

---

**СТРАНИЧКА МОЛОДОГО УЧЕНОГО**

---

УДК 547.596

**Разработка синтетического подхода к диастереомерно чистым сульфоксидам пинанового ряда**

А. В. АРЕФЬЕВ, В. А. СТАРЦЕВА, Л. Е. НИКИТИНА

Казанский государственный медицинский университет,  
ул. Бутлерова, 49б, Казань 420012 (Россия)

E-mail: are-aleksandr@yandex.ru

(Поступила 21.06.11; после доработки 04.07.11)

**Аннотация**

Серия сульфидов пинанового ряда получена на основе (1*S*)-(-)-β-пинена и его оксида. При асимметрическом окислении β-гидроксисульфида с фрагментом 2-меркаптоэтанолола с использованием в качестве окислительной системы  $Ti(O-i-Pr)_4/R-C_6H_5CH(OH)COOH/t-BuOOH$  получен диастереомерно чистый гидроксисульфоксид пинановой структуры.

**Ключевые слова:** (1*S*)-(-)-β-пинен, пинанилсульфиды, β-гидроксисульфоксид, асимметрическое окисление

**ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы интенсивно ведутся поиски селективных методов окисления сульфидов до сульфоксидов, поскольку эти соединения находят широкое практическое применение в различных сферах деятельности человека [1]. Известно, что синтезированные или выделенные из природного сырья сульфоксиды обладают высоким уровнем биологической активности широкого спектра действия и используются в медицине в качестве антибиотиков, антиоксидантов, антидепрессантов, высокоэффективных противоязвенных препаратов [2, 3].

Ранее в нашей лаборатории были проведены реакции электрофильного присоединения 2-меркаптоэтанолола и метилового эфира меркаптоуксусной кислоты к (1*S*)-(-)-β-пинену (**I**) в присутствии каталитических количеств хлористого цинка, которые привели к образова-

нию сульфидов **III**, **IV** с *цис*-конфигурацией сульфидной группы по отношению к *гем*-диметильному фрагменту молекулы [4]. Реакция присоединения меркаптоуксусной кислоты к оксиду β-пинена (**II**) завершилась образованием сульфида **VIII**, который далее претерпевал изомеризацию и дегидратацию с образованием соответствующего лактона [5].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Оксид (-)-β-пинена (**II**) был изучен нами ранее в реакциях с тиомочевинной, этандитолом и ди(меркаптоэтил)сульфидом в присутствии основания, в результате которых произошло образование соответствующих продуктов с высоким выходом [6].

В данной работе изучены реакции электрофильного присоединения 2-меркаптоэтанолола, метилового эфира меркаптоуксусной кислоты к оксиду β-пинена (**II**) и меркаптоуксус-

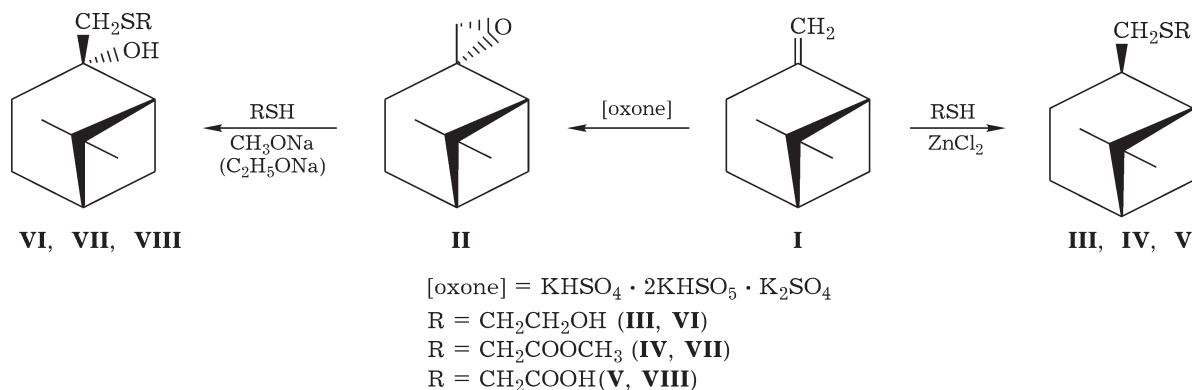


Схема 1.

ной кислоты к (1*S*)-(-)-β-пинену (**I**), а также реакция асимметрического окисления гидроксисульфида пинанового ряда.

Присоединение 2-меркаптоэтанола и метилового эфира меркаптоуксусной кислоты к оксиду β-пинена (**II**) в присутствии этилата или метилата натрия завершалось образованием соответствующих сульфидов (**VI**, **VII**), которые были выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле в виде единственных продуктов. Реакция между (1*S*)-(-)-β-пиненом (**I**) и меркаптоуксусной кислотой в присутствии каталитических количеств  $ZnCl_2$  завершилась образованием продукта присоединения против правила Марковникова (схема 1).

С целью получения диастереомерно чистого сульфоксида проведено асимметрическое окисление β-гидроксисульфида пинанового ряда (**II**) с использованием окислительной системы гидропероксид *трет*-бутила/изопропилат титана/(*S*) или (*R*) BINOL. Согласно данным PCA, в результате реакции образовался β-гидроксисульфоксид пинанового ряда (**IX**) в виде смеси двух диастереомеров в соотношении, примерно равном 1 : 1.

С целью получения сульфоксида (**IX**) в виде индивидуального диастереомера осуществлено асимметрическое окисление сульфида **III** с использованием окислительной системы  $Ti(O-i-Pr)_4/R-C_6H_5CH(OH)COOH/t-BuOOH$  в молярном соотношении 0.025 : 0.05 : 2 соответственно (схема 2).

Кристаллический продукт, очищенный путем колоночной хроматографии на силикагеле, представлял собой диастереомерно чистый β-гидроксисульфоксид пинановой структуры (**IXa**), строение которого определено методом PCA (рис. 1).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовался (1*S*)-(-)-β-пинен (**I**) [ $\alpha_D = -21^\circ$  (Acros Organics, Бельгия)]. В реакциях присоединения использовались тиолы фирмы Acros Organics.

Спектры ЯМР получены на приборе Bruker Avance (Германия) с рабочей частотой 400.13 и 100.61 МГц для ядер  $^1H$  и  $^{13}C$  соответственно, внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектры снимали в лаборатории оптичес-

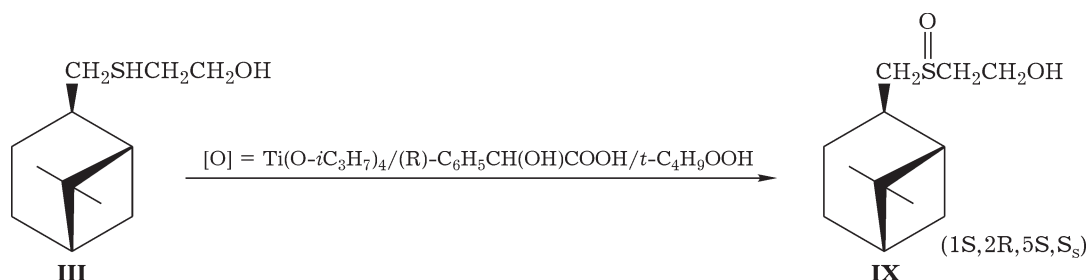


Схема 2.

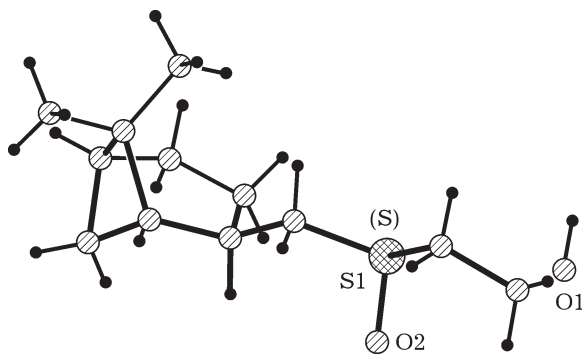


Рис. 1. Геометрия молекулы гидроксисульфоксида пинановой структуры **IX** по данным РСА.

ких исследований Федерального центра коллективного пользования (Казань) на Фурье-спектрометре Tensor-27 фирмы Bruker в диапазоне волновых чисел 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ .

Для выделения и очистки продуктов реакций применялся метод адсорбционной хроматографии на силикагеле L (100/160  $\mu$ ). В качестве элюентов использовались смеси гексан/диэтиловый эфир и хлористый метилен/ацетон. Контроль над ходом реакции и качеством разделения реакционных смесей осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol (проявители  $I_2$  и смесь этанол – серная кислота – анисовый альдегид в соотношении 90 : 5 : 5). Очистка и сушка растворителей проводилась согласно известным методикам, описанным в работах [7].

Рентгеноструктурные исследования кристалла **IX** проведены на дифрактометре Bruker SMART Apex II (графитовый монохроматор,  $\text{MoK}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Приведен полуэмпирический учет поглощения с использованием программы SADABS [8]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXS [9]. Неводородные атомы уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97 [10]. Атомы водорода, не участвующие в водородной связи, помещены в вычисленные положения и уточнены по модели “наездника”. Гидроксильный атом водорода выявлен из разностных рядов Фурье, на финальной стадии уточнения его положение определялось в изотропном приближении. Все расчеты проведены с помощью программ WinGX [11] и APEX2 [12], графическая часть выполнена с помощью программы PLATON [13].

Рентгеноструктурное исследование образца **IX** проведено в Федеральном коллективном спектро-аналитическом центре физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов (ЦКП САЦ, Казань).

Оксид  $\beta$ -пинена (**II**) получен путем окисления исходного (1*S*)-(–)- $\beta$ -пинена (**I**) оксоном в виде смеси двух изомеров в соотношении примерно 16 : 1.

**Оксид  $\beta$ -пинена (**II**)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 0.95 с, 1.29 с (6H, H-8,9), 1.2 м (H<sub>e</sub>-3), 1.55 м (2H, H-1), 1.7 м (1H, H<sub>e</sub>-7), 1.8 м (1H, H<sub>a</sub>-3), 2.15 м (1H, H-5), 2.22–2.38 м (1H, H<sub>a</sub>-7), 2.63, 2.80 д. АХ-системы (2H, H-10, 12.7 Гц).

К 20 ммоль оксида  $\beta$ -пинена (**II**) приливали раствор 20 ммоль метилового эфира меркаптоуксусной кислоты в 10 мл метилата натрия при температуре 25 °С и перемешивали в течение 4 ч. Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ. Реакционную смесь промывали (3 × 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и сушили под  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель упаривали, продукт **VII** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход продукта **VII** составил 75 %.

**Метил(1*S*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-гидрокси-2-ил]метилтио)ацетат (**VII**)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 0.92 с, 1.25 с (6H, H-8,9), 1.5–2.2 м (8H, H-1,3,4,5,7), 2.9 м (2H, H-10), 3.3 с (2H, H-11), 3.72 с (3H, H-13). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 22.5 (C-3), 23.5 (C-9), 27.6 (C-4), 27.65 (C-8), 32.4 (C-7), 35.3 (C-5), 39.7 (C-6), 41.5 (C-11), 47.3 (C-10), 51.8 (C-1), 52.1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 76.5 (C-2), 171.3 (C-12). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 (C=O), 3090–3650 (O–H).  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$ . Расчет, %: С 62.61, Н 9.57, О 13.91, S 13.91. Найдено, %: С 62.64, Н 9.61, О 13.89, S 13.88.

К 20 ммоль оксида  $\beta$ -пинена (**II**) приливали раствор 20 ммоль 2-меркаптоэтанола в 10 мл этилата натрия при температуре 25 °С и перемешивали в течение 4 ч. Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ. Реакционную смесь промывали (3 × 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и сушили под  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель упаривали, продукт **VI** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход продукта **VI** составил 65 %.

**2-((1*S*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-гидрокси-2-ил]метилтио)этанол (**VI**)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):

0.92 с, 1.25 с (6H, H-8,9), 1.5–2.3 м (8H, H-1,3,4,5,7), 2.7–2.9 м (4H, H-10,11), 3.1 с (1H, OH), 3.78 с (2H, H-12). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3030–3650 (O–H).  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ . Расчет, %: С 60.47, Н 8.53, О 18.60, S 12.40. Найдено, %: С 60.51, Н 8.52, О 18.58, S 12.46. К 35 ммоль (1S)-(–)- $\beta$ -пинена (**I**) приливали раствор 35 ммоль меркаптоуксусной кислоты в 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при температуре 25 °С и перемешивали в течение 7 ч. Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ. Реакционную смесь промывали ( $3 \times 20$  мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и сушили под  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель упаривали, продукт **V** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход продукта **VI** составил 58 %.

**Метил-((1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло-[3.1.1]гепт-2-ил)метилтио)уксусная кислота (V)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 1.0 с, 1.2 с (6H, H-8,9), 1.5–1.8 м (8H, H-1,3,4,5,7), 2.6–2.8 м (4H, H-10,11), 3.3 с (1H, OH). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3030–3650 (O–H).  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ . Расчет, %: С 63.16, Н 8.77, О 14.04, S 14.04. Найдено, %: С 63.15, Н 8.75, О 14.07, S 14.05.

К 0.0125 ммоль  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  при перемешивании добавляли 0.025 ммоль  $\text{R}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$  в 5 мл  $\text{CCl}_4$ . Через 1 ч перемешивания добавляли 2 ммоль гидросульфид пинановой структуры **V**. После 30 мин перемешивания добавляли 4 ммоль  $t\text{-BuOOH}$ . Реакционная смесь перемешивалась в течение 14 ч до полной конверсии исходного гидросульфид **V**. Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ. Растворитель упаривали на водоструйном насосе, продукт **IX** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход продукта составил 91 %.

Кристаллы **IX** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$ ) моноклинные. При 20 °С  $a = 6.534(3)$ ,  $b = 7.020(3)$ ,  $c = 14.258(6)$  Å,  $\beta = 99.548(5)^\circ$ ,  $V = 644.9(5)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.186$  г/см<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1$ ,  $\mu_{\text{Mo}} 2.32$  см<sup>-1</sup>. Измерены интенсивности 2433 независимых отражений, 2139 из которых  $I \geq 2\sigma$ . Абсолютная конфигурация установлена на основании значения параметра Флака (–0.08(8)) и соответствует конфигурации (–)- $\beta$ -пинена. Окончательные значения факторов расходимости:  $R = 0.035$ ,  $R_w = 0.092$ .

**2-((1S,2R,5S,S<sub>8</sub>)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил)метилсульфинил) этанол (IX)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.):

1.20 с (9H, H-7,9,10); 3.0 м (4H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.7 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5.2 с (1H, H-1). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 22.85 (C-3); 23.91, 23.93 (C-9); 26.53, 26.65 (C-4); 28.42, 28.46 (C-8); 33.58, 33.77 (C-7); 35.46, 35.87 (C-5); 39.26, 39.34 (C-6); 41.54, 41.57 (C-1); 45.60, 47.31 (C-2); 54.34, 54.70 (C-10); 57.27 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 61.48, 62.19 ( $\text{SOCH}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 230 ( $M^+$ , 1), 213 (62), 185 (26), 169 (8), 137 (26), 121 (27), 107 (17), 93 (71), 81 (100), 69 (80), 55 (54), 41 (53), 29 (12).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами получены новые серосодержащие производные пинанового ряда; разработан препаративно удобный метод синтеза диастереомерно чистого  $\beta$ -гидросульфоксида пинанового ряда.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 09-03-00696-а).

Автор выражает благодарность О. А. Лодочниковой за проведение рентгеноструктурного анализа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Коваль И. В. // Усп. химии. 1994. Т. 63, № 2. С. 154.
- 2 Legros J., Dehli J. R., Bolm C. // Adv. Synth. Catal., 2005. Vol. 347. P. 19.
- 3 Бельский Л. И. Химия органических соединений серы. М.: Мир, 1988.
- 4 Старцева В. А., Гаврилов В. В., Никитина Л. Е., Лодочникова О. А., Гнездилов О. И., Лисовская С. А., Глушко Н. И., Климовицкий Е. Н. // Хим.-фарм. журн. 2010. Т. 44, № 3. С. 17.
- 5 Никитина Л. Е., Старцева В. А., Племенков В. В. // ХПС. 2007. Т. 43. С. 220.
- 6 Никитина Л. Е., Диева С. А., Племенков В. В. // ЖОрХ. 2001. Т. 71. С. 1233.
- 7 Вайсберг А., Проскауэр Э. Органические растворители. М.: Изд-во иностр. лит., 1958.
- 8 Sheldrick G. M. SADABS. University of Gottingen. Germany, 2004.
- 9 Sheldrick G. M. // Acta Cryst. 2008 Vol. 64. P. 112.
- 10 Sheldrick G. M. SHELXL-97 Program for Crystal Structure Refinement. University of Goettingen. Germany, 1997.
- 11 Farrugia L. J. // Appl. Crystallogr. 1999. Vol. 32. P. 837.
- 12 APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program. Version 7.31A, Bruker Advansed X-ray Solutions, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
- 13 Spek A. L. // Acta Crystallogr. 1990. Vol. 46. P. 34.