕНИЕ КЕТОСУЛЬФИДОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия
(химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Нижний Новгород – 2009

Работа выполнена в Институте химии Коми научного центра
Уральского отделения РАН

Научный руководитель: кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Рубцова Светлана Альбертовна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Семёнов Владимир Викторович

доктор химических наук,
профессор
Гринвальд Иосиф Исаевич

Ведущая организация: ГОУ ВПО "Нижегородский
государственный университет
им. Н. И. Лобачевского"

Защита состоится « 20 » марта в 13 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.165.06 при Нижегородском
государственном техническом университете им. Р. Е. Алексеева по
адресу: 603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, д. 24.

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

Автореферат разослан 19 февраля 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Т. Н. Соколова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Реакциям окисления кетосульфидов в настоящее время уделяется все большее внимание. Это связано с перспективами использования кетосульфоксидов и сульфонов в медицине, в асимметрическом синтезе, в качестве экстрагентов палладия и платины, регуляторов роста растений, флотореагентов, комплексообразователей металлов. Особое место занимает асимметрический синтез хиральных органических соединений с заданной абсолютной конфигурацией асимметрических центров. Существует ряд примеров, где энантиомеры хирального биологически активного вещества оказывают различное воздействие на организм. При этом различие может состоять не только в биологических воздействиях, но также в фармакокинетике и метаболизме энантиомеров. Так как оптический антипод хирального лекарственного препарата может оказывать не только нейтральное, но и негативное воздействие, как в случае с *Thalidatmid'ом*, и даже вызвать летальный исход как в случае с *Robitussin'ом*, то можно понять, почему огромное количество исследовательских групп пытаются разработать эффективные методы синтеза оптически активных соединений.

Кетосульфоксиды – удобные соединения как прекурсоры для синтеза хиральных лигандов для асимметрического окисления, поэтому разработка методов получения кетосульфоксидов, в том числе и в энантиомерно чистом виде является актуальной проблемой органического синтеза.

Один из путей получения хиральных кетосульфоксидов – асимметрическое окисление соответствующих кетосульфидов. Наиболее привлекательны для препаративного использования методы Кагана и Модены с применением модифицированной каталитической системы Шарплесса [изопропилат титана – (+)-диэтилтарtrat – вода], а также метод асимметрического окисления сульфидов в присутствии комплексов на основе ванадия(IV) с хиральными основаниями Шиффа (система Больма) и в присутствии комплексов на основе титана(IV) с хиральными основаниями Шиффа (система Фуджита).

Одним из наиболее интересных и доступных окислителей, выпускаемых в промышленных масштабах, является диоксид хлора. Если в литературе имеется ряд работ по окислению диоксидом хлора различных

органических соединений, то такие данные по асимметрическому окислению отсутствуют.

Настоящая работа посвящена хемоселективному и асимметрическому окислению кетосульфидов и выполнена в соответствии с планами НИР Института химии Коми НЦ УрО РАН по темам НИР «Разработка методов синтеза и окисления сера- и кислородсодержащих органических соединений» (№ Гос. регистрации 01.2.00102724) и «Научные основы химии и технологии комплексной переработки растительного сырья; синтез хиральных функциональных производных изопреноидов, липидов и природных порфиринов для получения новых физиологически активных веществ и материалов (№ Гос. регистрации 0120.0 604259). Научные исследования проводились при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Грант РФФИ № 04-03-96010-р2004урал_а), при поддержке президента Российской Федерации (программа поддержки ведущих научных школ, грант НШ – 4028.2008.3), а также гранта Уральского отделения РАН.

Цель работы

Разработка перспективных для практического применения методов селективного окисления кетосульфидов, в том числе при участии каталитических количеств комплексов титана(IV) и ванадия(IV); поиск новых каталитических систем для асимметрического окисления; расширение области синтетического применения диоксида хлора.

Научная новизна работы

- Осуществлено асимметрическое окисление в присутствии каталитических систем Фуджита, Больма, модифицированной системы Шарплесса. Изменяя лиганды в данных каталитических системах и окислители получены кетосульфоксиды с энантиомерным избытком (*ee*) 46-84%.

- Рассмотрено влияние различных окислителей на хемоселективность и стереоселективность реакций окисления кетосульфидов. Показано, что диоксид хлора в реакциях асимметрического окисления приводит к обращению конфигурации образующихся кетосульфоксидов.

- Разработана удобная методика получения γ -кетосульфидов с участием обеих енольных форм таутомеров.

Практическая значимость работы

Получены новые кетосульфиды: 3-(гексилтиометил)-4-метил-2-пентанон, 2-(гексилтиометил)циклогексанон, 3-бензилтиометил-4-метил-2-пентанон, 2-бензилтиометилциклогексанон. Разработаны методы асимметрического окисления этих соединений, которые можно использовать для синтеза биологически активных веществ. Введение асимметричной сульфоксидной группы позволяет применить полученные кетосульфоксиды в качестве строительных блоков для синтеза хиральных лигандов.

Основные положения, выносимые на защиту

- Реакция тиометилирования кетонов формальдегидом и меркаптаном как способ получения γ -кетосульфидов – субстратов для хемоселективного и асимметрического окисления.
- Влияние различных окислителей на хемоселективность реакций окисления кетосульфидов.
- Асимметрическое окисление кетосульфидов в присутствии модифицированных хиральных комплексов титана(IV) и ванадия(IV) с образованием энантиомерно обогащенных кетосульфоксидов.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были представлены на международных, всероссийских и региональных конференциях: Межрегиональная научно-методическая конференция «Актуальные проблемы химии и методики её преподавания» (Нижний Новгород, 2005), IX Молодежная школа-конференция по органической химии (Москва, 2006), X Молодежная школа-конференция по органической химии (Уфа, 2007), XI Молодежная школа-конференция по органической химии (Екатеринбург, 2008), I Всероссийская молодежная конференция «Молодежь и наука на севере» (Сыктывкар, 2008), V Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Уфа, 2008), 23-й Международный симпозиум по органической химии серы (Москва, 2008).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 работ: 3 статьи в изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией, тезисы 8 докладов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 181 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, результаты и обсуждение, экспериментальная часть), выводов, списка цитируемых источников, включающего 188 наименований. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами и 40 схемами.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность чл.-корр. РАН, доктору химических наук **Кучину Александру Васильевичу** и кандидату химических наук **Рубцовой Светлане Альбертовне** за помощь в выполнении работы и участие в обсуждении полученных результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В вводной части диссертации дано обоснование актуальности рассматриваемой проблемы, сформулирована цель работы. В литературном обзоре проанализирована информация о способах получения кетосульфидов и их основных свойствах, о способах получения хиральных сульфоксидов, о применении сульфидов. Далее следуют результаты исследования и их обсуждение. В экспериментальной части описано проведение эксперимента.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Работа посвящена получению кетосульфоксидов селективным окислением кетосульфидов, в том числе с применением металлокомплексных хиральных катализаторов с лигандами как известными, так и полученными впервые. Приведены сравнительные данные по эффективности действия стандартных окислителей (*tert*-бутилгидропероксида (*t*-BuOOH), кумилгидропероксида, пероксида водорода) и диоксида хлора. Определена зависимость энантиомерного избытка кетосульфоксидов от природы каталитической системы, окислителя. Показано влияние расположения кето-группы и атома серы в исходном кетосульфиде на энантиомерный избыток продукта реакции.

Для окисления был использован диоксид хлора, получаемый промышленным способом (водный раствор с концентрацией 5-7 г/л).

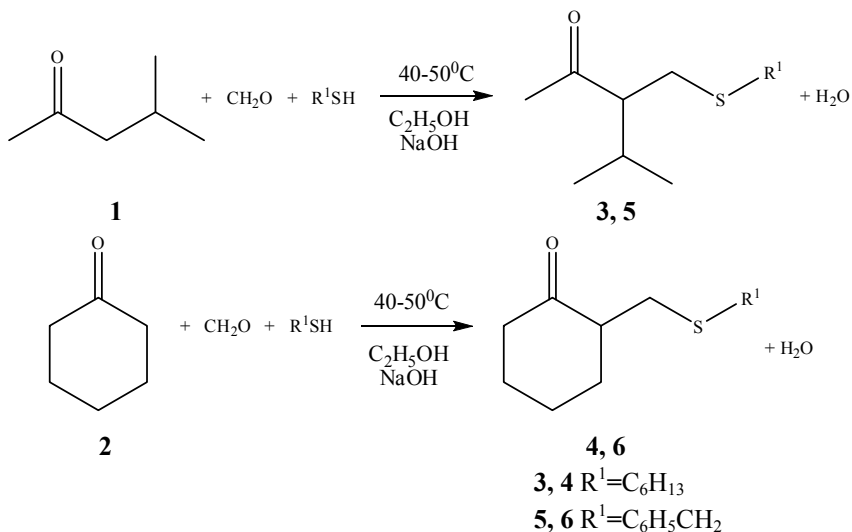
Идентификация и установление структур продуктов реакций проведены методами хроматографии (тонкослойной, газожидкостной, жидкостной), элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C .

Получение кетосульфидов

Исходные γ -кетосульфиды получены по реакции тиометилирования кетонов (метилизобутилкетона (**1**), циклогексанона (**2**)) формальдегидом и бензилмеркаптаном, гексантиолом (по аналогии с реакцией Манниха). В эту реакцию вступают кетоны, содержащие в α -положении подвижный атом водорода. Взаимодействие с формальдегидом и меркаптанами в щелочной среде приводит к γ -кетосульфидам (β -алкилтиокетонам).

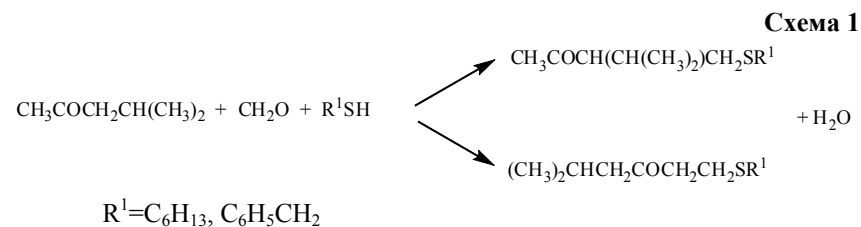
Так как в исходных кетонах имеется несколько реакционных центров, для получения моно(алкилтиометил)кетонов применили пятикратный избыток кетона и эквимольные количества тиола, формальдегида и едкого натра.

В результате реакции впервые получены γ -кетосульфиды: 3-(гексилтиометил)-4-метил-2-пентанон (**3**), 2-(гексилтиометил) циклогексанон (**4**), 3-бензилтиометил-4-метил-2-пентанон (**5**), 2-бензилтиометилциклогексанон (**6**) с выходом 65-73% при температуре 40-50 °С в течение 4-6 ч, в спирто-щелочной среде, при соотношении реагентов кетон : тиол : 40%-ный водный раствор формальдегида : гидроксид натрия, равном 5 : 1 : 1 : 1.



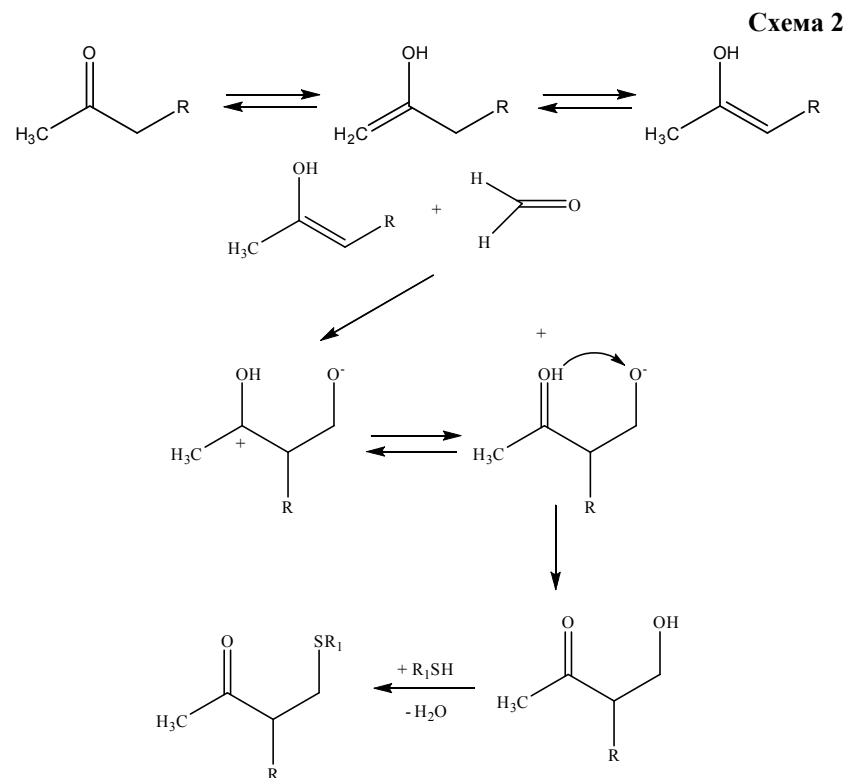
Несмотря на то, что в метилалкилкетонах более реакционно-способной является метиленовая группа при кетогруппе, в реакциях с метилизобутилкетонам происходит образование двух алкилтиокетонов (схема 1). Спектральные данные позволяют сделать вывод, что в результате реакции протекает присоединение и по метиленовой группе, и

по метильной группе при карбонильном атоме углерода. Образующиеся алкилтиокетоны являются структурными изомерами, наличие которых ранее не было описано.



Учитывая полученные результаты, в совокупности с известными литературными данными, взаимодействие кетонов с формальдегидом и меркаптанами по реакции тиометилирования можно представить схемой.

В растворе кетонов, содержащих по крайней мере один α -водородный атом, характерна кето-енольная таутомерия, заключающаяся в миграции этого атома водорода к кислороду карбонильной группы (схема 2).



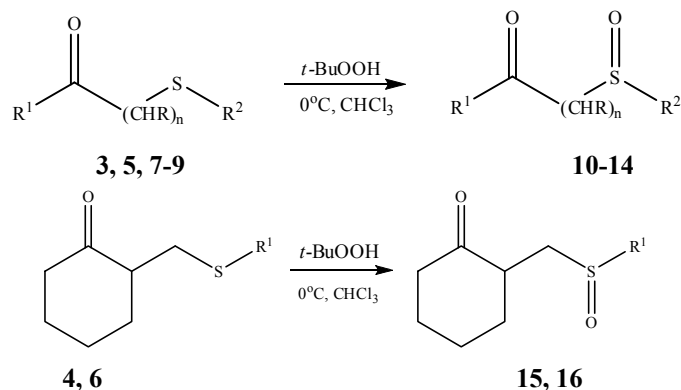
На первой стадии в результате присоединения муравьиного альдегида к обеим енольным формам таутомеров образуются гидроксипроизводные, которые подвергаются нуклеофильной атаке тиолом с получением кетосульфидов.

Наличие в ИК-спектрах соединений **3-6** интенсивных полос поглощения в области 1705-1720 см⁻¹, характеризующих колебания связи C=O, указывает на присутствие кето-группы. Полоса поглощения в области 517-729 см⁻¹ свидетельствует о наличии тиоэфирной связи.

Окисление кетосульфидов в сульфоксиды и сульфоны

В настоящей работе подобраны условия селективного окисления известных тиоэфира и β-кетосульфидов (*S*-этилацетата (**7**), 1-метилтио-2-пропанона (**8**), (бензилтио)ацетона (**9**)), а также впервые полученных γ-кетосульфидов (3-(гексилтиометил)-4-метил-2-пентанона, 2-(гексилтиометил)циклогексанона, 3-бензилтиометил-4-метил-2-пентанона, 2-бензилтиометилциклогексанона) в сульфоксиды и сульфоны.

При окислении тиоэфира и β-, γ-кетосульфидов *трет*-бутилгидропероксидом в хлороформе при температуре 0°C и соотношении сульфид : окислитель, равном 1 : 1, с прямым порядком подачи реагентов получены соответствующие кетосульфоксиды с выходом α-, β-, γ-кетосульфоксидов 89-98%, табл. 1:



3, 13 R¹=CH₃; R=C₃H₇; R²=C₆H₁₃; n=1

4, 15 R¹=C₆H₁₃

5, 14 R¹=CH₃; R=C₃H₇; R²=C₆H₅CH₂; n=1

6, 16 R¹=C₆H₅CH₂

7, 10 R¹=CH₃; R²=C₂H₅; n=0

8, 11 R¹=CH₃; R²=CH₃; R=H; n=1

9, 12 R¹=CH₃; R²=C₆H₅CH₂; R=H; n=1

Результаты окисления сульфидов при соотношении сульфид : *трет*-бутилгидропероксид, равном 1 : 1

Сульфид	Конверсия сульфида, %	Содержание по ГЖХ, %	
		Сульфоксид	Сульфон
<i>S</i> -этилацетат	89	96	4
1-метилтио-2-пропанон	89	97	3
(бензилтио)ацетон	93	100	-

В соответствии с данными спектроскопии ЯМР ¹³C продукты реакции **13-16** получены в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1 : 1. Так, в спектрах ЯМР ¹³C соединения **13** содержатся удвоенные сигналы на ядрах атомов углерода в области 53.37, 52.68, 49.86 и 20.13 м.д. равной интенсивности. Отсутствие стереоселективности объясняется тем, что в исходных кетосульфидах нет дифференцирующего влияния функциональной кетогруппы.

Замена *трет*-бутилгидропероксида на раствор диоксида хлора в реакциях окисления кетосульфидов при соотношении сульфид : окислитель, равном 1 : 0.5, и комнатной температуре позволила получить соответствующие кетосульфоксиды, выход которых после колоночной хроматографии составил 85-95%, табл. 2.

Результаты окисления α-, β-кетосульфидов *трет*-бутилгидропероксидом и диоксидом хлора

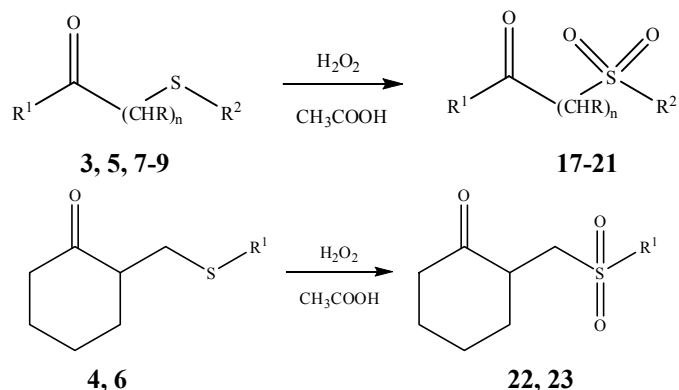
Кетосульфид	Выход сульфоксида, %	
	<i>трет</i> -бутилгидропероксид*	Диоксид хлора**
<i>S</i> -этилацетат	93	92
1-метилтио-2-пропанон	94	92
3-(гексилтиометил)-4-метил-2-пентанон	96	94

* температура реакции 0°C

** температура реакции комнатная

Окисление тиоэфира и β-, γ-кетосульфидов *трет*-бутилгидропероксидом и диоксидом хлора целесообразно проводить стехиометрическими количествами окислителей (соотношение кетосульфид : окислитель, равное 1 : 1 и 1 : 0.5).

При окислении кетосульфидов пероксидом водорода (соотношение кетосульфид : пероксид водорода, равное 1 : 2) в среде уксусной кислоты при комнатной температуре образуются кетосульфоны **17-23** с выходом 88-99%:



- 3, 5, 7-9** **17-21**
4, 6 **22, 23**
3, 20 $R^1=CH_3$; $R=C_3H_7$; $R^2=C_6H_{13}$; $n=1$
4, 22 $R^1=C_6H_{13}$
5, 21 $R^1=CH_3$; $R=C_3H_7$; $R^2=C_6H_5CH_2$; $n=1$
6, 23 $R^1=C_6H_5CH_2$
7, 17 $R^1=CH_3$; $R^2=C_2H_5$; $n=0$
8, 18 $R^1=CH_3$; $R^2=CH_3$; $R=H$; $n=1$
9, 19 $R^1=CH_3$; $R^2=C_6H_5CH_2$; $R=H$; $n=1$

Диспропорционирование γ -кетосульфоксидов

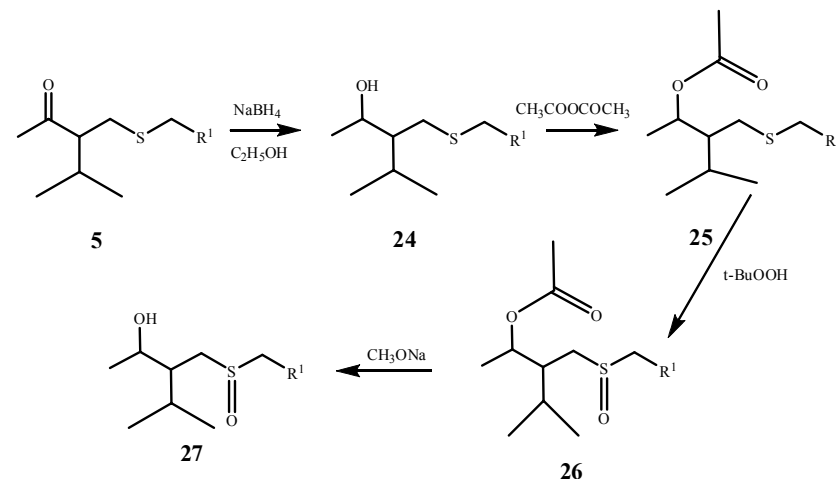
Установлено, что γ -кетосульфоксиды **13-16** неустойчивы. При комнатной температуре в растворителе или без растворителя в течение 6 суток они разрушаются с разрывом C-S связи с образованием α -, β -ненасыщенных кетонов и сульфеновых кислот. Показано, что γ -гидроксисульфоксиды сходного строения более устойчивы в данных условиях. Гидроксисульфоксид **24** получен восстановлением γ -кетосульфида **5** с последующим окислением γ -гидроксисульфида в соответствующий гидроксисульфоксид **27**.

В ИК-спектре соединения **24**, полученного при взаимодействии γ -кетосульфида **5** с боргидридом натрия ($NaBH_4$) имеется полоса в области 3424 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям гидроксильной группы, полоса в области 704 см^{-1} , характеризующая

колебания тиоэфирного фрагмента, и отсутствуют колебания карбонильной группы в области $1708-1712\text{ см}^{-1}$, что свидетельствует об образовании гидроксисульфида.

Ацилированием уксусным ангидридом в пиридине осуществлена защита гидроксогруппы γ -гидроксисульфида **24** с образованием сложного эфира **25**, который был подвергнут дальнейшему окислению (схема 3).

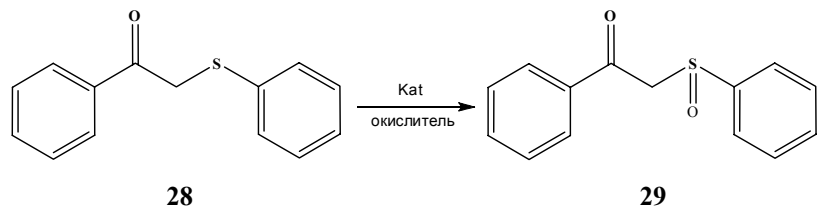
Схема 3



В ИК-спектрах сложных эфиров сульфида **25** и сульфоксида **26** появляется полоса поглощения, характерная для сложноэфирной связи, в области $1744-1740\text{ см}^{-1}$. Полоса поглощения с максимумом в области 1036 см^{-1} соответствует валентным колебаниям сульфинильной группы сложного эфира сульфоксида **26**. После снятия защитной группы в ИК-спектре гидроксисульфоксида **27** исчезает полоса поглощения, характерная для карбоксильной группы, в области $1744-1740\text{ см}^{-1}$, сохраняется полоса поглощения в области 1024 см^{-1} , характерная для сульфинильной группы, и появляется полоса в области 3408 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям гидроксильной группы.

Асимметрическое окисление кетосульфидов

В качестве модельного субстрата для асимметрического окисления был выбран фенилфенацилсульфид (**28**). В литературе [Bolm C., Bienewald F. Angew. Chem. Int. Ed. - V. 34. - P. 2640-2643] имеются данные об окислении его системой Шарплесса, а также об окислении в присутствии комплекса ванадия(IV) с хиральным лигандом *I in situ*.



При воспроизведении реакции в условиях Шарплесса (соотношение реагентов *изо*-пропилат титана ($\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$) : (+)-диэтилартрат ((+)-DET) : вода, равное 1 : 2 : 1) получен кетосульфоксид **29**, структура которого согласуется с литературными данными. Величина энантиомерного избытка, полученная нами (52%), совпадает с описанной, табл. 3.

Таблица 3

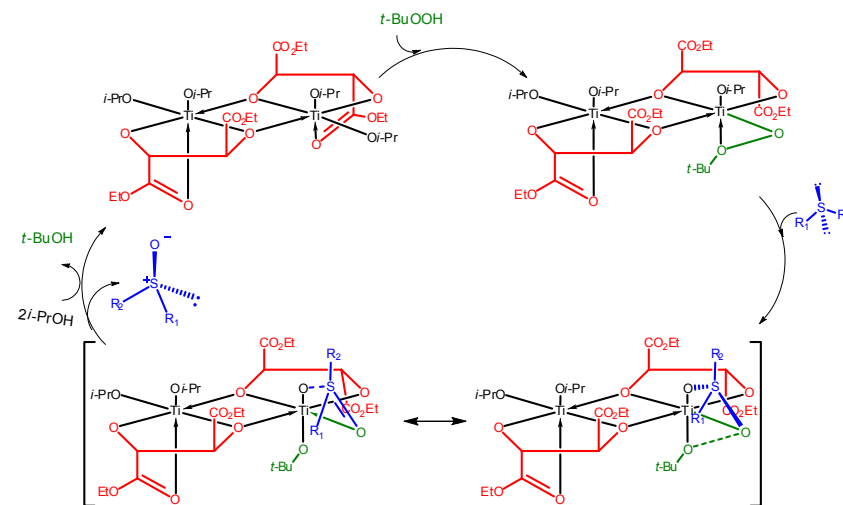
Влияние природы окислителя на изменение энантиомерного избытка фенилфенилсульфоксида при окислении в условиях Шарплесса

Окислитель	Выход сульфоксида, %	Энантиомерный избыток, %	$[\alpha]^{20}_D$
<i>Трет</i> -бутилгидропероксид	69	52	+10
Кумилгидропероксид	79	69	+14
Диоксид хлора в толуоле	80	7	-1

Замена *трет*-бутилгидропероксида на кумилгидропероксид в этих условиях приводит к увеличению энантиоселективности, что связано с пространственными затруднениями из-за более объемных молекул кумилгидропероксида. Это приводит к снижению скорости реакции, тем самым, увеличивая энантиомерный избыток продукта. При замене кумилгидропероксида на диоксид хлора наблюдается увеличение выхода продукта реакции и снижение его энантиомерного избытка. Однако, в этом случае происходит обращение конфигурации кетосульфоксида.

Можно предположить, что образование обращенного изомера связано с изменением стереохимии реакции при действии диоксида хлора. Предполагаемая схема окисления сульфидов *трет*-бутилгидропероксидом в условиях Шарплесса описана в литературе (схема 4).

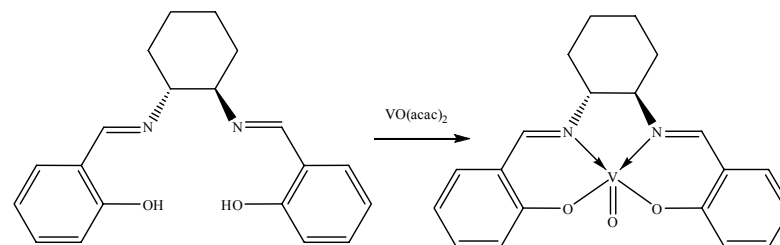
Схема 4



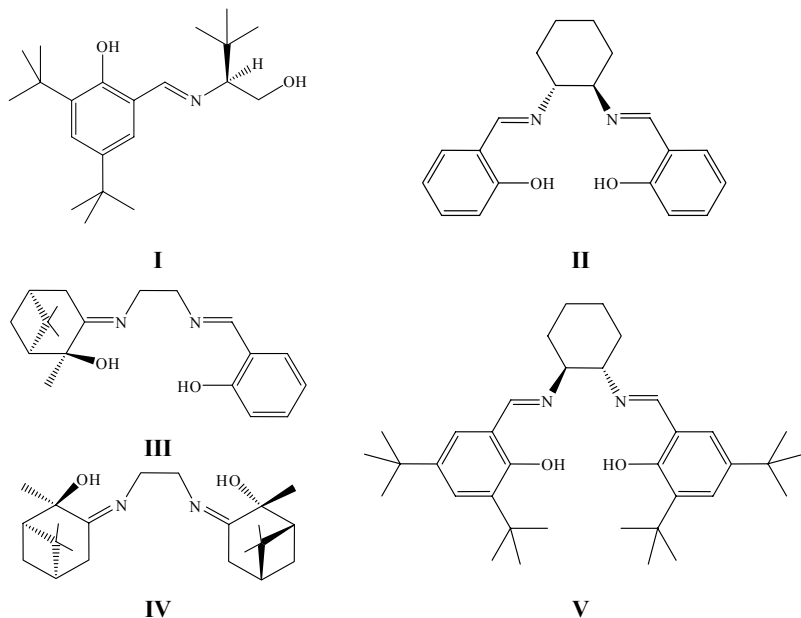
Возможно, что диоксид хлора в отличие от *трет*-бутилгидропероксида в виду стерических трудностей атакует активный центр комплекса титан – диэтилартрат с противоположной стороны, тем самым приводя к обращению конфигурации кетосульфоксида. Уменьшение энантиомерного избытка мы объясняем быстрым разрушением комплекса в присутствии данного окислителя. Наряду с асимметрическим окислением при использовании диоксида хлора происходит преобладающее окисление с образованием рацемического кетосульфоксида.

Для асимметрического окисления при участии системы Больма (комплексы ванадия(IV) с хиральными основаниями Шиффа в соотношении 1 : 1.5) исходным соединением ванадия был выбран ацетилацетонат ванадила. Авторами [Федорова Е.В. Диссертация... канд. хим. наук. Москва, 2003, 150 с.] было показано, что этот комплекс при действии на него хиральных лигандов **I-V** подвергается ионному обмену и образует комплекс с последними:

Схема 5



В качестве хиральных лигандов применили известные (*S*)-(-)-2-(3,5-ди-*трет*-бутилсалицилиденамин)-3,3-диметил-1-бутанол **I** и (*S,S*)-(+)-*N,N'*-бис(3,5-би-*трет*-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиамин **II**. Несимметричный диимин (*1S,2S,5S*)-3-[(2-[(2-гидроксибензилиден)амино]этил)имино]-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ол **III** и симметричный терпеновый лиганд 3-(2-[(2-гидрокси-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-илиден)амино]этил)имино)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ол **IV** впервые получены из энантиомерно чистого 2-гидроксипинан-3-она. 2-{(*E*)-[[(1*S,2R*)-2-[(*E*)-(2-Гидрокси-фенил)метилен]амино}циклогексил)имино]метил}фенол **V** синтезирован по известной методике. Каталитические системы с лигандами **III** и **IV** ранее в реакциях подобного типа не использовались.

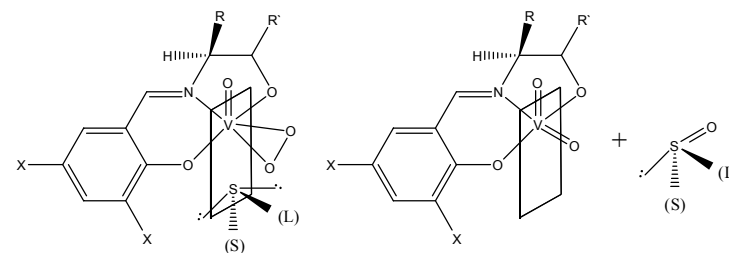


При воспроизведении реакции окисления кетосульфида **28** в присутствии комплекса ванадия(IV) с хиральным лигандом **I** при соотношении субстрат : катализатор, равном 1 : 0,02, и температуре 0°C в хлороформе получен сульфоксид **29**. Энантиомерный избыток продукта реакции оказался выше описанного (56%). Применение пероксида водорода позволило получить наибольший выход целевого сульфоксида в присутствии каталитической системы с лигандом **V**, а наибольший энантиомерный избыток получен с катализатором на основе соединения **I**, табл. 4.

Влияние природы окислителя и лиганда в системе Больша на изменение энантиомерного избытка фенолсульфооксида

Лиганд в системе Больша	Водный раствор пероксида водорода			Раствор диоксида хлора в хлороформе		
	Выход кетосульфооксида, %	Энантиомерный избыток, %	$[\alpha]_D^{20}$	Выход кетосульфооксида, %	Энантиомерный избыток, %	$[\alpha]_D^{20}$
I	67	77	-16	82	8	-2
II	73	59	+12	84	27	+5
III	67	3	+1	78	32	+6
IV	65	8	-2	76	9	-2
V	77	48	-10	87	11	-2

Ранее установлено [Федорова Е.В. Диссертация... канд. хим. наук. Москва, 2003, 150 с.], что комплексы ванадила (VO^{2+}) с хиральными лигандами **I-V** являются монопероксокомплексами. В комплексах с тридентатными лигандами, как в случае VO^{2+}/I , количество вакантных мест внедрения субстрата в комплекс резко ограничено. Это связано с тем, что лиганд экранирует подступы к пероксидным атомам кислорода, и нуклеофильная атака сульфида происходит по пероксидному атому кислорода только с одной стороны. Этим объясняется наибольшая энантиоселективность процесса в присутствии катализатора с лигандом **I**.



В комплексах VO^{2+} с лигандами **II-V** пероксидный атом кислорода находится над плоскостью, в которой располагается молекула. Лиганд в данном случае не экранирует подступы к пероксидным атомам кислорода, и атака по атому кислорода может происходить с нескольких сторон. Этот

фактор и определяет более низкую энантиоселективность полученных сульфоксидов.

Окисление диоксидом хлора при соотношении субстрат : окислитель, равном 1 : 0.5, привело к наибольшему энантиомерному избытку продукта в присутствии комплексов ванадила с терпеновым лигандом **III**. При окислении диоксидом хлора в присутствии каталитических систем с лигандами саленового типа получены неудовлетворительные результаты. Мы предполагаем, что это связано с разрушением комплексов водой и их неустойчивостью к данному окислителю, табл. 4.

Увеличение выхода продукта и уменьшение его энантиомерного избытка при окислении диоксидом хлора может быть объяснено конкурирующим окислением кетосульфида оптически неактивным пероксокомплексом ванадия.

Увеличение количества катализатора до 0.10 мол% не привело к изменению химического выхода целевого продукта, который составил 77-78%. В этом случае произошло увеличение его энантиомерного избытка (от 20% до 36%). Повышение температуры реакции до комнатной не оказало существенного влияния ни на химический выход сульфоксида, ни на его оптический выход.

Асимметрическое окисление кумилгидропероксидом в присутствии биядерных мостиковых комплексов на основе титана(IV) с выше описанными хиральными лигандами **I-V** (система Фуджита (соотношение $Ti(OPr^i)_4 : H_2O : \text{хиральное основание Шиффа}$, равное 1 : 10 : 2)) позволило получить наибольший энантиомерный избыток кетосульфооксида (84%) с основанием Шиффа **V**. Реакцию проводили при соотношении субстрат : окислитель : катализатор, равном 1 : 1 : 0.65, в дихлорметане при температуре 0°C в течение 16 часов, табл. 5.

Применение кумилгидропероксида в качестве окислителя и системы Фуджита с несимметричным терпеновым лигандом **III** оказалось малоэффективным – продукт реакции образовался со средним выходом (69%) и низкой оптической чистотой (10%). Низкие результаты были получены и при использовании катализатора с симметричным диимином **IV** тем же окислителем (*ee* 1%).

Замена кумилгидропероксида в данной системе на диоксид хлора приводит к увеличению выхода кетосульфооксида и снижению его энантиомерного избытка. Как и в случае применения реактива Шарплесса, происходит обращение конфигурации продукта реакции.

Окисление диоксидом хлора в присутствии саленовых комплексов приводит к снижению энантиомерного избытка сульфоксида в сравнении с использованием кумилгидропероксида в тех же условиях. Снижение энантиомерного избытка мы объясняем разрушением комплекса в присутствии диоксида хлора и конкурирующим окислением диоксидом хлора до рацемического кетосульфооксида. При участии комплексов с терпеновыми лигандами энантиомерный избыток выше при окислении диоксидом хлора, чем при окислении кумилгидропероксидом. Наиболее эффективно применение комплекса с несимметричным диимином **III**, которое позволило получить продукт с энантиомерным избытком 47%, табл. 5.

Таблица 5

Влияние природы окислителя и лиганда в системе Фуджита на изменение энантиомерного избытка фенилфенацилсульфооксида

Лиганд в системе Фуджита	Кумилгидропероксид			Раствор диоксида хлора в хлороформе		
	Выход кетосульфооксида, %	Энантиомерный избыток, %	$[\alpha]^{20}_D$	Выход кетосульфооксида, %	Энантиомерный избыток, %	$[\alpha]^{20}_D$
I	76	59	-12	79	8	+2
II	80	42	-9	83	28	+6
III	69	10	+2	80	47	-10
IV	69	1	+1	76	6	+1
V	78	84	+18	84	27	-5

В результате окисления соединения **28** до сульфоксида **29** максимальный энантиомерный избыток (84%) был получен для каталитической системы Фуджита с лигандом **V**, несколько ниже *ee* кетосульфооксида для комплекса ванадия(IV) с лигандом **I** и системы Шарплесса (77% и 69% соответственно).

При окислении фенилфенацилсульфида были выбраны наиболее эффективные каталитические системы, которые применили для окисления тиоэфира и β -, γ -кетосульфидов. Окислению были подвергнуты известные соединения **7-9**, а также впервые полученные соединения **3-6**.

В результате окисления соединений **7** и **8** при участии комплекса титан–лиганд **V** удалось получить сульфоксиды **10** и **11** с энантиомерным избытком 77% и 64% соответственно, табл.6.

Таблица 6

Зависимость энантиомерного избытка кетосульфоксидов от расположения кето-группы и атома серы в исходном кетосульфиде при окислении различными каталитическими системами

Кетосульфиды	Энантиомерный избыток сульфоксида, %		
	Система Шарплесса	Система Больма	Система Фуджита
S-этилацетат	55	73	77
1-метилтио-2-пропанон	52	57	64
3-(гексилтиометил)-4-метил-2-пентанон	24	43	46

Кетосульфоксид **12** получен с энантиомерным избытком не более 19%. Другие каталитические системы и окислители не дали увеличения энантиомерного избытка сульфоксида **12**. Вероятно, это связано с пространственными затруднениями, которые оказывают заместители у атома серы в исходном сульфиде **9**, а также понижением нуклеофильности атома серы под влиянием бензильной группы. Свободная пара электронов атома серы находится в сопряжении с ароматическим кольцом, и окисление, в целом, затруднено как на стадии получения сульфоксида, так и на стадии превращения последнего в сульфон.

При окислении γ -кетосульфидов **3-6** получены кетосульфоксиды **13-16** в виде смесей диастереомеров. Диастереомерный избыток соединений **13-16** (*d.e.* 20-46%) определяли методом спектроскопии ЯМР ^{13}C по интегральной интенсивности парных сигналов атомов углерода.

Окисление диоксидом хлора вышеперечисленных субстратов в присутствии системы Шарплесса и комплексов титана(IV) с хиральными основаниями Шиффа также приводит к обращению конфигурации кетосульфоксидов, которое мы отмечали при окислении соединения **28**. Применение каталитических систем на основе ванадия(IV) и титана(IV) позволило увеличить энантиомерный избыток кетосульфоксидов.

Интересно отметить, что, чем большим количеством σ -связей отделена кето-группа от атома серы в исходном кетосульфиде, тем меньше

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

Таким образом, осуществлено асимметрическое окисление в присутствии каталитических систем Фуджита, Больма, модифицированной системы Шарплесса. Для увеличения энантиомерного избытка кетосульфоксидов помимо выбора центрального иона металла практически важен и молекулярный дизайн хиральных лигандов. Лиганд должен содержать способные к связыванию с металлом функциональные группы, соответствующие молекулярные элементы симметрии, заместители, способные дифференцировать разные области окружающего пространства стерически и электронно. Введение заместителей в ароматическое ядро салицилового альдегида приводит к повышению стереодифференцирующей способности катализаторов. На энантиомерный избыток и конфигурацию кетосульфоксидов оказывает влияние строение исходного кетосульфида и природа окислителя. При замене стандартных окислителей (*трет*-бутилгидропероксида, кумилгидропероксида, пероксида водорода) на диоксид хлора наблюдается увеличение выхода продукта реакции и снижение его энантиомерного избытка. Однако в этом случае происходит обращение конфигурации кетосульфоксида. Чем большим количеством σ -связей отделены два активных центра (кето-группа и атом серы) друг от друга в исходном кетосульфиде, тем меньше величина энантиомерного избытка образующегося кетосульфоксида.

Рассмотрено влияние различных окислителей на хемоселективность реакций окисления кетосульфидов.

Разработана удобная методика получения γ -кетосульфидов с участием обеих енольных форм таутомеров.

ВЫВОДЫ

1. Впервые получены γ -кетосульфиды взаимодействием циклогексанона и метилизобутилкетона с тиолами с выходом 65-73%. Показано, что тиометилирование кетонов протекает по двум положениям: по метиленовой и по метильной группам, расположенным в α -положении к карбонильной группе с участием обоих енольных форм таутомеров.

2. Установлено, что в результате хемоселективного окисления α -, β -, γ -кетосульфидов *трет*-бутилгидропероксидом образуются сульфоксиды с выходом 96-99%. Аналогичные результаты, но при более мягких условиях реакции, получены при окислении сульфидов диоксидом хлора.

3. Показано, что γ -кетосульфоксиды в отличие от γ -гидросульфоксидов неустойчивы и разлагаются с образованием нескольких продуктов, среди которых были обнаружены α -, β -ненасыщенные кетоны и сульфеновые кислоты.

4. Впервые осуществлено асимметрическое окисление фенилфенацилсульфида диоксидом хлора в присутствии комплексов ванадия(IV) и титана(IV) с несимметричным терпеновым диимином, в ходе которого получен фенилфенацилсульфоксид с энантиомерным избытком 32-47%. Применение комплексов титана с хиральными основаниями Шиффа позволило повысить энантиомерный избыток до 84%.

5. Образование α -, β -, γ -кетосульфоксидов с энантиомерным избытком 46-77% происходит в результате асимметрического окисления кетосульфидов при участии хиральных комплексов ванадия(IV) и титана(IV) как с уже известными, так и впервые синтезированными терпеновыми лигандами.

6. Найдена новая каталитическая система для энантиоселективного окисления сульфидов диоксидом хлора на основе комплексов ванадия и титана с несимметричным терпеновым лигандом.

7. Установлено, что кето-группа оказывает непосредственное влияние на координационную способность кетосульфида к активному центру хирального комплекса в асимметрическом окислении. Чем дальше расположена кето-группа от атома серы в исходном кетосульфиде, тем ниже энантиомерный избыток образующегося кетосульфоксида.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Логинова И. В., Ашихмина Е. В., Рубцова С. А., Крымская Ю. В., Кучин А. В. Окисление γ -кетосульфидов диоксидом хлора // ЖОрХ. – 2008, –Т. 44. – № 12. – С. 1799-1801.

2. Ашихмина Е. В., Рубцова С. А., Дворникова И. А., Кучин А. В. Асимметрическое сульфоксидирование фенилфенацилсульфида с использованием хиральных комплексов титана(IV) // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2008, –Т. 51. – № 12. – С. 45-48.

3. Кучин А. В., Ашихмина Е. В., Рубцова С. А., Дворникова И. А. Терпеновые лиганды как основа каталитических систем для асимметрического сульфоксидирования фенилфенацилсульфида // Химия растительного сырья. – 2009, – № 1. – С. 33-36.

Тезисы докладов конференций

4. Ашихмина Е. В., Логинова И. В., Рубцова С. А. Синтез кетосульфидов по реакции тиоалкилирования кетонов // Межрегиональная научно-методическая конференция «Актуальные проблемы химии и методики её преподавания»: Тез. докл. – Нижний Новгород, 2005. – С. 56.

5. Ашихмина Е. В., Логинова И. В., Рубцова С. А., Кучин А. В. Синтез и окисление кетосульфидов // IX школа – конференция по органической химии: Тез. докл. – Москва, 2006. – С. 65.

6. Ашихмина Е. В., Рубцова С. А., Кучин А. В. Окисление α -, β -, γ -кетосульфидов // X школа – конференция по органической химии: Тез. докл. – Уфа, 2007. – С. 99.

7. Ашихмина Е. В. Асимметрическое окисление кетосульфидов // I Всероссийская молодежная научная конференция «Молодежь и наука на севере»: Тез. докл. – Сыктывкар, 2008. – С. 62-63.

8. Ашихмина Е. В., Рубцова С. А., Кучин А. В. Асимметрическое сульфоксидирование кетосульфидов // V Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ»: Тез. докл. – Уфа, 2008. – С. 341.

9. Ashikhmina E. V., Rubtsova S. A. Enantioselective Ketosulfide Oxidation // 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur: Book of Abstracts. – Moscow, 2008. – С. 73-74.

10. Rubtsova S. A., Loginova I. V., Lezina O. M., Sudarikov D. V., Ashikhmina E. V., Kutchin A. V. Reactions of chlorine dioxide with sulfur

compounds // 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur: Book of Abstracts. – Moscow, 2008. – С. 60.

11. **Ашихмина Е. В.**, Рубцова С. А., Кучин А. В. Асимметрическое окисление алкилтиокетонов // XI школа – конференция по органической химии: Тез. докл. – Екатеринбург, 2008. – С. 18-21.

Заказ № 7 Тираж 135 экз.

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