

Асимметрическое окисление сульфидов, катализируемое комплексами титана и ванадия, в синтезе биологически активных сульфоксидов

К.П.Волчо, Н.Ф.Салахутдинов

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук

630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9, факс (383)330–9752

Обобщены данные по катализируемому комплексами титана и ванадия асимметрическому синтезу хиральных биологически активных сульфоксидов окислением соответствующих сульфидов.

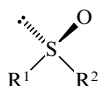
Библиография — 87 ссылок.

Оглавление

I. Введение	494
II. Асимметрический синтез хиральных сульфоксидов, катализируемый комплексами титана	494
III. Асимметрический синтез хиральных сульфоксидов, катализируемый комплексами ванадия	499

I. Введение

Серосодержащие соединения широко распространены в живой природе в виде тиолов, сульфидов,¹ дисульфидов, а также хиральных сульфоксидов,² которые характеризуются высокой конфигурационной стабильностью.



$R^1, R^2 = \text{Alk, Ar.}$

Оптически активные сульфоксиды широко применяются в асимметрическом синтезе,^{3–5} многие природные^{6–9} и синтетические^{10–14} хиральные сульфоксиды обладают высокой биологической активностью. Поэтому, по данным на 2006 г., окисление атома серы, в том числе асимметрическое, — наиболее распространенная реакция окисления в синтезе потенциальных лекарственных препаратов.¹⁵

Основные подходы к получению хиральных сульфоксидов высокой энантиомерной чистоты включают разделение рацематов хиральных сульфоксидов, асимметрический син-

тез и введение сульфоксидной группы в уже имеющееся оптически активное соединение с последующим разделением диастереомеров, а также асимметрическое окисление сульфидов. Последнее можно осуществлять с применением методов ферментативного катализа^{16,17} или клеточных культур,^{18,19} с использованием неметаллических окисляющих систем (окисление соединениями, содержащими гипервалентный атом иода,^{20,21} хиральными фосфорилхлоридами²² и оксазиридинами,^{23,24} многие из которых вполне доступны²⁵), а также при катализе комплексами ряда металлов, а именно: Mn,^{26–31} Zr,^{32,33} Al,^{34,35} Mo,^{36,37} Fe,^{38,39} Mg,⁴⁰ Re,⁴¹ W,⁴² Cu,³¹ Ru (см.³⁸) и, предпочтительно, Ti и V, которые в настоящее время уже используются в промышленности.⁴³

Результаты применения титан- и ванадийсодержащих металлокомплексных систем для асимметрического окисления сульфидов обобщены в ряде обзоров,^{44–51} но только в двух работах^{52,53} обсуждался каталитический синтез биологически активных хиральных сульфоксидов с применением металлокомплексных катализаторов.

В настоящем обзоре представлены в основном последние результаты использования комплексов титана и ванадия для получения хиральных биологически активных сульфоксидов асимметрическим окислением соответствующих сульфидов (диастереоселективное окисление хиральных сульфидов не рассматривалось).

II. Асимметрический синтез хиральных сульфоксидов, катализируемый комплексами титана

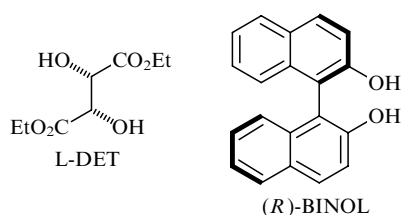
Первые системы для асимметрического металлокомплексного окисления сульфидов в сульфоксиды независимо предложили группы Кагана⁵⁴ и Модены⁵⁵ в 1984 г. Обе окислительные системы основаны на эпоксилирующем реагенте

К.П.Волчо. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник НИОХ СО РАН. Телефон: (383)330–8870, e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

Н.Ф.Салахутдинов. Доктор химических наук, заведующий отделом химии природных и биологически активных соединений того же института. Телефон: (383)330–9733, e-mail: anvar@nioch.nsc.ru
Область научных интересов авторов: химия природных соединений, асимметрический синтез, медицинская химия.

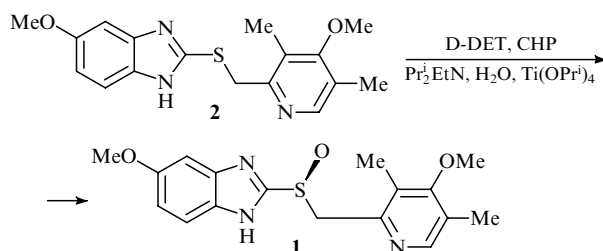
Дата поступления 14 января 2009 г.

Шарплесса, разработанном для асимметрического окисления аллильных спиртов и включающем эквивалентные количества изопропилата титана ($\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$) и оптически активного диэтилартрата (DET), а также *tert*-бутилгидропероксид (TBHP) в качестве окислителя.⁵⁶ Прямое применение системы Шарплесса приводит только к ахиральным сульфоксидам, однако добавление одного эквивалента воды (система Кагана)⁵⁴ или использование четырехкратного избытка DET по отношению к $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ (система Модены)⁵⁵ позволило получить сульфоксиды из алкиларилсульфидов с высокой энантиомерной чистотой. Впоследствии оказалось,⁵⁷ что замена TBHP на кумилгидропероксид (CHP) в ряде случаев повышает оптическую чистоту образующихся сульфоксидов. Наряду с эфирами D- и L-винных кислот в гомогенном асимметрическом окислении сульфидов успешно применяются и другие хиральные лиганды, например производные 1,1'-бинафтил-2,2'-диола (BINOL) (метод Уемуры).⁵⁸



Использование различных титансодержащих окисляющих систем позволило провести эффективный синтез целого ряда хиральных сульфоксидов, представляющих значительный практический интерес для фармакологии.

В первую очередь, это, безусловно, эзомерпазол (**1**),[†] который продается под названием нексиум и входит в число лидеров мировых продаж (в денежном выражении) среди лекарственных средств.⁵³ При использовании методики Кагана для окисления сульфида **2**, являющегося предшественником соединения **1**, получили практически рацемический сульфоксид.¹¹ Этот результат может быть объяснен тем, что оригинальные системы Кагана и Модены, как правило, неприменимы для хирального окисления сульфидов со сравнимыми по размеру объемными заместителями.

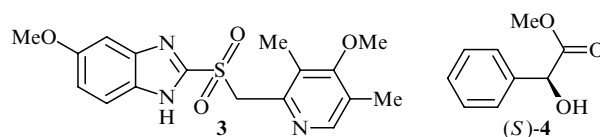


В то же время существенное модифицирование методики Кагана позволило получить эзомерпазол (**1**) с высокой энантиоселективностью и приемлемым выходом.^{11, 59} Модифицирование включало следующие изменения: во-первых, приготовление каталитического комплекса изопропилата титана с D-DET и водой в присутствии сульфида **2**; во-вторых, выдерживание полученного комплекса до добавления окислителя при повышенной температуре; в-третьих, проведение реакции в присутствии основания, предпочтительно диизо-

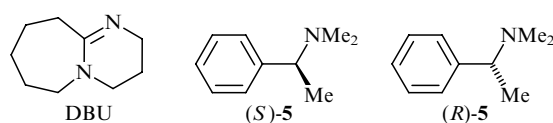
пропилэтиламина (DIEA). Каждое изменение отдельно приводило к повышению энантиоселективности процесса, однако наилучший результат был достигнут только при одновременном использовании всех трех изменений. В качестве окислителя использовали гидропероксид кумола, изопропилат титана применяли в количестве 30 мол.%, D-DET — 60 мол.%. После экстракции реакционной смеси полученный сырой продукт с оптической чистотой до 94% переводили в натриевую соль эзомерпазола и кристаллизовали, в результате чего оптическая чистота сульфоксида возрастала практически до 100%, выход достигал 55%.¹¹ Предложенная методика оказалась пригодной для проведения достаточно крупных (до нескольких килограммов) синтезов вещества **1**.¹¹

Эта методика подходит для эффективного асимметрического окисления и других близких по строению сульфидов, содержащих имидазольный или бензимидазольный заместитель; при этом метилирование гетероцикла по атому азота ведет к резкому снижению оптической чистоты продукта.⁶⁰ Следует отметить, что в работе⁶⁰ со ссылкой на статью¹¹ приведен выход эзомерпазола (**1**), составляющий 78% и заметно превышающий выход соединения **1**, указанный как в самой статье¹¹, так и в патенте⁵⁹. По-видимому, это расхождение в данных связано с тем, что в статье⁶⁰ приведен выход сырого продукта без его очистки, что не дает возможности оценить хемоселективность реакции.

Существенным недостатком предложенной в работе¹¹ методики является образование в заметных количествах (~4%) сульфона **3**, очистка от которого связана со значительными трудностями.⁶¹ Модифицирование этой методики с заменой D-диэтилартрата на монодентантный лиганд — метиловый эфир (*S*)-(+)-миндальной кислоты ((*S*)-**4**) — позволило решить эту проблему.⁶¹ Соединение (*S*)-**4** использовалось в значительном избытке как по отношению к изопропилату титана (740 мол.%), так и к сульфиду **2** (250 мол.%); выход эзомерпазола (**1**) также был ниже (до 40%), чем в оригинальной методике¹¹, но содержание сульфона **3** в продукте составляло менее 1%.



Одним из важных факторов, влияющих на энантиомерную чистоту получаемого таким способом¹¹ эзомерпазола, является проведение реакции в присутствии основания, предпочтительно DIEA. Его роль до сих пор не ясна, но использование других аминов (триэтиламина, 4-метилморфолина, 1,1,3,3-тетраметилгуанидина, DBU) приводило к резкому снижению оптической чистоты продукта,¹¹ а применение в этой реакции в качестве основания *N,N*-диэтиланилина вело к образованию сложной смеси продуктов.⁶² Таким образом, строение амина оказывает значительное влияние как на ход энантиоселективного окисления, так и на чистоту образующегося продукта.



Замена диизопропилэтиламина на оптически активный *N,N*-диметил-(*S*)-1-фенилэтиламин ((*S*)-**5**) привела к некото-

[†] Эзомерпазол — это (*S*)-энантиомер, рацемат носит название омерпазол.

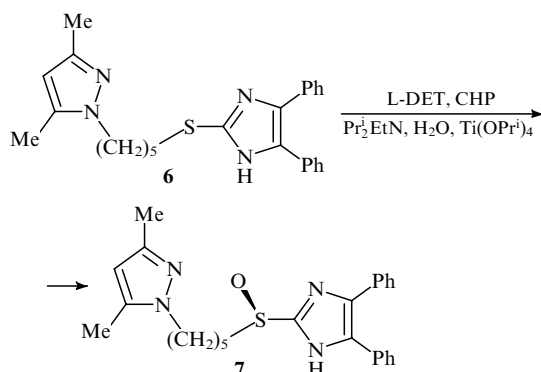
Таблица 1. Синтез эзомерпазола (**1**) с использованием системы $Ti(OPr^i)_4$ с различными лигандами.

Лиганды	Выход натриевой соли соединения 1 , %	Содержание сульфона 3 , %	Ссылки
D-DET	55	до 4	11, 61
4	40	< 1	61
D-DET + (<i>S</i>)- 5	57	< 0.3	62
D-DET + (<i>R</i>)- 5	64	< 0.3	62

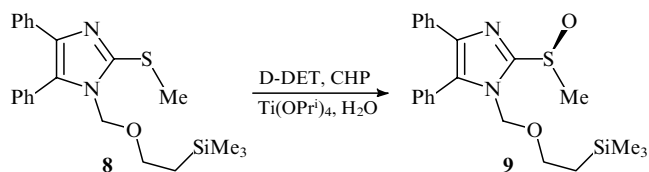
рому увеличению выхода натриевой соли эзомерпазола (**1**) (табл. 1), при этом содержание сульфона **3** не превышало 0.3%.⁶² Использование вместо соединения (*S*)-**5** его оптического антипода ((*R*)-**5**) позволило повысить выход натриевой соли эзомерпазола до 64% при столь же высокой оптической чистоте и незначительном содержании сульфона **3**.

Заметная разница в оптической чистоте сырого продукта и выходах натриевой соли эзомерпазола (**1**) позволяет говорить о существенном влиянии на энантиоселективность реакции абсолютной конфигурации *N,N*-диметил-1-фенилэтиламина (**5**), т.е. он выступает в том числе и в качестве второго хирального лиганда. По-видимому, высокий выход эзомерпазола (**1**) при синтезе по этой методике во многом обусловлен высокой хемоселективностью протекающих процессов, что подтверждается образованием только незначительного количества сульфона **3**.

Использование предложенного в работе¹¹ метода для окисления соединения **6**, являющегося предшественником ингибитора холестерин-ацилтрансферазы RP 73163 (**7**), позволило получить искомый сульфоксид с энантиомерным избытком 92%,¹¹ тогда как применение немодифицированной системы Кагана давало исключительно рацемический сульфоксид.^{10, 63}

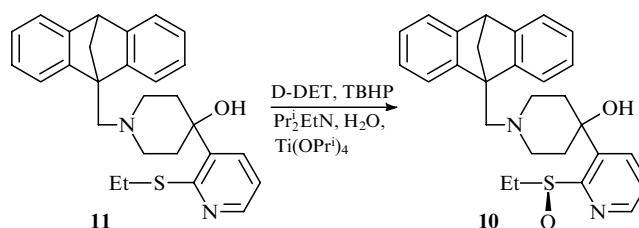


Другой подход к получению оптически активного соединения **7** состоит в окислении по методу Кагана сульфида **8**, используемого в синтезе сульфоксида **7** в качестве промежуточного вещества; хиральный сульфоксид **9** получили с энантиомерным избытком (*ee*) 91% при выходе 68%.⁶⁴

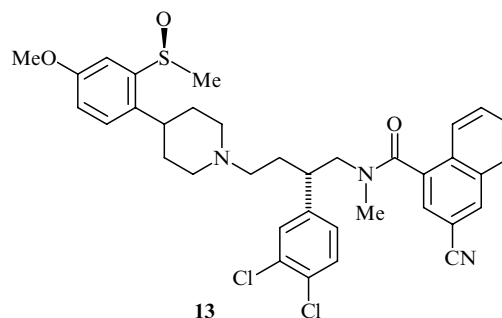


Сульфоксид **10**, апробированный в качестве лекарственного средства против шизофрении, синтезировали с *ee* 93%

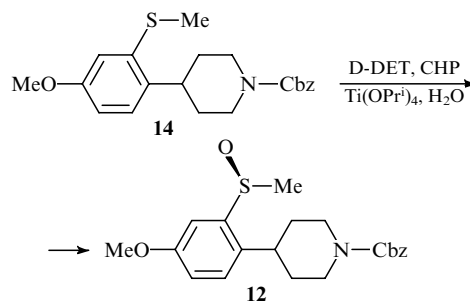
асимметрическим окислением сульфида **11** с использованием системы Кагана в присутствии DIEA; при этом примесь сульфона составила < 1%.¹² При исключении из каталитической системы диизопропилэтиламина оптическая чистота продукта **10** снижалась до 85%; кроме того, наблюдалось образование до 5% примеси сульфона. Изучение влияния количества $Ti(OPr^i)_4$ и D-DET на энантиомерную чистоту сульфоксида **10** показало, что оптимальным является следующее соотношение: 1.45 экв. D-DET, 0.95 экв. $Ti(OPr^i)_4$ и 1 экв. воды на 1 экв. исходного сульфида. Как увеличение, так и уменьшение доли D-DET по отношению к $Ti(OPr^i)_4$ приводило к снижению величины *ee*. Перекристаллизация полученного сырого продукта позволила повысить энантиомерную чистоту сульфоксида **10** до 99.5%.¹²



Метод Кагана с небольшими изменениями успешно использовали для асимметрического синтеза сульфоксида **12** — важного промежуточного соединения для получения антагониста нейрокинаина **13**.⁶⁵



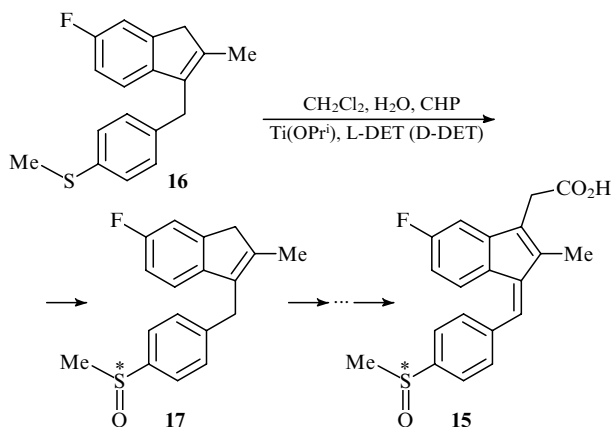
Исследования по оптимизации процесса показали, что он очень чувствителен к температуре: например, окисление при -5°C приводило к продукту с *ee* 85%, а понижение температуры до -15°C способствовало увеличению оптической чистоты до 94%. Важными факторами, влияющими на результат окисления, оказались количество и скорость прибавления гидропероксида кумола.⁶⁵ Увеличение избытка СНР (с 1.05 до 1.2 экв.) вело к уменьшению времени реакции с 5–16 до 2 ч, однако при этом заметно возрастало содержание сульфона. Существенную проблему при окислении соединения **14** создавал экзотермический эффект при добавлении



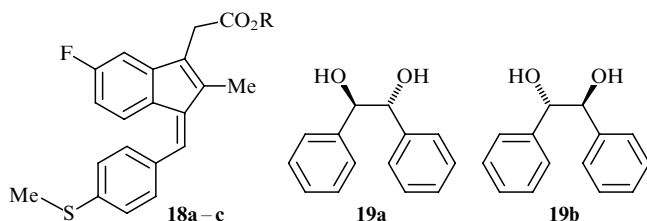
Cbz — бензилоксикарбонил.

CHP, что вызывало при слишком быстром его прибавлении снижение оптической чистоты продукта.

Одной из ключевых стадий в синтезе хирального нестероидного жаропонижающего препарата сулиндак (**15**) стало асимметрическое окисление сульфида **16** в сульфоксид **17**.⁶⁶ Методика Кагана с использованием L- или D-DET позволила получить оба энантиомера соединения **17** с выходами 54–56% и *ee* ~90%.

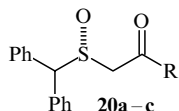


При окислении содержащего кислотную группу соединения **18a** образовывался только рацемический сульфоксид, а при окислении его метилового эфира **18b** получили соответствующий сульфон с почти количественным выходом.⁶⁶ В то же время для окисления сульфидов **18b,c** использовали в качестве лигандов диолы **19a,b**, в результате были получены оба энантиомера метилового и *tert*-бутилового эфиров соединения **15** с оптической чистотой до 96% и выходом около 50%.⁶⁷



R = H (**a**), Me (**b**), Bu^t (**c**).

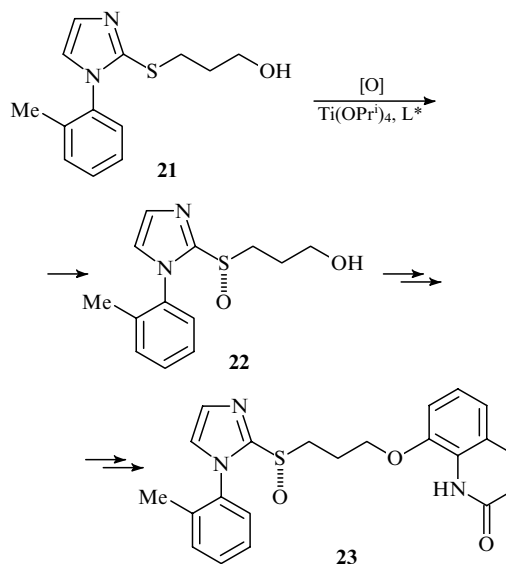
Модафинил (**20a**) с оптической чистотой до 99% синтезировали асимметрическим окислением соответствующего сульфида по методике, близкой к описанной в работе¹¹: каталитический комплекс из изопропилата титана, L-DET и воды готовили при температуре 55°C в присутствии сульфида, реакцию проводили с использованием DIEA.⁶⁸



R = NH_2 (**a**), OH (**b**), OMe (**c**).

В то же время указанный метод оказался неэффективным для получения модафановой кислоты (**20b**) и ее метилового эфира (**20c**).⁶⁹ В работе⁶⁹ отмечается, что модельные методики, разрабатываемые, как правило, для арилметилсульфидов, без существенного модифицирования неприменимы для окисления полифункциональных сульфидов.

Использование условий Кагана, Модены и Уемуры малоэффективно также для окисления сульфида **21**: сульфоксид **22** — ключевой интермедиат в синтезе проходящего клинические испытания ингибитора адгезии тромбоцитов OPC-29030 (**23**) — получался с энантиомерным избытком $\leq 54\%$.^{70,71}



L^* — хиральный лиганд.

Изучение возможности использования каталитической системы $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ с 24 разными лигандами показало, что наилучшие результаты достигаются при проведении реакции в присутствии миндальной кислоты (**24a**), выход соединения **22** составил 89% при *ee* 76%.⁷¹

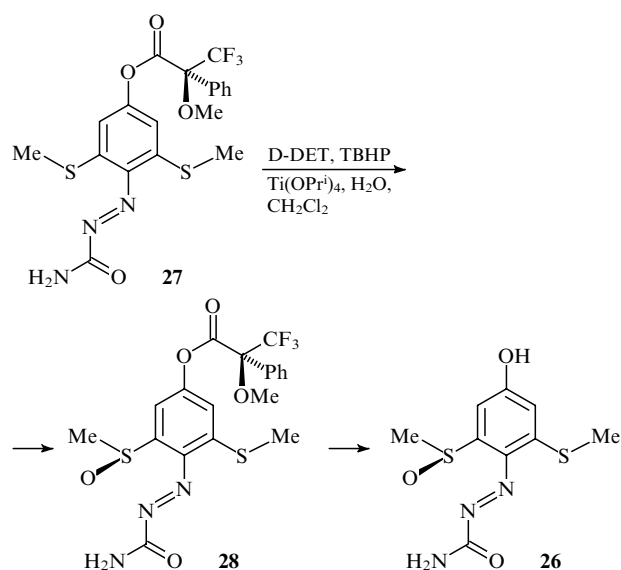
Соединение 24	R^1	R^2
a	OH	CO_2H
b	OMe	CO_2H
c	OH	Me
d	NH_2	CO_2H

Chemical structures of compounds **24a-d** and **25**.

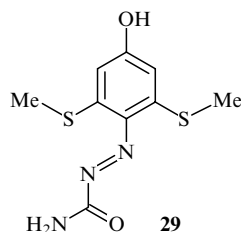
Реакция оказалась очень чувствительной к изменениям в структуре лиганда: например, использование соединений (*R*)-**4** и **25** проводило к снижению оптической чистоты до 39–48%, а в присутствии каталитических комплексов, образованных с участием веществ **24b-d**, получался практически рацемический продукт **22**.

Не менее важным оказалось и строение гидроксильного заместителя в сульфиде **21**. Как увеличение, так и уменьшение длины алифатической цепи на одно метиленовое звено приводило (при использовании каталитической системы $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ с лигандом **24a**) к резкому снижению оптической чистоты продукта. При удалении из соединения **21** гидроксигруппы соответствующий сульфоксид получался почти рацемическим (*ee* 6%).⁷¹

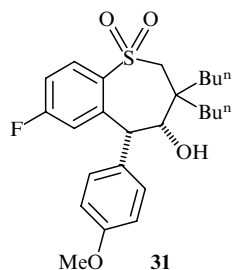
Ключевой стадией синтеза руброфлавина **26** стало асимметрическое моносальфидирование дисульфида **27**, приводящее⁷² в условиях Кагана к соединению **28** с выходом 35% и *ee* 67%.



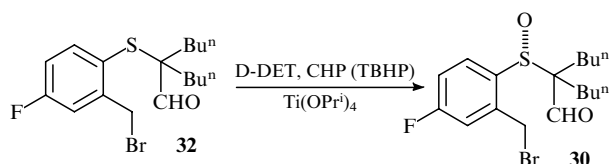
Прямое окисление соединения **29**, содержащего фенольную группу, оказалось неэффективным, возможно, из-за его низкой растворимости в CH_2Cl_2 .



Хиральный сульфоксид **30** использовали в энантиоселективном синтезе бензотиопина **31**, обладающего высокой биологической активностью.⁷³

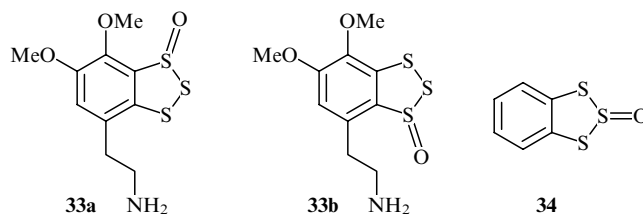


Асимметрическое окисление прохирального сульфида **32** проводили в том числе с применением системы Кагана, однако оптическая чистота продукта **30** не превышала 20%.

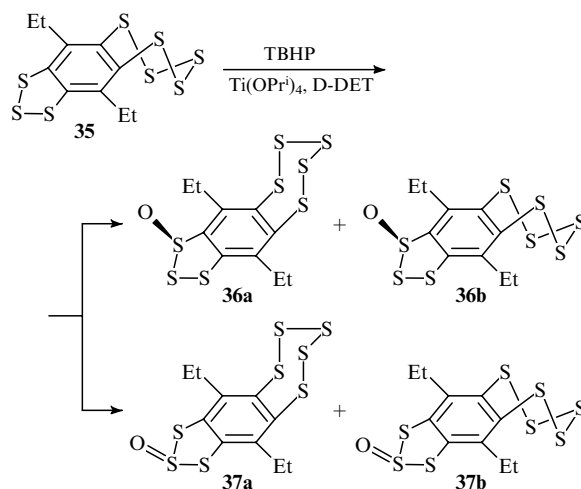


Известно,¹ что природные бензотрипиолокисды обладают разнообразной биологической активностью. Например, вараины В и С (**33a,b**), выделенные из дальневосточной асидии *Polycitor*, проявляют противогрибковую и противо-

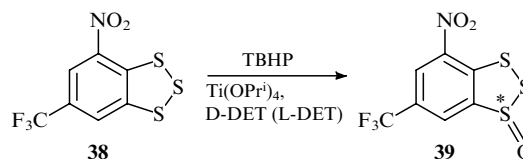
микробную активность,⁷⁴ а вараин С обладает также сильным противоопухолевым действием.⁷⁵ Высокую активность против некоторых видов опухолей продемонстрировал и более простой бензотрипиол-2-оксид (**34**).⁷⁶



В настоящее время описаны только два примера успешного синтеза хиральных бензотрипиолокисдов. В работе⁷⁷ асимметрическим окислением соединения **35**, содержащего одновременно два различных полисульфидных цикла, с использованием системы Модены получили смесь моносульфоксидов **36** и **37**, при этом соединения **37a,b** не были хиральными, а соединения **36a,b** обладали оптической активностью. Пары соединений **36a,b** и **37a,b** являются конформерами, но поскольку скорость взаимного превращения мала, удалось их выделить и изучить методом РСА. Диастереомерия в этих соединениях обусловлена наличием двух элементов хиральности — асимметрического атома серы сульфоксидной группы и плоскости хиральности. Продукты реакции разделили колоночной хроматографией, оптическая чистота соединений **36a,b** составила 71 и 79% соответственно.



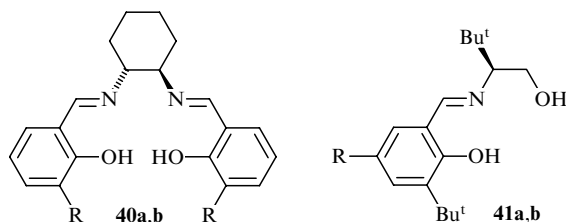
Асимметрическое окисление бензотрипиола (**38**) системами Кагана и Модены в присутствии L- или D-DET позволило^{78, 79} получить оба энантиомера бензотрипиолокисда **39**, при этом наибольшая оптическая чистота (до 61%) продукта наблюдалась при использовании метода Модены, тогда как применение метода Кагана давало значительно меньший энантиомерный избыток.



III. Асимметрический синтез хиральных сульфоксидов, катализируемый комплексами ванадия

Использование окислительных систем на основе изопропилата титана имеет ряд существенных для практического применения недостатков. Это, прежде всего, повышенные требования к контролю за влажностью среды при проведении реакции (поскольку изопропилат титана неустойчив в присутствии влаги), что не только усложняет аппаратное оформление процесса, но и может приводить к недостаточной воспроизводимости результатов. Кроме того, для надежного достижения высокой энантиоселективности, как правило, необходимо использовать значительные количества катализатора, что ведет к необратимому расходу большого количества реагентов и создает проблемы с обработкой реакционной смеси.

Реальной альтернативой этим системам стали системы, основанные на комплексах ванадия. Впервые комплексы ванадия с хиральными основаниями Шиффа **40a,b** использовали⁸⁰ для асимметрического окисления алкиларилсульфидов действием СНР в 1986 г. Несмотря на хорошие выходы сульфоксидов, энантиоселективность реакции не превышала 40%. В 1995 г. группа Больма показала,⁸¹ что применение комплексов ванадия с лигандами **41a,b**, получаемыми из соответствующих салициловых альдегидов и оптически активных β-аминоспиртов, позволяет синтезировать сульфоксиды из алкиларилсульфидов с хорошими выходами (до 94%) и неплохой энантиоселективностью (обычно 50–70%).⁸¹ В качестве окислителя применяли водный пероксид водорода, хиральные комплексы использовали в каталитических количествах (0.01–1 мол.%).

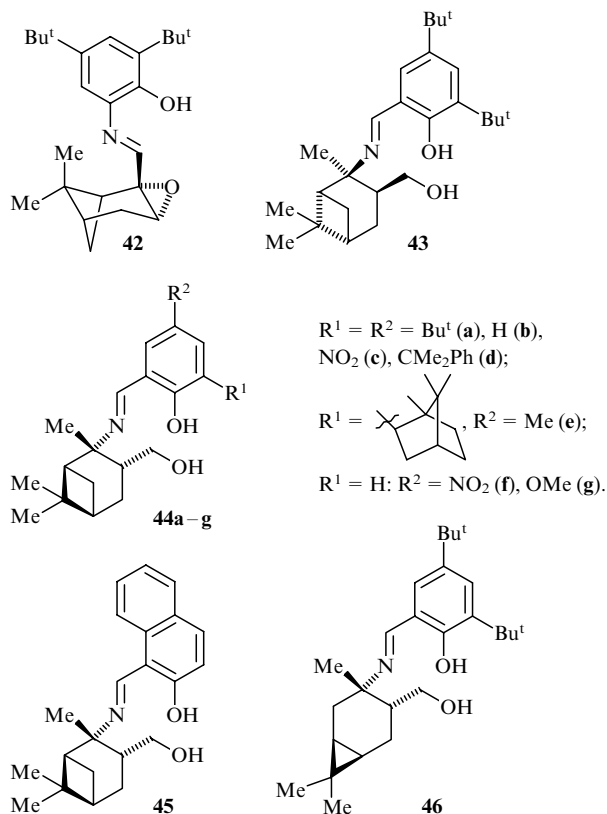


R = H (a), OMe (b).

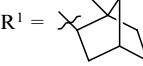
R = NO₂ (a), Bu^t (b).

Классическая методика Больма,⁸¹ основанная на окислении прохиральных сульфидов водным пероксидом водорода в CH₂Cl₂ в присутствии каталитических количеств комплекса VO(асас)₂ с хиральным основанием Шиффа **41b**, неприменима для получения оптически активного эзомепразола (**1**) из-за низкой конверсии исходного сульфида **2** и протекания значительного числа побочных реакций. Однако замена H₂O₂ на СНР, а CH₂Cl₂ на толуол позволила получить соединение **1** с выходом до 62% и *ee* 14%.^{79, 82}

Использование вместо соединения **41b** лигандов **42–46**, синтезированных из доступных терпенов ((–)-миртеналя, (–)- и (+)-пиненов, (+)-3-карена),^{82–84} оказало значительное влияние и на выход соединения **1**, и на энантиоселективность протекающих превращений.



R¹ = R² = Bu^t (a), H (b), NO₂ (c), CMe₂Ph (d);

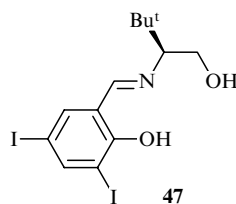
R¹ = , R² = Me (e);

R¹ = H; R² = NO₂ (f), OMe (g).

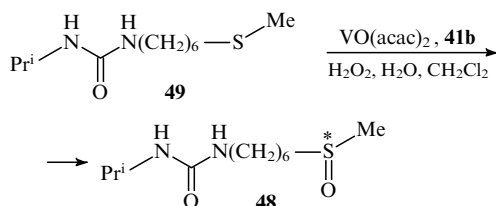
Так, замена соединения **41b** лигандом **42** позволила поднять выход эзомепразола до 83% при *ee* 10%, а использование пространственно менее затрудненного лиганда **44b** привело к повышению энантиомерной чистоты сульфоксида **1** до 19%. При окислении сульфида **2** гидропероксидом кумола в присутствии DIEA с использованием в качестве катализатора комплекса ванадила с лигандом **44b** энантиомерная чистота сульфоксида **1** увеличилась до 31% при одновременном повышении хемоселективности реакции.⁸²

Проведение окисления последней системой с контролем в ходе реакции энантиомерной чистоты продукта **1** показало, что его оптическая чистота существенно повышается с течением времени, что, очевидно, объясняется кинетическим разделением образующегося сульфоксида. Действительно, при выдерживании рацемического омпепразола в условиях реакции преимущественно получили (*S*)-изомер (эзомепразол) с *ee* 50%, тогда как при проведении этой же реакции в отсутствие DIEA расходовались оба энантиомера, что вело к образованию сложной смеси продуктов, практически не содержащей сульфоксида **1**. Интересно, что такой эффект кинетического разделения наблюдался только при использовании каталитической системы с лигандом **44b**.⁸²

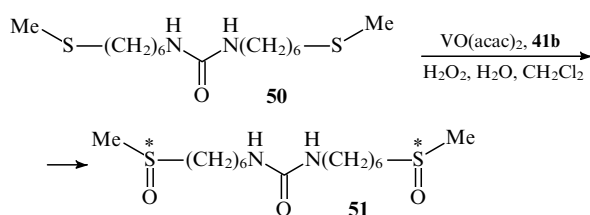
Применение системы Больма с лигандом **47** для получения модафинила (**20a**) привело к образованию продукта с выходом 45% и *ee* всего 12%, а родственные ему соединения **20b,c** оказались рацемическими.⁶⁹



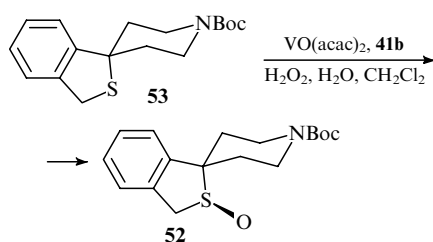
Одной из ключевых стадий в синтезе алкалоида (–)-диптокарпина (**48**) является асимметрическое окисление производного мочевины **49**. Попытки провести это окисление с использованием каталитической системы $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ с диизопротилтарtratом оказались безуспешными: во всех случаях наряду с непрореагировавшим исходным веществом из реакционной смеси был выделен рацемический сульфоксид **48** с выходом не более 35%.⁸⁵ Отсутствие оптической индукции и низкий выход сульфоксида могут быть объяснены как малой пригодностью титановых систем для хирального окисления диалкилсульфидов, так и возможным конкурирующим комплексообразованием $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ с мочевиным фрагментом соединения **49**.



Применение каталитического количества комплекса $\text{VO}(\text{acac})_2$ с лигандом **41b** позволило получить⁸⁵ искомый алкалоид **48** с выходом 91% при *ee* 45%. Аналогично, окислением симметричного производного мочевины **50** синтезировали алкалоид (–)-диптокарпин (**51**) с *ee* 28%. Биологические испытания алкалоидов **48** и **51** показали, что они обладают выраженным антигипоксическим действием.⁸⁶



Для получения соединения **52** — важного интермедиата в синтезе антагониста рецептора тахикина — провели асимметрическое окисление сульфида **53**, в том числе с помощью металлосоодержащих каталитических систем, включающих $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ в комплексе с L-DET или BINOL и $\text{VO}(\text{acac})_2$ с лигандом **41b**.⁸⁷ Наилучший энантиомерный избыток (54%) достигался при использовании комплекса изопропилата титана с DET или ванадиевой системы, однако выход продукта сульфоксидирования в последнем случае был в 4 раза больше (80% против 20% для системы $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ –L-DET).



Boc — *трет*-бутоксикарбонил.

* * *

Оптически активные сульфоксиды находят широкое применение в качестве перспективных лекарственных агентов. В настоящее время в результате многочисленных исследований разработан целый ряд металлокомплексных каталитических систем, позволяющих эффективно окислять сульфиды в хиральные сульфоксиды, в том числе и биологически активные. Наиболее подробно изученными и универсальными являются системы, основанные на комплексах титана (методы Кагана и Модены) и ванадия (система Больма).

Хотя использование оригинальных систем Кагана, Модены и Больма для окисления полифункциональных сульфидов нередко приводит к продуктам с неудовлетворительной оптической чистотой, модифицирование этих методик (путем варьирования условий реакций, использования различных лигандов и хиральных и(или) ахиральных добавок), как правило, позволяет найти подходящие условия энантиомерного окисления.

Литература

1. C.Jacob. *Nat. Prod. Rep.*, **23**, 851 (2006)
2. R.Bentley. *Chem. Soc. Rev.*, **34**, 609 (2005)
3. G.H.Posner. In *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides. Vol. 3.* (Eds S.Patai, Z.Rappoport, C.J.M.Stirling). Wiley, London, 1988. P. 55
4. M.C.Aversa, A.Barattucci, P.Bonaccorsi. *Tetrahedron*, **64**, 7659 (2008)
5. M.Mellah, A.Voituriez, E.Schulz. *Chem. Rev.*, **107**, 5133 (2007)
6. Y.Takaishi, Y.Murakami, M.Uda, T.Ohashi, N.Hamamura, M.Kido, S.Kadota. *Phytochemistry*, **45**, 997 (1997)
7. S.Ozaki, H.Oe, S.Kitamura. *J. Nat. Prod.*, **71**, 981 (2008)
8. S.-Y.Kim, K.-W.Park, J.-Y.Kim, I.-Y.Jeong, M.-W.Byun, J.-E.Park, S.-T.Yee, K.-H.Kim, J.S.Rhim, K.Yamada, K.-I.Seo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 199 (2008)
9. T.Terauchi, N.Asai, T.Doko, R.Taguchi, O.Takenaka, H.Sakurai, M.Yonaga, T.Kimura, A.Kajiwarra, T.Niidome, T.Kume, A.Akaike, H.Sugimoto. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 7098 (2007)
10. P.Pitchen, C.J.France, I.M.McFarlane, C.G.Newton, D.M.Thompson. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 485 (1994)
11. H.Cotton, T.Elebring, M.Larsson, L.Li, H.Sörensen, S.von Unge. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 3819 (2000)
12. P.J.Hogan, P.A.Hopes, W.O.Moss, G.E.Robinson, I.Patel. *Org. Proc. Res. Develop.*, **6**, 225 (2002)
13. F.Caturla, M.Amat, R.F.Reinoso, E.Calaf, G.Warrelow. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 3605 (2006)
14. J.A.Monn, S.M.Massey, M.J.Valli, S.S.Henry, G.A.Stephenson, M.Bures, M.Herin, J.Catlow, D.Giera, R.A.Wright, B.G.Johnson, S.L.Andis, A.Kingston, D.D.Schoepp. *J. Med. Chem.*, **50**, 233 (2007)
15. J.S.Carey, D.Laffan, C.Thomson, M.T.Williams. *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 2337 (2006)
16. S.Ozaki, P.R.O.de Montellano. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7056 (1995)
17. S.Colonna, N.Gaggero, P.Pasta, G.Ottolina. *Chem. Commun.*, 2303 (1996)
18. B.J.Auret, D.R.Boyd, H.B.Henbest, S.Ross. *J. Chem. Soc. C*, 2371 (1968)
19. H.L.Holland. *Chem. Rev.*, **88**, 473 (1988)
20. H.Tohma, S.Takizawa, H.Watanabe, Y.Fukuoka, T.Maegawa, Y.Kita. *J. Org. Chem.*, **64**, 3519 (1999)
21. V.V.Zhdankin, J.T.Smart, P.Zhao, P.Kipprof. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5299 (2000)

22. A.Berkessel, M.Frauenkron. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 671 (1996)
23. F.A.Davis, J.P.McCauley Jr., S.Chattopadhyay, M.E.Harakal, J.C.Towson, W.H.Watson, I.Tavanaiepour. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3370 (1987)
24. D.Bethell, P.C.B.Page, H.Vahedi. *J. Org. Chem.*, **65**, 6756 (2000)
25. G.V.Shustov, S.V.Varlamov, I.I.Chervin, A.E.Aliev, R.G.Kostyanovsky, D.Kim, A.Rauk. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4210 (1989)
26. T.Hashihayata, Y.Ito, T.Katsuki. *Tetrahedron*, **53**, 9541 (1997)
27. C.Kokubo, T.Katsuki. *Tetrahedron*, **52**, 13895 (1996)
28. J.Brinksma, R.La Crois, B.L.Feringa, M.I.Donnoli, C.Rosini. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4049 (2001)
29. S.Schoumacker, O.Hamelin, J.Pecaut, M.Fontecave. *Inorg. Chem.*, **42**, 8110 (2003)
30. J.-L.Zhang, D.K.Garner, L.Liang, Q.Chen, Y.Lu. *Chem. Commun.*, 1665 (2008)
31. M.J.Alcón, A.Corma, M.Iglesias, F.Sánchez. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **194**, 137 (2003)
32. G.Licini, M.Bonchio, G.Modena, W.A.Nugent. *Pure Appl. Chem.*, **71**, 463 (1999)
33. M.Bonchio, G.Licini, F.Di Furia, S.Mantovani, G.Modena, W.A.Nugent. *J. Org. Chem.*, **64**, 1326 (1999)
34. K.Matsumoto, T.Yamaguchi, J.Fujisaki, B.Saito, T.Katsuki. *Chem. Asian J.*, **3**, 351 (2008)
35. K.Matsumoto, T.Yamaguchi, T.Katsuki. *Chem. Commun.*, 1704 (2008)
36. A.Basak, A.U.Barlan, H.Yamamoto. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 508 (2006)
37. A.G.Sathicq, G.P.Romanelli, V.Palermo, P.G.Vázquez, H.J.Thomas. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1441 (2008)
38. Y.Ferrand, R.Daviaud, P.Le Maux, G.Simonneaux. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 952 (2006)
39. H.Egami, T.Katsuki. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 8940 (2007)
40. H.Tohma, S.Takizawa, H.Morioka, T.Maegawa, Y.Kita. *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 445 (2000)
41. H.Q.N.Gunaratne, M.A.McKervey, S.Feutren, J.Finlay, J.Boyd. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5655 (1998)
42. V.V.Thakur, A.Sudalai. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 407 (2003)
43. H.U.Blaser, F.Spindler, M.Studer. *Appl. Catal. A: General*, **221**, 119 (2001)
44. H.B.Kagan. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*. (2nd Ed). (Ed. I.Ojima). Wiley-VCH, New York, 2000. Ch. 6C. P. 327
45. F.Fache, E.Schulz, M.L.Tommasino, M.Lemaire. *Chem. Rev.*, **100**, 2159 (2000)
46. I.Fernández, N.Khiar. *Chem. Rev.*, **103**, 3651 (2003)
47. К.П.Волчо, Н.Ф.Салахутдинов, А.Г.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **39**, 1607 (2003)
48. A.G.J.Ligtenbarg, R.Hage, B.L.Feringa. *Coord. Chem. Rev.*, **237**, 89 (2003)
49. D.J.Ramon, M.Yus. *Chem. Rev.*, **106**, 2126 (2006)
50. K.Matsumoto, B.Saito, T.Katsuki. *Chem. Commun.*, 3619 (2007)
51. V.A.Pavlov. *Tetrahedron*, **64**, 1147 (2008)
52. M.C.Carreno. *Chem. Rev.*, **95**, 1717 (1995)
53. J.Legros, J.R.Deqli, C.Bolm. *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 19 (2005)
54. P.Pitcher, E.Dunach, M.N.Desmukh, H.B.Kagan. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8188 (1984)
55. F.Di Furia, G.Modena, R.Seraglia. *Synthesis*, 325 (1984)
56. T.Katsuki, K.B.Sharpless. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
57. S.H.Zhao, O.Samuel, H.B.Kagan. *Tetrahedron*, **43**, 5135 (1987)
58. K.Komatsu, Y.Nishibayashi, T.Sugita, S.Uemura. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5391 (1992)
59. WO P. 9602535; *Chem. Abstr.*, **125**, 58516 (1996)
60. M.Seenivasaperumal, H.-J.Federsel, A.Ertan, K.J.Szabó. *Chem. Commun.*, 2187 (2007)
61. WO P. 2003089408; *Chem. Abstr.*, **139**, 350735 (2003)
62. Т.М.Хоменко, К.П.Волчо, Н.И.Комарова, Н.Ф.Салахутдинов. *Журн. орг. химии*, **44**, 126 (2008)
63. P.Pitcher. *Chem. Ind.*, 636 (1994)
64. Пат. 522887 Европа; *Chem. Abstr.*, **118**, 234058 (1993)
65. S.A.Bowden, J.N.Burke, F.Gray, S.McKown, J.D.Moseley, W.O.Moss, P.M.Murray, M.J.Welham, M.J.Young. *Org. Proc. Res. Develop.*, **8**, 33 (2004)
66. A.R.Maguire, S.Papot, A.Ford, S.Touhey, R.O'Connor, M.Clynes. *Synlett*, 41 (2001)
67. F.Naso, C.Cardellicchio, F.Affortunato, M.A.M.Capozzi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 3226 (2006)
68. Пат. 1516869 Европа; *Chem. Abstr.*, **142**, 316576 (2005)
69. J.Ternois, F.Guillen, J.-C.Plaquevent, G.Coquerel. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2959 (2007)
70. M.Matsugi, N.Fukuda, J.-i.Minamikawa, S.Otsuka. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5591 (1998)
71. M.Matsugi, N.Fukuda, Y.Muguruma, T.Yamaguchi, J.-i.Minamikawa, S.Otsuka. *Tetrahedron*, **57**, 2739 (2001)
72. B.Fugmann, S.Arnold, W.Steglich, J.Fleischhauer, C.Repges, A.Koslowski, G.Raabe. *Eur. J. Org. Chem.*, 3097 (2001)
73. C.-C.Wang, J.J.Li, H.-C.Huang, L.F.Lee, D.B.Reitz. *J. Org. Chem.*, **65**, 2711 (2000)
74. T.N.Makariev, V.A.Stonik, A.S.Dmitrenok, B.B.Grebnev, V.V.Isakov, N.M.Rebachyk, Y.W.Rashkes. *J. Nat. Prod.*, **58**, 254 (1995)
75. A.H.F.Lee, J.Chen, D.Liu, T.Y.C.Leung, A.S.C.Chan, T.Li. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13972 (2002)
76. A.H.F.Lee, A.S.C.Chan, T.Li. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3259 (2002)
77. T.Kimura, M.Hanzawa, K.Tsujimura, T.Takahashi, Y.Kawai, E.Horn, T.Fujii, S.Ogawa, R.Sato. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 817 (2002)
78. Н.Ф.Салахутдинов, К.П.Волчо, Т.М.Хоменко, Е.А.Конева. В кн. *Фундаментальные науки — медицине. Сборник трудов конференции*. Новосибирск, 2008. С. 16
79. Н.Ф.Салахутдинов, К.П.Волчо, Т.М.Хоменко, Е.А.Конева. В кн. *Органическая химия для медицины (Орхимед-2008). Сборник тезисов*. Черноголовка, 2008. С. 223
80. K.Nakajima, M.Kojima, J.Fujita. *Chem. Lett.*, **15**, 1483 (1986)
81. C.Bolm, F.Bienewald. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2640 (1995)
82. Е.А.Конева, Т.М.Хоменко, С.Ю.Курбакова, Н.И.Комарова, Д.В.Корчагина, К.П.Волчо, Н.Ф.Салахутдинов, А.Г.Толстиков, Г.А.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1648 (2008)
83. Т.М.Хоменко, О.В.Саломатина, С.Ю.Курбакова, И.В.Ильина, К.П.Волчо, Н.И.Комарова, Д.В.Корчагина, Н.Ф.Салахутдинов, А.Г.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **42**, 1666 (2006)
84. Е.А.Конева, К.П.Волчо, Д.В.Корчагина, Н.И.Комарова, А.И.Кочнев, Н.Ф.Салахутдинов, А.Г.Толстиков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 105 (2008)
85. Н.Н.Карпышев, А.Г.Толстиков, О.В.Толстикова, О.Д.Яковлева, В.С.Шмаков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 564 (2000)
86. А.Г.Толстиков, О.В.Толстикова, В.А.Глушков, О.Д.Яковлева. В кн. *Материалы II Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ»*. Казань, 2002. С. 54
87. T.Nishi, K.Nakajima, Y.Iio, K.Ishibashi, T.Fukazawa. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 2567 (1998)

ASYMMETRIC OXIDATION OF SULFIDES CATALYZED BY TITANIUM AND VANADIUM COMPLEXES IN THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SULFOXIDES

K.P.Volcho, N.F.Salakhutdinov

N.N.Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

9, Prosp. Akad. Lavrentieva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383)330–9752

Published data on the asymmetric synthesis of chiral biologically active sulfoxides by oxidation of appropriate sulfides catalyzed by titanium and vanadium complexes are generalized.

Bibliography — 87 references.

Received 14th January 2009