

D(-)-二吡啶甲基酒石酸酰胺在不对称氧化合成埃索美拉唑中的应用

赵姗姗¹, 卢 华², 张月成^{1*}, 赵继全¹

(1. 河北工业大学化工学院, 天津 300130;

2. 石药集团河北中润制药有限公司, 石家庄 050041)

摘 要: D(-)-酒石酸二乙酯(**1**)分别与 2-氨基吡啶和 4-氨基吡啶反应, 合成了 D(-)-二吡啶甲基酒石酸酰胺 **2** 和 **3**. 分别以 **1**~**3** 为手性配体与钛酸异丙酯配合, 催化过氧化氢异丙苯(ChP)不对称氧化埃索美拉唑前体(Eso-I)合成埃索美拉唑. 结果表明, 由配体 **2** 或 **3** 构成的催化体系在埃索美拉唑合成上显示出较高的催化活性和对映选择性. 例如, 当以 **2** 为配体, 甲苯为溶剂, 在优化的条件下进行反应时, Eso-I 的转化率达 84.7%, 埃索美拉唑的选择性达 91.8%, 对映体过量值达 89.0%.

关 键 词: D(-)-二吡啶甲基酒石酸酰胺; 硫醚; 不对称氧化; 埃索美拉唑

中图分类号: O643.32

文献标识码: A

手性亚砷是重要的手性中间体和辅剂、手性配体和催化剂. 光学纯的手性亚砷也是许多药物中的活性基团, 许多生物活性分子中都含有一个亚磺酰基的手性结构, 如埃索美拉唑(esomeprazole)^[1]. 埃索美拉唑是奥美拉唑的 S 型异构体, 是第一个可用于临床的质子泵抑制剂单一异构体, 主要用于消化性溃疡、食管反流病、胃泌素瘤综合症和幽门螺杆菌的治疗. 埃索美拉唑具有奥美拉唑消旋体所不具备的药物学和临床优点, 具有良好的耐受性和较少的药用副反应, 临床前的相关研究没有显示埃索美拉唑对人体有特殊的危害. 因此, 埃索美拉唑的合成研究具有重要的理论意义和实际意义.

与其它光学纯的手性亚砷的制备一样, 迄今为止, 制备埃索美拉唑的最有效方法是不对称催化氧化前手性硫醚, 而手性金属配合物催化剂是高效的对映选择性催化剂^[2-5]. 1984 年, Kagan^[6]和 Modena^[7]几乎同时报道了改良的 Sharpless^[8,9]不对称钛配合物催化氧化体系对一系列硫醚进行成功地不对称氧化, 取得了很高的对映选择性. 从此许多科研人员相继在这一领域进行了广泛深入的探索研究^[10-13]. 1996 年, von Unge^[14]等人通过添加有机碱二异丙基乙胺(DIPEA)对 Kagan 体系进行改良, 使硫醚的不对称氧化有了突破性进展, 将该氧化体系

用于埃索美拉唑的合成, 对映选择性高达 94 % ee 以上, 为埃索美拉唑的工业化生产奠定了基础^[15-18]. 然而, 所有由酒石酸二酯以及其衍生物(如酰胺类)等手性配体构成的氧化体系在埃索美拉唑的合成上均申请了专利保护^[16-19], 为突破专利保护, 促进埃索美拉唑在我国的顺利生产, 寻找新的用于该产品生产的有效氧化体系, 我们设计并合成了两个手性 D(-)-酒石酸酰胺配体(Scheme 1), 考察了其在埃索美拉唑合成反应中的手性诱导作用, 取得了较好的结果.

1 实验部分

1.1 仪器及试剂

Bruker Vector 22 型傅立叶变换红外光谱仪(德国 Bruker 公司, KBr 压片); Bruker AC-P 400 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司, 以 TMS 作内标); WZZ-2S/2SS 型数字式自动糖度/旋光仪(上海精密科学仪器有限公司); 安捷伦 1260 型液相色谱仪(安捷伦科技有限公司); Chiral OD-H (4.6 × 250 mm) 手性色谱柱(日本 Daicel 公司), 流动相: V(乙醇): V(正己烷): V(冰乙酸) = 50:50:0.05, 流速: 0.5 mL/min, 紫外检测波长 302 nm.

D(-)-酒石酸二乙酯(**1**) (99%)、钛酸异丙酯

收稿日期: 2011-12-15; 修回日期: 2012-01-20.

基金项目: 河北省自然科学基金(B2009000008).

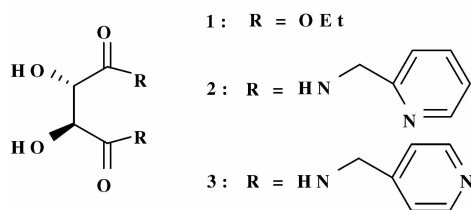
作者简介: 赵姗姗, 女, 生于 1986 年, 硕士生.

* 通讯联系人, TEL: (022) 60204726; Fax: (022) 60202926; E-mail: zyctju@yahoo.com.cn.

($\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$) (99%)、N,N'-二异丙基乙胺(DIPEA) (99%)、过氧化氢异丙苯 CHP(85%) 购自上海邦成化工有限公司; 2-氨基吡啶(99%)、4-氨基吡啶(99%) 由北京大田丰拓化学技术有限公司提供; 中间体 5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)-亚甲硫基]-1H-苯并咪唑(Eso-I) (99%) 按文献[18]方法制备。

1.2 手性配体的合成

手性二吡啶甲基酰胺的结构如图式 1。



Scheme 1

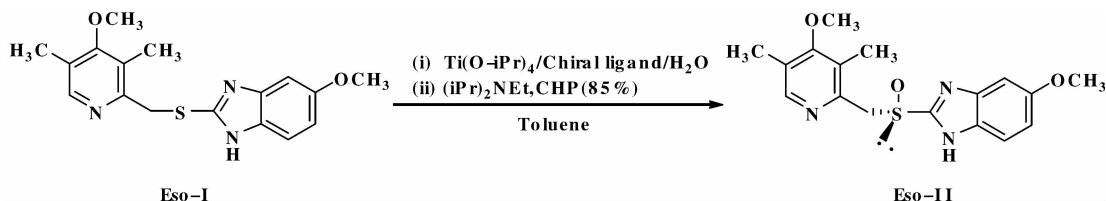
1.2.1 N,N'-二(2-吡啶基甲基)-D(-)-酒石酸二酰胺(**2**)的合成 N_2 保护下, 100 mL 三口瓶中加入 10.3 g (0.05 mol) **1**, 50 mL 甲醇, 13.0 g (0.12 mol) 2-氨基吡啶, 0.2 g 无水碳酸钾, 加热回流 12 h, 冷却, 过滤, 固体粗品用 50% 乙醇重结晶得 13.1 g 白色粉末 **2**, 产率 80%. m. p. 182.0 ~ 182.8 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -90.0 (c 1.0, H_2O); ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 4.38 ~ 4.52 (m, 6H, NHCH_2),

HOCHCONH), 5.90 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz, OH), 7.26 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz, pyridine-H), 7.37 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, pyridine-H), 7.74 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, pyridine-H), 8.40 (s, 2H, CONH), 8.50 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz, pyridine-H); IR (KBr) ν : 3 417, 3 292, 3 078, 1 657, 1 527, 1 144, 1 082, 758, 610 cm^{-1} .

1.2.2 N,N'-二(4-吡啶基甲基)-D(-)-酒石酸二酰胺(**3**)的合成 按照 **2** 的合成方法得到白色粉末 **3**, 产率 70%. m. p. 223.3 ~ 224.4 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -97.7 (c 0.3, H_2O); ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 4.26 ~ 4.49 (m, 6H, NHCH_2 , HOCHCONH), 5.88 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, OH), 7.31 (d, 4H, $J = 4.8$ Hz, pyridine-H), 8.46 ~ 8.48 (m, 6H, CONH, pyridine-H); IR (KBr) ν : 3 332, 3 114, 1 642, 1 531, 1 426, 1 107, 794, 634 cm^{-1} .

1.3 不对称氧化反应

催化反应 (Scheme 2) 以 **2** 催化不对称氧化合成埃索美拉唑 (Eso-II) 的反应为例: 10 mL 两口瓶中加入 0.13 g (0.4 mmol) 的 Eso-I, 3 mL 甲苯, 升温至 60 °C, 加入 0.72 mg (0.04 mmol) H_2O , 0.08 g (0.24 mmol) **2**, 0.035 g (0.12 mmol) $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, 60 °C 下搅拌反应 3 h, 降温至 20 °C, 加入 0.015 g (0.12 mmol) DIPEA, 微量进样器滴加 0.075 g (0.4 mmol) CHP(85%), 液相检测反应进程。



Scheme 2

2 结果与讨论

2.1 1~3/ $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 催化 Eso-I 不对称氧化

为了考察所合成的手性配体 **2**、**3** 在不对称氧化合成埃索美拉唑反应中的手性诱导性能, 将 **2**、**3** 与 **1** 按文献[15]的反应条件分别与 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 构成催化体系, 在几种不同溶剂中催化 CHP 氧化 Eso-I 生成 Eso-II, 结果如表 1 所示。

从结果看, 尽管配体 **2** 和 **3** 与 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 构成催化体系的催化性能不如 **1** 与 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 构成催化体系, 无论是催化活性还是对目标化合物的选择性

都有所降低, 但总的来看, 当在极性较小的甲苯和四氯化碳中进行时, 上述指标都达到较好水平。在甲苯中反应效果最佳, **2** 和 **3** 为配体时反应底物的转化率接近 85%, 目标化合物的选择性超过 90%, **2** 为配体时对映体过量值达 89%。表 1 结果还可看出, 无论哪一种配体构成的催化体系, 随着溶剂极性的增大, 催化体系的催化活性, 反应的转化率、埃索美拉唑的化学选择性及对映体过量值均有所下降, 这可能是反应过程中形成的包含底物 Eso-I、配体的催化活性中间体^[12,20] 的稳定性与溶剂的极性有关。

表 1 1~3/Ti(O-iPr)₄催化 CHP 不对称氧化 Eso-I^a

Table 1 Results of 1~3/Ti(O-iPr)₄ catalyzed asymmetric oxidation of Eso-I with CHP as an oxidant

Entry ^b	Chiral ligand	Solvent	Dipole moment (10 ⁻³⁰ C · m)	Conv. (%)	Select. (%)	ee (%)
1	1	CCl ₄	0.0	91.7	92.8	89.7
2	1	toluene	1.23	97.9	94.4	92.8
3	1	CHCl ₃	4.9	86.9	91.6	89.2
4	1	THF	7.58	47.7	80.3	29.5
5	1	acetone	20.7	25.5	60.0	20.2
6	2	CCl ₄	0.0	83.8	89.8	79.7
7	2	toluene	1.23	84.7	91.8	89.0
8	2	CHCl ₃	4.9	68.7	75.6	65.7
9	2	THF	7.58	34.5	72.4	48.5
10	2	acetone	20.7	25.5	60.0	20.1
11	3	CCl ₄	0.0	74.9	86.0	72.0
12	3	toluene	1.23	87.5	90.7	81.3
13	3	CHCl ₃	4.9	57.7	82.5	65.0
14	3	THF	7.58	39.5	56.0	21.8
15	3	acetone	20.7	26.1	59.0	18.0

^aReactions were carried out in the presence of Eso-I (0.4 mmol), 10% of H₂O, 60% of chiral ligand, 30% of Ti(O-iPr)₄, 30% of DIPEA and 1.0 equiv. of CHP(85%) in solvent, 20 ℃. The results were determined by HPLC with Daicel Chiralcel OD-H column. ^bEntry 1~5: React for 2 h; Entry 6~15: React for 5 h

尽管配体 **2** 不如 **1** 构成的催化体系的催化性能, 但是, 这是配体 **2** 首次用于硫醚的不对称氧化反应, 其手性诱导性能优于专利报道的大多数配体^[19], 因此, 值得对 **2**/Ti(O-iPr)₄ 催化不对称氧化 Eso-I 合成埃索美拉唑进行进一步研究.

2.2 温度对反应的影响

以甲苯为溶剂, 考察了反应温度对反应的影响, 结果见表 2. 由表 2 可知, 随着温度的提高, 反应活性有所增强, 但在 0~20 ℃ 范围内, 目标产物埃索美拉唑的选择性及对映体过量值几乎与温度无关(表中相关数据的差别由分析误差所致), 选择性及对映体过量值分别接近 91% 和 89%; 当温度为 30 ℃ 时, 目标产物的选择性及对映体过量值均有大幅度下降.

2.3 氧化剂种类及用量对反应的影响

在相同反应条件下, **2**/Ti(O-iPr)₄ 催化不同氧化剂对前手性硫醚 Eso-I 的不对称氧化的结果不同(表 3). 可以看出, 当分别以 30% H₂O₂、mCPBA、UHP 为氧化剂时, 反应活性很低, 转化率不足 50%,

表 2 温度对反应的影响

Table 2 Effect of temperature on the reaction

Entry	Temp. (℃)	Conv. (%)	Select. (%)	ee (%)
1	0	45.0	91.0	88.5
2	10	56.8	91.2	89.1
3	20	84.7	91.8	89.0
4	30	86.6	77.2	61.7

Reactions were carried out in the presence of Eso-I (0.4 mmol), 10% of H₂O, 60% of **2**, 30% of Ti(O-iPr)₄, 30% of DIPEA and 1.0 equiv. of CHP(85%) in toluene, 5 h. The results were determined by HPLC with Daicel Chiralcel OD-H column.

且产物对映选择性差, ee 值低于 20%; tBuOOH 为氧化剂时, 虽然对映选择性有所提高(55.4%), 但是反应转化率只有 19%; CHP 为氧化剂时, 反应的转化率、选择性以及对映选择性均有很大提高, ee

值可达 89.0%。从表 3 还可看到，随着 CHP 用量的增加，反应的转化率增加，但当 CHP 用量高于 100% 时产物的选择性及对映选择性均有所下降，这是由于氧化剂量的增加，造成 CHP 不经催化活性中间体^[12,20]直接对硫醚的非选择性氧化所致，同时，埃索美拉唑还进一步氧化成副产物砒。综合考虑，CHP 的用量为 100%。

表 3 氧化剂种类及用量对反应的影响^a
Table 3 Effect of oxidant on the reaction

Entry	Oxidant (mol%) ^b	Conv. (%)	Select. (%)	ee (%)
1	30% H ₂ O ₂ (100)	37.6	48.7	14.2
2	tBuOOH (100)	19.0	77.6	55.4
3	mCPBA (100)	40.5	50.7	16.8
4	UHP (100)	32.9	51.7	17.2
5	CHP (80)	70.7	92.0	87.8
6	CHP (100)	84.7	91.8	89.0
7	CHP (110)	90.6	85.5	80.9
8	CHP (120)	95.8	79.3	71.6

a. Reactions were carried out in the presence of Eso-I (0.4 mmol), 10% of H₂O, 60% of **2**, 30% of Ti(O-*i*Pr)₄, 30% of DIPEA and oxidant in toluene, 20 °C, 5 h. The results were determined by HPLC with Daicel Chiralcel OD-H column. b. The data in the parentheses are the moles of oxidants compared to the substrate.

2.4 体系中水分对反应的影响

在酒石酸二酯类配体与 Ti(O-*i*Pr)₄ 催化体系中，往往加入一定量的水，其作用是促进具有催化活性的手性二聚体的形成^[10,20]。同样在 **2**/Ti(O-*i*Pr)₄ 催化 Eso-I 的氧化过程中，一定量的水对反应顺利进行是必需的。水的投入量对反应的影响结果列于表 4。从中可见，当不加水时，反应的转化率、目标化合物的选择性和 ee 值均不高；随着水量的增加，反应的转化率、产物选择性及 ee 值先增加后降低，当水量为 10% 时各项指标均达到最大值。由此可以推断，**2**/Ti(O-*i*Pr)₄ 与 **1**/Ti(O-*i*Pr)₄ 催化硫醚不对称氧化的机理^[12]一致。

2.5 催化剂的投入量对反应的影响

与相关文献[6,15]类似，始终保持 **2** 与 Ti(O-*i*Pr)₄ 的投料比遵循化学计量关系，即 2:1，然后改

变底物与催化剂的摩尔比，以获得高转化率、高选择性和高 ee 值地合成埃索美拉唑的适宜的催化剂用量。表 5 是不同催化剂投入量时的反应结果，基于转化率和选择性的综合考量，可以认为 Ti(O-*i*Pr)₄ 与 Eso-I 的物质质量比为 30% 时结果最佳。

表 4 体系中水分对反应的影响
Table 4 Effect of amount of H₂O on the reaction

Entry	H ₂ O (mol%)	Conv. (%)	Select. (%)	ee (%)
1	0	46.3	73.2	48.9
2	5	74.2	85.5	78.9
3	10	84.7	91.8	89.0
4	50	55.5	56.4	17.1
5	100	49.1	54.9	13.2

Reactions were carried out in the presence of Eso-I (0.4 mmol), H₂O, 60% of **2**, 30% of Ti(O-*i*Pr)₄, 30% of DIPEA and 1.0 equiv. of CHP(85%) in toluene, 20 °C, 5 h. The results were determined by HPLC with Daicel Chiralcel OD-H column.

表 5 底物与钛酸四异丙酯的摩尔比对反应的影响
Table 5 Effect of the molar ratio of substrate to isopropyl titanate on the reaction

Entry	2 :Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ (mol%)	Conv. (%)	Select. (%)	ee (%)
1	40:20	55.5	91.3	83.6
2	60:30	84.7	91.8	89.0
3	80:40	87.6	76.8	63.4

Reactions were carried out in the presence of Eso-I (0.4 mmol), 10% of H₂O, **2**, Ti(O-*i*Pr)₄, 30% of DIPEA and 1.0 equiv. of CHP(85%) in toluene, 20 °C, 5 h. The results were determined by HPLC with Daicel Chiralcel OD-H column.

2.6 反应时间对反应的影响

在上述选择的适宜的反应条件下，考察了反应时间对反应的影响，结果列于表 6。由表中数据可以看出，反应至 5 h 过程中，随着 Eso-I 转化率的增长，产物 Eso-II 的选择性及 ee 值略有下降，基本保持在较高水平；继续延长反应时间，选择性及 ee 值明显下降，原因是部分亚砒转化为砒。因此选择反应的最佳时间为 5 h。

表 6 反应时间对反应的影响

Table 6 Effect of the reaction time on the reaction

Entry	Time (h)	Conv. (%)	Select. (%)	ee (%)
1	1	65.5	93.2	90.1
2	3	77.0	92.7	88.9
3	5	84.7	91.8	89.0
4	7	90.2	90.2	87.6

Reactions were carried out in the presence of Eso-I (0.4 mmol), 10% of H₂O, 60% of **2**, 30% of Ti(O-*i*Pr)₄, 30% of DIPEA and 1.0 equiv. of CHP(85%) in toluene, 20 °C. The results were determined by HPLC with Daicel Chiralcel OD-H column.

3 结 论

D(-)-酒石酸二酰胺配体 **2** 对与不对称氧化合成埃索美拉唑的反应有较高的对映选择性, 以 CHP (85%) 为氧源, **2**/(Ti(O-*i*Pr)₄) 体系催化不对称氧化合成埃索美拉唑的最优条件为: 物料投料比 Eso-I/**2**/(Ti(O-*i*Pr)₄)/H₂O/DIPEA/CHP 为 1:0.6:0.3:0.1:0.3:1, 甲苯为溶剂, 20 °C 反应 5 h, Eso-I 转化率 84.7%, Eso-II 选择性 91.8%, ee 值 89.0%.

参考文献:

- [1] von Unge S, Langer V, Sj lin L. Stereochemical assignment of the enantiomers of omeprazole from X-ray analysis of a fenchyloxymethyl derivative of (+)-(R)-omeprazole [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**: 1 967 – 1 970
- [2] Bolm C, Bienewald F. Asymmetric sulfide oxidation with vanadium catalysts and H₂O₂ [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**: 2 640 – 2 642
- [3] Reetz M T, Merck C, Naberfeld G, *et al.* 3,3'-Dinitro-octahydrobinaphthol: A new chiral ligand for metal-catalyzed enantioselective reaction [J]. *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**: 5 273 – 5 276
- [4] Saito B, Katsuki T. Ti(salen)-catalyzed enantioselective sulfoxidation using hydrogen peroxide as a terminal oxidant [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42** (4): 3 873 – 3 876
- [5] Bryliakov K P, Talsi E P. Asymmetric oxidation of sulfides with H₂O₂ catalyzed Titanium complexes with amino-alcohol derived schiff base [J]. *J. Mol. Catal. A. Chem.*, 2007, **264**: 280 – 287

- [6] Pitchen P, Du ach E, Kagan H B, *et al.* An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**: 8 188 – 8 193
- [7] Di Furia F, Modena G, Seraglia R. Synthesis of chiral sulfoxides by metal-catalyzed oxidation with t-butyl hydroperoxide [J]. *Synthesis*, 1984, 325 – 326
- [8] Katsuki T, Sharpless K B. The first practical method for asymmetric epoxidation [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**: 5 974 – 5 976
- [9] Rossiter B E, Katsuki T, Sharpless K B. Asymmetric epoxidation provides shortest routes to four chiral epoxy alcohols which are key intermediates in syntheses of methymycin, erythromycin, leukotriene C-1, and disparlure [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**: 464 – 465
- [10] Zhao S H, Samuel O, Kagan H B. Asymmetric oxidation of sulfides mediated by chiral titanium complexes: mechanistic and synthetic aspects [J]. *Tetrahedron*, 1987, **43**: 5 135 – 5 144
- [11] Komatsu N, Hashizume M, Sugita T, *et al.* Catalytic asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides using R-(+)-Binaphthol [J]. *J. Org. Chem.*, 1993, **58**: 4 529 – 4 533
- [12] Kagan H B, Rebiere F. Some routes to chiral sulfoxides with very high enantiomeric excesses [J]. *Synlett.*, 1990, 643 – 650
- [13] Pitchen P, France C J, McFarlane I M, *et al.* Large scale asymmetric synthesis of a biologically active sulfoxide [J]. *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**: 485 – 488
- [14] Larsson E M, Stenhede U J, von Unge S, *et al.* Process for synthesis of substituted sulphoxides [P]. WO 96/02535, 1996
- [15] Cotton H, Elebring T, Larsson M, *et al.* Asymmetric synthesis of esomeprazole [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**: 3 819 – 3 825
- [16] Cotton H, Kronstr m A, Mattson A, *et al.* Form of Someprazole [P]. US 6369085 B1, 2002
- [17] Reddy B P, Rathnaker K, Reddy R R. A novel stereoselective synthesis of benzimidazole sulfoxides [P]. US 2006/0166986 A1, 2006
- [18] Rao D R, Kankan R N, Pathi S L, *et al.* Process for the preparation of esomeprozole magnesium dihydrate [P]. US 2010/0113526 A1, 2010
- [19] Liao J, Tian T, Huang Q F, Deng J G, *et al.* Process for preparing sulfoxide compounds [P]. WO 2009/14981 A1, 2009
- [20] Huang Q Y (黄秋亚), Zhu J (朱 槿), Deng J G (邓金根). Recent development in asymmetric catalytic of

prochiral sulfides by metal-based catalysts(金属催化硫醚的不对称氧化研究进展)[J]. *J. Org. Chem.*

(China)(有机化学), 2005, **25**(5): 496–506

Application of D(-)-Di-pyridylmethyl Tartaric Acid Amide in the Synthesis of Esomeprazole through Asymmetric Oxidation

ZHAO Shan-shan¹, LU Hua², ZHANG Yue-cheng^{1*}, ZHAO Ji-quan¹

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Hebei University of Technology, Tianjin 300130;

2. Hebei Zhongrun Pharmaceutical Cooperation, Limited, CSPC, Shijiazhuang 050041)

Abstract: Two di-pyridylmethyl D(-)-tartaric acid amides **2** and **3** were respectively prepared through the reaction of (-)-diethyl D-tartrate(**1**) with 2-aminomethyl pyridine and 4-aminomethyl pyridine. The compounds **1**, **2** and **3** coordinated with isopropyl titanate, respectively, were used as catalyst in the asymmetric oxidation of the precursor (Eso-I) of esomeprazole with cumene hydroperoxide (CHP) as oxidant. The results revealed that both the catalytic systems derived from ligand **2** and **3** and isopropyl titanate showed good catalytic activity and enantioselectivity in the synthesis of esomeprazole. For example, the conversion of Eso-I, the selectivity toward to the esomeprazole and the enantio excess reached 84.7%, 91.8% and 89.0%, respectively, when **2** was used as the ligand and the reaction was conducted in toluene under the optimized conditions.

Key words: D(-)-Di-pyridylmethyl tartaric acid amide; sulfide; asymmetric oxidation; esomeprazole