

На правах рукописи

ТИМШИНА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА

ОКИСЛЕНИЕ ТЕРПЕНОВЫХ ТИОЛАНОВ

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Сыктывкар – 2009

Работа выполнена в лаборатории сероорганических соединений Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской Академии наук (г. Сыктывкар).

Научный руководитель

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Рубцова Светлана Альбертовна

Научный консультант

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

Официальные оппоненты

профессор, доктор химических наук
Краснов Виктор Павлович,
Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского УрО РАН,
г. Екатеринбург

профессор, доктор химических наук
Сосновских Вячеслав Яковлевич,
УрГУ им. А.М. Горького,
г. Екатеринбург

Ведущая организации

Институт органической и физической
химии им. А.Е. Арбузова Казанского
научного центра РАН, г. Казань

Защита состоится 16.03.2009 г. в 15⁰⁰ ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина», по адресу: г.Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, г. Екатеринбург, К-2, ул. Мира, 19, УГТУ-УПИ. Ученому секретарю совета Университета, тел.: (343) 375-45-74, факс: (343) 375-41-35, E-mail: orgchem@mail.ustu.ru

Автореферат разослан «_____» 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

 Т.А. Поспелова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Исследования в области химии терпеновых тиоланов, а также продуктов их окисления – сульфоксидов и сульфонов – обусловлены их практической значимостью как потенциально биологически активных соединений для получения лекарственных препаратов, пестицидов, душистых веществ, флотореагентов, пластификаторов, моющих средств, экстрагентов тяжелых металлов. Дитиолановые и оксоотиолановые циклы входят в состав нуклеозидов, обладающих антивирусной активностью. Эти нуклеозидные аналоги, содержащие более чем один гетероатом в спироцикле, представляют большой интерес в связи с их мощной анти-ВИЧ активностью. Для повышения эффективности биологического действия монотерпеновых тиоланов используют реакции окисления с образованием сульфинильной и сульфонильной групп. Известно, что в ряде случаев окисление монотерпеновых тиоланов до соответствующих сульфинильных и сульфонильных производных приводит к усилению или изменению спектра биологической активности, что нередко сопровождается снижением токсичности. В настоящее время актуальна проблема проведения асимметрического окисления для получения энантиомерно обогащенных сульфоксидов, которые применяют для осуществления различных химических трансформаций в асимметрическом синтезе и получения новых биологически активных соединений. В связи с этим разработка эффективных методов получения терпеновых сульфинил- и сульфонилопроизводных является актуальной задачей.

Цель работы. Установление стереохимических особенностей протекания реакций окисления оптически активных терпеновых тиоланов на основе ментона, вербенона и камфоры и проведение асимметрического окисления соответствующих рацемических тиоланов для получения новых энантиомерно обогащенных терпеновых сульфинил- и сульфонилопроизводных.

Научная новизна. Впервые получены индивидуальные стереоизомеры сульфинил- и сульфонилопроизводных терпеновых тиоланов на основе ментона, вербенона и камфоры.

Выявлены стереохимические особенности реакций окисления терпеновых оксо- и дитиоланов. Показано, что результат реакции окисления терпеновых тиоланов зависит как от структуры субстрата, так и от структуры окислителя. Установлено, что структура терпенового фрагмента оказывает решающее влияние на протекание реакций окисления и способствует образованию стереохимически менее затрудненного стереоизомера.

Показано, что при использовании каталитических количеств $\text{VO}(\text{acac})_2$ в реакциях окисления дитиоланов ментона и вербенона повышается хемо- и стереоселективность реакции.

Впервые в индивидуальном виде выделен каждый стереоизомер оксоотиолана ментона и установлена конфигурация их молекул, как $(5R,6S,9R)$ и $(5S,6S,9R)$. Показано, что при окислении избытком окислителя оксоотиолана ментона $(5S,6S,9R)$ -конфигурации сульфон не образуется, по-видимому, вследствие пространственного влияния рядом расположенной объемной изо-пропильной группы.

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

Практическая значимость. Выявлены стереохимические особенности реакций окисления оптически активных терпеновых тиоланов, обеспечивающие избирательное образование стереохимически менее затрудненного стереоизомера, и проведено дальнейшее асимметрическое окисление соответствующих рацематов, в результате которого синтезированы новые энантиомерно обогащенные сульфинилпроизводные.

Полученные результаты и выявленные стереохимические закономерности представляют собой теоретическую и экспериментальную базу для проведения реакций окисления с участием других серосодержащих терпенов и окислителей.

Получены новые потенциально биологические активные соединения, некоторые из них могут найти применение в различных отраслях промышленности, сельском хозяйстве и медицине. Биологические испытания на противогрибковую активность терпеновых тиоланов и их окисленных продуктов показали, что (5*R*,6*S*,9*R*)-оксотиолан ментона проявляет умеренную антимикотическую активность к непатогенным грибам *Candida albicans*.

Апробация работы. Основные результаты исследований представлены на IV, V Всероссийских научных конференциях «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006; Уфа 2008); II, III Международных конференциях «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2006; 2008); IX, X, XI Научных школах - конференциях по органической химии (Москва, 2006; Уфа, 2007; Екатеринбург, 2008); Региональной научно-практической конференции «Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений» (Казань, 2007); II Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Алматы, 2007); I Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на севере» (Сыктывкар, 2008); XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития и практического применения алициклических соединений» (Волгоград, 2008); 23 International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (Москва, 2008).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых научных журналах и 12 тезисов докладов на российских и международных симпозиумах и конференциях.

Работа выполнена в Институте химии Коми НЦ УрО РАН в рамках темы НИР «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); проекта «Создание полусинтетических и использование природных физиологически активных биомолекул для разработки препаратов с противоопухолевой, антиоксидантной и адаптогенной активностью»; в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по

приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 г.» (гос. контракт № 02.512.11.2025); проекта при поддержке Президента Российской Федерации (программа поддержки ведущих научных школ, грант НШ-4028.2008.3); программе Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»; проекта РФФИ-Урал № 04-03-96010 «Синтез и окисление терпеновых сульфидов».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 160 страницах, включая 20 рисунков, 12 таблиц и состоит из введения, 3-х глав, выводов и списка цитированной литературы из 152 наименований.

Список некоторых сокращений. *p*-TsOH – *para*-толуолсульфоновая кислота; *m*-CPBA – *meta*-хлорпероксибензойная кислота, *de* (*ee*) – диастереомерный (энантиомерный) избыток; VO(асас)₂ – ацетилацетонат ванадила; CHP – кумилгидропероксид; DET – диэтилтарtrat; Ti(*i*-OPr)₄ – *изо*-пропилат титана.

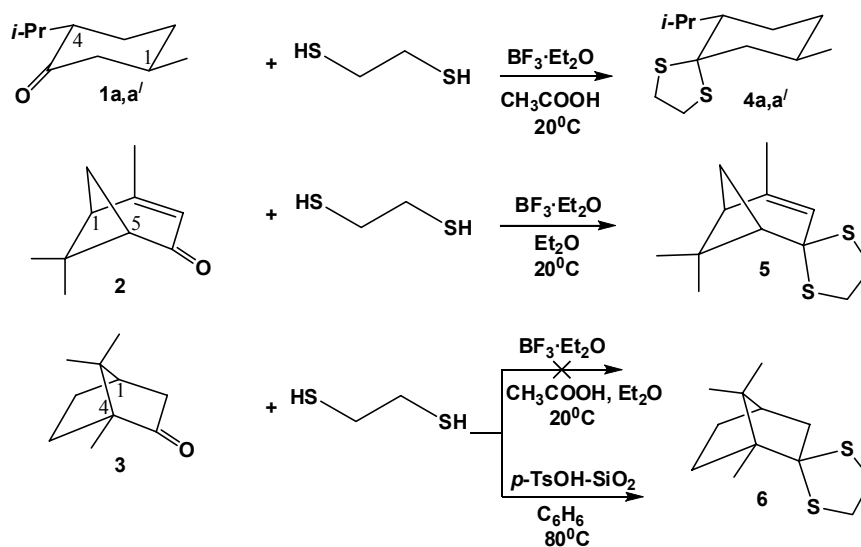
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 2. Синтез и окисление терпеновых тиолов

2.1. Синтез терпеновых дитиолов на основе ментона, вербенона и камфоры

Одним из наиболее удобных методов синтеза дитиолов является реакция взаимодействия кетона и этандитиола в присутствии BF₃·Et₂O. Подобные реакции получения тиолов применяются в препаративной органической химии для временной защиты карбонильной группы. В качестве исходных терпенов использованы (1*R*,4*S*)- и рацемический (1*R*,4*S* и 1*S*,4*R*)-ментон **1a** и **1a'** соответственно, (1*S*,5*S*)-вербенон **2** и (1*R*,4*R*)-камфора **3**.

При взаимодействии эквимольных количеств 1,2-этандитиола с **1a'** или **1a** (в уксусной кислоте) и **2** (в диэтиловом эфире) в присутствии BF₃·Et₂O получены дитиоланы ментона **4a'** и **4a** с выходами 95% и 98% соответственно, и дитиолан вербенона **5** с выходом 80% (схема 2.1).



a - оптически активное соединение;
a' - рацемическое соединение

Схема 2.1.

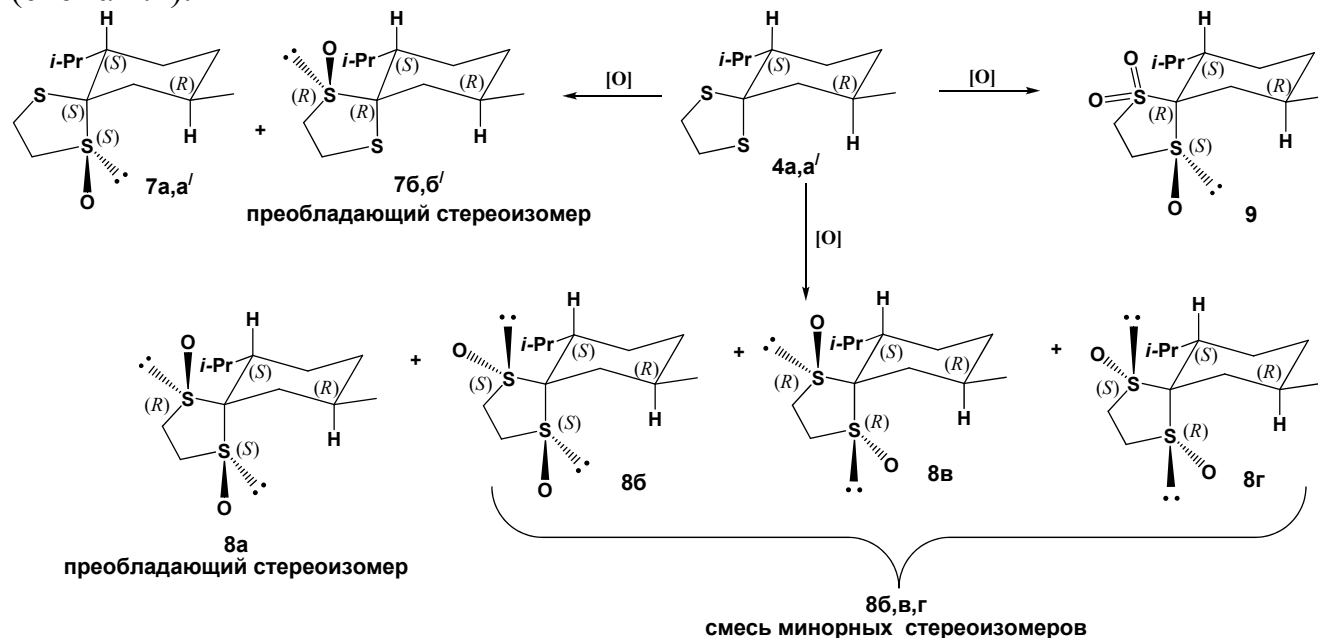
В присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ дитиолан камфоры **6** не образуется. В литературе описано получение дитиолана **6** при использовании катализатора $p\text{-TsOH-SiO}_2$ в дихлорметане при $+20\text{-}25^\circ\text{C}$ с выходом 86%. Нам удалось повысить выход **6** до 90-92% при проведении реакции в бензоле при 80°C , используя $p\text{-TsOH-SiO}_2$.

Строение соединений **4-6** подтверждено данными спектроскопии ЯМР, ИК спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа.

2.2. Окисление оптически активного дитиолана ментона

Одним из методов синтеза хиральных сулфинил- и сульфонилпроизводных является окисление оптически активного сульфида, содержащего прохиральные атомы серы. По сравнению с соответствующими линейными сульфидами в дитиоланах число возможных образующихся при окислении стереоизомеров удваивается. Включение атомов серы в циклическую дитиолановую структуру уменьшает конформационную гибкость молекулы, что может привести к повышению энантиоселективности. При проведении реакций окисления необходимо принимать во внимание следующие стереохимические особенности: структуру субстрата, пути подхода и структуру окислителя, условия и механизм реакции окисления. При учете этих особенностей можно обеспечить получение сулфинильных производных с высокой стереоселективностью.

Для синтеза сулфинил- и сульфонилпроизводных дитиолана ментона использованы окислители: H_2O_2 , $t\text{-BuOOH}$, $m\text{-CIPBA}$ и катализатор $\text{VO}(\text{acac})_2$ (схема 2.2).



а, б, в, г – продукты, полученные из оптически активного дитиолана ментона;

а', б' – продукты, полученные из рацемического дитиолана ментона

Схема 2.2.

Реакции окисления **4a** выше перечисленными окислителями при мольных соотношениях 1:1 и 1:2 (табл. 2.1) протекают хемоселективно с

образованием преимущественно одного продукта – моносульфиоксида **7**. Методом спектроскопии ЯМР установлено, что во всех случаях продукт **7** образуется в виде двух стереоизомеров **7a** и **7b** из четырех возможных. Вероятно, это связано с пространственными особенностями субстрата **4a**, в котором объемная *изо*-пропильная группа экранирует один из атомов серы, находящийся в аксиальном положении относительно циклогексанового кольца. Методом РСА установлено, что **7a** и **7b** являются диастереомерами и имеют (1*S*,5*S*,6*S*,9*R*)- и (1*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-конфигурации соответственно (рис. 2.1, 2.2). Соотношение диастереомеров **7a** и **7b** определено по интегральной интенсивности сигналов протонов метильных групп в области 0,6-1,0 м.д. и метиленовых групп S-CH₂ в области 2,8-4.0 м.д. в спектрах ЯМР ¹H.

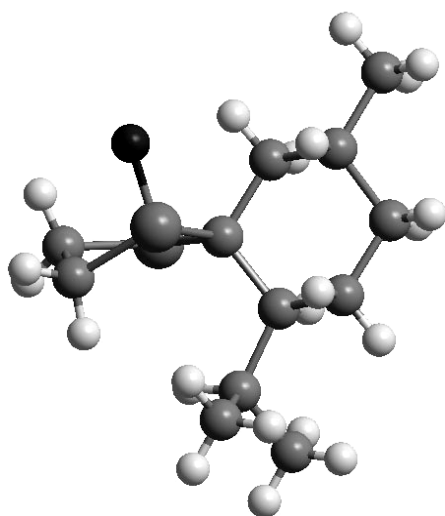


Рис. 2.1. Общий вид молекулы (1*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-6-изопропил-9-метил-1,4-дитиаспиро[4,5]декан-1-монооксида (**7a**) по данным РСА

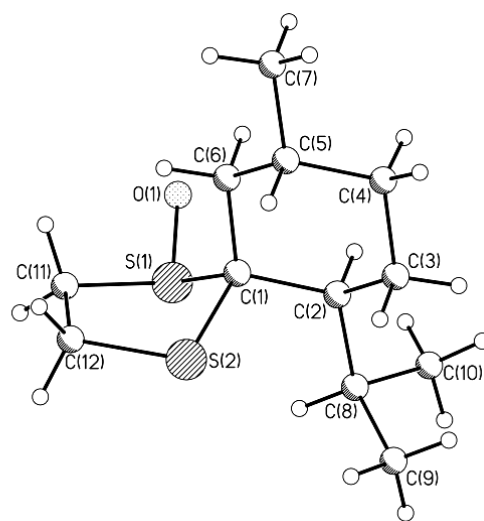


Рис. 2.2. Общий вид молекулы (1*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-изопропил-9-метил-1,4-дитиаспиро[4,5]декан-1-монооксида (**7b**) по данным РСА

Дисульфоксид **8**, как основной продукт, образуется при окислении **4a** *m*-CIPBA при мольном соотношении субстрат–окислитель 1:2, а также в аналогичных условиях *t*-BuOOH с использованием VO(асас)₂ (табл. 2.1, строки 7,10). Методом спектроскопии ЯМР установлено, что данные реакции протекают хемо- и стереоселективно с образованием преобладающего стереоизомера **8a** и двух минорных (**8b** или **8в** или **8г**). Преобладающий стереоизомер **8a** выделен колоночной хроматографией, и структура его установлена методом РСА (рис. 2.3).

Реакции окисления **4a** действием *m*-CIPBA при мольном соотношении субстрат–окислитель 1:4 и избытке H₂O₂ протекают как хемо-, так и стереоселективно с образованием сулфинил-сульфонилпроизводного **9**, структура которого установлена методом РСА (рис. 2.4). Методом спектроскопии ЯМР определено, что в реакциях образуется один стереоизомер **9** из четырех возможных. Как и следовало ожидать, окислению до сульфоновой группы подвергается атом S(1), занимающий экваториальную позицию по отношению к циклогексановому кольцу. Атом S(2) не окисляется, вероятно, вследствие пространственных затруднений, создаваемых объемной *изо*-пропильной

группой. По этой причине сульфон дитиолана ментона в данных условиях не образуется.

Таблица 2.1.

Окисление (6*S*,9*R*)-дитиолана ментона

№	Мольное соотношение соединения 4a : окислитель	Растворитель, время, ч, температура, °С	Продукт реакции	Соотношение стереоизомеров по данным спектроскопии ЯМР ¹ H (<i>de</i> , %)	Препаративный выход продукта, %	Конверсия, %
1	1:1 H ₂ O ₂	CH ₃ COOH 16 +20-25	7	18:82* (<i>de</i> 64)	58-60 ^a	90
2	1:2 H ₂ O ₂	CH ₃ COOH 16 +20-25	7	17:83* (<i>de</i> 66)	60 ^a	95
			8	84:16**	15-20	
3	1:2:0.01 H ₂ O ₂ VO(acac) ₂	CH ₃ COOH 16 +20-25	7	4:96* (<i>de</i> 92)	46-50 ^a	83-85
4	1:5 H ₂ O ₂	CH ₃ COOH 16 +20-25	9	–	65-70	99
5	1:1 <i>t</i> -BuOOH	CHCl ₃ 24 +20-25	7	35:65* (<i>de</i> 30)	55-60 ^a	90
6	1:2 <i>t</i> -BuOOH	CHCl ₃ 24 +20-25	7	34:66* (<i>de</i> 32)	45-50 ^a	95
			8	–	2-3	
7	1:2:0.01 <i>t</i> -BuOOH VO(acac) ₂	CHCl ₃ 24 +20-25	7	–	5-6	95-96
			8	88:12**	80-81 ^b	
8	1:4 <i>t</i> -BuOOH	CHCl ₃ 24 +20-25	7	24:76* (<i>de</i> 52)	55 ^a	96
			8	89:11**	30-32 ^b	
9	1:1 <i>m</i> -CIPBA	CH ₂ Cl ₂ 24 -10	7	41:59* (<i>de</i> 18)	75-78 ^a	94
10	1:2 <i>m</i> -CIPBA	CH ₂ Cl ₂ 24 -10	7	–	4-5	98
			8	85:15**	90 ^b	
11	1:4 <i>m</i> -CIPBA	CH ₂ Cl ₂ 24 -10	9	–	70-80	99

* – соотношение диастереоизомеров **7a:7b**;

** – соотношение преобладающего стереоизомера **8a** к сумме двух минорных стереоизомеров;

a – общий выход стереоизомеров после колоночной хроматографии;

b – выход преобладающего стереоизомера после колоночной хроматографии и кристаллизации

Таким образом, нами показано, что реакции окисления дитиолана ментона **4a** протекают хемоселективно, и в зависимости от мольного соотноше-

ния субстрат–окислитель можно получить определенный продукт. Показано, что аксиальный атом серы в субстрате **4a** находится в пространственно затрудненном положении из-за рядом расположенной *изо*-пропильной группы, что способствует образованию стерически менее затрудненного стереоизомера. Установлено, что при добавлении катализатора $\text{VO}(\text{acac})_2$ хемо- и стереоселективность окисления возрастает. Из приведенных в таблице 2.1 данных следует, что стереоселективность реакции окисления зависит от структуры окислителя.

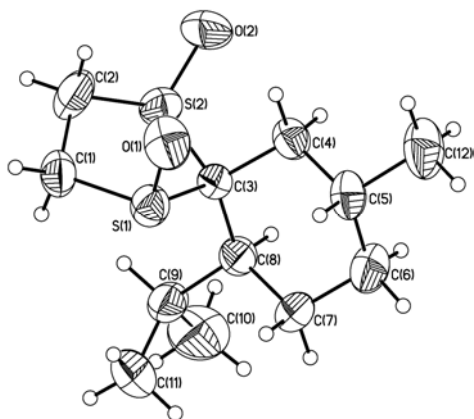


Рис. 2.3. Общий вид молекулы (1*R*,4*S*,6*S*,9*R*)-6-изопропил-9-метил-1,4-дитиаспиро[4,5]декан-1,4-диоксида (**8a**) по данным PCA

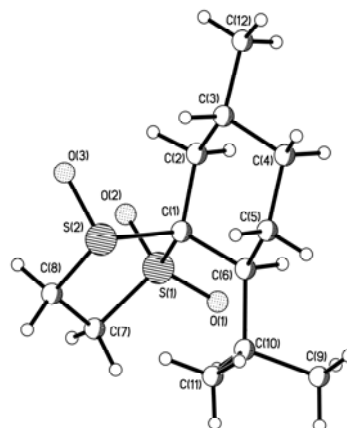


Рис. 2.4. Общий вид молекулы (4*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-изопропил-9-метил-1,4-дитиаспиро[4,5]декан-1,1,4-триоксида (**9**) по данным PCA.

Показано, что при использовании менее объемного окислителя H_2O_2 значения *de* выше по сравнению с применением более объемных окислителей (*t*-BuOOH, *m*-CIPBA). Вероятно, причиной этого являются не только стерические факторы, но и электронные, которые могут влиять на скорость реакции. Для оценки степени влияния электронных факторов над стерическими требуются дополнительные исследования.

2.3. Окисление оптически активного дитиолана вербенона

Сульфинил- и сульфонилпроизводные дитиолана вербенона синтезированы при окислении соединения **5** H_2O_2 , *t*-BuOOH, CNP и *m*-CIPBA как в каталитических, так и в некаталитических условиях (схема 2.3).

Показано, что бициклический дитиолан вербенона **5** по сравнению с моноциклическим дитиоланом ментона **4** является менее пространственно затрудненным субстратом, при окислении которого образуются четыре возможных стереоизомера моносульфоксида **10** (табл. 2.2, строки 1,2,6,7,9,11). Присутствие катализатора $\text{VO}(\text{acac})_2$ не влияет на увеличение выхода, а приводит к снижению хемоселективности реакции. Об этом свидетельствует образование дисульфоксида **11** в количестве 5% (табл. 2.2, строка 6). Выделить индивидуально каждый из стереоизомеров не удалось. Соотношение четырех стереоизомеров моносульфоксида **10** определяли по интегральной интенсивности неперекрывающихся сигналов соответствующих протонов в спектрах ЯМР ^1H смеси стереоизомеров. Количество четырех стереоизомеров соответствует количеству сигналов метиновых протонов при двойной связи атома C(10) в области 5.0-5.5 м.д. (рис. 2.5). Данные сигналы не

накладываются друг на друга и хорошо интегрируются. Таким образом, нами было подсчитано соотношение стереоизомеров как 100:51:33:30 (или 45:25:15:15). Такие же результаты нами получены при интегрировании сигнала одной из C(13)H₃-группы в области 0,95-1,15 м.д. (рис. 2.6). Структура изомера **10a** установлена методом PCA (кристалл выбран из смеси, состоящей из четырех стереоизомеров) (рис.2.7).

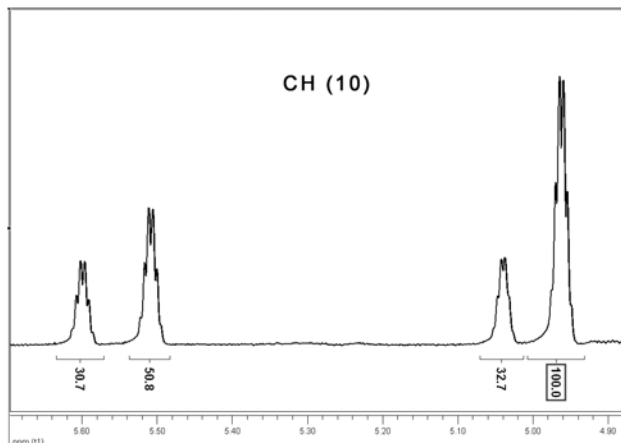


Рис. 2.5. Фрагмент спектра ЯМР ¹H – сигналы метиновых протонов при C(10) смеси четырех стереоизомеров моносульфида **10**

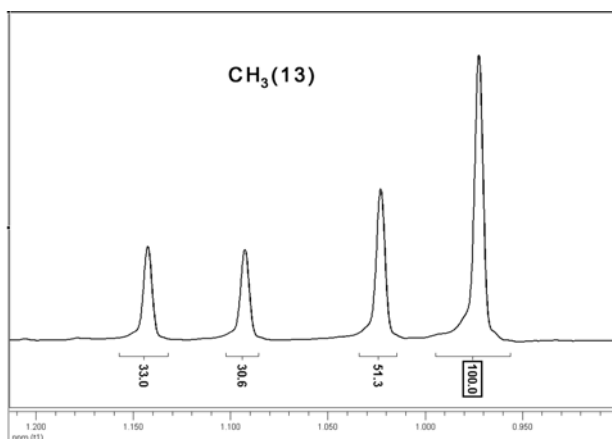


Рис. 2.6. Фрагмент спектра ЯМР ¹H – сигналы метильных протонов при C(13) смеси четырех стереоизомеров моносульфида **10**

Реакции окисления **5** *m*-CIPBA, *t*-BuOOH, CNP при мольном соотношении субстрат–окислитель 1:2 как в каталитических (табл. 2.2, строки 8,10), так и в некаталитических условиях (табл. 2.2, строки 3,4) протекают нехемоселективно с образованием дисульфида **11** и сульфинил-сульфонил-производного **12**. Из смеси колоночной хроматографией выделены две фракции **11** и **12**.

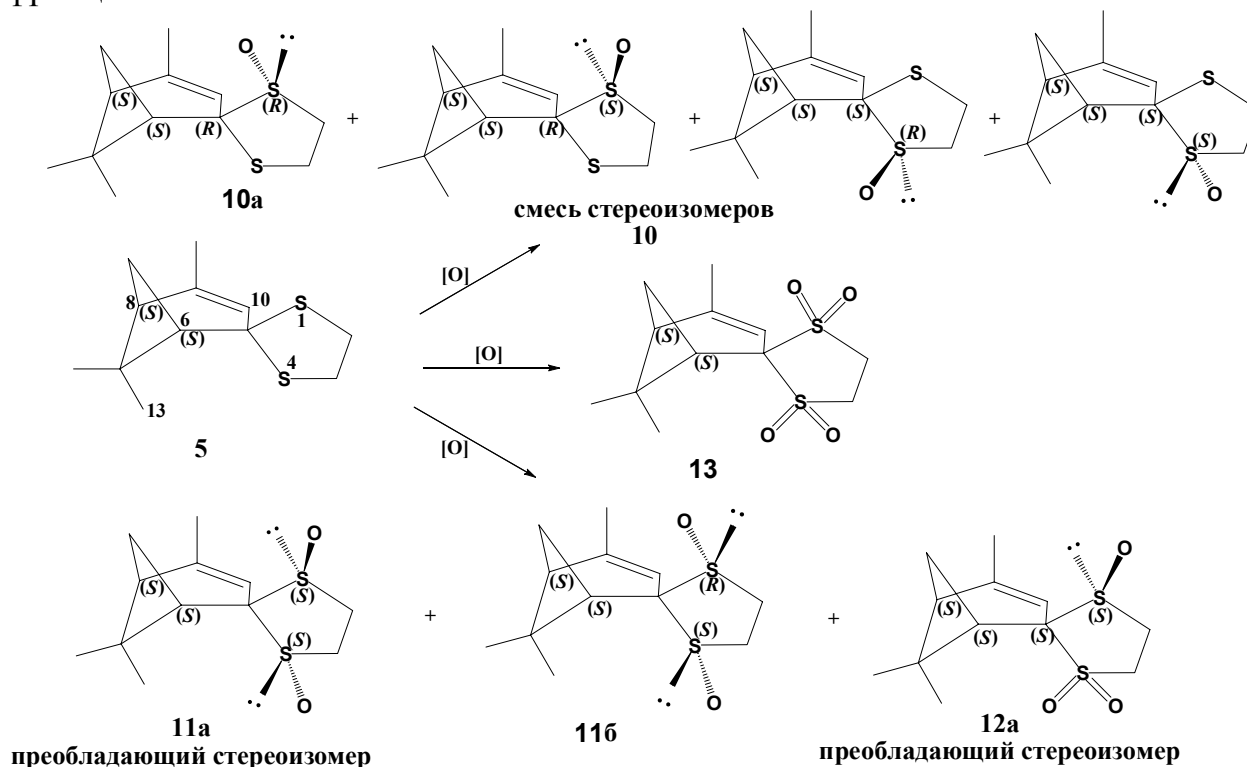


Схема 2.3.

Методом спектроскопии ЯМР установлено, что фракция дисульфоксида **11** содержит два диастереомера **11a** и **11b** из четырех возможных. Строение **11a** подтверждено методом РСА (рис. 2.8). Соотношение диастереомеров дисульфоксида **11** определено также по интегральной интенсивности неперекрывающихся сигналов соответствующих протонов в спектрах ЯМР ^1H смеси стереоизомеров (сигналы метиновых протонов при атоме С(10) в области 5.0-5.5 м.д., при атоме С(6) в области 2.4-2.6 м.д. и сигналы протонов двух метильных групп в области 1.1-1.5 м.д.).

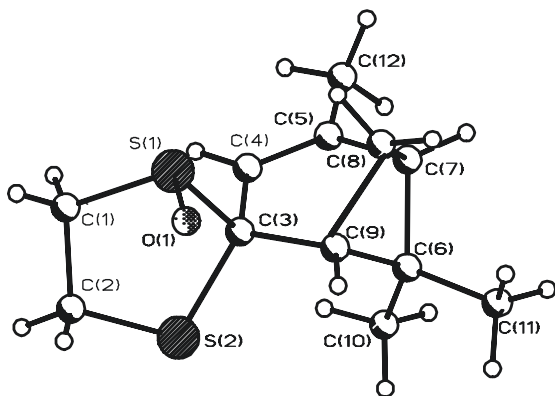


Рис. 2.7. Общий вид молекулы 7,7,9-триметилбицикло[3.1.1]гепт-9-ен-1,4-дителиаспиро[4.5]декан-1-монооксида (**10a**) по данным РСА

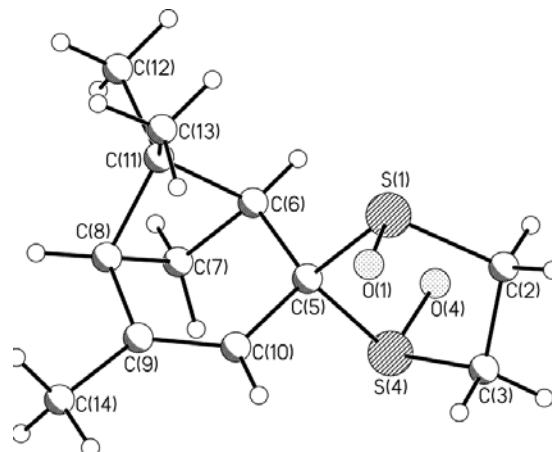


Рис. 2.8. Общий вид молекулы (1*S*,4*S*,6*S*,8*S*)-7,7,9-триметилбицикло-[3.1.1]гепт-9-ен-1,4-дителиаспиро-[4.5]-декан-1,4-диооксида (**11a**) по данным РСА

Конфигурация второго диастереомера **11b** была предложена на основе сравнения ЯМР спектров **11a** и **11b**. В спектрах ЯМР ^1H обоих диастереомеров **11a** и **11b** отмечаются сильные отличия в сигналах протонов при атомах С(10) и С(6). Наблюдается сдвиг метинового протона при двойной связи атома С(10) соединения **11b** в сильное поле на 0.3 м.д., а метинового протона при атоме С(6) – на 0.25 м.д. в слабое поле. На фоне того, что сдвиги остальных сигналов **11b** значительно меньше по сравнению с сигналами стереоизомера **11a**, мы предположили, что изменялась конфигурация одного из атомов S(4).

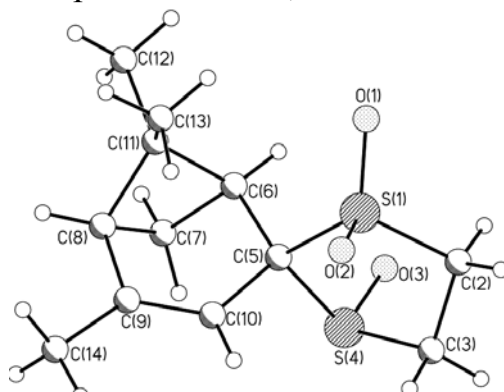


Рис. 2.9. Общий вид молекулы (1*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-7,7,9-триметилбицикло[3.1.1]гепт-9-ен-1,4-дителиаспиро[4.5]декан-1,1,4-триоксида (**12a**) по данным РСА

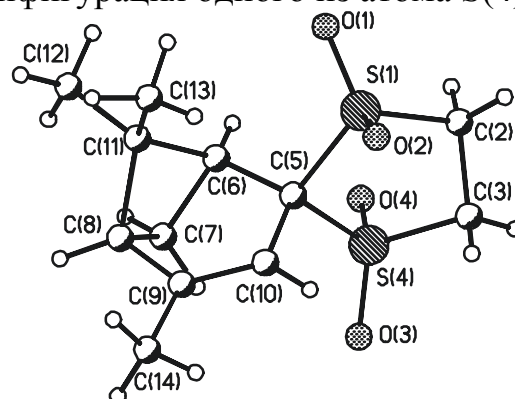


Рис. 2.10. Общий вид молекулы (6*S*,8*S*)-7,7,9-триметилбицикло[3.1.1]гепт-9-ен-1,4-дителиаспиро[4.5]декан-1,1,4,4-тетраоксида (**13**) по данным РСА

Методом спектроскопии ЯМР установлено, что фракция сульфинил-сульфонилпроизводного **12** содержит три стереоизомера. Структура преобладающего из них **12a** определена методом РСА (рис. 2.9).

При окислении **5** *m*-CIPBA (субстрат–окислитель, 1:4) при -10°C получен сульфенон **13**, структура которого установлена методом РСА (рис. 2.10, табл. 2.2, строка 5).

Таблица 2.2.

Окисление (6*S*,8*S*)-дитиолана вербенона

№	Мольное соотношение соединение 5 : окислитель	Растворитель, время, ч, температура, $^{\circ}\text{C}$	Продукт реакции	Соотношение стереоизомеров по данным спектроскопии ЯМР ^1H , %	Препаративный выход продукта, %	Конверсия, %
1	1:0.5 <i>m</i> -CIPBA	CH_2Cl_2 5 -10	10	45:25:15:15	40 ^a	50
2	1:1 <i>m</i> -CIPBA	CH_2Cl_2 5 -10	10		62-65 ^a	70
3	1:2 <i>m</i> -CIPBA	CH_2Cl_2 5 -10	11	65:35*	35-40 ^a	98
			12	63:23:14	26-27 ^b	
4	1:2 <i>m</i> -CIPBA	CH_2Cl_2 5 +20-25	11	60:40*	23-25 ^a	96
			12	31:27:22:20	57 ^a	
5	1:4 <i>m</i> -CIPBA	CH_2Cl_2 5 -10	12	–	6	98-99
			13	–	74-80 ^b	
6	1:1:0.01 <i>t</i> -BuOOH VO(acac) ₂	CH_2Cl_2 5 +20-25	10	45:25:15:15	40 ^a	67-70
			11	58:42*	5	
7	1:2 <i>t</i> -BuOOH	CH_2Cl_2 5 +20-25	10	45:25:15:15	12-15 ^a	38-40
8	1:2:0.01 <i>t</i> -BuOOH VO(acac) ₂	CH_2Cl_2 5 +20-25	11	58:42*	22-25 ^a	88-90
			12	45:36:18	12 ^b	
9	1:2 CHP	CH_2Cl_2 5 +20-25	10	45:25:15:15	30 ^a	40
10	1:2:0.01 CHP VO(acac) ₂	CH_2Cl_2 5 +20-25	11	66:34*	45 ^a	51-55
			12	–	5	
11	1:2 H_2O_2	CH_3COOH 5 +20-25	10	45:25:15:15	15 ^a	45-50

* – соотношение диастереомеров **11a:11b**;

a – общий выход стереоизомеров после колоночной хроматографии;

b – выход преобладающего стереоизомера после колоночной хроматографии и кристаллизации

Нами показано, что стереохимический результат реакции зависит от температуры. При окислении соединения **5** *m*-CIPBA при $+20-25^{\circ}\text{C}$ выход **12**

возрастает до 57%, но стереоселективность реакции снижается – образуются четыре возможных стереоизомера **12**, тогда как при -10°C образуются только три стереоизомера (табл. 2.2, строки 3,4).

Выявлены стереохимические особенности реакций окисления соединения **5**. Данный субстрат является сложной и интересной моделью для изучения реакций окисления. В отличие от дитиолана ментона дитиолан вербенона легко окисляется до сульфона **13**. Это позволяет предполагать, что в соединении **5** оба атома серы расположены таким образом, что подход окислителя к ним не затруднен.

В молекуле соединения **5** присутствует двойная связь, которая при действии надкислот (*m*-CIPBA) может подвергаться эпоксицированию. Однако, образование эпоксида дитиолана вербенона нами не обнаружено. Установлено, что единственным процессом является реакция окисления атомов серы дитиоланового цикла, а жесткий терпеновый фрагмент остается неизменным.

2.4. Окисление оптически активного дитиолана камфоры

Окисление дитиолана камфоры **6** проведено действием как *m*-CIPBA, так и *t*-BuOOH (схема 2.4). Показано, что при мольных соотношениях 1:1 и 1:2 данными окислителями реакции протекают хемоселективно с образованием моносulfоксида **14**, но нестереоселективно, так как образуются четыре возможных стереоизомера, как и в случае окисления **5** (табл. 2.3). Преобладающий стереоизомер выделен колоночной хроматографией в виде бесцветного масла. С точки зрения стерических факторов, вероятно, им является **14a**, в котором $-\text{SO}$ группа находится в *транс*-псевдоаксиальной позиции и располагается в противоположной стороне относительно бициклического мостика с двумя *гем*-метильными группами.

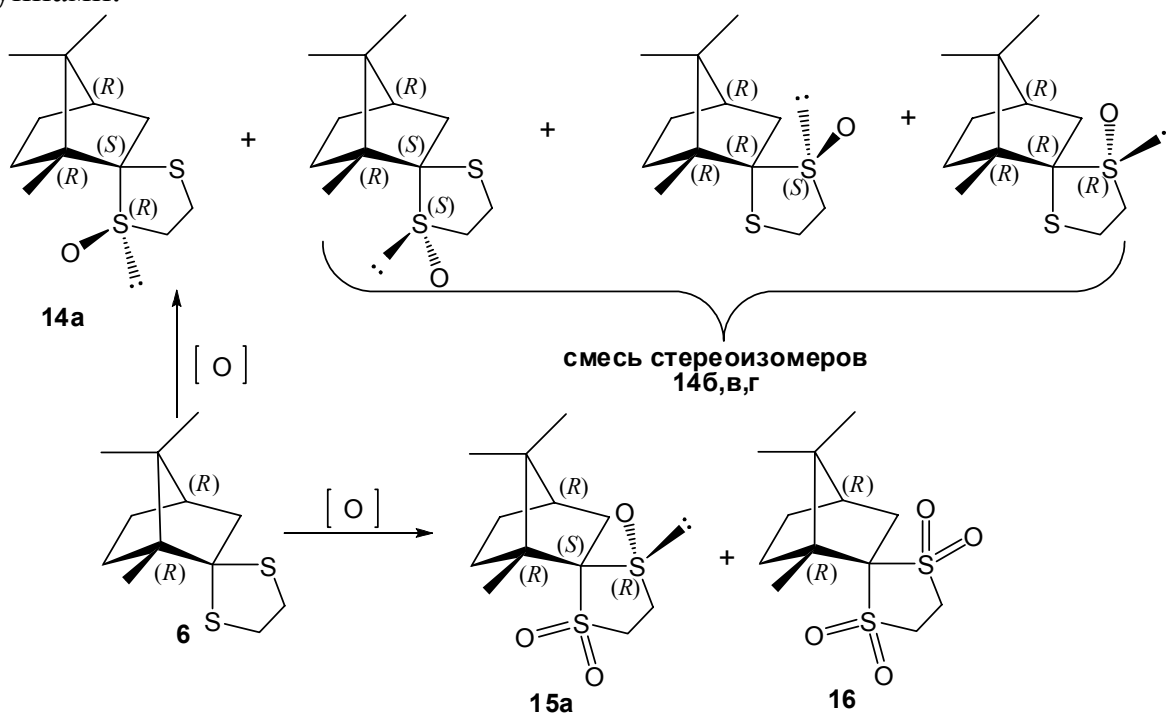


Схема 2.4.

При окислении соединения **6** *m*-ClPBA (молярное соотношение субстрат–окислитель, 1:4) в течение 8 ч образуется смесь продуктов **15** и **16**, которые выделены колоночной хроматографией (табл. 2.3, строка 4). При увеличении времени реакции до 24 ч единственным продуктом является сульфон **16** (табл. 2.3, строка 3).

Таблица 2.3.

Окисление (*6R,9R*)-дитиолана камфоры

№	Молярное соотношение соединения 6 : окислитель	Растворитель, время, ч, температура, °С	Продукт реакции	Соотношение стереоизомеров по данным спектроскопии ЯМР ¹ H, %	Препаративный выход продукта, %	Конверсия, %
1	1:1 <i>m</i> -ClPBA	CH ₂ Cl ₂ 24 -10	14	–	71 ^a (28-30 ^b - 14a)	78
2	1:2 <i>m</i> -ClPBA	CH ₂ Cl ₂ 24 -10	14	60:30:5:5	88 ^a	90
3	1:4 <i>m</i> -ClPBA	CH ₂ Cl ₂ 24 -10	16	–	63-70	96-97
4	1:4 <i>m</i> -ClPBA	CH ₂ Cl ₂ 8 -10	15	81:13:6	38-40 ^a (25-30 ^b - 15a)	85-86
			16	–	29-30	
5	1:1 <i>t</i> -BuOOH	CH ₂ Cl ₂ 24 +20-25	14	–	40-43 ^a	70
6	1:2 <i>t</i> -BuOOH	CH ₂ Cl ₂ 24 +20-25	14	фракция 1 [82:10:8]* фракция 2 [39:61]**	40-50 ^a	86
7	1:5 <i>t</i> -BuOOH	CH ₂ Cl ₂ 24 +20-25	14	83:15:2	79-80 ^a (40 ^b - 15a)	97

* – фракция, обогащенная стереоизомером **14a**;

** – фракция, обогащенная стереоизомером **14b** или **14в** или **14г**;

a – общий препаративный выход смеси стереоизомеров;

b – выход преобладающего стереоизомера после колоночной хроматографии и кристаллизации

Методом спектроскопии ЯМР установлено, что продукт **15** представляет собой смесь трех стереоизомеров. Преобладающий стереоизомер **15a** и продукт **16** выделены перекристаллизацией, и структура их установлена методом РСА (рис. 2.11, 2.12). Согласно данным РСА, дитиолановый цикл имеет конформацию конверта (атомы S(1)-C(3)-S(2)-C(2) практически лежат в одной плоскости), атом кислорода сульфинильной группы занимает псевдоаксиальную позицию.

Количественный анализ смесей стереоизомеров моносульфида **14** и сульфинил-сульфонилпроизводного **15** представлял определенные трудности, поскольку большинство сигналов соответствующих протонов в спектрах ЯМР ¹H перекрываются. Для отнесения сигналов преобладающего стереоизомера в смесях использованы спектры индивидуально выделенных

изомеров **14a** и **15a**. В связи с этим мы могли оценить только примерное соотношение изомеров по протонам сигналов метильных групп в области 0.6-1.2 м.д. и по сигналам метиленовых протонов групп $S-CH_2$ в области 2.8-4.0 м.д.

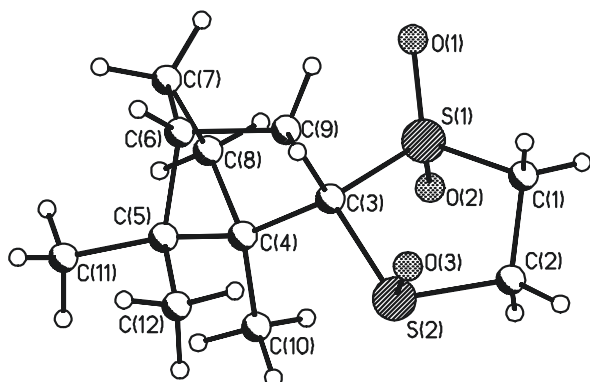


Рис. 2.11. Общий вид молекулы (4*R*,5*S*,6*R*,9*R*)-6,11,11-триметилбицикло-[2.2.1]гептан-1,4-дитиаспиро[4.5]-декан-1,1,4-триоксид (**15a**) по данным PCA

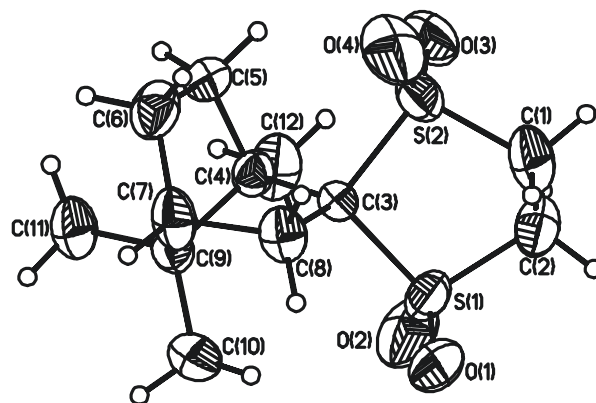
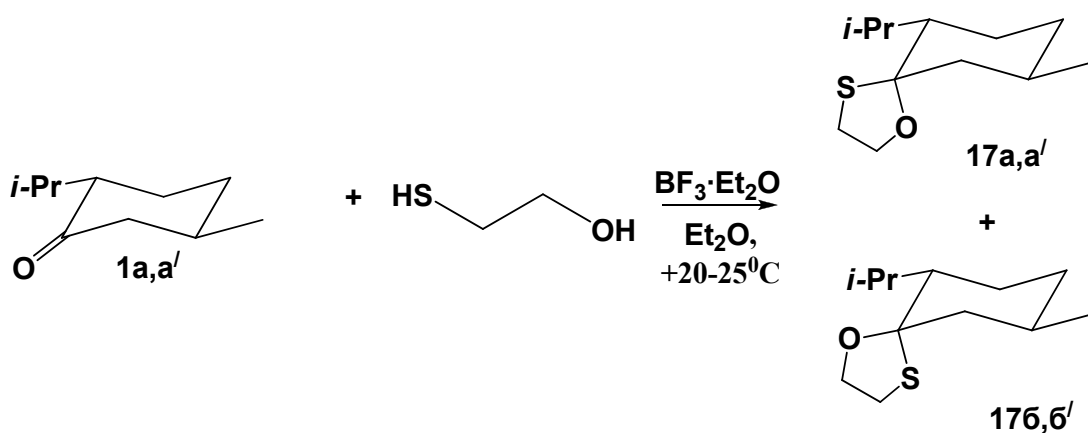


Рис. 2.12. Общий вид молекулы (6*R*,9*R*)-6,11,11-триметилбицикло-[2.2.1]гептан-1,4-дитиаспиро[4.5]-декан-1,1,4,4-тетраоксид (**16**) по данным PCA

2.5. Синтез оксотиолана ментона

Оксотиолан ментона **17** получен действием на соединение **1** 2-меркаптоэтанола в условиях аналогичных синтезу соединения **4** (схема 2.5). По данным хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР соединение **17** является смесью двух стереоизомеров **17a** и **17б** в соотношении 1.5:1. В литературе оксотиолан ментона описан в виде смеси двух стереоизомеров, но абсолютная конфигурация их не установлена, и в индивидуальном виде стереоизомеры получены не были. Нами колоночной хроматографией выделены оба стереоизомеров **17a** с $[\alpha]_D -72.4^\circ$ (с 1.1; EtOH) и **17б** с $[\alpha]_D +5.2^\circ$ (с 1.1; EtOH). Конфигурация молекул **17a** и **17б** на основе спектрального анализа однозначно не выяснена. Абсолютная конфигурация хиральных центров в молекулах **17a** и **17б** была установлена окислением каждого стереоизомера.

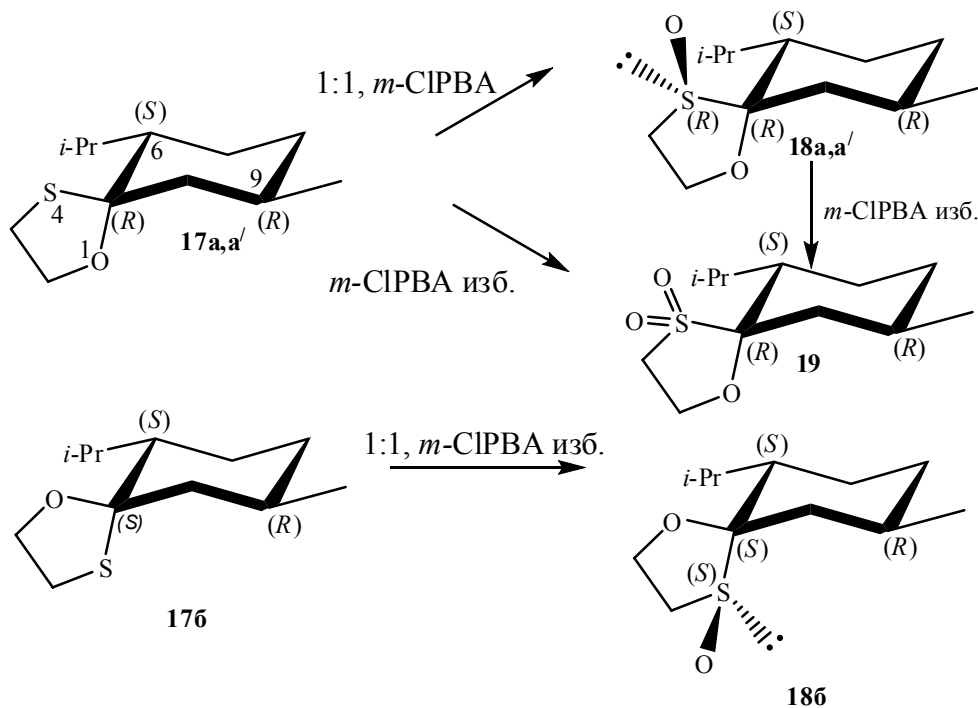


а, б - оптически активное соединение;
а', б' - рацемическое соединение

Схема 2.5.

2.6. Окисление оптически активных стереоизомеров (5*R*,6*S*,9*R*)- и (5*S*,6*S*,9*R*)-оксотиолана ментона

Нами осуществлено окисление стереоизомеров оксотиолана ментона **17a** и **17б** при пониженной температуре от -10 до -22°C (табл. 2.4, строки 4-9) в связи с неустойчивостью лабильного оксотиоланового цикла (по сравнению с дитиолановым) при комнатной температуре (табл. 2.4, строки 1-3).



а, б – продукты, полученные из оптически активного субстрата;
а' – продукты, полученные из рацемата

Схема 2.6.

Как выяснилось, на окисление **17a** и **17б** влияют стерические факторы (схема 2.6). При окислении стереоизомеров **17a** и **17б** *m*-CIPBA (субстрат-окислитель, 1:1) образуются моносulfoxиды **18a** и **18б**, один из которых (**18б**) жидкость (табл. 2.4, строка 5), а другой (**18a**) – кристаллическое вещество (табл. 2.4, строки 4,6,7).

Методом РСА установлена структура **18a**, и определена конфигурация всех хиральных центров как (4*R*,5*R*,6*S*,9*R*) (рис. 2.13).

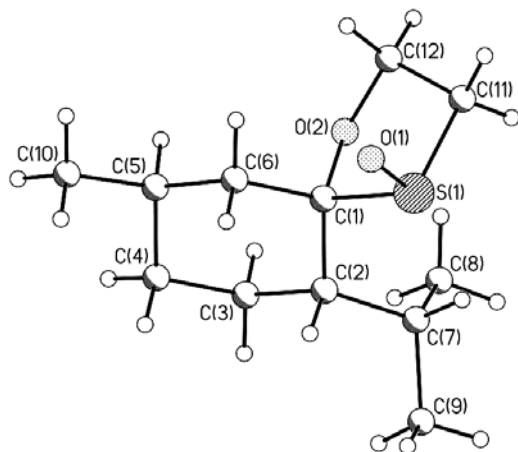


Рис. 2.13. Общий вид молекулы (4*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-изопропил-9-метил-1-оксо-4-тиаспиро[4.5]-декан-4-сульfoxида (**18a**) по данным РСА

Из данных РСА молекулы моносульфоксида **18a** следует, что использованный для окисления стереоизомер **17a** имеет (*5R,6S,9R*)-конфигурацию и, соответственно, выделенный стереоизомер **17b** должен иметь (*5S,6S,9R*)-конфигурацию. При окислении **17a** и **17b** избытком *m*-CIPBA (субстрат–окислитель, 1:3) образование сульфоновой группы (соединение **19**) наблюдается только у одного стереоизомера **17a**, пространственно менее затрудненного (табл. 2.4, строка 8). В нем *изо*-пропильная группа и атом серы спироцикла находятся по разные стороны от плоскости циклогексанового кольца. Таким образом, можно сделать вывод, что атом серы в спироцикле **17b** располагается в одной плоскости с *изо*-пропильной группой и находится в экранированном аксиальном положении, в результате чего образование сульфоновой группы невозможно.

Таблица 2.4.

Окисление стереоизомеров (*5R,6S,9R*)- и (*5S,6S,9R*)-оксотиолана ментона (17a** и **17b**)**

№	Субстрат	Мольное соотношение субстрат: окислитель	Растворитель, время, ч, температура, °С	Продукт реакции	Препаративный выход продукта, %	Конверсия, %
1	17a (17b)	1:0.5 H ₂ O ₂	CH ₃ COOH 0.2 +20-25	Разрушение оксотиоланового цикла до исходного ментона		
2		1:1 <i>t</i> -BuOOH	CHCl ₃ 2 +20-25			
3	17a	1:1:0.01 <i>t</i> -BuOOH VO(acac) ₂	CHCl ₃ 2 -10	18a	Продукт не выделен вследствие малой конверсии и низкого выхода	
4		1:1 <i>m</i> -CIPBA	CH ₂ Cl ₂ 1 -10	18a	50-60	95-98
5	17b	1:1 <i>m</i> -CIPBA		18b	80-85	90-95
6	17a	1:1 <i>m</i> -CIPBA	CH ₂ Cl ₂ 4 -10	18a	20-30	90
7		1:1 <i>m</i> -CIPBA	CH ₂ Cl ₂ 1 -22	18a	89-90	95
8		1:3 <i>m</i> -CIPBA	CH ₂ Cl ₂ 1 -10	18a	33	98
		19		34		
9	17b	1:3 <i>m</i> -CIPBA	CH ₂ Cl ₂ 1 -10	18b	65-70	92

2.7. Асимметрическое окисление рацемического (*6S,9R* и *6R,9S*)-дителиолана ментона

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

Нами проведено асимметрическое окисление рацемического дитиолана ментона **4a'** системами Кагана-Модены (модифицированная система Шарплесса) и Больша при использовании *t*-BuOOH, СНР и H₂O₂. Результаты приведены в табл. 2.5 и 2.6.

При проведении реакции по Кагану-Модене получен моносульфоксид **7'** в виде двух стереоизомеров **7a'** и **7б'** (схема 2.1). Показано, что замена *t*-BuOOH на СНР в этих условиях приводит к повышению *de*, что связано с пространственным строением окислителя (СНР более объемный окислитель по сравнению с *t*-BuOOH). Вероятно, это влияет на снижение скорости реакции и тем самым приводит к увеличению *de* (табл. 2.5, строка 2).

Таблица 2.5.

Окисление (6*S*,9*R* и 6*R*,9*S*)-дитиолана ментона системой Кагана-Модены

№	Мольное соотношение соединения 4a' : реагент	Растворитель, время, ч, температура, °С	Соотношение 7a' : 7б' по данным спектроскопии ЯМР ¹ H, <i>de</i> (%)	Конверсия, %	Препаративный выход продукта, %	[α] _D
1	4a' :(+)-DET: <i>t</i> -BuOOH: Ti(<i>i</i> -PrO) ₄ :H ₂ O 1:2:1:1:1	CH ₂ Cl ₂ 16 -22	28:72 <i>de</i> 44	75	12-15 ^а	+6.7 (с 1.8, EtOH)
					37-40 ^б	-23.8 (с 3.8, EtOH)
2	4a' :(+)-DET: СНР: Ti(<i>i</i> -PrO) ₄ :H ₂ O 1:2:1:1:1	CH ₂ Cl ₂ 16 -22	20:80 <i>de</i> 60	85	20 ^а	+7.9 (с 0.9, EtOH)
					55-60 ^б	-18.0 (с 2.4, EtOH)

а – препаративный выход **7a'**;

б – препаративный выход **7б'**

Колоночной хроматографией выделены индивидуальные **7a'** и **7б'**. Структура **7б'** установлена методом РСА (рис. 2.14). Структура второго диастереомера моносульфоксида **7a'** аналогична структуре стереоизомера **7a**, полученного из оптически активного соединения **4a**.

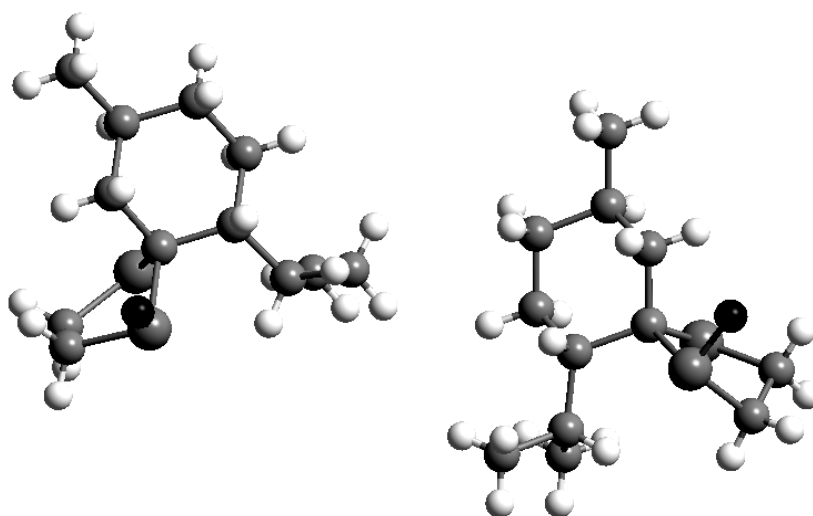


Рис. 2.14. Общий вид молекул 6-изопропил-9-метил-1,4-дитиаспиро[4,5]декан-1-монооксида (**7б'**) по данным РСА

В качестве альтернативы методу Кагана-Модены Больмом было разработано асимметрическое окисление сульфидов пероксидом водорода в присутствии получаемых *in situ* комплексов $\text{VO}(\text{асас})_2$ с хиральными основаниями Шиффа. Асимметрическое окисление (6*S*,9*R* и 6*R*,9*S*)-**4a'** проведено в присутствии комплексов $\text{VO}(\text{асас})_2$ с известными лигандами L^{I} и L^{II} и полученными впервые в нашем институте (из энантиомерно чистого 2-гидроксипинан-3-она¹) хиральными основаниями Шиффа L^{III} и L^{IV} (рис. 2.15).

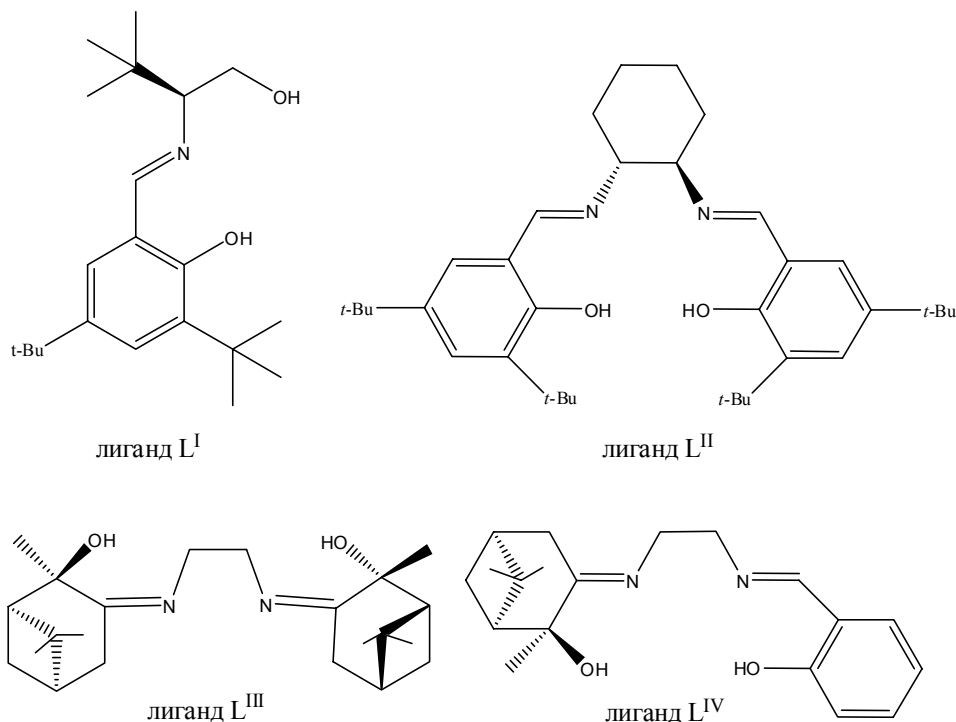


Рис. 2.15. Лиганды, использованные для асимметрического окисления тиолов системой Больма

В литературе описано образование комплекса саленового типа с ванадием(IV) (схема 2.7). Вероятно, лиганды $\text{L}^{\text{I}}-\text{L}^{\text{IV}}$ образуют комплексы с $\text{VO}(\text{асас})_2$ подобно лиганду L^{V} .

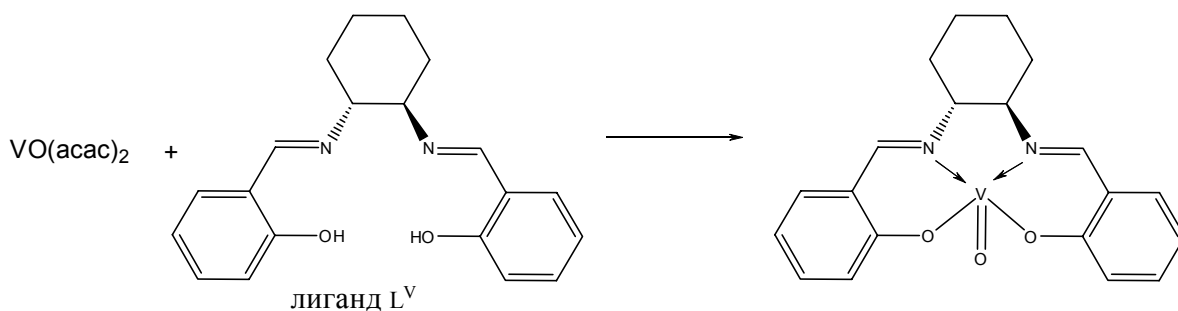


Схема 2.7.

Из приведенных в таблице 2.6 данных следует, что в присутствии комплексов с терпеновыми лигандами $\text{V}(\text{IV})-\text{L}^{\text{III}}(\text{L}^{\text{IV}})$ образуются стереоизомеры с низкими *de* и химическими выходами. Вероятно, в этих случаях образующийся комплекс является менее устойчивым к действию окислителя, поэтому в реакциях наблюдаются низкие значения химических

¹ И.А. Дворникова, Л.Л. Фролова, А.В. Чураков, А.В. Кучин // Изв. АН. Сер. хим., **2004**, №6, с. 1270-1274.

выходов и *de*. Использование каталитической системы на основе лиганда L^{II} позволяет получить более высокий химический выход **7'** и *de* 68%.

Наиболее эффективной для селективного окисления подобных циклических сульфидов оказался комплекс V(IV) с хиральным салицилальдимином L^I. Так, при окислении **4a'** каталитической системой с L^I образуется моносульфоксид **7'** с общим выходом 40% и *de* 76% (табл. 2.6, строка 3). Подобный результат можно объяснить тем, что образующийся комплекс V(IV) с саленовым лигандом L^I более устойчив к действию H₂O₂, в результате чего повышаются стереоселективность реакции и химический выход **7'**.

Таблица 2.6.

Окисление (6*S*,9*R* и 6*R*,9*S*)-дителиолана ментона системой Больма

№	Мольное соотношение соединения 4a' : реагент	Растворитель, время, ч, температура, °C	Соотношение 7a' : 7b' по данным спектроскопии ЯМР ¹ H, <i>de</i> (%)	Конверсия, %	Препаративный выход продукта, %	[α] _D
1	4a' :VO(acac) ₂ :L ^{III} : H ₂ O ₂ 50:1:1.5:50	CH ₂ Cl ₂ 24 20-25	43:57 <i>de</i> 14	30	5-6 ^a	+2.9 (с 1.0, EtOH)
					8-10 ^b	-0.8 (с 0.4, EtOH)
2	4a' :VO(acac) ₂ :L ^{IV} : H ₂ O ₂ 50:1:1.5:50	CHCl ₃ 24 20-25	34:66 <i>de</i> 32	28	3-5 ^a	+3.1 (с 0.1, EtOH)
					5-10 ^b	-1.5 (с 0.2, EtOH)
3	4a' :VO(acac) ₂ :L ^I : H ₂ O ₂ 100:1:1.5:100	CH ₂ Cl ₂ 16 20-25	12:88 <i>de</i> 76	68-70	5 ^a	+7.7 (с 0.1, EtOH)
					30-35 ^b	-12.9 (с 2.0, EtOH)
4	4a' :VO(acac) ₂ :L ^{II} : H ₂ O ₂ 50:1:1.5:50	CHCl ₃ 16 20-25	16:84 <i>de</i> 68	76	2-5 ^a	+9.4 (с 0.2, EtOH)
					25 ^b	-0.8 (с 1.1, EtOH)

а – препаративный выход **7a'**;

б – препаративный выход **7b'**

2.8. Асимметрическое окисление (5*R*,6*S*,9*R* и 5*S*,6*R*,9*S*)-оксотиолана ментона

Системами Кагана-Модены и Больма осуществлено окисление одного из стереоизомеров рацемического (5*R*,6*S*,9*R* и 5*S*,6*R*,9*S*)-оксотиолана ментона **17a'** (схема 2.6). При проведении реакции по Кагану-Модене с *t*-BuOOH получен сульфоксид оксотиолана ментона в виде одного стереоизомера **18a'** (табл. 2.7). Замена *t*-BuOOH на СНР приводит к увеличению значения угла

оптического вращения **18a'** и химического выхода, что связано со структурными особенностями окислителя.

При асимметрическом окислении (*5R,6S,9R* и *5S,6R,9S*)-оксотиолана ментона **17a'** системой Больма использованы лиганды $L^{I,II,IV}$ (рис. 2.15). При окислении соединения **17a'** H_2O_2 с использованием несимметричного терпенового лиганда $V(IV)-L^{IV}$ образуется **18a'** с низкими значениями $[\alpha]_D$ и выхода (табл. 2.8, строка 1). Система с симметричным саленовым лигандом $V(IV)-L^{II}$ приводит к небольшому увеличению значения угла оптического вращения и к высокому химическому выходу продукта **18a'** (табл. 2.8, строка 3).

Таблица 2.7.

**Окисление (*5R,6S,9R* и *5S,6R,9S*)-оксотиолана ментона
системой Кагана-Модены**

№	Мольное соотношение соединение 17a' :реагент	Растворитель, время, ч, температура, °C	Конвер- сия, %	Препаратив- ный выход продукта, %	$[\alpha]_D$
1	17a' :(+)-DET: <i>t</i> -BuOOH: Ti(<i>i</i> -PrO) ₄ :H ₂ O 1:2:1:1:1	CH ₂ Cl ₂ 16 -22	30	28	-38.3 (с 0.7, C ₆ H ₆)
2	17a' :(+)-DET: CHP: Ti(<i>i</i> -PrO) ₄ :H ₂ O 1:2:1:1:1	CH ₂ Cl ₂ 16 -22	85	53-55	-78.7 (с 0.8, C ₆ H ₆)

Наилучший результат окисления (*5R,6S,9R* и *5S,6R,9S*)-**17a'** по Больму достигнут при использовании лиганда L^I с образованием моносульфоксида **18a'** с умеренным химическим выходом 48% и $[\alpha]_D$ -48.6 (табл. 2.8, строка 2), как и в случае окисления (*6S,9R* и *6R,9S*)-дитиолана ментона.

Таблица 2.8.

Окисление (*5R,6S,9R* и *5S,6R,9S*)-оксотиолана ментона системой Больма

№	Мольное соотношение соединение 17a' : реагент	Растворитель, время, ч температура, °C	Конвер- сия, %	Препаратив- ный выход продукта, %	$[\alpha]_D$
1	17a' :VO(асас) ₂ :L ^{IV} : H ₂ O ₂ 50:1:1.5:50	CHCl ₃ 24 0	15	5-10	-2.9 (с 0.1, C ₆ H ₆)
2	17a' :VO(асас) ₂ :L ^I : H ₂ O ₂ 100:1:1.5:100	CH ₂ Cl ₂ 16 0	55	48	-48.6 (с 0.9, C ₆ H ₆)
3	17a' :VO(асас) ₂ :L ^{II} : H ₂ O ₂ 50:1:1.5:50	CHCl ₃ 16 0	88-89	88	-4.3 (с 0.1, C ₆ H ₆)

Таким образом, нами впервые проведено асимметрическое окисление рацемических (*5R,6S,9R* и *5S,6R,9S*)-оксотиолана и (*6S,9R* и *6R,9S*)-дитиолана ментона реагентами Кагана-Модены и Больма с образованием новых хиральных сульфоксидов.

2.9. Биотестирования полученных соединений на противогрибковую активность

В лаборатории микологии Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии (КНИИЭМ) Роспотребнадзора проведены биологические испытания на противогрибковую активность соединений **2**, **7a**, **9**, **11a**, **12a**, **17a**.

Испытания проведены диско-диффузионным методом на агаризованной среде с использованием мицелиальных и дрожжеподобных грибов. В качестве положительного контроля применяли диски с фунгицидным препаратом «Полисепт» (высокая активность 4+). Эффективность антимикотического действия соединений **2**, **7a**, **9**, **11a**, **12a**, **17a** оценивалась по зоне лизиса (расстоянию от края диска с испытуемым веществом до зоны роста грибов) в соответствии с общепринятой методикой.

Таким образом, из исходных терпенов и терпеновых тиолов умеренную противогрибковую активность (2+) проявляют **2** и **17a** против непатогенных грибов *Candida albicans*. Биологические испытания на антимикотическую активность сульфинильных терпеновых производных **7a**, **9**, **11a**, **12a** показали слабую активность (1+) в отношении грибов *Candida albicans* и *Penicillium tardum*.

Выводы

1. Установлены стереохимические особенности протекания реакций окисления дитиолана ментона. Показано, что окисление атома серы, занимающего аксиальную позицию по отношению к циклогексановому кольцу, затруднено из-за пространственного влияния соседней изопропильной группы. Впервые получены и охарактеризованы сульфинил- и сульфонилпроизводные дитиолана ментона.
2. Впервые получены индивидуальные стереоизомеры сульфинил- и сульфонилпроизводных дитиолана вербенена. Показано, что подход окислителя к атомам серы дитиолана вербенена не затруднен в результате чего легко образуется сульфон. Показано, что при проведении реакции при комнатной температуре стереоселективность реакции понижается по сравнению с реакциями, протекающими при пониженных температурах (-10°C).
3. Впервые получены сульфинил- и сульфонилпроизводные дитиолана камфоры. Показано, что жесткая мостиковая структура терпенового фрагмента влияет на стереоселективность реакции окисления и способствует образованию стерически менее затрудненного стереоизомера.
4. Впервые выделены оба стереоизомера оксотиолана ментона, и путем проведения реакций окисления каждого стереоизомера оксотиолана ментона установлена конфигурация хиральных центров в молекулах, как (*5R,6S,9R*) и (*5S,6S,9R*). Показано, что при окислении стереоизомера оксотиолана ментона (*5S,6S,9R*)-конфигурации сульфон не образуется вследствие стереохимических особенностей субстрата. Получены и

охарактеризованы новые сульфинил- и сульфонилпроизводные обоих стереоизомеров оксотиолана ментона.

5. Показано, что катализатор $\text{VO}(\text{acac})_2$ может быть успешно использован для проведения хемо- и стереоселективных реакций окисления терпеновых дитиолоанов.
6. Впервые проведены реакции асимметрического окисления рацемического (6*S*,9*R* и 6*R*,9*S*)-дитиолоана ментона и одного из рацемических стереоизомеров (5*R*,6*S*,9*R* и 5*S*,6*R*,9*S*)-оксотиолоана ментона по Кагану-Модене и Больму. В результате получены новые хиральные сульфоксиды. Показано, что данные реакции окисления зависят как от структуры субстрата, так и от структуры окислителя. Установлено, что при окислении более объемным окислителем кумилгидропероксидом диастереоселективность повышается по сравнению с *трет*-бутилгидропероксидом.
7. На основе биологических испытаний показано, что (5*R*,6*S*,9*R*)-оксотиолоан ментона проявляет умеренную антимикотическую активность к непатогенным грибам *Candida albicans*.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи:

1. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, М.И. Кодесс, Е.Г. Маточкина, П.А. Слепухин, А.В. Кучин. Асимметрическое окисление дитиолоана ментона. *Ж. орг. химии.*, **2008**, №7, с. 1053-1058.
2. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, И.Н. Алексеев, М.И. Кодесс, Е.Г. Маточкина, П.А. Слепухин, А.В. Кучин. Окисление оксотиолоана ментона. *Химия природных соединений*, **2008**, № 6, с. 588-590.

Материалы работы докладывались на конференциях:

1. А.В. Тимшина, П.Н. Казаков, С.Н. Субботина, С.А. Рубцова, А.В. Кучин. Синтез и окисление терпеновых сульфидов. *Тезисы докладов IV Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ»*, Сыктывкар, **2006**, с. 87.
2. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, П.Н. Казаков, С.Н. Субботина, А.В. Кучин. Синтез и окисление терпеновых сульфидов. *Тезисы докладов II Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул»*, Минск, **2006**, с. 123.
3. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, А.В. Кучин. Синтез и окисление тиолоанов. *Тезисы докладов IX Научной школы – конференции по органической химии*, Москва, **2006**, с. 359.
4. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, А.В. Кучин. Синтез и окисление терпеновых оксо- и дитиолоанов на основе ментона, вербенонна, камфоры. *Тезисы докладов региональной научно-практической конференции «Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений»*, Казань, **2007**, с. 16-17.
5. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, А.В. Кучин. Синтез и окисление терпеновых дитиолоанов ментанового, борнанового и пинанового ряда. *Тезисы докладов II Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений»*, Алмата, **2007**, с. 187.
6. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, А.В. Кучин. Синтез и окисление тиолоанов на основе ментона, вербенонна, камфоры. *Тезисы докладов X Молодежной научной школы-конференции по орг. химии*, Уфа, **2007**, с. 283.

7. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, А.В. Кучин. Асимметрическое окисление дитиоланов структуры ментана и пинана. *Тезисы докладов I Всероссийской молодежной научной конференции «Молодежь и наука на севере»*, Сыктывкар, **2008**, с. 114.
8. А.В. Тимшина, Л.Л. Фролова, П.А. Слепухин, М.И. Кодесс, И.Н. Алексеев, С.А. Рубова, А.В. Кучин. Окисление дитиоланов ментона и вербенона. *Тезисы докладов V Всеросс. Науч. конференции «Химия и технология растительных веществ»*, Уфа, **2008**, с. 283.
9. Л.Л. Фролова, А.В. Тимшина, И.Н. Алексеев, С.А. Рубцова, А.В. Кучин. Синтез и биологическая активность некоторых О- и S-содержащих производных 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептана-2. *Тезисы докладов XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития и практического применения алициклических соединений»*, Волгоград, **2008**, с. 119.
10. A.V. Timshina, S.A. Rubtsova, L.L. Frolova, P.A. Slepukhin, M.I. Kodess, A.V. Kuchin. Asymmetric oxidation of terpene dithiolanes. *23 International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*, Москва, **2008**, P. 146-147.
11. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, А.В. Кучин. Синтез новых сульфоксидов и сульфонов терпеновых оксо- и дитиоланов. *Тезисы докладов III Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул»*, Минск, **2008**, с. 252-253.
12. А.В. Тимшина, С.А. Рубцова, Л.Л. Фролова, И.Н. Алексеев, М.И. Кодесс, П.А. Слепухин, А.В. Кучин. Асимметрическое окисление терпеновых тиоланов. *Тезисы докладов XI Молодежной научной школы-конференции по орг. химии*, Екатеринбург, **2008**, с. 534-536.

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

*Выражаю глубокую признательность директору Института химии Коми НЦ УрО РАН чл.-корр. РАН **Кучину Александру Васильевичу** за участие в руководстве над данной работой.*

*Автор благодарит весь коллектив лаборатории сероорганических соединений за постоянную поддержку, а также сотрудников Института химии Коми НЦ н.с. **Дворникову Ирину Александровну** за предоставленные лиганды, к.х.н. **Фролову Ларису Леонидовну** и м.н.с. **Алексеева Игоря Николаевича** за неоценимую помощь в активном обсуждении результатов и спектральных данных.*

*Автор приносит искреннюю благодарность сотрудникам Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Кодессу Михаилу Исааковичу** и к.х.н. **Слепухину Павлу Александровичу**, принимавших участие в проведении обсуждения спектральных данных и рентгеноструктурных исследований.*

Лицензия № 0047 от 10.01.1999
Заказ № 43 Тираж 150 экз.

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