

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова  
Сибирского отделения Российской академии наук»

На правах рукописи

Оттенбахер Роман Викторович

**КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ  
МАРГАНЦА ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ  
ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ**

1.4.14. Кинетика и катализ

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Новосибирск – 2024

## Оглавление

|  |    |
|--|----|
| <b>Введение</b> .....  | 4  |
| <b>ГЛАВА 1. Литературный обзор</b> .....   | 10 |
| 1.1 Каталитические системы на основе комплексов марганца для энантиоселективного эпоксирирования олефинов пероксидом водорода.....                       | 10 |
| 1.1.1 Системы на основе саленовых комплексов Mn(III).....  | 10 |
| 1.1.2 Системы на основе замещенных 1,4,7-триазациклононановых комплексов Mn(III) ..  | 15 |
| 1.1.3 Системы на основе <i>бис</i> -амино- <i>бис</i> -пиридиновых комплексов Mn(II).....  | 19 |
| 1.1.4 Заключение .....   | 26 |
| 1.2 Каталитические системы на основе комплексов марганца для регио- и стереоселективного окисления алифатических C–H групп органических соединений ..... | 27 |
| 1.2.1 Системы на основе моноядерных комплексов марганца .....  | 27 |
| 1.2.2 Системы на основе полиядерных комплексов марганца.....   | 36 |
| 1.2.3 Заключение .....   | 38 |
| <b>ГЛАВА 2. Каталитические системы на основе хиральных комплексов Mn для асимметрического эпоксирирования олефинов пероксидом водорода</b> .....         | 40 |
| 2.1 Синтез хиральных тетраденатных N-донорных лигандов и соответствующих комплексов марганца(II).....  | 40 |
| 2.2 Каталитическое эпоксирирование олефинов в присутствии комплексов марганца(II) с хиральными лигандами на основе 1,2-диаминоциклогексана.....          | 44 |
| 2.3 Каталитическое эпоксирирование олефинов в присутствии комплексов марганца(II) с хиральными лигандами на основе бипирролидина .....                   | 46 |
| 2.4 Исследование механизма каталитического эпоксирирования олефинов пероксидом водорода в присутствии комплексов марганца .....                          | 60 |
| 2.4.1 Сравнение с аналогичными системами на основе комплексов железа(II) .....   | 60 |
| 2.4.2 Катализируемая комплексами марганца реакция эпоксирирования олефинов в присутствии изотопно-меченой воды H <sub>2</sub> <sup>18</sup> O.....       | 64 |
| 2.4.3 Механизм стадии энантиоселективного переноса кислорода .....   | 66 |
| 2.4.4 Сравнение каталитических систем с H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /RCOOH и RCO <sub>3</sub> H.....   | 72 |
| 2.5 О механизме каталитического эпоксирирования олефинов различными окислителями в присутствии комплексов марганца.....                                  | 77 |
| 2.6 Каталитические системы для энантиоселективного эпоксирирования олефинов твёрдыми окислителями пероксидной природы .....                              | 91 |
| 2.7 Заключение .....   | 96 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>ГЛАВА 3. Каталитические системы на основе хиральных комплексов Mn для регио- и стереоселективного окисления C-H групп пероксидом водорода</b> .....  | 98  |
| 3.1 Высокоэффективное, региоселективное и стереоспецифичное окисление алифатических C-H групп пероксидом водорода в присутствии <i>бис</i> -амино- <i>бис</i> -пиридиновых комплексов марганца(II)..... | 98  |
| 3.2 Механизм селективного окисления алифатических C-H групп пероксидом водорода в присутствии <i>бис</i> -амино- <i>бис</i> -пиридиновых комплексов марганца(II).....                                   | 103 |
| 3.3 Энантиоселективное окисление бензильных C-H групп пероксидом водорода в присутствии <i>бис</i> -амино- <i>бис</i> -пиридиновых комплексов марганца(II).....   | 117 |
| 3.3.1 Асимметрическое гидроксирование.....  | 117 |
| 3.3.2 Асимметрическое азидирование.....   | 141 |
| 3.4 Региоселективное окисление C-H групп пероксидом водорода в сложных органических молекулах в присутствии <i>бис</i> -амино- <i>бис</i> -пиридиновых комплексов марганца(II).....                     | 148 |
| 3.4.1 Окисление (-)-амброксидов.....  | 148 |
| 3.4.2 Окисление эстронов ацетата и его аналогов.....  | 153 |
| 3.4.3 Окисление насыщенных стероидов – производных андростана.....  | 160 |
| 3.5 Заключение .....  | 166 |
| <b>ГЛАВА 4. Экспериментальная часть</b> .....   | 168 |
| 4.1 Оборудование и реактивы .....   | 168 |
| 4.2 Методики синтезов некоторых лигандов.....   | 168 |
| 4.3 Методики синтезов некоторых комплексов марганца(II) .....   | 191 |
| 4.4 Методики синтезов некоторых окислителей.....  | 198 |
| 4.5 Методики синтеза субстратов .....   | 199 |
| 4.6 Каталитическое эпоксидирование олефинов .....   | 201 |
| 4.7 Каталитическое C-H окисление алканов.....   | 204 |
| 4.8 Спектроскопические и хроматографические данные для некоторых эпоксидов .....  | 205 |
| 4.9 Спектроскопические данные для некоторых продуктов окисления сложных субстратов... ..  | 207 |
| <b>Выводы</b> .....   | 218 |
| <b>Список используемых сокращений</b> .....   | 221 |
| <b>Литература</b> .....   | 223 |
| <b>Приложение</b> .....   | 244 |

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Разработка каталитических методов хемо- и стереоселективной оксифункционализации органических соединений имеет большое практическое значение для тонкого органического синтеза, в первую очередь для получения фармпрепаратов и биологически активных соединений. Известно, что природные ферменты оксигеназы способны катализировать процессы селективной окислительной функционализации углеводов кислородом воздуха в мягких условиях, однако проблема создания селективных катализаторов для препаративного окисления органических соединений далека от своего решения [1-7]. Под влиянием постоянно ужесточающихся экологических требований к настоящему времени возникла необходимость в разработке новых экологически безопасных катализаторов, которые могли бы функционировать с высокой эффективностью и стереоселективностью и применяться к широкому кругу субстратов. Весьма привлекательным «зелёным» окислителем для подобных реакций является пероксид водорода благодаря своей доступности, безопасности, высокому содержанию активного кислорода (47 вес. %), а также тому факту, что единственным стехиометрическим побочным продуктом его использования является вода.

Комплексы марганца рассматриваются как одни из наиболее перспективных биомиметических катализаторов процессов стереоселективного окисления углеводов пероксидом водорода, поскольку данный переходный металл играет большую роль в ряде биохимических процессов, например в пероксидазах [8], каталазах [9] и в фотосистеме II (PSII) [10], где он вовлечен в окисление воды до молекулярного кислорода [11]. Также преимуществом марганца является его коммерческая доступность и низкая токсичность.

Алкены, а также другие классы углеводов с двойной C=C связью, широко используются в качестве исходных веществ в тонком органическом синтезе. Стереоселективное эпоксидование алкенов является эффективной стратегией для формирования новых C-X связей в молекуле, в частности, благодаря созданию двух асимметрических центров рядом друг с другом и образованию трехчленного реакционноспособного эпоксидного цикла [12]. Данный цикл способен раскрываться при воздействии различных нуклеофильных агентов с сохранением асимметрических центров, причем получаемые вещества могут быть использованы в синтезе различных ценных продуктов, например, оптически чистых лекарственных препаратов.

**Степень разработанности темы исследования.** В большинстве случаев мотивация работ по селективной химической модификации сложных молекул природного происхождения обусловлена потребностью в новых, более эффективных терапевтических средствах. В то же

время, в рамках подобных исследований активно развивается направление, связанное с разработкой регио- и стереоселективных катализаторов модификации таких молекул. Достигнутые к концу 2010-х годов результаты привели к созданию концепции селективной «функционализации на поздних стадиях синтеза» (late-stage functionalization, LSF) [13]. Данная концепция ставит своей задачей поиск стратегий селективной функционализации сложных молекул с помощью небольшого числа синтетических стадий. В перспективе это должно привести к созданию принципиально новых мощных и универсальных методов создания библиотек сложных соединений и тонкой модификации их ключевых фармакологических свойств без необходимости корректировки или редизайна уже существующих многостадийных синтетических методов.

Несмотря на обширные исследования, к настоящему моменту достаточно малое число хемо- и энантиоселективных процессов окисления пероксидом водорода было реализовано в промышленном масштабе [14-16], что, таким образом, стимулирует интерес к созданию и исследованию более активных, эффективных, селективных и экологически безопасных каталитических систем.

**Цель и задачи.** В связи с вышесказанным, целью настоящей работы являлась разработка научных основ каталитических систем на основе комплексов марганца, способных катализировать стереоселективное эпоксирирование олефинов и стерео- и региоселективное окисление C–H групп алканов пероксидом водорода.

В рамках заявленной цели были поставлены следующие задачи:

- Синтезировать ряд новых комплексов марганца(II) с хиральными тетраэдратными лигандами аминопиридинового типа.

- Исследовать каталитические свойства полученных комплексов в реакциях энантиоселективного эпоксирирования различных классов олефинов и энантиоселективного окисления C(sp<sup>3</sup>)–H групп органических субстратов различной сложности пероксидом водорода.

- Изучить природу каталитически активных центров в данных системах, установить основные факторы, ответственные за селективность окисления, выработать представления о механизме данных реакций.

- Исследовать синтетический потенциал катализаторов на основе комплексов марганца в процессах хемо- и региоселективного окисления C–H групп сложных органических молекул природного происхождения.

**Научная новизна.** В ходе выполнения работы разработан новый класс каталитических систем для энантиоселективного эпоксирирования алкенов и регио- и стереоселективного окисления C(sp<sup>3</sup>)–H групп различных органических субстратов пероксидом водорода.

Впервые исследованы закономерности каталитического действия систем на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца, позволяющих получать эпоксиды электронодефицитных алкенов с энантиомерным избытком до 99 % при окислении пероксидом водорода. Впервые систематически изучен механизм данных реакций, с помощью изотопных меток и других кинетических и косвенных методов получены аргументы, позволяющие идентифицировать активную частицу как электрофильный оксо-комплекс марганца(V). Кроме того, впервые детально изучен механизм эпоксидирования различными двухэлектронными окислителями (алкилгидропероксидами, надкислотами, иодозоаренами, гидропероксидами ряда непереходных металлов и металлоидов) и предложены наиболее вероятные кандидаты на роль активной окисляющей частицы для каждого типа окислителя. Впервые показано, что ахиральный *бис*-амино-*бис*-пиридиноый комплекс марганца способен катализировать асимметрическое эпоксидирование при наличии хиральной добавки.

Предложены каталитические системы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца, позволяющие получать арилалканолаы с энантиомерным избытком до 97 % при окислении арилалканов пероксидом водорода. Установлен механизм селективного С-Н окисления в данных каталитических системах, в основе которого лежит скорость-лимитирующий отрыв атома водорода активной оксомарганцевой(V) частицей, за которым следует «повторное связывание» образовавшегося С-центрированного радикала с координированной к марганцу ОН группой. Изучены закономерности образования побочных продуктов процессов С-Н окисления – карбоксилатов, свидетельствующие о реализации механизма с «альтернативным связыванием», подразумевающего прямой перенос карбоксилата от активной окисляющей частицы на С-центрированный радикал. Открытие механизма с «альтернативным связыванием» позволило разработать новую каталитическую систему на основе комплексов марганца для асимметрического С-Н азидирования арилалканолов пероксидом водорода с триметилсилилазидом в качестве сокаталитической добавки и одновременно источника азидов.

Впервые показано, что *бис*-амино-*бис*-пиридиновые комплексы марганца способны катализировать регио- и стереоселективное окисление таких сложных субстратов природного происхождения, как (-)-амброксид и его производные, а также производные эстрогена и андростерона. Достигнуты выходы индивидуальных продуктов окисления на уровне 40-60 %.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработанные новые высокоэффективные катализаторы и полученное новое знание о природе их активных частиц и механизме реакций важны как с фундаментальной точки зрения, так и с точки зрения потенциальных синтетических приложений в тонком органическом синтезе. Создание с их помощью новых синтетических методов, позволяющих хемо- и стереоселективно вводить в

сложную органическую молекулу атом кислорода на «поздних» стадиях многостадийного синтеза, рассматривается в настоящее время как чрезвычайно актуальная для синтетической фармацевтической химии задача.

Разработанные каталитические системы способны работать при низких нагрузках катализатора (0.01-1.0 % мольн.) и использовать "зелёный", дешёвый и безопасный окислитель – 30 %-ный водный пероксид водорода. Процессы окислительной функционализации, катализируемые данными системами, являются прямыми (без образования металл-органических интермедиатов) и принципиально не требуют использования каких-либо направляющих либо защитных групп, что снижает стадийность процесса и соответственно количество побочных продуктов. Эти характеристики полностью лежат в русле принципов «зелёной химии» и в конечном итоге способствуют улучшению качества жизни человека.

**Методология и методы исследования.** Методология исследования включает в себя разработку и оптимизацию условий синтеза хиральных тетраденатных *N*-донорных лигандов аминопиридинового типа, получения комплексов марганца с данными лигандами. Комплексы марганца охарактеризованы методами рентгено-структурного анализа (РСА) и/или методом элементного анализа (СНН/С). При проведении каталитических экспериментов с полученными комплексами марганца, проводилась оптимизация условий реакций энантиоселективного эпоксицирования алкенов и регио- и стереоселективного С-Н окисления алканов пероксидом водорода. Продукты реакций каталитического окисления выделялись в индивидуальном виде через разделение с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. В ряде случаев реакционные смеси анализировались напрямую с помощью ЯМР и/или ВЭЖХ. Выделенные продукты были охарактеризованы с помощью <sup>1</sup>Н- и <sup>13</sup>С-ЯМР спектроскопии, а также ВЭЖХ с хиральными колонками для определения энантиомерного избытка.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

- Проанализированы подходы к применению комплексов марганца в качестве катализаторов в реакциях асимметрического эпоксицирования алкенов и хемо- и региоселективного окисления алканов пероксидом водорода

- Разработаны каталитические системы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца для энантиоселективного эпоксицирования олефинов. Найдена оптимальная структура лиганда и со-каталитической добавки, позволяющие получать эпоксыды с *ЭИ* до 99 %.

- Изучен механизм каталитической реакции эпоксицирования пероксидом водорода. Впервые обнаружено включение изотопно-меченного кислорода в продукты окисления из добавленной воды Н<sub>2</sub><sup>18</sup>О.

- Изучен механизм асимметрического эпоксидирования различными типами окислителей (алкилгидропероксидами, надкислотами, иодозоаренами, гидропероксидами непереходных элементов).

- Разработаны каталитические системы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца для энантиоселективного бензильного C–H окисления арилалканов.

- Исследован механизм селективного окисления алифатических C–H групп пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца.

- Разработаны каталитические системы для хемо- и региоселективного окисления сложных биологически активных органических соединений природного происхождения, таких как (-)-амброксид, производные эстрогена,  $5\alpha$  и  $5\beta$ -андростана.

**Личный вклад автора.** Автор работы синтезировал хиральные лиганды и комплексы марганца, ряд (недоступных в продаже) субстратов, планировал и проводил каталитические и кинетические эксперименты, анализировал реакционные смеси методами ЯМР и ВЭЖХ, участвовал в постановке задач, интерпретации и обобщении результатов, сборе литературных данных, написании статей, обсуждении и апробации результатов на российских и международных научных конференциях. Все выводы работы основаны на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность представленных результатов основывается на высоком методическом уровне проведения работы, согласованности экспериментальных данных с данными других исследований. Корректность полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью. Признание результатов работы мировым научным сообществом подтверждается наличием публикаций по результатам выполненной работы в высокоуровневых международных журналах.

Основные результаты работы представлены на 14 российских и международных научных конференциях: International Symposium on Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation (ADHOC 2012), 02-07 Sep 2012, Jerusalem; IX International Conference “Mechanisms of Catalytic Reactions” (MCR-IX), 22-25 Oct 2012, Санкт-Петербург; II Школа-конференция молодых учёных «Неорганические соединения и функциональные материалы», посвящённая памяти профессора С.В. Земскова (ICFM-2013), 30 сент. - 4 окт. 2013, Новосибирск; 41st International Conference on Coordination Chemistry (ICCC41), 21-25 Jul 2014, Singapore; Catalyst Design: 4th International School-Conference on Catalysis for Young Scientists (ISCC-2015), 05-06 Sep 2015, Казань; Third EuCheMS Inorganic Chemistry Conference “Chemistry over the horizon”, 28 Jun - 1 Jul 2015, Wrocław; EuropaCat-XII: 12th European Congress on Catalysis “Catalysis: Balancing the use of fossil and renewable resources” (EuropaCat 2015), 30 Aug - 4 Sep 2015, Казань; X International Conference "Mechanisms of Catalytic Reactions" (MCR-X), October 2-6, 2016,

Svetlogorsk, Kaliningrad Region, Russia; IV Школа-конференция молодых учёных «Неорганические соединения и функциональные материалы» (ICFM-2017), 21-26 мая 2017, Новосибирск; International Symposium on Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation (ADHOC 2018) (ADHOC 2018), 24-29 Jun 2018, Xi'an; 7th Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC7), 15-18 Oct 2019, Kuala Lumpur; XI International Conference Mechanisms of Catalytic Reactions (MCR-XI), 07-11 Oct 2019, Сочи; IV Российский конгресс по катализу «РОСКАТАЛИЗ», 20-25 сент. 2021, Казань; XXII International Symposium on Homogeneous Catalysis, 24-29 Jul 2022.

**Публикации.** Основные результаты работы опубликованы в 20 статьях в рецензируемых научных изданиях (индексируемых системами Web of Science и Scopus) и в 1 главе в монографии (список представлен в конце списка литературы), а также в 14 тезисах российских и международных научных конференций.

**Структура и объём работы.** Диссертация состоит из введения, списка условных обозначений, четырёх глав, выводов, списка цитированной литературы и приложения. Основной текст включает 222 страницы, в том числе 36 рисунков, 57 таблиц и 48 схем. Библиография насчитывает 244 наименований.

Первая глава диссертации является литературным обзором и посвящена рассмотрению каталитических свойств комплексов марганца в реакциях эпоксицирования и C–H окисления органических субстратов различных классов. В разделе 1.1 описаны существующие каталитические системы на основе комплексов марганца для энантиоселективного окисления олефинов пероксидом водорода. Проведен сравнительный анализ катализаторов с точки зрения таких характеристик, как активность, селективность по целевому продукту, энантиоселективность, эффективность использования окислителя. В разделе 1.2 рассмотрены каталитические системы на основе комплексов марганца для окислительной функционализации неактивированных C–H связей в органических молекулах. Показано превосходство комплексов марганца с *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми лигандами над иными системами.

Во второй главе изложены основные результаты, полученные при исследовании каталитических свойств синтезированных комплексов марганца(II) в реакциях энантиоселективного эпоксицирования олефинов пероксидом водорода. Детально изучено влияние пространственного строения и электронных свойств лигандов и сокаталитических добавок на каталитические свойства аминопиридиновых комплексов марганца. Найдено оптимальное строение комплексов, позволяющее получать эпоксиды различных классов олефинов с чрезвычайно высокими выходами (до 100 %) и энантиомерными избытками (до 99 % *ЭИ*). Подтверждена возможность проведения реакций каталитического эпоксицирования в увеличенном (граммовом) масштабе.

Кроме того, во второй главе изложены результаты исследования механизма окисления в каталитических системах на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца(II). Проведён сравнительный анализ данных систем со структурно аналогичными системами на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов железа(II). Предложен общий для данных систем механизм каталитического действия, объясняющий наблюдаемые в системах с комплексами марганца результаты. Проведены эксперименты по катализируемому комплексами марганца окислению в присутствии изотопно-меченой воды  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ . Стадия энантиоселективного переноса кислорода с активной частицы на субстрат исследована в реакциях конкурентного окисления ряда ароматических *para*-замещенных субстратов. Проведен сравнительный анализ каталитических систем **Mn**/AcOOH и **Mn**/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH. Изучен механизм эпоксицирования различными окислителями (алкилгидропероксидами, надкислотами, иодозоаренами, гидропероксидами непереходных элементов).

Третья глава посвящена исследованию реакций селективного окисления алифатических C–H групп алканов пероксидом водорода при катализе *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми комплексами марганца. Изучен механизм реакции C–H гидроксирования, в том числе механизм образования побочных продуктов этого процесса - карбоксилатов. Предложена каталитическая система для энантиоселективного C–H гидроксирования различных арилалканов по бензильному положению, позволяющая получать соответствующие вторичные спирты с энантиоселективностью выше 90 % ЭИ. Исследованы реакции хемо- и региоселективного окисления C–H групп в сложных органических молекулах природного происхождения на примере (-)-амброксида, эстрогена ацетата и его производных, а также производных 5 $\alpha$  и 5 $\beta$ -андростана.

Четвертая глава содержит описания экспериментальных методик, использованных в работе. Приводятся описания синтезов хиральных лигандов, соответствующих комплексов марганца, некоторых субстратов, а также методики проведения каталитических реакций эпоксицирования и C–H окисления, хроматографические и спектроскопические данные, использовавшиеся при анализе реакционных смесей.

## ГЛАВА 1. Литературный обзор

### 1.1 Каталитические системы на основе комплексов марганца для энантиоселективного эпоксилирования олефинов пероксидом водорода

#### 1.1.1 Системы на основе salenовых комплексов Mn(III)

Первый значительный успех в области асимметрического эпоксилирования алкенов был достигнут группами Якобсена и Кацуки в 1990 году [17, 18]. Они разработали ряд комплексов Mn(III) с хиральными лигандами – основаниями Шиффа, получаемыми по реакции конденсации оптически чистого замещенного 1,2-диаминоэтана с 2 молекулами замещенного салицилового альдегида (так называемые «саленовые» лиганды). В качестве окислителя в данных исследованиях применялся иодозобензол, при этом для некоторых субстратов энантиомерные избытки (ЭИ) достигали 93 %, а в большинстве случаев превышали 50 %. В последующие годы при катализе саленовыми комплексами марганца также применялись в качестве окислителей NaClO, иодозоарены и алкилгидропероксиды [19, 20]. Один из первых примеров применения пероксида водорода (здесь и далее – 30 масс.%) в качестве окислителя был опубликован Кацуки и сотр., которые исследовали каталитические свойства хирального саленового комплекса **1** в эпоксилировании ряда производных хрома (Схема 1) [21].

Было установлено, что присутствие аксиально координированного лиганда, такого как N-метилимидазол, увеличивало и выходы, и ЭИ [22]. Добавление растворимой соли аммония также влияло на выход реакции. После испытания ряда растворителей было определено, что ацетонитрил и этанол являются наиболее удачной средой.

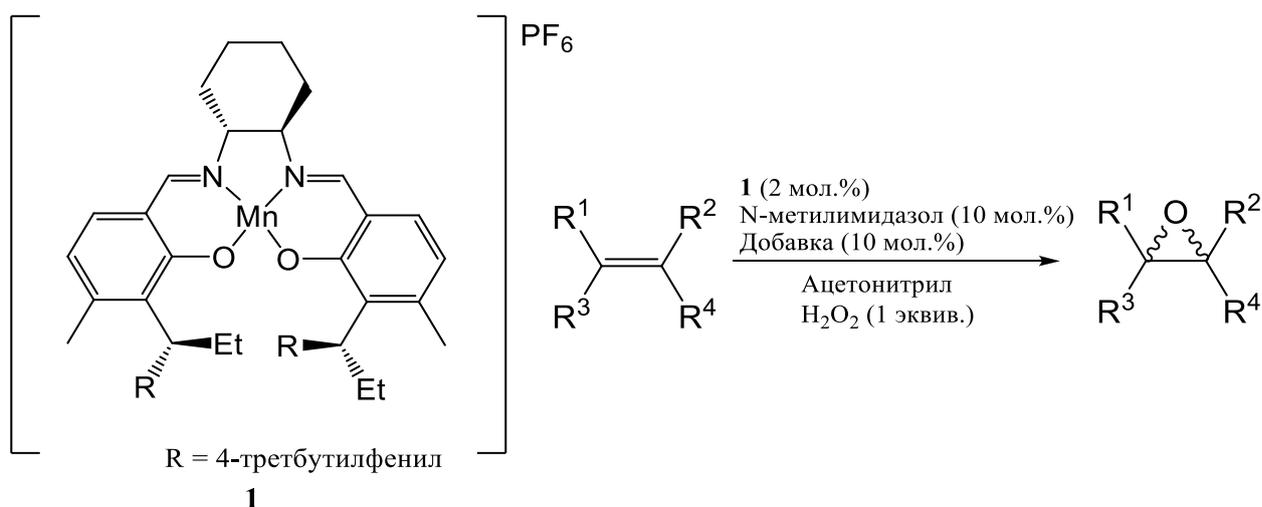
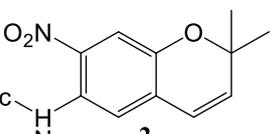
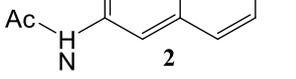
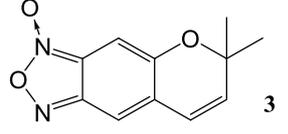
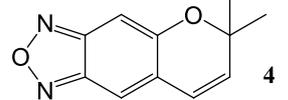
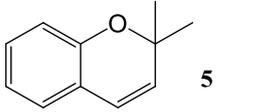
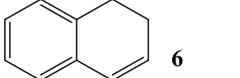


Схема 1 - Эпоксилирование производных хрома **2-6** пероксидом водорода, катализируемое комплексом **1**

Таблица 1 - Эпоксирирование субстратов **2-6** пероксидом водорода, катализируемое саленовым комплексом марганца **1**

| №                 | Субстрат <sup>a</sup>   | Выход эпоксида, % | ЭИ, % |
|-------------------|---|-------------------|-------|
| 1 <sup>б</sup>    |  | следы             | -     |
| 2                 |   | 17                | 96    |
| 3 <sup>в</sup>    |   | 36                | 93    |
| 4 <sup>г</sup>    |  | 53                | 94    |
| 5 <sup>з, д</sup> |   | 98                | 95    |
| 6 <sup>з, д</sup> |  | 79                | 93    |
| 7 <sup>з, д</sup> |  | 68                | 92    |
| 8 <sup>з, д</sup> |  | 55                | 88    |
| 9 <sup>з, д</sup> |  | нет данных        | 60    |

<sup>a</sup> Концентрация субстрата 0.1 М. <sup>б</sup> Без N-метилимидазола. <sup>в</sup> NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (10 мол. %). <sup>г</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли порциями (10 эквив.). <sup>д</sup> Концентрация субстрата 0.3 М, время реакции 1 час.

В оптимальных условиях субстраты **2-6** превращались в соответствующие эпоксиды с хорошими выходами (55-98 %) и, что более важно, с очень хорошими ЭИ (до 95 %) (Таблица 1) [21]. Кроме того, оказалось, что концентрация субстрата тоже играет заметную роль: наилучшие результаты получены при концентрации 0.3 М.

Менье и сотр. синтезировали ряд хиральных саленовых лигандов на основе биснафтолового каркаса с различными заместителями в бензольных кольцах (лиганды **7a-e**) и новый лиганд **8** на основе циклогександиаминового каркаса (Рисунок 1) [23].

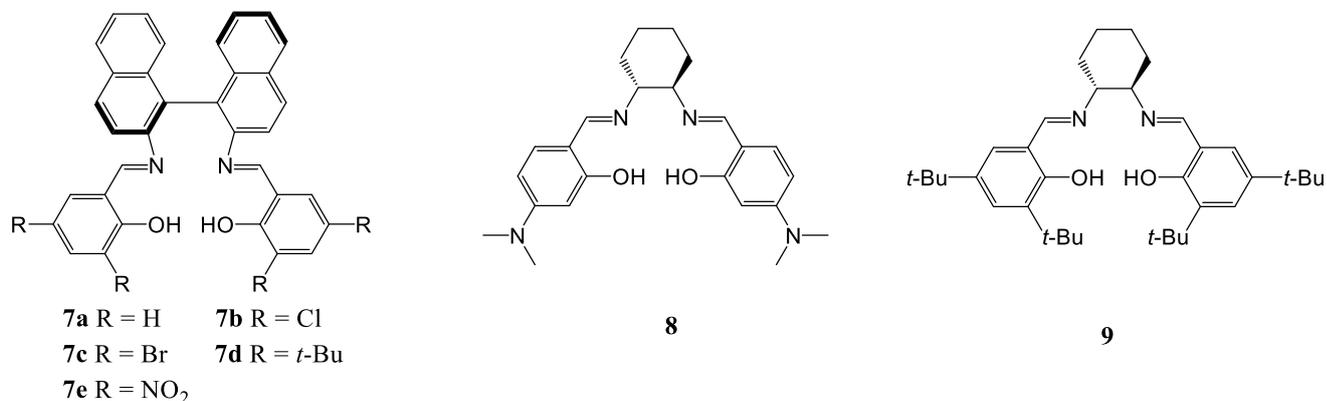


Рисунок 1 - Структуры лигандов Менье **7a-e** и **8** и лиганда Якобсена **9**

Полученные из данных лигандов марганцевые комплексы (12 мол. %) были протестированы в присутствии имидазола (50 мол. %); для сравнения использовали катализатор Якобсена, полученный из лиганда **9** (Рисунок 1) [24]. Реакции эпоксицирования 1,2-дигидронафталина проводились в смеси MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) при добавлении пероксида водорода в течение 45 минут. Все биснафтил-иминовые комплексы продемонстрировали низкие конверсии субстрата (~ 6 %), а данные по *ЭИ* не были опубликованы. Напротив, при использовании комплекса Mn-(**9**) в качестве катализатора (2 мол. %) в тех же условиях была достигнута полная конверсия и умеренно высокий *ЭИ* (61 %) [23].

Брун и Гарсия с сотрудниками позднее использовали комплекс Mn-(**9**) и три других комплекса Mn-(**10a-c**) для регио- и энантиоселективного эпоксицирования производных гераниола (Схема 2) [25, 26]. В работе изначально использовался NaClO в качестве окислителя, однако из-за низких выходов он далее был заменен на H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Региоселективность изученных реакций была весьма высока (соотношение 6,7-эпоксида к 2,3-эпоксида = 9:1), при этом достигались приемлемые выходы основного эпоксида (до 50 %) и умеренная энантиоселективность (*ЭИ* от 48 до 53 %).

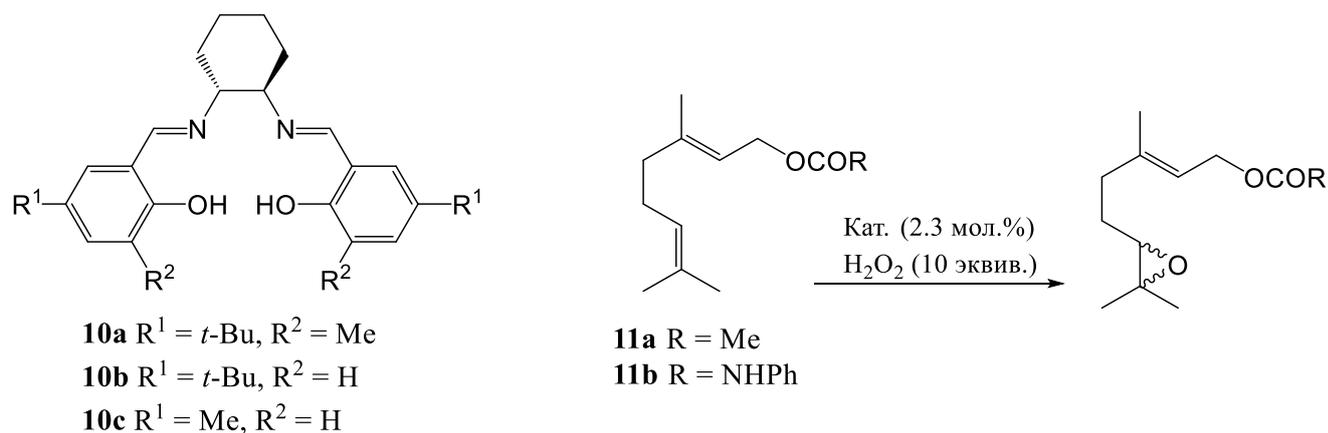


Схема 2 - Эпоксицирование производных гераниола **11** при катализе комплексами марганца(III), полученными из лигандов **9** и **10**

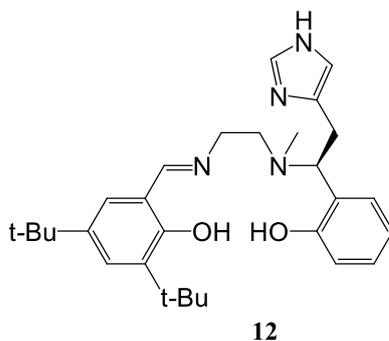


Рисунок 2 - Структура лиганда **12**

Обратив внимание на тот факт, что в природных ферментах-пероксидазах ион железа аксиально связан с имидазольным остатком, Беркессел и сотр. синтезировали новый энантимерно чистый пентадентатный лиганд **12** с одним центром хиральности, непосредственно связанным с имидазольной частью (Рисунок 2) [27]. Комплекс Mn-(**12**) исследовался как катализатор (загрузка 10 мол. %) эпоксирирования стирола, 1,2-дигидронафталина и 6,8-диметил-1,2-дигидронафталина пероксидом водорода (10 эквив. по отношению к субстрату). Выходы эпоксидов варьировались от 24 до 77 %, а ЭИ в оптимальных условиях составили: 46 % для стирола, 64 % для 1,2-дигидронафталина и 63 % для 6,8-диметил-1,2-дигидронафталина.

В то же время, Кацуки и сотр. сделали интересное открытие: асимметрическое эпоксирирование возможно при использовании ахиральных саленовых лигандов в сочетании с хиральной добавкой (-)-спартеина [28]. Было обнаружено, что ахиральные саленовые комплексы марганца существуют в виде двух энантимерных конформеров, находящихся в равновесии. Оба конформера катализируют реакцию эпоксирирования, давая рацемическую смесь продуктов. Однако при использовании хиральных аминов (например, (-)-спартеина), которые координируются к иону марганца, это равновесие сдвигается в сторону одного из конформеров. В работе Кацуки применялись аммониевые соли в качестве источника протонов и метилимидазол как аксиальный лиганд, способствующий образованию оксо-частиц путём промотирования гомолитического разрыва связи O–O в пероксиде водорода [21]. Основным недостатком данной системы была быстрая окислительная деградация сокатализатора. Для преодоления этой проблемы Пиетикайнен изучил влияние различных менее чувствительных к окислению добавок в качестве сокатализаторов при эпоксирировании алкенов в присутствии комплексов марганца(III) с лигандами **13-16** (Рисунок 3) [29].

Было обнаружено, что в оптимальных условиях при катализе комплексом Mn-(**13**) наиболее активной сокаталитической добавкой является ацетат аммония. Далее были исследованы каталитические свойства ряда саленовых комплексов марганца в присутствии данной добавки (Таблица 2).

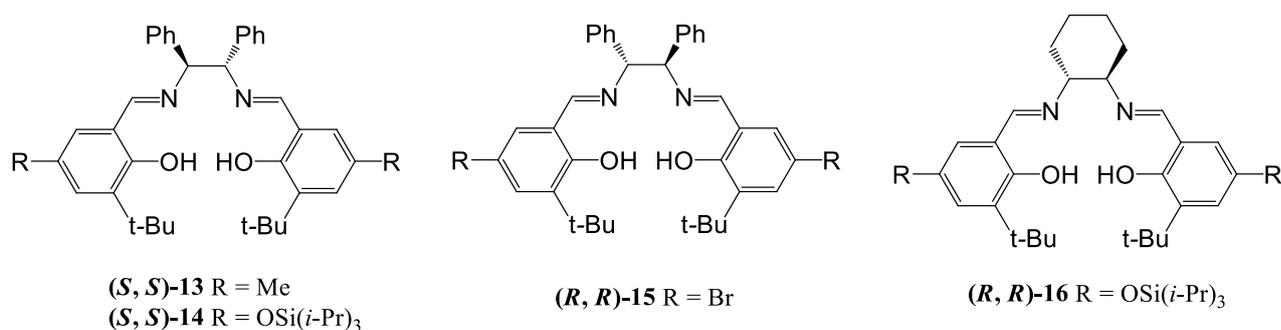
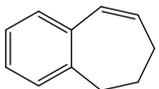
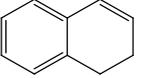
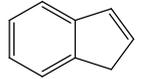
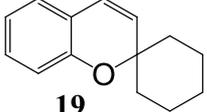
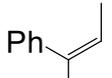


Рисунок 3 - Структуры лигандов **13-16**

Таблица 2 - Асимметрическое эпоксидирование олефинов пероксидом водорода в присутствии марганец-селеновых катализаторов и NH<sub>4</sub>OAc<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Условия реакций: кат. (5 мол. %), NH<sub>4</sub>OAc (20 мол. %), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3 эквив.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 1:1.

| №  | Субстрат  | Лиганд                    | T, °C | Время реакции, ч. | Выход эпоксида <sup>б</sup> , % | ЭИ, % | Конфиг. эпоксида       |
|----|---|---------------------------|-------|-------------------|---------------------------------|-------|------------------------|
| 1  |   | ( <i>S,S</i> )- <b>13</b> | 2     | 1.25              | 70                              | 85    | 5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> |
| 2  |   | ( <i>S,S</i> )- <b>14</b> | 2     | 5                 | 78 <sup>б</sup>                 | 83    | 5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> |
| 3  |    | ( <i>R,R</i> )- <b>15</b> | 2     | 1                 | 71                              | 67    | 5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> |
| 4  |   | ( <i>S,S</i> )- <b>9</b>  | 2     | 1.5               | 71                              | 87    | 5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> |
| 5  | <b>17</b>   | ( <i>S,S</i> )- <b>9</b>  | -18   | 2                 | 71                              | 87    | 5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> |
| 6  |   | ( <i>S,S</i> )- <b>9</b>  | 2     | 1                 | 73 <sup>с</sup>                 | 84    | 5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> |
| 7  |   | ( <i>R,R</i> )- <b>16</b> | 2     | 6                 | 54 <sup>б</sup>                 | 89    | 5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> |
| 8  |    | ( <i>S,S</i> )- <b>14</b> | 2     | 5                 | 54 <sup>д</sup>                 | 64    | 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> |
| 9  |    | ( <i>S,S</i> )- <b>13</b> | 2     | 2                 | 63                              | 75    | 1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> |
| 10 |   | ( <i>S,S</i> )- <b>9</b>  | 2     | 1.25              | 90                              | 91    | + (н/о) <sup>е</sup>   |
| 11 | <b>19</b>   | ( <i>S,S</i> )- <b>9</b>  | -18   | 2.75              | 87 <sup>д</sup>                 | 90    | + (н/о) <sup>е</sup>   |
| 12 |  | ( <i>S,S</i> )- <b>9</b>  | 2     | 1                 | 86                              | 92    | <i>R</i>               |
| 13 | <b>20</b>   | ( <i>S,S</i> )- <b>9</b>  | -18   | 4                 | 84 <sup>д</sup>                 | 96    | <i>R</i>               |

<sup>б</sup> Изолированный выход. <sup>б</sup> Использовалось 5 эквив. окислителя, смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 3:5. <sup>с</sup> В качестве сокатализатора использовался NaOAc. <sup>д</sup> Использовалось 4 эквив. окислителя, смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 3:5. <sup>е</sup> Не определено.

В качестве субстратов использовались *цис*-алкены (**6**, **17-19**) и три-замещенный алкен (**20**). Изменение температуры, при которой проводилась реакция, практически не влияло на ЭИ для *цис*-алкенов и увеличивало последний на 4% в случае окисления алкена **20**. Важно отметить, что, несмотря на достаточно высокие значения ЭИ (от 64 до 96 %), данные каталитические системы имеют ряд очевидных недостатков: используют значительный избыток окислителя (3 эквивалента по отношению к субстрату), а также требуют достаточно высокой загрузки катализатора (5 мол. %).

Взяв за основу оригинальную работу Беркессела и сотр., которые обнаружили, что дополнительный координирующийся фрагмент в селеновом лиганде положительно влияет на каталитическую активность соответствующих комплексов [27], группа Кацуки разработала ряд новых, схожих по строению комплексов марганца с лигандами **21** и **22** (Рисунок 4) [30]. Данные лиганды имели гораздо более сложное, пространственно затрудненное строение с

дополнительными (аксиальными) элементами хиральности, что, по замыслу авторов, должно было способствовать увеличению асимметрической индукции при эпоксирировании.

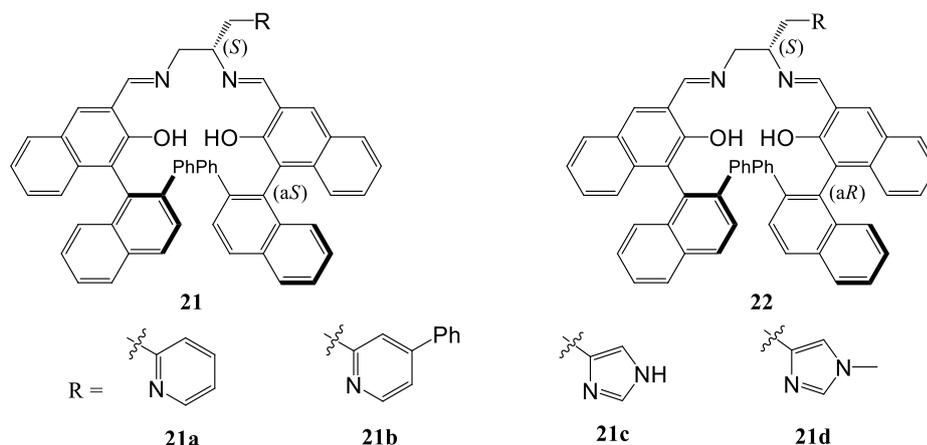


Рисунок 4 - Структуры пентадентатных лигандов **21-22**

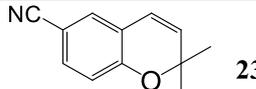
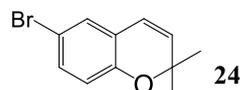
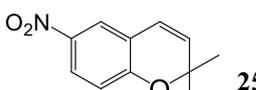
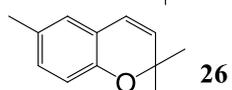
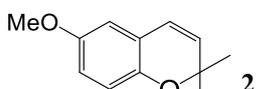
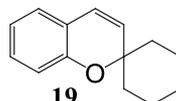
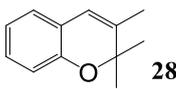
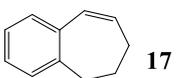
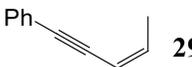
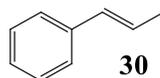
Наибольшую активность при окислении модельного субстрата 2,2-диметилхромена (**5**) продемонстрировал комплекс Mn-(**21d**), который был далее испытан в реакциях энантиоселективного эпоксирирования ряда производных хромена и других циклических и электронно-насыщенных олефинов (Таблица 3).

Полученные в рассматриваемых реакциях значения *ЭИ* были весьма высоки (до 99 % для отдельных субстратов), что в совокупности с высокими выходами эпоксидов могло бы сделать данную каталитическую систему крайне привлекательной с практической точки зрения. Тем не менее, для этого существует ряд препятствий, в том числе слишком сложное строение модифицированного саленового лиганда и, как отмечалось ранее, высокая загрузка катализатора (5 мол.%) и высокий расход окислителя (3 эквив.).

### 1.1.2 Системы на основе замещенных 1,4,7-триазациклононановых комплексов Mn(III)

Координационная химия марганца и семейства 1,4,7-триметил-1,4,7-триазациклононановых (ТМТАСН) лигандов берет начало в 1988 году с публикации Вигхардта и сотр. [31], в которой был представлен  $\mu$ -оксо-связанный димерный комплекс марганца  $[(\mathbf{31})\text{Mn}(\text{O})_3\text{Mn}(\mathbf{31})](\text{PF}_6)_2$  в качестве возможной модели фотосистемы II. Свое применение в качестве катализатора окисления данный комплекс обрел лишь в 1994 году, когда Хэйдж и сотр. обнаружили его активность в качестве отбеливающего агента и эффективного катализатора эпоксирирования алкенов и окисления полифенолов пероксидом водорода [32]. Спустя 3 года Болъм и соавторы сообщили о первом эффективном использовании хиральных  $S_3$ -симметричных производных ТМТАСН-комплексов марганца (Рисунок 5) для асимметрического эпоксирирования алкенов пероксидом водорода [33].

Таблица 3 - Асимметрическое эпоксидирование различных олефинов, катализируемое комплексом  $[\text{Mn}(\mathbf{21d})]\text{PF}_6^a$

| №  | Субстрат  | Выход эпоксиды, %        | ЭИ, % (конф.)                 |
|----|---|--------------------------|-------------------------------|
| 1  |  <b>23</b>   | 95 <sup>б</sup>          | 99 (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> ) |
| 2  |  <b>24</b>   | 98 <sup>б</sup>          | 98 (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> ) |
| 3  |  <b>25</b>   | 85 <sup>б</sup>          | 99 (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> ) |
| 4  |  <b>26</b>   | 80 <sup>б</sup>          | 97 (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> ) |
| 5  |  <b>27</b>   | 78 <sup>б</sup>          | 98 (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> ) |
| 6  |  <b>19</b>   | 84 <sup>б</sup>          | 98 (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> ) |
| 7  |  <b>28</b>  | 84 <sup>б</sup>          | 97 (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> ) |
| 8  |  <b>17</b> | 95                       | 88 (5 <i>R</i> , 6 <i>S</i> ) |
| 9  |  <b>17</b> | 92 <sup>б</sup>          | 90 (5 <i>R</i> , 6 <i>S</i> ) |
| 10 |  <b>29</b> | 94 (4:1) <sup>б, 2</sup> | 83 (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> ) |
| 11 |  <b>30</b> | 58                       | 31 (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ) |

<sup>a</sup> Условия реакций:  $[\text{Mn}(\mathbf{21d})]\text{PF}_6$  (5 мол.%), 30%-ный  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3 эквив.), 0 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $t = 24$  ч.

<sup>б</sup> Изолированный выход. <sup>б</sup> В качестве катализатора использовался комплекс  $[\text{Mn}(\mathbf{21a})]\text{PF}_6$ . <sup>2</sup> В скобках указано соотношение *цис*- и *транс*-эпоксидов.

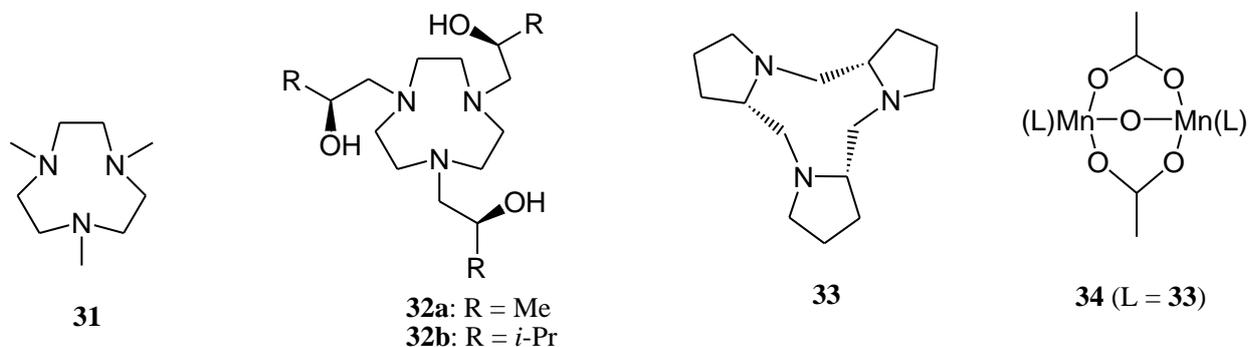


Рисунок 5 - Структуры лигандов: ТМТАСН (**31**) и его оптически чистые производные **32** и **33** и структура комплекса **34**

Комплексы, использовавшиеся в данном исследовании, получали *in situ* из ацетата марганца(II) (3 мол. %) и соответствующего лиганда (4.5 мол. %). При эпоксирировании стирола в метаноле 30 %-ным пероксидом водорода (2 эквив.) с использованием лиганда **32a** наблюдалось образование *R*-энантиомера эпоксида стирола с *ЭИ* 43 %, однако конверсия была достаточно низкой (15 %). Было обнаружено, что увеличение времени реакции повышало конверсию, но негативно влияло на *ЭИ*. При использовании лиганда **32b** было зафиксировано преобладающее образование *S*-энантиомера с *ЭИ* от 13 до 38 %. Эпоксирирование *цис*- $\beta$ -метилстирола в тех же условиях, но с одним дополнительным эквивалентом окислителя протекало с полной конверсией: после 3 часов образовывалась смесь изомерных эпоксидов в соотношении 7:1 с (*R,R*)-*транс*-изомером в качестве основного продукта с *ЭИ* 55 % и с *цис*-изомером в качестве побочного продукта (*ЭИ* = 13 %). Последним протестированным алкеном в данной работе был хромен. В описанных выше условиях комплекс **32a** приводил к образованию (*R,R*)-эпоксида с *ЭИ* = 40 %, тогда как **32b** давал (*S,S*)-энантиомер с *ЭИ* = 38 %. В обоих случаях конверсия достигала около 50 % через 15 часов после начала реакции [33].

Большин и соавторы впоследствии синтезировали новый ТМТАСН-подобный хиральный лиганд **33** (Рисунок 5) путем циклизации трипептида L-пролина [34]. Этот лиганд использовался для получения биядерного марганцевого комплекса **34** (Рисунок 5). Данный комплекс марганца оказался способен катализировать эпоксирирование стирола пероксидом водорода, обеспечивая 28 % конверсии за 2 часа (*ЭИ* = 23 %, (*S*)-энантиомер). Увеличение времени реакции приводило к повышению конверсии (88 % за 8 часов), хотя при этом снижалась энантиоселективность (до 15 %). Эпоксирирование 4-хлорстирола и 3-нитростирола в аналогичных условиях приводило к *ЭИ* 21 % и 26 % соответственно [34].

Альтернативные  $C_2$ - и  $C_1$ -симметричные производные ТМТАСН **35a-c** (Рисунок 6), доступные аналогично лиганду **33** для получения из биогенных аминокислот, были синтезированы Кимом [35], Уоткинсоном [36-38] и Гибсоном [39] и протестированы в реакциях асимметрического эпоксирирования олефинов. Катализатор готовили *in situ*, используя макроцикл **35** (0.16-0.20 мол. %) и ацетат или сульфат марганца(II) (0.10-0.13 мол. %) в присутствии и в отсутствие аскорбиновой кислоты/аскорбата натрия в качестве со-лиганда, как было предложено Беркесселем и Склорцем [40]. Неожиданно оказалось, что комплекс марганца с лигандом **35a** каталитически неактивен в эпоксирировании стирола при всех опробованных условиях. *Изо*-пропил-производное **35b** позволяло получить (*R*)-окись стирола с выходом 31 % и *ЭИ* = 16 %. Наилучшие условия были подобраны в ацетонитриле с использованием ацетата марганца(II) (0.1 мол. %), лиганда (0.16 мол. %), аскорбата натрия (0.21 мол. %) и аскорбиновой кислоты (0.05 мол. %). В качестве окислителя применяли пероксид водорода (2 эквив.) в

ацетоне для минимизации каталазной активности марганца и предотвращения диспропорционирования  $\text{H}_2\text{O}_2$  на воду и кислород, что достигалось благодаря образованию пероксида ацетона, служащего своеобразным «резервуаром» (промежуточной формой существования) окислителя [41]. И, наконец, комплекс с лигандом **35c** оказался наиболее активным в отсутствие аскорбата/аскорбиновой кислоты и при использовании немного более высоких загрузок лиганда (0.2 мол. %) и сульфата марганца(II) (0.13 мол. %). В данных условиях (*R*)-эпоксид стирола был получен с выходом 16 % и ЭИ = 23 % [39].

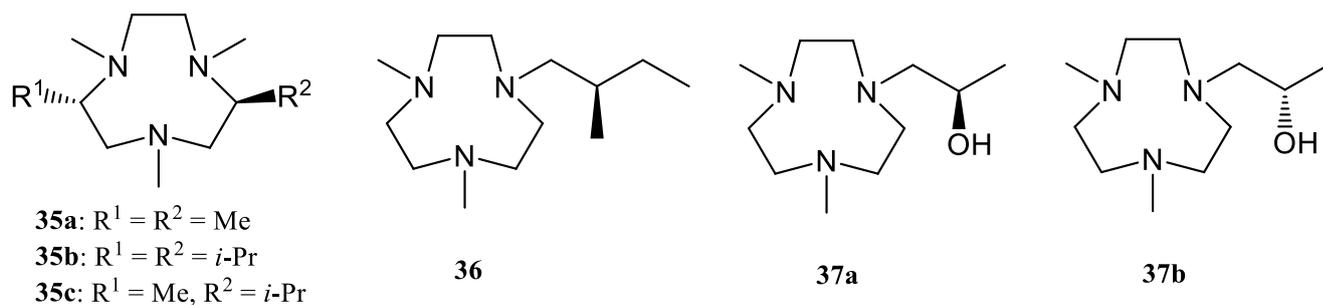


Рисунок 6 - Структуры хиральных ТМТАСН-производных лигандов

Шульпин и сотрудники впоследствии синтезировали ряд новых хиральных ТМТАСН-производных лигандов **36** и **37** (Рисунок 6), которые были протестированы в реакциях эпоксирирования алкенов, а также окисления спиртов и алканов [42]. Лиганды **37a** и **37b** использовались для получения димерных марганцевых комплексов **38**, которые были опробованы в качестве катализаторов асимметрического эпоксирирования индена **18** пероксидом водорода в различных растворителях (ацетоне, ацетонитриле и ацетонитриле с водой) с/без каталитической добавки (оксолата или аскорбата) (Схема 3). Реакция протекала с максимальными величинами  $\text{TON} = 64$  и ЭИ = 13 % [42].

Аналогично предыдущим экспериментам, лиганд **36** также использовался для получения соответствующего комплекса *in situ*. Изученные каталитические системы продемонстрировали невысокие уровни конверсии (0.5-16.3 %) и энантиоселективности ЭИ (1.4-17 % ЭИ) [42].

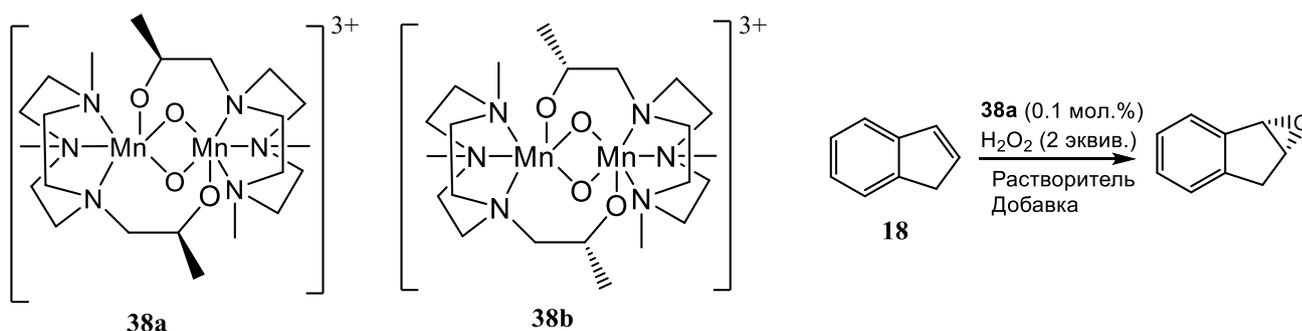


Схема 3 - Эпоксирирование индена пероксидом водорода в присутствии комплексов **38a** и **38b**

### 1.1.3 Системы на основе бис-амино-бис-пиридиновых комплексов Mn(II)

Каталитические эксперименты с бис-амино-бис-пиридиновыми комплексами марганца(II) берут свое начало в 2003 году, когда Стак и сотрудники сообщили, что комплексы марганца (*R,R*)-Mn-bpmcn (**Mn-39a**) and Mn-bpmen (**Mn-40**) (Рисунок 7) способны эффективно катализировать эпоксирирование терминальных алкенов надуксусной кислотой [43]. В последующих работах авторы искали оптимальное строение лиганда [44] и оптимизировали условия реакции [45], и выяснили, что комплекс **Mn-39a** демонстрировал наилучшие результаты. В принципе, его  $C_2$ -симметричный *N*-донорный тетрадентатный лиганд имел хороший потенциал для структурных модификаций как по диаминовому остову, так и по пиридилным фрагментам. Стак и сотр. не изучали асимметрическое эпоксирирование в присутствии этого класса комплексов; первый шаг в этом направлении был сделан Костасом и сотр., которые сообщили о каталитической активности комплексов **Mn-41a** и **Mn-41b** (Рисунок 7) [46]. Данные комплексы, содержащие пиненовые фрагменты, соединенные с пиридиновыми кольцами, катализировали асимметрическое эпоксирирование нескольких олефинов надуксусной кислотой и иодозобензолом с *ЭИ* до 46 %, выполняя до 200 каталитических оборотов (TON).

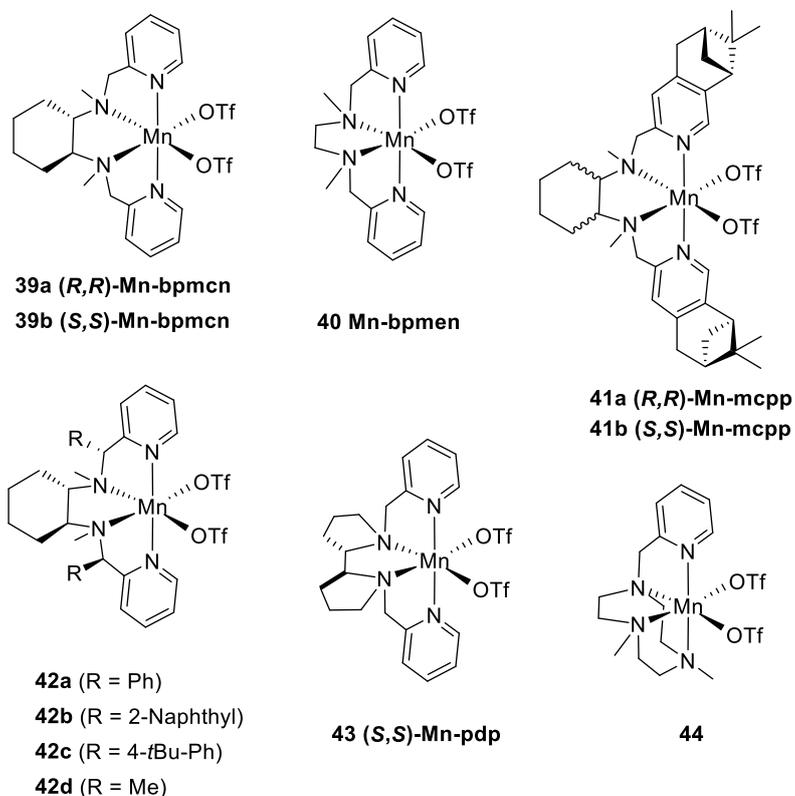


Рисунок 7 - Структуры комплексов марганца(II) «первого поколения»

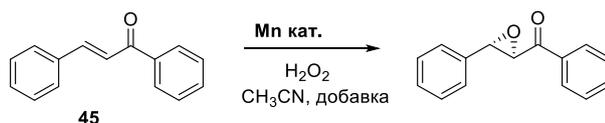
Сун и др. синтезировали комплексы **42a-c** (Рисунок 7) и показали, что они катализируют асимметрическое эпоксирирование  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов с *ЭИ* до 89 % (Таблица 4) и нефункционализованных алкенов с *ЭИ* до 46 % [47]. Система нуждалась в большом избытке окислителя – пероксида водорода (6 эквив. по отношению к субстрату) и в добавке уксусной кислоты (5 эквив.). Абди и сотр. сообщали о получении структурно схожего комплекса **42d** (Рисунок 7), который был изучен в реакциях эпоксирирования различных олефинов пероксидом водорода, продемонстрировав высокую производительность (800-1000 TON) и энантиоселективность от умеренной до высокой (43-88 % *ЭИ*), в зависимости от субстрата [48].

Возможность использовать близкое к стехиометрическому количество пероксида водорода (1.2 эквив.) впервые показали Костас и сотр. [49] на примере ахирального комплекса **44** (Рисунок 7, о каталитических реакциях с участием комплекса **43** см. в следующей главе). Выходы рацемических эпоксидов были, как правило, в диапазоне от 80 до 99 %, а катализатор выполнял от 800 до 4500 оборотов (TON).

Начиная с 2012 года, появляются катализаторы «второго поколения», когда в свет выходит серия публикаций Суна и сотр. о каталитическом асимметрическом эпоксирировании олефинов в присутствии комплексов марганца **46** [50], **47** [51] и **48** [52] (Рисунок 8), содержащих в лиганде различные хиральные каркасы и бензимидазольный фрагмент вместо пиридинового. Было обнаружено, что **46** катализирует эпоксирирование замещенных халконов с высокой энантиоселективностью (до 95 % *ЭИ* для отдельных субстратов), достигая 300-500 оборотов (TON) [50]. Аналогичные результаты показали комплексы **47** и **48**. Содержащий пиридиновые части комплекс **49** с  $C_1$ -симметричным лигандом продемонстрировал более скромные результаты (68 % *ЭИ* в эпоксирировании халкона **45**) [52].

Костас и др. предложили катализаторы на основе пинен-содержащих комплексов марганца с бипирролидиновым мостиком **50a** и **50b** (аналоги **41a** и **41b**) [53]. Их использование позволило получить скалемические эпоксиды с умеренным *ЭИ* 66-73 % в большинстве случаев, однако эти катализаторы были достаточно активны и устойчивы, выполняя до 1000 оборотов (TON) и потребляя при этом лишь 1.2 эквивалента пероксида водорода. В дальнейшем группа Костаса сообщила о получении комплексов марганца **51a** и **51b** (Рисунок 8), содержащих электронодонорные заместители в *para*-положениях пиридина [54]. Применение данных комплексов в реакциях асимметрического эпоксирирования с использованием стерически затрудненной 2-этилгексановой кислоты (ЕНА) в качестве добавки давало эпоксиды с отличной энантиоселективностью (до 98 % *ЭИ*) при расходе пероксида водорода в 2 эквив. относительно субстрата. Кроме того, было показано, что катализатор **51a** активен по отношению к диастереоселективному  $\beta$ -эпоксирированию ненасыщенных стероидов [54].

Таблица 4 - Асимметрическое эпоксидирование (*E*)-халкона пероксидом водорода, катализируемое комплексами марганца



| №               | Кат. (загрузка, мол. %) | T, °C | Добавка                        | Выход эпоксида, % | ЭИ, % (конфиг.)               | Ref. |
|-----------------|-------------------------|-------|--------------------------------|-------------------|-------------------------------|------|
| 1               | <b>42c</b> (1.0)        | r.t.  | AcOH                           | 91                | 78                            | [47] |
| 2               | <b>42d</b> (0.1)        | 0     | AcOH                           | 93                | 86 (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> ) | [48] |
| 3               | <b>51b</b> (0.1)        | -40   | AcOH                           | 93                | 72 (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> ) | [53] |
| 4               | <b>48</b> (0.2)         | -20   | AcOH                           | 93                | 92                            | [50] |
| 5               | <b>47</b> (0.5)         | -20   | AcOH                           | 93                | 91                            | [51] |
| 6               | <b>46</b> (0.6)         | -30   | ЕНА                            | 92                | 90                            | [52] |
| 7               | <b>49</b> (1.0)         | r.t.  | AcOH                           | 73                | 68                            | [50] |
| 8               | <b>51b</b> (0.5)        | -30   | ЕНА                            | 95                | 96                            | [54] |
| 9               | <b>52a</b> (1.0)        | -30   | DMBA                           | 95                | 93                            | [55] |
| 10              | <b>52d</b> (1.0)        | -20   | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 94                | 97                            | [56] |
| 11              | <b>54a</b> (0.2)        | -40   | AcOH                           | 85                | 96                            | [58] |
| 12 <sup>a</sup> | <b>57</b> (0.5)         | r.t.  | -                              | 82                | 93                            | [62] |

<sup>a</sup> *t*-BuOOH использован в качестве окислителя.

Описанный подход с использованием донорных групп в пиридиновых фрагментах получил свое развитие в последовавших работах. Сун и сотр. изучили каталитические системы на основе комплексов марганца с производными циклогександиамина и пиридина с NMe<sub>2</sub>-группами **52a-c** (Рисунок 8) [55]. Используя 2,2-диметилбутановую кислоту в качестве добавки, авторы смогли получить эпоксиды алифатических и тризамещенных алкенов с умеренной энантиоселективностью (31-64 % ЭИ). Более подходящими субстратами оказались *транс*-стильбены, *цис*-алкены и замещенные стиролы, которые давали соответствующие эпоксиды с ЭИ в диапазоне 80-98 %.

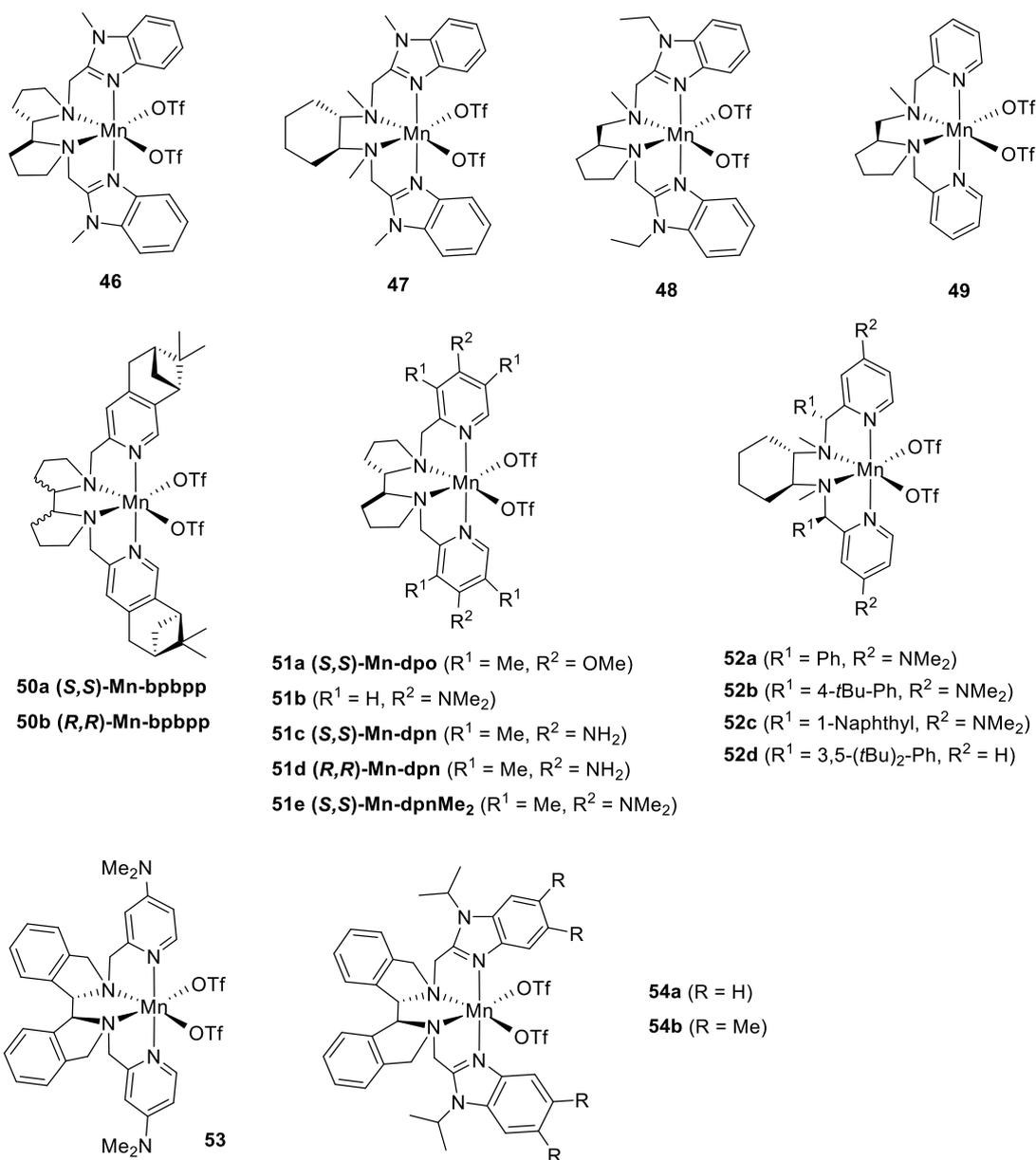


Рисунок 8 - Структуры комплексов марганца(II) «второго поколения»

Нам, Сун и др. описали катализируемое комплексом **52d** (Рисунок 8) асимметрическое эпоксирирование алкенов пероксидом водорода с использованием серной кислоты в качестве со-каталитической добавки [56]. Было показано, что для протекания каталитической реакции необходимо наличие в реакционной смеси как молекула серной кислоты, так и сульфат-анионов и протонов. Катализатор выполнял от 100 до 500 оборотов (TON) в эпоксирировании различных олефинов (нефункционализированных алкенов,  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов и сложных эфиров) с *ЭИ* от умеренного до очень высокого (60-98 %). Кроме того, Сун и сотр. сообщали об использовании комплекса **52d** совместно с оксидом графена в качестве со-каталитической добавки (в уменьшенном количестве: 14 мг оксида графена на 1 ммоль субстрата) [57]. Авторы объясняли активность оксида графена в данных реакциях наличием

окисленных (карбокислых) групп на поверхности, которые, таким образом, играли ту же роль, что и «традиционные» карбоновые кислоты. Сам катализатор в данном случае использовался с загрузкой 0.5 мол. %, давая эпокисы замещенных халконов (82-99 % ЭИ), хроменов (90-92 % ЭИ), коричных эфиров (84-93 % ЭИ), и стиролов (41-49 % ЭИ).

Хуанг и соотрудники сообщали о получении нового семейства комплексов марганца с хиральными лигандами, состоящими из модифицированного бипирролидинового каркаса, соединенного с бензольными кольцами (а именно, 1,1'-биизоиндолин) [58]. Комплексы **53**, **54a** и **54b** (Рисунок 8) продемонстрировали отличную энантиоселективность (94.9-99.6 % ЭИ) в эпоксидировании ряда амидов *транс*-коричной кислоты и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетоамидов пероксидом водорода. Субстраты типа халкона и аналогичные эпоксидировались с высокой энантиоселективностью (82-99 % ЭИ). Катализаторы выполняли 400-500 оборотов (TON), расходуя почти стехиометрическое количество окислителя (1.2 эквив.).

Гао и соотр. разработали альтернативное (не аминопиридиновое) семейство негемовых лигандов **55** (Рисунок 9), «вдохновленных порфиринами», и использовали их в каталитическом энантиоселективном эпоксидировании алкенов [59,60]. Катализатор готовили *in-situ* из трифлата марганца(II) и соответствующего лиганда. Данная система показала отличную энантиоселективность для нескольких групп субстратов: производных 2,2-диметилхромена (до 99 % ЭИ), *цис*-алкенов (93 % ЭИ для индена и 96 % ЭИ для 1,2-дигидронафталина), *транс*-стильбена (97 % ЭИ). В то же время, другие *транс*- и три-замещенные олефины превращались в соответствующие эпокисы с гораздо более низкой энантиоселективностью (51-67 % ЭИ) [60]. Загрузка катализатора составляла 0.5-1.0 мол. %; системе требовалась добавка карбоновой кислоты (использовались уксусная, 1-адамтановая и циклогексановая) и 2-4 эквивалента пероксида водорода (по отношению к субстрату).

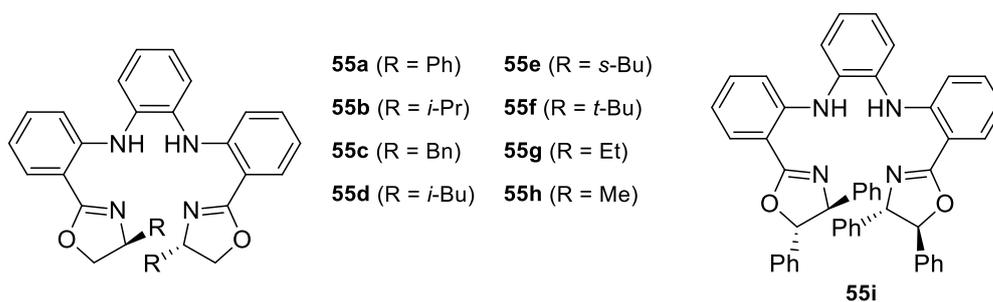


Рисунок 9 - Негемовые лиганды **55** для приготовления комплексов марганца *in-situ*

Костас и соотр. получили комплекс марганца **56** (Рисунок 10), содержащий лиганд, аналогичный полученному ранее Хуангом **53**, но состоящий из шестичленных циклов вместо пятичленных в диаминовом мостике. Новый катализатор был испытан в реакциях энантиоселективного эпоксидирования  $\beta,\beta$ -дизамещенных енамидов пероксидом водорода в

присутствии 2-этилгексановой кислоты [61]. Было обнаружено, что различные дибензилзамещенные енамиды дают соответствующие эпоксиды с высокой энантиоселективностью (95-99 % *ЭИ* для нескольких примеров). Однако, их выходы были, как правило, невысоки (33-65 %), вероятно, из-за побочных реакций С-Н окисления по доступным алифатическим и бензильным положениям.

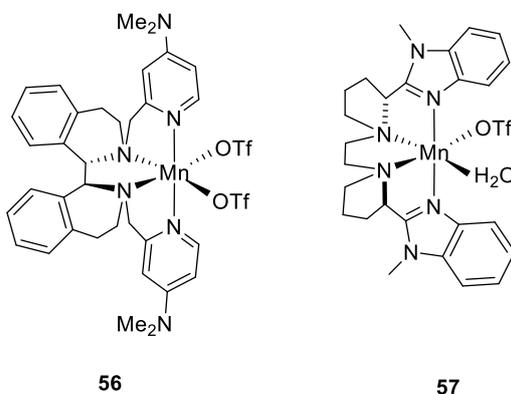


Рисунок 10 - Структуры комплексов марганца(II) **56**, **57**

Сун и сотр. предложили новый комплекс **57** (Рисунок 10) с лигандом на основе (*L*)-пролина и *N*-метил-имидазола, который не нуждался в использовании добавки карбоновой кислоты, однако в качестве окислителя требовал использования *трет*-бутилгидропероксид вместо пероксида водорода [62]. При загрузке катализатора в 0.5 мол. % замещенные халконы эпоксирировались, как правило, с хорошими выходами (80-90 %) и высоким *ЭИ* (84-97 %). Еще более впечаталющие результаты продемонстрированы с амидами *транс*-коричной кислоты, для которых *ЭИ* достигал значений более 99 %. С другой стороны, более простые субстраты, такие как стиролы или 1-октен, давали эпоксиды с невысокой энантиоселективностью (23-43 % *ЭИ*).

Интересно отметить, что в литературе описано практическое применение в промышленном масштабе комплексов марганца данного типа. Так, Бивер и др. использовали катализатор **48** и его  $C_2$ -симметричный аналог для получения хирального эпокси-кетона, являющегося боковой цепью противоракового препарата карфилзомиба, с высокой диастереоселективностью (отношение диастереомеров 91:9) [63].

Работ, посвященных изучению механизма каталитического эпоксирирования, в литературе встречается мало. Костас, Браун и сотрудники исследовали реакцию эпоксирирования в присутствии **Mn-pdp** и его аналога с метокси-группой в пиридинных фрагментах лиганда набором физико-химических методов, включая резонансную Раман спектроскопию, электрохимию и спектрофотометрию [64]. Было показано, что скорость-лимитирующей стадией

является активация пероксида водорода, а исходный комплекс Mn(II) превращается в смесь Mn(III) и Mn(IV) с самого начала реакции.

#### 1.1.4 Заключение

Анализ литературы показывает, что известные на сегодняшний день каталитические системы на основе комплексов марганца для асимметрического эпоксирирования олефинов пероксидом водорода имеют определенные сильные и слабые стороны. Так, селеновые комплексы марганца(III) дают возможность получать хиральные эпоксиды некоторых олефинов (производных хромена) с отличными энантиомерными избытками (более 90 %), но при этом выполняют достаточно низкое число каталитических циклов (20-40), требуют большого избытка окислителя (в некоторых случаях до 10 эквивалентов по отношению к субстрату), а строение их хиральных лигандов зачастую имеет весьма сложную природу, и синтез этих лигандов представляет собой отдельную непростую задачу. Значительный интерес исследователей в последние годы привлекли *бис*-амино-*бис*-пиридиновые комплексы марганца(II), которые способны выполнять до 1000 каталитических оборотов в реакциях эпоксирирования алкенов надуксусной кислотой или пероксидом водорода и, в большинстве случаев, не требуют большого избытка окислителя. Структура аминопиридиновых лигандов предоставляет богатые синтетические возможности варьирования пространственного и электронного строения, а также введения дополнительных хиральных фрагментов. Это открывает перспективы для рационального дизайна хиральных *бис*-амино-*бис*-пиридиновых лигандов с целью создания новых, более эффективных и селективных каталитических систем. Интенсивные исследования в данном направлении продолжаются; появляются первые примеры практического применения катализаторов на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца для стереоселективного синтеза фармпрепаратов [63].

## 1.2 Каталитические системы на основе комплексов марганца для регио- и стереоселективного окисления алифатических С–Н групп органических соединений

### 1.2.1 Системы на основе моноядерных комплексов марганца

Возможность использования моноядерных негемовых марганцевых систем в окислении алканов впервые была продемонстрирована на примере саленового комплекса **58** (Рисунок 11) в комбинации с *tert*-бутилгидропероксидом (*t*-BuOOH) в качестве окислителя (100 эквив.) [65].

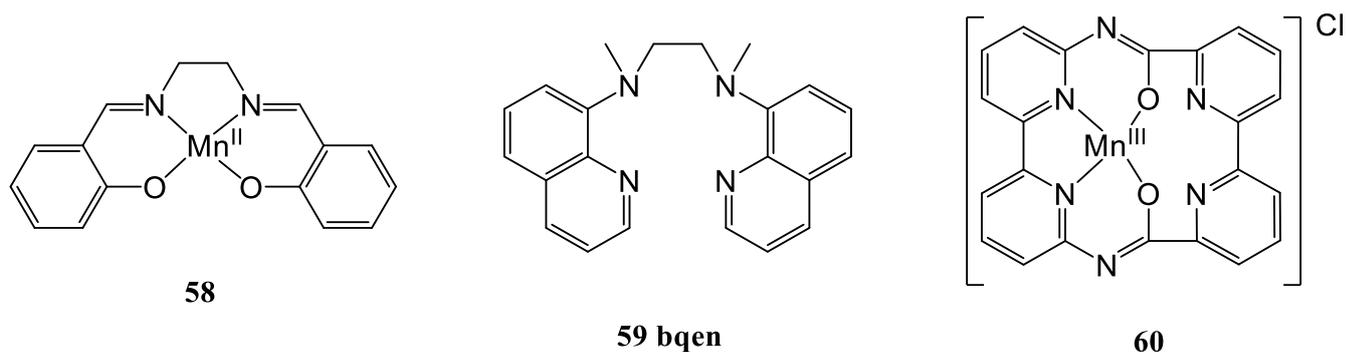
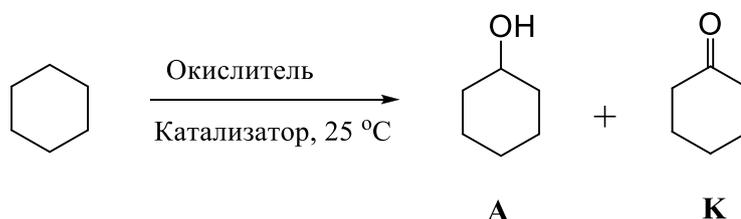


Рисунок 11 - Структуры комплексов **58** и **60** и лиганда **59**

Комплекс **58** применялся в окислении циклогексана (1000 эквив.), давая в результате преимущественно циклогексанон (TON = 53), а также циклогексанол (TON = 21) (Таблица 5). Следует отметить, что аналогичный комплексу **58** комплекс трехвалентного марганца  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{salen})]\text{Cl}$  также проявляет каталитическую активность в этих условиях, выполняя суммарно 76 оборотов (соотношение спирт/кетон, А/К = 0.6) при проведении реакции в течение 24 часов [66].

Таблица 5 - Окисление циклогексана в присутствии моноядерных марганцевых комплексов



| № | Катализатор                               | Окислитель                      | [Кат.]:[Ок-ль]:[Субстрат] | А (TON) | К (TON) |
|---|---|---------------------------------|---------------------------|---------|---------|
| 1 | <b>94</b>                                 | <i>t</i> -BuOOH                 | 1 : 100 : 1000            | 21      | 53      |
| 2 | $[\text{Mn}(\text{bqen})](\text{OTf})_2$  | AcOOH                           | 1 : 100 : 500             | 4       | 41      |
| 3 | $[\text{Mn}(\text{bpmcn})](\text{OTf})_2$ | AcOOH                           | 1 : 100 : 500             | 3       | 32      |
| 4 | <b>96</b>                                 | $\text{H}_2\text{O}_2$          | 1 : 20 : 1000             | 8       | 1       |
| 5 | <b>96</b>                                 | $\text{C}_6\text{F}_5\text{IO}$ | 1 : 60 : 1000             | 45      | -       |

В. Нам и сотр. показали, что марганцевые комплексы способны катализировать окисление ряда алифатических алканов надуксусной кислотой [67]. В частности, использовались мооядерные комплексы марганца(II) с тетраденатными *N*-донорными лигандами: [Mn(**bpncn**)](OTf)<sub>2</sub> (Рисунок 7) и [Mn(**bqen**)](OTf)<sub>2</sub> (Рисунок 11). В условиях избытка субстрата (катализатор:AcOOH:субстрат=1:100:500) циклогексан превращался преимущественно в циклогексанон, благодаря дальнейшему окислению изначально образывавшегося циклогексанола (Таблица 5). При окислении *цис*-1,2-диметилциклогексана наблюдалась высокая степень сохранения стереоконфигурации (> 99 %). Окисление адамантана выявило чрезвычайно высокую селективность данной системы по отношению к С–Н связям третичных (3°) атомов углерода по сравнению с вторичными (3°/2° = 60). Величина КИЭ при окислении циклогексана/*d*<sub>12</sub>-циклогексана составила 2.5. В совокупности эти факты свидетельствуют в пользу того, что каталитическое окисление в этой системе протекает не по свободно-радикальному механизму, а с участием металл-содержащей активной частицы [67].

Огава и сотр. обнаружили, что комплекс **60**, содержащий тетраденатный дианионный асимметричный макроциклический лиганд, также может катализировать окисление углеводородов при использовании пентафтороидозобензола (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>IO) или пероксида водорода [68]. В условиях большого избытка циклогексана, окисление C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>IO дает циклогексанол (катализатор совершает 45 циклов), а окисление пероксидом водорода – смесь спирт/кетон в соотношении 8:1 (Таблица 5). Кроме того, циклооктан, *n*-гексан и даже ароматические соединения также окисляются в данных условиях (например, бензол – до фенола или бензохинона) [68].

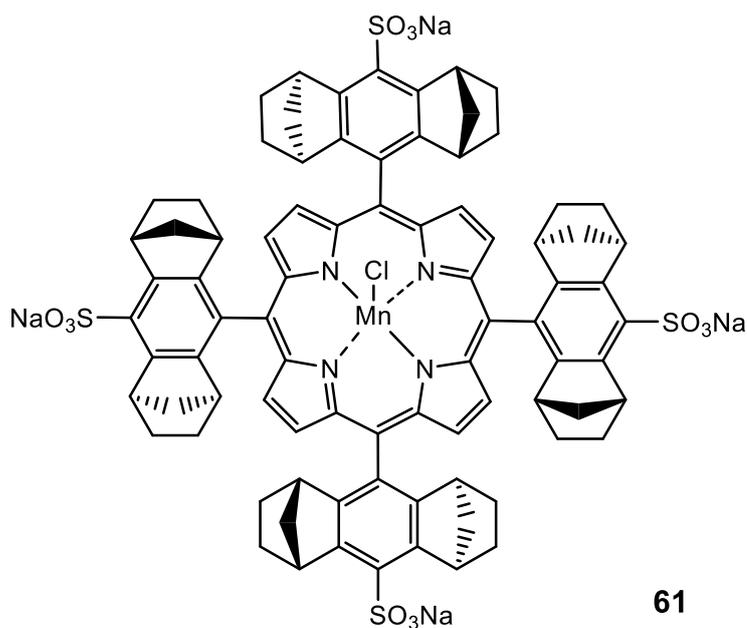
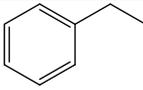
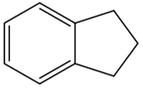
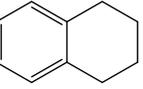
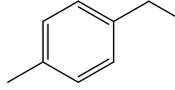
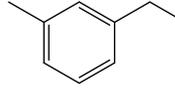
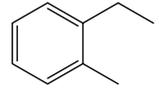
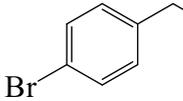


Рисунок 12 - Структура порфиринового комплекса **61**

Таблица 6 - Реакции асимметрического окисления бензильных С–Н групп пероксидом водорода при катализе комплексом **61**<sup>a</sup>

| № | Субстрат  | Время реакции, ч. | Конверсия, % | Соотношение спирт/кетон, % | ЭИ, % (конф.) |
|---|---|-------------------|--------------|----------------------------|---------------|
| 1 |  <b>62</b>   | 7                 | 88           | 57 / 43                    | 38 (S)        |
| 2 |  <b>63</b>   | 1                 | 88           | 77 / 23                    | 32 (S)        |
| 3 |  <b>64</b>   | 1                 | 90           | 62 / 38                    | 43 (S)        |
| 4 |  <b>65</b>   | 7                 | 97           | 93 / 7                     | 57 (S)        |
| 5 |  <b>66</b>   | 7                 | 98           | 84 / 16                    | 50 (S)        |
| 6 |  <b>67</b>  | 7                 | 88           | 87 / 13                    | 52 (S)        |
| 7 |  <b>68</b> | 7                 | 100          | 80 / 20                    | 49 (S)        |

<sup>a</sup> Условия реакций: **61** (2.5 мол. %), имидазол (0.6 эквив.), 25 °С, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5 эквив.).

Симонно и сотр. синтезировали водорастворимый порфириновый комплекс марганца(III) **61** (Рисунок 12) и использовали его в качестве катализатора асимметрического окисления пероксидом водорода бензильных С–Н групп [69]. Реакции проводили при 25 °С в смеси метанола и водного фосфатного буфера (рН = 7) с добавлением имидазола в качестве сокатализатора. Конверсия субстратов была достаточно высока (88-100 %), в продуктах реакции преобладал спирт (максимальное соотношение спирт/кетон = 93:7), ЭИ составили от 32 до 57 % (Таблица 6).

Первое упоминание о каталитическом С–Н окислении пероксидом водорода в присутствии бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца(II) было сделано Костасом и сотр. в 2009 году, когда они показали, что комплекс **44** (Рисунок 7) катализирует окисление *цис*-1,2-диметилциклогексана (*цис*-1,2-ДМЦГ) до соответствующего третичного спирта, выполняя 8 каталитических циклов [70].

Малик и сотр. изучили 6 различных каталитических систем для селективного С–Н окисления [71]. Было показано, что комплекс **Mn-pdp** (Рисунок 7) достигает высокой производительности, выполняя до 800 каталитических циклов, и хорошей хемоселективности

(селективность до 83 %) в окислении ряда пара-замещенных кумолов с электроноакцепторными группами, давая соответствующие кумиловые спирты.

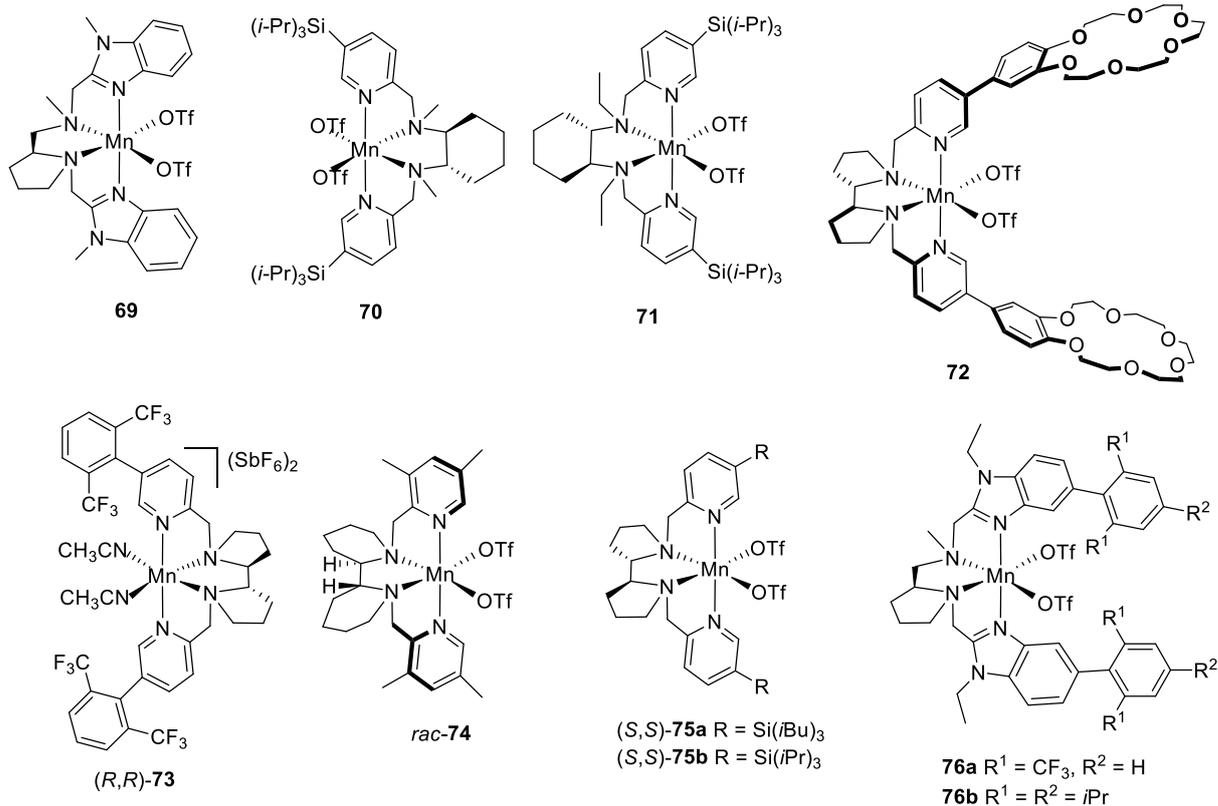


Рисунок 13 - Структуры комплексов марганца

Сун и сотр. сообщали, что комплекс марганца **69** (Рисунок 13) катализирует бензильное и алифатическое С–Н окисление с высокой селективностью по отношению к третичным С–Н группам ( $3^\circ/2^\circ = 34$ ) [72]. Катализатор достигал значений 164 TON; кроме того, в бензильном окислении было зафиксировано образование бензил-ацетатных побочных продуктов.

Бьетти и Костас с сотр. предложили оригинальный подход к энантиоселективному С–Н окислению, который заключался в десимметризации монозамещенных производных циклогексана (Схема 4) [73]. Для изученных субстратов прохиральный центр не совпадал с реакционным центром, последний окислялся до кето-группы (без остановки на стадии образования спирта). В результате, комплексы марганца **70** и **71** (Рисунок 13) продемонстрировали выходы в 51-53 % и значения *ЭИ* 43-44 % в кетонизации *трет*-бутилциклогексана по 3-му положению. Наиболее же удачными субстратами для данных каталитических систем оказались амид-замещенные циклогексаны (Схема 4), давая кетоны с хорошими выходами (до 85 %) и энантиоселективностью от умеренной до высокой (62-96% *ЭИ*).

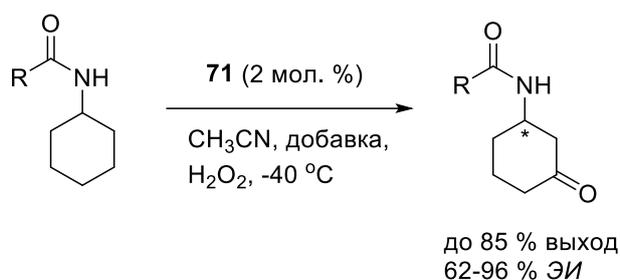


Схема 4 - Десимметризация производных циклогексана в присутствии комплекса **71**

Те же авторы исследовали окислительное разделение смеси диастереомеров 4-замещенных *N*-циклогексиламидов (Схема 5) в присутствии комплекса **70** [74]. В результате были выделены непрореагировавшие *транс*-изомеры с высокой диастереоселективностью (отношение диастереомеров >99 %), а продукты окисления были идентифицированы как 4-производные циклогексанона. Загрузка катализатора составляла 1 мол. %.

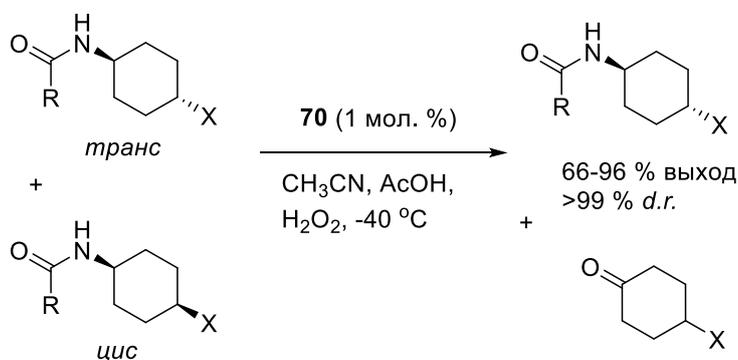


Схема 5 - Окислительное разделение смеси диастереомерных производных циклогексана в присутствии комплекса **70**

Также Бьетти и Костас с сотр. использовали комплекс **70** в каталитическом C–H окислении широкого круга субстратов, заменив ацетонитрил в качестве растворителя на гексафторизопропанол [75]. Такой подход был назван «обращением полярности», поскольку молекулы растворителя, являясь сильными донорами водородной связи, способны связываться с полярными функциональными группами в молекуле субстрата (например, гидрокси- или амино-) и при этом активировать наиболее удаленные C–H группы для окисления и дезактивировать ближайшие. Таким образом из циклогексана был получен циклогексанол с селективностью 97 %, а из циклооктана – циклооктанол (селективность 85 %). *N*-пропилбензол был превращен в 1-фенилпропанол с выходом 44 % и ЭИ 60 % в присутствии комплекса **51b**. Кроме того, авторы применили комплекс **70** и гексафторизопропанол в каталитическом регио- и хемоселективном окислении алифатических C–H групп в различных 1,2-диолах с получением

полигидроксилированных алканов [76]. Селективность окисления в данном случае была направлена по наиболее удаленным положениям от гидроксигрупп.

Данный подход был развит в работе Ё. Ванга, Нама, Б. Ванга и др. [77], которые исследовали окисление пероксидом водорода субстратов, содержащих аза-гетероароматические фрагменты и алкильную цепь, в присутствии «простого» комплекса **Mn-bpmcn** (Рисунок 7). Окисление протекало по наиболее удаленному третичному положению, а азот-содержащий фрагмент дезактивировался благодаря растворителю – гексафторизопропанолу. Как правило, продукты реакции были выделены с умеренными либо хорошими выходами (50-70 %).

Оливо, ди Стефано, Костас и др. разработали комплекс марганца с присоединенным 18-краун-6 эфиром (**72**, Рисунок 13) [78]. Последний служил рецептором для связывания аммониевых субстратов через водородную связь. В результате, окисление тетрафторборатных солей аммония по линейной алкильной цепи происходило селективно по 8 и 9 положениям, причем независимо от длины цепи. Кроме того, в присутствии дополнительных субстратов, окислению всё равно подвергался в основном «распознаваемый» аммониевый субстрат (Схема 6) [78,79].

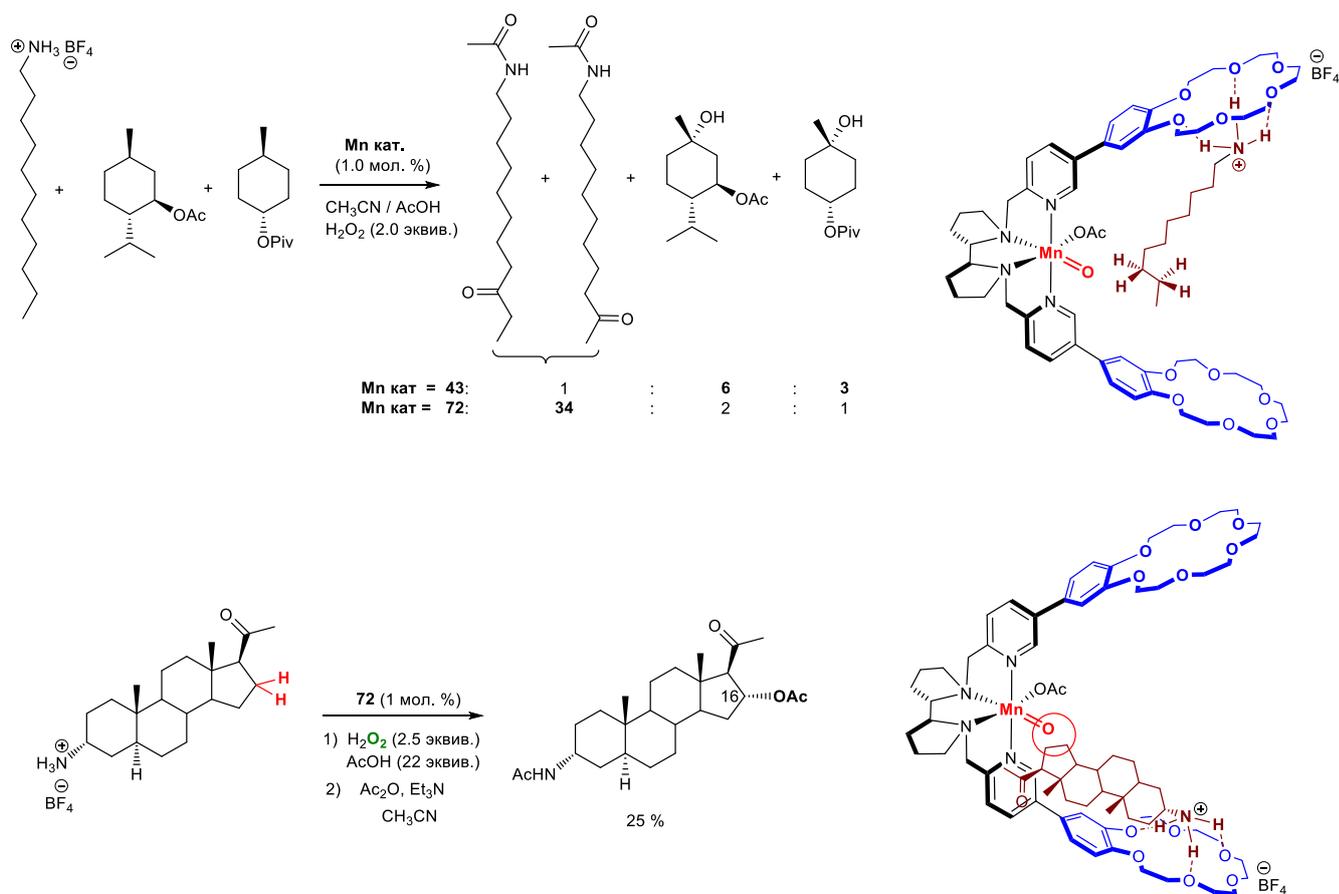


Схема 6 - Примеры основанного на распознавании субстрата селективного окисления в присутствии комплекса марганца **72**

Костас, Бьетти и сотр. детально изучили влияние различных факторов на селективность окисления 6-*tert*-бутил-спиро[2,5]октана в присутствии комплексов **70** (Рисунок 13) и **51b** (Рисунок 8) [80]. Оказалось, что данный субстрат может давать 4 различных типа продуктов (Схема 7) в зависимости от выбранных параметров: температуры, растворителя, катализатора, со-каталитической добавки и количества пероксида водорода.

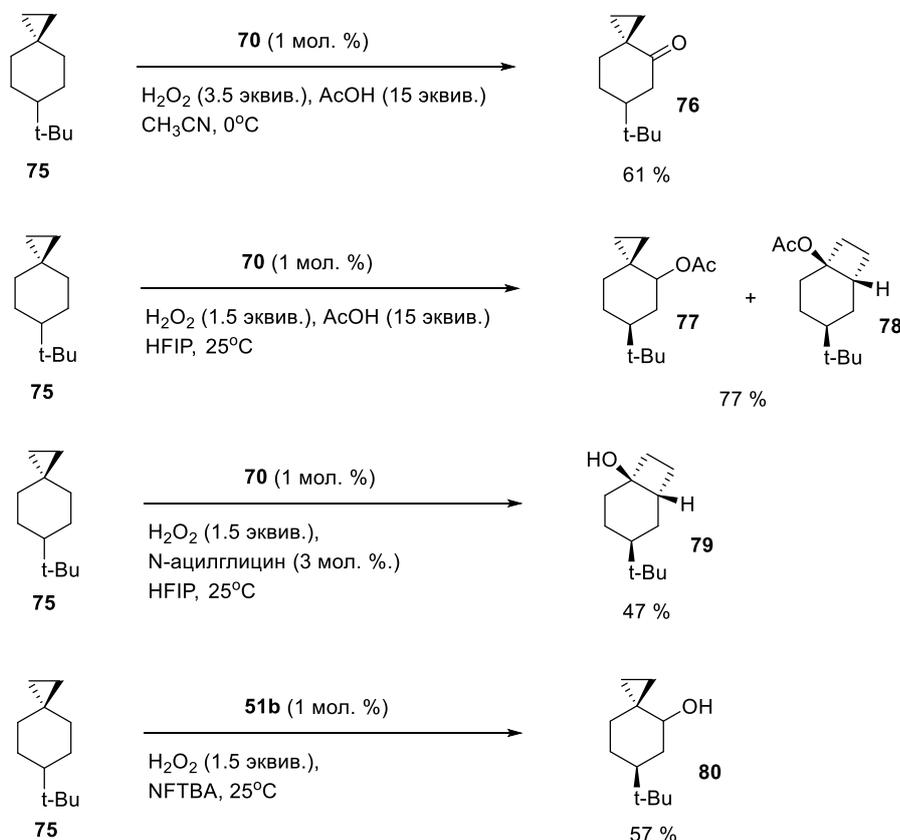


Схема 7 - Различные пути окисления 6-*tert*-бутил-спиро[2,5]октана в присутствии комплексов **70** и **51b**

Уайт и сотр. исследовали каталитические системы на основе комплекса **73** (Рисунок 13) для хемоселективного окисления метиленовых групп в ароматических молекулах [81]. Было окислено около 50 субстратов, выходы, как правило, варьировались в диапазоне 50-60 %. В качестве со-каталитической добавки авторы впервые использовали 2-хлороуксусную кислоту (CAA). Явным недостатком разработанной системы является весьма высокая загрузка катализатора (10-15 мол. %). В дальнейшем авторы развили подход, используя катализатор **Mn-pdp**( $\text{SbF}_6$ )<sub>2</sub> и CAA, на примере окисления удаленных третичных положений в молекулах, имеющих основные азот-содержащие гетероциклы [82]. Реакция была достаточно селективной, а целевые продукты выделялись с выходами около 60 %, что было на 10-15 % выше, чем в таких же реакциях, но с уксусной кислотой. Схожее улучшение выходов продуктов гидроксирования было зафиксировано Намом и Вангом с сотр. при использовании 2-

бромоексусной кислоты (ВАА): например, в присутствии комплекса **74** (Рисунок 13) окисление (-)-амброксида в (+)-склареолд протекало с высоким выходом 88 % [83].

Сун и Сун обнаружили интересный пример специфического взаимодействия катализатор-субстрат, ответственного за наблюдаемую энантиоселективность в асимметрическом гидроксировании метиленовых групп в присутствии комплекса **48** (Рисунок 8) [84]. Авторы предсказали, что многоцентровая водородная связь будет должным образом ориентировать субстраты (производные индана), облегчая таким образом протекание асимметрического С–Н гидроксирования. Данное взаимодействие (Схема 8), как предполагается, происходит при участии одной молекулы растворителя – 2,2,2-трифторэтанола. Эта гипотеза подтверждалась падением реакционной способности (или даже ее отсутствием) в тех случаях, когда субстраты не имели кетонной функциональной группы.

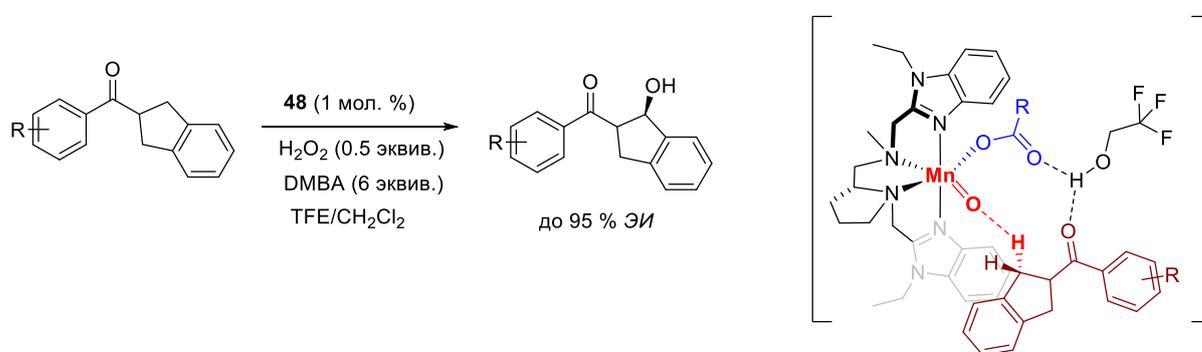


Схема 8 - Улучшение энантиоселективности при распознавании субстрата в энантиоселективном С–Н гидроксировании, катализируемом комплексом **48**

Нам, Сун и др. также изучили активность катализатора **48** в реакциях энантиоселективного окисления 2-спиро-производных 1-индана [85]. При загрузке катализатора в 0.5 мол. % были получены соответствующие β,β'-спиробиинданоны с выходами до 94 % и ЭИ до 98 %.

Бьетти и Костас с сотр. открыли, что комплексы марганца типа **75** (Рисунок 13) способны с высокой энантиоселективностью катализировать γ-лактонизацию замещенных адамантануксусных кислот пероксидом водорода в присутствии трифторметансульфоновой кислоты (Схема 9) [86]. Авторы изначально предположили, что реакция будет протекать через энантиоселективный внутримолекулярный отрыв атома водорода, с последующим стереоспецифическим повторным связыванием кислорода Mn–ОН группы с С-центрированным радикалом и, наконец, внутримолекулярной этерификацией при помощи кислоты Бренстеда (трифторметансульфоновой кислоты). Однако, данные по экспериментам с изотопно-мечеными атомами кислорода показали, что примерно половина молекул лактона содержит оба атома кислорода, пришедших из карбоксильной группы. Это отражает частичное участие

альтернативного механизма, с отрывом атома Н и дальнейшим связыванием С-центрированного радикала карбоксилатом, приводящим к прямому образованию лактона.

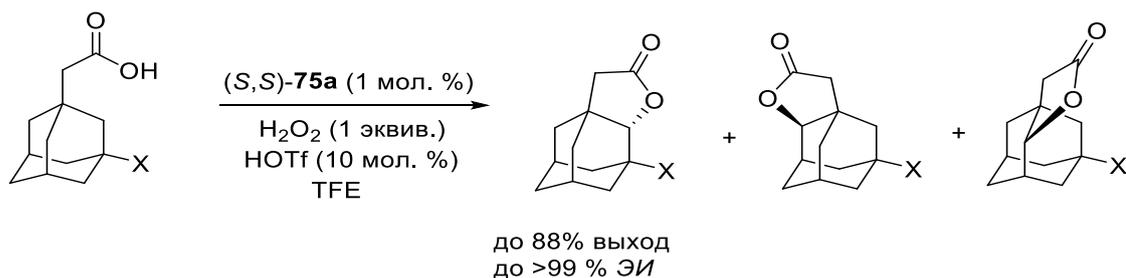


Схема 9 - Катализируемая комплексом марганца энантиоселективная  $\gamma$ -лактонизация замещенных адамантануксусных кислот

Впоследствии эта каталитическая процедура была применена к диастереоселективной  $\gamma$ -лактонизации нескольких природных и синтетических  $\alpha$ -аминокислот, демонстрируя общий метод получения хиральных производных  $\alpha,\alpha$ -дизамещенных- $\alpha$ -аминокислот через  $\gamma$ -лактонизацию [87]. Реакция протекала с высокой региоселективностью, а энантиомерный избыток для некоторых субстратов достигал 97 % (Схема 10, верх). Кроме того, было показано, что катализатор **75b** может активировать даже первичные  $\gamma$ -С-Н положения природных продуктов, таких как камфорная, камфановая, кетопиновая и изокетопиновая кислоты, причем диастереоселективность сильно зависела от хиральности катализатора (Схема 10, низ) [88].

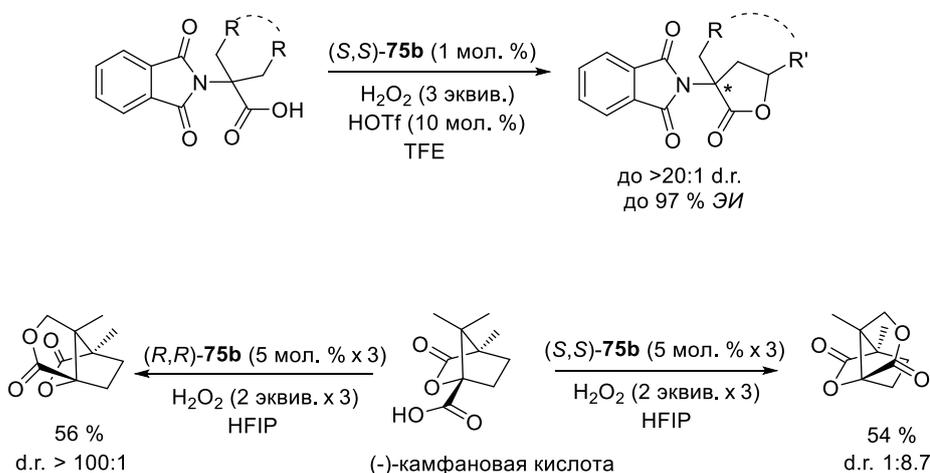


Схема 10 - Катализируемая комплексом марганца энантиоселективная  $\gamma$ -лактонизация по вторичным С-Н группам (верх) и диастереоселективная  $\gamma$ -лактонизация по первичным С-Н группам (низ)

Бьетти, Костас и др. также разработали модифицированное семейство катализаторов **76** (Рисунок 13) на основе арил-замещенных бензимидазолов и применили его в реакциях энантиоселективной С-Н лактонизации по первичным и вторичным группам [89]. При загрузке

катализатора 1-2 мол. % различные алифатические лактоны были получены с хорошими выходами (до 96 %) и высокой энантиоселективностью (до 99 % *ЭИ*).

### 1.2.2 Системы на основе полиядерных комплексов марганца

Применение полиядерных марганцевых систем в качестве катализаторов реакций окисления неактивированных С–Н групп впервые описано в работе Крабтри и соавторов, которые использовали тетраядерный марганцевый кластер  $[\text{Mn}^{\text{III}}_4(\mu_3\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})_6(\text{OH})_2]$  (**77**, Рисунок 14) в комбинации с *t*-BuOOH для окисления циклогексана (катализатор:окислитель:субстрат=1:100:100) [90]. В результате были получены соответствующий спирт и кетон в соотношении 0.6, с максимальным количеством каталитических циклов около 25 после проведения реакции за 3 часа. Активность системы можно существенно улучшить путем частичного замещения карбоксилатных мостиковых лигандов на пиридиновые или 2,2'-бипиридиновые (bpy) [91]. Например, комплекс  $[\text{Mn}^{\text{III}}_4(\mu_3\text{-O})_2(\mu\text{-O}_2\text{CPh})_7(\text{bpy})_2]^+$  (**78**, Рисунок 14) выполняет 127 каталитических оборотов при окислении циклогексана (А/К = 1.0) *t*-BuOOH (катализатор:окислитель:субстрат=1:150:1000), и это число может быть увеличено до 580 при замене всех карбоксилатных частей на бипиридиновые, как в случае с кластером  $[\text{Mn}^{\text{IV}}_3(\mu\text{-O})_4(\text{bpy})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{4+}$  (**79**, Рисунок 14) (катализатор:окислитель:субстрат=1:8000:4000) [92].

В 1998 году Шульпин и сотр. обнаружили, что биядерный комплекс марганца  $[(\mathbf{31})\text{Mn}(\text{O})_3\text{Mn}(\mathbf{31})](\text{PF}_6)_2$  (Рисунок 5) также проявляет каталитическую активность в реакциях С–Н окисления алканов [93, 94]. В качестве окислителей использовались *t*-BuOOH, *m*-CPBA, PhIO и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, однако наилучшие результаты получены при использовании надуксусной кислоты или комбинации пероксида водорода и уксусной кислоты [95]. Вместо уксусной кислоты можно использовать пропионовую или трифторуксусную, при этом конверсия снижается примерно в 2 и 4 раза соответственно; присутствие муравьиной кислоты практически полностью подавляет окисление субстрата [94]. В отсутствие карбоновой кислоты было зафиксировано лишь разложение пероксида водорода. В изученных реакциях катализатор выполнял достаточно большое количество оборотов (до 1350 при окислении *n*-гексана), а соотношение спирт/кетон составляло 1.3-1.4 [93]. Реакции имели свойства радикального процесса (при окислении циклогексана наблюдалось образование в качестве побочного продукта циклогексилгидропероксида, а при окислении *цис*-1,2-диметилциклогексана – частичная инверсия стереоконфигурации, приводящая к образованию наряду с основным продуктом - *цис*-спиртом, также и *транс*-спирта) [93, 94]. Данная каталитическая система также была эффективна при окислении других алканов (метан и его линейные гомологи), в некоторых случаях выполняя более 3000 оборотов [95, 96].

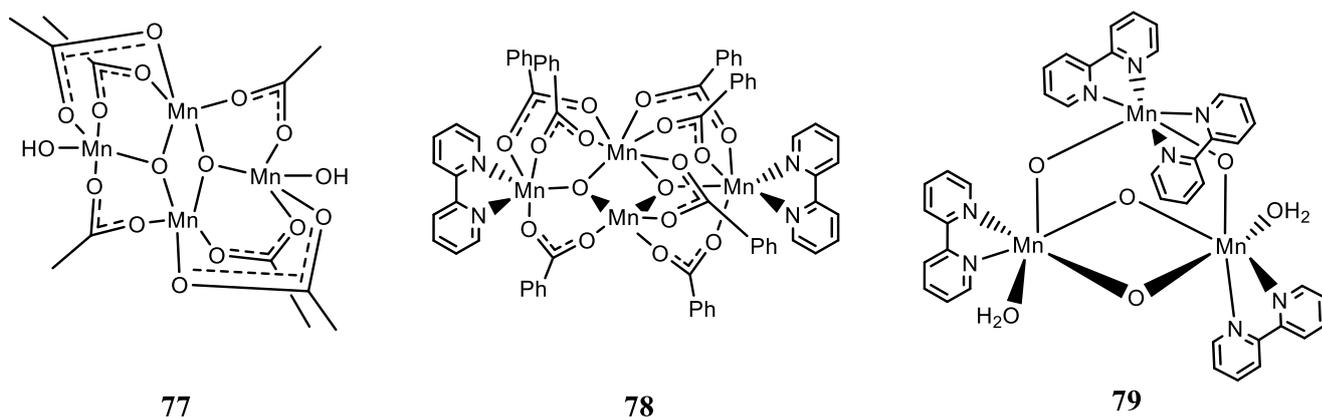


Рисунок 14 - Структуры комплексов 77-79

Интересно, что при использовании комплексов **38a** и **38b** (Схема 3) в реакции окисления *n*-октана наблюдалась повышенная региоселективность по отношению к метиленовым группам в положениях 2 и 3 по сравнению с метиленовыми группами в середине цепи (в положении 4) [42]. В частности, при окислении *n*-октана пероксидом водорода в присутствии щавелевой кислоты и комплекса **38a** относительные нормализованные параметры реакционной способности для *n*-октана составили C(1):C(2)C(3):C(4) = 1:94:99:51. Этот феномен объясняется наличием дополнительного мостика, соединяющего в комплексах **38** два азотсодержащих лиганда, что препятствует свободному подходу к ионам марганца всех атомов водорода линейных алканов [42].

Кроме того, Шульпин и соавторы более детально исследовали влияние сокаталитических добавок и выявили, что присутствие даже небольшого количества уксусной кислоты ускоряло одновременно и каталитическое разложение пероксида водорода, и реакцию окисления циклогексана. Также важно отметить, что добавление небольшого количества основания (2 эквив. по отношению к комплексу марганца) к уксусной кислоте увеличивало каталазную активность системы и подавляло оксигеназную [97]. В 2002 году был синтезирован комплекс марганца с TMTACN-лигандом, присоединенным к полимеру (**80**, Рисунок 15), который также катализировал окисление алканов пероксидом водорода, но проявлял более низкую активность по сравнению с гомогенным аналогом, предположительно из-за действия другого механизма реакции [98].

Ким и соавторы исследовали каталитические свойства комплекса марганца, приготовлявшегося *in situ* из  $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и TMTACN (**31**), в реакциях окисления пероксидом водорода циклогексана в среде водного ацетона в присутствии различных карбоновых кислот и их натриевых солей. Наиболее высокая конверсия (78 %) была зарегистрирована при

использовании оксалата натрия, с преимущественным образованием циклогексанона ( $A/K = 0.23$ ) [99].

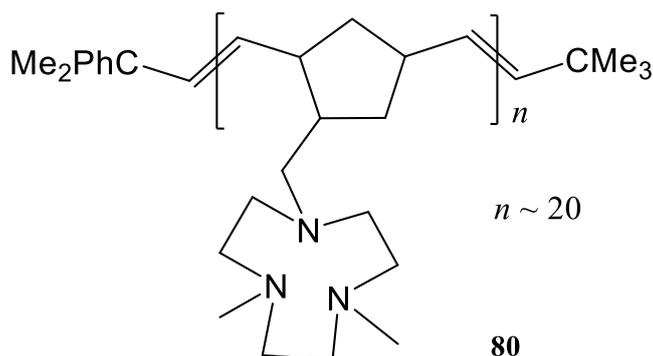


Рисунок 15 - Структура лиганда **80**

В 2005 году Шульпин и сотр. сообщили об исследовании окисления алканов (в том числе метана) пероксидом водорода при катализе комплексом  $[(\mathbf{31})\text{Mn}(\text{O})_3\text{Mn}(\mathbf{31})](\text{PF}_6)_2$  в двухфазной системе ( $\text{H}_2\text{O}/\text{алкан}$ , без органического растворителя). В качестве сокатализатора использовалась щавелевая кислота. Было обнаружено, что при комнатной температуре основными продуктами реакции являются алкилгидропероксиды [100]. Также было установлено, что при окислении линейных алканов реакционная способность метиленовых групп возрастает достаточно необычным образом: от конца молекулы к середине (для *n*-гептана  $\text{C}(1):\text{C}(2)\text{C}(3):\text{C}(4) = 1:14:24:29$ ). Возможное объяснение данного эффекта заключается в особой свернутой конформации алканов в водных растворах (т.н. «голова быка»), при которой более доступной для атаки окисляющей частицы остается середина молекулы [100].

В последующих работах Шульпина и соавторов влияние различных карбоновых кислот на скорость реакции было изучено более подробно; установлено, что пиразин-2,3-дикарбоновая кислота является наиболее эффективным со-катализатором для данной системы, особенно в комбинации с трифторуксусной кислотой [101, 102].

### 1.2.3 Заключение

В целом, окисление неактивированных С-Н групп в молекулах органических соединений, катализируемое полиядерными комплексами марганца, имеет весьма немного прецедентов в литературе. Наиболее высокую активность в таких реакциях демонстрирует биядерный комплекс марганца с ТМТАСН-лигандом (Рисунок 5), способный выполнять в некоторых случаях порядка 3000 каталитических циклов. Отметим, что процесс окисления идет по радикальному механизму, что в итоге приводит к невысокой хемо-, регио- и стереоселективности окисления. С другой стороны, каталитические системы на основе бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца демонстрируют большой синтетический

потенциал, осуществляя реакции С–Н окисления с высокой регио- и стерео-селективностью. Поэтому использование комплексов марганца с модифицированными лигандами *бис*-амино-*бис*-пиридинового типа в качестве катализаторов селективного С–Н окисления представляется весьма перспективным. Данная область активно развивается в направлениях расширения круга окисляемых субстратов и поиска путей управления хемо-, регио- и стереоселективностью окисления как сравнительно простых, так и сложных субстратов.

**ГЛАВА 2. Каталитические системы на основе хиральных комплексов Mn для  
асимметрического эпоксидирования олефинов пероксидом водорода**

**2.1 Синтез хиральных тетрадентатных N-донорных лигандов и соответствующих комплексов марганца(II)**

Было синтезировано несколько хиральных и ахиральных тетрадентатных N-донорных лигандов (Рисунок 16) по общей схеме:

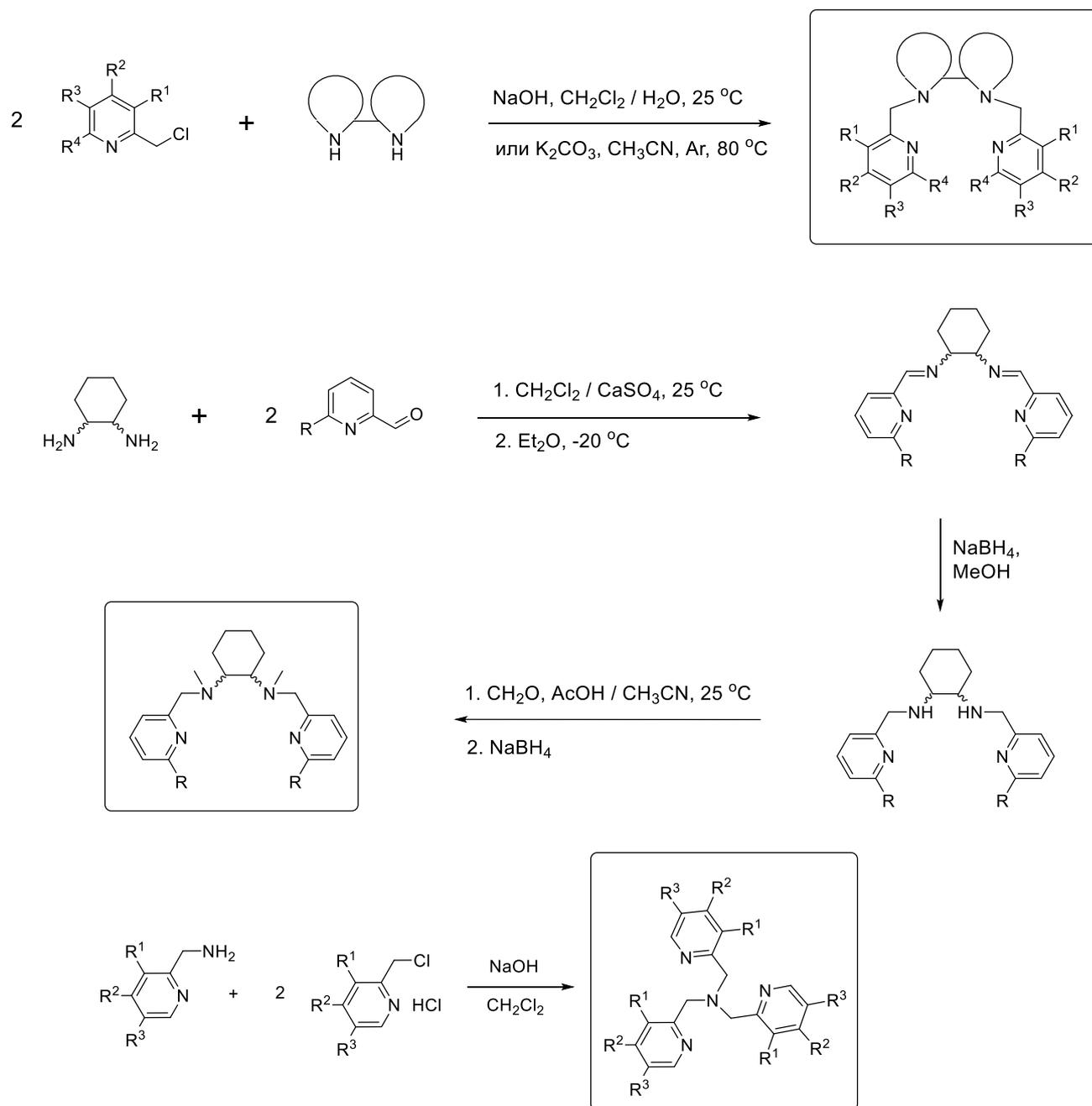


Схема 11 - Получение хиральных тетрадентатных N-донорных лигандов

Полученные лиганды далее использовались для синтеза комплексов марганца(II) общей формулы  $[\text{Mn}(\mathbf{L})](\text{OTf})_2$ , где  $\mathbf{L}$  – лиганд,  $\text{OTf} \equiv \text{SO}_3\text{CF}_3$ . Комплекс  $[\text{Mn}(\mathbf{39})](\text{OTf})_2$ , впервые полученный Стаком и сотрудниками [43], его энантиомер  $[\text{Mn}(\mathbf{81})](\text{OTf})_2$ , а также новые комплексы  $[\text{Mn}(\mathbf{82})](\text{OTf})_2$ ,  $[\text{Mn}(\mathbf{83})](\text{OTf})_2$ ,  $[\text{Mn}(\mathbf{84})](\text{OTf})_2$  и  $[\text{Mn}(\mathbf{93b})](\text{OTf})_2$  были охарактеризованы методом элементного анализа. Остальные комплексы (также получены впервые) охарактеризованы методом РСА.

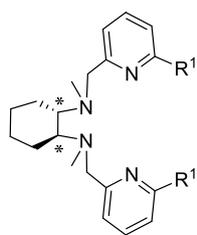
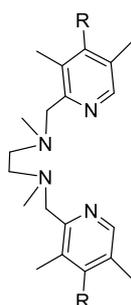
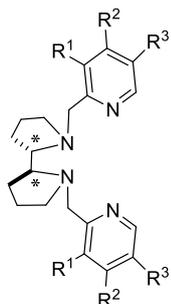
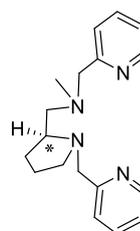
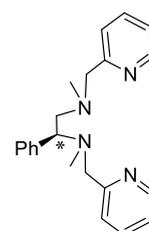
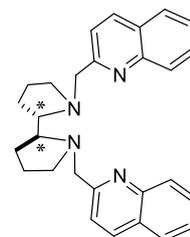
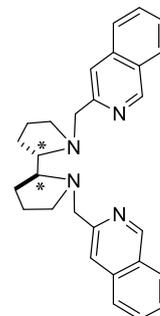
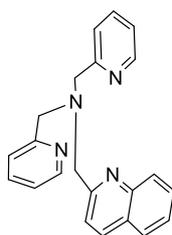
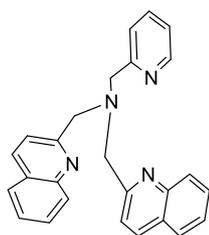
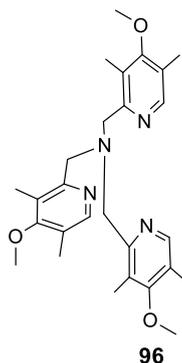
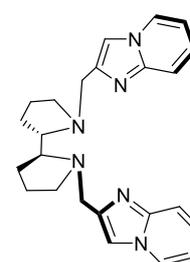
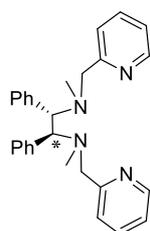
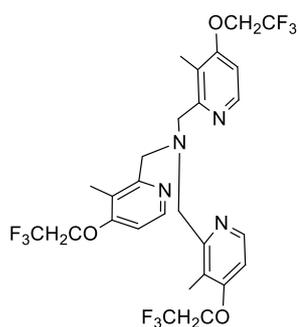
**(R,R)-39** ( $R^1 = H$ )**(S,S)-81** ( $R^1 = H$ )**(S,S)-82** ( $R^1 = Me$ )**(R,R)-83** ( $R^1 = Br$ )**93a** ( $R = OMe$ )**93b** ( $R = NH_2$ )**(S,S)-43** ( $R^1 = R^2 = R^3 = H$ )**(S,S)-51a** ( $R^1 = R^3 = Me, R^2 = OMe$ )**(S,S)-51c** ( $R^1 = R^3 = Me, R^2 = NH_2$ )**(R,R)-51d** ( $R^1 = R^3 = Me, R^2 = NH_2$ )**(S,S)-51e** ( $R^1 = R^3 = Me, R^2 = NMe_2$ )**(S,S)-84** ( $R^1 = R^3 = Me, R^2 = H$ )**(S,S)-85a** ( $R^1 = Me, R^2 = OCH_2CF_3, R^3 = H$ )**(R,R)-85b** ( $R^1 = Me, R^2 = OCH_2CF_3, R^3 = H$ )**(S,S)-86** ( $R^1 = R^2 = H, R^3 = Ph$ )**(S,S)-87a** ( $R^1 = R^2 = H, R^3 = CHPh_2$ )**(R,R)-87b** ( $R^1 = R^2 = H, R^3 = CHPh_2$ )**(S,S)-88** ( $R^1 = H, R^2 = OMe, R^3 = CHPh_2$ )**(S)-89****(R)-90****(S,S)-91****(S,S)-92a**  
**(R,R)-92b****94****95****96****97****(R,R)-98****106**

Рисунок 16 - Структуры синтезированных лигандов

Для удобства дальнейшего изложения будем называть комплексы типа  $[Mn(XXX)](OTf)_2$  как «**Mn-XXX**».

Согласно данным рентгеноструктурного анализа, во всех синтезированных комплексах центральный атом находится в лигандном окружении, близком к октаэдрическому. Для всех комплексов, кроме **Mn-91**, характерна «*цис-α*» топология (Рисунок 17, ароматические фрагменты хирального лиганда располагаются в *транс*-положении друг к другу, а трифлат-анионы – в *цис*-положении друг к другу), тогда как комплекс **Mn-91** имеет «*транс*» строение (все 4 атома азота находятся в одной плоскости, а трифлат-анионы расположены в *транс*-положениях по отношению друг к другу). (См. Приложение, Рисунок П1)

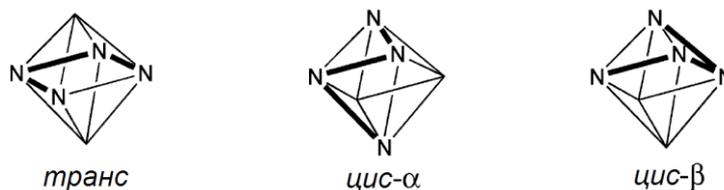


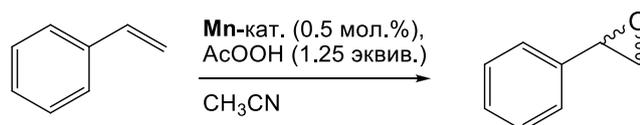
Рисунок 17 - Три различных типа топологии, характерные для октаэдрических комплексов с линейными тетрадентатными лигандами

## 2.2 Каталитическое эпоксидование олефинов в присутствии комплексов марганца(II) с хиральными лигандами на основе 1,2-диаминоциклогексана

Была изучена каталитическая активность некоторых комплексов марганца(II) с *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми лигандами на основе 1,2-диаминоциклогексана в реакциях эпоксибования алкенов надуксусной кислотой (Таблица 7).

Общая методика каталитического окисления. К раствору комплекса марганца (1.0  $\mu\text{моль}$ ) в ацетонитриле (0.4 мл) при 0 °C добавили субстрат (200  $\mu\text{моль}$ ) одной порцией и добавили 66%-ную надуксусную кислоту (250  $\mu\text{моль}$ , 25  $\mu\text{л}$ ) порциями в течение 3-х минут (либо уксусную кислоту (80  $\mu\text{л}$ ) и затем пероксид водорода (30 масс.%) (260  $\mu\text{моль}$ ) в течение 30 минут). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут – 3 часов при 0 °C. По окончании перемешивания убрали охлаждение, добавили 1.5 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали 3-мя порциями по 2 мл пентана (либо эфира), растворитель отогнали, остаток растворили в 0.6 мл  $\text{CCl}_4$  или  $\text{CDCl}_3$  и сушили над  $\text{CaSO}_4$ . Анализировали смесь с помощью ВЭЖХ с хиральными колонками для определения энантиомерного избытка (абсолютную конфигурацию определяли при сравнении данных ВЭЖХ с литературными данными), с помощью  $^1\text{H}$ -ЯМР для определения конверсии и выходов продуктов. Подробнее см. Главу 4 (Экспериментальная часть).

Таблица 7 - Реакции эпоксибования стирола надуксусной кислотой, катализируемые комплексами марганца(II) <sup>a</sup>



| № | Комплекс     | Ок-ль | Загрузки ( $\mu\text{моль}$ )<br>= : [O] : Mn | T,<br>°C | t, ч. | Состав продуктов<br>эпоксид:алкен:др., % | ЭИ, %<br>(конф.) <sup>б</sup> |
|---|--------------|-------|---|----------|-------|--|-------------------------------|
| 1 | <b>Mn-81</b> | AcOOH | 200 : 250 : 1                                 | -20      | 2     | 98 : 2 -                                 | 23 (R)                        |
| 2 | <b>Mn-82</b> | AcOOH | 200 : 250 : 1                                 | 0        | 0.25  | 25 : 75 -                                | 11 (S)                        |
| 3 | <b>Mn-83</b> | AcOOH | 200 : 250 : 1                                 | -20      | 1     | 13 : 87 -                                | 3 (S)                         |

<sup>a</sup> Условия реакции: комплекс **Mn** (0.5 мол. %), стирол (200  $\mu\text{моль}$ ),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.4 мл), AcOOH (250  $\mu\text{моль}$ , добавляли в течение 3 минут), перемешивали от 0.25 до 2 ч. при -20 °C или 0 °C. <sup>б</sup> ЭИ определяли с помощью ВЭЖХ с хиральными колонками (см. Главу 4).

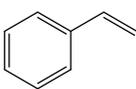
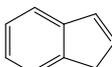
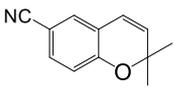
Проведенные эксперименты показали, что наилучшими каталитическими свойствами (как с точки зрения активности, так и энантиоселективности) обладает комплекс **Mn-81**, не имеющий заместителей в 6,6'-положениях пиридиновых колец. Введение как

электронодонорных (-Me, комплекс **Mn-82**), так и электроноакцепторных (-Br, комплекс **Mn-83**) заместителей в 6,6'-положения приводило к значительному снижению конверсии и ЭИ, что, вероятно, может быть объяснено негативным стерическим влиянием.

Далее комплекс **Mn-81** был изучен в качестве катализатора асимметрического эпоксицирования стирола, индена и 2,2-диметил-2H-1-бензопиран-6-карбонитрила (6-циано-диметилхромена) различными окислителями (Таблица 8).

Было обнаружено, что природа окислителя в значительной степени влияет как на выходы эпоксидов, так и на энантиомерный избыток. В частности, при замене надуксусной кислоты на алкилгидропероксиды снижается стереоселективность и увеличивается время реакции (а в случае индена изменяется и состав продуктов); при использовании иодозоаренов снижается и стереоселективность реакций, и выходы эпоксидов. На примере замещенного диметилхромена было показано, что снижение температуры реакции с 0 до -30 °С приводит к значительному увеличению энантиомерного избытка (от 40 % до 65 % для 0 °С и -30 °С, соответственно, Таблица 8, № 14 и 22).

Таблица 8 - Реакции эпоксицирования в присутствии комплекса **Mn-81**

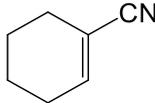
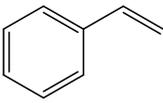
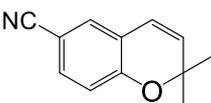
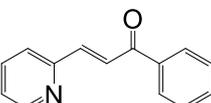
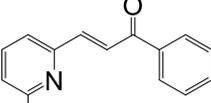
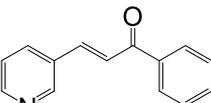
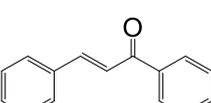
| №               | Алкен   | Ок-ль              | Загрузки (μмоль)<br>= : [O] : Mn | T,<br>°C | t, ч. | Состав продуктов<br>эпоксид:алкен:др.,<br>% | ЭИ, %<br>(конф.) |
|-----------------|---|--------------------|----------------------------------|----------|-------|---|------------------|
| 1               |  | AcOOH              | 200 : 250 : 1                    | -20      | 2     | 98 : 2 -                                    | 23 (R)           |
| 2               |   | mCPBA              | 100 : 125 : 1                    | 0        | 0.17  | 98 : 2 -                                    | 11 (R)           |
| 3               |   | HCO <sub>3</sub> H | 200 : 250 : 1                    | -20      | 2     | 27 : 73 -                                   | 25 (R)           |
| 4               |   | PhIO               | 100 : 110 : 1                    | r.t.     | 1.5   | 42 : 58 -                                   | 17 (R)           |
| 5               |   | MesIO              | 100 : 110 : 1                    | r.t.     | 0.33  | 58 : 42 -                                   | 18(R)            |
| 6               |   | <i>t</i> BuOOH     | 100 : 110 : 1                    | -20      | 3.5   | 100 : - -                                   | 19 (R)           |
| 7               |   | CHP                | 100 : 110 : 1                    | 0        | 2     | 95 : 5 -                                    | 18 (R)           |
| 9               |  | AcOOH              | 200 : 250 : 1                    | 0        | 1     | 60 : 31 : 9 <sup>a</sup>                    | 36 (R)           |
| 10              |   | <i>t</i> BuOOH     | 100 : 110 : 1                    | 0        | 3.5   | 23 : 51 : 26 <sup>b</sup>                   | 15 (R)           |
| 11              |   | PhIO               | 100 : 110 : 1                    | r.t.     | 0.75  | 58 : 42 -                                   | 24 (R)           |
| 12              |   | PhIO               | 100 : 110 : 2                    | 0        | 6     | 34 : 66 -                                   | 26 (R)           |
| 13              |   | MesIO              | 100 : 110 : 1                    | r.t.     | 1.33  | 37 : 63 -                                   | 11 (R)           |
| 14              |  | AcOOH              | 100 : 110 : 1                    | 0        | 1     | 68 : 5 : 27 <sup>c</sup>                    | 40 (3R,4 R)      |
| 15              |   | <i>t</i> BuOOH     | 100 : 110 : 1                    | 0        | 2     | 59 : 41 -                                   | 8 (3R,4 R)       |
| 16              |   | mCPBA              | 100 : 125 : 1                    | 0        | 2     | 98 : 2 -                                    | 5 (3R,4 R)       |
| 17              |   | PhIO               | 100 : 110 : 1                    | 0        | 2     | 40 : 60 -                                   | 58 (3R,4 R)      |
| 18              |   | MesIO              | 100 : 110 : 1                    | 0        | 2     | 13 : 87 -                                   | 37 (3R,4 R)      |
| 19              |   | PhIO               | 40 : 44 : 1                      | -20      | 3     | 80 : 20 -                                   | 57 (3R,4 R)      |
| 20              |   | AcOOH              | 100 : 110 : 1                    | -20      | 0.5   | 63 : - : 37 <sup>c</sup>                    | 60 (3R,4 R)      |
| 21              |   | AcOOH              | 100 : 110 : 1                    | -20      | 0.17  | 84 : - : 16 <sup>c</sup>                    | 61 (3R,4 R)      |
| 22              |   | AcOOH              | 100 : 110 : 1                    | -30      | 0.17  | 90 : 4 : 6 <sup>c</sup>                     | 65 (3R,4 R)      |
| 23 <sup>a</sup> |   | AcOOH              | 100 : 110 : 1                    | -30      | 0.17  | 84 : 9 : 7 <sup>c</sup>                     | 79 (3R,4 R)      |

<sup>a</sup> Диол. <sup>b</sup> 6 % диол + 20 % аллиловый спирт. <sup>c</sup> Продукты раскрытия эпоксидного цикла молекулой уксусной кислоты.

### 2.3 Каталитическое эпоксирирование олефинов в присутствии комплексов марганца(II) с хиральными лигандами на основе бипирролидина

Большой интерес представляет изучение реакций эпоксирирования различных олефинов при низкой загрузке катализатора (0.1 мол. %) с использованием в качестве окислителя не только надуксусной кислоты, но и пероксида водорода (30 масс.%) (в последнем случае реакция проводится в смеси CH<sub>3</sub>CN/AcOH согласно методике Костаса и сотр. [49]). Нами был впервые синтезирован комплекс марганца(II) с хиральным лигандом на основе 2,2'-бипирролидина (**Mn-43**, Рисунок 16) и испытан в реакциях эпоксирирования олефинов надуксусной кислотой и пероксидом водорода. Результаты проведенных экспериментов с участием комплексов **Mn-39** и **Mn-43** приведены в таблице 9.

Таблица 9 - Эпоксирирование олефинов надуксусной кислотой и пероксидом водорода в присутствии комплексов **Mn-39** и **Mn-43**<sup>a</sup>

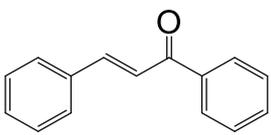
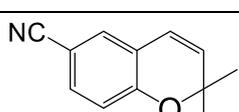
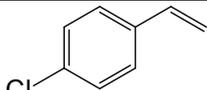
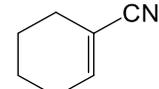
| №               | Алкен   | Кат.         | Ок-ль                         | T, °C | t, ч.       | Состав продуктов эпоксид:алкен:др., % | ЭИ, % (конф.)   |
|-----------------|---|--------------|-------------------------------|-------|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 1               |  | <b>Mn-39</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3           | 91 : 5 : 4 <sup>b</sup>               | 43 <sup>e</sup> |
| 2               |   | <b>Mn-39</b> | AcOOH                         | -30   | 3           | 0 : 100 -                             | -               |
| 3               |   | <b>Mn-43</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3           | 93 : 5 : 3 <sup>b</sup>               | 54 <sup>e</sup> |
| 4               |   | <b>Mn-43</b> | AcOOH                         | -30   | 3           | 6 : 91 : 3 <sup>b</sup>               | 64 <sup>e</sup> |
| 5               |  | <b>Mn-39</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 0     | 1.5         | 84 : 16 -                             | 31 (S)          |
| 6               |   | <b>Mn-43</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 0     | 1.5         | 100 : 0 -                             | 34 (R)          |
| 7               |   | <b>Mn-39</b> | AcOOH                         | 0     | 1.5         | 44 : 52 : 4 <sup>e</sup>              | 23 (S)          |
| 8               |   | <b>Mn-43</b> | AcOOH                         | 0     | 1.5         | 36 : 61 : 3 <sup>e</sup>              | 0               |
| 9               |   | <b>Mn-43</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 2           | 84 : 16 -                             | 39 (R)          |
| 10              |  | <b>Mn-39</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 2           | 37 : 63 -                             | 68 (3S,4S)      |
| 11              |   | <b>Mn-39</b> | AcOOH                         | -30   | 2           | 0 : 100 -                             | -               |
| 12              |   | <b>Mn-39</b> | AcOOH <sup>e</sup>            | -30   | 3           | 5 : 95 -                              | 22 (3S,4S)      |
| 13              |   | <b>Mn-43</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3           | 74 : 26 -                             | 76 (3R,4R)      |
| 14              | <b>Mn-43</b>  | AcOOH        | -30                           | 3     | 90 : - : 10 | 78 (3R,4R)                            |                 |
| 15              |  | <b>Mn-39</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3           | 9 : 91                                | н/о             |
| 16              |   | <b>Mn-43</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3           | 41 : 59 -                             | 84 (2R, 3S)     |
| 17 <sup>d</sup> |   | <b>Mn-43</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3           | 58 : 43 -                             | 83 (2R, 3S)     |
| 18              |  | <b>Mn-39</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3.5         | 16 : 84 -                             | 72 (2S, 3R)     |
| 19 <sup>d</sup> |   | <b>Mn-43</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3           | 61 : 39 -                             | 73 (2R, 3S)     |
| 20              |  | <b>Mn-39</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -10   | 3.5         | 27 : 73 -                             | 76 (2S, 3R)     |
| 21              |   | <b>Mn-43</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -10   | 3.5         | 52 : 48 -                             | 75 (2R, 3S)     |
| 22              |  | <b>Mn-39</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3           | 94 : 6 -                              | 78 (2S, 3R)     |
| 23              |   | <b>Mn-39</b> | AcOOH                         | -30   | 3           | 61 : 39 -                             | 88 (2S, 3R)     |
| 24              |   | <b>Mn-43</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | -30   | 3           | 98 : 2 -                              | 78 (2R, 3S)     |
| 25              |   | <b>Mn-43</b> | AcOOH                         | -30   | 3           | 100 : 0 -                             | 88 (2R, 3S)     |

<sup>a</sup> Условия проведения реакций: катализатор (0.1 мол. %), олефин (100 мкмоль),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.4 мл), окислитель добавляли за 30 минут. При использовании в качестве окислителя  $\text{H}_2\text{O}_2$  к  $\text{CH}_3\text{CN}$  добавляли  $\text{AcOH}$  (1.4 ммоль). <sup>b</sup> Амид циклогексен-1-карбоновой кислоты. <sup>c</sup> Продукты раскрытия эпоксидного цикла молекулой уксусной кислоты. <sup>d</sup>  $\text{AcOOH}$  добавили за 3 минуты. <sup>e</sup> Использовали 2.8 ммоль уксусной кислоты. <sup>e</sup> Абсолютная конфигурация не определена.

Установлено, что при использовании в качестве окислителя пероксида водорода вместо надуксусной кислоты наблюдается снижение *ЭИ* в некоторых случаях, который, тем не менее, остается в пределах 73-84% для 2,2-диметил-2*H*-1-бензопиран-6-карбонитрила, халкона и его гетероциклических аналогов (Таблица 9, № 13, 16-22, 24). Важным результатом является то, что новый комплекс **Mn-43** продемонстрировал более высокие показатели активности и селективности (а также энантиоселективности) по сравнению с комплексом **Mn-39**, особенно в реакциях с пероксидом водорода, что свидетельствует о том, что хиральный каркас на основе 2,2'-бипирролидина является более удачным выбором для данных систем по сравнению с 1,2-диаминоциклогексаном. Кроме того, в случае эпоксидирования пероксидом водорода не образуется вообще или образуется лишь незначительное количество побочных продуктов окисления. Заметим также, что существенно отличающиеся результаты, полученные при эпоксидировании стирола (Таблица 9, № 5 и 7, 6 и 8), циклогексен-1-карбонитрила (Таблица 9, № 1 и 2, 3 и 4), 2,2-диметил-2*H*-1-бензопиран-6-карбонитрила (Таблица 9, № 10 и 11) и халкона (Таблица 9, № 22 и 23, 24 и 25) надуксусной кислотой и пероксидом водорода, могут свидетельствовать о том, что активные частицы, ответственные за энантиоселективный перенос кислорода, в зависимости от окислителя имеют различную природу.

Каталитическое эпоксидирование олефинов пероксидом водорода проводили при добавлении предварительно к растворителю (ацетонитрилу) уксусной кислоты (1400  $\mu\text{моль}$  на 100  $\mu\text{моль}$  субстрата), количество которой напрямую влияло на протекание каталитической реакции (Таблица 10, № 16 и 17), что, вероятно, свидетельствует о том, что уксусная кислота принимает участие в каталитическом превращении. В связи с этим, далее нами были проведены эксперименты по эпоксидированию 2,2-диметил-2*H*-1-бензопиран-6-карбонитрила, халкона, *пара*-хлоростирола и циклогексен-1-карбонитрила пероксидом водорода при добавлении различных карбоновых кислот вместо уксусной кислоты (Таблица 10): муравьиной кислоты  $\text{HCOOH}$ , бензойной кислоты  $\text{PhCOOH}$ , трифторуксусной кислоты  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , изомазляной кислоты  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOOH}$ .

Таблица 10 - Эпоксидирование олефинов пероксидом водорода при добавлении различных карбоновых кислот<sup>a</sup>

| №               | Алкен   | Кат.         | Кислота                                | Состав продуктов<br>эпоксид:алкен:др., % | ЭИ, %<br>(конф.)              |
|-----------------|---|--------------|--|--|-------------------------------|
| 1               |   | <b>Mn-39</b> | AcOH                                   | 94 : 6 -                                 | 78 (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> ) |
| 2               |   | <b>Mn-43</b> | AcOH                                   | 98 : 2 -                                 | 78 (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> ) |
| 3               |   | <b>Mn-39</b> | HCOOH                                  | 33 : 67 -                                | 71 (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> ) |
| 4               |   | <b>Mn-39</b> | CF <sub>3</sub> COOH                   | 0 : 100 -                                | -                             |
| 5               |    | <b>Mn-39</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH | 95 : 5 -                                 | 80 (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> ) |
| 6               |   | <b>Mn-39</b> | PhCOOH                                 | 0 : 100 -                                | -                             |
| 7               |   | <b>Mn-43</b> | HCOOH                                  | 4 : 96 -                                 | н/о                           |
| 8               |   | <b>Mn-43</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH | 100 : -                                  | 82 (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> ) |
| 9 <sup>b</sup>  |   | <b>Mn-39</b> | AcOH                                   | 97 : 3 -                                 | 78 (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> ) |
| 10 <sup>b</sup> |   | <b>Mn-39</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH | 93 : 7 : -                               | 80 (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> ) |
| 11              |    | <b>Mn-43</b> | HCOOH                                  | 0 : 100 -                                | -                             |
| 12              |   | <b>Mn-43</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH | 51 : 49 -                                | 84 (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> ) |
| 13              |    | <b>Mn-39</b> | AcOH                                   | 36 : 64 -                                | 34 ( <i>S</i> )               |
| 14              |   | <b>Mn-39</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH | 11 : 89 -                                | н/о                           |
| 15              |   | <b>Mn-39</b> | AcOH                                   | 91 : 5 : 4 <sup>б</sup>                  | 43 <sup>с</sup>               |
| 16              |  | <b>Mn-43</b> | AcOH                                   | 93 : 4 : 3 <sup>б</sup>                  | 54 <sup>с</sup>               |
| 17              |   | <b>Mn-39</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH | 27 : 73 -                                | н/о                           |
| 18              |   | <b>Mn-43</b> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH | 54 : 46 -                                | 42 <sup>с</sup>               |

<sup>a</sup> Условия проведения реакций:  $T = -30$  °C,  $t = 3$  часа, загрузки: катализатор (0.1 мол.%), субстрат (100  $\mu$ моль), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (130  $\mu$ моль), соответствующая кислота (1.4 ммоль), CH<sub>3</sub>CN 0.4 мл. Окислитель добавляли за 30 минут. <sup>б</sup> Использовался 95.6 % пероксид водорода. <sup>в</sup> Амид циклогексен-1-карбоновой кислоты. <sup>с</sup> Абсолютная конфигурация не определена.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что трифторуксусная и бензойная кислоты не способны содействовать каталитическому эпоксидированию (Таблица 10, № 4, 6), присутствие муравьиной кислоты не позволяет добиться приемлемых выходов эпоксидов (Таблица 10, № 3, 7, 11), а добавление изомасляной кислоты приводит в большинстве случаев к падению конверсии, но при этом к увеличению энантиомерного избытка (Таблица 10, № 5, 8, 12), в частности, до 84% для 2,2-диметил-2*H*-1-бензопиран-6-карбонитрила. Таким образом, можно предположить, что в реакциях эпоксидирования олефинов пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца(II) молекула карбоновой кислоты входит в состав частицы, ответственной за перенос кислорода, и, тем самым, оказывает заметное влияние на её реакционную способность и энантиоселективность. Для более детального изучения данного вопроса мы провели серию экспериментов по эпоксидированию халкона пероксидом водорода с использованием

различных стерически затрудненных (по сравнению с уксусной кислотой) карбоновых кислот (Таблица 11).

Оказалось, что использование монохлоруксусной кислоты ( $pK_a = 2.87$ ) дает негативный эффект (Таблица 11, № 2), что в совокупности с аналогичным отрицательным результатом, показанным трифторуксусной кислотой (Таблица 10, № 4), приводит к заключению, что кислоты, более сильные, чем уксусная, являются плохими со-каталитическими добавками для данных систем. Можно видеть, что удлинение цепи линейных карбоновых кислот (в ряду  $C_4$ - $C_5$ - $C_6$ ) не влияет на энантиомерный избыток (Таблица 11, № 3-5). С другой стороны, возрастание стерической затрудненности у  $\alpha$ -атома углерода карбоновой кислоты приводит к повышению энантиоселективности (Таблица 11, № 6-8). Наилучший результат достигнут при использовании 2-этилгексановой кислоты ( $ЭИ = 93\%$ ). Также отметим, что в отсутствие карбоновой кислоты была зафиксирована нулевая конверсия.

Таблица 11 - Влияние строения карбоновой кислоты на реакцию эпоксидирования халкона в присутствии комплекса **Mn-43**<sup>a</sup>

| № | Карбоновая кислота           | Выход эпоксида, % | ЭИ, % (конф.)                   |
|---|------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| 1 | <chem>CC(=O)O</chem>         | 98                | 78 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )    |
| 2 | <chem>CClC(=O)O</chem>       | 0                 | -                               |
| 3 | <chem>CCCC(=O)O</chem>       | 69                | 80 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )    |
| 4 | <chem>CCCCC(=O)O</chem>      | 48                | 80 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )    |
| 5 | <chem>CCCCCC(=O)O</chem>     | 40                | 80 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )    |
| 6 | <chem>CC(C)C(=O)O</chem>     | 100               | 82 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )    |
| 7 | <chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>  | 47                | 86 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )    |
| 8 | <chem>CCCCC(CC)C(=O)O</chem> | <b>97</b>         | <b>93 (2<i>R</i>,3<i>S</i>)</b> |

<sup>a</sup> Условия реакции: **Mn-43** (0.1 мол.%), халкон (100  $\mu$ моль), карбоновая кислота (1.4 ммоль), CH3CN (1.2 мл),  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , H2O2 (130  $\mu$ моль, добавляли в течение 30 минут с помощью шприцевого насоса), перемешивали 2 часа при  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ .

Было изучено использование 2-этилгексановой кислоты («ЕНА») в качестве добавки в реакциях каталитического эпоксидирования ряда олефинов в присутствии комплекса **Mn-43** (Таблица 12; для сравнения проведены эксперименты с добавкой уксусной кислоты).

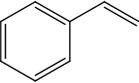
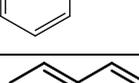
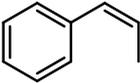
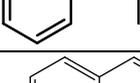
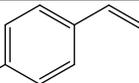
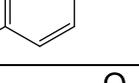
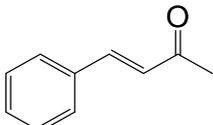
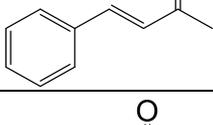
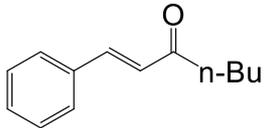
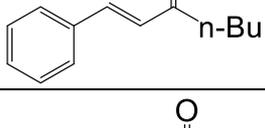
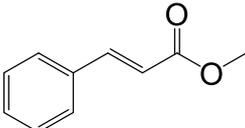
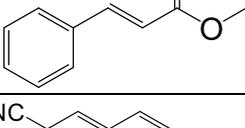
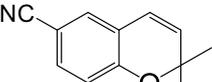
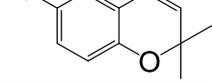
Было установлено, что использование 2-этилгексановой кислоты вместо уксусной приводит к значительному увеличению  $ЭИ$ , в частности рост составил +17 %  $ЭИ$  для стирола (Таблица 12, № 1 и 2), *para*-хлорстирола (Таблица 12, № 5 и 6) и замещенного хромена

(Таблица 12, № 13 и 14), +24 % для бензилиденацетона (Таблица 12, № 7 и 8), +27 % для *цис*- $\beta$ -метилстирола (Таблица 12, № 3 и 4) и бензилиденгексанона (Таблица 12, № 9 и 10) и +37 % для *транс*-метилциннамата (Таблица 12, № 11 и 12).

Было исследовано влияние стерических эффектов, создаваемых заместителями в 5,5'- и 6,6'-положениях пиридиновых колец лигандов. В реакциях эпоксидирования ряда олефинов пероксидом водорода были испытаны комплексы **Mn-86**, **Mn-91** и **Mn-92**, в качестве добавки применяли 2-этилгексановую кислоту (Таблица 13, для сравнения приведены данные для комплекса **Mn-43**).

Обнаружено, что использование комплекса **Mn-92** в большинстве случаев приводит к небольшому выигрышу в *ЭИ* по сравнению с комплексом **Mn-43**: до 59 % *ЭИ* при окислении стирола (Таблица 13, № 4) и до 96 % *ЭИ* для замещенного хромена (Таблица 13, № 18). Это, по всей видимости, объясняется усложненным стерическим окружением центрального атома комплекса **Mn-92**, что обеспечивает лучший стереоконтроль реакции.

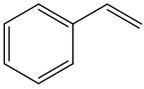
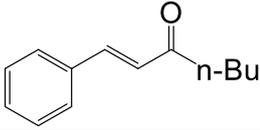
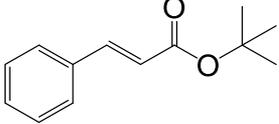
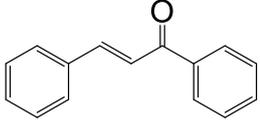
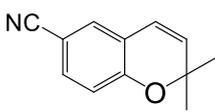
Таблица 12 - Эпоксидирование олефинов пероксидом водорода в присутствии комплекса **Mn-43** при добавлении 2-этилгексановой и уксусной кислоты<sup>a</sup>

| №  | Алкен   | Кислота | Состав продуктов<br>эпоксид:алкен:др., % | ЭИ, % (конф.)   |
|----|---|---------|--|-----------------|
| 1  |  | AcOH    | 84 : 16 -                                | 39 (R)          |
| 2  |  | EtAc    | 92 : 8 -                                 | 56 (R)          |
| 3  |  | AcOH    | 57 : 37 : 6                              | 45 <sup>b</sup> |
| 4  |  | EtAc    | 57 : 41 : 2                              | 72 <sup>b</sup> |
| 5  |  | AcOH    | 76 : 24 -                                | 37 (R)          |
| 6  |  | EtAc    | 24 : 76 -                                | 54 (R)          |
| 7  |  | AcOH    | 40 : 56 : 4                              | 50 (2R, 3S)     |
| 8  |  | EtAc    | 37 : 63 -                                | 74 (2R, 3S)     |
| 9  |  | AcOH    | 76 : 24 -                                | 52 (2R, 3S)     |
| 10 |  | EtAc    | 47 : 53 -                                | 79 (2R, 3S)     |
| 11 |  | AcOH    | 92 : 8 -                                 | 40 (2R, 3S)     |
| 12 |  | EtAc    | 37 : 63 -                                | 77 (2R, 3S)     |
| 13 |  | AcOH    | 74 : 26 -                                | 76 (3R,4R)      |
| 14 |  | EtAc    | 100 : 0 -                                | 93 (3R,4R)      |

<sup>a</sup> Условия проведения реакций:  $T = -30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t = 3$  часа, загрузки: катализатор (0.1 мол.%), субстрат (100  $\mu\text{моль}$ ),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (130  $\mu\text{моль}$ ), соответствующая кислота (1.4 ммоль),  $\text{CH}_3\text{CN}$ : 0.4 мл для АсОН или 1.2 мл для ЕНА. Окислитель добавляли в течение 30 минут в случае АсОН или в течение 2 часов в случае ЕНА. <sup>b</sup> Абсолютная конфигурация не определена.

Однако, излишняя пространственная нагруженность дает негативные результаты. Так, изомерный комплекс **Mn-91**, содержащий хинолиновый фрагмент (в комплексе **Mn-92** присутствует *изо*-хинолиновый блок, см. Рисунок 16), оказался каталитически неактивен. Если учитывать тот факт, что **Mn-91** имеет «*транс*» топологию (в отличие от остальных комплексов, которые существуют в «*цис- $\alpha$* » лигандном окружении, см. раздел 2.1), нетрудно предположить, что наличие лабильных *цис*-координационных мест в структуре комплекса является необходимым условием для проявления им каталитических свойств в реакциях окисления (подробное обсуждение данного явления см. далее).

Таблица 13 - Эпоксирирование олефинов пероксидом водорода в присутствии комплексов **Mn-43**, **Mn-86**, **Mn-91** и **Mn-92**<sup>a</sup>

| №  | Субстрат  | Катализатор  | Состав продуктов<br>эпоксид:алкен:др., % | ЭИ, % (конф.)       |
|----|---|--------------|--|---------------------|
| 1  |  | <b>Mn-43</b> | 92 : 8 -                                 | 56 ( <i>R</i> )     |
| 2  |   | <b>Mn-86</b> | 23 : 77 -                                | 43 ( <i>R</i> )     |
| 3  |   | <b>Mn-91</b> | 0 : 100                                  | -                   |
| 4  |   | <b>Mn-92</b> | 75 : 24 : 1                              | 59 ( <i>R</i> )     |
| 5  |  | <b>Mn-43</b> | 47 : 53 -                                | 79 <sup>b</sup>     |
| 6  |   | <b>Mn-86</b> | 13 : 87 -                                | 60 <sup>b</sup>     |
| 7  |   | <b>Mn-92</b> | 63 : 37 -                                | 80 <sup>b</sup>     |
| 8  |  | <b>Mn-43</b> | 50 : 50 -                                | 92 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 9  |   | <b>Mn-86</b> | 7 : 93 -                                 | 82 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 10 |   | <b>Mn-92</b> | 42 : 58 -                                | 88 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 11 |  | <b>Mn-43</b> | 97 : 0 : 3                               | 93 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 12 |   | <b>Mn-86</b> | 41 : 57 : 2                              | 87 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 13 |   | <b>Mn-91</b> | 0 : 100                                  | -                   |
| 14 |   | <b>Mn-92</b> | 61 : 36 : 3                              | 93 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 15 |  | <b>Mn-43</b> | 100 : 0                                  | 93 ( <i>3R,4R</i> ) |
| 16 |   | <b>Mn-86</b> | 17 : 83 -                                | 90 ( <i>3R,4R</i> ) |
| 17 |   | <b>Mn-91</b> | 0 : 100                                  | -                   |
| 18 |   | <b>Mn-92</b> | 94 : 6 -                                 | 96 ( <i>3R,4R</i> ) |

<sup>a</sup> Условия проведения реакций:  $T = -30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , загрузки: катализатор (0.1 мол.%), субстрат (100  $\mu\text{моль}$ ),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (130  $\mu\text{моль}$ ), ЕНА (1.4 ммоль),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.2 мл). Окислитель добавляли за 2 часа

для катализаторов **Mn-43**, **Mn-91** и **Mn-92** или за 1 часа для **Mn-86**, и затем реакционную смесь перемешивали еще 2 часа.<sup>б</sup> Абсолютная конфигурация не определена.

Как видно из таблицы 13, комплекс **Mn-86**, содержащий фенильные заместители в 5,5'-положениях пиридиновых колец, продемонстрировал весьма скромные результаты по сравнению с **Mn-43**, как по активности, так и по энантиоселективности эпоксицирования. Данный негативный эффект может быть связан с тем, что фенильный заместитель в *мета*-положении имеет слабые электроноакцепторные свойства, и, таким образом, уменьшает донорные свойства атома азота пиридинового кольца.

Были исследованы каталитические свойства комплексов марганца(II) с различными донорными заместителями в *пара*-положении пиридиновых колец. На первом этапе было изучено влияние количества добавки уксусной или 2-этилгексановой кислоты на конверсию и энантиоселективность эпоксицирования (Рисунок 18, загрузки катализатора, 0.05-0.01 мол. %).

Было показано, что при увеличении количества добавляемой карбоновой кислоты происходит плавное снижение энантиомерного избытка, при этом для комплекса **Mn-51a** был определен оптимум относительно выполняемого количества оборотов (5 эквивалентов для уксусной кислоты и 6 эквивалентов для 2-этилгексановой, Рисунок 18, А и Б). В реакции эпоксицирования стирола при -30 °С **Mn-51a** выполнял более 5000 оборотов за 3-4 часа. Стоит отметить, что найденные оптимальные значения достаточно сильно отличаются от стандартных 14 эквивалентов кислоты, необходимых для комплекса **Mn-43** и ряда схожих систем [43]. Ситуация с комплексом **Mn-51e** (Рисунок 18, В) оказалась несколько иной: при использовании 6 эквивалентов 2-этилгексановой кислоты оптимум всё ещё не достигнут, однако при таком количестве кислоты уже наблюдается нежелательное падение *ЭИ* (с 97 до 96 %), поэтому в дальнейших каталитических экспериментах с данным комплексом использовалось 5 эквивалентов кислоты. В аналогичных опытах было установлено, что для комплекса **Mn-51c** оптимальным является добавление 1 эквивалента карбоновой кислоты.

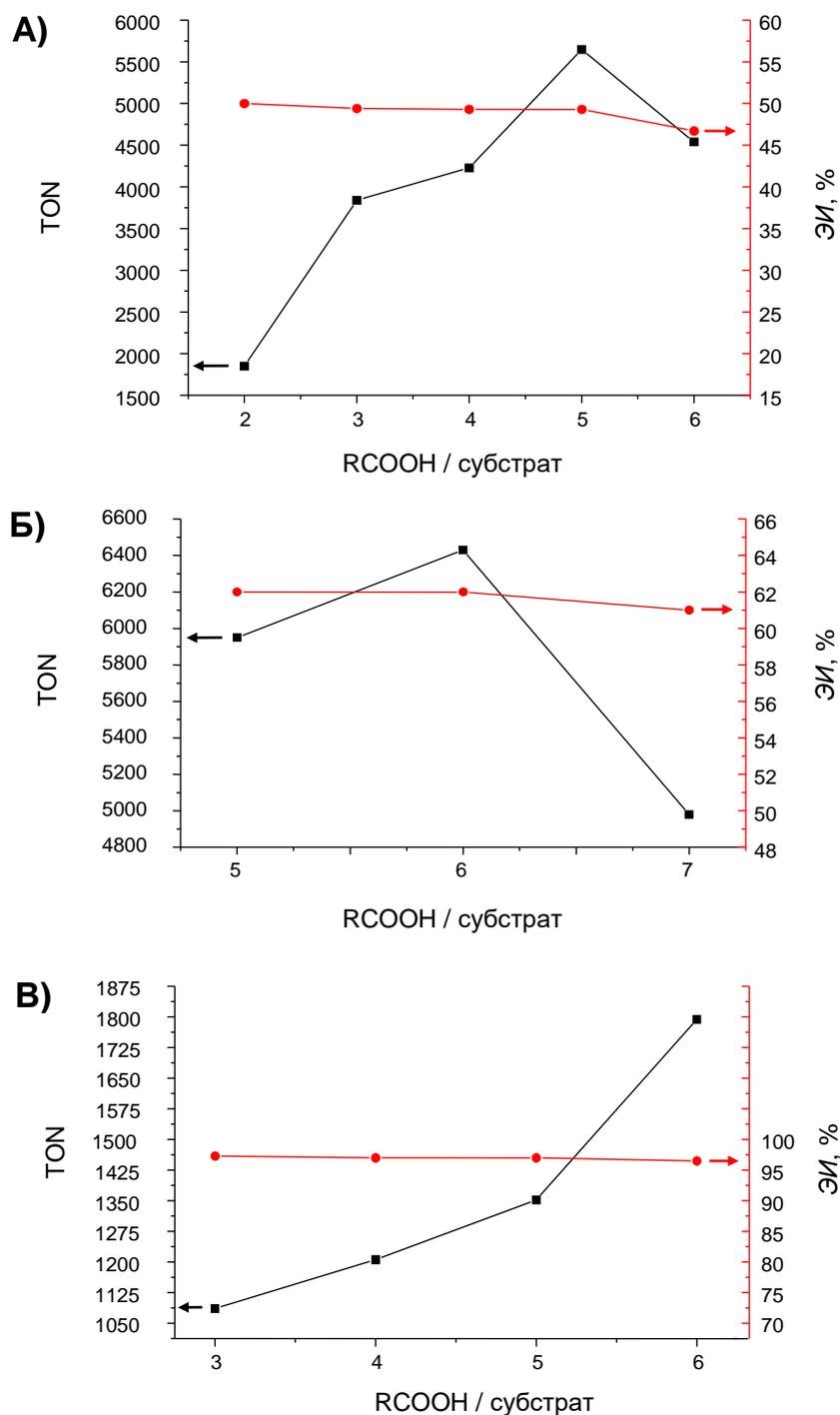


Рисунок 18 - Влияние количества добавки карбоновой кислоты на количество оборотов (черный цвет) и энантиоселективность (красный цвет) при эпоксирировании, катализируемом комплексами марганца(II) при -30 °С: **А)** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : стирол: **Mn-51a** = 130 : 100 : 0.01 μмоль, кислота: АсОН, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли за 30 минут, реакцию перемешивали 3 часа; **Б)** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : стирол: **Mn-51a** = 130 : 100 : 0.01 μмоль, кислота: ЕНА, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли за 1 час, реакцию перемешивали 4 часа; **В)** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : халкон: **Mn-51e** = 130 : 100 : 0.05 μмоль, кислота: ЕНА, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли за 30 минут, реакцию перемешивали 3 часа. Для стирола: TON= [окись стирола + PhCH<sub>2</sub>CHO]/[Mn]. Выход побочного продукта фенилацетальдегида PhCH<sub>2</sub>CHO не превышал 0.9 % относительно стирола.

Данные по эпоксирированию халкона пероксидом водорода в присутствии большинства полученных комплексов марганца(II) (от **Mn-112** до **Mn-122**) обобщены в таблице 14.

Таблица 14 - Энантиоселективное эпоксирирование халкона пероксидом водорода в присутствии различных комплексов Mn(II)<sup>a</sup>

| №  | Кат.          | Халкон:H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :кат. :<br>добавка | CH <sub>3</sub> CN,<br>мл | T,<br>°C | t,<br>ч. | Состав продуктов<br>халкон:эпоксид:др., % | ЭИ, %<br>(конф.) |
|----|---------------|---|---------------------------|----------|----------|---|------------------|
| 1  | <b>Mn-43</b>  | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | 0        | 2        | - : 98 : 2                                | 75 (2R,3S)       |
| 2  | <b>Mn-43</b>  | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | -30      | 2        | - : 98 : 2                                | 78 (2R,3S)       |
| 3  | <b>Mn-84</b>  | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | 0        | 2        | 4 : 95 : 1                                | 79 (2R,3S)       |
| 4  | <b>Mn-85</b>  | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | 0        | 2        | - : 98 : 2                                | 66 (2R,3S)       |
| 5  | <b>Mn-51a</b> | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | 0        | 2        | - : 99 : 1                                | 80 (2R,3S)       |
| 6  | <b>Mn-51a</b> | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | -30      | 2        | - : 99 : 1                                | 84 (2R,3S)       |
| 7  | <b>Mn-51c</b> | 100:130:0.1:100   | 0.5                       | 0        | 2        | 84 : 16 : -                               | 88 (2R,3S)       |
| 8  | <b>Mn-51e</b> | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | 0        | 3        | 31 : 69 : -                               | 85 (2R,3S)       |
| 9  | <b>Mn-51e</b> | 100:130:0.1:500   | 0.5                       | -30      | 3        | 7 : 93 : -                                | 88 (2R,3S)       |
| 10 | <b>Mn-89</b>  | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | -30      | 3        | 22 : 75 : 3                               | 46 (2R,3S)       |
| 11 | <b>Mn-90</b>  | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | 0        | 2        | 47 : 51 : 2                               | 63 (2S,3R)       |
| 12 | <b>Mn-91</b>  | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | 0        | 2        | 100 : 0 : -                               | -                |
| 13 | <b>Mn-94</b>  | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | 0        | 2        | 100 : 0 : -                               | -                |
| 14 | <b>Mn-95</b>  | 100:130:0.1:1400  | 0.4                       | 0        | 2        | 100 : 0 : -                               | -                |
| 15 | <b>Mn-97</b>  | 100:130:1.0:1400  | 0.4                       | -20      | 2        | 90 : 10 : -                               | 87 (2R,3S)       |
| 16 | <b>Mn-98</b>  | 100:130:1.0:1400  | 0.4                       | 0        | 2        | 73 : 27 : -                               | 62 (2S,3R)       |
| 17 | <b>Mn-84</b>  | 100:130:0.1:1400  | 1.2                       | -30      | 2        | 50 : 50 : -                               | 94 (2R,3S)       |
| 18 | <b>Mn-85</b>  | 100:130:0.1:1400  | 1.2                       | -30      | 2        | - : 100 : -                               | 87 (2R,3S)       |
| 19 | <b>Mn-51a</b> | 100:130:0.1:1400  | 1.2                       | -30      | 2        | - : 100 : -                               | 95 (2R,3S)       |
| 20 | <b>Mn-51a</b> | 100:130:0.01:500  | 0.5                       | -30      | 2        | 23.5 : 74.5 : 2                           | 94 (2R,3S)       |
| 21 | <b>Mn-51c</b> | 100:130:0.1:100   | 0.5                       | -30      | 2        | 33 : 67 : -                               | 98 (2R,3S)       |
| 22 | <b>Mn-51c</b> | 200:260:0.4:100   | 0.5                       | -30      | 2        | - : 100 : -                               | 98 (2R,3S)       |
| 23 | <b>Mn-51e</b> | 100:130:0.05:500  | 0.5                       | -30      | 5        | 12 : 88 : -                               | 97 (2R,3S)       |
| 24 | <b>Mn-86</b>  | 100:130:0.1:1400  | 1.2                       | -30      | 2        | 57 : 41 : 2                               | 87 (2R,3S)       |
| 25 | <b>Mn-92</b>  | 100:130:0.1:1400  | 1.2                       | -30      | 2        | 36 : 61 : 3                               | 93 (2R,3S)       |

<sup>a</sup> В опытах № 1-16 использовали AcOH, в опытах № 17-25 – EtNA.

Было обнаружено, что комплексы **Mn-89** и **Mn-90** демонстрируют значительно более низкие результаты с точки зрения энантиоселективности в сравнении с большинством остальных катализаторов (Таблица 14, № 10 и 11). Таким образом, наличие всего одного асимметрического центра приводит к снижению стереоиндукции при переносе кислорода на субстрат в ходе реакции. Невысокое значение ЭИ (66 %, Таблица 14, № 4) было зафиксировано и для комплекса **Mn-85**. По всей видимости, негативный эффект создают сильные электроноакцепторные CF<sub>3</sub>-группы, имеющиеся в *пара*-заметителях пиридиновых колец лиганда данного комплекса. Комплексы с триподальными лигандами **Mn-94** и **Mn-95** оказались каталитически неактивны (Таблица 14, № 13 и 14). На примере комплексов **Mn-43** (Таблица 14,

№ 1 и 2), **Mn-51a** (Таблица 14, № 5 и 6) и **Mn-51e** (Таблица 14, № 8 и 9) показано, что понижение температуры реакции с 0 до -30 °С приводит к увеличению *ЭИ* на 3-4 %. Отметим, что использование еще более низких температур представляется проблематичным, потому что при приближении к точке замерзания ацетонитрила (-45 °С) драматическим образом понижается растворимость как некоторых субстратов, так и 2-этилгексановой кислоты. Как уже было установлено, применение в качестве добавки 2-этилгексановой кислоты вместо уксусной оказывает положительное влияние на энантиоселективность реакции эпоксицирования при катализе комплексом **Mn-43** (см. Таблица 11 и 12, +15 % *ЭИ* при эпоксицировании халкона). Аналогичный эффект обнаружен и для других комплексов, в частности для **Mn-51a** (Таблица 14, № 6 и 19, +11 % *ЭИ* при эпоксицировании халкона) и **Mn-51e** (Таблица 14, № 9 и 23, +9 % *ЭИ* при эпоксицировании халкона).

Таблица 15 - Влияние строения карбоновой кислоты на реакцию эпоксицирования халкона в присутствии комплекса **Mn-51e**<sup>a</sup>

| № | Карбоновая кислота          | Выход эпоксида, % | <i>ЭИ</i> , % (конф.)        |
|---|-----------------------------|-------------------|------------------------------|
| 1 | <chem>CC(=O)O</chem>        | 93                | 88 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 2 | <chem>CCC(=O)O</chem>       | 96                | 91 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 3 | <chem>CC(C)C(=O)O</chem>    | 79                | 93 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 4 | <chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem> | 80                | 95 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 5 | <chem>CCCCC(=O)O</chem>     | 88                | 97 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |

<sup>a</sup> Условия реакции: **Mn-51e** (0.1 мол.%), халкон (100 μмоль), карбоновая кислота (0.5 ммоль), CH3CN (0.5 мл), -30 °С, H2O2 (130 μмоль, добавляли в течение 30 минут с помощью шприцевого насоса), перемешивали 3 часа.

В принципе, можно предположить, что 2-этилгексановая кислота не является наилучшей из опробованных ранее (Таблица 16) добавок в случае использования катализаторов, показавших высокие *ЭИ* в присутствии уксусной кислоты. Чтобы проверить данную гипотезу, был проведен ряд экспериментов по эпоксицированию халкона в присутствии различных карбоновых кислот при катализе комплексом **Mn-51e** (Таблица 15).

Оказалось, что при катализе комплексом **Mn-51e** наблюдается та же тенденция, что и при использовании комплекса **Mn-43**: энантиоселективность реакции увеличивается с ростом стерической затрудненности добавляемой карбоновой кислоты. При этом, как и с комплексом **Mn-43**, наилучший результат получен при использовании 2-этилгексановой кислоты.

Таблица 16 - Энантиоселективное эпокси́дирование различных олефинов пероксидом водорода в присутствии комплексов **Mn-51a**, **Mn-51c** и **Mn-51e**<sup>a</sup>

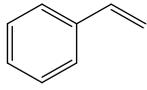
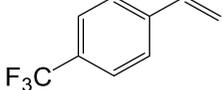
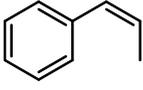
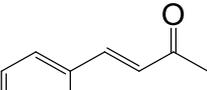
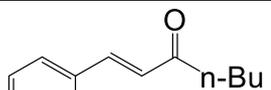
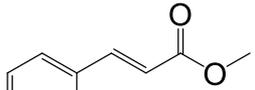
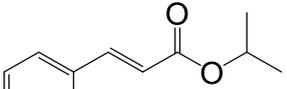
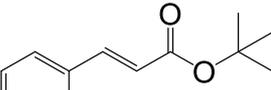
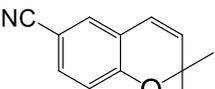
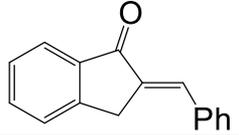
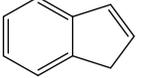
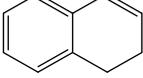
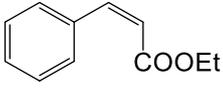
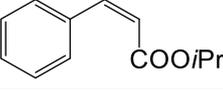
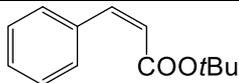
| №               | Субстрат  | Катализатор<br>(мол. %) | Конверсия: выход<br>эпоксида, % | ЭИ, % (конф.)       |
|-----------------|---|-------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 1               |    | <b>Mn-51a</b> (0.02)    | 92 / 91                         | 62 ( <i>R</i> )     |
| 2               |   | <b>Mn-51c</b> (0.1)     | 79 / 79                         | 66 ( <i>R</i> )     |
| 3               |   | <b>Mn-51e</b> (0.1)     | 92 / 91                         | 70 ( <i>R</i> )     |
| 4               |    | <b>Mn-51a</b> (0.01)    | 68.5 / 68.5                     | 68 ( <i>R</i> )     |
| 5               |   | <b>Mn-51c</b> (0.1)     | 91 / 91                         | 59 ( <i>R</i> )     |
| 6               |    | <b>Mn-51a</b> (0.01)    | 66 / 64                         | 80 <sup>δ</sup>     |
| 7               |   | <b>Mn-51c</b> (0.1)     | 94 / 94                         | 91 <sup>δ</sup>     |
| 8               |   | <b>Mn-51e</b> (0.1)     | 100 / 100                       | 85 <sup>δ</sup>     |
| 9               |    | <b>Mn-51a</b> (0.05)    | 86 / 82                         | 83 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 10              |   | <b>Mn-51c</b> (0.5)     | 89 / 87                         | 96 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 11              |   | <b>Mn-51e</b> (0.1)     | 60 / 51                         | 87 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 12              |    | <b>Mn-51a</b> (0.05)    | 79 / 76                         | 85 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 13              |   | <b>Mn-51c</b> (0.5)     | 91 / 88                         | 96 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 14              |   | <b>Mn-51e</b> (0.1)     | 80 / 63                         | 92 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 15              |   | <b>Mn-51a</b> (0.05)    | 71 / 71                         | 82 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 16              |   | <b>Mn-51c</b> (0.5)     | 91 / 91                         | 89 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 17              |   | <b>Mn-51e</b> (0.1)     | 62 / 62                         | 85 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 18              |  | <b>Mn-51a</b> (0.05)    | 66 / 66                         | 85 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 19              |   | <b>Mn-51c</b> (0.5)     | 80 / 80                         | 94 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 20              |  | <b>Mn-51a</b> (0.05)    | 76 / 76                         | 90 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 21              |   | <b>Mn-51c</b> (0.5)     | 88 / 88                         | 96 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 22              |   | <b>Mn-51e</b> (0.1)     | 58 / 58                         | 93 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 23 <sup>δ</sup> |  | <b>Mn-51a</b> (0.01)    | 85.5 / 85.5                     | 95 ( <i>3R,4R</i> ) |
| 24              |   | <b>Mn-51a</b> (0.01)    | 72.5 / 72.5                     | 96 ( <i>3R,4R</i> ) |
| 25              |   | <b>Mn-51c</b> (0.1)     | 100 / 100                       | 99 ( <i>3R,4R</i> ) |
| 26              |   | <b>Mn-51e</b> (0.02)    | 100 / 100                       | 91 ( <i>3R,4R</i> ) |
| 27 <sup>2</sup> |  | <b>Mn-51c</b> (0.1)     | 90 / 90                         | 93 ( <i>2R,3S</i> ) |
| 28              |  | <b>Mn-51d</b> (0.1)     | 100 / 98                        | 78 <sup>δ</sup>     |
| 29              |  | <b>Mn-51d</b> (0.1)     | 100 / 98                        | 74 <sup>δ</sup>     |
| 30              |  | <b>Mn-51d</b> (0.1)     | 100 / 98                        | 94 <sup>δ</sup>     |
| 31              |  | <b>Mn-51d</b> (0.1)     | 100 / 99                        | 97 <sup>δ</sup>     |

Таблица 16 - Энантиоселективное эпокси́дирование различных олефинов пероксидом водорода в присутствии комплексов **Mn-51a**, **Mn-51c** и **Mn-51e**<sup>a</sup> (продолжение)

| №  | Субстрат  | Катализатор<br>(мол. %) | Конверсия:выход<br>эпоксида, % | ЭИ, % (конф.)   |
|----|---|-------------------------|--------------------------------|-----------------|
| 32 |  | <b>Mn-51d</b> (0.1)     | 100 / 99                       | 97 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Условия проведения реакций: T = -30 °C, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / субстрат = 130 μмоль : 100 μмоль для **Mn-51c(d)** и **Mn-51e** или 200 μмоль : 100 μмоль для **Mn-51a**; ЕНА: 600 μмоль для **Mn-51a**, 100 μмоль для **Mn-51c(d)** и 500 μмоль для **Mn-51e**. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли за 30 минут (для **Mn-51c(d)** и **Mn-51e**) или за 1 час (для **Mn-51a**), и затем реакционную смесь перемешивали еще 2 часа.<sup>b</sup> Абсолютная конфигурация не определена.<sup>c</sup> 1.3 эквивалента H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли в течение 2 часов.<sup>e</sup> В качестве растворителя использовалась смесь CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (v/v=2:1) из-за низкой растворимости субстрата в CH<sub>3</sub>CN.

Комплексы **Mn-51a**, **Mn-51c** (и его энантиомер **Mn-51d**) и **Mn-51e**, содержащие сильные электронодонорные группы, продемонстрировали самые высокие результаты в эпокси́дировании халкона (95, 98 и 97 % ЭИ соответственно). В дальнейшем они были исследованы в реакциях эпокси́дирования ряда олефинов в присутствии 2-этилгексановой кислоты при -30 °C (Таблица 16). Оказалось, что комплекс **Mn-51c** способен катализировать реакции эпокси́дирования олефинов пероксидом водорода с чрезвычайно высокой энантиоселективностью. В частности, были получены эпоксиды нефункционализированных олефинов: *цис*-β-метилстирола с ЭИ 91 % (Таблица 16, № 7) и 2,2-диметил-2*H*-хромен-6-карбонитрила с ЭИ 99 % (Таблица 16, № 25); эпоксиды α,β-ненасыщенных кетонов: бензилиденацетона с ЭИ 96 % (Таблица 16, № 10) и халкона с ЭИ 98 % (Таблица 14, № 18); эпоксиды α,β-ненасыщенных сложных эфиров (и *цис*-, и *транс*-) с ЭИ до 97 % (Таблица 16, № 21, 31 и 32).

Нельзя не отметить, что важное значение имеют реакции энантиоселективного эпокси́дирования халкона и 2,2-диметил-2*H*-хромен-6-карбонитрила, поскольку их оптически чистые эпоксиды являются ключевыми строительными блоками в синтезе ряда сложных биологически активных веществ (Схема 12) [103-106].

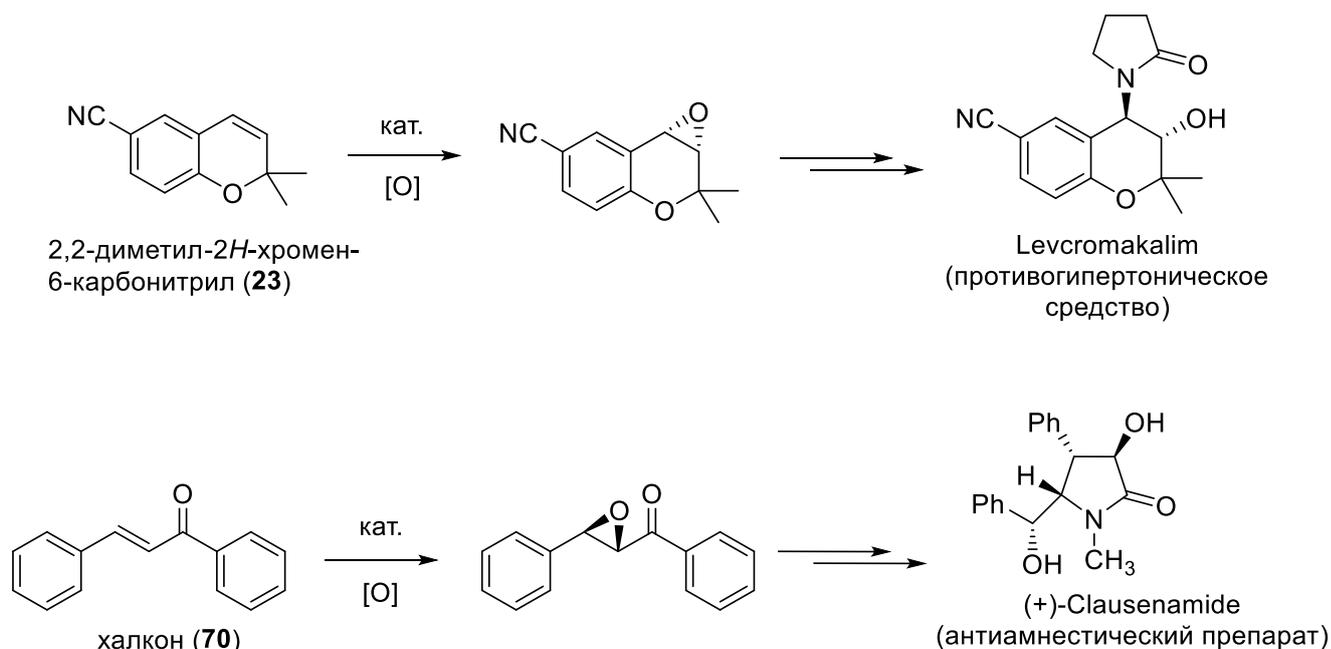


Схема 12 - Хиральные эпоксиды как ключевые промежуточные продукты в синтезе современных фармпрепаратов

Было установлено, что изучаемая реакция каталитического энантиоселективного эпоксицирования может быть легко масштабирована на граммовые загрузки субстрата без снижения выхода или *ЭИ*. В частности, была проведена реакция эпоксицирования халкона, взятого в количестве 4 ммоль (0.832 г), в присутствии комплекса **Mn-51c** (загрузка 0.2 мол. %), и в результате был получен эпоксид халкона с выходом 99 % и *ЭИ* 98 % (Схема 13). Насколько автору известно, это наилучший результат среди когда-либо опубликованных данных о реакциях препаративного энантиоселективного каталитического эпоксицирования халкона. После перекристаллизации из этанола оптическая чистота полученного эпоксида возросла до 99.8 % *ЭИ* (Схема 13).

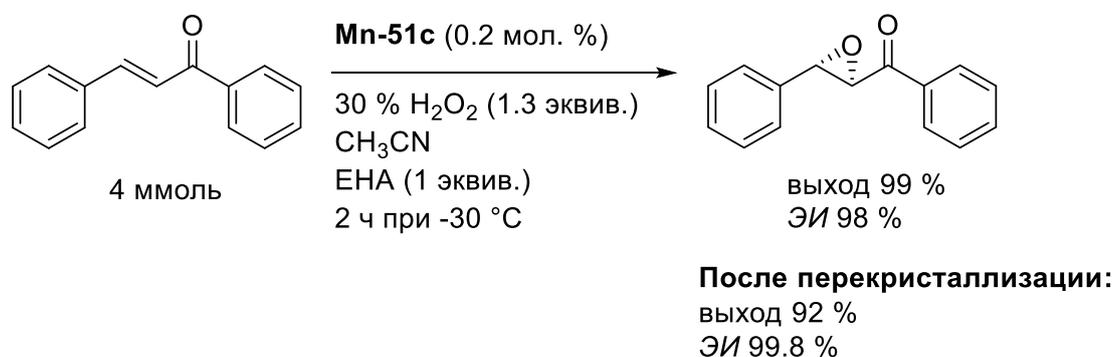


Схема 13 - Препаративное энантиоселективное эпоксицирование халкона

Кроме того, были получены 3 продукта, обладающих доказанной биологической активностью, из доступных *цис*-олефинов путем многостадийных превращений, где ключевой стадией выступало энантиоселективное эпоксицирование в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца(II) (Схема 14). *Цис*- $\beta$ -метилстирол был превращен в соответствующий эпоксид с выходом 95 % и ЭИ 86 % при участии комплекса **Mn-51e** и выходом 97 % и ЭИ 91 % при использовании **Mn-51d**. Последующее раскрытие эпоксидного кольца метиламином и перекристаллизация продукта позволила получить оба энантиомера псевдоэфедрина с высокой энантиоселективностью (89 % и 98 % ЭИ, соответственно). Эпоксицирование 2,2-диметилхромен-6-карбонитрила при катализе комплексом **Mn-51d** позволило получить соответствующий эпоксид с практически количественным выходом и чрезвычайно высоким ЭИ (99.7 %). Далее эпоксид реагировал с 2-пирролидоном в присутствии гидрида натрия с получением левкромакалима, известного в качестве препарата от гипертонии. Эпоксицирование *трет*-бутил *цис*-циннамата было также высокoэнантиоселективно (97 % ЭИ), что, насколько знает автор, является наилучшим результатом для данного субстрата среди когда-либо публиковавшихся работ. Последующие превращения позволили получить оптически чистый продукт, являющийся боковой цепью притиворакового препарата Taxol.

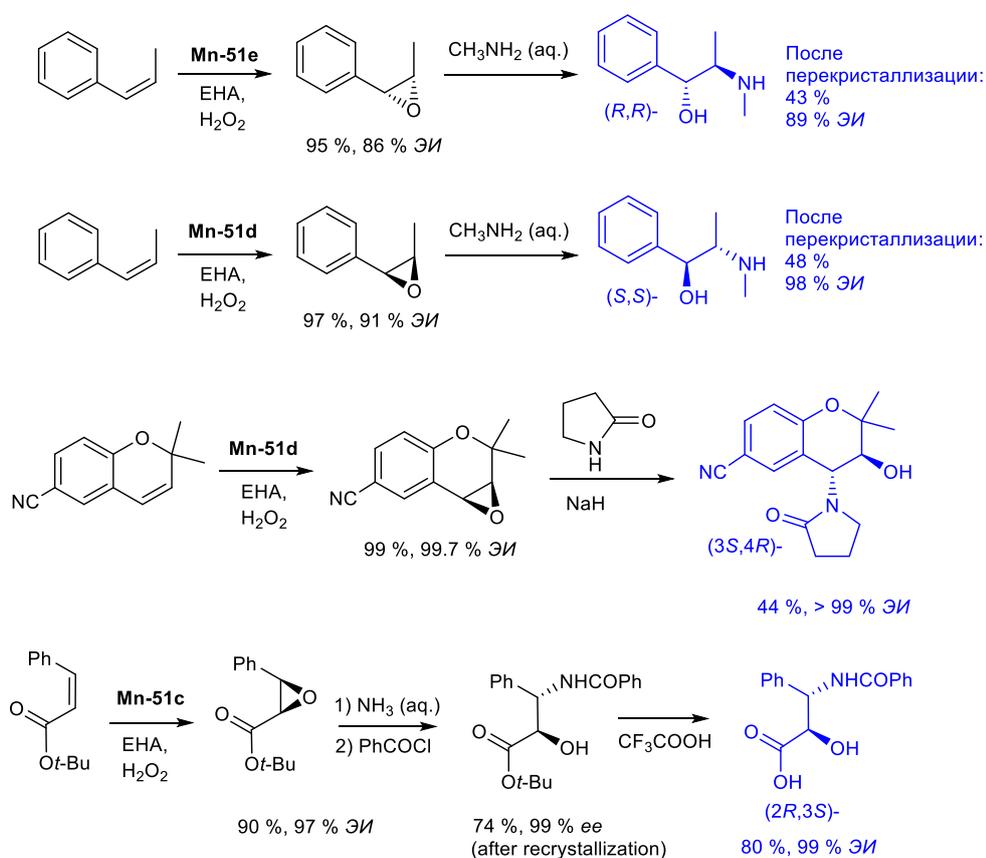


Схема 14 - Препаративное энантиоселективное эпоксицирование с дальнейшим получением хиральных биологически активных веществ

## 2.4 Исследование механизма каталитического эпоксирирования олефинов пероксидом водорода в присутствии комплексов марганца

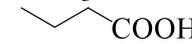
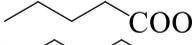
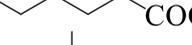
### 2.4.1 Сравнение с аналогичными системами на основе комплексов железа(II)

Комплексы железа(II) с лигандом **43** известны с 2007 года, когда Чен и Уайт применили комплекс  $[\text{Fe}(\mathbf{43})](\text{SbF}_6)_2$  для селективного окисления неактивированных С-Н групп в молекулах алканов пероксидом водорода [107], а Кей и сотр. использовали комплекс  $[\text{Fe}(\mathbf{43})](\text{OTf})_2$  для асимметрического *цис*-дигидроксилирования олефинов [108]. На момент выполнения данной работы, прямых экспериментальных данных, касающихся механизма каталитического действия систем на основе **Fe-43**, опубликовано не было, однако проводились весьма интенсивные исследования механизма окисления в структурно схожих системах (в частности, для комплекса  $[\text{Fe}(\mathbf{40})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{ClO}_4)_2$ ) [109-115]. Мы провели сравнительное исследование реакций асимметрического эпоксирирования халкона каталитическими системами  $[\text{M}(\mathbf{43})](\text{OTf})_2 / \text{H}_2\text{O}_2 /$  карбоновая кислота, (где М = Mn или Fe), сфокусировавшись на эффекте изменения энантиомерного избытка в зависимости от пространственного строения карбоновой кислоты. В совокупности с данными ЭПР-спектроскопии, опубликованными позднее для системы на основе **Fe-43**, это позволяет сделать выводы о природе активной окисляющей частицы в данных системах (см. ниже).

Реакции эпоксирирования халкона пероксидом водорода в присутствии комплекса  $[\text{Fe}(\mathbf{43})](\text{OTf})_2$  (который в дальнейшем для краткости будем обозначать **Fe-43**) проводились при  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  с загрузкой катализатора 1 мол. % (Таблица 17).

Установлено, что наличие в реакционной смеси карбоновой кислоты является решающим фактором для достижения высокой эффективности данных каталитических систем. Катализатор **Fe-43**, как и **Mn-43**, продемонстрировал низкую конверсию субстрата в присутствии муравьиной кислоты. Сравнивая данные из таблиц 11 и 17, можно видеть, что для обеих систем характерно увеличение энантиомерного избытка при использовании карбоновых кислот с более объемными алкильными заместителями. Также интересно, что увеличение длины цепи линейных карбоновых кислот не влияет на энантиомерный избыток, который составил 72 % при использовании **Fe-43** и 80 % при использовании **Mn-43** (ср. Таблица 11, № 3-5 и Таблица 17, № 4-6). В целом, и для комплекса с железом, и для комплекса с марганцем наблюдалась следующая последовательность возрастания энантиоселективности реакции эпоксирирования: муравьиная кислота < уксусная кислота < *n*-бутановая кислота = *n*-пентановая кислота = *n*-гексановая кислота < *изо*-бутановая кислота < пивалевая кислота < 2-этилгексановая кислота.

Таблица 17 - Влияние строения карбоновой кислоты на реакцию эпоксирирования халкона в присутствии комплекса **Fe-43**<sup>a</sup>

| № | Карбоновая кислота  | Выход эпоксида, % | ЭИ, % (конф.)                |
|---|---|-------------------|------------------------------|
| 1 | -   | 13                | 61 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 2 | HCOOH   | 10                | 65 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 3 | CH <sub>3</sub> COOH  | 92                | 71 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 4 |  | 91                | 72 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 5 |  | 91                | 72 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 6 |  | 90                | 72 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 7 |  | 97                | 78 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 8 |  | 100               | 84 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 9 |  | 98                | 86 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |

<sup>a</sup> Условия реакции: **Fe-43** (1 мол.%), халкон (100 моль), карбоновая кислота (110 моль), CH<sub>3</sub>CN (0.4 мл), -30 °С, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (200 моль, добавляли в течение 30 минут с помощью шприцевого насоса), перемешивали 2 часа при -30 °С.

Полученные данные позволяют заключить, что для обеих каталитических систем: (1) энантиоселективность возрастает с ростом стерической затрудненности добавляемой карбоновой кислоты и (2) действие добавки карбоновой кислоты является двояким: с одной стороны, добавка обеспечивает протекание реакций с высокой конверсией, а с другой стороны – пространственное строение добавки непосредственно влияет на энантиоселективность. Последнее обстоятельство указывает на то, что молекула карбоновой кислоты или её анион входит в состав активной окисляющей частицы (по-видимому, в качестве лиганда) на стадии энантиоселективного переноса кислорода.

Таким образом, естественно предположить, что в каталитических системах с участием комплексов **Fe-43** и **Mn-43** действуют схожие по строению активные частицы, отвечающие за процесс переноса кислорода.

Лякин и соавторы успешно применили ЭПР-спектроскопию для обнаружения различных железо-кислородных интермедиатов в нескольких каталитических системах на основе негемовых комплексов железа [112, 113, 115] и показали, что активной окисляющей частицей является оксо-комплекс железа(V). Таким образом, полученные экспериментальные данные по энантиоселективности эпоксирирования в присутствии комплексов **Mn-43** и **Fe-43** позволяют предложить общую для изучаемых систем схему реакций (Схема 15):

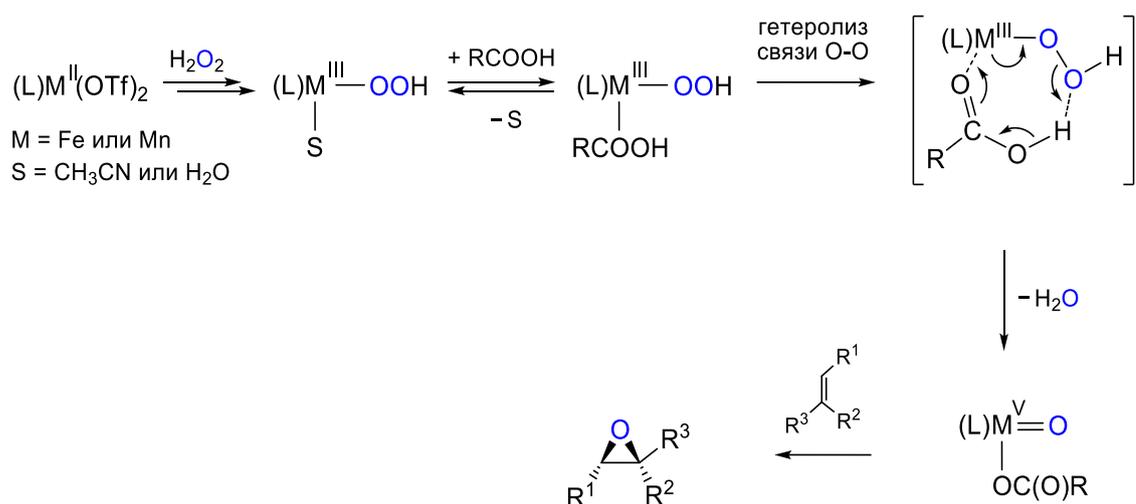


Схема 15 - Предполагаемый механизм эпексидирования негемовыми каталитическими системами **M-112** /  $H_2O_2$  /  $RCOOH$ , где **M = Fe** или **Mn**

Согласно предложенному механизму, на начальной стадии исходный комплекс  $M(II)$  превращается в гидропероксо-комплекс  $[(L)M^{III}-OOH(S)]^{2+}$ . Такие частицы обнаружены методом ЭПР-спектроскопии в системе **Fe-43** /  $H_2O_2$  /  $AcOH$  [116]. Кроме того, в литературе существуют свидетельства образования гидропероксо-комплексов марганца(III)  $[(L')M^{III}-OOH]^{2+}$  в схожих системах [117]. Гидропероксо-комплекс  $[(L)M^{III}-OOH(S)]^{2+}$  неспособен напрямую эпексидировать алкены [117-119], однако он может обмениваться лабильным лигандом  $S$ , координационное место которого занимает карбоновая кислота. Присутствие карбоновой кислоты в координационной сфере металла способствует гетеролизу связи  $O-O$  в интермедиате  $[(L)M^{III}-OOH(RCOOH)]^{2+}$  и приводит к образованию реакционноспособной металл(V)-оксо частицы. Ранее аналогичная схема протекания каталитической реакции для систем с негемовыми комплексами железа была рассмотрена Кеем и соавторами [120].

Остается не до конца ясной причина низких конверсий при эпексидировании халкона в присутствии муравьиной кислоты. Один из возможных путей дезактивации частицы  $(43)M^V=O$  заключается в сопутствующем внутримолекулярном окислении формиатной группы (Схема 16).

Чтобы проверить данную гипотезу, были проведены каталитические эксперименты с использованием дейтерированной муравьиной кислоты ( $DSCOON$ ) вместо  $HSCOON$  (Таблица 18).

Таблица 18 - Реакции асимметрического эпоксирирования халкона пероксидом водорода при катализе комплексами **Mn-43** и **Fe-43** в присутствии *HCOOH* и *DCOHN*<sup>a</sup>

| № | Катализатор<br>(мол. %) <sup>b</sup> | Окислитель<br>(эквив.) <sup>b</sup> | Добавка<br>(эквив.) <sup>b</sup> | Конверсия (%) /<br>Выход эпоксида (%) | ЭИ, % <sup>e</sup> | КИЭ <sup>c</sup> |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|------------------|
| 1 | <b>Fe-112</b> (1.0)                  | $H_2O_2$ (2.0)                      | <i>HCOOH</i> (1.1)               | 9.8 / 9.8                             | 65                 | –                |
|   |                                      |                                     | <i>DCOHN</i> (1.1)               | 6.7 / 6.7                             | 67                 | 0.68             |
| 2 | <b>Mn-112</b> (0.1)                  | $H_2O_2$ (1.3)                      | <i>HCOOH</i> (14)                | 3.8 / 3.8                             | –                  | –                |
|   |                                      |                                     | <i>DCOHN</i> (14)                | 1.9 / 1.9                             | –                  | 0.5              |

<sup>a</sup> Окислитель добавляли в течение 30 минут при  $-30$  °C, затем перемешивали реакционную смесь еще 2.5 часа при этой температуре. <sup>b</sup> По отношению к халкону. <sup>c</sup> Абсолютная конфигурация эпоксида халкона была (2*R*,3*S*) во всех экспериментах. <sup>d</sup> КИЭ ( $k_H/k_D$ ) определен для предложенного процесса внутримолекулярного окисления формиатной группы (Схема 16).

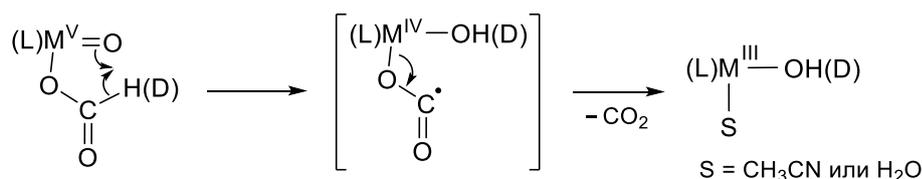


Схема 16 - Предполагаемый механизм дезактивации активной частицы в системах **M-43** /  $H_2O_2$  / *HCOOH*, где **M** = **Fe** или **Mn**

Было обнаружено, что использование дейтерированной муравьиной кислоты приводит к снижению выходов эпоксидов для обеих каталитических систем, и это значит, что дейтерированная формиатная группа окисляется быстрее, чем протонированная. Этот факт является подтверждением гипотезы о том, что перенос атома водорода (дейтерия) является частью скорость-определяющей стадии механизма окисления формиата. Найденные значения аномального КИЭ (0.5-0.68) согласуются с предложенным механизмом (Схема 16), если учитывать то обстоятельство, что частота колебаний атома водорода будет выше в переходном состоянии, чем в реагентах (вследствие образования новой связи O–H (O–D)). Аномальный КИЭ был ранее описан в литературе для различных процессов с вовлечением стадии переноса атома водорода [121-125].

В целом, предложенный нами механизм (Схема 15) хорошо объясняет следующие наблюдаемые в экспериментах данные: (1) энантиоселективность эпоксирирования олефинов возрастает при увеличении стерической затрудненности добавляемой карбоновой кислоты из-за того, что анион последней непосредственно входит в состав активной окисляющей частицы

$[(L)Mn^V=O(OC(O)R)]^{2+}$  и тем самым обеспечивает лучший стереоконтроль реакции; (2) в отсутствие карбоновой кислоты каталитическое эпоксирирование либо не протекает вообще (для системы с **Mn-43**), либо идет с очень низкой конверсией (для системы с **Fe-43**). Молекула карбоновой кислоты способствует гетеролизу связи O–O и образованию активной частицы.

#### 2.4.2 Катализируемая комплексами марганца реакция эпоксирирования олефинов в присутствии изотопно-меченой воды $H_2^{18}O$

Исследования с использованием изотопных ( $^{18}O$ ) меток весьма широко применяются в изучении механизма каталитического окисления углеводородов пероксидом водорода в присутствии негемовых аминокатализованных комплексов железа [110, 114, 126-134]. В частности, добавление большого избытка  $H_2^{18}O$  к каталитической системе комплекс железа /  $H_2^{16}O_2$  / олефин приводило к образованию  $^{18}O$ -меченого эпоксида и 1,2-диола (в диоле лишь один из двух атомов кислорода оказывался меченым), что интерпретировалось как механизм окисления «при содействии воды» (Схема 17). В отличие от механизма окисления «при содействии карбоновой кислоты» (Схема 15) в данном случае образованию металл(V)-оксо частицы способствует молекула воды, таким образом, в составе этой частицы присутствует  $OH^-$  анион вместо аниона карбоновой кислоты. При использовании  $^{18}O$ -меченой воды и немеченого пероксида водорода активная частица будет содержать меченый атом кислорода в гидроксо-группе и немеченый в оксо-группе. Благодаря существованию оксо-гидроксо таутомерии (обмену протоном между двумя атомами кислорода) происходит образование активной окисляющей частицы, в которой уже терминальный оксо-атом кислорода является меченым (именно атом кислорода оксо-группы переносится на олефин в процессе эпоксирирования).

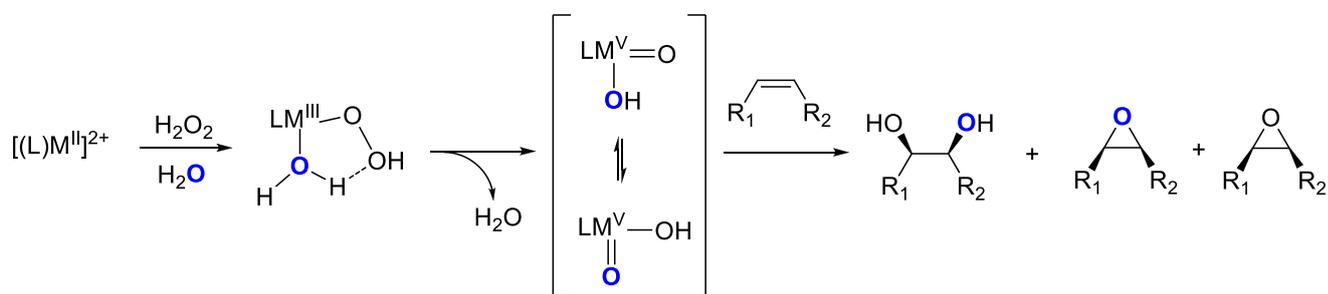


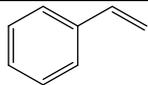
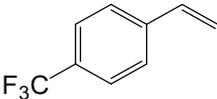
Схема 17 - Предполагаемый механизм окисления в негемовых каталитических системах **M** /  $H_2O_2$  /  $H_2^{18}O$  (без добавления карбоновой кислоты), где **M** = комплекс **Fe** или **Mn**

До сих пор, как следует из анализа литературных данных, попытки применения данного подхода к каталитическим системам на основе комплексов марганца оказывались

безрезультатными: реакции эпоксицирования в присутствии  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  приводили к образованию продуктов, не содержащих  $^{18}\text{O}$  [49]. Это неудивительно, поскольку, согласно опубликованным к настоящему времени данным, катализаторы на основе аминопиридиновых комплексов марганца(II) способны вести реакцию эпоксицирования олефинов пероксидом водорода только в присутствии большого избытка карбоновой кислоты, которая препятствует обмену  $^{16}\text{O} / ^{18}\text{O}$  из-за координации к марганцу карбоксилат-аниона.

Мы исследовали реакцию эпоксицирования стирола и *n*- $\text{CF}_3$ -стирола, катализируемую комплексами **Mn-43** и **Mn-51a**, в присутствии уксусной кислоты и  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ , и также обнаружили, что в продуктах окисления отсутствует изотопная метка  $^{18}\text{O}$ , что вполне согласуется с предложенным ранее механизмом эпоксицирования в присутствии карбоновой кислоты (Схема 15).

Таблица 19 - Реакции эпоксицирования пероксидом водорода при катализе комплексом **Mn-51a** в присутствии  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  <sup>a</sup>

| № | Субстрат  | Эпоксид (TON) | Эпоксид (% $^{18}\text{O}$ ) | Диол (TON) | Диол (% $^{16}\text{O}^{16}\text{O} / ^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ ) |
|---|---|---------------|------------------------------|------------|---|
| 1 |  | 22            | 35                           | 11         | 13 / 87   |
| 2 |  | 15            | 44                           | 16         | 14 / 86   |

<sup>a</sup> Реакции проводились при 0 °С;  $[\text{H}_2\text{O}_2]/[\text{субстрат}] = 0.1$  ммоль : 0.1 ммоль, загрузка катализатора **Mn-51a** = 1.0 мол. %; 2.0 ммоль  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (20 эквив. по отношению к субстрату),  $\text{H}_2\text{O}_2$  (88 масс. %) добавляли к реакционной смеси в течение 2 часов и затем перешивали еще 1 час.

Однако в данной работе было впервые обнаружено, что комплекс **Mn-51a**, содержащий электронодонорные группы в пиридиновых кольцах, способен эпоксицировать олефины пероксидом водорода даже в отсутствие карбоновой кислоты. В связи с этим была предпринята попытка изучения реакции эпоксицирования пероксидом водорода  $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$  с добавлением изотопно-меченой воды  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  в присутствии комплекса **Mn-51a**. Результаты приведены в Таблица 19. Так, при окислении стирола пероксидом водорода в присутствии **Mn-51a** (1 мол. %) и большого избытка  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (20 эквив. по отношению к субстрату) степень включения изотопно-меченого кислорода в основной продукт реакции (эпоксид) составила 35 %. Если предположить, что данный результат является следствием реализации механизма окисления, представленного на Схеме 17, то можно предсказать увеличение степени включения изотопно-меченого кислорода в эпоксид при использовании менее реакционноспособного субстрата (т.к.

количество  $^{18}\text{O}$  в эпоксиде напрямую зависит от скоростей двух конкурирующих процессов: эпоксидирования и оксо-гидроксо таутомерного обмена). Действительно, при использовании *n*-CF<sub>3</sub>-стирола в качестве субстрата в аналогичном эксперименте было обнаружено, что 44 % молекул эпоксида содержат изотопную метку  $^{18}\text{O}$ . Для обоих субстратов было также зафиксировано образование однократно-меченых 1,2-диолов с содержанием 87 и 86 % соответственно, причем меченые по обоим атомам кислорода диолы полностью отсутствовали. Данный факт, во-первых, указывает на то, что 1,2-диола образуются по каталитической реакции окисления, а не в результате раскрытия эпоксидного цикла молекулой воды, а во-вторых, свидетельствует о том, что один из атомов кислорода в 1,2-диоле происходит из молекулы воды, а другой – из молекулы пероксида водорода. Таким образом, приведенные соображения дают серьезные подтверждения того, что реакция протекает в соответствии с механизмом, представленным на Схеме 17.

В свете предложенного механизма рациональное объяснение получает обнаруженный ранее (раздел 2.2, Таблица 14, № 12) экспериментальный факт отсутствия каталитической активности у комплекса **Mn-91**, имеющего «*транс*»-топологию. Как несложно увидеть из Схем 15 и 17, образованию активной металл(V)-оксо частицы предшествует гетеролитический разрыв связи кислород-кислород в гидропероксо-группе, которому содействует или молекула карбоновой кислоты (Схема 15), или молекула воды (Схема 17). В обоих случаях обязательным условием является расположение «содействующей» молекулы и гидропероксо-группы в *цис*-положении относительно друг друга. Следовательно, у комплекса **Mn-91**, имеющего лабильные координационные места в *транс*-позициях, нет возможности для превращения в активную окисляющую частицу *цис*-HO-Mn<sup>V</sup>=O или *цис*-RCOO-Mn<sup>V</sup>=O, что и отражается в его каталитической неактивности. Стоит отметить, что каталитически неактивны оказались также комплексы **Mn-94** и **Mn-95**, содержащие хинолиновый фрагмент в лиганде.

Наконец заметим, что в условиях избытка карбоновой кислоты вода, очевидно, не участвует в каталитической реакции, и реализуется механизм, изображенный на Схеме 15. В каталитических экспериментах с добавлением карбоновых кислот не зафиксировано образование 1,2-диола (см. раздел 2.2).

### 2.4.3 Механизм стадии энантиоселективного переноса кислорода

Для исследования свойств активной окисляющей частицы, участвующей в процессе энантиоселективного переноса кислорода на субстрат, было изучено каталитическое поведение комплекса **Mn-43** в реакциях конкурентного эпоксидирования ряда *пара*-замещенных халконов пероксидом водорода. Было обнаружено, что активная частица имеет электрофильную природу

(чем больше электроно-донорные свойства заместителя, тем выше скорость окисления соответствующего субстрата), причем логарифм отношения констант  $\log(k_X/k_H)$  линейно коррелирует с  $\sigma_p^+$  ( $\rho^+ = -1.51$ ,  $R^2 = 0.995$ , Рисунок 19, А).

Кроме того, выражение  $\log((100+ЭИ)/(100-ЭИ))$  также линейно зависело от  $\sigma_p^+$  для соответствующих *para*-заместителей (Рисунок 19, Б): с уменьшением электронодонорной способности заместителей в субстрате возрастала энантиоселективность процесса эпоксидирования. Отметим, что выражение  $\log((100+ЭИ)/(100-ЭИ))$ , эквивалентное выражению  $\log(k_{\text{основной энантиомер}}/k_{\text{побочный энантиомер}})$ , пропорционально  $\Delta\Delta G^\ddagger$  (где  $\Delta\Delta G^\ddagger$  - это разница между свободными энергиями двух диастереомерных переходных состояний, ведущих к двум энантиомерным продуктам):  $\log((100+ЭИ)/(100-ЭИ)) = -\Delta\Delta G^\ddagger/2.303RT$ .

Полученные данные свидетельствуют в пользу механизма с переносом электрона с двойной связи на комплекс металла на скорость-лимитирующей стадии реакции; это означает, что промежуточная электронодефицитная активная частица взаимодействует с олефином с образованием ациклического, предположительно катионного интермедиата (Схема 18) [135-137]. Данный интермедиат может либо замыкаться с образованием продукта-эпоксида, либо претерпевать вращение вокруг одинарной связи  $C_\alpha-C_\beta$  с последующим замыканием в эпоксид, что приводит к двум стереоизомерным эпоксидным продуктам каталитической реакции.

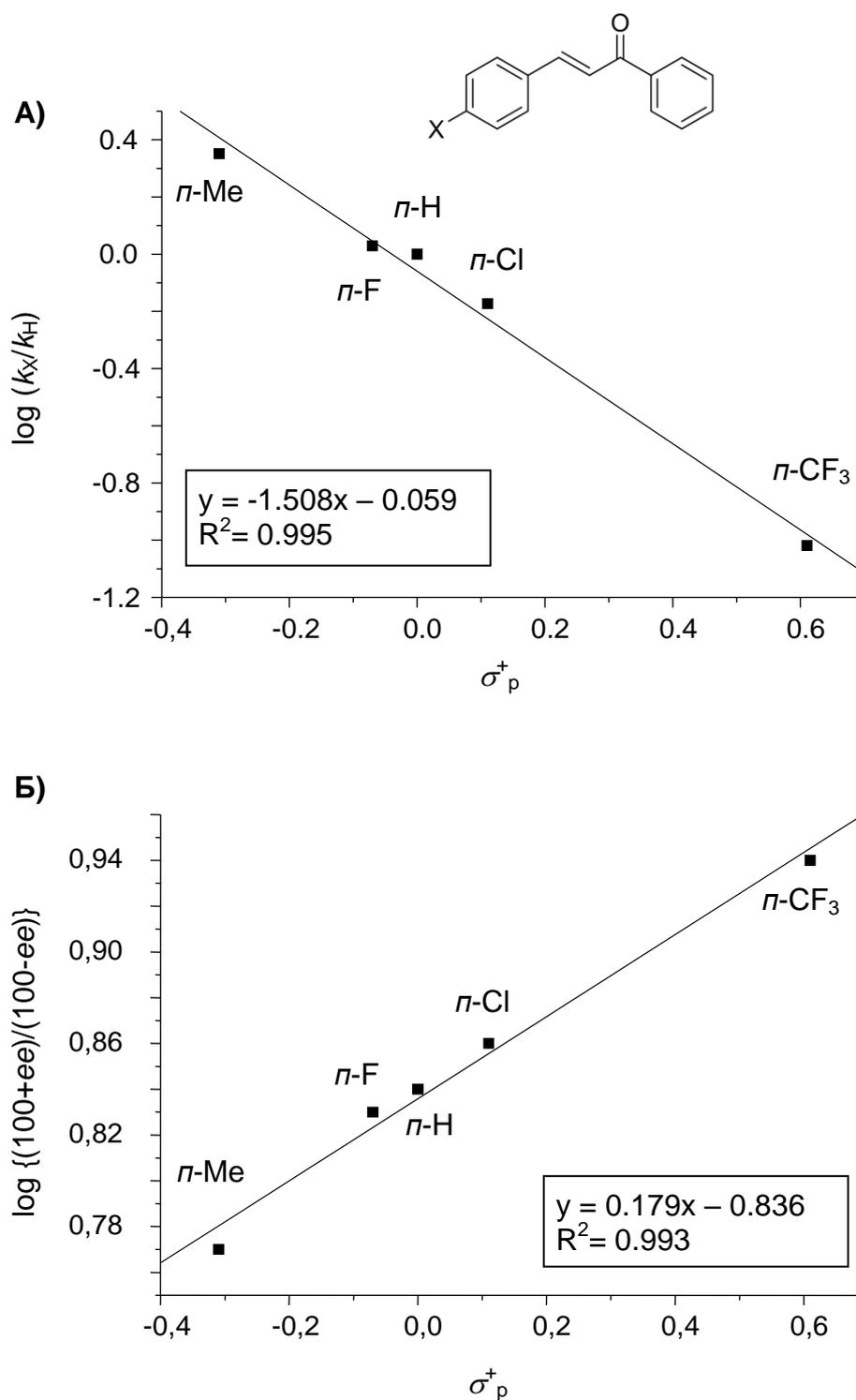


Рисунок 19 - Графики корреляций Гаммета для  $\log(k_X/k_H)$  (А) и  $\log\{(100+ЭИ)/(100-ЭИ)\}$  (Б) относительно  $\sigma_p$  при эпексидировании ряда *пара*-замещенных халконов системой **Mn-43** /  $H_2O_2$  /  $AcOH$

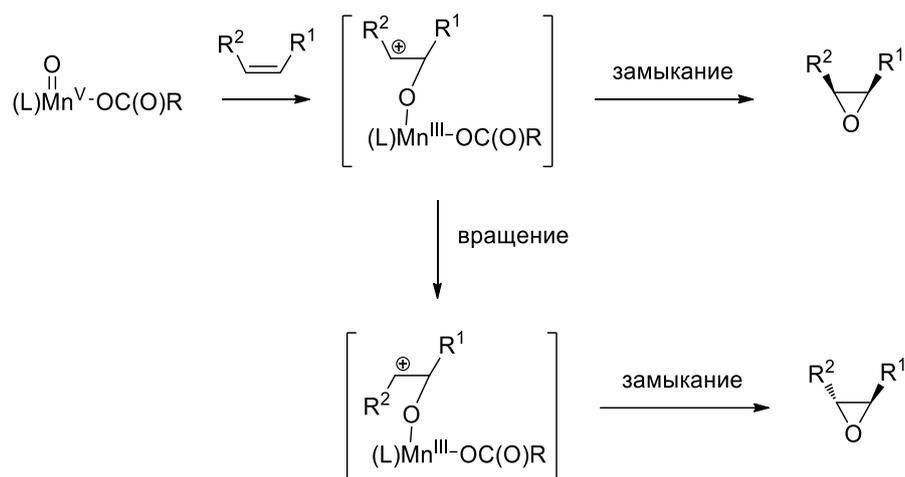
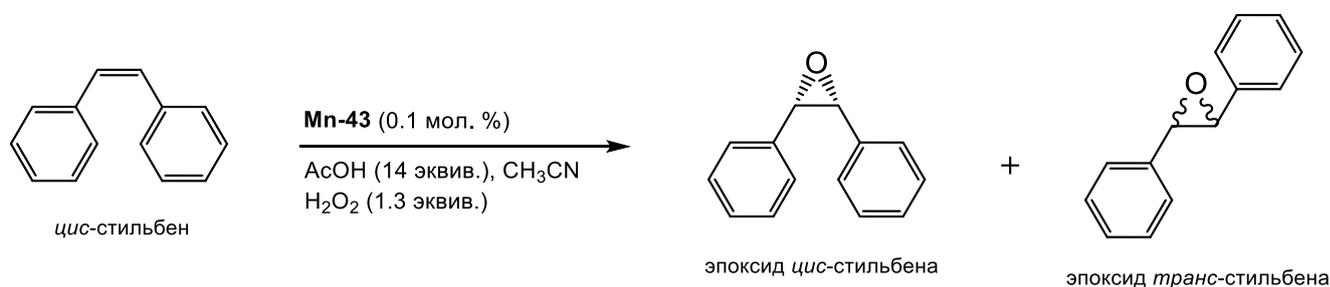


Схема 18 - Предполагаемый механизм переноса электрона в катализируемых аминопиридиновыми комплексами марганца(II) реакциях эпоксирирования олефинов пероксидом водорода

Кроме того, нами была проведена реакция эпоксирирования *цис*-стильбена пероксидом водорода, катализируемая комплексом **Mn-43** в присутствии уксусной кислоты (Таблица 20).

Таблица 20 - Эпоксирирование *цис*-стильбена в присутствии комплекса **Mn-43**<sup>a</sup>



| № | Субстрат             | Окислитель                    | Загрузки (μмоль)<br>= : [O] : Mn | T, °C | t, ч. | Состав продуктов                    |  |
|---|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------|-------|-------------------------------------|--|
|   |                      |                               |                                  |       |       | <i>цис</i> -эпоксид:                | <i>транс</i> -эпоксид:<br>алкен:др., % |
| 1 | <i>цис</i> -стильбен | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 100 : 130 : 0.1                  | 0     | 2     | 86.9 : 4.5 : 3.6 : 5.0 <sup>б</sup> |  |
| 2 | <i>цис</i> -стильбен | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 100 : 130 : 0.1                  | -30   | 3     | 44.1 : 3.1 : 52.8 : -               |  |

<sup>a</sup> Условия проведения реакций: **Mn-43** (0.1 μмоль), *цис*-стильбен (100 μмоль), уксусная кислота (1.4 ммоль), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (130 μмоль) добавляли за 30 минут. <sup>б</sup> Бензальдегид.

Было обнаружено, что в результате реакции наряду с эпоксидом *цис*-стильбена образуется также и эпоксид *транс*-стильбена (3-5 %). Таким образом, зафиксированная частичная потеря *цис*-стереоконфигурации фенильных групп служит дополнительным подтверждением механизма, представленного на Схеме 18.

Для качественного объяснения наблюдаемой зависимости между оптическими выходами (энантиоселективностью) и электронными свойствами субстратов воспользуемся постулатом Хэммонда-Леффлера [138, 139]. Согласно данному постулату, переходное состояние ближе по строению к частицам (реагентам, продуктам или интермедиатам), наиболее близким к нему по уровню энергии. В случае менее реакционноспособных электроно-дефицитных олефинов переходное состояние находится дальше по координате реакции и является более «продуктоподобным», реализуя более сильные взаимодействия между субстратом и реакционноспособным металл-оксо комплексом. Это обеспечивает лучший стереоконтроль, причем образующийся неустойчивый (из-за наличия электроно-акцепторных групп в субстрате) карбокатионный интермедиат претерпевает быстрое замыкание кольца с образованием соответствующего эпоксида с высоким *ЭИ*. С другой стороны, в случае более реакционноспособных электрононасыщенных олефинов переходное состояние является «реагентоподобным» и характеризуется относительно низким уровнем стереоконтроля. Более того, образующийся в реакции с электрононасыщенными олефинами карбокатионный интермедиат эффективнее стабилизирован электронодонорными группами и вследствие этого менее реакционноспособен. Таким образом, он может быть сравнительно долгоживущим и успевать претерпевать вращение вокруг одинарной связи  $C_{\alpha}-C_{\beta}$  с дальнейшим замыканием в эпоксид, тем самым также понижая стереоселективность реакции. Графическая иллюстрация объяснения наблюдаемых закономерностей на основе постулата Хэммонда-Леффлера представлена на Рисунке 20.

Аналогичная зависимость просматривается и при сравнении энантиомерных избытков, зафиксированных в реакциях эпоксидирования халкона и стирола в присутствии комплексов марганца с различными заместителями в пиридиновых кольцах (**Mn-43**, **Mn-84**, **Mn-51a,c,d** и **Mn-86**). Корреляции между электронными свойствами *бис*-амино-*бис*-пиридиновых лигандов (оцененных как сумма параметров  $\sigma$  для *пара*- и *мета*-заместителей в пиридиновых кольцах) и энантиоселективностью качественно показывают следующую тенденцию: энантиоселективность возрастает с увеличением электронодонорной способности заместителей в лигандах. Данная закономерность также может быть объяснена с помощью постулата Хэммонда-Леффлера. Электронодонорные группы в пиридиновых кольцах лигандов стабилизируют активную частицу  $Mn^V=O$  и снижают ее электрофильность и активность, тем самым «сдвигая» образование переходного состояния  $[Mn-O-субстрат]^{\ddagger}$  в сторону продуктов. Вследствие этого, как уже обсуждалось выше, и происходит увеличение энантиоселективности реакции эпоксидирования.

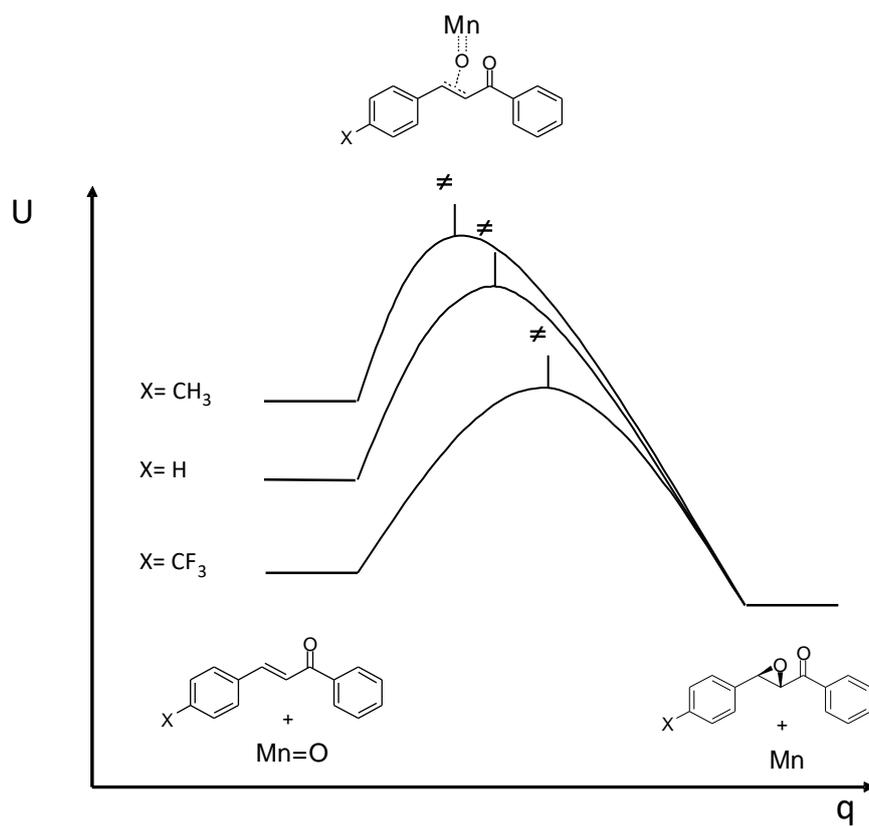


Рисунок 20 - Графическая иллюстрация соотношения реакционная способность / энантиоселективность для различных халконов на основе постулата Хэммонда-Леффлера

#### 2.4.4 Сравнение каталитических систем с $\text{H}_2\text{O}_2/\text{RCOOH}$ и $\text{RCO}_3\text{H}$

В данном разделе обсуждается возможность *in situ* образования надуксусной кислоты в каталитических реакциях эпокси́дирования пероксидом водорода в присутствии уксусной кислоты. Не может ли, таким образом, надуксусная кислота выступать «истинным» окислителем в данных системах?

Следует сразу заметить, что имеющиеся в литературе данные свидетельствуют против предположения об образовании пероксикислот в условиях проводимых каталитических реакций [72, 140]. Как показано в работе Гринспана [140], для образования надуксусной кислоты необходима добавка сильной (например, концентрированной серной) кислоты (1 масс. %) в качестве катализатора, причём даже в этих условиях равновесие в смеси устанавливается за несколько часов при комнатной температуре (Рисунок 21, точка отмечена оранжевым овалом). Кроме того, использованная в реакциях каталитического эпокси́дирования надуксусная кислота приготавливалась из концентрированного пероксида водорода (93 масс. %), тогда как в каталитических системах  $\text{Mn}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$  используется 30%-ный пероксид водорода, что должно значительно снижать скорость гипотетического образования надуксусной кислоты. Для системы  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%)/AcOH даже при комнатной температуре в присутствии концентрированной серной кислоты (1 масс. %) в первые минуты реакции (Рисунок 21, точка отмечена фиолетовым овалом) зафиксирована чрезвычайно низкая концентрация надуксусной кислоты, а в условиях каталитического эпокси́дирования ( $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , без  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.)) концентрация надуксусной кислоты, очевидно, может быть только еще ниже [140]. Возможность образования надуксусной кислоты из пероксида водорода и уксусной кислоты в присутствии схожего с изученными нами комплекса марганца(II) была рассмотрена Суном и сотр. С помощью ЯМР спектроскопии авторы показали, что в условиях каталитического окисления (комнатная температура, 50%-ный пероксид водорода, 14 эквив. AcOH, в отсутствие субстрата) надуксусная кислота в детектируемых количествах не образуется [72].

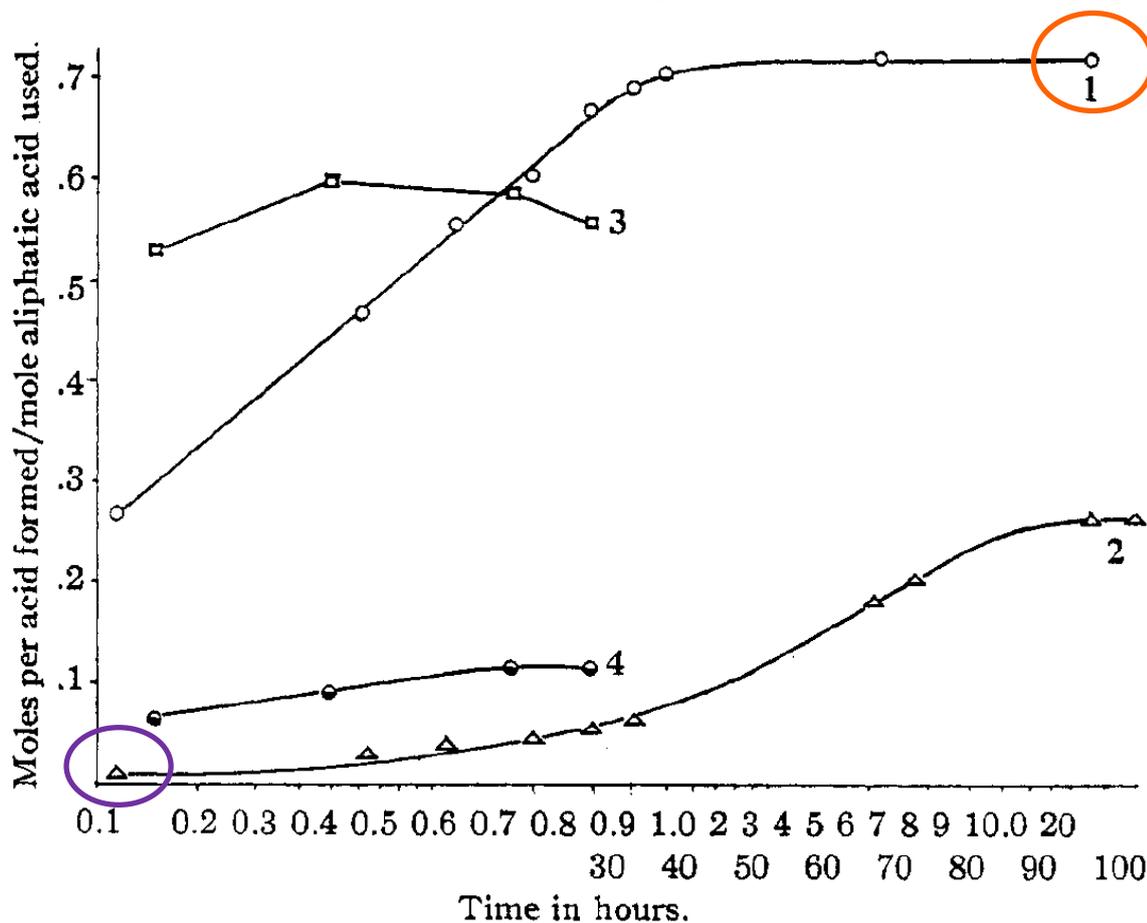


Рисунок 21 - Кинетические кривые для концентрации  $\text{AcOOH}$ , образующейся при взаимодействии  $\text{AcOH}$  с  $\text{H}_2\text{O}_2$  (90 % - кривая 1, 30 % - кривая 2). По оси ординат: число молей образовавшейся надкислоты на моль использованной карбоновой кислоты, по оси абсцисс: время реакции в часах. Данные взяты из [140]

Важно отметить, что в каталитических реакциях асимметрического эпоксирирования в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца(II) использование в качестве окислителей  $\text{AcOOH}$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  приводит к существенно отличающимся результатам, что указывает на различие механизмов окисления в данных системах. В частности, показано, что асимметрическое эпоксирирование халкона пероксидом водорода в присутствии комплексов **Mn-39** и **Mn-43** протекает с *ЭИ* 78 % (Таблица 9, № 22 и 24), тогда как использование надуксусной кислоты в этих же условиях приводит к *ЭИ* 88 % (Таблица 9, № 23 и 25). Кроме того, активные окислители в системах с  $\text{AcOOH}$  и  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$  имеют различную реакционную способность, что показано на примере эпоксирирования 1-карбонитрил-циклогексена: реакция с надуксусной кислотой в присутствии **Mn-43** протекает с выходом эпоксида 6 % (Таблица 9, № 4), а при окислении пероксидом водорода выход составил 93 % (Таблица 9, № 3). Ранее Костас и соавторы показали, что в реакциях конкурентного эпоксирирования ряда замещенных стиролов при катализе *бис*-амино-*бис*-пиридиновым комплексом марганца(II) **Mn-44** параметры

Гаммета различны для систем с  $\text{AcOOH}$  и  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ :  $\rho = -0.67$  для системы **Mn-44**/ $\text{AcOOH}$  и  $\rho = -1.20$  для системы **Mn-59**/ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$  [49].

Чтобы продемонстрировать различия в электрофильных свойствах активных частиц при окислении надуксусной кислотой и пероксидом водорода в присутствии комплекса **Mn-112**, были проведены реакции конкурентного эпоксицирования 1-метил-циклогексена (**1-Me-CH**) и 1-карбонитрил-циклогексена (**1-CN-CH**), результаты представлены в таблице 27.

Таблица 21 - Конкурентное эпоксицирование 1-метил-циклогексена и 1-карбонитрил-циклогексена в присутствии комплекса **Mn-112**<sup>a</sup>

| № | Окислитель             | Загрузки <sup>b</sup> (μмоль)<br>[O] : Mn : AcOH | Состав продуктов                       |  |
|---|------------------------|--|--|--|
|   |                        |  | <b>1-Me-CH</b><br>алкен:эпоксид:др., % | <b>1-CN-CH</b><br>алкен:эпоксид:др., % |
| 1 | $\text{H}_2\text{O}_2$ | 130 : 0.1 : 1400                                 | 28 : 70 : 2                            | 73 : 27 : -                            |
| 2 | $\text{AcOOH}$         | 125 : 0.1 : -                                    | 32 : 61 : 7                            | 100 : 0 : -                            |

<sup>a</sup> Условия проведения реакций: 0 °С,  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.4 мл), окислитель добавляли за 30 минут, суммарное время реакции 3 часа. <sup>b</sup> Загрузка обоих субстратов по 100 μмоль каждого.

Обнаружено, что окисление надуксусной кислотой смеси 1-метил-циклогексен/1-карбонитрил-циклогексен приводит к образованию лишь эпоксида 1-метил-циклогексена (выход 61 %), а менее реакционноспособный 1-карбонитрил-циклогексен остается непрореагировавшим (Таблица 21, № 2). С другой стороны, конкурентное окисление данной смеси системой  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$  в присутствии **Mn-43** оказалось менее селективным: эпоксида 1-метил-циклогексена и 1-карбонитрил-циклогексена образуются в соотношении 70:27 (Таблица 21, № 1). Полученные данные свидетельствуют о фундаментальном различии природы активных окисляющих частиц в системах **Mn**/ $\text{AcOOH}$  и **Mn**/ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ : очевидно, во втором случае образуется более электронодефицитная и, соответственно, более реакционноспособная активная частица.

Были исследованы катализируемые комплексом **Mn-43** реакции асимметрического эпоксицирования халкона различными окислителями в присутствии различных добавок карбоновых кислот (Таблица 22).

При использовании в качестве окислителей надкислот (надмуравьиной, надуксусной и над-изомасляной) наблюдался количественный выход эпоксида халкона, причем ЭИ был максимальным для  $\text{AcOOH}$  (88 %), а для РВА составил 85 % (Таблица 22, № 4-6). Это не соответствует закономерностям, обнаруженным в системах с  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{RCOOH}$  (рост энантиоселективности при увеличении стерической затрудненности карбоновой кислоты, Таблица 10, 11, 12).

Таблица 22 - Эпоксидирование халкона надкислотами, пероксидом водорода и *t*-BuOOH в присутствии различных добавок при катализе комплексом **Mn-112**<sup>a</sup>

| №  | Окислитель (эквив.)                 | Добавка (эквив.)      | Конверсия/ выход эпоксида, % | ЭИ, % <sup>б</sup> |
|----|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------|
| 1  |                                     | HCOOH (14)            | 4 / 4                        | -                  |
| 2  | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1.3) | AcOH (14)             | 98 / 98                      | 78                 |
| 3  |                                     | ИВА <sup>в</sup> (14) | 95 / 95                      | 82                 |
| 4  | HCO <sub>3</sub> H (1.3)            | -                     | 100 / 100                    | 87                 |
| 5  | AcOOH (1.25)                        | -                     | 100 / 100                    | 88                 |
| 6  | PIVA <sup>г</sup> (1.3)             | -                     | 100 / 100                    | 85                 |
| 7  |                                     | HCOOH (14)            | 62 / 62                      | 83                 |
| 8  | AcOOH (1.3)                         | AcOH (14)             | 100 / 100                    | 84                 |
| 9  |                                     | ИВА <sup>в</sup> (14) | 100 / 100                    | 84                 |
| 10 | <i>t</i> -BuOOH <sup>д</sup> (1.1)  | -                     | 24 / 24                      | 55                 |
| 11 |                                     | AcOH (14)             | 96 / 96                      | 78                 |

<sup>a</sup> Условия проведения реакций: **Mn-43** (0.1  $\mu$ моль), халкон (100  $\mu$ моль), CH<sub>3</sub>CN (0.4 мл), -30 °С, окислитель добавляли за 30 минут, суммарное время реакции 3 часа. <sup>б</sup> Абсолютная конфигурация во всех случаях (2*R*,3*S*). <sup>в</sup> Изо-масляная кислота. <sup>г</sup> Перокси-изомасляная кислота. <sup>д</sup> В экспериментах с *t*-BuOOH использовали 1  $\mu$ моль катализатора.

При использовании в качестве окислителя HCO<sub>3</sub>H зафиксирован 100%-ный выход эпоксида халкона (Таблица 22, № 4), тогда как для системы H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/HCOOH наблюдалась очень низкая (4 %) конверсия субстрата (Таблица 22, № 1). Кроме того, эпоксидирование халкона AcOOH в присутствии добавок различных карбоновых кислот приводило к образованию эпоксида с одинаковой оптической чистотой (Таблица 22, № 7-9), в отличие от эпоксидирования H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/RCOOH (Таблица 22, № 1-3).

Таким образом, совокупность данных фактов свидетельствуют о том, что энантиоселективное эпоксидирование в системах **Mn**/AcOOH и **Mn**/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH протекает в соответствии с различными механизмами.

И наконец, в катализируемой комплексом **Mn-43** реакции асимметрического эпоксидирования халкона трет-бутилгидропероксидом (*t*-BuOOH) в присутствии уксусной кислоты было обнаружено образование эпоксида с выходом 96 % и ЭИ 78 % (Таблица 22, № 11), что практически идентично результатам эпоксидирования пероксидом водорода в присутствии уксусной кислоты (Таблица 22, № 2). Это, во-первых, доказывает то, что надуксусная кислота не имеет никакого отношения к активным частицам, образующимся в системах **Mn**/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH (т.к. образование AcOOH из *t*-BuOOH и AcOH невозможно), а во-вторых, указывает на то, что для систем **Mn**/*t*-BuOOH/AcOH и **Mn**/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH реакция протекает через общую активную частицу [(L)Mn<sup>V</sup>=O(OAc)]<sup>2+</sup>, образующуюся благодаря

гетеролизу пероксидной связи при содействии молекулы уксусной кислоты в комплексах  $[(L)Mn^{III}-OOt-Bu]^{2+}$  и  $[(L)Mn^{III}-OOH]^{2+}$  соответственно (Схема 19).

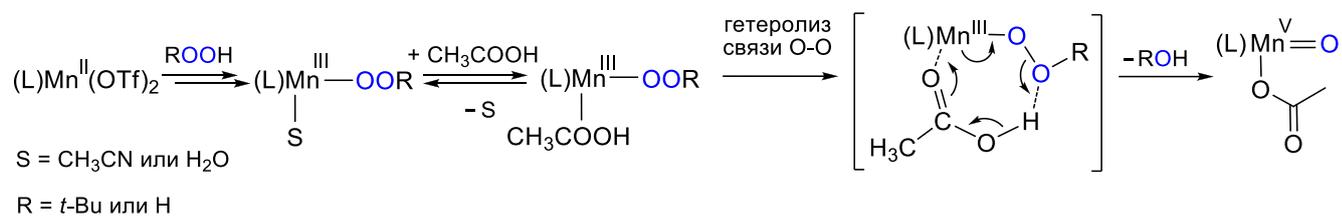


Схема 19 - Предполагаемый механизм образования активной окисляющей частицы в системах **Mn**/*t*-BuOOH/АсОН и **Mn**/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/АсОН

## 2.5 О механизме каталитического эпоксидирования олефинов различными окислителями в присутствии комплексов марганца

Как было показано выше, катализатор **Mn-51c** продемонстрировал наилучшие результаты по сравнению с другими комплексами марганца в реакциях эпоксидирования олефинов (рисунок 21) пероксидом водорода с добавкой 2-этилгексановой кислоты (ЕНА). Также было обнаружено, что данный комплекс способен эпоксидировать олефины перокси-2-этилгексановой кислотой (*перокси*ЕНА) и системой с *t*BuOOH/ЕНА (Таблица 23), показывая практически идентичную энантиоселективность (хотя и порой с более низкими выходами). На первый взгляд, можно предположить, что схожая производительность (с точки зрения стереоселективности) является свидетельством присутствия схожих активных частиц на стадии механизма реакции, определяющей энантиоселективность. Однако более широкий скрининг различных окислителей в присутствии и отсутствии различных добавок (Таблица 24) позволил отбросить данную гипотезу, и сделать вывод о реализации нескольких различных механизмов, в которых задействованы различные активные частицы.

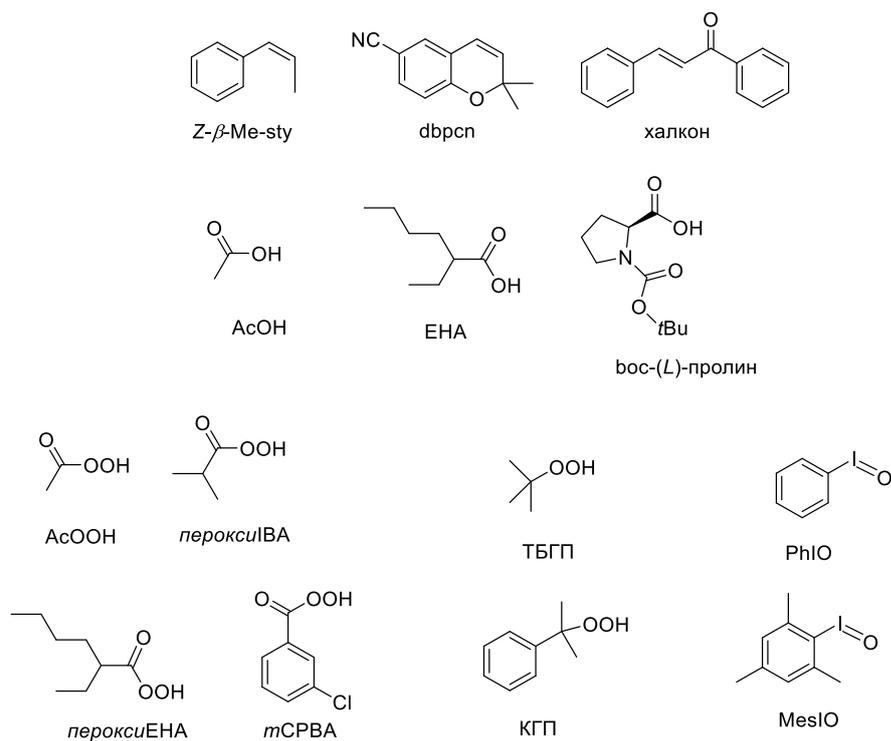
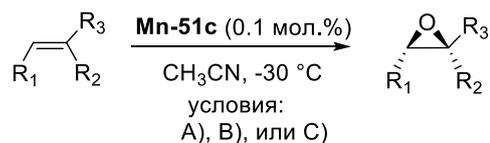


Рисунок 22 - Субстраты, добавки и окислители, использовавшиеся в работе

Таблица 23 - Асимметрическое эпоксидирование, катализируемое комплексом **Mn-51c**<sup>a</sup>

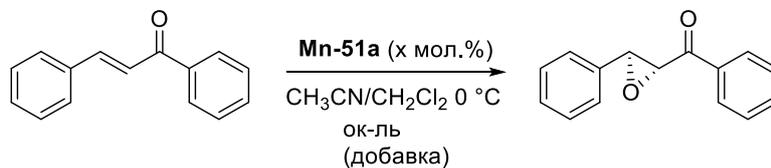
| № | Субстрат           | Условия                | Добавка<br>(эквив. по отн.<br>к субстрату) | Конверсия [%]<br>/ Выход [%] | ЭИ [%] (Конфиг.)             |
|---|--------------------|------------------------|--|------------------------------|------------------------------|
| 1 | chalcone           | <b>A)</b> <sup>b</sup> | ЕНА (1.0)                                  | 100 / 100                    | 98 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 2 | chalcone           | <b>B)</b>              | ЕНА (1.0)                                  | 100 / 100                    | 98 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 3 | chalcone           | <b>C)</b>              | –  | 51 / 51                      | 98 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 4 | dbpcn              | <b>A)</b>              | ЕНА (1.0)                                  | 100 / 100                    | 99 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ) |
| 5 | dbpcn              | <b>B)</b>              | ЕНА (1.0)                                  | 100 / 100                    | 99 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ) |
| 6 | dbpcn              | <b>C)</b>              | –  | 100 / 100                    | 99 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ) |
| 7 | <i>Z</i> -β-Me-Sty | <b>A)</b>              | ЕНА (1.0)                                  | 43 / 41                      | 87 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 8 | <i>Z</i> -β-Me-Sty | <b>B)</b>              | ЕНА (1.0)                                  | 100 / 100                    | 86 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 9 | <i>Z</i> -β-Me-Sty | <b>C)</b>              | –  | 94 / 94                      | 87 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |

<sup>a</sup> При -30 °С; условия: А) [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]/[субстрат] = 130 μмоль:100 μмоль, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли шприцевым насосом за 30 мин; В) Катализатор 1 моль. %, [tBuOOH]/[субстрат] = 110 μмоль:100 μмоль, tBuOOH добавляли одной порцией; С) [2-этилгексановая надкислота]/[субстрат] = 110 μмоль:100 μмоль, окислитель добавляли за 3 мин. Конверсии и выходы посчитаны относительно субстрата. <sup>b</sup> 0.2 моль. % катализатора.

Для тестирования возможного синергетического эффекта, был проведён ряд каталитических реакций, в которых, в дополнение к хиральному катализатору, была использована хиральная сокаталитическая добавка – *N*-Вос-защищенный (*L*)-пролин (вос-*L*)-пролин). Однако оказалось, что данная добавка дает более низкую энантиоселективность по сравнению с АсОН или ЕНА (Таблица 24, № 1-5) в эпоксидировании халкона пероксидом водорода. В то же время, вос-*L*-пролин значительно влиял на энантиоселективность реакций эпоксидирования *трет*-бутилгидропероксидом (ТБГП, Таблица 24, № 6-7): без добавки она составляла лишь 51 % ЭИ, а с добавкой вос-*L*-пролина достигала значений 79 % ЭИ, характерных для системы **Mn-51a**/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/вос-*L*-пролин (Таблица 24, № 4-5). Также обнаружено схожее влияние вос-*L*-пролина (Таблица 24, № 9-10) на эпоксидирование халкона кумилгидропероксидом (КГП, Рисунок 22). Кроме того, когда ЕНА использовалась в качестве добавки, окисление алкилгидропероксидами давало тот же уровень энантиоселективности, что и окисление системой H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ЕНА (Таблица 24, № 2 и 8, 11). Добавки вос-*L*-пролина или ЕНА

улучшали выход продукта и энантиоселективность эпоксицирования (Таблица 24, № 6-8 и 9-11).

Таблица 24 - Асимметрическое эпоксицирование халкона различными окислителями, катализируемое комплексом **Mn-51c**<sup>a</sup>



| №  | Кат.<br>(мол. %) | Ок-ль (эквив.)                      | Добавка (эквив.)              | Конверсия / Выход [%] | ЭИ [%]<br>(Конфиг.)          |
|----|------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 1  | 0.1              | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 1.3 | AcOH, 14                      | 100 / 99              | 80 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 2  | 0.1              | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 1.3 | ЕНА, 5.0                      | 71 / 71               | 91 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 3  | 0.1              | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 1.3 | boc-( <i>L</i> )-proline, 2.0 | 46 / 46               | 67 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 4  | 0.1              | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 1.3 | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 13 / 11               | 79 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 5  | 1.0              | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 1.3 | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 94 / 94               | 76 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 6  | 1.0              | ТБГП, 1.1                           | –                             | 85 / 85               | 51 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 7  | 1.0              | ТБГП, 1.1                           | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 100 / 100             | 79 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 8  | 1.0              | ТБГП, 1.1                           | ЕНА, 5.0                      | 100 / 100             | 91 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 9  | 1.0              | КГП, 1.1                            | –                             | 27 / 27               | 35 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 10 | 1.0              | КГП, 1.1                            | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 72 / 68               | 79 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 11 | 1.0              | КГП, 1.1                            | ЕНА, 5.0                      | 76 / 76               | 91 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 12 | 1.0              | PhIO, 1.1                           | –                             | 26 / 22               | 71 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 13 | 1.0              | PhIO, 1.1                           | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 83 / 83               | 77 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 14 | 1.0              | MesIO, 1.1                          | –                             | 75 / 73               | 81 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 15 | 1.0              | MesIO, 1.1                          | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 71 / 69               | 81 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 16 | 1.0              | AcOOH, 1.1                          | –                             | 100 / 100             | 76 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 17 | 1.0              | AcOOH, 1.1                          | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 58 / 58               | 74 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 18 | 1.0              | AcOOH, 1.1                          | AcOH, 14                      | 100 / 100             | 76 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 19 | 1.0              | <i>m</i> CPBA, 1.1                  | –                             | 70 / 70               | 75 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 20 | 1.0              | <i>m</i> CPBA, 1.1                  | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 73 / 73               | 74 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 21 | 1.0              | <i>перокси</i> ИВА, 1.1             | –                             | 30 / 30               | 82 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 22 | 1.0              | <i>перокси</i> ИВА, 1.1             | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 27 / 27               | 81 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 23 | 1.0              | <i>перокси</i> ЕНА, 1.1             | –                             | 100 / 100             | 89 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 24 | 1.0              | <i>перокси</i> ЕНА, 1.1             | boc-( <i>L</i> )-proline, 0.3 | 95 / 95               | 87 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 25 | 1.0              | <i>перокси</i> ЕНА, 1.1             | ЕНА, 5.0                      | 100 / 100             | 89 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |

<sup>a</sup> При 0 °С, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли шприцевым насосом за 30 мин; надкислоты (кроме mCPBA) добавляли за 3 мин; остальные окислители добавляли одной порцией. Конверсии и выходы рассчитаны относительно количества загруженного субстрата.

В сравнении с окислением алкилгидропероксидами, *вос-(L)*-пролин оказывал относительно небольшое влияние на энантиоселективность эпоксицирования иодозобензолом: *ЭИ* увеличился с 71 до 77 % (Таблица 24, № 12-13). В случае иодозомезитилена добавка не влияла на *ЭИ* (который оставался равен 81 %) и выход эпоксида (Таблица 24, № 14-15). Вероятно, более стерически затрудненная мезитильная группа эффективно препятствовала доступу *вос-(L)*-пролина к реакционному центру, таким образом сводя эффект добавки к минимуму.

Наконец, было изучено влияние *вос-(L)*-пролина на реакции эпоксицирования надкислотами (Таблица 24, № 16-25). В данном случае наличие хиральной добавки не имело практически никакого значения с точки зрения выхода продукта и *ЭИ*, указывая на то, что вкладом от пути реакции «при помощи добавки» можно пренебречь. Различные уровни энантиоселективности для разных надкислот (Таблица 24, № 16, 19, 21, 23) также свидетельствует о том, что пространственный объем надкислоты является главным фактором, который определяет энантиоселективность. Эпоксицирование надуксусной кислотой в присутствии AcOH (Таблица 24, № 18) и *пероксиЕНА* в присутствии ЕНА (Таблица 24, № 25) приводило к тем же самым *ЭИ*, что и в экспериментах без добавок (Таблица 24, № 16 и 23, соответственно).

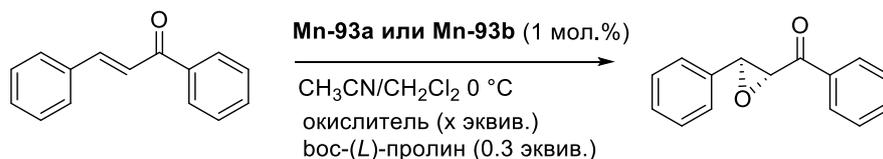
Можно заметить, что тестирование хиральной добавки с катализатором **Mn-51a** может быть неоптимальным, т.к. катализатор демонстрирует высокие *ЭИ* как с добавкой, так и без нее. Руководствуясь этим соображением, мы выполнили эпоксицирование халкона с ахиральными катализаторами **Mn-93a** и **Mn-93b** и хиральной добавкой *вос-(L)*-пролина, который служил единственным источником хиральности в смеси. Интересно, что ненулевой *ЭИ* (с образованием (2*R*,3*S*)-эпоксида) был зафиксирован во всех случаях, варьируясь от 3 до 60 %. Ранее, формально схожий эффект был опубликован Кацуки и соавт. для эпоксицирования 2,2-диметилхроменов иодозобензолом на ахиральных (сален)Mn(III) комплексах в присутствии энантиомерно-чистых добавок: либо (-)-спартеина, либо аксиально хирального *N,N'*-диоксида бипиридина [141-142]. Этот эффект (иногда общим образом называемый «амплификацией хиральной среды» или «динамическим контролем хиральности (катализатора)» [143]), как правило, вызван двумя факторами: (1) индуцированием хиральности на металле с помощью хиральной добавки либо (2) сдвигом равновесия между двумя зеркальными конформерами катализатора (изначально присутствующими в равных количествах) хиральной добавкой через

образование диастереомеров [144]. В нашем случае существует альтернативная возможность (3), подразумевающая, что хиральная добавка выбирает преимущественно один конформер для координации, таким образом содействуя образованию только одного стереоизомера активных частиц; в таком случае смесь конформеров катализатора может даже быть статической (невзаимопревращающейся) в условиях реакции. Принимая во внимание обнаруженное ранее важнейшее влияние карбоновых кислот на образование активных (предположительно  $Mn^V$ -оксо) частиц, мы можем спекулятивно утверждать, что ситуация (3) реализуется при эпоксирировании системами  $H_2O_2$ /вос-(L)-пролин и ТБГП(КГП)/вос-(L)-пролин. Эти данные свидетельствуют о ключевой роли хиральности на металле для генерации асимметрической индукции в каталитических системах на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца [145].

Действительно, наибольшие значения *ЭИ* были зафиксированы для окисления пероксидом водорода, ТБГП и КГП (50, 60 и 58 % *ЭИ*, соответственно), что предполагает, что в этих случаях хиральная молекула вос-(L)-пролина может наиболее эффективным образом ориентировать переходное состояние для стереоселективного переноса кислорода. В случае надкислот и иодозоаренов асимметрическая индукция была намного ниже (3-27 % *ЭИ*). Можно заключить, что: (1) молекула вос-(L)-пролина может входить в координационную сферу активных частиц, образующихся в системах **Mn**/надкислота и **Mn**/ArIO и (2) положительный эффект от хиральной добавки уменьшается при увеличении пространственного объема окислителя. Более того, в случае надкислот вос-(L)-пролину приходится конкурировать с молекулами ахиральных надкислот (и карбоновых кислот, получающихся в процессе окисления) за доступное координационное место в комплексе марганца, что, очевидно, должно приводить к конкуренции между стереоселективным путем окисления (которому способствует хиральная активная частица, содержащая вос-(L)-пролин) и между нестереоселективным путем (которому способствует ахиральная активная частица, не содержащая вос-(L)-пролин).

Применяя значения эффекта использования хиральной добавки (Таблица 24 и 25) в качестве критерия, мы можем формально разделить наши каталитические системы на 2 типа: системы I типа – это **Mn**/ $H_2O_2$  и **Mn**/алкилгидропероксиды, а системы II типа – это **Mn**/надкислоты и **Mn**/ArIO. Каталитические свойства (энантиоселективность в частности) систем I типа *сильно* зависят от добавки вос-(L)-пролина, тогда как II типа – *слабо* зависят от добавки вос-(L)-пролина (и в целом от добавок карбоновых кислот). Очевидно, наблюдаемая разница в каталитических свойствах этих групп проистекает от значительных фундаментальных различий в их активных частицах, ответственных за энантиоселективный перенос кислорода на субстрат. Можно ожидать, что механизмы эпоксирирования в системах типа I и II также должны значительно различаться.

Таблица 25 - Асимметрическое эпоксидирование халкона различными окислителями, катализируемое комплексами **Mn-93a** и **Mn-93b**<sup>a</sup>



| №  | Кат.          | Ок-ль (эквив.)                      | Конверсия / Выход [%] | ЭИ [%] (Конфиг.)                    |
|----|---------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| 1  | <b>Mn-93a</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 2.0 | 29 / 26               | 32 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )        |
| 2  | <b>Mn-93a</b> | AcOOH, 1.1                          | 92 / 92               | 10 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )        |
| 3  | <b>Mn-93a</b> | пероксиЕНА, 1.1                     | 100 / 100             | 3 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )         |
| 4  | <b>Mn-93b</b> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 2.0 | 100 / 100             | <b>50</b> (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 5  | <b>Mn-93b</b> | AcOOH, 1.1                          | 100 / 100             | 20 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )        |
| 6  | <b>Mn-93b</b> | пероксиЕНА, 1.1                     | 100 / 100             | 15 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )        |
| 7  | <b>Mn-93b</b> | <i>m</i> CPBA, 1.1                  | 39 / 36               | 27 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )        |
| 8  | <b>Mn-93b</b> | PhIO, 1.1                           | 89 / 89               | 26 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )        |
| 9  | <b>Mn-93b</b> | MesIO, 1.1                          | 51 / 51               | 6 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )         |
| 10 | <b>Mn-93b</b> | ТБГП, 1.1                           | 100 / 91              | <b>60</b> (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |
| 11 | <b>Mn-93b</b> | КГП, 1.1                            | 73 / 71               | <b>58</b> (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ) |

<sup>a</sup> При 0 °C, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли шприцевым насосом за 30 мин; пероксиЕНА добавляли за 3 мин; остальные окислители добавляли одной порцией. Конверсии и выходы посчитаны относительно субстрата.

Чтобы качественно понять природу взаимодействия активных частиц с субстратом, мы провели серию экспериментов по эпоксидированию *цис*-стильбена в присутствии и отсутствии вос-(L)-пролина при катализе комплексом **Mn-51a** (Таблица 26). Окисление системой H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/карбоновая кислота давало смесь с низким относительным содержанием *транс*-эпоксида (*цис:транс*= от 11.8:1 до 12.7:1), однако использование ТБГП или КГП без добавок приводило к гораздо большему количеству *транс*-продукта (*цис:транс*= от 1.4:1 до 1.9:1) в смеси (Таблица 26, № 1-3, 4 и 7). Контрольные эксперименты по эпоксидированию *цис*-стильбена алкилгидропероксидами были проведены в атмосфере аргона (чтобы исключить доступ кислорода) и показали те же самые уровни *цис/транс*-селективности, что и в стандартных условиях (Таблица 26, № 4 и 5, 7 и 8). Это, а также относительно высокая энантиоселективность (Таблица 26, 48 % ЭИ для № 4 и 47 % ЭИ для № 7) образования *транс*-эпоксида стильбена



относительно субстрата. <sup>b</sup> Основные побочные продукты: бензальдегид, фенилацетальдегид. <sup>c</sup> Реакция в атмосфере аргона. <sup>d</sup> Побочный продукт: фенилацетальдегид. <sup>e</sup> Реакция Прилежаева (некаталитическая).

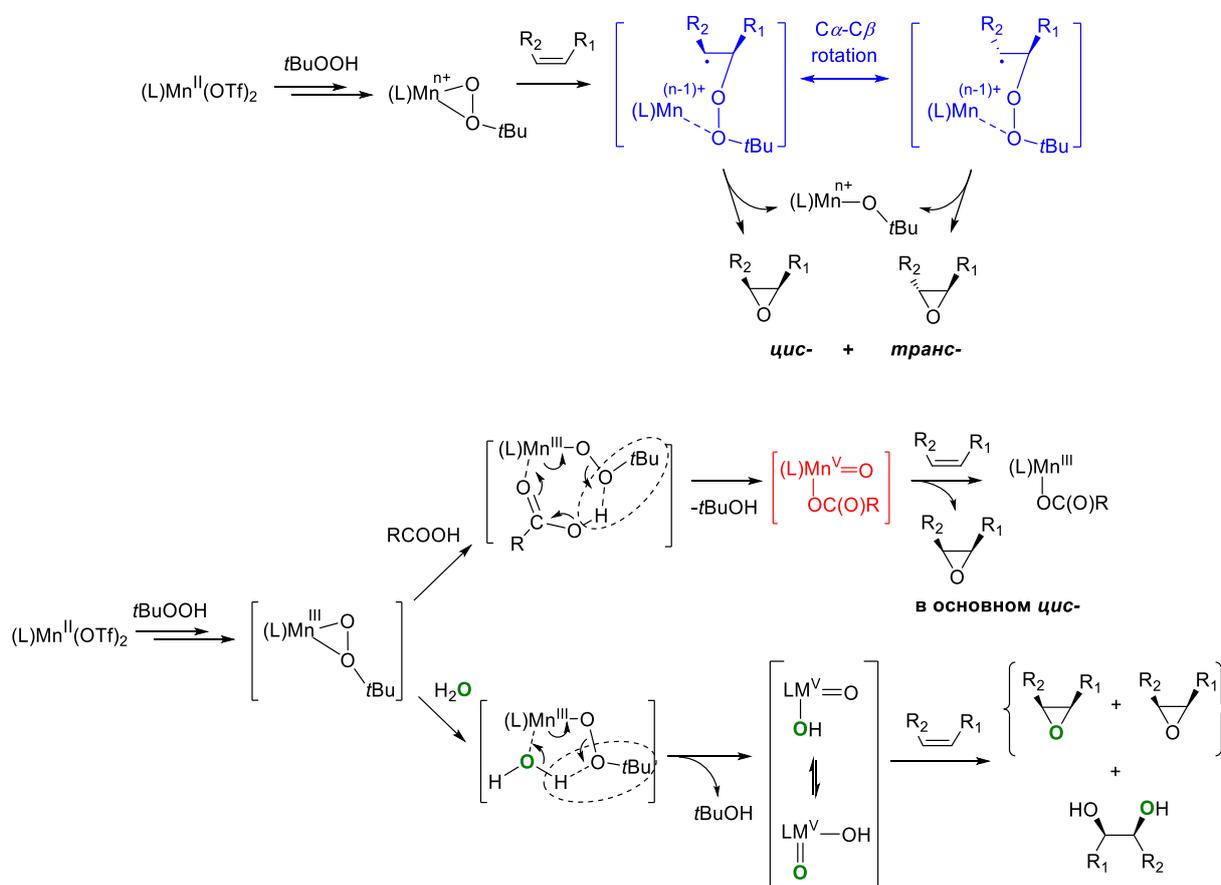


Схема 20 - Предполагаемый механизм эпексидирования олефинов алкилгидропероксидами в отсутствие (вверху) и присутствии (внизу) добавок. <sup>18</sup>O представлен зеленым цветом

В литературе применительно к катализируемому комплексами металлов эпексидированию алкилгидропероксидами обычно рассматриваются два возможных механизма: концертный перенос кислорода и радикальное эпексидирование [146]. Образование большого количества *транс*-эпоксида, наряду с обнаружением побочных продуктов окисления радикального типа (Таблица 26, № 4 и 7) является указанием на радикальный путь окисления, причём время жизни радикального интермедиата является достаточно большим для вращения вокруг одинарной  $C\alpha-C\beta$  связи и изомеризации [146-148]. В присутствии добавки карбоновой кислоты (Схема 20, нижняя часть) реализуется механизм «с участием карбоновой кислоты», аналогичный механизму реакций окисления пероксидом водорода, с образованием той же самой активной окисляющей частицы, что и в системах  $Mn/H_2O_2$ /карбоновая кислота. Дополнительное подтверждение этому дает анализ корреляций Гаммета (Рисунок 23).

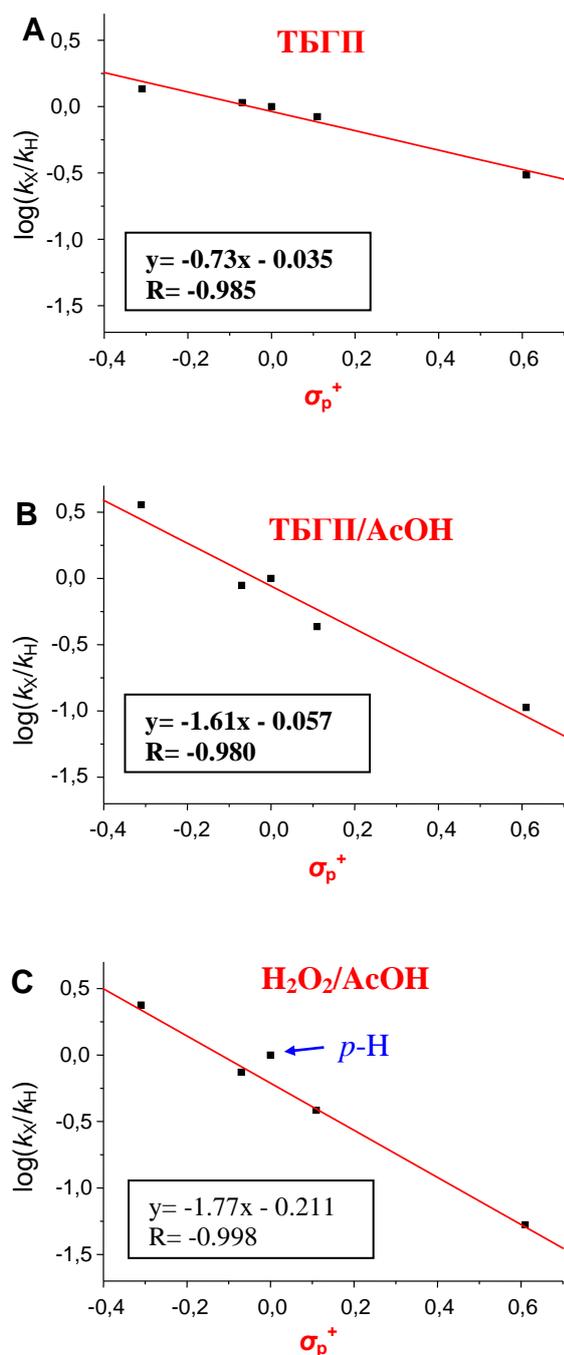


Рисунок 23 - Корреляции Гаммета-Брауна для систем **Mn**/ТБГП, **Mn**/ТБГП/АсОН и **Mn**/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/АсОН

Как видно из полученных зависимостей, угол наклона прямой для **Mn**/ТБГП/АсОН составляет  $-1.61$  (для констант  $\sigma_p^+$ ) и сильно отличается от значения  $-0.73$  для системы **Mn**/ТБГП, хотя при этом достаточно близок к значению для системы с пероксидом водорода **Mn**/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/АсОН, составившему  $-1.77$  (Рисунок 23).

Независимое подтверждение этому механизму в присутствии протонных добавок дают эксперименты с изотопными (<sup>18</sup>O) метками. Действительно, когда в экспериментах по

эпоксирированию стирола системами **Mn-51a**/ТБП и **Mn-51a**/КП (Таблица 27, № 2-4) использовался избыток изотопно-меченой воды  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ , наблюдались те же уровни включения изотопной метки  $^{18}\text{O}$  в эпоксид (32...36 %  $^{18}\text{O}$ ), что и в системах **Mn-51a**/ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2^{18}\text{O}$  (Таблица 27, № 1), что указывает на механизм «при участии молекулы воды» с активной частицей  $\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}$  (Схема 20, низ). Образование однократно  $^{18}\text{O}$ -меченого 1,2-диола также свидетельствует о прямом взаимодействии частиц типа  $[\text{LMn}^{\text{V}}=^{18}\text{O}(\text{OH})]$  and  $[\text{LMn}^{\text{V}}=\text{O}(^{18}\text{OH})]$  со стиролом, приводящем к переносу обоих атомов кислорода от марганца на двойную связь субстрата.

Теперь рассмотрим влияние *вос*-(*L*)-пролина на системы **Mn**/ArIO. Добавление *вос*-(*L*)-пролина к системам **Mn-51a**/PhIO и **Mn-51a**/MesIO привело к относительно небольшому увеличению соотношения *цис*/*транс* при эпоксирировании *цис*-стильбена (с 7.0 до 9.6 и с 9.7 до 11.5, соответственно, Таблица 26, 10-13). В принципе, это небольшое изменение находится в полном соответствии с зафиксированным выше слабым влиянием карбоновых кислот на свойства каталитических систем **Mn**/ArIO (Таблица 24, 25). Вероятно, добавление карбоновой кислоты лишь слегка сдвигает баланс между двумя путями окисления. Можно ожидать, что добавление *вос*-(*L*)-пролина влияет на соотношение вкладов маршрутов сложного механизма, сочетающего путь активации окислителя кислотой Льюиса (когда кислород напрямую переходит на субстрат от частицы  $[\text{LMn}(\text{OIPh})]$ ) и путь окисления высоковалентной металло-оксо частицей (комплексом), Схема 21 [149-151]. Мы можем спекулятивно утверждать, что путь активации кислотой Льюиса играет главную роль в отсутствии *вос*-(*L*)-пролина, тогда как добавление *вос*-(*L*)-пролина может способствовать частичной конверсии  $[\text{LMn}(\text{OIAr})]$  в  $[\text{LMn}^{\text{V}}=\text{O}]$  (Схема 21). В свою очередь, эффект *вос*-(*L*)-пролина на каталитическую систему **Mn**/MesIO меньше, чем на **Mn**/PhIO (Таблица 24, № 12-15 и Таблица 25, № 8-9), вероятно из-за больших стерических затруднений, создаваемых мезитильной группой, которая блокирует доступ *вос*-(*L*)-пролина к марганцу.

Эксперименты с изотопными метками  $^{18}\text{O}$  подтверждают это предположение. Действительно, высокая степень включения кислорода  $^{18}\text{O}$  82-89 % (Таблица 27, № 5-6) из изотопно-меченой воды является признаком преобладающего механизма активации кислотой Льюиса (при котором селективный перенос кислорода осуществляется частицами  $[\text{LMn}(^{18}\text{OIAr})]$ ), в сравнении с путем окисления высоковалентной оксо-металлической частицей. Ранее исследования Валентине и др. показали [151-153], что происходит быстрый (в шкале времени реакции эпоксирирования) обмен  $^{18}\text{O}$  между  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  и связанным с комплексом металла PhIO, что в конечном итоге приводит к переносу меченого кислорода на субстрат (нужно заметить, что сам твердый ArIO имеет полимерное строение и не обменивается кислородом с водой [152, 154]). Несколько более высокий процент включения  $^{18}\text{O}$  в эпоксид для окисления

MesIO (89 % против 82 % для PhIO) свидетельствует о более низком вкладе пути реакции с участием  $\text{LMn}=\text{O}(\text{OH})$  (для которого типично видеть 32-36 % включения  $^{18}\text{O}$  в эпоксид, Таблица 27, № 1-4) для более стерически затрудненного MesIO. Более того, это подтверждается отсутствием диола для реакции с MesIO. Однократно  $^{18}\text{O}$ -меченый 1,2-диол является типичным продуктом реакции окисления частицами  $[\text{LMn}^{\text{V}}=^{18}\text{O}(\text{OH})]$  или  $[\text{LMn}^{\text{V}}=\text{O}(^{18}\text{OH})]$ , и, таким образом, отсутствие диола говорит о том, что реакция вообще не идет по пути через  $\text{LMn}=\text{O}$  для систем  $\text{Mn}/\text{MesIO}/\text{H}_2^{18}\text{O}$ , либо вклад этого пути незначителен.

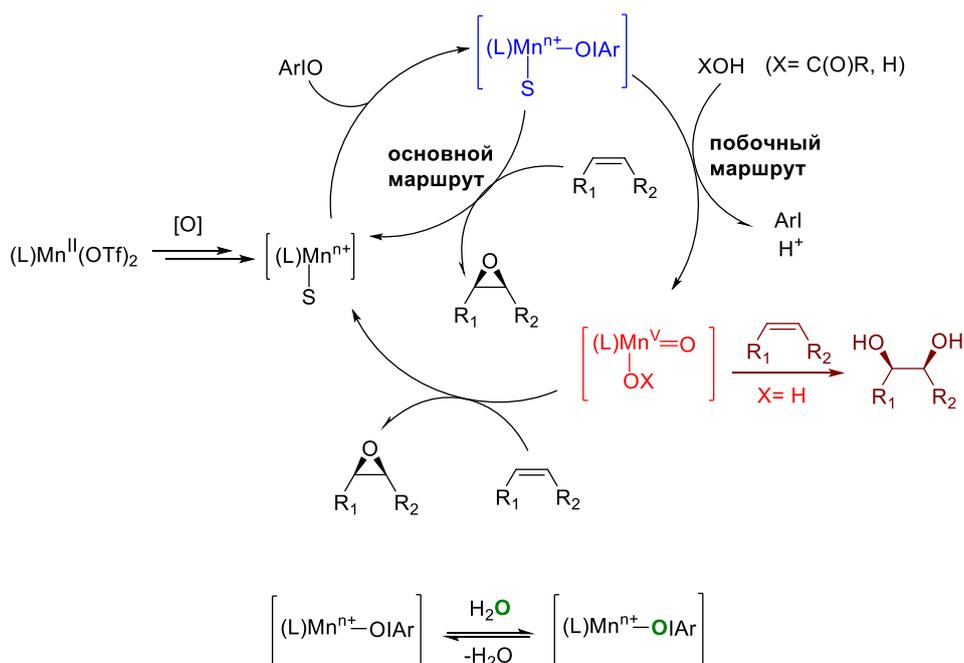
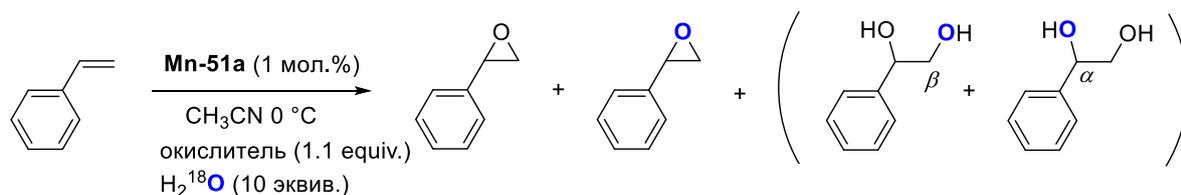


Схема 21 - Предполагаемый механизм эпексидирования олефинов иодозаренами.  $^{18}\text{O}$  помечен зеленым цветом

Таблица 27 - Эпоксидирование стирола различными окислителями в присутствии комплекса **Mn-51a** и  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ <sup>a</sup>



| №              | Окислитель             | Эпоксид (TON) | Ерохиде (% $^{18}\text{O}$ ) | Диол (TON) | Диол ( $^{16}\text{O}^{16}\text{O} / ^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ , %) | Диол ( $\alpha$ - $^{16}\text{O}$ - $\beta$ - $^{18}\text{O} / \alpha$ - $^{18}\text{O}$ - $\beta$ - $^{16}\text{O}$ ) |
|----------------|------------------------|---------------|------------------------------|------------|---|--|
| 1 <sup>b</sup> | $\text{H}_2\text{O}_2$ | 22            | 35                           | 11         | 13 / 87   | 1 / 1  |
| 2              | ТБГП                   | 35            | 32                           | 39         | 3 / 97  | 1 / 1  |
| 3 <sup>c</sup> | ТБГП                   | 11            | 33                           | 72         | 8 / 92  | 1 / 1  |
| 4              | КГП                    | 22            | 36                           | 18         | 3 / 97  | 1 / 1  |
| 5              | PhIO                   | 38            | 82                           | 16         | 15 / 85   | 1 / 1  |
| 6              | MesIO                  | 51            | 89                           | —          | —   | —  |
| 7              | mCPBA                  | 48            | 0                            | 13         | 19 / 81   | 1 / 2  |

<sup>a</sup> При  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 10 эквив.  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (97 %  $^{18}\text{O}$ );  $\text{H}_2\text{O}_2$  добавляли шприцевым насосом за 30 мин; остальные окислители добавляли одной порцией. Реакции проводили 2 часа. Конверсии и выходы даны в числах оборотов катализатора (TON). <sup>b</sup> 20 эквив.  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ . <sup>c</sup> *p*- $\text{CF}_3$ -стирол использовался как субстрат.

Эпоксидирование *цис*-стильбена различными пероксикарбоновыми кислотами продемонстрировало высокие соотношения *цис/транс*-эпоксидов, варьирующиеся от 10.1 до 17.9 в зависимости от кислоты (Таблица 26, № 12-15). Это выше, чем для окисления с AgIO и выше или сопоставимо с окислением системами  $\text{H}_2\text{O}_2$ /карбоновая кислота. Однако, нетрудно заметить, что окисление системой  $\text{H}_2\text{O}_2$ /карбоновая кислота в сравнении с соответствующей надкислотой демонстрирует отличающуюся *цис/транс* селективность (напр.  $\text{H}_2\text{O}_2$ /ЕНА: *цис/транс* = 12.0 против *перокси*ЕНА: *цис/транс* = 17.9, Таблица 26, № 2 и 15, и  $\text{H}_2\text{O}_2$ /АсОН: *цис/транс* = 12.7 против АсООН: *цис/транс* = 10.1, Таблица 26, № 1и 14), указывая на различные механизмы окисления. Такие высокие *цис/транс* значения и отсутствие альдегидов в качестве побочных продуктов свидетельствует о нерадикальной природе механизма окисления для катализируемых реакций с надкислотами. Однако, различия с путем реакции с участием высоковалентной металл-оксо частицы заключаются в том, что системы **Mn**/надкислота слабо реагируют на наличие в реакционной смеси добавок карбоновых кислот. С другой стороны, можно выделить следующие факторы: (1) значительное увеличение энантиоселективности эпоксидирования системами **Mn**/надкислота при возрастающем пространственном объеме

надкислоты (Таблица 24, № 16, 19, 21, 23) и (2) сильная зависимость *цис/транс* соотношения в эпоксирировании *цис*-стильбена от природы надкислоты (Таблица 26, № 14-16). Эти наблюдения приводят к выводу о том, что молекула надкислоты входит в состав активной окисляющей частицы, ответственной за перенос кислорода на субстрат.

Дополнительные экспериментальные данные о механизме эпоксирирования получены из экспериментов с изотопными  $^{18}\text{O}$  метками. Интересно, что эпоксирирование стирола *mCPBA* в присутствии  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  показало нулевое включение  $^{18}\text{O}$  в эпоксид стирола (Таблица 27, № 7), что также является свидетельством против механизма с участием частицы  $\text{LMn}=\text{O}$ .

Отдельного обсуждения заслуживают значительные количества однократно меченого 1,2-диола в случае с *mCPBA* (13 TON, Таблица 27, № 7) наряду с сильно различающейся региоселективностью включения  $^{18}\text{O}$  в диол. Эти данные, вероятно, являются признаком раскрытия эпоксидного цикла изначально образующегося эпоксида в кислой среде эксперимента 7 таблицы 27. Так, для окисления каталитической системой **Mn-51a**/*mCPBA*/ $\text{H}_2^{18}\text{O}$  отношение диолов  $\alpha\text{-}^{16}\text{O}\text{-}\beta\text{-}^{18}\text{O}$  /  $\alpha\text{-}^{18}\text{O}\text{-}\beta\text{-}^{16}\text{O}$  было 1:2, тогда как для других окислителей оно было статистическим (1:1), что указывает на иной механизм образования диола в случае с *mCPBA*. Тестовый эксперимент показал, что эпоксид стирола действительно раскрывается водой в условиях эпоксирирования *mCPBA* с добавкой воды в присутствии **Mn-51a**. Кроме того, эпоксирирование *цис*- $\beta$ -метилстирола и индена с помощью *mCPBA* в присутствии воды и **Mn-51a** показало образование преимущественно *транс*-1,2-диола. С другой стороны, эпоксирирование индена системой **Mn-51a**/ $\text{H}_2\text{O}_2$ / $\text{H}_2\text{O}$  давало (наряду с эпоксидом) *цис*-1,2-диол – свидетельство прямого *цис*-дигидроксилирования.

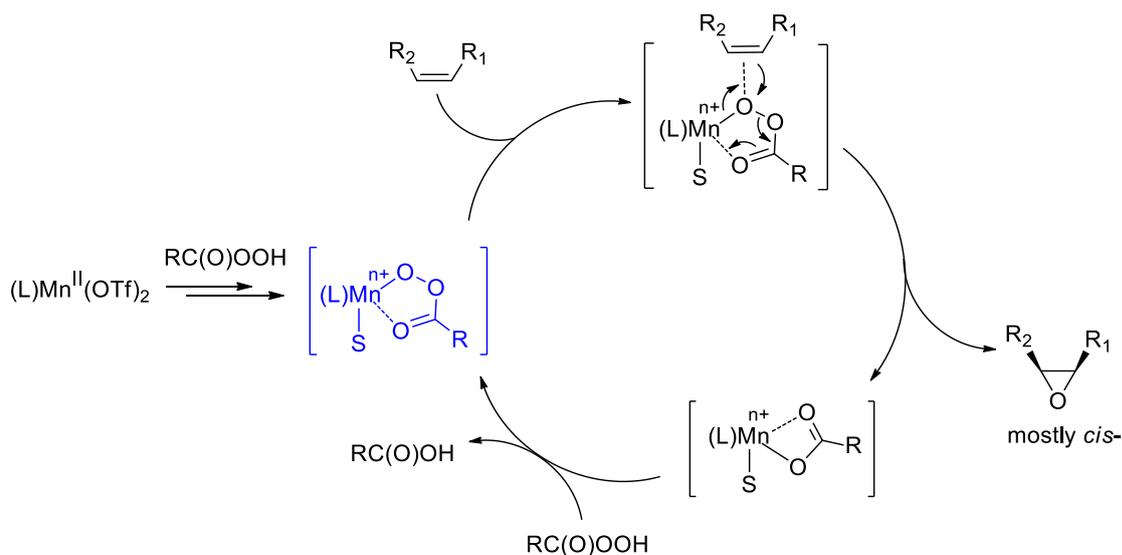


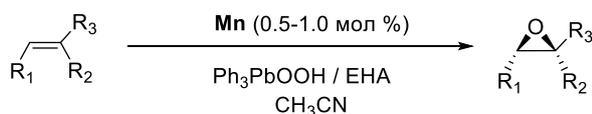
Схема 22 - Предполагаемый механизм эпоксирирования олефинов надкислотами в присутствии комплексов марганца. S – координированная молекула растворителя или добавки

Для объяснения наблюдающихся закономерностей предложен механизм окисления (Схема 22) с участием ацилпероксокомплекса марганца. Ацилпероксокомплексы переходных металлов ранее были указаны в литературе как активные окисляющие частицы в окислении различных субстратов, таких как трифенилфосфин [155], алканы [156] и олефины [152, 157-161]. В большинстве случаев детальный механизм переноса кислорода остается неясным, в частности, протекает ли реакция по концертному или ступенчатому механизму (через разрыв связи O–O в Mn-ацилпероксокомплексе с последующей реакцией с субстратом) [156, 162]. Наши экспериментальные данные, в частности, (1) количественные выходы эпоксидов (в большинстве случаев) для систем **Mn**/надкислота (Таблица 24 и 26), без следов продуктов радикального окисления и (2) высокие значения соотношения *цис*/*транс*-продуктов в эпоксидировании *цис*-стильбена надкислотами предварительно подтверждают версию о концертном механизме. В Схеме 22 *S* может быть молекулой хиральной добавки, что, вероятно, приводит к ненулевому *ЭИ* при катализе ахиральными комплексами марганца (Таблица 25, № 2, 3, 5-7).

## 2.6 Каталитические системы для энантиоселективного эпоксидирования олефинов твёрдыми окислителями пероксидной природы

Были изучены каталитические системы на основе хиральных комплексов марганца(II) с тетрадентатными *N*-донорными лигандами **Mn-51a**, **Mn-51d** и **Mn-51e** (Рисунок 16). Ранее мы видели, что пероксид водорода и алкилгидропероксиды являются эффективными окислителями в энантиоселективном эпоксидировании олефинов в присутствии хиральных *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца. Основным технический недостаток  $H_2O_2$  в каталитических реакциях – это его склонность к диспропорционированию в присутствии соединений переходных металлов, особенно при высоких концентрациях, что требует постепенного (в течение 30-60 мин) добавления окислителя для снижения перерасхода  $H_2O_2$ . При выполнении данной работы было обнаружено, что гидропероксид трифенилсвинца ( $Ph_3PbOOH$ ) аналогичным образом может быть использован в качестве терминального окислителя, но, в отличие от  $H_2O_2$ , может быть просто загружен в виде твердого вещества 2-3 порциями в течение 15 мин. Результаты эпоксидирования ряда олефинов  $Ph_3PbOOH$  в присутствии комплексов марганца **Mn-51a** и **Mn-51d** приведены в Таблица 28. В присутствии 2-этилгексановой кислоты в качестве сокаталитической добавки, хорошие выходы и отличная энантиоселективность были зафиксированы для эпоксидирования халкона в присутствии как **Mn-51a**, так и **Mn-51d** (Таблица 28, № 1-3). Поскольку комплексы **Mn-51a** и **Mn-51d** имеют противоположные оптические конфигурации ((*S,S*)- и (*R,R*)- соответственно), полученные эпоксиды халконов также имеют противоположный знак хиральности (Таблица 28, № 1-3).

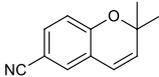
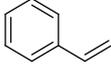
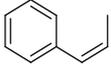
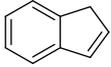
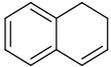
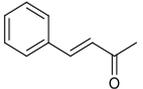
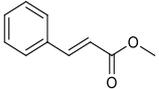
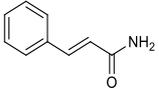
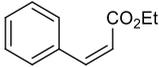
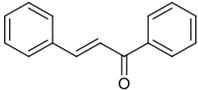
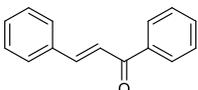
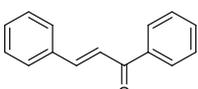
Таблица 28 - Асимметрическое эпоксидирование в присутствии комплексов **Mn-51a** и **Mn-51d**<sup>a</sup>



| № | Олефин | Ок-ль<br>(эквив.) <sup>b</sup> | ЕНА<br>(эквив.) <sup>b</sup> | Катализато<br>р (мол. %) | <i>t</i> ,<br>°С | Конверсия<br>(%) <sup>c</sup> / TON | Выход<br>(%) <sup>c</sup> | ЭИ (%) <sup>d</sup><br>(конфиг.) |
|---|--------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| 1 |        | 1.3                            | 8                            | <b>Mn-51a</b><br>(1.0)   | -30              | 78 / 78                             | 76                        | 93 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )     |
| 2 |        | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -30              | 84 / 168                            | 84                        | 98 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )     |
| 3 |        | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 85 / 170                            | 85                        | 98 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )     |

Таблица 28 - Асимметрическое эпоксидирование в присутствии комплексов **Mn-51a** и **Mn-51d**<sup>a</sup>

(продолжение)

| №               | Олефин  | Ок-ль<br>(эквив.) <sup>b</sup> | ЕНА<br>(эквив.) <sup>b</sup> | Катализато<br>р (мол. %) | <i>t</i> ,<br>°С | Конверсия<br>(%) <sup>c</sup> / TON | Выход<br>(%) <sup>c</sup> | ЭИ (%) <sup>d</sup><br>(конфиг.)  |
|-----------------|---|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 4               |    | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 52 / 104                            | 52                        | 98 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )      |
| 5               |    | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 70 / 140                            | 70                        | 67 ( <i>S</i> )                   |
| 6               |    | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 79 / 158                            | 79                        | 85 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )      |
| 7 <sup>e</sup>  |    | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 69 / 134                            | 67                        | 75 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )      |
| 8               |    | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 68 / 136                            | 68                        | 69 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )      |
| 9               |    | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 48 / 96                             | 48                        | 96.5<br>(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 10              |   | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 49 / 98                             | 49                        | 90 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )      |
| 11 <sup>f</sup> |  | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 52 / 104                            | 52                        | 99.5<br>(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ) |
| 12              |  | 1.2                            | 3                            | <b>Mn-51d</b><br>(0.5)   | -40              | 54 / 108                            | 54                        | 94 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )      |
| 13              |  | 1.3                            | –                            | <b>Mn-51a</b><br>(1.0)   | -30              | 0 / 0                               | 0                         | –                                 |
| 14              |  | 1.3 <sup>g</sup>               | 8                            | <b>Mn-51a</b><br>(1.0)   | -30              | 67 / 67                             | 65                        | 91 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )      |
| 15              |  | 1.3 <sup>g</sup>               | –                            | <b>Mn-51a</b><br>(1.0)   | -30              | 11 / 11                             | 9                         | 38 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )      |

<sup>a</sup> Растворитель ацетонитрил (0.8 мл), субстрат (100 мкмоль), катализатор (см. Таблицу) и ЕНА (см. Таблицу) были термостатированы при указанной температуре, Ph<sub>3</sub>PbOOH был добавлен порциями за 15 мин, и реакционная смесь перемешивалась при указанной температуре 2 ч. <sup>b</sup> Относительно субстрата. <sup>c</sup> Конверсия и выход эпоксида определялись с помощью <sup>1</sup>H ЯМР; число оборотов (TON) посчитано как (% конверсии / % загрузки

катализатора). <sup>d</sup> Определяли с помощью ВЭЖХ с хиральными колонками. <sup>e</sup> Растворитель: ацетонитрил (0.8 мл) + этилацетат (0.8 мл) + дихлорметан (0.8 мл). <sup>f</sup> Растворитель: ацетонитрил (0.8 мл) + дихлорметан (0.8 мл). <sup>g</sup> В качестве окислителя использовался трифенилметил гидропероксид.

Использование вместо **Mn-51a** комплекса **Mn-51d**, содержащего более сильные электронодонорные заместители, приводило к повышению выхода и энантиоселективности (Таблица 28, № 1 и 2). Несколько электронодефицитных олефиновых субстратов были исследованы в асимметрическом эпоксировании в присутствии **Mn-51d** при  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , демонстрируя энантиоселективность от хорошей до превосходной (67-99.5 % *ЭИ*, Таблица 28, № 3-12). Эти значения равны найденным ранее для эпоксирования тех же субстратов с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии тех же катализаторов. При эпоксировании *цис*- $\beta$ -метилстирола *цис*-эпоксид был единственным продуктом реакции, что исключает участие каких-либо ациклических промежуточных соединений и согласуется с полученными ранее результатами. По аналогии с ранее проведенными исследованиями механизмов эпоксирования олефинов различными окислителями в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца, в частности с алкилгидропероксидами, можно предложить следующий механизм реакции (Схема 23, верх). Роль добавки (здесь: 2-этилгексановая кислота) заключается в облегчении гетеролитического разрыва пероксидной связи O-O с образованием активных, предположительно оксомарганцевых(V), электрофильных частиц, которые далее эпоксируют олефин.

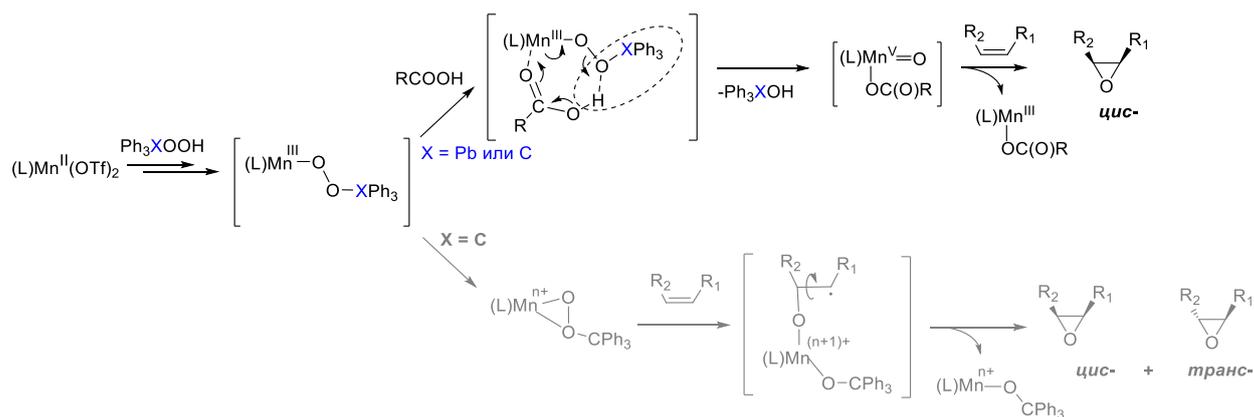


Схема 23 - Предполагаемый механизм асимметрического эпоксирования олефинов  $\text{Ph}_3\text{PbOOH}$  при катализе *бис*-амино-*бис*-пиридилметильными комплексами марганца (II) в присутствии (вверху) и в отсутствие (внизу) добавок карбоновых кислот

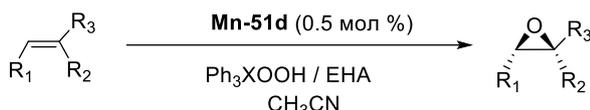
Ранее было показано, что алкилгидропероксиды (*трет*-бутилгидропероксид и кумилгидропероксид) могут катализировать реакции асимметрического эпоксирования в

присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn даже без добавления карбоновых кислот. В этом случае был сделан вывод, что комплексы LMn(OOR) являются переносчиками кислорода (*ср.* Таблица 28, № 15), причем реакция протекает через ациклические, по всей видимости, радикальные интермедиаты. Напротив, система **Mn-51a**/Ph<sub>3</sub>PbOOH не способна эпоксидировать халкон в отсутствие карбоновой кислоты (Таблица 28, № 13). Возможными причинами такой разницы в реакционной способности между Ph<sub>3</sub>PbOOH и AlkylOOH могут быть: (1) чрезмерная стерическая затрудненность группы PbPh<sub>3</sub>, препятствующая η<sup>2</sup>-координации группы Ph<sub>3</sub>PbOO к марганцевому центру (что должно предшествовать переносу α-кислорода на двойную связь субстрата), или (2) более низкая «естественная» реакционная способность предполагаемого интермедиата LMn(η<sup>2</sup>-OOPbPh<sub>3</sub>) по отношению к олефинам. Для выявления истинной причины мы провели эпоксидирование халкона в присутствии комплекса **Mn-51a**, используя в качестве терминального окислителя Ph<sub>3</sub>COOH, ближайший органический структурный аналог Ph<sub>3</sub>PbOOH (Таблица 28, № 14 и 15). В присутствии 2-этилгексановой кислоты оказалось, что и Ph<sub>3</sub>COOH, и Ph<sub>3</sub>PbOOH обеспечивали высокие выходы эпоксидов и близкий уровень энантиоселективности (*ср.* № 1 и 14). Однако, в отличие от Ph<sub>3</sub>PbOOH (без ЕНА выход эпоксида 0 %, № 13), трифенилметил гидропероксид дает эпоксид халкона даже без добавления 2-этилгексановой кислоты (выход эпоксида 9 %, № 15). Эти наблюдения согласуются со второй гипотезой: более низкая внутренняя реакционная способность предполагаемого интермедиата LMn(η<sup>2</sup>-OOPbPh<sub>3</sub>) по отношению к олефинам может быть объяснена более низкой склонностью Ph<sub>3</sub>PbOOH к гомолитическому разрыву связи O–O по сравнению с AlkylOOH.

Также в качестве окислителей были исследованы гидропероксиды трифенилкремния, трифенилгермания и трифенилсурьмы (Таблица 29). Гидропероксид трифенилгермания Ph<sub>3</sub>GeOOH продемонстрировал близкую к нулю конверсию при окислении 6-циано-2,2-диметилхромена (Таблица 29, № 3). Гидропероксид трифенилкремния Ph<sub>3</sub>SiOOH показал хороший результат (выход 78 %, ЭИ 99 %, Таблица 29, № 2). Средний выход эпоксида (57.5 %) был обнаружен при использовании *бис*-гидропероксида трифенилсурьмы Ph<sub>3</sub>Sb(OOH)<sub>2</sub>, ЭИ в данном случае достигал 98 % (Таблица 29, № 4). Для выяснения особенностей механизма эпоксидирования с добавкой и без добавки карбоновой кислоты был проведен ряд экспериментов с *цис*-стильбеном – субстратом, чувствительным к *цис*-/*транс*-изомеризации в процессе окисления. Было обнаружено, что в присутствии ЕНА все окислители давали высокую конверсию и соотношение *цис*-/*транс*-эпоксид около 5 (за исключением Ph<sub>3</sub>Sb(OOH)<sub>2</sub> – 3.9, Таблица 29, № 5, 7, 9, 11, 13). В отсутствие ЕНА наблюдалось резкое снижение конверсии для стерически затрудненных окислителей (максимум 6 % для Ph<sub>3</sub>SiOOH, Таблица 29, № 6, 8, 10, 12) и снижение отношения *цис*-/*транс*-эпоксидов. При этом наибольшая конверсия (62 %, ЭИ 99 %, Таблица 29, № 10) была достигнута при использовании Ph<sub>3</sub>SiOOH в присутствии ЕНА.

Таблица 29, № 14) была зафиксирована при использовании наименее объемного окислителя –  $\text{H}_2\text{O}_2$ , а *ЭИ* полученного *транс*-эпоксида составил 60 %. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в пользу ранее высказанной гипотезы, согласно которой активной окисляющей частицей в системах  $\text{LMn} / \text{ROOH}$  (без добавки карбоновой кислоты) является комплекс  $\text{LMn}(\text{OOR})$  (Схема 23).

Таблица 29 - Асимметрическое эпоксидование различными гидропероксидами в присутствии комплекса **Mn-51d**<sup>a</sup>



| №  | Олефин | Окислитель (эквив.) <sup>b</sup>                  | ЕНА (эквив.) <sup>b</sup>        | Конверсия (%) / выход (%) <sup>c</sup>       | <i>ЭИ</i> (%) <sup>d</sup> (конфиг.)  |
|----|--------|---|----------------------------------|--|---|
| 1  |        | $\text{Ph}_3\text{PbOOH}$                         | 3                                | 52 / 52                                      | 98 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )  |
| 2  |        | $\text{Ph}_3\text{SiOOH}$                         | 3                                | 78 / 78                                      | 99 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )  |
| 3  |        | $\text{Ph}_3\text{GeOOH}$                         | 3                                | 1.5 / 1.5                                    | н / о   |
| 4  |        | $\text{Ph}_3\text{Sb}(\text{OOH})_2$              | 3                                | 57.5 / 57.5                                  | 98 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )  |
| №  |        | Олефин  | Окислитель (эквив.) <sup>b</sup> | ЕНА (эквив.) <sup>b</sup>                    | Конверсия (%) / выход (%) / выход <i>цис</i> -эпоксида (%) / выход <i>транс</i> -эпоксида (%) |
| 5  |        | $\text{Ph}_3\text{PbOOH}$                         | 3                                | 55.3 / 46.2 / 9.1                            | 5.1   |
| 6  |        | $\text{Ph}_3\text{PbOOH}$                         | 0                                | 0 / - / -                                    |   |
| 7  |        | $\text{Ph}_3\text{SiOOH}$                         | 3                                | 92.6 / 76.6 / 16.0                           | 4.8   |
| 8  |        | $\text{Ph}_3\text{SiOOH}$                         | 0                                | 6.1 / 4.8 / 1.3                              | 3.7   |
| 9  |        | $\text{Ph}_3\text{Sb}(\text{OOH})_2$ <sup>e</sup> | 3                                | 100 / 79.7 / 20.3                            | 3.9   |
| 10 |        | $\text{Ph}_3\text{Sb}(\text{OOH})_2$ <sup>e</sup> | 0                                | 5.4 / 3.1 / 2.3                              | 1.3   |
| 11 |        | <i>t</i> -BuOOH                                   | 3                                | 87.9 / 73.7 / 14.1                           | 5.2   |
| 12 |        | <i>t</i> -BuOOH                                   | 0                                | 3.3 / 2.6 / 0.7(2)                           | 3.6   |
| 13 |        | $\text{H}_2\text{O}_2$                            | 3                                | 100 / 84.4 / 15.6 <sup>f</sup>               | 5.4   |
| 14 |        | $\text{H}_2\text{O}_2$                            | 0                                | 61.7 <sup>g</sup> / 24.1 / 34.1 <sup>h</sup> | 0.7   |

<sup>a</sup> Растворитель ацетонитрил (0.8 мл), субстрат (100 мкмоль), **Mn-51d** (0.5 мкмоль) и ЕНА (см. Таблицу) были термостатированы при -40 °С, окислитель (120 мкмоль) был добавлен порциями за 15 мин, и реакционная смесь перемешивалась при -40 °С 2 ч. <sup>b</sup> Относительно субстрата. <sup>c</sup> Конверсия и выход эпоксида определялись с помощью <sup>1</sup>Н ЯМР. <sup>d</sup> Определяли с помощью ВЭЖХ с хиральными колонками. <sup>e</sup> В метаноле. <sup>f</sup> *ЭИ* = 0 %. <sup>g</sup> PhCHO 3.5 %. <sup>h</sup> *ЭИ* = 60 % (2*S*,3*S*).

## 2.7 Заключение

Были синтезированы и рентгеноструктурно охарактеризованы более 20 новых катализаторов – комплексов марганца(II) с хиральными *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми лигандами. Полученные катализаторы продемонстрировали очень высокую производительность (до 8500 каталитических оборотов), энантиоселективность (до 99 % *ЭИ*) и селективность по основному продукту (до 100 %) в реакциях эпоксицирования прохиральных олефинов пероксидом водорода. Это наивысшие результаты для известных каталитических систем на основе комплексов марганца. Обнаружен эффект увеличения энантиомерного избытка при использовании в качестве сокаталитических добавок стерически затрудненных карбоновых кислот. Детально исследовано влияние пространственного строения и электронных свойств лигандов на каталитические свойства *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца. Показано, что каталитическая реакция может быть выполнена в препаративном варианте.

Изучено влияние пространственного строения добавок – карбоновых кислот – на энантиоселективность эпоксицирования в присутствии структурно аналогичных комплексов **Fe-43** и **Mn-43**. Установлена общая для данных комплексов закономерность возрастания энантиомерного избытка при увеличении пространственной затруднённости в  $\alpha$ -положении добавляемой карбоновой кислоты. На основании полученных результатов и литературных данных предложен общий для каталитических систем на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Fe и Mn механизм каталитического эпоксицирования, подразумевающий образование из гидропероксо-комплексов металла(III)  $[(L)M^{III}-OOH(S)]^{2+}$  ( $M = Fe$  или  $Mn$ ,  $S = H_2O$  или  $CH_3CN$ ) при содействии молекулы карбоновой кислоты активной частицы  $[(L)Mn^V=O(OC(O)R)]^{2+}$ , которая ответственна за энантиоселективный перенос кислорода на субстрат. Проведены эксперименты по эпоксицированию в присутствии изотопно-меченой воды  $H_2^{18}O$  в системе **Mn-51a** /  $H_2O_2$  и обнаружено включение  $^{18}O$ -меченого кислорода в состав продуктов окисления, что является косвенным подтверждением предложенного механизма. Исследован механизм стадии энантиоселективного переноса кислорода с активной частицы  $Mn^V=O$  на олефин: на основании результатов экспериментов по конкурентному окислению в присутствии комплекса **Mn-43** установлено, что активная окисляющая частица имеет электрофильный характер, а реакция протекает через образование ациклического катионного интермедиата. Проведено сравнение каталитических систем **Mn**/AcOOH и **Mn**/ $H_2O_2$ /AcOH и установлено, что механизмы эпоксицирования в данных системах различны.

Показано, что окисление каталитическими системами комплекс Mn/алкилгидропероксид, наиболее вероятно, происходит через стадию переноса кислорода от частиц  $[LMn-$

алкилпероксо] к алкену с образованием относительно долгоживущих ациклических, предположительно радикальных интермедиатов. В присутствии добавленной карбоновой кислоты (или добавленной воды) реакция «переключается» на маршрут с участием частицы  $[\text{LMn}^{\text{V}}=\text{O}]$ , типичный для окисления с использованием каталитических систем комплекс  $\text{Mn}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{карбоновая кислота}$ . Для окисления с использованием каталитических систем комплекс  $\text{Mn}/\text{иодозоарены}$  имеющиеся данные свидетельствуют в пользу преобладающего механизма активации окислителя кислотой Льюиса, в роли которой выступает электрофильный атом  $\text{Mn}$ . При этом перенос кислорода к олефину происходит непосредственно из аддукта  $[\text{LMn}(\text{OIAr})]$ . Эпоксидирование пероксикарбоновыми кислотами, вероятно, происходит за счет согласованного переноса кислорода от  $\text{Mn}$ -ацилпероксо-интермедиата к олефину; отсутствие внедрения  $^{18}\text{O}$  (из добавленной  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ) в эпоксид исключает значимый вклад оксомарганцевого(V) интермедиата в этом случае. Представлен ряд новых примеров «амплификации хирального окружения» при энантиоселективном эпоксидировании олефинов. Обнаружено, что использование хиральной добавки *вос*-защищенного (*L*)-пролина заставляет ахиральные катализаторы работать энантиоселективно (до 60 % *ЭИ*).

Показано, что вместо пероксида водорода в качестве окислителя могут использоваться различные соединения пероксидной природы, такие как пероксиды трифенилсвинца, трифенилсурьмы и трифенилкремния, с использованием добавок карбоновых кислот. Механизм окисления в данных системах аналогичен таковому в системах  $\text{Mn}/\text{алкилгидропероксид}/\text{карбоновая кислота}$ .

### ГЛАВА 3. Каталитические системы на основе хиральных комплексов Mn для регио- и стереоселективного окисления С-Н групп пероксидом водорода

#### 3.1 Высокоэффективное, региоселективное и стереоспецифичное окисление алифатических С-Н групп пероксидом водорода в присутствии бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца(II)

Было изучено окисление циклогексана пероксидом водорода в присутствии комплексов марганца **Mn-43**, **Mn-81** и **Mn-89** (Рисунок 16). Циклогексан является одним из наиболее широко используемых «тестовых субстратов» в реакциях каталитического С-Н окисления, поскольку он позволяет легко отличить окисление, вызванное свободными радикалами, от процессов, которые ведут оксо-комплексы переходных металлов в высоких степенях окисления: в первом случае ожидается соотношение циклогексанол / циклогексанон, близкое к 1.0, тогда как во втором случае оно должно быть существенно выше 1 [163]. Результаты окисления циклогексана представлены в Таблица 30.

Таблица 30 - Окисление циклогексана пероксидом водорода в модельных условиях в присутствии комплексов марганца <sup>a</sup>

Reaction scheme: Cyclohexane (with H)  $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}_2 \text{ (2.5 эквив.)}]{\text{Mn (0.1 мол. \%), CH}_3\text{CN / AcOH}}$  Cyclohexanol (A) + Cyclohexanone (K)

|                           | <b>Mn-81</b> | <b>Mn-43</b> | <b>Mn-89</b> |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Конверсия, <sup>b</sup> % | 84           | 68           | 72           |
| A/K <sup>c</sup>          | 5.0          | 4.9          | 5.1          |
| TON                       | 144          | 116          | 124          |

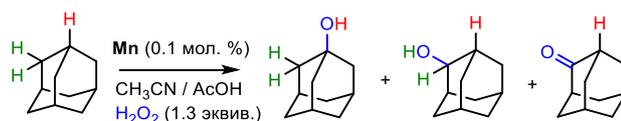
<sup>a</sup> Условия: растворитель: 0.4 mL CH<sub>3</sub>CN + 0.08 mL AcOH, [циклогексан]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[кат.] = 400:20:0.1 μмоль; 0 °С, окислитель добавляли шприцевым насосом за 1 ч, и реакционную смесь перемешивали дополнительно 1 ч. <sup>b</sup> Рассчитано относительно окислителя, посчитано как 100%× (спирт + 2\*кетон)/[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sub>0</sub>. <sup>c</sup> Отношение спирт/кетон.

Для всех катализаторов было найдено соотношение A/K ~ 5, явно указывающее на нерадикальный путь окисления. Такое соотношение спирт/кетон является самым высоким из когда-либо зарегистрированных для катализируемого негемовыми комплексами марганца окисления циклогексана с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. В использованных модельных условиях ([H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] << [субстрат]),

Таблица 30) комплексы марганца совершали 116-144 каталитических оборота, что выше, чем для большинства аналогичных катализаторов на основе железа [107, 128, 129]. В практических условиях ( $[\text{H}_2\text{O}_2] \geq [\text{субстрат}]$ ) каталитическая эффективность была еще более впечатляющей — до 870 TON (Таблица 31). При высоких соотношениях окислитель/субстрат основным продуктом реакции является циклогексанон, образующийся за счет дальнейшего окисления первоначально образовавшегося циклогексанола; для его образования на одну молекулу субстрата требуется две молекулы  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Окисление адамантана происходит преимущественно по более электрононасыщенным третичным С–Н группам (значения  $3^\circ/2^\circ$  40-49), несмотря на трехкратное статистическое преобладание вторичных С–Н групп, в результате чего в качестве основного продукта образуется 1-адамантанол (2-адамантанол и 2-адамантанон являются основным и второстепенным побочным продуктом, соответственно).

Таблица 31 - Окисление циклогексана и адамантана пероксидом водорода в присутствии комплексов марганца <sup>a</sup>

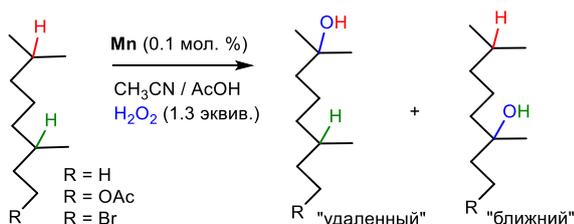


| Субстрат    | Кат.         | Конверсия, % <sup>b, c</sup> | $3^\circ/2^\circ$ <sup>d</sup> | Выход продуктов, %     |
|-------------|--------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------|
|             |              |                              |                                | <i>кетон:спирт:</i>    |
| циклогексан | <b>Mn-81</b> | 77.8 (778)                   | –                              | 71.7:6.1               |
| циклогексан | <b>Mn-43</b> | 87.0 (870)                   | –                              | 84.2:2.8               |
| циклогексан | <b>Mn-89</b> | 80.0 (800)                   | –                              | 75.0:5.0               |
|             |              |                              |                                | <i>1-ол:2-ол:2-он:</i> |
| адамантан   | <b>Mn-81</b> | 10.3 (103)                   | 48                             | 9.7:0.6:–              |
| адамантан   | <b>Mn-43</b> | 70.6 (706)                   | 40                             | 65.7:3.2:1.7           |
| адамантан   | <b>Mn-89</b> | 36.2 (362) <sup>e</sup>      | 49                             | 34.1:2.1:–             |

<sup>a</sup> Условия: [циклогексан]:[ $\text{H}_2\text{O}_2$ ]:[кат.] = 100:250:0.1  $\mu\text{моль}$ , 0 °С, растворитель: 0.4 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.08 mL  $\text{AcOH}$ , окислитель добавляли шприцевым насосом за 1 ч, и реакционную смесь перемешивали дополнительно 1 ч. [Адамантан]:[ $\text{H}_2\text{O}_2$ ]:[кат.] = 100:130:0.1  $\mu\text{моль}$ , 0 °С, растворитель: 0.8 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.6 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  + 0.16 mL  $\text{AcOH}$ , окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., и реакционную смесь перемешивали дополнительно 5.5 ч. <sup>b</sup> Конверсия рассчитана относительно субстрата. <sup>c</sup> TON в скобках. <sup>d</sup>  $3^\circ/2^\circ = 3 \times [1\text{-адамантанол}] / ([2\text{-адамантанол}] + [2\text{-адамантанон}])$ . <sup>e</sup> Окислитель добавляли за 2 ч.

Для изучения влияния электронных эффектов на региоселективность окисления, в частности влияния электроноакцепторных групп, было проведено окисление ряда замещенных производных 2,6-диметилоктана, содержащих различные заместители в одном и том же положении (Таблица 32). Окисление шло достаточно селективно по третичным С–Н положениям в молекуле. В то время как при окислении самого 2,6-диметилоктана образуется эквимольная смесь продуктов гидроксирования по ближней и удалённой третичной С–Н группе, в результате введения акцепторов электронов ближняя третичная С–Н группа существенно дезактивируется. В случае Br-заместителя наблюдаемое соотношение удаленного/ближнего продуктов варьируется от 34:1 до 97:1; насколько нам известно, эти значения являются самыми высокими для гомогенных катализаторов на основе негемовых комплексов переходных металлов [107].

Таблица 32 - Окисление производных 2,6-диметилоктана пероксидом водорода в присутствии комплексов марганца <sup>a</sup>



| R   | Кат.         | Конверсия, % <sup>b, c</sup> | Выход продуктов, % |           | «удаленные»/<br>«ближние» |
|-----|--------------|------------------------------|--------------------|-----------|---------------------------|
|     |              |                              | «удаленные»        | «ближние» |                           |
| H   | <b>Mn-81</b> | 63.5 (635)                   | 31.8               | 31.8      | 1:1                       |
| H   | <b>Mn-43</b> | 68.8 (688)                   | 34.4               | 34.4      | 1:1                       |
| H   | <b>Mn-89</b> | 57.8 (578)                   | 28.9               | 28.9      | 1:1                       |
| OAc | <b>Mn-81</b> | 49.1 (491)                   | 43.1               | 6.0       | 7:1                       |
| OAc | <b>Mn-43</b> | 53.4 (534)                   | 46.6               | 6.9       | 7:1                       |
| OAc | <b>Mn-89</b> | 44.0 (440)                   | 37.6               | 6.4       | 6:1                       |
| Br  | <b>Mn-81</b> | 67.7 (677)                   | 56.2               | 1.5       | 37:1                      |
| Br  | <b>Mn-43</b> | 74.1 (741)                   | 67.6               | 2.0       | 34:1                      |
| Br  | <b>Mn-89</b> | 44.5 (445)                   | 43.5               | 0.45      | 97:1                      |

<sup>a</sup> Условия: растворитель: 0.4 mL CH<sub>3</sub>CN + 0.08 mL AcOH, окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., и реакционную смесь перемешивали дополнительно 2.5 ч,

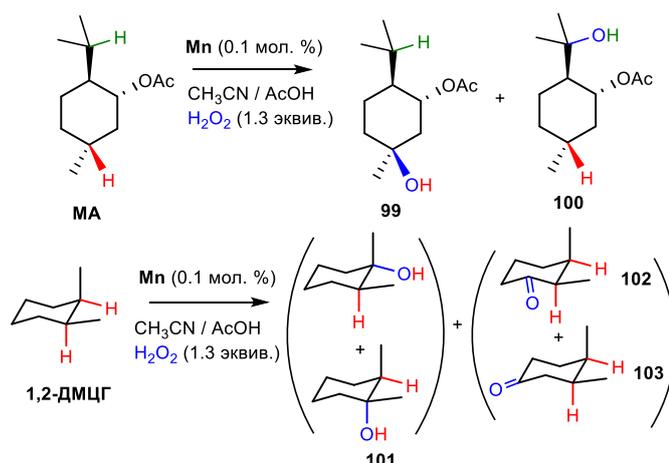
[алкан]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[кат.] = 100:130:0.1  $\mu$ моль, 0 °С. <sup>b</sup> Конверсия рассчитана относительно субстрата. <sup>c</sup> TON в скобках.

Окисление третичных С–Н групп в присутствии комплексов марганца демонстрировало высокую чувствительность к стерическому окружению центрального атома. Так, (–)-ментил ацетат на всех катализаторах давал преимущественно один и тот же продукт окисления **99** (Таблица 33), однако соотношение основного и побочного продуктов изменялось в зависимости от строения катализатора. Комплекс **Mn-43** демонстрировал беспрецедентную селективность в отношении основного продукта **99** по сравнению с побочным **100** (57:1 при 0 °С; при -10 °С основной продукт образуется как единственный обнаруживаемый продукт).

Чтобы проверить масштабируемость С–Н окисления, было проведено полупрепаративное окисление ацетокси- и бромид-замещенных производных 2,6-диметилгектана, а также (–)-ментил ацетата в присутствии катализатора **Mn-43** (с загрузкой субстратов 4 ммоль). После колоночной хроматографии выходы выделенных основных продуктов окисления составили 49, 52 и 66 %, соответственно, что сопоставимо или лишь на несколько процентов ниже, чем в модельных условиях (см. Таблица 32 и 33).

Наконец, была исследована стереоспецифичность окисления С–Н групп в присутствии катализаторов на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца, используя *цис*-1,2-диметилциклогексан в качестве тестового субстрата (Таблица 33). В результате окисления в основном получался третичный спирт **101** с выходами от умеренных до высоких и с отличным (> 99 %) сохранением *цис*-стереоконфигурации, при этом побочные продукты – кетоны **102** и **103** – получались в небольшом количестве.

Таблица 33 - Окисление (-)-ментил ацетата и *цис*-1,2-диметициклогексана пероксидом водорода в присутствии комплексов марганца <sup>a</sup>



| Субстрат | Кат.               | Конверсия, % <sup>b, c</sup> | Выход продуктов                    |        |
|----------|--------------------|------------------------------|------------------------------------|--------|
|          |                    |                              | 99:100, %                          | 99:100 |
| МА       | Mn-81              | 58.2 (582)                   | 51.5:3.3                           | 16:1   |
| МА       | Mn-43              | 69.5 (695)                   | 68.3:1.2                           | 57:1   |
| МА       | Mn-89              | 64.0 (640)                   | 56.0:4.3                           | 13:1   |
| МА       | Mn-43 <sup>d</sup> | 27.9 (279)                   | 27.9:—                             | —      |
|          |                    |                              | 101:102:103, %: RC, % <sup>e</sup> |        |
| 1,2-DMЦГ | Mn-81              | 89.4 (894)                   | 79.7:4.9:4.9                       | > 99   |
| 1,2-DMЦГ | Mn-43              | 97.0 (970)                   | 92.9:1.7:2.3                       | > 99   |
| 1,2-DMЦГ | Mn-89              | 84.6 (846)                   | 75.6:4.5:4.5                       | > 99   |

<sup>a</sup> Условия: растворитель: 0.4 mL CH<sub>3</sub>CN + 0.08 mL AcOH, окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., и реакцию перемешивали дополнительно 3.5 ч, [алкан]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[кат.] = 100:130:0.1 μмоль, 0 °C. <sup>b</sup> Конверсия рассчитана относительно субстрата.

<sup>c</sup> ТОН в скобках. <sup>d</sup> При -10 °C. <sup>e</sup> RC = 100% × [(1*R*,2*R*)-**101** + (1*S*,2*S*)-**101**] - [(1*R*,2*S*)-**101** + (1*S*,2*R*)-**101**] / [(1*R*,2*R*)-**101** + (1*S*,2*S*)-**101**] + [(1*R*,2*S*)-**101** + (1*S*,2*R*)-**101**].

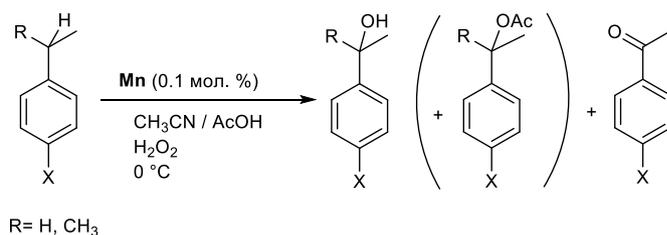
### 3.2 Механизм селективного окисления алифатических С-Н групп пероксидом водорода в присутствии бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца(II)

Было исследовано окисление ряда субстратов по бензильным положениям (этилбензол, кумол и его *para*-замещенные аналоги) пероксидом водорода в присутствии бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца(II) (Таблица 34). Было обнаружено, что комплекс **Mn-43** не проявляет столь высокой эффективности в бензильном окислении этилбензола, а также кумола и его производных (Таблица 34, № 1, 4). Напротив, марганцевые катализаторы **Mn-51a** и **Mn-51e** (Рисунок 16) со сниженной электрофильностью (за счет введения электронодонорных заместителей) оказались гораздо более эффективными, совершая до 760 оборотов (Таблица 34). Вообще, Таблица 34 довольно четко демонстрирует общую тенденцию: в бензильном окислении менее электрофильные катализаторы оказываются более продуктивными. В реакциях также отмечено образование наряду с бензиловыми спиртами небольших количеств соответствующих ацетатов из-за наличия в реакционной смеси добавки уксусной кислоты.

Более высокая производительность комплекса **Mn-51e** в бензильном окислении была использована в конкурентном окислении *para*-замещенных кумолов для оценки влияния электронных свойств на скорость С-Н окисления. Была получена линейная корреляция Гаммета в зависимости от  $\sigma_p^+$  (Рисунок 24a), что дает значение умеренно отрицательного наклона ( $\rho^+$ ) - 1.0. Отрицательный знак  $\rho^+$  отражает электроно-дефицитное переходное состояние. Его абсолютное значение несколько выше, чем зарегистрированное для отрыва водорода свободными радикалами (от -0.4 до -0.6), такими как кумилокисильный радикал [164], *t*BuO• [165, 166], *t*BuOO• [167], и бензотриазол-*N*-оксил [168], но близко к диапазону, типичному для гидроксирования электронодефицитными комплексами переходных металлов (от -1.1 до -2.0) [169-174], включая цитохром P450 (-1.6) [164]. Таким образом, исследование зависимости Гаммета указывает на механизм переноса атома водорода с образованием электронодефицитного, возможно, радикального промежуточного соединения [172].

Кроме того, логарифмы относительных констант скорости окисления ряда углеводов линейно коррелировали с энергиями гомолитической диссоциации С-Н связей (BDE) субстратов (Рисунок 24b). Эта линейная зависимость предполагает, что реакция для всех субстратов протекает по общему механизму [175-178]. Чувствительность относительных скоростей к BDE(С-Н), представленная наклоном ок. -0.32 на рисунке 24b, аналогична ранее опубликованным Танакой (-0.3) [179], Кеем (-0.35) [178], Голдбергом (-0.39) [172] и Майером (-0.4) [176] для отрыва атома Н высоковалентными оксокомплексами металлов.

Таблица 34 - Окисление этилбензола и кумолов пероксидом водорода в присутствии комплексов марганца <sup>a</sup>



| №  | Субстрат                         | Кат.                     | Конверсия (%) (TON)   | Выход спирта / кетона / ацетата |
|----|----------------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 1  | этилбензол                       | <b>Mn-43</b>             | 19 (190)              | 11 / 8 / -                      |
| 2  | этилбензол                       | <b>Mn-51a</b>            | 47 (470)              | 5 / 41 / -                      |
| 3  | этилбензол                       | <b>Mn-51e</b>            | 25 (250)              | 1 / 24 / -                      |
| 4  | кумол                            | <b>Mn-43<sup>b</sup></b> | 41 (41)               | 32 / - / 9                      |
| 5  | кумол                            | <b>Mn-51a</b>            | 62 (620)              | 49 / 1 / 12                     |
| 6  | кумол                            | <b>Mn-51e</b>            | 67 (670)              | 56 / 3 / 7.5                    |
| 7  | кумол                            | <b>Mn-51e</b>            | 76 (760) <sup>c</sup> | 62 / 2 / 12                     |
| 8  | <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -кумол | <b>Mn-51e</b>            | 44 (440)              | 41 / 3 / -                      |
| 9  | <i>p</i> -Br-кумол               | <b>Mn-51e</b>            | 64 (640)              | 47 / 10 / 7                     |
| 10 | <i>p</i> -Me-кумол               | <b>Mn-51e</b>            | 39 (390)              | 32 / - / 7                      |
| 11 | <i>p</i> -MeO-кумол              | <b>Mn-51e</b>            | 42 (420)              | 32 / <sup>d</sup>               |

<sup>a</sup> При 0 °С; [субстрат]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[AcOH]:[Mn]= 0.100 ммоль : 0.13 ммоль : 0.600 ммоль : 0.1 ммоль, окислитель добавляли шприцевым насосом за 1 ч и перемешивали смесь дополнительно 3 ч, затем анализировали ГХ. <sup>b</sup> загрузка кат.: 1 мол. %. <sup>c</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.200 ммоль. <sup>d</sup> неидентифицированный побочный продукт (по ГХ): 10 %.

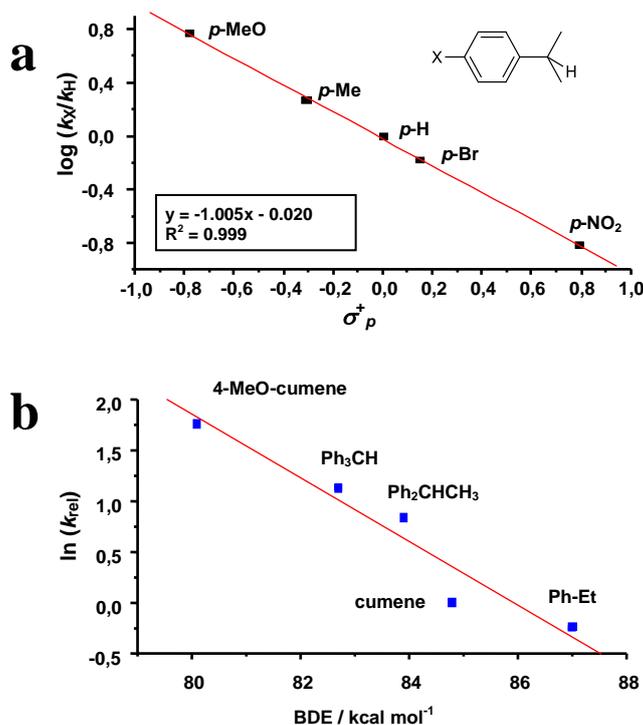
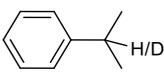


Рисунок 24 - График зависимости Гаммета для окисления *para*-замещенных кумолов H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на комплексе **Mn-51e** (а). Корреляция относительных скоростей окисления различных углеводородов H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на комплексе **Mn-51e** (b). Условия: 0 °C, [субстрат]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[AcOH]:[Mn]= 0.100 ммоль: 0.13 ммоль: 0.600 ммоль: 0.1 мкмоль, окислитель добавляли с помощью шприцевого насоса в течение 1 часа и смесь перемешивали в течение еще 3 часов.

Дополнительное свидетельство в пользу механизма с отрывом атома Н получено из анализа кинетических изотопных эффектов. При конкурентном окислении кумола/ $\alpha$ -D-кумола значения отношения  $k_H/k_D$  составляют 3.5–3.9 (Таблица 35); значения *КИЭ* для окисления циклогексана/*d*<sub>12</sub>-циклогексана попадают в диапазон 3.8-4.7, что ясно указывает на то, что атом водорода находится на координате реакции и участвует в стадии разрыва С–Н связи во время образования продукта окисления. Наблюдаемые значения  $k_H/k_D$  значительно выше, чем зарегистрированные для отрыва атома Н от различных С–Н доноров радикалом •ОН (1-2) [180-182], сравнимы с *КИЭ* для отрыва атома Н радикалом *t*BuO• (около 4) [183], но ниже, чем у бензотриазол-*N*-оксильного радикала (11-27) [168]. Фактически, эти умеренные значения наиболее соответствуют опубликованным значениям  $k_H/k_D$  для окисления различных С–Н доноров электронодефицитными металлокомплексами, такими как железо (*КИЭ* 3.2-4.3) [128, 129, 131, 184], рутений (*КИЭ* 4.2-6.5) [171, 185] и марганец (*КИЭ* 2.2-4.3) [186-188].

Таблица 35 - Реакции С-Н окисления пероксидом водорода в присутствии комплексов марганца<sup>a</sup>

| Кат.          | $k_H/k_D^a$   |  | RC (%) <sup>b</sup> <i>цис</i> -1,2-ДМЦГ |       |       | <sup>18</sup> O (%) из H <sub>2</sub> <sup>18</sup> O <sup>a,c</sup> |           |
|---------------|---|--|--|-------|-------|--|-----------|
|               |  | C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> /C <sub>6</sub> D <sub>12</sub> | 0 °C                                     | 20 °C | 30 °C | <i>цис</i> -1,2-ДМЦГ   | адамантан |
| <b>Mn-43</b>  | 3.5   | 4.1  | > 99                                     | > 99  | > 99  | –  | –         |
| <b>Mn-51a</b> | 3.8   | 4.7  | > 99                                     | 98.6  | 98.6  | 18 (2.3)   | 27 (9.1)  |
| <b>Mn-51e</b> | 3.9   | 3.8  | > 99                                     | 97.1  | 94.3  | 7 (1.5)  | 18 (21.8) |

<sup>a</sup> При 0 °C; <sup>b</sup> Для всех изомеров 1,2-диметилциклогексанола-1: RC = 100% × [((1R,2R) + (1S,2S)) - ((1R,2S) + (1S,2R))] / [((1R,2R) + (1S,2S)) + ((1R,2S) + (1S,2R))]. <sup>c</sup> Без AcOH; 20 эквив. H<sub>2</sub><sup>18</sup>O по отношению к алкану; выходы соответствующих спиртов даны в скобках в единицах TON.

Полученные данные, в принципе, могут указывать на механизм реакции, аналогичный классическому “ребаунд”-механизму (механизму с отрывом H и повторным связыванием). Такой механизм постулируется для каталитического механизма цитохрома P450, предполагающего отщепление алифатического атома водорода феррильным интермедиатом (Cpd I) с последующей рекомбинацией промежуточного C-центрированного радикала с OH-группой координированной к атому металла (Схема 24) [130, 189-192]. Независимые экспериментальные данные об образовании углеродцентрированных радикалов могут предоставить дополнительные аргументы в пользу реализации такого механизма в случае *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца. Косвенной информации такого рода было опубликовано относительно много для систем на основе негемовых комплексов железа, такой как (1) частичная потеря стереохимии при гидроксировании алкановых субстратов, содержащих 3° C–H связи, таких как *цис*- или *транс*-стереоизомеры 1,2-диметилциклогексана или декалина (вызванная реализацией маршрута реакции, связанного с выходом свободных радикалов из клетки растворителя и последующим захватом растворенного O<sub>2</sub>) [128, 129], или (2) документальное подтверждение существования альтернативных путей реакции, таких как десатурация или вторичные превращения, приписываемые внутримолекулярным перегруппировкам первоначально образовавшихся C-центрированных радикалов [193, 194]. Что касается вторичных путей, то в данных реакциях, катализируемых Mn комплексами, не найдено подтверждений их присутствия, т.к. реакции протекают с высокой селективностью по спирту (по связям 3° C–H) или смеси спиртов и кетонов (по связям 2° C–H).

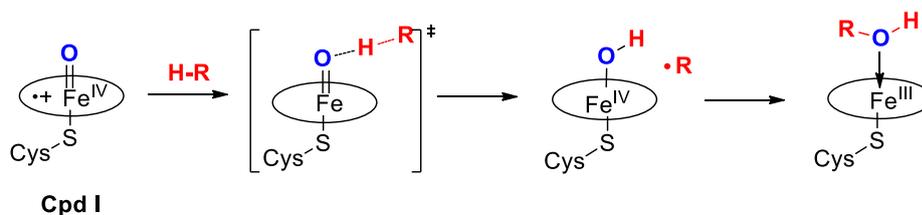


Схема 24 - Часть предполагаемого каталитического цикла для окисления углеводов цитохромом P450

Наиболее убедительное свидетельство в пользу образования С-центрированных радикальных интермедиатов может дать частичная эрозия стереохимии в процессе окисления *цис*- или *транс*-1,2-диметилциклогексана за счет эпимеризации третичных алкильных радикалов [128, 129]. Катализаторы на основе Mn типа **Mn-43** обладают высокой стереоспецифичностью в С–Н окислении, что приводит к сохранению стереоконфигурации (RC) >99 % при окислении *цис*-1,2-диметилциклогексана при 0 °С, что характерно для очень короткоживущих алкильных радикалов с временем жизни менее  $10^{-10}$  с [128]. Однако можно было бы ожидать, что ослабление электрофильности активного Mn центра может замедлить стадию повторного связывания, в то время как повышение температуры может ускорить инверсию третичных алкильных радикалов, что в конечном итоге приведет к снижению RC. В полном соответствии с этим предсказанием электрононасыщенные катализаторы **Mn-51a** и **Mn-51e** при +30 °С показали только 98.6 и 94.3 % RC соответственно (Таблица 35), что свидетельствует об участии короткоживущих алкильных радикалов и, следовательно, подтверждает реализацию механизма с отрывом H и повторным связыванием.

Разгадка природы реакционноспособных высоковалентных металл-оксо частиц в биомиметических системах представляет собой особую задачу. Для окисления, которому способствуют структурно сходные *бис*-амино-*бис*-пиридиновые комплексы железа, общепризнанным является так называемый механизм «при содействии молекулы воды» (Схема 25) [129, 130], в том числе подтверждающийся исследованиями методами масс-спектрометрии при низких температурах [199] и ЭПР-спектроскопии [200, 201]. К сожалению, эти подходы не могут быть напрямую перенесены на системы на основе комплексов Mn, поскольку соединения Mn(V), имеющие  $d^2$  электронную конфигурацию, не детектируются методом ЭПР. Однако некоторые полезные данные можно получить в результате исследований с изотопными метками.

Характерной особенностью механизма «при содействии молекулы воды» является включение в образующиеся спирты изотопа  $^{18}\text{O}$  из добавленной  $^{18}\text{O}$ -меченой воды, что становится возможным благодаря участию воды в гетеролизе связи O–O в  $\text{Fe}^{\text{III}}\text{OOH}$  интермедиате [195], и оксо-гидрокси таутомерии [128, 129, 131, 196, 197] в активной

$\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}(\text{OH})$  частице (Схема 25, верх). Ранее мы заметили очевидное сходство механизмов эпоксирирования *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца и их железных аналогов. Однако включение  $^{18}\text{O}$  в гидроксильированные углеводороды на комплексах Mn никогда ранее не публиковалось. Очевидной причиной этого была необходимость присутствия большого количества добавки – карбоновой кислоты, которая блокировала координацию  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  с активным центром Mn, подавляя тем самым изотопный обмен. Тем не менее, оказалось, что это ограничение можно преодолеть, используя катализаторы **Mn-51a** и **Mn-51e**, которые продемонстрировали способность гидроксильировать C–H связи даже без добавления карбоновой кислоты. В частности, обогащение  $^{18}\text{O}$  на 7-27 % было зафиксировано при окислении адамантана и *цис*-1,2-диметилциклогексана (Таблица 35), что и дало недостающие доказательства в пользу реализации механизма «при содействии молекулы воды» в окислении, катализируемом комплексами марганца. Следует отметить, что в отсутствие AcOH комплексы **Mn-51a** и **Mn-51e** проявляют меньшую реакционную способность, которой становится недостаточно для активации более прочных  $2^\circ$  C–H связей.

В присутствии уксусной кислоты механизм образования металл(V)-оксо частиц переключается на путь «при содействии молекулы карбоновой кислоты» (Схема 25, низ), который ранее обсуждался в разделе 2.4 для механизма эпоксирирования и который хорошо объясняет сокаталитический эффект добавок карбоновой кислоты.

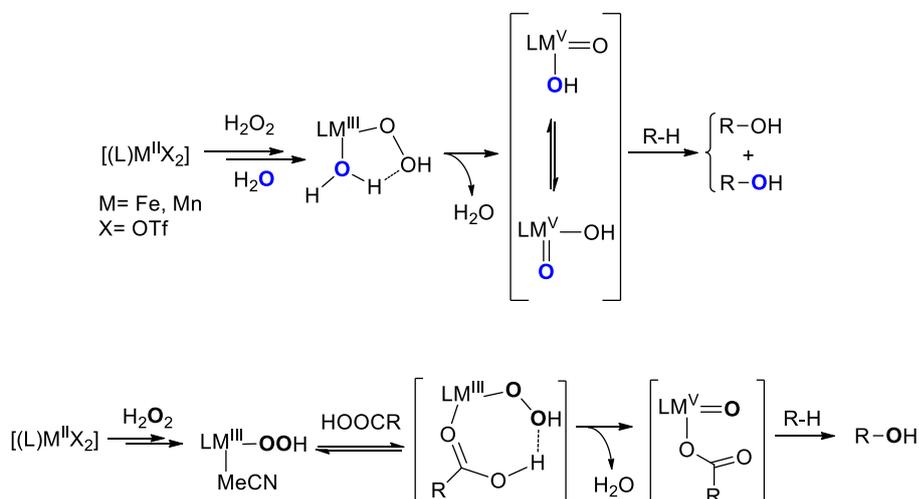
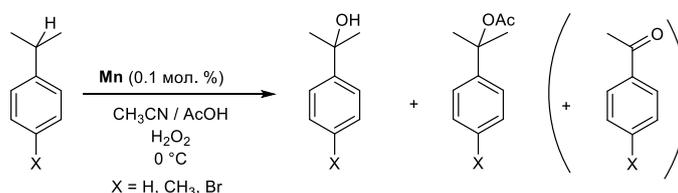


Схема 25 - Механизм «при содействии молекулы воды» (верх) и «при содействии молекулы карбоновой кислоты» (низ) для селективного C–H окисления с участием металл(V)-оксо частиц.  $^{18}\text{O}$ -меченные атомы кислорода показаны синим цветом

Необходимо также обсудить природу образования ацетатов наряду со спиртами в реакциях бензильного окисления (Таблица 34). Для установления этого была проведена серия

экспериментов по окислению кумола и двух *para*-замещенных кумолов в присутствии AcOH при катализе комплексами **Mn-43**, **Mn-51a**, **Mn-51c**, **Mn-51e** и **Mn-93b** (Рисунок 16), выявившая образование побочного продукта кумилацетата в количестве от 5 до 19 % (Таблица 36). Обычно катализаторы с электронодонорными заместителями в пиридиновом кольце обеспечивали более высокую селективность образования спирта (более высокое соотношение спирт/ацетат). Наличие *para*-заместителя в ароматическом кольце кумола, как электронодонорного, так и электроноакцепторного, приводило к более высоким соотношениям спирт/ацетат.

Таблица 36 - Окисление кумолов пероксидом водорода в присутствии комплексов марганца и AcOH <sup>a</sup>

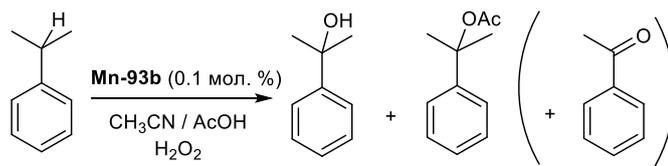


| №               | Субстрат            | Кат.          | Конверсия (%) | Выход спирта / ацетата / др. <sup>b</sup> (%) | спирт / ацетат |
|-----------------|---------------------|---------------|---------------|---|----------------|
| 1 <sup>c</sup>  | cumene              | <b>Mn-43</b>  | 35            | 21 / 14 / -                                   | 1.5 / 1        |
| 2               | cumene              | <b>Mn-51a</b> | 62            | 49 / 12 / 1                                   | 4.1 / 1        |
| 3               | cumene              | <b>Mn-51c</b> | 66            | 49 / 6 / 11                                   | 8.1 / 1        |
| 4               | cumene              | <b>Mn-51e</b> | 67            | 56 / 8 / 3                                    | 7.0 / 1        |
| 5               | cumene              | <b>Mn-93b</b> | 83            | 63 / 12 / 8                                   | 5.2 / 1        |
| 6 <sup>c</sup>  | <i>p</i> -Me-cumene | <b>Mn-43</b>  | 30            | 23 / 6 / 1                                    | 3.8 / 1        |
| 7               | <i>p</i> -Me-cumene | <b>Mn-51a</b> | 45            | 33 / 7 / 5                                    | 4.7 / 1        |
| 8               | <i>p</i> -Me-cumene | <b>Mn-51c</b> | 52            | 38 / 8 / 6                                    | 4.8 / 1        |
| 9               | <i>p</i> -Me-cumene | <b>Mn-51e</b> | 41            | 30 / 6 / 5                                    | 5.0 / 1        |
| 10              | <i>p</i> -Me-cumene | <b>Mn-93b</b> | 49            | 38 / 10 / 1                                   | 3.8 / 1        |
| 11 <sup>c</sup> | <i>p</i> -Br-cumene | <b>Mn-43</b>  | 72            | 50 / 19 / 3                                   | 2.6 / 1        |
| 12              | <i>p</i> -Br-cumene | <b>Mn-51a</b> | 79            | 57 / 12 / 10                                  | 4.8 / 1        |
| 13              | <i>p</i> -Br-cumene | <b>Mn-51c</b> | 76            | 52 / 5 / 19                                   | 10.4 / 1       |
| 14              | <i>p</i> -Br-cumene | <b>Mn-51e</b> | 67            | 47 / 7 / 13                                   | 6.7 / 1        |
| 15              | <i>p</i> -Br-cumene | <b>Mn-93b</b> | 82            | 60 / 7 / 15                                   | 8.6 / 1        |

<sup>a</sup> При 0 °С; [субстрат]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[AcOH]:[Mn] = 0.100 ммоль : 0.13 ммоль : 0.6 ммоль : 0.1 μмоль, окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., реакцию смесь перемешивали суммарно 3 ч и анализировали с помощью ГХ-МС. <sup>b</sup> Побочные продукты: (*para*-замещенные) ацетофеноны. <sup>c</sup> [субстрат]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[AcOH]:[Mn] = 0.100 ммоль : 0.13 ммоль : 1.4 ммоль : 0.1 μмоль.

При окислении кумола системой **Mn-93b**/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/AcOH температура существенно не влияла на выход ацетата и последний оставался в пределах 9–12 % при изменении температуры от -20 до +20 °С. (Таблица 37, № 1-5). В то же время при более низких температурах, как правило, достигались более высокие конверсии кумола, при этом соотношение спирт/ацетат несколько увеличивалось при более низкой температуре (Таблица 37).

Таблица 37 - Влияние температуры на окисление кумола пероксидом водорода в присутствии **Mn-93b** и AcOH <sup>a</sup>



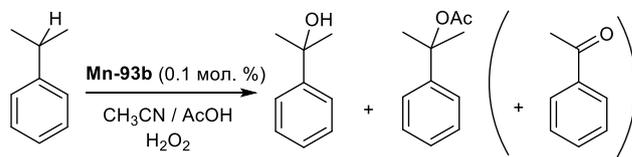
| № | <i>t</i> , °С | Конверсия (%) | Выход спирта / ацетата / др. <sup>b</sup> (%) | спирт / ацетат |
|---|---------------|---------------|---|----------------|
| 1 | -20           | 88            | 72 / 12 / 4                                   | 6.0 / 1        |
| 2 | -10           | 96            | 79 / 12 / 5                                   | 6.6 / 1        |
| 3 | 0             | 83            | 63 / 12 / 8                                   | 5.3 / 1        |
| 4 | +10           | 81            | 60 / 12 / 9                                   | 5.0 / 1        |
| 5 | +20           | 64            | 49 / 9 / 6                                    | 5.4 / 1        |

<sup>a</sup> [Кумол]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[AcOH]:[Mn] = 0.100 ммоль : 0.13 ммоль : 0.6 ммоль : 0.1 μмоль, окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., реакцию смесь перемешивали суммарно 3 ч и анализировали с помощью ГХ-МС. <sup>b</sup> Побочный продукт: ацетофенон.

Селективность реакции продемонстрировала отсутствие зависимости от концентрации AcOH в реакционной смеси, соотношение спирт/ацетат оставалось постоянным (5.2±0.1) при изменении концентрации добавляемой AcOH от 0.3 до 3.6 М (Таблица 38). В то же время, в соответствии с хорошо установленной со-каталитической природой добавок карбоновых кислот конверсия субстрата увеличивалась с увеличением [AcOH] при низких концентрациях AcOH,

достигая максимального значения при  $[\text{AcOH}] = 1.2 \text{ M}$  (№ 3, Таблица 38), а затем заметно не менялась.

Таблица 38 - Окисление кумола пероксидом водорода в присутствии **Mn-93b** и различных количеств AcOH <sup>a</sup>



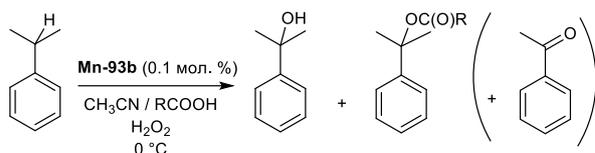
| № | Концентрация AcOH, M | Конверсия (%) | Выход спирта / ацетата / др. <sup>b</sup> (%) | спирт / ацетат |
|---|----------------------|---------------|---|----------------|
| 1 | 0.3                  | 41.0          | 32.0 / 6.0 / 3.0                              | 5.3 / 1        |
| 2 | 0.6                  | 70.5          | 52.5 / 10.0 / 8.0                             | 5.2 / 1        |
| 3 | 1.2                  | 83.0          | 63.0 / 12.0 / 8.0                             | 5.3 / 1        |
| 4 | 2.4                  | 84.5          | 63.0 / 12.0 / 9.5                             | 5.3 / 1        |
| 5 | 3.6                  | 85.0          | 63.5 / 12.5 / 9.0                             | 5.1 / 1        |

<sup>a</sup> При 0 °C; [Кумол]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[AcOH]:[Mn] = 0.200 ммоль : 0.26 ммоль : изм. : 0.2 ммоль, окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., реакцию смесь перемешивали суммарно 3 ч и анализировали с помощью количественного (inverse gated) <sup>13</sup>C ЯМР. <sup>b</sup> Побочный продукт: ацетофенон.

Исследовано влияние структуры карбоновой кислоты на окисление. С этой целью уксусную кислоту заменили рядом карбоновых кислот, имеющих либо вторичный α-атом углерода (н-масляная (ВА), н-капроновая (СА)), либо третичный α-атом углерода (изомасляная кислота (ІВА), 2-этилмасляная кислота (ЕВА), 2-пропилвалериановая кислота (РВА), циклогексанкарбоновая кислота (СНА), 2-этилгексановая кислота (ЕНА)). Видно (Таблица 39), что соотношение спирт/эфир увеличивается с увеличением (1) длины цепи линейной карбоновой кислоты (АА < ВА < СА, № 1-3) или (2) пространственного объема разветвленных карбоновых кислот (СНА < ІВА < ЕНА < РВА < ЕВА, № 4-8). Как правило, конверсия и общий выход продуктов были ниже для более объемных/разветвленных кислот.

Для 2-этилмасляной кислоты (ЕВА) была проверена корреляция между строением катализатора и селективностью образования спирта/эфира (Таблица 40). Результаты показали качественно аналогичную зависимость соотношения спирт/эфир, как и в случае добавки уксусной кислоты (Таблица 36, № 1-5). Наибольшая селективность по спиртам наблюдалась для катализатора **Mn-51c**, соотношение спирт/сложный эфир достигало 77 (против 8.1 для AcOH, ср. № 3 Таблица 36).

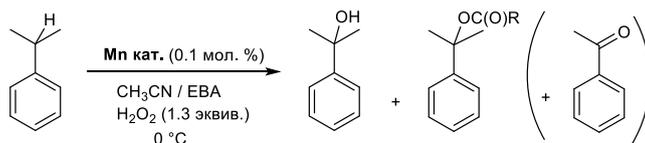
Таблица 39 - Окисление кумола пероксидом водорода в присутствии **Mn-93b** и различных карбоновых кислот <sup>a</sup>



| № | Добавка    | Конверсия (%) | Выход спирта / ацетата / др. <sup>b</sup> (%) | спирт / ацетат |
|---|------------|---------------|---|----------------|
| 1 | <b>AA</b>  | 83            | 63 / 12 / 8                                   | 5.3 / 1        |
| 2 | <b>BA</b>  | 74            | 60 / 7 / 7                                    | 8.6 / 1        |
| 3 | <b>CA</b>  | 57.5          | 47 / 4.5 / 6                                  | 10.4 / 1       |
| 4 | <b>CHA</b> | 34            | 30 / 2 / 2                                    | 15.0 / 1       |
| 5 | <b>IBA</b> | 62            | 52 / 3 / 7                                    | 17.3 / 1       |
| 6 | <b>EHA</b> | 30            | 26 / 1.5 / 2.5                                | 17.3 / 1       |
| 7 | <b>PVA</b> | 38.5          | 34.5 / 1.0 / 3.0                              | 34.5 / 1       |
| 8 | <b>EVA</b> | 39            | 35.5 / 0.8 / <3                               | 44.4 / 1       |

<sup>a</sup> При 0 °C; [субстрат]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[RCOOH]:[Mn] = 0.200 ммоль : 0.26 ммоль : 0.600 ммоль : 0.2 ммоль, окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., реакционную смесь перемешивали суммарно 3 ч и анализировали с помощью количественного (inverse gated) <sup>13</sup>C ЯМР. <sup>b</sup> Побочный продукт: ацетофенон.

Таблица 40 - Окисление кумола пероксидом водорода в присутствии различных комплексов Mn и ЕВА <sup>a</sup>



| № | Субстрат | Кат.          | Конверсия (%) | Выход спирта / ацетата / др. <sup>b</sup> (%) | спирт / ацетат |
|---|----------|---------------|---------------|---|----------------|
| 1 | кумол    | <b>Mn-43</b>  | 9.5           | 8.5 / 1 / -                                   | 8.5 / 1        |
| 2 | кумол    | <b>Mn-51a</b> | 40            | 37.5 / 1.5 / 1                                | 25.0 / 1       |
| 3 | кумол    | <b>Mn-51c</b> | 50            | 46.0 / 0.6 / 3.4                              | 76.7 / 1       |
| 4 | кумол    | <b>Mn-51e</b> | 39.5          | 37 / 0.9 / 1.6                                | 41.1 / 1       |
| 5 | кумол    | <b>Mn-93b</b> | 39            | 35.2 / 0.8 / 3.0                              | 44.0 / 1       |

<sup>a</sup> При 0 °C; [кумол]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[RCOOH]:[Mn] = 0.200 ммоль : 0.26 ммоль : 0.600 ммоль : 0.2 ммоль, окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., реакционную смесь перемешивали суммарно 3 ч и анализировали с помощью количественного (inverse gated) <sup>13</sup>C ЯМР. <sup>b</sup> Побочный продукт: ацетофенон.

Наблюдаемое образование кумиловых эфиров требует более подробного обсуждения механизма окисления кумола. Образование кумиловых эфиров путем этерификации первоначально образовавшегося кумилового спирта с избыточным содержанием уксусной кислоты можно исключить, поскольку модельная реакция между кумиловым спиртом и уксусной кислотой в аналогичных условиях не приводила к образованию ацетата. Кроме того, как мы видели (Таблица 38), соотношение спирт/ацетат не зависит от концентрации уксусной кислоты.

Далее, учитывая (1) наблюдаемое влияние строения катализатора, а также строения карбоновой кислоты на соотношение спирт/сложный эфир (Таблица 39), и (2) независимость соотношения спирт/ацетат от концентрации АсОН и конверсии субстрата (Таблица 38), логично заключить, что эфир образуется непосредственно в ходе Mn-катализируемого окисления параллельно образованию кумилового спирта. Таким образом, обсуждаемый ранее механизм с отрывом Н и повторным связыванием в случае *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца (Схема 24 и Схема 25, верх) реализуется не всегда: образующийся после отрыва Н кумильный радикал может также атаковать карбоксильный атом интермедиата  $[(L)Mn^{IV}-OH(OC(O)R)]$  с образованием  $(L)Mn^{III}-OH$  и кумилового эфира (Схема 26, низ). Этот механизм получил название «механизма с альтернативным связыванием».

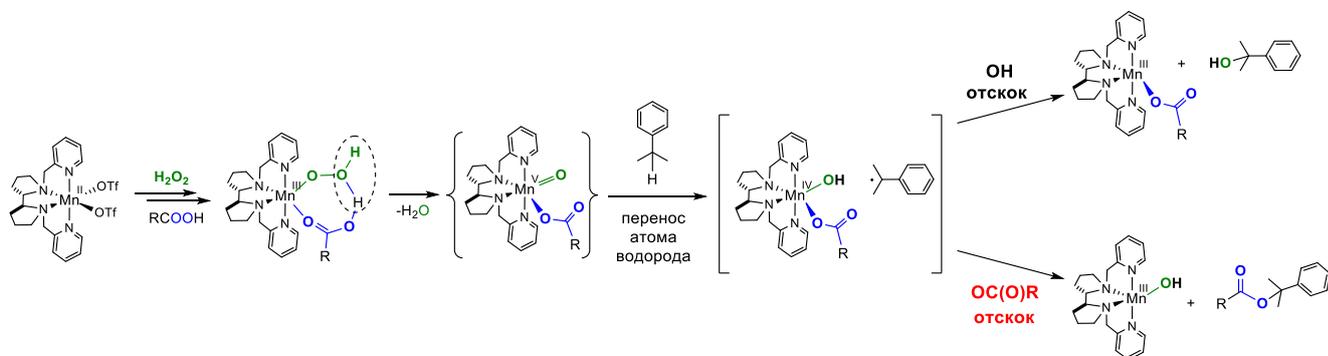
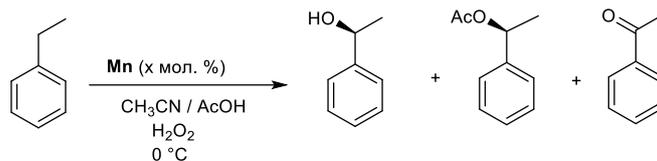


Схема 26 - Механизм «с альтернативным связыванием» и распределение изотопных меток для окисления кумола пероксидом водорода в присутствии различных комплексов Mn.  $^{16}O$  выделен синим,  $^{18}O$  зеленым

Дополнительные доказательства в пользу последнего сценария были получены в следующих экспериментах. Было исследовано окисление этилбензола в присутствии комплексов **Mn-43**, **Mn-51a** и **Mn-51c** и АсОН в качестве добавки, с особым акцентом на энантиоселективности 1-фенилэтанола и 1-фенилэтилацетата (Таблица 41). Во всех случаях было задокументировано образование энантиомерно обогащенных (*S*)-спирта и (*S*)-ацетата, что указывает на то, что как повторное связыванием с атомом кислорода, так и альтернативное

связывание с ацетатом происходят в клетке растворителя без стереоинверсии кумилового радикала, а не в свободном растворе. Если бы имела место диффузия из клетки промежуточного углерод-центрированного радикала, можно было бы ожидать статистического образования рацемического 1-фенилэтилацетата благодаря стереоинверсии фенилэтильного радикала.

Таблица 41 - Окисление этилбензола пероксидом водорода в присутствии различных комплексов марганца и AcOH<sup>a</sup>

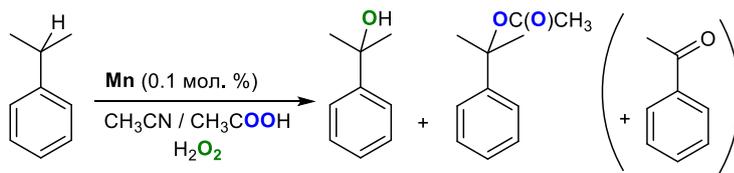


| № | Кат.          | Загрузка кат. | Конверсия (%) | Выход спирта / ацетата / кетона (%) | ЭИ спирта (%) <sup>b</sup> | ЭИ ацетата (%) <sup>b</sup> |
|---|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 1 | <b>Mn-43</b>  | 1 мол. % × 3  | 33            | 12 / 3 / 12                         | 14.5                       | 20.5                        |
| 2 | <b>Mn-51a</b> | 1 мол. % × 2  | 43            | 9 / 2 / 20.5                        | 25                         | 20                          |
| 3 | <b>Mn-51c</b> | 1 мол. %      | 40.5          | 9.5 / 1 / 30                        | 8.5                        | 12                          |

<sup>a</sup> При 0 °C; [субстрат]:[RCOOH] = 0.100 ммоль : 0.500 ммоль; окислитель (0.05 ммоль × 3 раза для **Mn-43**; 0.05 ммоль × 2 раза для **Mn-51a**; 0.05 ммоль для **Mn-51c**) добавляли шприцевым насосом за 30 мин., реакцию смесь перемешивали дополнительно 3 ч и анализировали с помощью ГХ-МС и хиральной ВЭЖХ. <sup>b</sup> (S)-абсолютная конфигурация.

Кроме того, предложенный механизм «с альтернативным связыванием» предполагает легкодоступный метод с изотопными метками для его экспериментальной проверки. Действительно, общепринятая схема этерификации, катализируемая кислотой, предполагает, что образующийся эфир должен содержать атом кислорода, происходящий от первоначально образовавшегося кумилового спирта и, следовательно, от окислителя. Напротив, отрыв атома водорода, вызванный Mn<sup>V</sup>O, с последующим связыванием C-центрированного радикала с AcO• должен привести к образованию сложного эфира с атомом кислорода, происходящим из карбоновой кислоты (Схема 26). При окислении кумола обогащенным <sup>18</sup>O пероксидом водорода (70 % по <sup>18</sup>O) в присутствии <sup>16</sup>O-уксусной кислоты полученный кумиловый спирт продемонстрировал высокую степень обогащения <sup>18</sup>O (61–63%), тогда как кумилацетат содержал исключительно изотоп <sup>16</sup>O (Таблица 42), подтверждая тем самым, что ни один из атомов кислорода в кумилацетате не пришел из H<sub>2</sub><sup>18</sup>O<sub>2</sub>. Этот результат напрямую подтверждает предполагаемый механизм «с альтернативным связыванием» при C–H окислении пероксидом водорода в присутствии биомиметических бис-амино-бис-пиридиновых комплексов Mn.

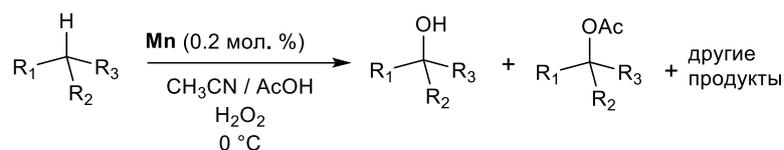
Таблица 42 - Окисление кумола с помощью  $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$  в присутствии различных комплексов марганца и  $^{16}\text{O}$ -уксусной кислоты <sup>a</sup>



| № | Кат.          | Конверсия (TON) | Спирт / ацетат / др. <sup>b</sup> (TON) | спирт $^{18}\text{O}$ , % | ацетат $^{18}\text{O}$ , % |
|---|---------------|-----------------|---|---------------------------|----------------------------|
| 1 | <b>Mn-51c</b> | 406             | 245 / 51 / 110                          | 61                        | 0                          |
| 2 | <b>Mn-51e</b> | 397             | 307 / 39 / 51                           | 61                        | 0                          |
| 3 | <b>Mn-93b</b> | 496             | 396 / 46 / 54                           | 63                        | 0                          |

<sup>a</sup> При 0 °C; [кумол]:[ $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ ]:[AcOH]:[Mn] = 0.100 ммоль : 0.11 ммоль : 0.600 ммоль : 0.1  $\mu\text{моль}$ , окислитель добавляли шприцевым насосом за 1 ч., реакционную смесь перемешивали дополнительно 3 ч и анализировали с помощью ГХ-МС.  $^{16}\text{O}$  обозначен синим,  $^{18}\text{O}$  зеленым. <sup>b</sup> Побочный продукт: ацетофенон.

Можно было бы ожидать, что наблюдаемая зависимость соотношения спирт/эфир от природы карбоновой кислоты (Таблица 39) может быть обусловлена пространственным объемом кислот. По-видимому, чтобы перенаправить реакцию с пути связывания с OH на путь связывания OAc, необходима некоторая пространственная реорганизация (переориентация) радикальной пары (т.е. кумильного радикала относительно интермедиата  $[(\text{L})\text{Mn}^{\text{IV}}\text{-OH}(\text{OC}(\text{O})\text{R})]$ ) в клетке растворителя. Присутствие карбоновых кислот с более длинным линейным радикалом R (ВА, СА) или с разветвленным радикалом R (ИВА, СНА, ЕВА, ЕНА, РВА) может затруднять движения в клетке, способствуя тем самым преимущественно повторному связыванию OH. Аналогичные рассуждения могут быть применимы к стерическим свойствам самого катализатора и субстрата. Например, можно было бы ожидать, что комплекс марганца **Mn-96** с триподальным лигандом на основе 4-метокси-3,5-диметилзамещенного *трис*(пиколиламина) (Рисунок 16) может обеспечить более высокую долю «альтернативного связывания» при окислении 3° С–Н групп по сравнению с его  $\text{C}_2$ -симметричным аналогом **Mn-51a**.

Таблица 43 - Окисление различных алканов пероксидом водорода в присутствии комплекса **Mn-96** и AcOH <sup>a</sup>

| № | Субстрат   | Кат.                      | Конверсия (%)     | Выход спирта / ацетата / др. (%) | спирт / ацетат |
|---|--|---------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------|
| 1 |   | <b>Mn-96</b>              | 55 <sup>b</sup>   | 9 / 6 / 30 <sup>c</sup>          | 1.5 / 1        |
| 2 |   | <b>Mn-96</b>              | 37 <sup>d</sup>   | 25 / 9 / 3 <sup>e</sup>          | 2.8 / 1        |
| 3 |   | <b>Mn-96</b>              | 23.5 <sup>d</sup> | 17.5 / 5.5 / <1                  | 3.2 / 1        |
| 4 |   | <b>Mn-96</b>              | 24.5 <sup>b</sup> | 22 / 0.5 / 2                     | 44             |
| 5 |   | <b>Mn-96</b>              | 22.5 <sup>b</sup> | 18.5 / - / 3.5                   | -              |
| 6 |  | <b>Mn-43</b> <sup>e</sup> | 59.5 <sup>b</sup> | 8.5 / 11.5 / 39.5 <sup>c</sup>   | 0.7 / 1        |

<sup>a</sup> При 0 °С; [субстрат]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[AcOH]:[Mn] = 0.200 ммоль : 0.26 ммоль : 1.2 ммоль : 0.2 μмоль, окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., реакционную смесь перемешивали 3 ч и анализировали с помощью ГХ-МС и/или <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C ЯМР. <sup>b</sup> По ГХ-МС. <sup>c</sup> Смесь побочных продуктов. <sup>d</sup> По ЯМР. <sup>e</sup> [субстрат]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[AcOH]:[Mn] = 0.200 ммоль : 0.26 ммоль : 2.8 ммоль : 0.2 μмоль.

Действительно, при окислении кумола комплекс **Mn-96** обеспечивает более высокую долю кумилацетата, чем комплекс **Mn-51a** (ср. № 2 Таблица 43 и № 2 Таблица 36). При окислении субстрата с аналогичными стерическими свойствами, *втор*-бутилбензола, наблюдалось немного более высокое соотношение спирт/ацетат (Таблица 43, № 3). При окислении более стерически требовательных субстратов 1,1-дифенилэтана и трифенилметана количество ацетата было незначительным. Напротив, уменьшение пространственного объёма субстрата с использованием метилциклопентана, как и ожидалось, привело к низкому соотношению спирт/ацетат 1.5:1 при окислении 3° С-Н группы (Таблица 43, № 1). Более того, использование катализатора **Mn-43**, у которого отсутствуют заместители в пиридиновых кольцах, позволило направить реакцию в направлении альтернативного связывания ацетата, давая соотношение спирт/ацетат 0.7:1 (Таблица 43, № 6).

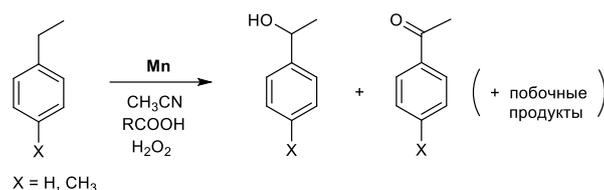
### 3.3 Энантиоселективное окисление бензильных С-Н групп пероксидом водорода в присутствии бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца(II)

#### 3.3.1 Асимметрическое гидроксилирование

Ранее мы видели (подглава 3.2), что окисление этилбензола в присутствии бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца происходит с образованием 1-фенилэтанола с ненулевым энантиомерным избытком. Чтобы подробнее изучить это явление, было исследовано окисление этилбензола в присутствии комплекса марганца **Mn-85a** и его энантиомера **Mn-85b** (Рисунок 16) с использованием различных карбоновых кислот в качестве со-каталитических добавок (Таблица 44). Так, при окислении в присутствии уксусной кислоты получена смесь ацетофенона и 1-фенилэтанола с энантиомерным избытком 34 % (Таблица 44, № 1). Использование *n*-масляной кислоты ухудшает выход, тогда как разветвленные карбоновые кислоты с заместителями при  $\alpha$ -углероде обычно обеспечивают более высокие выходы и более высокую энантиоселективность по сравнению с уксусной кислотой (Таблица 44, № 3-6), причем 2-этилгексановая кислота и циклогексанкарбоновая кислота продемонстрировали наибольшую энантиоселективность и конверсию субстрата (№ 5 и 6). Комплекс **Mn-85b** показал такую же каталитическую эффективность в реакции с ЕНА (Таблица 44, № 6 и 7). Заметим, что в случае ЕНА гипотетический вклад окислительного кинетического разделения (ОКР) первоначально образовавшегося 1-фенилэтанола можно исключить [198]; наблюдаемая энантиоселективность генерируется исключительно на самой стадии асимметричного С-Н окисления.

Окисление *para*-этилтолуола в присутствии различных карбоновых кислот (Таблица 44, № 8-12) имеет несколько иную тенденцию: в этом случае СНА показала худшие результаты, чем ДМВА и ЕНА; использование ЕНА обеспечивало наибольшую конверсию субстрата и одновременно наибольший ЭИ спирта (№ 10-12). При этом отношения спирт/кетон (1.6...2.6, Таблица 44, № 8-12) были выше, чем при окислении этилбензола в присутствии разветвленных кислот (0.5...0.7, Таблица 44, № 3-7), по-видимому, из-за несколько более высокой реакционной способности *para*-этилтолуола по сравнению с этилбензолом (см. ниже).

Таблица 44 - Окисление этилбензола и *para*-этилтолуола пероксидом водорода в присутствии комплексов **Mn-85a** и **Mn-85b**<sup>a</sup>

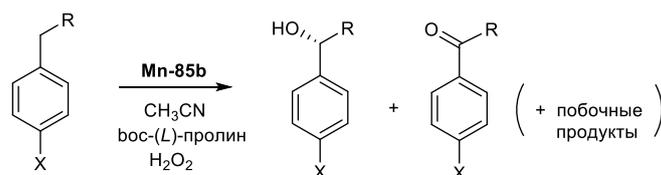


| №  | Кат.          | X               | Добавка (μмоль)             | Конверсия субстрата (μмоль) | Выход спирта / кетона / др. <sup>b</sup> (μмоль) | A / K <sup>c</sup> | ЭИ спирта (%) <sup>d</sup> | кон. фиг. |
|----|---------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|--|--------------------|----------------------------|-----------|
| 1  | <b>Mn-85a</b> | H               | AA (600)                    | 37                          | 15 / 19 / 3 <sup>e</sup>                         | 0.8                | 34                         | (S)       |
| 2  | <b>Mn-85a</b> | H               | BA (100)                    | 7                           | 4 / 2 / 1  | 2                  | 10                         | (S)       |
| 3  | <b>Mn-85a</b> | H               | EBA (100)                   | 34                          | 11 / 23 / < 1                                    | 0.5                | 35                         | (S)       |
| 4  | <b>Mn-85a</b> | H               | DMBA (100)                  | 35                          | 14 / 21 / –                                      | 0.7                | 30                         | (S)       |
| 5  | <b>Mn-85a</b> | H               | CHA (100)                   | 41                          | 13 / 27 / 1                                      | 0.5                | 41                         | (S)       |
| 6  | <b>Mn-85a</b> | H               | EHA (100)                   | 43                          | 15 / 27 / 1                                      | 0.5                | 35                         | (S)       |
| 7  | <b>Mn-85b</b> | H               | EHA (100)                   | 40                          | 15 / 24 / 1                                      | 0.6                | 34                         | (R)       |
| 8  | <b>Mn-85a</b> | CH <sub>3</sub> | AA (100)                    | 31                          | 20 / 8 / 3                                       | 2.6                | 41                         | (S)       |
| 9  | <b>Mn-85a</b> | CH <sub>3</sub> | EBA (100)                   | 31                          | 21 / 8 / 2                                       | 2.6                | 40                         | (S)       |
| 10 | <b>Mn-85a</b> | CH <sub>3</sub> | DMBA (100)                  | 31                          | 19 / 10 / 2                                      | 1.9                | 44                         | (S)       |
| 11 | <b>Mn-85a</b> | CH <sub>3</sub> | CHA (100)                   | 27                          | 17 / 8 / 2                                       | 2.1                | 42                         | (S)       |
| 12 | <b>Mn-85a</b> | CH <sub>3</sub> | EHA (100)                   | 44                          | 25 / 16 / 3 <sup>e</sup>                         | 1.6                | 50                         | (S)       |
| 13 | <b>Mn-85a</b> | CH <sub>3</sub> | вос- <i>L</i> -пролин (100) | 28                          | 16 / 9 / 3                                       | 1.8                | 50                         | (S)       |
| 14 | <b>Mn-85b</b> | CH <sub>3</sub> | вос- <i>L</i> -пролин (100) | 29                          | 13 / 13 / 3                                      | 1.0                | 86                         | (R)       |
| 15 | <b>Mn-85b</b> | CH <sub>3</sub> | вос- <i>L</i> -пролин (30)  | 22                          | 13 / 6 / 3                                       | 2.2                | 80                         | (R)       |
| 16 | <b>Mn-85a</b> | H               | вос- <i>L</i> -пролин (30)  | 31                          | 10 / 20 / 1                                      | 0.5                | 49                         | (S)       |
| 17 | <b>Mn-85b</b> | H               | вос- <i>L</i> -пролин (30)  | 22                          | 10 / 12 / –                                      | 0.8                | 76                         | (R)       |

<sup>a</sup> При 0 °С; [субстрат]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]: [Mn] = 200 μмоль : 70 μмоль : 0.1 μмоль, окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., реакционную смесь перемешивали дополнительно 3 ч, и выходы продуктов и ЭИ определяли с помощью ВЭЖХ на хиральных колонках. <sup>b</sup> Другие продукты: сложные эфиры; следы (1-гидропероксиэтил)бензола. <sup>c</sup> Отношение спирт/кетон. <sup>d</sup> Определяли с помощью ВЭЖХ на хиральных колонках. <sup>e</sup> Из работы [198].

Коммерчески доступная 2-этилгексановая кислота представляет собой рацемическую смесь (*R*) и (*S*) энантиомеров, что может привести к образованию двух диастереомерных каталитически активных центров, обладающих различной стереоселективностью и, таким образом, ухудшающих *ЭИ*. Можно было бы ожидать, что использование подходящей (оптически чистой) хиральной карбоновой кислоты в качестве добавки может положительно повлиять на стереохимический результат реакции С–Н окисления, как это было показано для асимметрического эпоксицирования олефинов или окислительного кинетического разделения 1-арилалканолов [198]. Эта возможность была проверена с использованием в качестве хиральной добавки оптически чистого *N*-Вос-(*L*)-пролина (Таблица 44, № 13, 14). Окисление *para*-этилтолуола системой **Mn-85a**/вос-(*L*)-пролин/ $\text{H}_2\text{O}_2$  продемонстрировало такую же энантиоселективность, что и **Mn-85a**/ЕНА/ $\text{H}_2\text{O}_2$  (Таблица 44, № 13 против 12). Напротив, энантиоселективность системы **Mn-85b**/вос-(*L*)-пролин/ $\text{H}_2\text{O}_2$  была значительно выше, чем у **Mn-85a**/вос-(*L*)-пролин/ $\text{H}_2\text{O}_2$  (см. № 14 и 13) при аналогичных уровнях конверсии субстрата, что указывает на найденное правильное хиральное соответствие между хиральными катализатором и добавкой. При уменьшении количества добавляемого вос-(*L*)-пролина со 100 до 30 мкмоль конверсия несколько снизилась, но соотношение спирт/кетон увеличилось в 2 раза (выход спирта тот же, выход кетона в 2 раза меньше) (Таблица 44, № 15 против 14). Энантиоселективность была на несколько процентов ниже, вероятно, из-за меньшего вклада окислительного кинетического разделения (см. ниже). Окисление этилбензола системой **Mn-85b**/вос-(*L*)-пролин/ $\text{H}_2\text{O}_2$  также оказалось гораздо более энантиоселективным, чем системой **Mn-85a**/ЕНА/ $\text{H}_2\text{O}_2$  (76 % *ЭИ* против 49 % *ЭИ*, Таблица 44, № 16 и 17).

Было изучено окисление ряда субстратов системой **Mn-85b**/вос-(*L*)-пролин/ $\text{H}_2\text{O}_2$  (Таблица 45). В некоторых случаях (*para*-Вт-этилбензол, *para*-этилтолуол, *изобутилбензол*) наблюдалась энантиоселективность, приближающаяся или превышающая 80 % *ЭИ*. Это значительно выше, чем для асимметрического С–Н окисления пероксидом водорода, катализируемого порфириновым комплексом марганца **61** (который показал в лучшем случае 57 % *ЭИ*, Рисунок 12). Катализаторы **Mn-85a** и **Mn-85b** также являются гораздо более эффективными (выполняют 200-300 оборотов в условиях реакции) и дают 50-160 молекул хирального спирта на одну молекулу катализатора. Эффективность использования окислителя была умеренной: 70 мкмоль  $\text{H}_2\text{O}_2$  давало 10-20 мкмоль продуктов (спирт + кетон, Таблица 45). Тем не менее, эта эффективность сравнима с эффективностью системы Костаса и Бьетти, для которой требуется 3.5 экв.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , и намного лучше, чем для системы на основе наночастиц Cu/Au, разработанной Хуа и соавт., для которой требуется ок. 15 эквивалентов  $\text{H}_2\text{O}_2$  [199].

Таблица 45 - Окисление арилалканов пероксидом водорода в присутствии комплекса **Mn-85b**<sup>a</sup>

| № | Субстрат | Конверсия субстрата ( $\mu\text{mol}$ ) | Выход спирта / кетона / др. ( $\mu\text{mol}$ ) | A / K <sup>b</sup> | TON <sup>c</sup> | ЭИ спирта (%) <sup>d</sup> | конфиг. <sup>d</sup> |
|---|----------|---|---|--------------------|------------------|----------------------------|----------------------|
| 1 |          | 22                                      | 10 / 12 / –                                     | 0.8                | 340              | 76                         | (R)                  |
| 2 |          | 15                                      | 5 / 10 / < 0.5                                  | 0.5                | 250              | 78                         | (R)                  |
| 3 |          | 22                                      | 13 / 6 / 3                                      | 2.2                | 250              | 80                         | (R)                  |
| 4 |          | 9.5                                     | 5.5 / 4 / < 0.5                                 | 1.4                | 135              | 79                         | н/о <sup>e</sup>     |
| 5 |          | 13.5                                    | 7 / 6 / 0.5 <sup>f</sup>                        | 1.3                | 190              | 70                         | н/о <sup>e</sup>     |
| 6 |          | 20                                      | 10 / 10 / –                                     | 1.0                | 300              | 44                         | (R)                  |
| 7 |          | 22                                      | 17 / 5 / –                                      | 3.4                | 270              | 19                         | (R)                  |

<sup>a</sup> При 0 °С; [субстрат]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]:[добавка]:[Mn] = 200  $\mu\text{моль}$  : 70  $\mu\text{моль}$  : 30  $\mu\text{моль}$  : 0.1  $\mu\text{моль}$ , окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., реакционную смесь перемешивали дополнительно 3 ч, и выходы продуктов и ЭИ определяли с помощью ВЭЖХ на хиральных колонках. <sup>b</sup> Отношение спирт/кетон. <sup>c</sup> Число оборотов катализатора, рассчитано как  $([A]+2[K])/[Mn]_0$ . <sup>d</sup> Определяли с помощью ВЭЖХ на хиральных колонках. <sup>e</sup> Не определено. <sup>f</sup> Выход продуктов определен по ГХ-МС.

По-видимому, в присутствии *бос*-(L)-пролина в наблюдаемую энантиоселективность может вносить вклад кинетическое разделение первоначально образовавшегося спирта. Влияние кинетического разделения на асимметрическое окисление этилбензола системой **Mn-85b**/*бос*-(L)-пролин/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> было проверено путем продления реакции до более высоких конверсий (Рисунок 25). Видно, что энантиомерный избыток медленно увеличивается с 71 % ЭИ при 200 TON катализатора до 83 % ЭИ при 750 TON. Этот прирост не очень существенный; основным источником асимметрической индукции остается само энантиоселективное окисление. Также обнаружено, что выход 1-фенилэтанола приближается к максимальному значению около 10  $\mu\text{моль}$  и далее медленно уменьшается в ходе реакции, при этом количество кетона монотонно растет, и, начиная с некоторого момента, последний становится основным продуктом реакции.

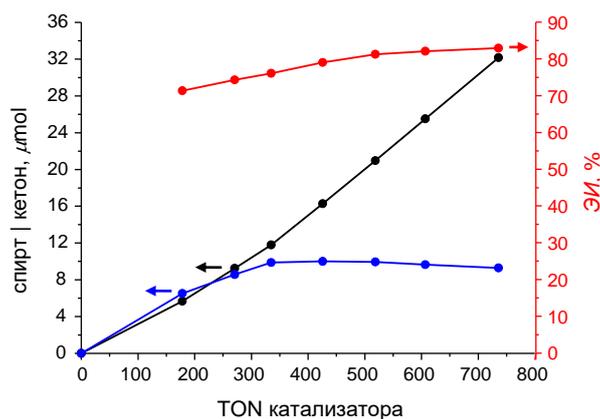


Рисунок 25 - График зависимости количества спирта (синий), кетона (черный), и ЭИ спирта (красный) в ходе окисления этилбензола системой **Mn-85b**/вос-(*L*)-пролин/ $H_2O_2$  ([субстрат]:[Mn]:[вос-(*L*)-пролин] = 200 μмоль : 0.1 μмоль : 30 μмоль) при 0 °С от числа оборотов катализатора (TON), рассчитанных как  $([\text{спирт}] + 2[\text{кетон}]) / [\text{Mn-85b}]_0$

Для получения предварительных данных о механизме окисления был измерен первичный КИЭ окисления этилбензол/ $d_{10}$ -этилбензол в присутствии катализаторов **Mn-85**. Три эксперимента, проведенные в присутствии различных карбоновых кислот, дали очень близкие значения  $k_H/k_D$  3.5...3.6 (аналогично ранее зарегистрированным для окисления производных кумола/ $\alpha$ - $d$ -кумола в присутствии структурно близких Mn катализаторов), тем самым подтверждая, что смещения бензильного атома водорода вносят существенный вклад в координату реакции на скорость-лимитирующей стадии.

Было проведено конкурентное окисление *para*-замещенных этилбензолов (Рисунок 26) которое выявило хорошую линейную корреляцию Гаммета-Брауна со значением  $\rho^+$  ок.  $-1.4$ , что соответствует типичному диапазону для гидроксирования электронодефицитными комплексами переходных металлов ( $-1.0 \dots -2.0$ ) [169-174] и близко к значению  $\rho^+ = -1.0$ , зарегистрированному для окисления *para*-замещенных кумолов в присутствии структурно близкого марганцевого катализатора (см. раздел 3.2). Ранее мы предположили, что бензильное окисление (кумолов) протекало через скорость-лимитирующий отрыв атома водорода с последующим повторным связыванием атома кислорода. В то же время, учитывая (1) очевидно высокую электрофильность предполагаемых активных оксомарганцевых(V) частиц и (2) стабильность бензильных катионов, корреляция  $\text{Log}(k_X/k_H)$  с параметром полярного заместителя  $\sigma_p^+$  может, теоретически, также отражать механизм отрыва гидрид-аниона (Схема 27). Модель гидридного преноса ранее неоднократно привлекалась для объяснения механизма

C–H окисления, катализируемого оксо-частицами переходных металлов [200-204]. Однако на данный момент не имеется достаточных данных, чтобы разумно разграничить эти два сценария.

Таблица 46 - *КИЭ* для окисления этилбензола/*d*<sub>10</sub>-этилбензола каталитической системой **Mn-85**/RCOOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>a</sup>

| № | RCOOH | Кат           | Конверсия,<br>μmol | <i>k</i> <sub>H</sub> / <i>k</i> <sub>D</sub> |
|---|-------|---------------|--------------------|---|
| 1 | AcOH  | <b>Mn-85a</b> | 146                | 3.6   |
| 2 | PVA   | <b>Mn-85a</b> | 137                | 3.6   |
| 3 | ENA   | <b>Mn-85b</b> | 127                | 3.5   |

<sup>a</sup> Условия: 0 °C, [этилбензол]:[*d*<sub>10</sub>-этилбензол]:[Mn]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] = 150 μмоль : 300 μмоль : 0.2 μмоль : 450 μмоль), окислитель добавляли шприцевым насосом за 2 ч., реакцию смесь перемешивали дополнительно 3 ч, добавляли 10 мг PPh<sub>3</sub>, выходы продуктов определяли с помощью ВЭЖХ на хиральных колонках и ЯМР.

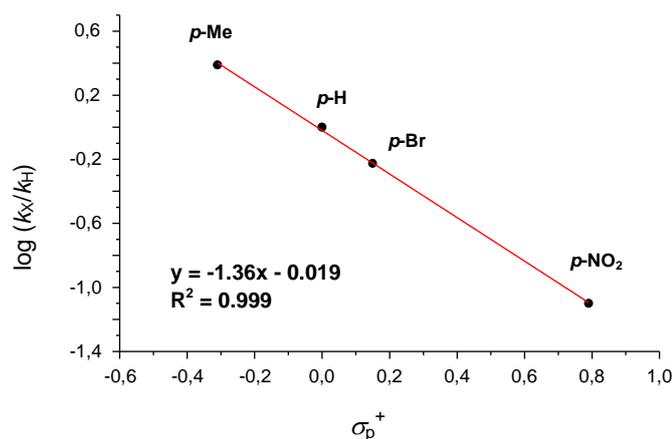


Рисунок 26 - График зависимости Гаммета-Брауна для окисления пара-замещенных этилбензолов H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на комплексе **Mn-85a**

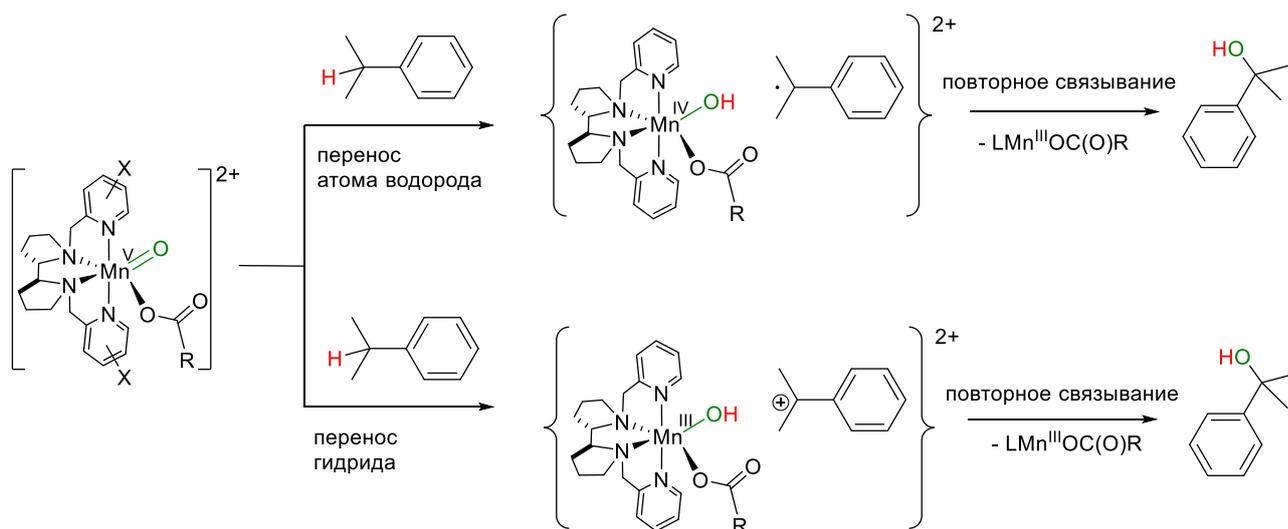
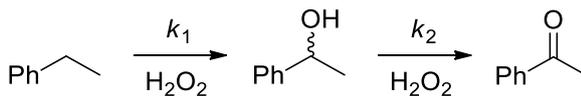
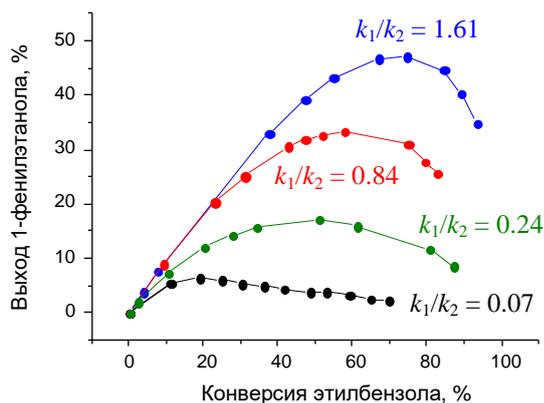


Схема 27 - Две альтернативы для предполагаемого бензильного С–Н окисления пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца

Также представляет большой интерес изучение реакций асимметрического С–Н окисления во фторированных спиртах, поскольку известно, что замена ацетонитрила в качестве растворителя на 2,2,2-трифторэтанол или гексафторизопропанол существенно повышает селективность алифатического С–Н гидроксирования за счет подавления переокисления образующегося алканола до кетона [75]. Этот эффект был приписан дезактивации богатых электронами функциональных групп (таких как  $\text{CH}(\text{OH})$ ) посредством водородного связывания с растворителями – донорами водородных связей, что направляет окисление в сторону более прочных неактивированных связей С–Н.

Прежде всего было проверено влияние степени фторирования растворителя на селективность гидроксирования в процессе окисления этилбензола пероксидом водорода, катализируемого **Mn-85b**. С этой целью контролировали окисление этилбензола в этанолах  $\text{CF}_n\text{H}_{3-n}\text{CH}_2\text{OH}$  с различной степенью фторирования ( $n = 1\dots 3$ ), что позволило получить следующие зависимости выхода 1-фенилэтанола от конверсии этилбензола (Рисунок 27). По экспериментальным кривым оценены соотношения наблюдаемых констант первой и второй стадий окисления ( $k_1/k_2$ ) (Рисунок 27). Трифторэтанол (TFE) был признан лучшим растворителем с точки зрения выхода спирта: максимальный выход 1-фенилэтанола приближается к 45 % при 75 % конверсии этилбензола (Рисунок 27). В то же время энантиоселективность гидроксирования, достигаемая при максимальной конверсии, была несколько выше при окислении в дифторэтаноле (DFE); в итоге, оба этих растворителя были выбраны для дальнейших каталитических экспериментов.



| Растворитель       | Максимальный выход, % (при конверсии, %) | % ЭИ при максимальном выходе | $k_1/k_2$ |
|--------------------|--|------------------------------|-----------|
| CH <sub>3</sub> CN | 6.5 (19)                                 | 39                           | 0.07      |
|                    | 17 (51)                                  | 38                           | 0.24      |
|                    | 33 (58)                                  | 61                           | 0.84      |
|                    | 45 (75)                                  | 59                           | 1.61      |

Рисунок 27 - График зависимости выхода 1-фенилэтанола от конверсии для окисления этилбензола (0.1 ммоль) в присутствии **Mn-85b** (0.2 мол. %) и ЕНА (0.1 ммоль) при -30 °С в ацетонитриле (черный), 2-фторэтаноле (оливковый), 2,2-дифторэтаноле (красный) и 2,2,2-трифторэтаноле (синий)

Примечательно, что в то время как в CH<sub>3</sub>CN энантиоселективность окисления демонстрировала первоначальное увеличение, а затем оставалась в диапазоне 52-54 % ЭИ при конверсии 50-70%, в ди- и трифторированных этанолах ЭИ начал снижаться, когда выход 1-фенилэтанола прошел через максимум. В монофторэтаноле (МФЕ) ЭИ 1-фенилэтанола монотонно снижался с самого начала реакции (от 50 % ЭИ при конверсии 10 % до 19 % ЭИ при конверсии 80 %).

Кроме того, был протестирован ряд карбоновых кислот в качестве со-каталитических добавок, при использовании TFE и DFE в качестве растворителей. Была проведена серия экспериментов при -30 °С с использованием различных карбоновых кислот, в которых 1 экв. (по отношению к субстрату) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в TFE или DFE (0.1 мл) добавляли шприцевым насосом к

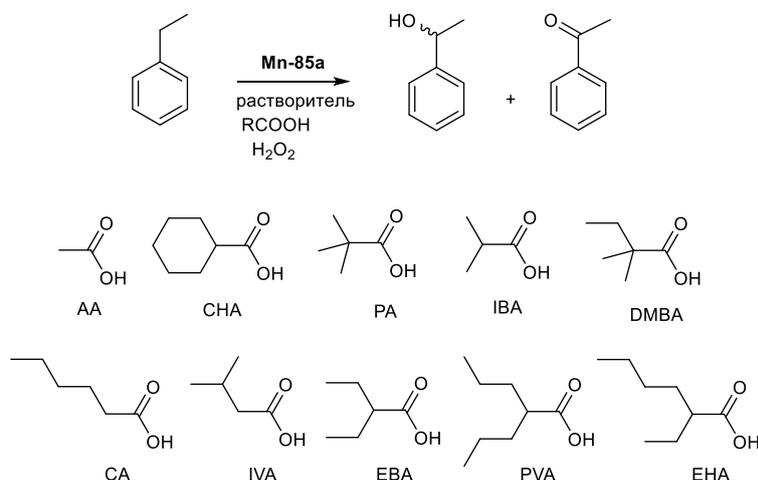
смеси этилбензола и катализатора (0.2 мол. %) в 0.1 мл того же растворителя. Результаты, приведённые в Таблице 47, свидетельствуют о превосходстве коммерческой 2-этилгексановой кислоты над рядом обычных ахиральных/рацемических карбоновых кислот с точки зрения достижения высокой энантиоселективности, что соответствует ранее установленным наблюдениям для процессов асимметрического эпоксицирования и селективного С–Н окисления в присутствии комплексов марганца. В случае С–Н окисления связь между строением кислоты и энантиоселективностью не столь однозначна, как в случае эпоксицирования; в целом более тяжелые карбоновые кислоты, имеющие один алкильный заместитель при  $\alpha$ -С атоме, показали более высокую энантиоселективность. В DFE выход спирта и оптическая чистота спирта были на несколько процентов выше, чем в TFE, но при нескольких иных конверсиях (ср. Таблица 47, № 10 против 12 и 1 против 11). Также наблюдалось образование незначительного (2-5 %) побочного продукта – трифторэтиловых эфиров 1-фенилэтанола.

Кроме того, следуя подходу, ранее разработанному для С–Н окисления в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , была предпринята попытка использовать хиральные сокаталитические добавки, полученные из энантиомерно чистого пролина (Таблица 48). Если не указано иное, в Таблица 48 приведены максимальные достигнутые выходы спирта и соответствующие им значения *ЭИ*. При использовании **Mn-85a** в качестве катализатора в TFE замена ЕНА (0.1 ммоль) на хиральные добавки - *N*-защищенные пролины (0.03 ммоль) не дала улучшения по выходу спирта и энантиоселективности (см. № 1 и 3, Таблица 48). В свою очередь, комбинация **Mn-85a/cbz-D**-пролин давала 1-фенилэтанол с оптической чистотой на несколько процентов выше, чем **Mn-85a/ЕНА** (ср. № 1 и 4, Табл 48).

В DFE замена ЕНА (0.1 ммоль) хиральными добавками - *N*-защищенными пролинами (0.03 ммоль) - позволила улучшить энантиоселективность окисления с 60 % *ЭИ* до > 70 % *ЭИ*, причем «правильными» комбинациями хиральный катализатор/добавка являются **Mn-85a/защищенный D**-пролин и **Mn-85b/защищенный L**-пролин (Таблица 48, № 5-8 против 1-2). Замена растворителя DFE на TFE в системе **Mn-85b/вос-L**-пролин/этилбензол улучшила выход спирта с 34 до 43 %, но ухудшила энантиоселективность с 74 до 62 % *ЭИ* (Таблица 48, ср. № 9 и 8). В смеси DFE/TFE 1:1 выход спирта был лишь немного выше, чем в DFE (Таблица 48, № 10 против 8), при том же уровне энантиоселективности (74 % *ЭИ*). Увеличение загрузки добавки до 0.05 ммоль не улучшало энантиоселективность (Таблица 48, № 11 против 8). В то же время в системе **Mn-85b/вос-L**-пролин/этилбензол продолжение реакции до более высоких величин конверсии несколько увеличивало энантиомерный избыток спирта с 73-74 % *ЭИ* до 77 % *ЭИ*, одновременно ухудшая его выход (Таблица 48, № 12 против 8 и 13 против 11). Это, по-видимому, указывает на вклад кинетического разделения в наблюдаемую оптическую чистоту

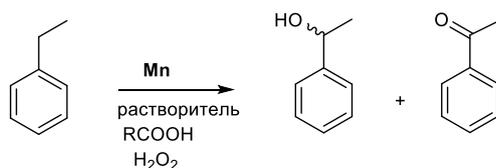
образующегося 1-фенилэтанола. Зависимости выхода спирта и ЭИ от конверсии этилбензола для эксперимента № 12 таблицы 48 подтверждают эту гипотезу (Рисунок 28А).

Таблица 47 - Окисление этилбензола пероксидом водорода в присутствии комплекса **Mn-85a**<sup>a</sup>



| №  | Р-ль | Добавка<br>( $\mu$ МОЛЬ) <sup>[b]</sup> | Конверсия<br>субстрата<br>( $\mu$ МОЛЬ) <sup>[c]</sup> | Выход<br>спирта<br>( $\mu$ МОЛЬ) <sup>c</sup> | А / К<br><sup>[d]</sup> | ЭИ<br>спирта<br>(%) <sup>[c]</sup> | Конфиг. |
|----|------|---|--|---|-------------------------|------------------------------------|---------|
| 1  | TFE  | AA (100)                                | 28   | 22  | 18.2                    | 31.5                               | (S)     |
| 2  | TFE  | CHA (100)                               | 45   | 34  | 7.3                     | 30                                 | (S)     |
| 3  | TFE  | PA (100)                                | 34   | 28  | 8.7                     | 35.5                               | (S)     |
| 4  | TFE  | IBA (100)                               | 36   | 28.5  | 9.5                     | 35.5                               | (S)     |
| 5  | TFE  | DMBA (100)                              | 48   | 38  | 5.9                     | 39                                 | (S)     |
| 6  | TFE  | CA (100)                                | 33   | 26  | 6.3                     | 43                                 | (S)     |
| 7  | TFE  | IVA (100)                               | 25   | 20  | 11.3                    | 46                                 | (S)     |
| 8  | TFE  | EBA (100)                               | 56   | 40.5  | 3.5                     | 52.5                               | (S)     |
| 9  | TFE  | PVA (100)                               | 54   | 40  | 4.1                     | 53                                 | (S)     |
| 10 | TFE  | EHA (100)                               | 35   | 28  | 6.8                     | 58                                 | (S)     |
| 11 | DFE  | AA (100)                                | 56   | 31  | 1.9                     | 40                                 | (S)     |
| 12 | DFE  | EHA (100)                               | 47.5   | 29.5  | 1.9                     | 60                                 | (S)     |

<sup>[a]</sup> При -30 °С; [субстрат] : [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] : [Mn] = 100  $\mu$ МОЛЬ : 100  $\mu$ МОЛЬ : 0.2  $\mu$ МОЛЬ, р-ль (0.1 mL), окислитель добавляли шприцевым насосом за 30 мин., и реакционную смесь перемешивали дополнительно 2 ч., далее анализировали с помощью ВЭЖХ. <sup>[b]</sup> Аббревиатуры указаны на схеме. <sup>[c]</sup> Определено на ВЭЖХ с хиральными колонками. <sup>[d]</sup> Отношение спирт/кетон.

Таблица 48 - Окисление этилбензола пероксидом водорода в присутствии хиральных комплексов марганца <sup>a</sup>

| №  | Кат.          | Растворитель   | Добавка ( $\mu\text{mol}$ )               | Конверсия субстрата ( $\mu\text{mol}$ ) <sup>[b]</sup> | Выход спирта ( $\mu\text{моль}$ ) <sup>[b]</sup> | A / K <sub>[c]</sub> | ЭИ спирта (%) <sup>[b]</sup> | Конфиг. |
|----|---------------|----------------|---|--|--|----------------------|------------------------------|---------|
| 1  | <b>Mn-85a</b> | TFE            | ЕНА (100)                                 | 75   | 45   | 1.6                  | 59                           | (S)     |
| 2  | <b>Mn-85b</b> | DFE            | ЕНА (100)                                 | 59.5   | 32   | 1.4                  | 61                           | (R)     |
| 3  | <b>Mn-85a</b> | TFE            | вос- <i>L</i> -пролин (30)                | 80   | 46   | 1.9                  | 59                           | (S)     |
| 4  | <b>Mn-85a</b> | TFE            | cbz- <i>D</i> -пролин (30)                | 71   | 41   | 1.9                  | 66.5                         | (S)     |
| 5  | <b>Mn-85a</b> | DFE            | вос- <i>L</i> -пролин (30)                | 69   | 39   | 1.5                  | 59                           | (S)     |
| 6  | <b>Mn-85b</b> | DFE            | cbz- <i>D</i> -пролин (30)                | 73   | 37   | 1.1                  | 60.5                         | (R)     |
| 7  | <b>Mn-85a</b> | DFE            | cbz- <i>D</i> -пролин (30)                | 78   | 37   | 1.1                  | 70                           | (S)     |
| 8  | <b>Mn-85b</b> | DFE            | вос- <i>L</i> -пролин (30)                | 75   | 34   | 1.0                  | 74                           | (R)     |
| 9  | <b>Mn-85b</b> | TFE            | вос- <i>L</i> -пролин (30)                | 77   | 43   | 1.7                  | 62                           | (R)     |
| 10 | <b>Mn-85b</b> | 1:1<br>DFE/TFE | вос- <i>L</i> -пролин (30)                | 88   | 36   | 0.8                  | 74                           | (R)     |
| 11 | <b>Mn-85b</b> | DFE            | вос- <i>L</i> -пролин (50)                | 80   | 38   | 1.0                  | 73                           | (R)     |
| 12 | <b>Mn-85b</b> | DFE            | вос- <i>L</i> -пролин (30) <sup>[d]</sup> | 90   | 31   | 0.6                  | 77                           | (R)     |
| 13 | <b>Mn-85b</b> | DFE            | вос- <i>L</i> -пролин (50) <sup>[e]</sup> | 90   | 32.5   | 0.6                  | 77.5                         | (R)     |

<sup>[a]</sup> При -30 °C; [субстрат] : [Mn] = 100  $\mu\text{моль}$  : 0.2  $\mu\text{моль}$ , растворитель (0.2 mL), окислитель добавляли порциями (в несколько порций по 15-20  $\mu\text{моль}$ ) и смесь перемешивали дополнительно 0.5 ч., далее анализировали с помощью ВЭЖХ. <sup>[b]</sup> Определено на ВЭЖХ с хиральными колонками. <sup>[c]</sup> Отношение спирт/кетон. <sup>[d]</sup> Как эксперимент № 8, продолженный до более высоких конверсий. <sup>[e]</sup> Как эксперимент № 11, продолженный до более высоких конверсий.

Напротив, для каталитической системы **Mn-85a**/cbz-*D*-пролин энантиомерный избыток 1-фенилэтанола продемонстрировал очень небольшое отклонение от 70 % ЭИ в ходе реакции (Рисунок 28В), что позволяет предположить, что при использовании *N*-карбобензилокси-*D*-пролина в качестве добавки вклад кинетического разделения незначителен.

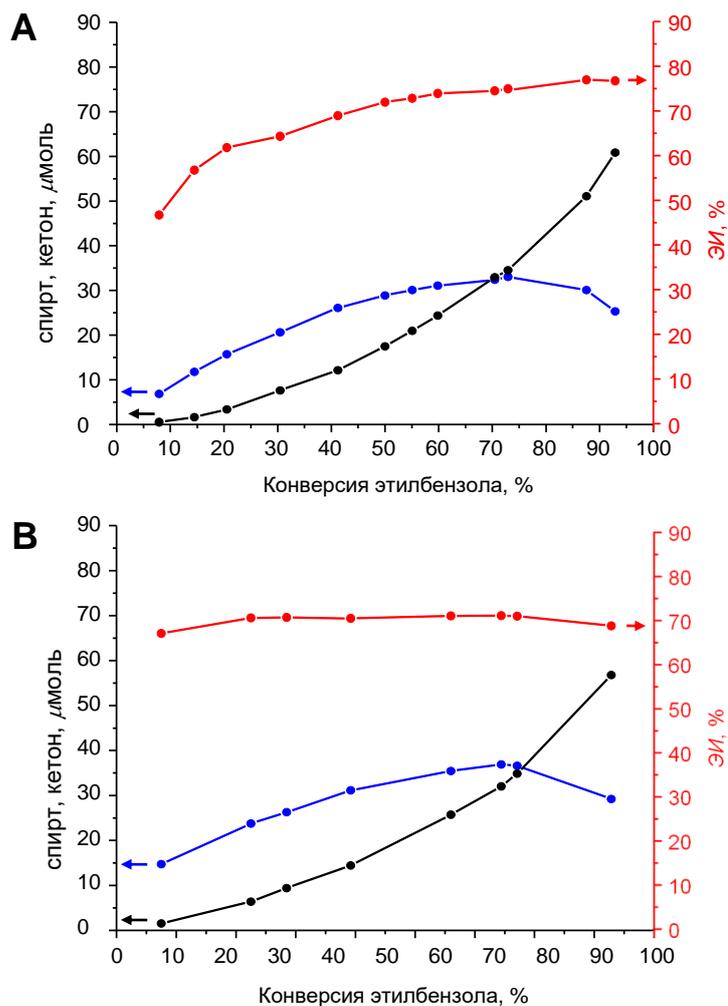


Рисунок 28 - Зависимости количества спирта (синий), кетона (черный), и *ЭИ* спирта (красный) в ходе окисления этилбензола системами **Mn-85b**/вос-*L*-пролин/ $H_2O_2$  (A) and **Mn-85a**/cbz-*D*-пролин/ $H_2O_2$  (B) ([субстрат]:[Mn]:[добавка] = 100  $\mu$ моль : 0.1  $\mu$ моль : 30  $\mu$ моль) при  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  в зависимости от конверсии этилбензола

При окислении нескольких замещенных этилбензолов в присутствии **Mn-85b** и вос-*L*-пролина (Таблица 49) в большинстве случаев наблюдались довольно близкие энантиоселективности (при значениях *ЭИ*, измеренных при максимальном выходе спирта), в пределах от 73 до 76 % *ЭИ* (Таблица 49), за исключением случая окисления 2-этилтолуола, для которого наблюдался более низкий *ЭИ* (Таблица 49, № 4). Напротив, окисление *N*-вос-защищенного 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинона в этих условиях продемонстрировало более высокую энантиоселективность - 83 % *ЭИ* (Таблица 49, № 6). Окисление того же субстрата в присутствии **Mn-85a**/cbz-*D*-пролина привело к получению продукта, имеющего еще более высокую оптическую чистоту – 89 % *ЭИ* (Таблица 49, № 7). Насколько автору известно, на момент публикации эта энантиоселективность являлась самой высокой из когда-либо

зарегистрированных при неферментативном энантиоселективном гидроксировании метиленовых групп экологически безопасными окислителями, такими как  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $\text{O}_2$ .

Таблица 49 - Окисление замещенных этилбензолов пероксидом водорода в присутствии комплекса **Mn-85b**<sup>a</sup>

| №                | Субстрат | Конверсия субстрата (%) <sup>[b]</sup> | Выход спирта (%) <sup>[b]</sup> | A / K <sub>[c,b]</sub> | ЭИ спирта (%) <sup>[d]</sup> |
|------------------|----------|--|---------------------------------|------------------------|------------------------------|
| 1                |          | 75 <sup>[d]</sup>                      | 34 <sup>[d]</sup>               | 1.0                    | 74                           |
| 2                |          | 79                                     | 21                              | 0.4                    | 74                           |
| 3                |          | 90                                     | 28                              | 0.75                   | 76                           |
| 4                |          | 94                                     | 30                              | 1.3                    | 56                           |
| 5                |          | 72                                     | 22                              | 0.65                   | 73.5                         |
| 6 <sup>[e]</sup> |          | н/о                                    | 25 <sup>[g]</sup>               | н/о                    | 83                           |
| 7 <sup>[f]</sup> |          | н/о                                    | 30 <sup>[g]</sup>               | н/о                    | 89                           |

<sup>[a]</sup> При -30 °С; [субстрат] : [добавка] : [Mn] = 100  $\mu\text{моль}$  : 30  $\mu\text{моль}$  : 0.2  $\mu\text{моль}$ ; растворитель: 0.2 mL (№ 1, 4), 0.8 mL (№ 2), 0.3 mL (№ 3), 0.4 mL (№ 5), окислитель добавляли порциями (в несколько порций по 15-20  $\mu\text{моль}$ ) и смесь перемешивали дополнительно 0.5 ч., далее анализировали с помощью ВЭЖХ. <sup>[b]</sup> Определено по ГХ-МС. <sup>[c]</sup> Отношение спирт/кетон. <sup>[d]</sup> Определено на ВЭЖХ с хиральными колонками. <sup>[e]</sup> 0.2 ммоль субстрата. <sup>[f]</sup> 0.2 ммоль субстрата, **Mn-85a**/cbz-D-пролин в качестве катализатора/добавки. <sup>[g]</sup> Выделенный выход.

Можно предположить, что влияние фторированных растворителей на переключение реакционной способности катализаторов на основе марганца в сторону более прочных С–Н связей может быть связано со способностью этих растворителей образовывать водородные связи с промежуточными соединениями – вторичными спиртами. Чтобы получить некоторое

представление о природе интермедиатов, было проведено конкурентное окисление ряда замещенных этилбензолов и замещенных 1-фенилэтанолов пероксидом водорода в TFE и построены соответствующие корреляции Гаммета-Брауна (Рисунок 29). Интересно, что окисление замещенных этилбензолов в TFE показало хорошую корреляцию с обычным неполярным параметром заместителя Гаммета  $\sigma$  ( $\rho = -2.74 \pm 0.06$ , рисунок 28А), что отличается от ранее полученных результатов для реакций в  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Напротив, окисление замещенных 1-фенилэтанолов в TFE показало корреляцию с полярным параметром Брауна-Окамото  $\sigma^+$  ( $\rho^+ = -0.60 \pm 0.03$ , рисунок 28В), что свидетельствует об образовании электронодефицитного переходного состояния. Это отличается от результата, полученного для окисления *n*-замещённых 1-фенилэтанолов в ацетонитриле, для которого была найдена корреляция с  $\sigma$  [198].

Этот результат заслуживает дополнительного обсуждения. Прежде всего, окисление замещенных этилбензолов показывает довольно крутой наклон  $\rho$ , равный  $-2.74$ . Это выше типичных для электрофильного С–Н окисления, катализируемого комплексами переходных металлов, значений от  $-1$  до  $-2$ , что отражает существенно более высокую чувствительность Mn-катализируемого окисления в TFE к электронным эффектам. Напротив, окисление замещенных спиртов в TFE имеет наклон  $\rho^+ -0.60$ , что меньше типичных литературных значений от  $-0.8$  до  $-2.0$ .

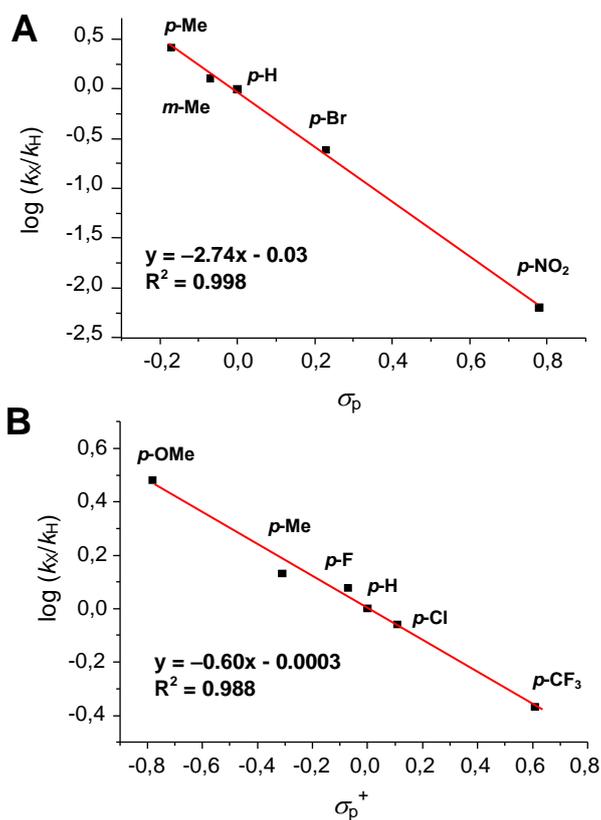


Рисунок 29 - Корреляции Гаммета для конкурентного окисления замещенных этилбензолов (А) и замещенных 1-фенилэтанолов (В) пероксидом водорода в присутствии **Mn-85b** в 2,2,2-трифторэтаноле

Наблюдаемое в трифторэтаноле значение первичного кинетического изотопного эффекта  $k_H/k_D$ , равное 3.2, было зафиксировано при окислении этилбензола/*d*<sub>10</sub>-этилбензола системой **Mn-85b**/ЕНА/ $H_2O_2$  при 0 °С. Это несколько ниже, чем *КИЭ* для того же процесса в  $CH_3CN$  (3.5...3.6). Для окисления 1-фенилэтанола/*α-d*-1-фенилэтанола такая разница незначительна: 2.3 в TFE против 2.2 в  $CH_3CN$ , соответственно. Однако в обоих случаях эти, достаточно высокие, значения *КИЭ* отражают разрыв бензильной С-Н связи на скорость-лимитирующей стадии. В то же время природа переходных состояний, по-видимому, существенно меняется в присутствии TFE. Можно предположить, что корреляция с  $\sigma$  (а не с  $\sigma^+$ ) при окислении 1-фенилэтанолов в  $CH_3CN$  может быть обусловлена наличием атома кислорода вблизи реакционного центра, который эффективно способствует компенсации частичного дефицита электронов на стадии отрыва атома водорода, тем самым стабилизируя переходное состояние. В TFE такая стабилизация может быть менее эффективной из-за образования водородных связей между растворителем и гидроксильной группой спирта (Схема 28), что приводит к относительной дезактивации *α*-Н в отношении отрыва водорода и в конечном итоге приводит к наблюдаемой корреляции  $\text{Log}(k_X/k_H)$  с полярным параметром  $\sigma^+$ . Эта картина соответствует модели

«обращения полярности» при дезактивации соседних С–Н групп в спиртах посредством водородного связывания [75, 205-207].

В то же время, следует отметить, что в случае бензильного С–Н окисления замещенных этилбензолов наблюдаемая смена формально электронодефицитного переходного состояния в  $\text{CH}_3\text{CN}$  в формально неэлектронодефицитное в TFE на данный момент не имеет удовлетворительного объяснения. Однако это наблюдение может свидетельствовать о том, что трифторэтанол так или иначе участвует в реакции (входит в структуру переходного состояния реакции отрыва H).

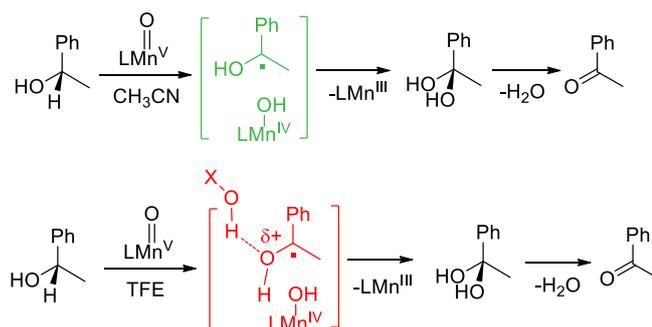


Схема 28 - Предлагаемая модель влияния трифторэтанола на наблюдаемую электронную природу переходного состояния. X =  $\text{CH}_2\text{CF}_3$

Среди недорогих коммерчески доступных полифторированных спиртов выделяется 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (HFIP), который обладает свойствами сильного донора водородных связей и более высокой кислотностью, чем TFE. Было обнаружено, что HFIP позволяет получить наиболее высокий выход 1-фенилэтанола (ок. 65 %) в сравнении с другими спиртами в присутствии **Mn-85b** и ЕНА (Рисунок 30). С другой стороны, в HFIP энантиомерная чистота продукта 1-фенилэтанола не превышает 48 % *ЭИ*, что существенно ниже показателя 61 % *ЭИ*, зафиксированного в 2,2-дифторэтаноле. На первый взгляд, это делает использование растворителя HFIP не столь выгодным с практической точки зрения.

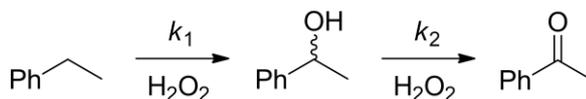
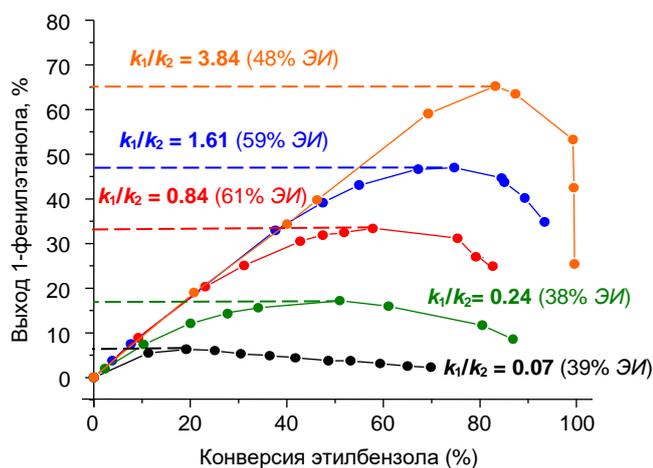


Рисунок 30 - Выход 1-фенилэтанола отн. конверсии для окисления этилбензола (0.1 ммоль) в присутствии **Mn-85b** (0.2 мол. %) и ЕНА (0.1 ммоль) при  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  в ацетонитриле (черный), 2-фторэтанол (оливковый), 2,2-дифторэтанол (красный), 2,2,2-трифторэтанол (синий), и 1,1,1,3,3-гексафтор-2-пропанол (оранжевый). Значения  $k_1/k_2$  (согласно формальной двухстадийной схеме) и ЭИ спирта при максимальном выходе даны для каждой кривой

Однако было показано, что асимметрическая индукция при окислении арилалканов может возникать как на самой стадии С–Н окисления, так и при сопутствующем окислительном кинетическом разделении, что приводит к увеличению ЭИ по ходу реакции. По-видимому, более высокая общая энантиоселективность окисления в DFE частично объясняется более высоким вкладом кинетического разделения по сравнению с реакцией в HFIP, поскольку в последнем случае спирт существенно дезактивируется относительно дальнейшего окисления до кетона. Принимая во внимание, что кинетическое разделение должно облегчаться при переходе от более сильных растворителей-доноров водородных связей к более слабым, мы попытались найти разумный компромисс между выходом спирта и его энантиомерной чистотой, проводя реакцию в смешанных растворителях (содержащих переменные доли HFIP и и других спиртов). Результаты представлены в таблице 50. В качестве хиральной со-каталитической добавки использовали *vos-L*-пролин, который ранее продемонстрировал свою эффективность в С–Н окислении (в сочетании с катализатором **Mn-85b**). Видно, что с уменьшением доли HFIP в смеси энантиомерная чистота спирта увеличивается, но максимальный выход его снижается (Таблица 50, № 1-6). Фактически, в HFIP/CH<sub>3</sub>CN была достигнута энантиоселективность 88 % ЭИ, но выход спирта был всего лишь 27 % (Таблица 50, № 6).

Таблица 50 - Окисление этилбензола пероксидом водорода в присутствии хиральных комплексов марганца <sup>a</sup>

| №  | Кат.                         | Р-ль (v/v)                    | Конверсия субстрата, % <sup>b</sup> | Выход спирта, % <sup>b</sup> | А/К <sup>c</sup> | ЭИ спирта, % <sup>b</sup> | Конфиг. |
|----|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------|---------------------------|---------|
|    |                              |                               |                                     |                              |                  |                           |         |
| 1  | <b>Mn-85b</b>                | HFIP                          | 95                                  | 71                           | 6.9              | 49                        | (R)     |
| 2  | <b>Mn-85b</b>                | HFIP:TFE (6:1)                | 98                                  | 68                           | 5.5              | 57                        | (R)     |
| 3  | <b>Mn-85b</b>                | HFIP:DFE (3:1)                | 81                                  | 55                           | 8.2              | 58                        | (R)     |
| 4  | <b>Mn-85b</b>                | HFIP:MeOH (3:1)               | 95                                  | 43                           | 1.5              | 77                        | (R)     |
| 5  | <b>Mn-85b</b>                | HFIP:CH <sub>3</sub> CN (3:1) | 92                                  | 41                           | 1.25             | 79                        | (R)     |
| 6  | <b>Mn-85b</b>                | HFIP:CH <sub>3</sub> CN (1:1) | 70                                  | 27                           | 0.82             | 88                        | (R)     |
|    |                              |                               |                                     |                              |                  |                           |         |
| 7  | <b>Mn-85b</b>                | HFIP:TFE (6:1)                | 98                                  | 41                           | 0.88             | 89                        | (R)     |
| 8  | <b>Mn-85b</b>                | HFIP <sup>d</sup>             | 99                                  | 39                           | 0.85             | 94                        | (R)     |
| 9  | <b>Mn-85a</b> <sup>e</sup>   | HFIP <sup>d</sup>             | 98                                  | 40                           | 0.96             | 93                        | (S)     |
| 10 | <b>Mn-85a</b> <sup>e,f</sup> | HFIP <sup>d</sup>             | 98                                  | 38                           | 0.90             | 97                        | (S)     |

<sup>a</sup> При -40 °С; [субстрат] : [Mn] = 100 μмоль : 0.2 μмоль, растворитель (0.2 mL). <sup>b</sup> Определено по ВЭЖХ с хиральными колонками. <sup>c</sup> Отношение спирт/кетон. <sup>d</sup> Чистый HFIP замерзает при температуре реакции, поэтому 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (20 μL) добавляли в смесь, термостатировали при -40 °С, и наконец катализатор добавляли в твердом виде. <sup>e</sup> N-Вос-D-пролин использовали в качестве добавки. <sup>f</sup> Эксперимент № 9 с дополнительной добавкой H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Чтобы максимально объединить преимущества компонентов растворителя, HFIP (преимущество: высокий выход спирта) и CH<sub>3</sub>CN (преимущество: высокий ЭИ), экспериментальная процедура была модифицирована следующим образом. Окисление этилбензола начинали в чистом HFIP; после достижения ожидаемого максимального выхода спирта смесь разбавляли равным объемом CH<sub>3</sub>CN и продолжали реакцию с целью улучшения энантиомерной чистоты спирта за счет окислительного кинетического разделения. Таким образом можно получить 1-фенилэтанол с ЭИ 93-97 % с выходом 38-41 % (Таблица 50, № 7-10), что значительно выше по сравнению с существующими к настоящему времени методами

прямого каталитического C–H гидроксирования. График количества 1-фенилэтанола и ацетофенона, а также содержания спирта в зависимости от глубины окисления для эксперимента № 8 Таблица 50 показан на рисунке 30. Видно, что *ЭИ* спирта практически постоянен (около 50 % *ЭИ*) до добавления CH<sub>3</sub>CN, что указывает на отсутствие кинетического разделения в HFIP. Добавление CH<sub>3</sub>CN приводит к резкому энантиомерному обогащению, сопровождающемуся уменьшением количества спирта за счет его дальнейшего окисления до ацетофенона (Рисунок 31).

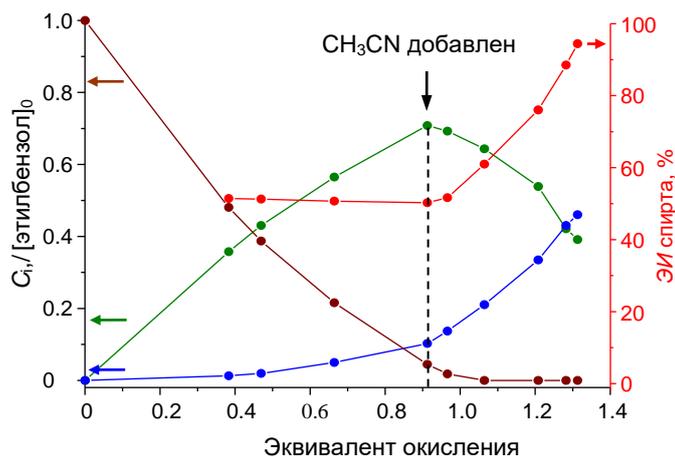


Рисунок 31 - Количество этилбензола (коричневый), спирта (оливковый), кетона (синий), и *ЭИ* спирта (красный) в ходе окисления этилбензола системой **Mn-85b**/вос-(*L*)-пролин/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в зависимости от глубины окисления ( $\{[1\text{-фенилэтанол}] + 2 \times [\text{ацетофенон}]\} / [\text{этилбензол}]_0$ )

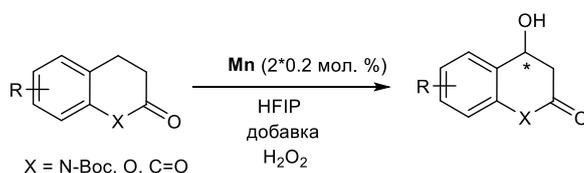
Было исследовано окисление нескольких сложных субстратов, в основном вос-защищенных 3,4-дигидрохиолинонов, представляющих собой общие структурные мотивы ряда биоактивных молекул [208], и родственных соединений (Таблица 51). *N*-Карбобензилоксипролин (cbz-*D*-пролин) и *N*-вос-пролины оказались лучшими со-каталитическими добавками, обеспечивающими при этом наибольший выход и энантиоселективность 4-гидроксипродукта (Таблица 51, № 2 против 3, и 4 по сравнению с 5), в то время как *N*-карбобензилокси-2-пиперидинкарбоновая кислота (cbz-*L*-ppca) показала худший результат (Таблица 51, № 1). Обнадешивает тот факт, что выходы выделенного 4-гидроксипродукта в нескольких случаях достигали 50-60 %, что может иметь практические перспективы. Заметим, что энантиомерная чистота продукта до 92 % *ЭИ* может быть достигнута в HFIP даже без помощи кинетического разделения: в таблице 51, № 1-14, CH<sub>3</sub>CN не добавлялся в реакционные смеси.

Строение субстрата влияет на результат окисления. Замена вос-защитной группы на бензоильную привела к увеличению выхода 4-гидроксипродукта, хотя и с несколько меньшим

значением ЭИ (ср. Таблица 51, № 9 и 3). Более того, 3,4-дигидрокумарин, близкий аналог 3,4-дигидрохинолинонов, превращался в хиральный продукт с хорошим выходом и энантиоселективностью (Таблица 51, № 10). С другой стороны,  $\alpha$ -тетралон превращался преимущественно в 2,3-дигидронафталин-1,4-дион, а кетоспирт среди продуктов реакции не обнаружен (Таблица 51, № 11). 6-Метоксизамещенный *вос*-защищенный 3,4-дигидрохинолинон вообще не вступал в реакцию в данных условиях (Таблица 51, № 13). Субстрат, несущий 6-*о*-толилльный заместитель, легко реагировал в данных условиях, давая смесь неидентифицированных продуктов (Таблица 51, № 14).

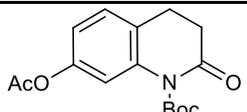
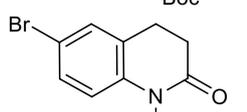
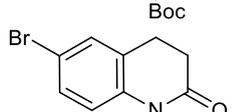
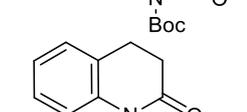
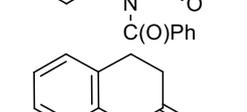
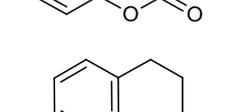
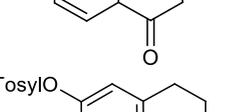
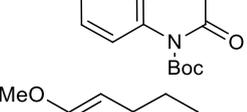
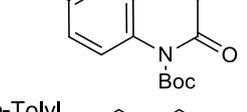
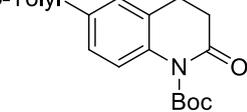
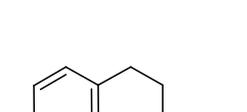
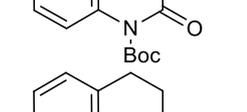
В экспериментах Таблицы 51 реакции проводили до достижения количественной конверсии субстрата или до прекращения роста конверсии субстрата, несмотря на дальнейшее добавление  $H_2O_2$  и комплекса Mn. В некоторых случаях выделенный исходный материал (r.s.m.) выделялся после колоночной хроматографии в значительных количествах. Соответствующие значения, если таковые имеются, указаны в Таблице 51 вместе с выходами основных продуктов.

Таблица 51 - Асимметрическое окисление пероксидом водорода в присутствии хиральных комплексов марганца <sup>a</sup>



| № | Субстрат | Кат.          | Добавка                       | Выход 4-гидрокси продукта (%) <sup>b</sup> | ЭИ 4-гидрокси продукта (%) <sup>c</sup> |
|---|----------|---------------|-------------------------------|--|---|
| 1 |          | <b>Mn-85b</b> | cbz- <i>L</i> -пролин         | 35<br>(16 % r.s.m.)                        | 76                                      |
| 2 |          | <b>Mn-85b</b> | <i>вос</i> - <i>L</i> -пролин | 42   | 87 <sup>d</sup>                         |
| 3 |          | <b>Mn-85a</b> | cbz- <i>D</i> -пролин         | 55   | 89 <sup>d</sup>                         |
| 4 |          | <b>Mn-85a</b> | cbz- <i>D</i> -пролин         | 35<br>(45 % r.s.m.)                        | 78                                      |
| 5 |          | <b>Mn-85a</b> | <i>вос</i> - <i>D</i> -пролин | 51<br>(16 % r.s.m.)                        | 82                                      |

Таблица 51 - Асимметрическое окисление пероксидом водорода в присутствии хиральных комплексов марганца <sup>a</sup> (продолжение)

| №      | Субстрат  | Кат.          | Добавка               | Выход 4-гидрокси продукта (%) <sup>b</sup> | ЭИ 4-гидрокси продукта (%) <sup>c</sup> |
|--------|---|---------------|-----------------------|--|---|
| 6      |    | <b>Mn-85a</b> | boc- <i>D</i> -пролин | 52<br>(15 % r.s.m.)                        | 72                                      |
| 7      |    | <b>Mn-85a</b> | cbz- <i>D</i> -пролин | 42<br>(49 % r.s.m.)                        | 92                                      |
| 8      |    | <b>Mn-85a</b> | boc- <i>D</i> -пролин | 34<br>(50 % r.s.m.)                        | 92                                      |
| 9      |    | <b>Mn-85a</b> | cbz- <i>D</i> -пролин | 60   | 84                                      |
| 10     |    | <b>Mn-85a</b> | boc- <i>D</i> -пролин | 52<br>(29 % r.s.m.)                        | 85                                      |
| 11     |   | <b>Mn-85a</b> | boc- <i>D</i> -пролин | – <sup>e</sup>                             | –                                       |
| 12     |  | <b>Mn-85a</b> | boc- <i>D</i> -пролин | 38<br>(43 % r.s.m.)                        | 81                                      |
| 13     |  | <b>Mn-85a</b> | cbz- <i>D</i> -пролин | нет реакции                                | –                                       |
| 14     |  | <b>Mn-85a</b> | boc- <i>D</i> -пролин | – <sup>f</sup>                             | –                                       |
| 15 [g] |  | <b>Mn-85a</b> | boc- <i>D</i> -пролин | 47 <sup>h</sup>                            | 93                                      |
| 16 [g] |  | <b>Mn-85b</b> | boc- <i>L</i> -пролин | 41 <sup>i</sup>                            | 92                                      |
| 17 [j] |  | <b>Mn-85a</b> | boc- <i>D</i> -пролин | 29 <sup>k</sup>                            | 89                                      |

<sup>a</sup> При -40 °С; [субстрат] : [добавка] : [Mn] = 200 μмоль : 60 μмоль : 0.4 μмоль; растворитель (HFIP): 0.4 mL, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (60 μL) был добавлен в смесь, которая затем термостатирована

при  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , и наконец катализатор добавлен как твердое вещество; смесь перемешивали ночь и анализировали с помощью хиральной ВЭЖХ. Экстра-порции  $\text{H}_2\text{O}_2$  добавляли до достижения количественной конверсии субстрата или сильного торможения реакции. 4-Гидрокси продукты были выделены с помощью колоночной хроматографии. <sup>b</sup> Выделенные выходы; в скобках даны количества извлеченного исходного материала (r.s.m.). <sup>c</sup> Определено на хиральной ВЭЖХ. <sup>d</sup> Продукты в № 2 и 3 имеют противоположную оптическую конфигурацию. <sup>e</sup> 2,3-дигидронафталин-1,4-дион (67 %) был основным продуктом окисления. <sup>f</sup> Образовался ряд минорных продуктов, 4-гидрокси-производное не обнаружено. <sup>g</sup> После почти количественной конверсии субстрата, смесь была разбавлена равным объемом ацетонитрила, и добавлена дополнительная порция катализатора. <sup>h</sup> Побочный продукт: эпоксид (Схема 29), 11 % выделенного выхода (76 % ЭИ). <sup>i</sup> Побочный продукт: эпоксид, 8% выделенного выхода (73 % ЭИ). <sup>j</sup> Реакцию проводили в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DFE}$  (10:3 v/v). <sup>k</sup> Побочный продукт: эпоксид, 13% выделенного выхода (90 % ЭИ).

Мы попытались использовать кинетическое разделение, чтобы увеличить ЭИ продукта, используя тот же подход, что и для окисления этилбензола, то есть путем разбавления реакционной смеси  $\text{CH}_3\text{CN}$  после достижения максимального выхода 4-гидроксипродукта и добавления дополнительного количества  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Эта модификация действительно улучшила ЭИ продукта на 5-6 процентных пунктов (Таблица 51, № 15 и 16 по сравнению с 2), без существенного ухудшения изолированного выхода. В отличие от окисления этилбензола, реакция резко замедляется при израсходовании исходного субстрата, поскольку образующееся гидроксильное производное в данных условиях очень малореакционноспособно. Фактически, кинетическое разделение может внести весьма ограниченный вклад в улучшение ЭИ. Снижение полярности растворителя, примером которого является использование смеси  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DFE}$  в качестве растворителя (Таблица 51, № 17), ухудшает как выход, так и ЭИ.

Процедура окисления является масштабируемой, о чем свидетельствует окисление 1-бензоил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она в масштабе 1 ммоль (Схема 29). Более того, при использовании однореакторной процедуры асимметричного окисления/окислительного кинетического разделения энантиомерный избыток полученного хирального 4-гидроксипродукта был улучшен на 5% за счет незначительного снижения выхода изолированного продукта (см. Схему 28 по сравнению с Таблица 51, № 9).

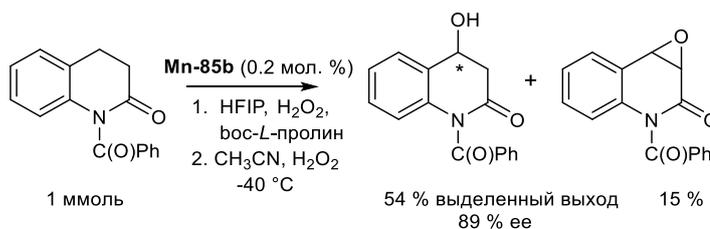


Схема 29 - Окисление 1-бензоил-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она в масштабе 1 ммоль

Любопытно, что в ходе окисления бензоил-защищенного (Схема 29) и вос-защищенного 3,4-дигидрохиолинона (Схема 30А) преобладающими побочными продуктами оказались соответствующие 3,4-эпоксиды (выделенный выход 8-15%). Особый интерес представляет механизм их образования. Прежде всего, было исключено образование эпоксиды при окислении 4-гидроксипродукта: при его непосредственном окислении эпоксид не обнаружен. Можно предположить, что субстрат в условиях реакции, помимо катализируемого марганцем гидроксирования, может подвергаться десатурации, катализируемой марганцем (Схема 30В) [209, 210], с последующим, также катализируемым марганцем, эпоксицированием олефинового интермедиата (Схема 30В). Однако образование продукта десатурации методом ВЭЖХ в процессе окисления субстрата не обнаружено (Схема 30В). Более того, независимо синтезированный олефиновый интермедиат сам по себе очень плохо окисляется в присутствии **Mn-85b** в данных условиях, давая следовые количества неидентифицированных продуктов, а не эпоксид (Схема 30С).

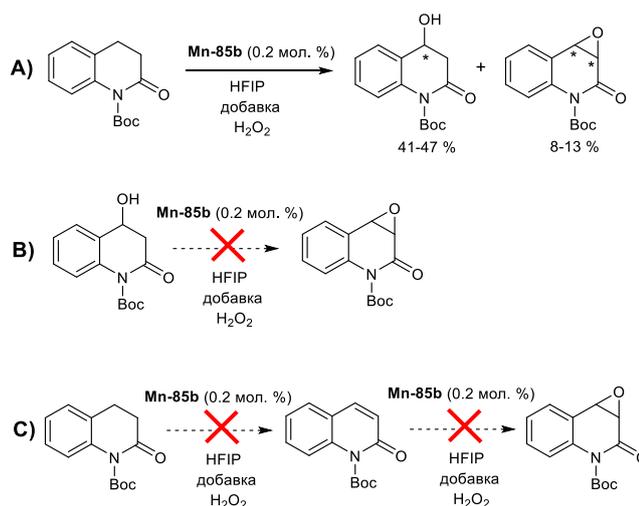


Схема 30 - Образование основных продуктов в ходе окисления *tert*-бутил 2-оксо-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксилата (А). Изученные пути реакций образования эпоксиды: (В),

(С)

Напротив, окисление 3,4-дигидрокумарина (Схема 31А), в дополнение к основному 4-гидроксипродукту, позволило выделить как побочные продукты 3,4-десатурации, так и 3,4-эпоксилирования примерно в соотношении 10:1 (Схема 31А). Примечательно, что катализируемое комплексом **Mn-85a** окисление кумарина легко приводит к образованию соответствующего эпоксида в качестве основного продукта (Схема 31В). Кроме того, при окислении *незащищенного* 3,4-дигидрохинолинона в качестве минорного продукта (12 %) образуется соответствующее 4-гидроксипроизводное, при этом преобладает продукт десатурации с содержанием 32 % (Схема 31С), а эпоксид вообще не был обнаружен.

В целом, эти результаты ясно демонстрируют субстрат-зависимую смешанную гидроксилазную/десатуразную/эпоксидазную реакционную способность марганцевых катализаторов **Mn-85**. Насколько известно автору, такая переключаемая тройная реакционная способность является беспрецедентной для синтетических биомиметических каталитических систем.

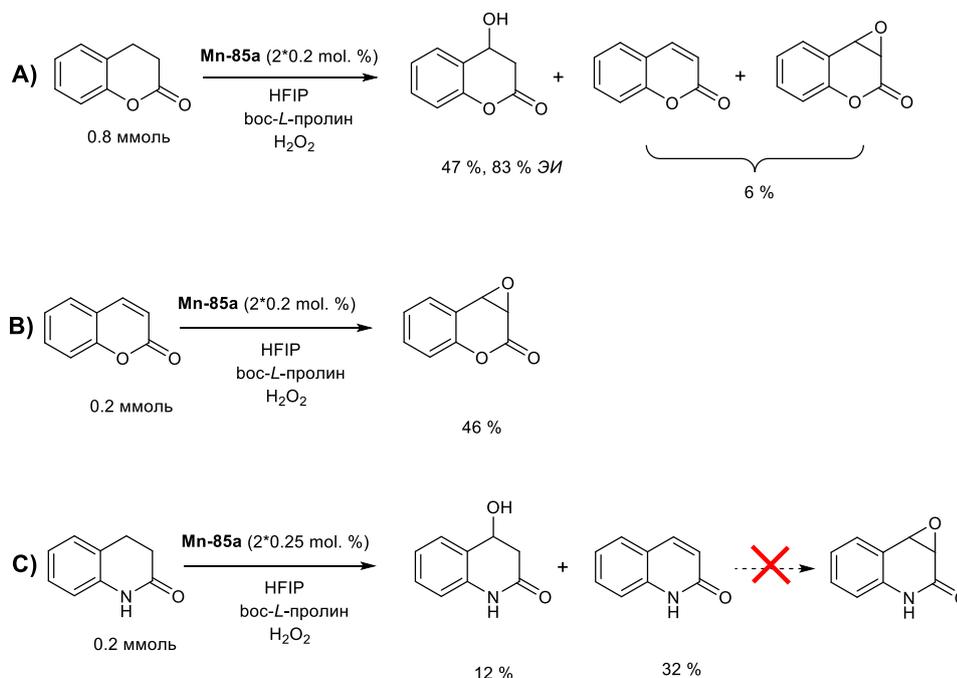


Схема 31 - Окисление 3,4-дигидрокумарина (А), кумарина (В) и 3,4-дигидрохинолинона (С)

Собранные к настоящему времени данные не дают однозначных доказательств в пользу единого пути образования эпоксида через эпоксилирование первоначально образовавшегося олефинового субстрата. По крайней мере, *tert*-защищенный 3,4-дигидрохинолинон не десатурируется, а *tert*-защищенный хинолинон, содержащий двойную связь, не эпоксилируется в условиях реакции. В то же время в данных условиях представляется вероятным образование кумарин-3,4-эпоксида путем последовательной десатурации 3,4-дигидрокумарина и дальнейшего 3,4-эпоксилирования образующегося кумарина. Путь десатурации (Схема 32, низ),

по-видимому, является альтернативой механизму гидроксирования с повторным связыванием кислорода (Схема 32, верх), возможно, происходящему через общий интермедиат в клетке растворителя (показан в квадратных скобках на Схеме 32) [209, 210]. По-видимому, в случае *незащищенного* 3,4-дигидрохинолинона пути десатурации благоприятствует хинолинон/оксихинолиновая таутомерия, приводящая к ароматизации, тогда как в случае *восзащищенного* субстрата такая движущая сила отсутствует, что приводит к преобладанию продукта 4-гидроксирования.

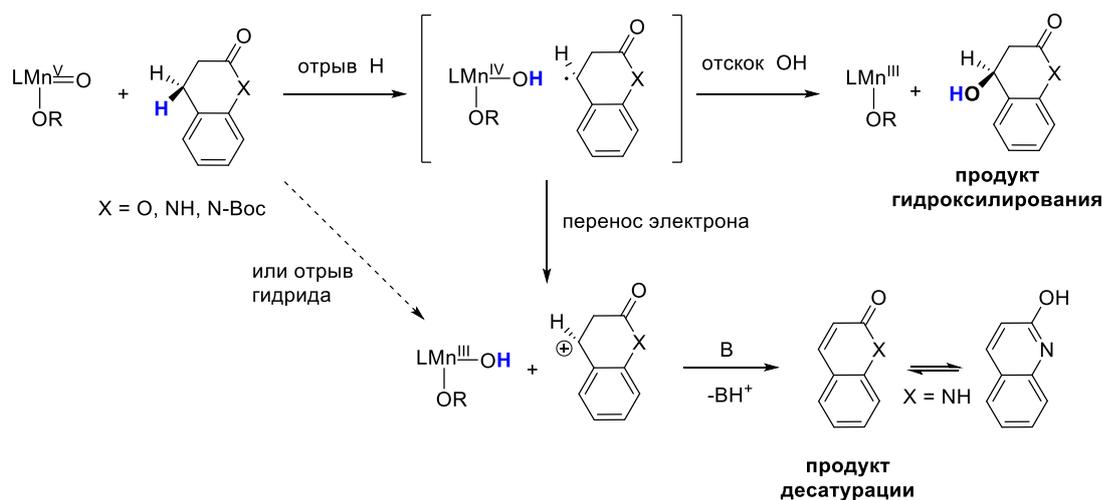


Схема 32 - Предлагаемые пути реакции конкурентного гидроксирования/десатурации при окислении, катализируемом комплексами марганца

### 3.3.2 Асимметрическое азидирование

В нескольких недавних работах по прямому азидированию C–H групп, катализируемому переходными металлами, в качестве источника азидов использовался  $\text{NaN}_3$  [211-214]. Исследования по асимметрическому C–H азидированию мы начали с окисления этилбензола  $\text{H}_2\text{O}_2$  по ранее разработанному протоколу для гидроксирования с той лишь разницей, что 1.5 эквив. азидов натрия добавляли путем растворения в HFIP перед добавлением всех остальных реагентов. Было установлено, что в присутствии комплекса **Mn-85a** (Рисунок 16) наблюдалось образование энантимерно обогащенного (22 % ЭИ) (*S*)-1-фенилэтилазида, хотя и в виде побочного продукта (выход 20 %), тогда как основными продуктами являлись 1-фенилэтанол и ацетофенон (Таблица 52, № 1). При загрузке  $\text{NaN}_3$  в 1 эквив. реакция была достаточно быстрой, чтобы ее можно было проводить при  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , что обеспечивало несколько более высокий выход азидов, но меньшую энантиоселективность (Таблица 52, № 2). Замена азидов натрия азидом тетра-*n*-бутиламмония потребовала более высоких температур для завершения реакции за приемлемое время; однако с этим источником азидов удалось получить (*S*)-1-фенилэтилазид в

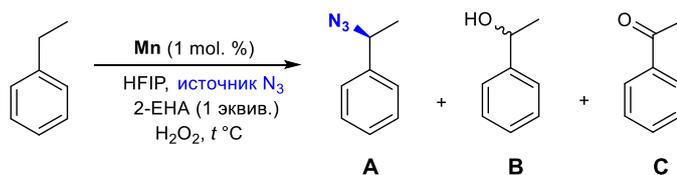
качестве основного продукта реакции (Таблица 52, № 3). Попытки улучшить стереоселективность реакции путем замены 2-этилгексановой кислоты на уксусную кислоту или на *вос-D*-пролин привели к ухудшению селективности образования органического азида, с образованием кетона в качестве основного продукта. Использование (*R,R*)-катализатора вместо (*S,S*)- приводило к изменению абсолютной конфигурации как азида, так и спирта (Таблица 52, № 4, 5). Отметим, что реакции в присутствии неорганических азидов (Таблица 52, № 1–5) требуют высокого избытка  $\text{H}_2\text{O}_2$  (5–10 эквив.), что позволяет предположить, что диспропорционирование на  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{O}_2$  является основным путем его расходования.

Далее мы заменили неорганические азиды на азидотриметилсилан; однако реакция, хотя и легко протекающая даже при  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , показала очень плохую селективность по азиду (Таблица 52, № 6). В то же время, было найдено, что реакция с  $\text{TMSN}_3$  эффективно катализируется комплексом **Mn-85a** даже без карбоновой кислоты, давая 1-фенилэтилазид с *ЭИ* до 41 % и демонстрируя хорошую воспроизводимость при изменении абсолютной конфигурации катализатора (Таблица 52, № 7, 8). По-видимому,  $\text{TMSN}_3$  (или некоторая производная от него частица) сам способен выступать в качестве со-катализатора в реакции хемо- и стереоселективной C–H активации. Этот вывод подтверждается очевидным влиянием количества  $\text{TMSN}_3$  на выход азида и общий результат реакции (Таблица 52, № 8–10). Однако ни в одном из этих случаев 1-фенилэтилазид не был основным продуктом реакции. Попытки манипулировать электронными или стерическими свойствами катализаторов путем замены комплекса **Mn-85a** на комплекс **Mn-51a** или **Mn-92b** (Рисунок 16) показали их меньшую селективность по отношению к азиду (см. Таблица 52, № 11 и 12 по сравнению с № 7).

Было обнаружено, что катализатор **Mn-97** (Рисунок 16) показал лучшую селективность, что позволило получить азиды в качестве основных продуктов. При добавлении 2 эквив.  $\text{TMSN}_3$  было достигнуто соотношение азид:спирт 1.24 (Таблица 52, № 13), которое увеличивалось до 1.50 при увеличении загрузки  $\text{TMSN}_3$  до 4 эквив. (Таблица 52, № 14). Снижение температуры до  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  позволило дополнительно улучшить выход азида, а также энантиоселективность (Таблица 52, № 15).

Интересно, что при окислении, катализируемом комплексами **Mn-85a**, **Mn-51a** и **Mn-92b**, азид и спирт имели одинаковую абсолютную конфигурацию (т.е. (*S,S*)-катализатор давал (*S*)-1-фенилэтилазид и (*S*)-1-фенилэтанол). В случае же катализатора **Mn-97** было зарегистрировано изменение абсолютной конфигурации спирта ((*S,S*)-**Mn-97** давал (*R*)-1-фенилэтанол в качестве побочного продукта: Таблица 52, № 13-15). Для сравнения, проведение этой реакции без  $\text{TMSN}_3$ , но в присутствии ЕНА предсказуемо привело к (*S*)-1-фенилэтанолю (Таблица 52, № 16). Это наблюдение важно для понимания механизма азидирования и причин «переключения» селективности азид/спирт.

Таблица 52 - Катализируемое комплексами марганца окисление этилбензола пероксидом водорода в присутствии источников азидов<sup>a</sup>



| №  | Кат.                       | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>(эквив.) | Источник N <sub>3</sub><br>(эквив.)   | t, °C | Конверсия<br>субстрата, %<br><sup>b</sup> | Выход<br>А:В:С, %<br><sup>b</sup> | ЭИ<br>азидов, %<br>(конф.) <sup>c</sup> | ЭИ<br>спирта, %<br>(конф.) <sup>c</sup> |
|----|----------------------------|---|---------------------------------------|-------|---|-----------------------------------|---|---|
| 1  | <b>Mn-85a</b>              | 6   | NaN <sub>3</sub> (1.5)                | -20   | 88  | 20:35:33                          | 22 (S)-                                 | 21 (S)-                                 |
| 2  | <b>Mn-85a</b>              | 5   | NaN <sub>3</sub> (1.0)                | -40   | 77  | 24:36:15                          | 16 (S)-                                 | 32 (S)-                                 |
| 3  | <b>Mn-85a</b>              | 6   | Bu <sub>4</sub> NN <sub>3</sub> (1.5) | -10   | 78  | <b>32</b> :27:12                  | 25 (S)-                                 | 19 (S)-                                 |
| 4  | <b>Mn-85b</b> <sup>d</sup> | 8   | Bu <sub>4</sub> NN <sub>3</sub> (2.0) | -10   | 94  | 18:17:50                          | 27 (R)-                                 | 40 (R)-                                 |
| 5  | <b>Mn-85a</b> <sup>e</sup> | 10  | Bu <sub>4</sub> NN <sub>3</sub> (2.0) | -10   | 82  | 17:9:50                           | 27 (S)-                                 | 46 (S)-                                 |
| 6  | <b>Mn-85a</b> <sup>f</sup> | 3   | TMSN <sub>3</sub> (2.0)               | -40   | >99                                       | 8:35:44                           | 44 (S)-                                 | 46 (S)-                                 |
| 7  | <b>Mn-85a</b> <sup>g</sup> | 2   | TMSN <sub>3</sub> (2.0)               | -20   | 95  | 30:35:18                          | 41 (S)-                                 | 30 (S)-                                 |
| 8  | <b>Mn-85b</b> <sup>g</sup> | 2   | TMSN <sub>3</sub> (2.0)               | -20   | 94  | 30: <b>36</b> :15                 | 40 (R)-                                 | 30 (R)-                                 |
| 9  | <b>Mn-85b</b> <sup>g</sup> | 2   | TMSN <sub>3</sub> (1.0)               | -20   | 95  | 21: <b>53</b> :17                 | 38 (R)-                                 | 31 (R)-                                 |
| 10 | <b>Mn-85b</b> <sup>g</sup> | 2   | TMSN <sub>3</sub> (3.0)               | -20   | 92  | 32:32:17                          | 37 (R)-                                 | 26 (R)-                                 |
| 11 | <b>Mn-51a</b> <sup>g</sup> | 2   | TMSN <sub>3</sub> (2.0)               | -20   | 94  | 30:33:16                          | 34 (S)-                                 | 17 (S)-                                 |
| 12 | <b>Mn-92b</b> <sup>g</sup> | 2   | TMSN <sub>3</sub> (2.0)               | -20   | >99                                       | 28:37:26                          | 32 (R)-                                 | 20 (R)-                                 |
| 13 | <b>Mn-97</b> <sup>g</sup>  | 2   | TMSN <sub>3</sub> (2.0)               | -20   | 97  | <b>35</b> :28:11                  | 31 (S)-                                 | 12 ( <b>R</b> )-                        |
| 14 | <b>Mn-97</b> <sup>g</sup>  | 2   | TMSN <sub>3</sub> (4.0)               | -20   | 91  | <b>36</b> :24:13                  | 30 (S)-                                 | 13 ( <b>R</b> )-                        |
| 15 | <b>Mn-97</b> <sup>g</sup>  | 2.1                                       | TMSN <sub>3</sub> (4.0)               | -40   | 92  | <b>42</b> :28:7                   | 36 (S)-                                 | 16 ( <b>R</b> )-                        |
| 16 | <b>Mn-97</b> <sup>h</sup>  | 2.0                                       | —                                     | -40   | 88  | —:70:17                           | —                                       | 30 (S)-                                 |

<sup>a</sup> При -40 °C; [субстрат] : [карбоновая кислота] : [Mn] = 100 μмоль : 100 μмоль : 1 μмоль, HFIP (0.2 mL), реакцию проводили 18 ч. <sup>b</sup> Выходы и ЭИ были измерены с помощью ГХ-МС и хиральной ВЭЖХ, соответственно. <sup>c</sup> Абсолютная конфигурация. <sup>d</sup> AcOH использовали в качестве добавки. <sup>e</sup> *вос-D*-пролин использовали в качестве добавки. <sup>f</sup> Реакцию проводили с 0.25 эквив. ЕНА. <sup>g</sup> Реакцию проводили без добавок карбоновых кислот. <sup>h</sup> Реакцию проводили без TMSN<sub>3</sub>.

Изучая реакции азидирования, подобные приведенным в таблице 52, мы заметили, что 1-фенилэтилазид склонен к дальнейшему окислению до 1-азидо-1-фенилэтан-1-ола; в реакционной среде последний постепенно превращается в ацетофенон. Однако при выделении с помощью колоночной хроматографии он оказался достаточно стабильным, чтобы его можно

было охарактеризовать физическими методами. Когда только 1-фенилэтилазид был подвергнут условиям азидирования, был получен 1-азидо-1-фенилэтан-1-ол. В то же время, когда в аналогичные условия азидирования помещался только 1-фенилэтан-1-ол, была зафиксирована конверсия только в ацетофенон без каких-либо следов 1-азидо-1-фенилэтан-1-ола. Это позволило нам предложить следующую последовательность реакций, протекающих при азидировании этилбензола (Схема 33). Аналогичным образом, окисление смеси 1-(1-азидоэтил)-4-бромбензол: 1-(4-бромфенил)этан-1-ол в соотношении 60:40% показало, что концентрация 1-азидо-1-(4-бромфенил)этан-1-ола проходила через максимум, а затем шла на спад. С практической точки зрения эти данные свидетельствуют о том, что следует избегать использования большого избытка окислителя, чтобы не допустить превращения целевого продукта реакции в ацетофенон.

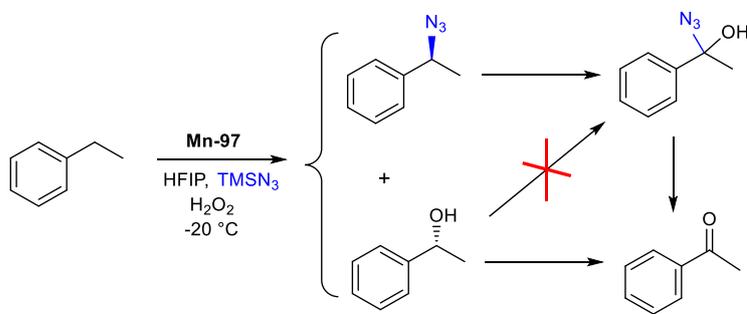


Схема 33 - Предполагаемая реакционная схема для реакции азидирования этилбензола

Используя найденные условия, ряд арилалканов подвергли реакции в более крупном масштабе с последующим выделением азидов с помощью колоночной хроматографии (Схема 34). В случае этилбензола, а также его производных и гомологов на (*S,S*)-катализаторе **Mn-97** образуются (*S*)-азиды. Напротив, в случае циклических субстратов были выделены азиды с противоположной абсолютной конфигурацией. *трет*-Бутил-6-ацетокси-2-оксо-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксилат дает нестабильный бензиловый 3-азид, который в условиях реакции частично разлагается до соответствующего 3,4-ненасыщенного производного. Последний, в свою очередь, подвергался эпоксицированию с последующим расщеплением эпоксидного кольца азид-анионом до *транс*-3-гидрокси-4-азидопродукта.

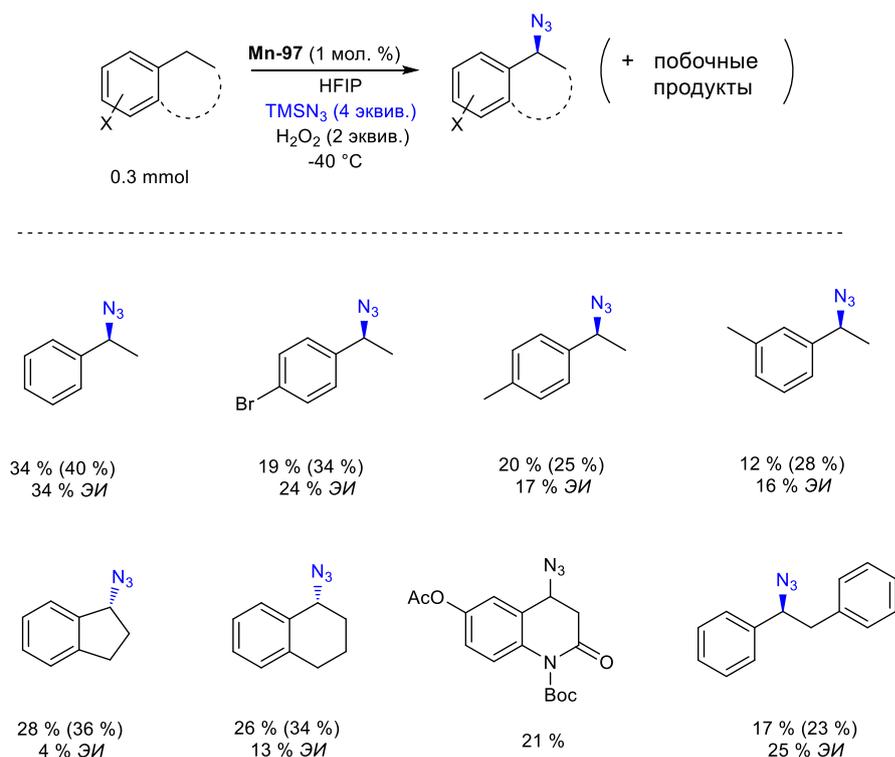


Схема 34 - Азидирование различных арилалканов в присутствии **Mn-97**. При  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; [субстрат] : [Mn] =  $100\text{ }\mu\text{mol}$  :  $1\text{ }\mu\text{mol}$ , HFIP (0.2 mL), реакцию проводили 18 ч. Даны изолированные выходы азидов и их ЭИ. Значения в скобках – выходы по ГХ-МС

Выходы изолированных веществ после очистки на короткой колонке с силикагелем были не очень высоки, поэтому рассматривать предложенный подход к азидированию как препаративный метод было бы преждевременно. Тем не менее, мы полагаем, что правильный подбор структуры катализатора и условий реакции, а также оценка реакции на более широком круге соединений (в том числе природного происхождения) поможет оптимизировать выходы и энантиоселективность азидирования, катализируемого комплексами марганца. Тем не менее, нами продемонстрирована возможность применения предложенного метода для регио- и стереоселективного синтеза аминов из углеводов. В частности, этилбензол подвергали азидированию с последующим хроматографическим разделением азидов и восстановлением Zn; полученный амин затем выделяли в виде *boc*-защищенного производного (Схема 35). Стадии восстановления и *boc*-защиты прошли с хорошим выходом и без ухудшения энантиомерной чистоты.

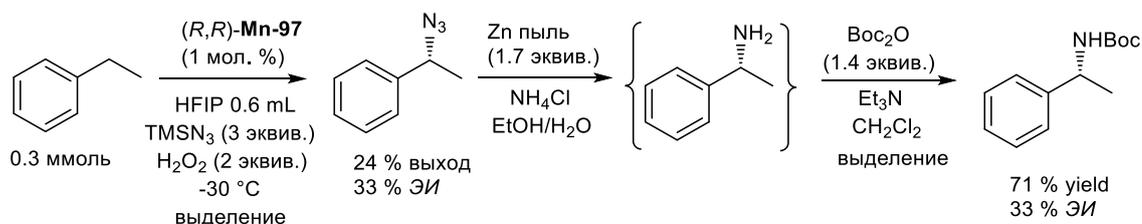


Схема 35 - Синтез (*R*)-1-фенилэтан-1-амина из этилбензола

Цель настоящей работы ограничивалась предварительной оценкой каталитической реакционной способности комплексов марганца в реакциях С–Н-азидирования с TMSN<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, а также проверкой возможности реализации механизма С–Н функционализации с альтернативным связыванием. Действительно, на наблюдаемые выходы реакций азидирования и гидроксирования и их стереоселективность (Схема 34) свидетельствуют в пользу механизма с альтернативным связыванием. При этом промежуточные С-центрированные радикалы претерпевают стадию альтернативного связывания не покидая клетки растворителя, где они могли бы подвергаться нежелательным реакциям, таким как стереоинверсия и/или захват растворённого дикислорода. Эта ключевая особенность описанной каталитической системы по сравнению с опубликованными прецедентами открывает фундаментальную возможность проведения стадии азидирования при контроле регио- и стереоселективности на стадии отрыва С–Н (Схема 36). Заметим, что топология катализатора **Mn-97** является наиболее благоприятной в ряду исследованных комплексов, способствующей связыванию N<sub>3</sub> по сравнению со связыванием ОН группы (наиболее очевидный контрпример, катализатор **Mn-85a**, способствует связыванию ОН, обычно с более высокой энантиоселективностью в отношении образования 1-фенилэтанола, а не 1-фенилэтилазида, см. Таблица 52). Кроме того, в присутствии катализатора **Mn-97** стадия связывания ОН затрудняется за счет стереоинверсии С-центрированного радикального интермедиата, что дает радикальной паре в клетке больше времени для связывания N<sub>3</sub> и приводит к более высокой селективности азидирования. Предполагаемый механизм реакции изображен на Схеме 36.

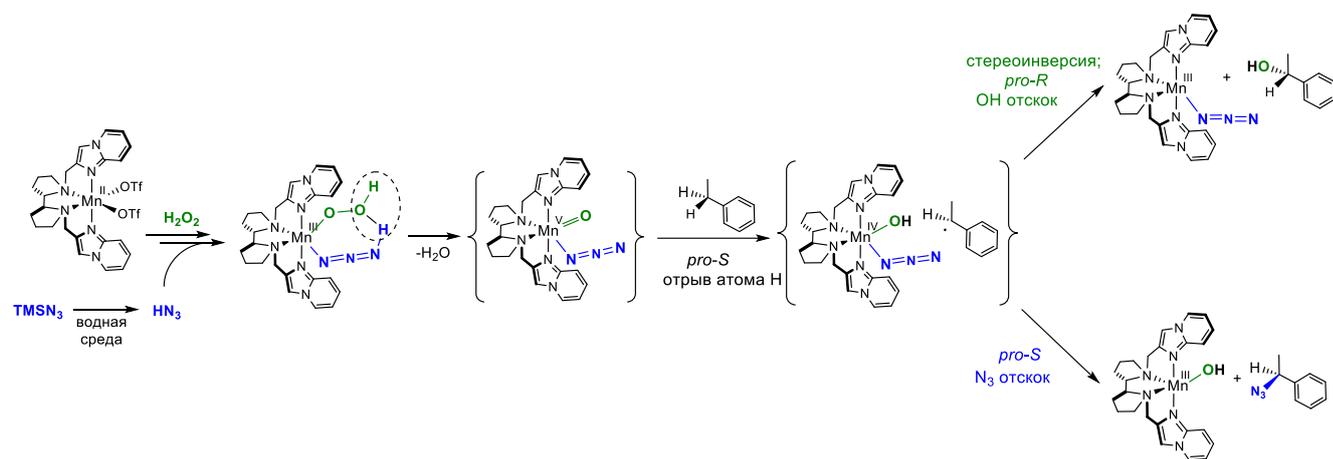


Схема 36 - Механизм С–Н азидирования в присутствии комплексов марганца

### 3.4 Региоселективное окисление С–Н групп пероксидом водорода в сложных органических молекулах в присутствии бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца(II)

#### 3.4.1 Окисление (-)-амброксида

Было исследовано окисление (-)-амброксида пероксидом водорода в присутствии различных комплексов марганца аминопиридиновой природы (Рисунок 32).

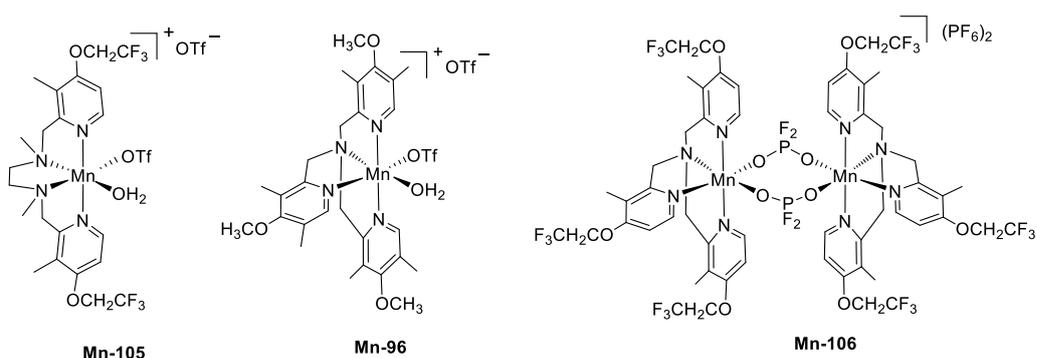
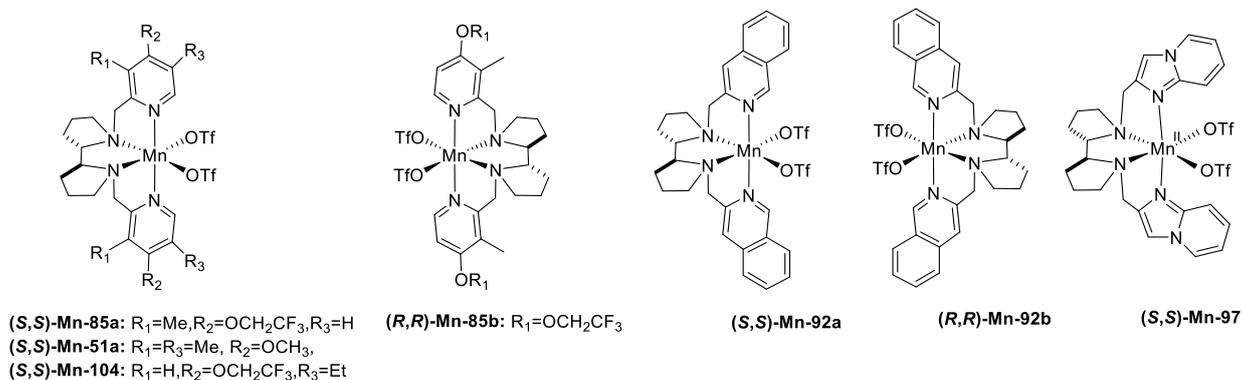


Рисунок 32 - Структуры комплексов марганца

Комплексы марганца с  $N_4$ -донорными лигандами до сих пор рассматривались преимущественно как высокоэффективные катализаторы хемо- и стереоселективной окислительной функционализации относительно слабых бензильных С–Н связей. Однако, было установлено, что катализаторы такого типа способны с высокой эффективностью проводить окисление алифатических С–Н-групп (-)-амброксида  $H_2O_2$ , используя 0.15 моль. % загрузки катализатора (Таблица 53). Вообще, для стероидов и терпеноидов характерно наличие «активированных» групп С–Н, которые наиболее склонны к биосинтетическому (производимому живыми клетками) окислению; на схеме Таблицы 53 такие положения в (-)-амброксида обозначены красными стрелками.

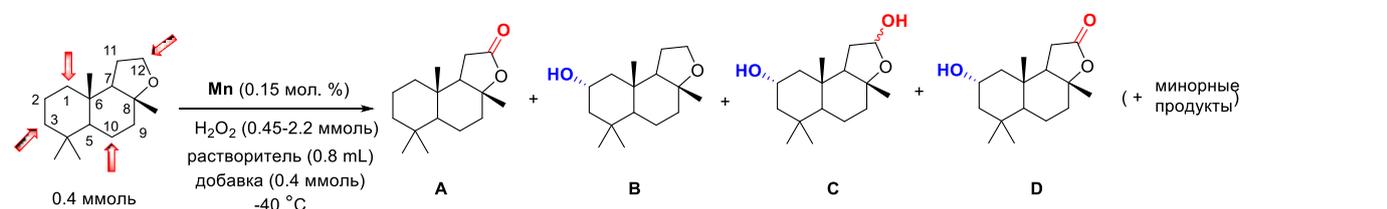
Ранее сообщалось, что окисление (-)-амброксида в присутствии биомиметических комплексов железа или в фотокаталитических условиях [215-219] происходит преимущественно по положению С12 с образованием (+)-склареолида (обозначенного как

продукт А на схеме к Таблица 53). Нами показано, что проведение реакции в поли- $\beta$ -фторированных спиртах эффективно дезактивирует положение С12 (очевидно, за счет водородных связей между соседним атомом О и молекулой растворителя) в отношении отрыва водорода электрофильным окислителем, направляя окисление в сторону положения С2 с образованием 2 $\alpha$ -гидроксиамброксида (продукт В на схеме к Таблица 53, диастереомерный избыток 100 %). Этот эффект наиболее выражен при использовании в качестве растворителя гексафторизопропанола (HFIP; ср. Таблица 53, № 1 и 3). Важно отметить, что хиральные катализаторы с (*R,R*)-абсолютной конфигурацией обеспечивают более высокую селективность гидроксирования по С2 положению (ср. Таблица 53, № 3 по сравнению с 4 и 8 по сравнению с 9). Использование стерически более затруднённого катализатора (*R,R*)-**Mn-92b** позволило снизить выход (+)-склареолида до 2 %; при этом использование 2-хлороуксусной кислоты или *вос-D*-пролина вместо уксусной кислоты приводило к дальнейшему улучшению селективности С2-гидроксирования до 49 % (Таблица 53, № 8-12). Увеличение избытка пероксида водорода позволяет сместить селективность в сторону дигидроксированного продукта С (Таблица 53, № 13), существующего в виде равновесной смеси стереоизомеров. Дальнейшее ограничение доступности Mn центра (комплексы **Mn-104** и **Mn-97**) приводит к снижению селективности по В, при этом были выделены значительные количества 1 $\beta$ -гидроксиамброксида (Таблица 53, № 14, 15).

В отличие от комплексов марганца с С<sub>2</sub>-симметричными лигандами, катализатор **Mn-106** с триподальным N<sub>4</sub>-донорным лигандом проявляет повышенную селективность в окислении положения С12, давая 2 $\alpha$ -гидроксиамброксид В и (+)-склареолид А в сопоставимых количествах (Таблица 54, № 1). Выход (+)-склареолида А увеличился до 39 % при замене HFIP на смесь TFE и DFE (Таблица 54, № 2). Было обнаружено, что для достижения количественной конверсии субстрата во фторированных растворителях требуется использовать больший избыток H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, чем в смесях фторированный спирт/CH<sub>3</sub>CN (Таблица 54, № 1 и 2). Снижение доли фторированного спирта улучшило эффективность использования окислителя, а также повысило выход (+)-склареолида А до 56 % (Таблица 54, № 3). Повышение температуры реакции приводило к постепенному снижению селективности по (+)-склареолиду (Таблица 54, № 3-8). Триподальные катализаторы **Mn-96** и **Mn-106** показали довольно близкие максимальные выходы А (47-48 % при 0 °С, Таблица 54, № 6 и 7). Примечательно, что обнаруживалось образование значительных количеств гидроксикислоты F (за исключением реакций в чистых фторированных растворителях), доля которой увеличивалась с повышением температуры (ср. Таблица 54, № 3-8 против 1, 2). Последний продукт может возникнуть в результате конкуренции двух процессов: дегидратации и изомеризации с раскрытием цикла

промежуточного *гем*-диола, образующегося в ходе окисления первоначально образовавшегося скларала Е (Схема 37).

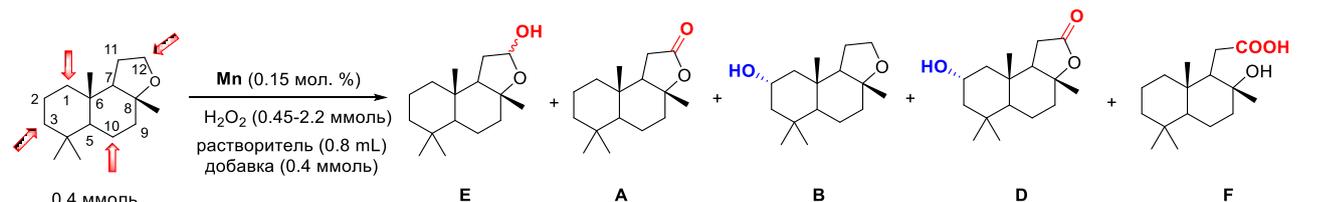
Таблица 53 - Каталитическое окисление (-)-амброксида в присутствии комплексов марганца с C<sub>2</sub> симметричными лигандами <sup>a</sup>



| №  | Кат.          | Р-ль <sup>b</sup> | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>(ммоль) | Добавка <sup>b</sup>               | Конверсия,<br>% <sup>c</sup> | Isolated yields, % <sup>d</sup><br>A : B : C : D |
|----|---------------|-------------------|--|------------------------------------|------------------------------|--|
| 1  | <b>Mn-85a</b> | TFE/DFE<br>(1:1)  | 2.25                                     | AcOH                               | >99                          | 26 : - : 4 : 28                                  |
| 2  | <b>Mn-51a</b> | HFIP              | 0.7                                      | AcOH                               | 98                           | 5 : 34 : 25 : -                                  |
| 3  | <b>Mn-85a</b> | HFIP              | 0.9                                      | AcOH                               | >99                          | 7 : 28 : 30 : -                                  |
| 4  | <b>Mn-85b</b> | HFIP              | 0.75                                     | AcOH                               | 97                           | 8 : 32 : 40 : -                                  |
| 5  | <b>Mn-85b</b> | HFIP              | 0.7                                      | ЕНА                                | 95                           | 5 : 33 : 31 : -                                  |
| 6  | <b>Mn-85b</b> | HFIP              | 0.8                                      | САА                                | >99                          | 5 : 35 : 25 : -                                  |
| 7  | <b>Mn-105</b> | HFIP              | 0.7                                      | AcOH                               | 97                           | 10 : 37 : 10 : 5                                 |
| 8  | <b>Mn-92a</b> | HFIP              | 0.7                                      | AcOH                               | >99                          | 5 : 38 : 15 : -                                  |
| 9  | <b>Mn-92b</b> | HFIP              | 0.7                                      | AcOH                               | 98                           | 2 : 42 : 23 : 8                                  |
| 10 | <b>Mn-92b</b> | HFIP              | 0.7                                      | САА                                | >99                          | 2 : 44 : 21 : 7                                  |
| 11 | <b>Mn-92b</b> | HFIP              | 0.45                                     | САА                                | 79                           | 2 : 46 : 7 : 3                                   |
| 12 | <b>Mn-92b</b> | HFIP              | 0.7                                      | вос- <i>D</i> -пролин <sup>d</sup> | >99                          | 3 : <b>49</b> : 16 : 2                           |
| 13 | <b>Mn-92b</b> | HFIP              | 2.25                                     | САА                                | >99                          | - : 6 : <b>43</b> : 14 <sup>e</sup>              |
| 14 | <b>Mn-104</b> | HFIP              | 0.9                                      | САА                                | 99                           | 2 : 25 : 8 : 9 <sup>f</sup>                      |
| 15 | <b>Mn-97</b>  | HFIP              | 0.9                                      | САА                                | 90                           | 3 : 32 : 17 : 2 <sup>g</sup>                     |

<sup>a</sup> При -40 °С; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли одной порцией перед добавлением катализатора. Продукты выделяли колоночной хроматографией. <sup>b</sup> ЕНА - 2-этилгексановая кислота, САА - 2-хлоруксусная кислота. <sup>c</sup> На основе выделенного количества извлеченного исходного вещества (г.с.м). <sup>d</sup> вос-*D*-пролин (0.1 ммоль) использовался как добавка. <sup>e</sup> 12-гидроксиамброксид-2-он (10 %) и амброксид-2,12-дион (4 %) были выделены как побочные продукты. <sup>f</sup> 3β-гидрокси амброксид (8 %) и 12-гидроксиамброксид-2-он (10 %) были выделены как побочные продукты. <sup>g</sup> 1β-гидроксиамброксид был выделен как побочный продукт (10 %).

Таблица 54 - Каталитическое окисление (-)-амброксида в присутствии комплексов марганца с триподальными лигандами <sup>a</sup>



| № | Кат.          | Растворитель <sup>b</sup>   | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>(ммоль) | Добавка <sup>b</sup> | T, °C | Конверсия, % <sup>c</sup> | Выдел. выходы, % <sup>d</sup><br>E : A : B : D : F |
|---|---------------|---|--|----------------------|-------|---------------------------|--|
| 1 | <b>Mn-106</b> | HFIP  | 2.25                                     | AcOH                 | -40   | 92                        | 5 : 19 : 20 : 22 : -                               |
| 2 | <b>Mn-106</b> | TFE/DFE (1:1)   | 2.1                                      | CAA                  | -40   | 95                        | 11 : 39 : 3 : 11 : <2                              |
| 3 | <b>Mn-106</b> | HFIP/CH <sub>3</sub> CN/<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:4:3) | 0.9                                      | CAA                  | -40   | 98                        | 2 : <b>56</b> : - : 2 : 18                         |
| 4 | <b>Mn-106</b> | HFIP/CH <sub>3</sub> CN/<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:4:3) | 0.9                                      | CAA                  | -30   | 97                        | 8 : 53 : - : 2 : 24                                |
| 5 | <b>Mn-106</b> | TFE/CH <sub>3</sub> CN/C<br>H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:2:1)  | 0.9                                      | CAA                  | -20   | 94                        | 11 : 48 : <1 : 3 : 26                              |
| 6 | <b>Mn-106</b> | TFE/CH <sub>3</sub> CN/C<br>H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:2:1)  | 0.9                                      | CAA                  | 0     | 99                        | 3 : 48 : - : 3 : 31                                |
| 7 | <b>Mn-96</b>  | TFE/CH <sub>3</sub> CN/C<br>H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:2:1)  | 0.9                                      | CAA                  | 0     | 96                        | 10 : 47 : - : 2 : 30                               |
| 8 | <b>Mn-96</b>  | TFE/CH <sub>3</sub> CN/C<br>H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:2:1)  | 0.9                                      | CAA                  | +20   | 99                        | 2 : 37 : - : 7 : 31                                |

<sup>a</sup> В № 1 и 2, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли одной порцией перед добавлением катализатора. В № 3-8, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли шприцевым насосом за 1 ч после добавления катализатора. Продукты выделяли колоночной хроматографией. <sup>b</sup> CAA – 2-хлоруксусная кислота. <sup>c</sup> На основе выделенного количества извлеченного исходного вещества (r.s.m).

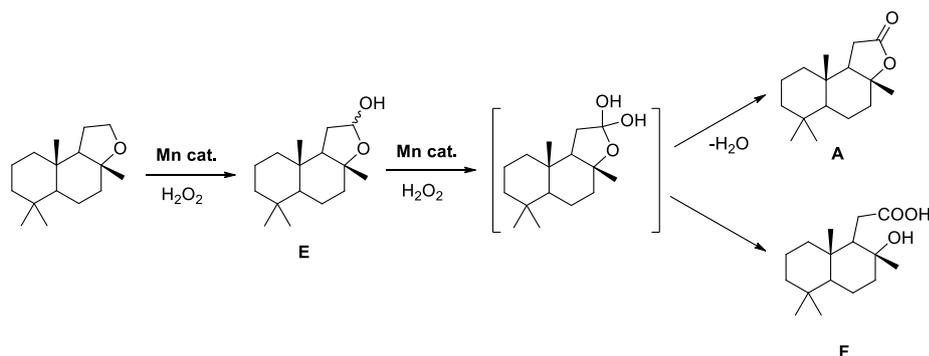


Схема 37 - Предполагаемый конкурентный путь образования (+)-склареолида **E** и гидроксикислоты **F**

С практической синтетической точки зрения подход к переключению между «биосинтетическим» (C12) и «биоортогональной» (C2) региоселективностью может обеспечить доступ к полиоксигенированным метаболитам с приемлемыми выходами, сравнимыми с теми, которые были найдены для превращений (-)-амброксида в живых клетках. Некоторые

возможности представлены на Схеме 38; ряд метаболитов (А, D, F, G, H) являются известными соединениями, тогда как о других (В, С, I) ранее не сообщалось.

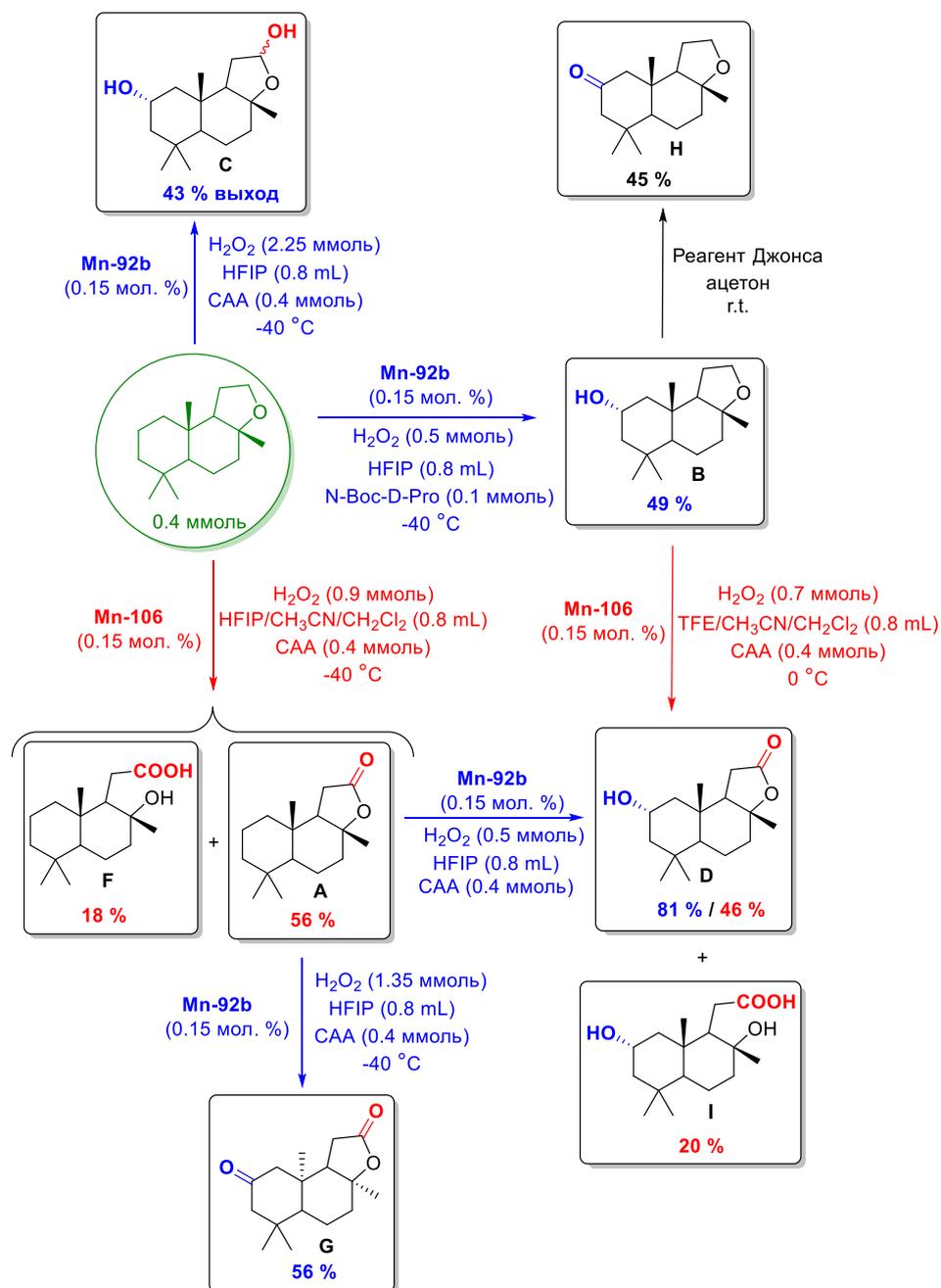


Схема 38 - Синтетические подходы к окисленным метаболитам (-)-амброксида. Даны изолированные выходы

Во всех случаях гидроксилирование по С2 положению происходило стереоселективно с образованием 2 $\alpha$ -(экваториальных) С–ОН групп, что было установлено с помощью двумерной  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY ЯМР спектроскопии. Стереохимия была также подтверждена ацелированием 2 $\alpha$ -гидроксиамброксида с последующей кристаллизацией 2 $\alpha$ -ацетоксиамброксида и рентгеноструктурным подтверждением экваториального расположения ацетоксигруппы в последнем. Природа наблюдаемой селективности 2 $\alpha$ -гидроксилирования большинства

рассмотренных здесь катализаторов ясна, учитывая, что соответствующая экваториальная С–Н связь является, по-видимому, наиболее стерически доступной во всей молекуле. Реакциям с разрывом соседней аксиальной С–Н связи эффективно препятствуют две аксиальные СН<sub>3</sub> группы. В принципе, С–Н связь у атома углерода амброксида С12 имеет сопоставимую доступность, однако она эффективно дезактивируется растворителями – сильными донорами водородных связей, такими как HFIP. В этом случае преимущественно получается продукт 2 $\alpha$ -ОН (В) (Таблица 53, № 11, 12) в присутствии комплексов марганца с С<sub>2</sub>-симметричными лигандами, имеющими ограниченный доступ к Mn центру. Напротив, реакционная способность катализаторов **Mn-96** и **Mn-106**, имеющих более открытый для доступа субстрата активный центр, должна в отсутствие иных факторов определяться электронными эффектами. В итоге, в растворителе CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> преимущественно окисляются «активированные» С–Н группы при положении С12.

### 3.4.2 Окисление эстрона ацетата и его аналогов

Было исследовано окисление эстрона ацетата, 17 $\beta$ -эстрадиола и 17 $\alpha$ -эстрадиола пероксидом водорода в присутствии различных комплексов марганца аминопиридиновой природы (Рисунок 33).

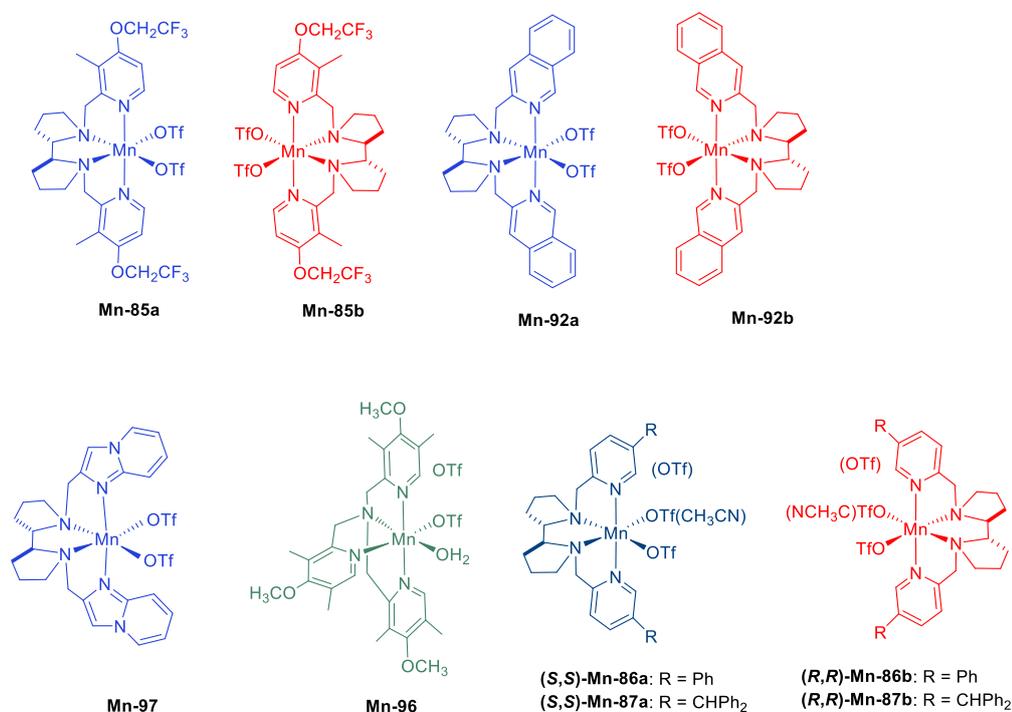


Рисунок 33 - Структуры комплексов марганца

Примечательно, что, в отличие от окисления (-)-амброксидов в присутствии структурно близких катализаторов, использование хлороуксусной кислоты (САА) в качестве добавки для окисления эстрона и 17-эстрадиолов, имеющих бензильные группы СН, оказалось невыгодным, приводя к низкой конверсии и селективности. Замена САА на 2-этилгексановую кислоту (ЕНА) резко улучшила конверсию и выходы основных продуктов; кроме того, проведение реакции в растворителях-донорах водородных связей, таких как трифторэтанол (TFE) или гексафторизопропанол (HFIP), позволило эффективно предохранить группы С17 $\beta$ -ОН от окисления до С=О групп. Таким образом, найденные оптимальные условия (гексафторизопропанол в качестве растворителя и 2-этилгексановая кислота в качестве добавки) использовались в дальнейших экспериментах (все приводимые далее выходы приведены для выделенных в чистом виде продуктов).

Было обнаружено, что С2-симметричные комплексы с (*S,S*)-конфигурацией лиганда преимущественно катализируют гидроксирование по 9 (третичному бензильному) положению (Схема 39), тогда как комплексы с (*R,R*)-конфигурацией дают в основном продукты С6 $\alpha$ -гидроксирования (по вторичному бензильному положению). Кроме того, использование комплексов с объемными заместителями (**Mn-86**, **Mn-87**, **Mn-92** и **Mn-97**) вместо комплекса **Mn-85** приводило к улучшению С9 и С6 селективности для обеих конфигураций. В результате, 9 $\alpha$ -гидрокси 17 $\beta$ -эстрадиол 3-ацетат и 6 $\alpha$ -гидрокси 17 $\beta$ -эстрадиол 3-ацетат были получены с выходами 45 % и 44 %, соответственно (Схема 39А). При окислении эстрона ацетата наблюдались те же закономерности, а выходы 9 $\alpha$ -гидрокси- и 6 $\alpha$ -гидрокси продуктов составили 51 % и 70 %, соответственно (Схема 39В). Наконец, окисление 17 $\alpha$ -эстрадиол 3-ацетата при катализе комплексом (*S,S*)-**Mn-87a** давало 9 $\alpha$ -гидрокси-продукт с выходом 23 %, а использование катализатора (*R,R*)-**Mn-92b** приводило к образованию 6 $\alpha$ -гидрокси-производного с выходом 31 % (Схема 39С). Надо отметить, что для всех трех субстратов катализ комплексом (*R,R*)-**Mn-92b** был высоко диастереоселективен (>95:5  $\alpha$ : $\beta$ ). Насколько можно судить, подобные высокие значения не имеют прецедентов в литературе для 6 $\alpha$ -гидрокси-производных эстрона. Учитывая, что выход может достигать 70 %, данная реакция может иметь большой потенциал для практического применения.

Применение комплекса **Mn-96**, содержащего триподальный лиганд, показало, что С9-положение субстрата может быть вообще не затронуто окислением, но при этом происходит более глубокое окисление С6-положения до кето-группы с выходом соответствующих продуктов 43 % (Схема 39А), 42 % (Схема 39В) и 18 % (Схема 39С). Очевидно, такие свойства комплекса **Mn-96** проявляются благодаря его ахиральной топологии, которая слабо способна различать диастереотопные фрагменты С6-Н $\alpha$  и С6-Н $\beta$ , таким образом уменьшая вклад 6-гидрокси-продуктов. Также было показано, что однореакторное окисление эстрона ацетата в

присутствии комплекса *(R,R)*-Mn-92b с последующим добавлением комплекса Mn-96 и новой порции окислителя позволяет получить 6-кето эстрон ацетат с выходом 53 % (Схема 39В).

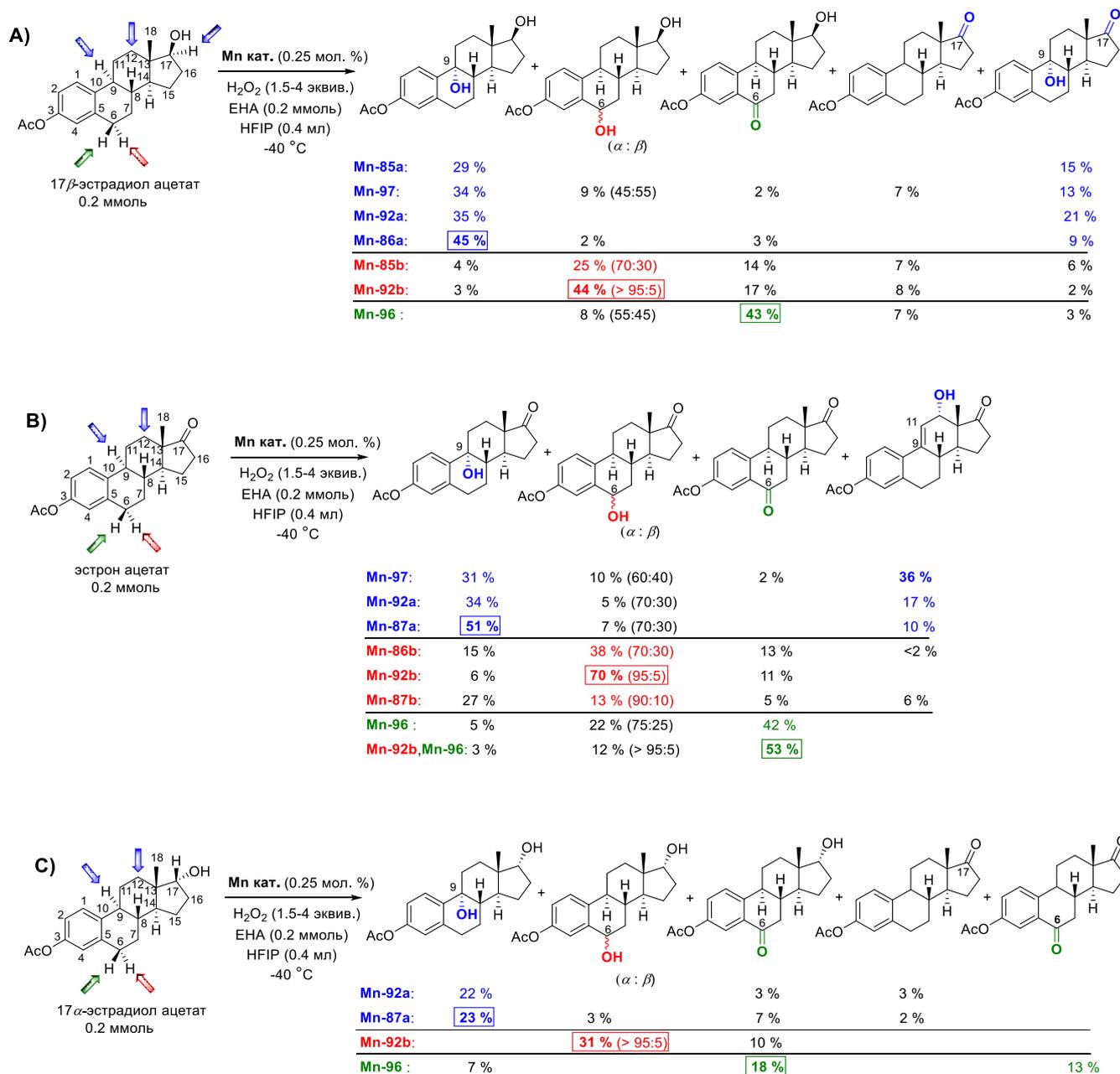


Схема 39 - Окисление 17β-эстрадиол-3-ацетата (А), эстрона ацетата (В), 17α-эстрадиол-3-ацетата (С) в присутствии Mn комплексов. Приведены выделенные выходы. Незначительные побочные продукты (менее 2 %) не показаны

При анализе продуктов данных реакций было обнаружено заметное количество ненасыщенных (содержащих двойную связь) продуктов; некоторые из них приведены на Схеме 40 и обозначены как I, II, III и IV. Мы предполагаем, что продукты I и II могут образовываться в результате процесса, конкурирующего с C9-гидроксилированием, а именно 9,11-десатурации,

после которой следует  $12\alpha$ -гидроксилирование по вновь образованному аллильному положению (Схема 40А). Эта гипотеза подтверждается наблюдением значительного количества  $C9$ -гидрокси продуктов наряду с продуктами **I** и **II** (Схема 40, А и В). Схожие процессы десатурации, конкурирующие с гидроксилированием, были ранее отмечены нами в реакциях окисления на аналогичных комплексах марганца и объяснены отрывом атома водорода/переносом электрона от изначально образующейся  $C$ -центрированной радикальной частицы.

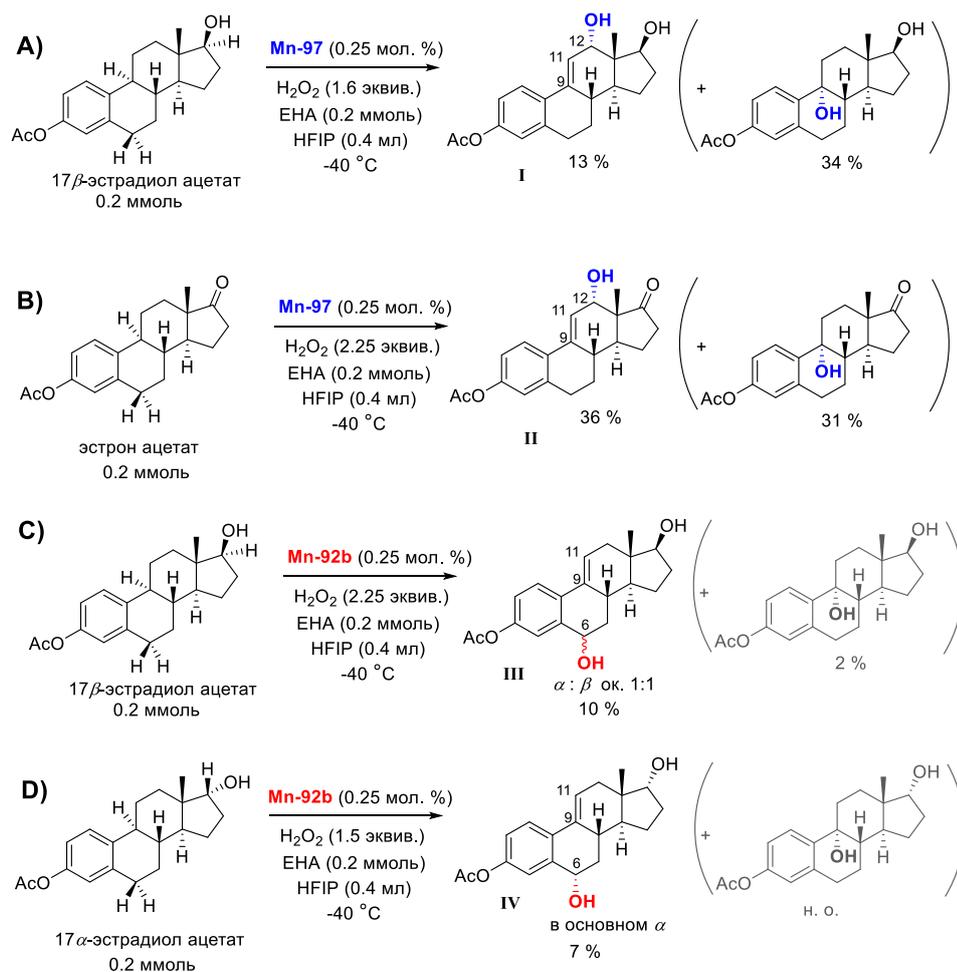


Схема 40 - Образование ненасыщенных продуктов в процессе катализируемого Mn комплексами окисления: избранные примеры (остальные продукты не показаны)

Доля продукта десатурации была наибольшей при использовании катализатора **Mn-97**, который, вероятно, в сравнении с остальными катализаторами сильнее всего стерически затруднен для доступа субстрата к марганцевому центру. Очевидно, это может значительно препятствовать стадии повторного связывания кислорода с  $C$ -радикалом, образовавшимся после отрыва атома  $H$  от молекулы субстрата, и, таким образом, способствовать протеканию конкурирующей десатурации. Кроме того, окисление специально приготовленного 9,11-

дегидро 17 $\beta$ -эстрадиола 3-ацетата в стандартных условиях (катализатор **Mn-97**) шло преимущественно по аллильному положению с образованием продукта **I** (Схема 41В).

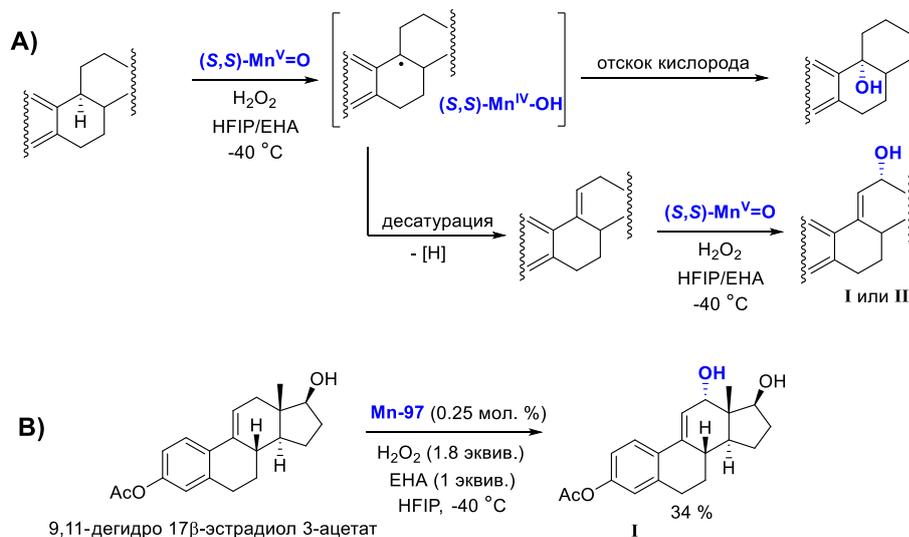


Схема 41 - Предполагаемый механизм образования ненасыщенных продуктов **I** и **II** (A) и окисление 9,11-дегидро 17 $\beta$ -эстрадиол 3-ацетата в присутствии **Mn-97** (B)

Тем не менее, в случае продуктов **III** и **IV** описанный выше сценарий может быть менее реалистичен, поскольку используемый в данном случае комплекс **Mn-92b** намного менее склонен катализировать реакцию гидроксирования по 9 положению (Схема 40). Действительно, С9-гидрокси продукт был обнаружен лишь в следовых количествах при получении продукта **III** (Схема 40С) и не образовывался вообще в условиях получения продукта **IV** (Схема 40D). В случае эстрона ацетата продукт 9,11-десатурации/6-гидроксирования не наблюдался ни в одном из экспериментов для всех протестированных катализаторов. Во всех случаях количества продуктов **III** и **IV** были невелики (10 % и менее), и это на данный момент не позволяет сделать какого-либо правдоподобного предположения о механизме их образования.

С практической точки зрения представляется интересным использовать ортогональную селективность  $(S,S)$ - и  $(R,R)$ -катализаторов в ходе нескольких последовательных реакций, чтобы получить продукты селективного окисления по нескольким положениям. Некоторые обнаруженные возможности подобного рода обобщены в Таблица 55 и на Схеме 42. Было показано, что 9 $\alpha$ -гидрокси-эстрон ацетат стабилен в гексафторизопропанол при температурах от  $-40$  до  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , однако легко подвергается 9,11-дегидратации при комнатной температуре в смеси хлороформ/гексафторизопропанол в течение одних суток. Далее продукт дегидратации можно эпоксидировать в присутствии комплекса **Mn-92b**, получая 9,11-эпокси эстрон ацетат с выходом 20 % (Схема 42). Также сам 9 $\alpha$ -гидрокси-эстрон ацетат может быть окислен при

катализе комплексом **Mn-92b**, что дает *6 $\alpha$ ,9 $\alpha$* -дигидрокси-эстрон ацетат с выходом 52 % и соотношением  $\alpha:\beta=92:8$  (Схема 42). Упомянутый выше 6-кето эстрон ацетат (полученный *one-pot* реакцией с участием комплексов **Mn-92b** и **Mn-96**) был превращен в 6-оксо-9 $\alpha$ -гидрокси-эстрон ацетат с выходом 85 % благодаря окислению в присутствии комплекса **Mn-87a**. На Схеме 43 обобщены синтетические подходы для получения окисленных метаболитов 17 $\beta$ -эстрадиол 3-ацетата. Всего было выделено и охарактеризовано спектроскопически 27 окисленных метаболитов.

Таблица 55 - Каталитическое окисление окисленных производных эстрон-ацетата в присутствии Mn комплексов <sup>a</sup>

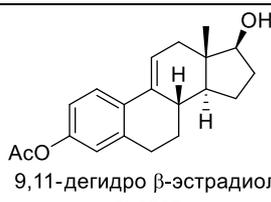
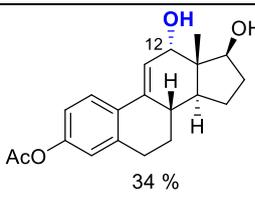
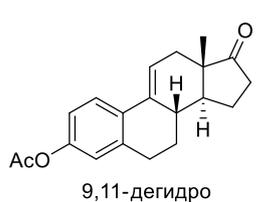
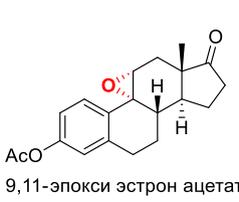
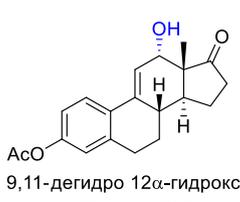
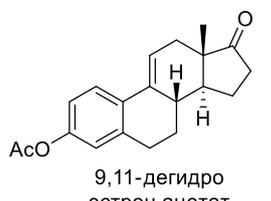
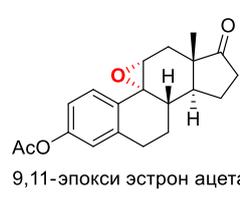
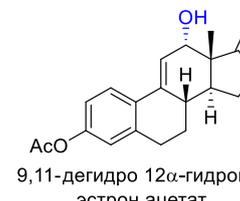
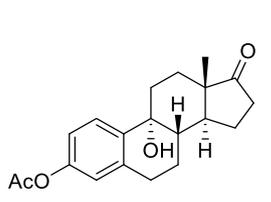
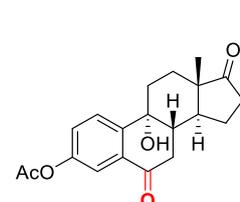
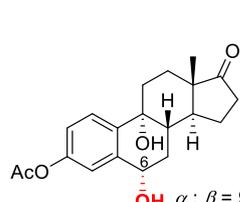
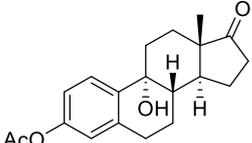
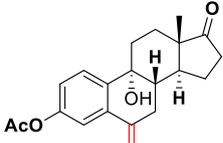
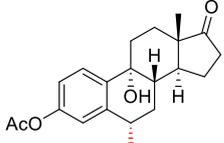
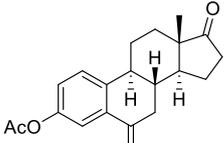
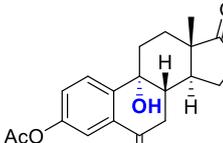
| № | Субстрат  | Кат.          | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>(ммоль) | Конверсия,<br>%<br><sub>c</sub> | продукт(ы)   |   |
|---|---|---------------|--|---------------------------------|--|---|
|   |   |               |  |                                 | Основные продукт(ы) и их выделенные выход(ы), % <sup>d</sup>                                 |   |
| 1 | <br>9,11-дегидро $\beta$ -эстрадиол ацетат | <b>Mn-97</b>  | 0.36                                     | >99                             | <br>34 % | 9,11-дегидро 12 $\alpha$ ,17 $\beta$ -эстрадиол ацетат  |
| 2 | <br>9,11-дегидро эстрон ацетат             | <b>Mn-92b</b> | 0.29                                     | >99                             | <br>20 % | <br>12 %                         |
| 3 | <br>9,11-дегидро эстрон ацетат             | <b>Mn-85b</b> | 0.28                                     | >99                             | <br>17 % | <br>14 %                         |
| 4 | <br>9 $\alpha$ -гидрокси эстрон ацетат     | <b>Mn-92b</b> | 0.47                                     | 83                              | <br>19 % | <br>$\alpha:\beta=90:10$<br>43 % |

Таблица 55 - Каталитическое окисление окисленных производных эстрон-ацетата в присутствии Mn комплексов <sup>a</sup> (продолжение)

| № | Субстрат   | Кат.          | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>(ммоль) | Конверсия,<br>%<br><sub>c</sub> | Основные продукт(ы) и их выделенные<br>выход(ы), % <sup>d</sup>   |
|---|--|---------------|--|---------------------------------|---|
| 5 | <br>9α-гидрокси эстрон ацетат | <b>Mn-92b</b> | 0.40                                     | 85                              |  6-оксо 9α-гидрокси эстрон ацетат 20 %<br> 6α,9α-дигидрокси эстрон ацетат α:β = 92:8 52 % |
| 6 | <br>6-оксо эстрон ацетат      | <b>Mn-87a</b> | 1.10                                     | 88                              |  6-оксо 9α-гидрокси эстрон ацетат 85 %   |

<sup>a</sup> При -40 °С; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> добавляли одной порцией перед добавлением катализатора. Продукты были выделены с помощью колоночной хроматографии. <sup>b</sup> HFIP - гексафторизопропанол, ЕНА – 2-этилгексановая кислота. <sup>c</sup> На основе выделенного исходного вещества (recovered starting material, r.s.m). <sup>d</sup> Незначительные побочные продукты (≤ 3-4 %) не показаны.

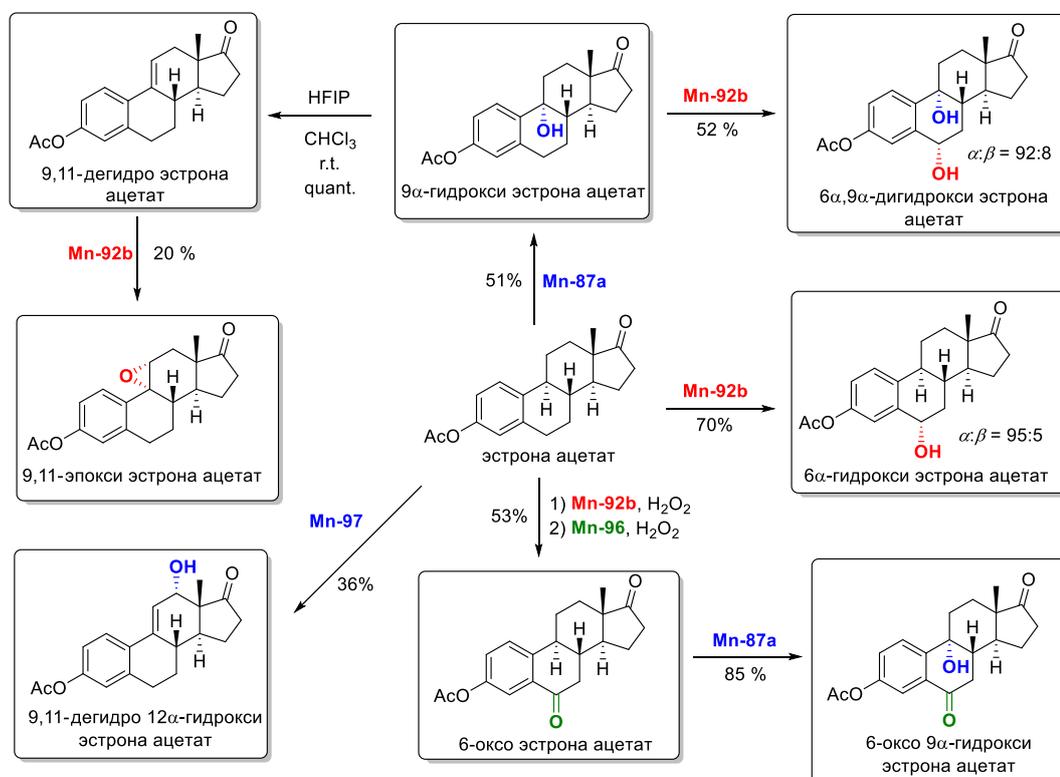


Схема 42 - Синтетические подходы для получения окисленных метаболитов эстрон ацетата

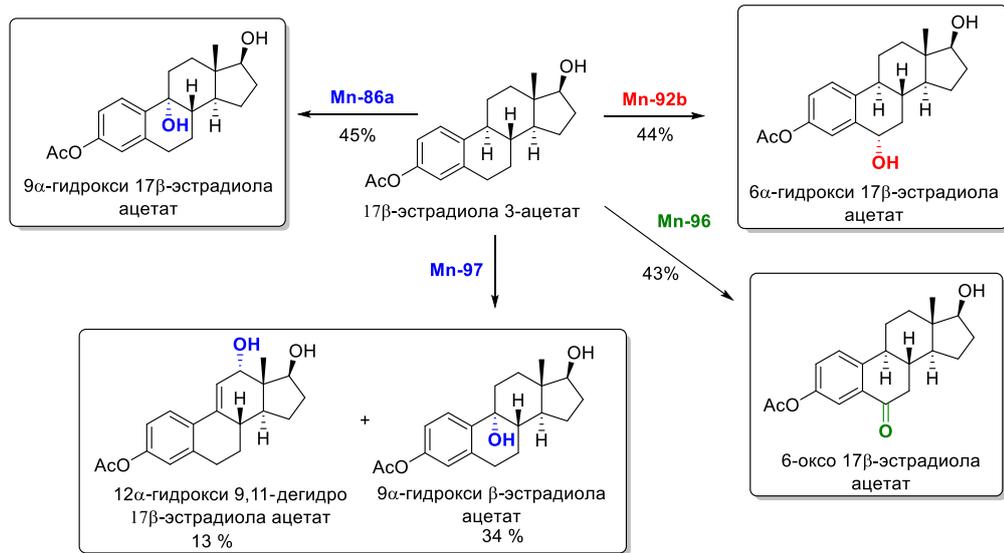


Схема 43 - Синтетические подходы для получения окисленных метаболитов 17β-эстрадиол 3-ацетата

### 3.4.3 Окисление насыщенных стероидов – производных андростана

Было исследовано окисление нескольких 5α- (I, II) and 5β-стероидов (III-V) – производных андростана (Рисунок 34) пероксидом водорода в присутствии различных комплексов марганца аминопиридиновой природы (Рисунок 35).

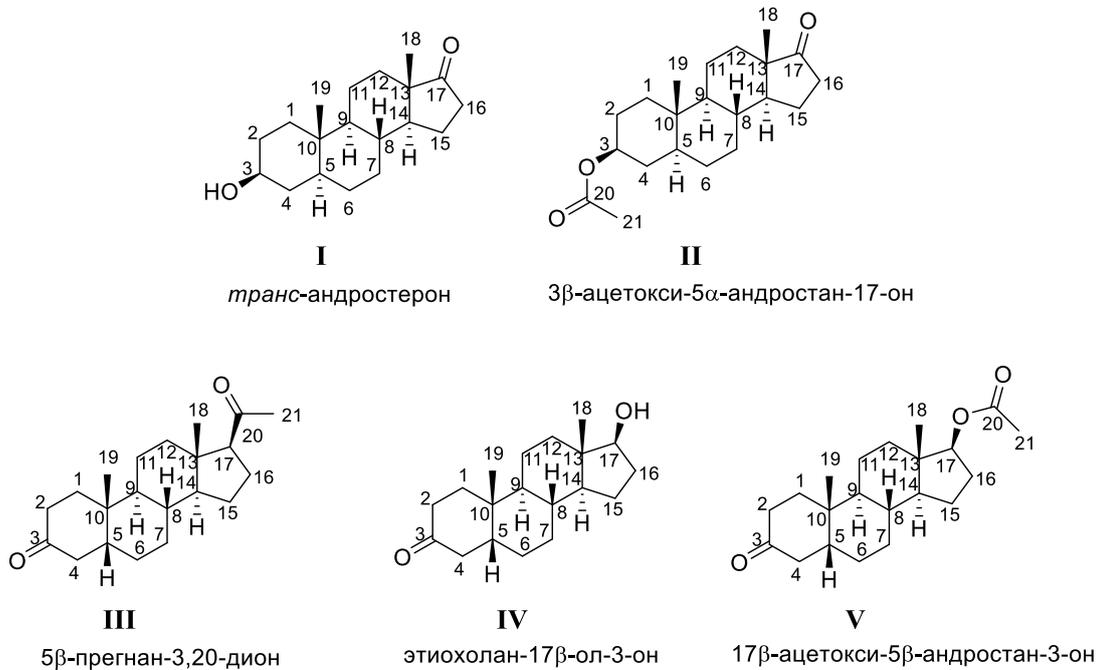


Рисунок 34 - Структуры 5α- (I, II) and 5β-стероидов (III-V)

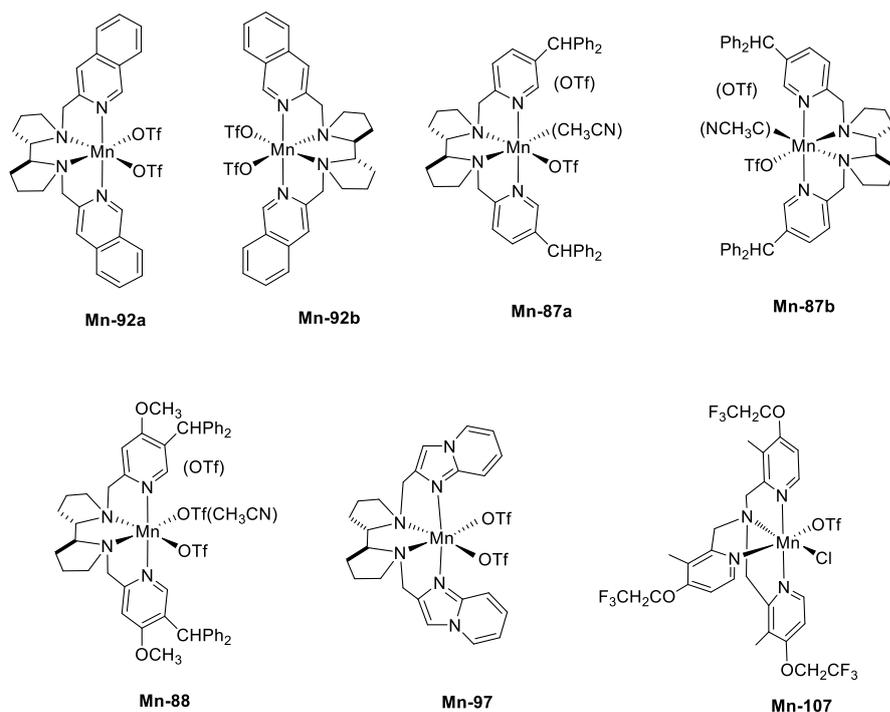
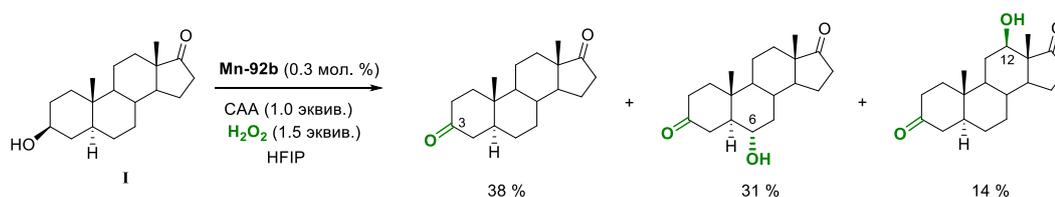


Рисунок 35 - Структуры комплексов марганца

Ранее мы видели, что гексафторизопропанол эффективно тормозит окисление по С17–ОН-группам 17 $\alpha$ - и 17 $\beta$ -эстрадиол-3-ацетата, направляя окисление преимущественно по бензильным положениям С9–Н $_{\alpha}$  или С6–Н $_{\alpha}$ . Однако этот подход не работал с *транс*-андростероном: в последнем случае сначала затрагивалась «активированная» связь С3–Н, а затем стерически хорошо доступные экваториальные сайты С6–Н $_{\alpha}$  и С12–Н $_{\beta}$  (Схема 44). Поэтому дальнейшее окисление было проведено на ацилированном производном **I**, 3 $\beta$ -ацетокси-5 $\alpha$ -андростан-17-оне **II** (Схема 45).

Схема 44 - Каталитическое окисление *транс*-андростерона **I**. САА – 2-хлоруксусная кислота.

Здесь и далее приведены выходы продуктов, выделенных в чистом виде

Действительно, хотя окисление 3 $\beta$ -ацетокси-5 $\alpha$ -андростан-17-она **II** в присутствии **Mn-92a** показало умеренную региоселективность по С6/С12, замена катализатора его (*R,R*)-энантиомером **Mn-92b** давала производное С6–(ОН) $_{\alpha}$  с приемлемым выходом 45 % (Схема 45). Отметим, что во фракциях обнаружен только продукт С6–(ОН) $_{\alpha}$  (без следов стереоизомера С6–(ОН) $_{\beta}$ ); такая же ситуация была зарегистрирована для гидроксирования С12 $_{\beta}$ , см. ниже. Еще

более высокая селективность гидроксирования  $C_{6\alpha}$ , составляющая 51 %, была достигнута при замене 2-хлоруксусной кислоты на 2-этилгексановую кислоту (ЕНА). Вероятными причинами роста селективности являются (1) более высокая стерическая затрудненность ЕНА и (2) способность разветвленной кислоты ослаблять электрофильность (и, следовательно, реакционную способность) негемовых металл-оксо комплексов, что обычно приводит к более высокой селективности окисления [220]. Замена HFIP на трифторэтанол (TFE), более слабый донор водородной связи, привела к достаточно близким результатам, однако для достижения аналогичного уровня конверсии потребовался более высокий избыток окислителя (Схема 45).

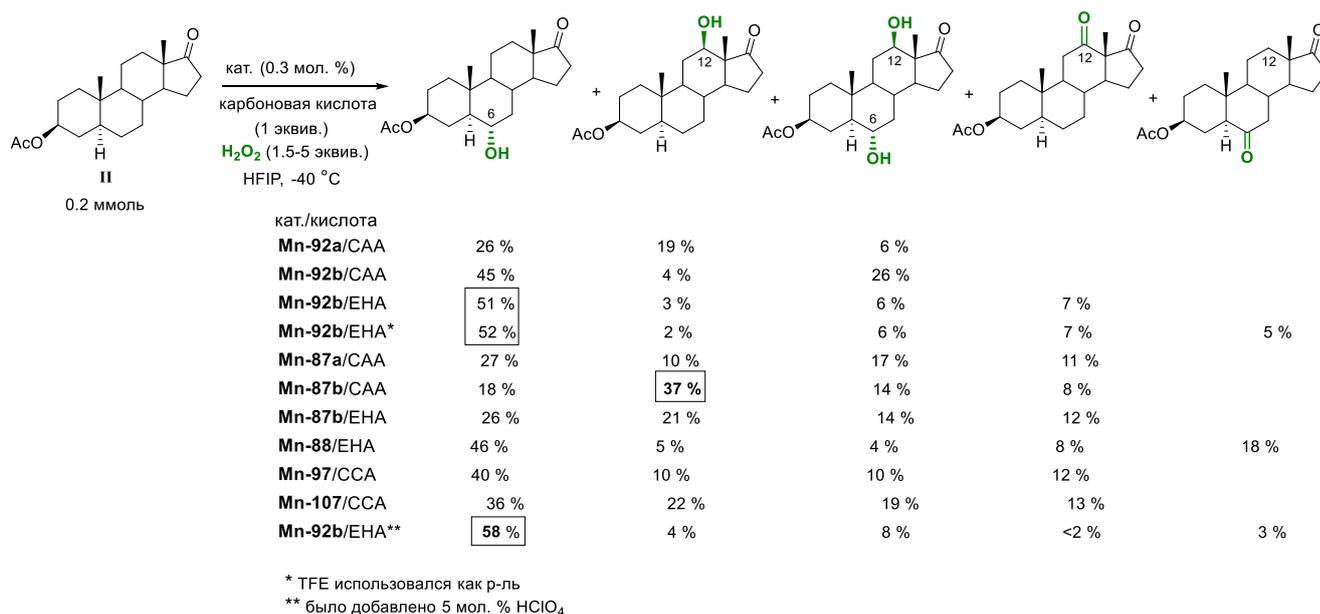


Схема 45 - Каталитическое окисление 3β-ацетокси-5α-андростан-17-она **II**. Некоторые минорные продукты не показаны. САА – 2-хлоруксусная кислота, ЕНА – 2-этилгексановая кислота

Использование более стерически затруднённых катализаторов, таких как **Mn-87a** и **Mn-87b** (Рисунок 35), не продемонстрировало сравнимо высокой селективности гидроксирования по  $C_{6\alpha}$  положению (Схема 45). В то же время **Mn-87b** показал наибольший выход (37 %) гидроксипроизводного  $C_{12\beta}$  среди всех изученных катализаторов (Схема 45). Попытка ещё больше увеличить стерические затруднения вокруг активного центра катализатора путем замены САА на ЕНА в случае **Mn-87b** ухудшила как конверсию субстрата, так и селективность, а также потребовала еще большего избытка H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Mn-88**, **Mn-97** и ахиральный комплекс **Mn-107** проявили умеренную региоселективность, причем все они предпочтительно приводили к гидроксированию по  $C_{6\alpha}$  положению (Схема 45). В итоге наибольший выход выделенного продукта  $C_{6-OH\alpha}$  был получен в каталитической системе **Mn-92b**/ЕНА в присутствии 5 мол. %

НСlO<sub>4</sub>. Недавно умеренное повышение региоселективности при добавлении HClO<sub>4</sub> было зарегистрировано при окислении склареолида в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридилметильных комплексов железа [221]. Этот эффект был приписан обратимому протонированию терминального кислорода активных оксометаллических частиц, приводящему к одновременному повышению каталитической производительности и селективности [221].

Далее было исследовано окисление производных 5β-андростана. В присутствии **Mn-92b** 5β-прегнан-3,20-дион **III** в качестве основных продуктов дает C6-(OH)<sub>α</sub> и C6-кетопроизводные (Схема 46). Напротив, положение C12 вообще не затрагивалось, по-видимому, вследствие ингибирования ацетильной группой у C17.

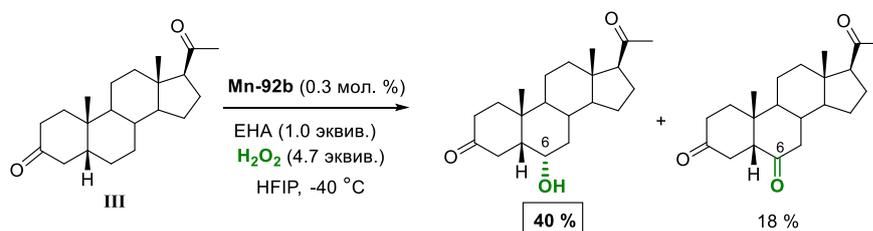


Схема 46 - Каталитическое окисление 5β-прегнан-3,20-диона **III**. ЕНА – 2-этилгексановая кислота

Аналогичное влияние электроноакцепторных групп на региоселективность выявлено при окислении этиохолан-17β-ол-3-она **IV** в присутствии **Mn-92b**: будучи очень склонным к окислению «активированных» (HO)C17–H<sub>α</sub> положений, **Mn-92b** превращал C17 в кетогруппу, что препятствовало окислению метиленовых групп C12 (Схема 47). Использование катализатора **Mn-92a** с противоположной абсолютной хиральностью, менее склонного к кетонизации по C17, позволило получить этиохолан-12β,17β-диол-3-он с выходом 46 % (Схема 47). Несмотря на (*S,S*)-конфигурацию катализатора (топология которой, теоретически, благоприятствует C6α-гидроксилированию 5α-андростерон-3-ацетата), окисление (5β-) этиохолан-17β-ол-3-она преимущественно происходит по метиленовой группе C12. Аналогичная, но менее выраженная тенденция взаимосвязи между топологией катализатора и региоселективностью окисления **IV** была обнаружена для катализаторов (*R,R*)-**Mn-87b** и (*S,S*)-**Mn-87a** и (*S,S*)-**Mn-97**.

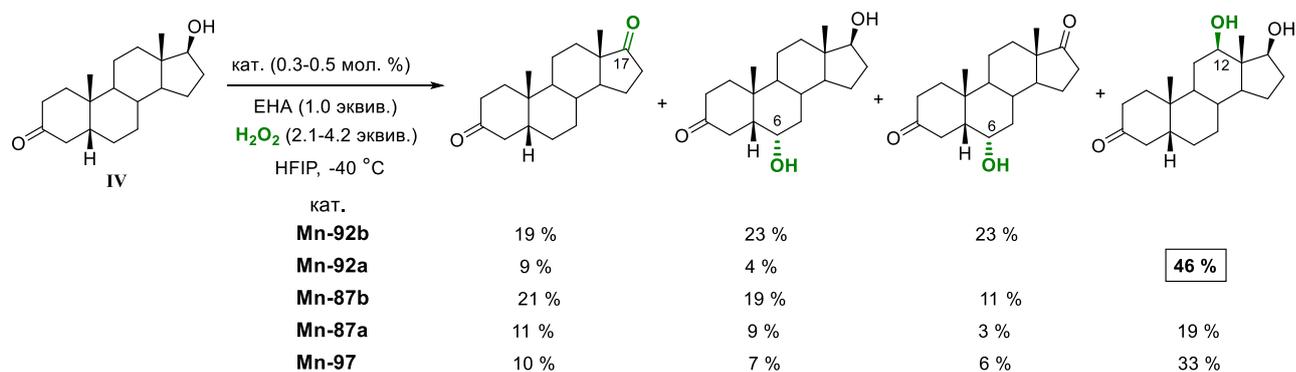


Схема 47 - Каталитическое окисление этиохолан-17 $\beta$ -ол-3-она **IV**. ЕНА – 2-этилгексановая кислота

Как видно, С<sub>6 $\alpha$</sub> -гидроксилирование этиохолан-17 $\beta$ -ол-3-она было проблематичным. Возможным решением может быть защита С17-(ОН) <sub>$\beta$</sub>  гидроксила какой-либо достаточно объёмной защитной группой. Оказалось, что даже ацетилирование гидроксильной группы в положении С17 полностью дезактивирует метиленовое положение С12 в образующемся 17 $\beta$ -ацетокси-5 $\beta$ -андростан-3-оне (**V**) (Схема 48). Вместо этого региоселективность была направлена в сторону экваториальной позиции С<sub>6 $\alpha$</sub>  и, что любопытно, позиции С<sub>5 $\beta$</sub> , которая, по-видимому, стерически хорошо доступна благодаря 5 $\beta$ -топологии субстрата **V**. Использование ЕНА или *n*-масляной кислоты (ВА) в качестве добавок не позволило переключить региоселективность между С5 и С6 (Схема 48). По-видимому, в этом случае вредны чрезмерные стерические затруднения вокруг активных центров. Замена ЕНА или ВА на уксусную кислоту улучшила конверсию субстрата и позволила направить окисление преимущественно в сторону С6 или С5, в зависимости от хиральности катализатора. Однако комбинация **Mn-87b**/AcOH дала в качестве основного продукта ацетат тестостерона, т.е. продукт 4,5-дегидрирования. В принципе, этот результат согласуется с обнаруженной нами ранее склонностью *бис*-амино-*бис*-пиридилметильных комплексов Mn к десатурации, сопровождающей их С–Н-окислительную реакционную способность.

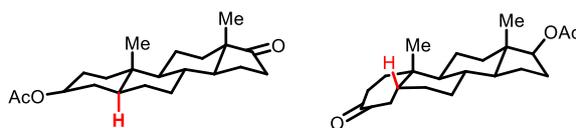
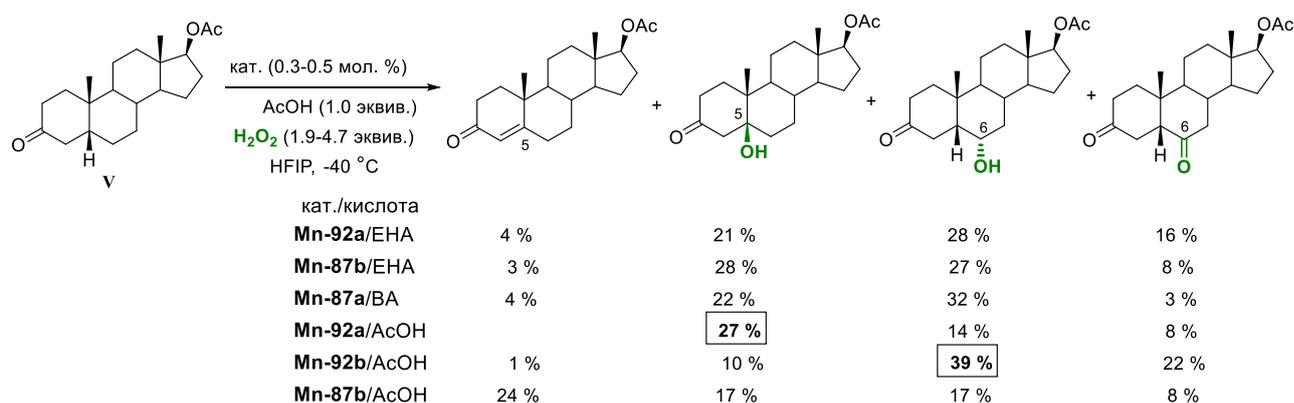


Схема 48 - Каталитическое окисление 17β-ацетокси-5β-андростан-3-она (V). ВА – *n*-масляная кислота

В целом приведенные выше данные свидетельствуют о возможности применения марганцевых комплексов бис-амино-бис-пиридилметилового типа для хемо- и региоселективного гидроксирования насыщенных стероидов, таких как производные 5α- и 5β-андростана, по метиленовой C(sp<sup>3</sup>)-H связи. Эти результаты дополняют ранее найденные возможности (1) превращать CH<sub>2</sub> в группы C=O, (2) селективно гидроксировать третичные группы C(sp<sup>3</sup>)-H, и (3) селективно окислять «активированные» (бензильные или эфирные) C-H группы в сложных молекулах, в том числе природного происхождения. Несмотря на то, что окисление протекает *ненаправленным* образом (*ср.* селективное C-H окисление, *направленное* карбоновыми кислотами, с аналогичными катализаторами [87–89]) и селективность определяется главным образом стерическими свойствами каталитически активных центров, региоселективность окисления достаточно высока для препаративных синтетических применений. Этот вывод подтверждается тем фактом, что во всех случаях катализаторы воздействовали на более стерически доступные экваториальные центры C-H<sub>eq</sub> в метиленовых группах, несмотря на наличие заведомо более слабых аксиальных центров C-H<sub>ax</sub>, потенциально имеющих кинетическое предпочтение к отрыву радикала H. Гидроксирование C6 и C12 происходило с полной диастереоселективностью, т.е. C6-(OH)<sub>α</sub>, C12-(OH)<sub>β</sub>.

### 3.5 Заключение

Показано, что *бис*-амино-*бис*-пиридиновые комплексы марганца катализируют окисление неактивированных алифатических С–Н групп с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$ , демонстрируя превосходную эффективность (до 970 TON), региоселективность и стереоспецифичность (до > 99 %).

Изучен механизм подобных реакций С–Н гидроксирования и кетонизации. Установлено, что окисление С–Н групп протекает через отрыв атома водорода электрофильной металл-оксо частицей; логарифм отношения скоростей С–Н окисления линейно коррелирует с энергиями гомолитического диссоциации С–Н связи по крайней мере в диапазоне 80–90 ккал/моль. Корреляции Гаммета и результаты исследования стереоспецифичности окисления свидетельствуют об образовании короткоживущих электронодефицитных (предположительно радикальных) интермедиатов. Исследования с помощью метода меченых атомов подтверждают включение  $^{18}\text{O}$  из добавленной  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  в образующийся спирт, тем самым свидетельствуя в пользу механизма окисления при участии оксомарганцевой(V) активной частицы.

Установлено, что окисление алифатических С–Н групп с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии комплексов Mn и карбоновых кислот дает смесь соответствующего спирта и сложного эфира. Исследования методом меченных атомов свидетельствуют о том, что атом кислорода спирта происходит от молекулы пероксида водорода, тогда как кислород сложного эфира происходит исключительно из карбоновой кислоты. Это подтверждает существование двух альтернативных маршрутов рекомбинации образовавшегося при отрыве атома водорода С-центрированного радикала: связывание с OH либо OC(O)R группой, один из которых ведет к спирту, а другой - к сложному эфиру. Соотношение спирт/эфир не зависит от концентрации добавляемой кислоты; в ряде различных используемых карбоновых кислот соотношение спирт/эфир увеличивается с увеличением пространственного объема кислоты. Приведенные выше результаты в сочетании с данными КИЭ и корреляциями Гаммета предполагают скорость-лимитирующую стадию отрыва бензильного атома H  $[\text{LMn}^{\text{V}}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}]^{2+}$  активными частицами, за которой следует конкурентное связывание OH/OC(O)R. Мы назвали этот механизм «альтернативным рекомбинационным механизмом». Важно отметить, что при благоприятных условиях стадия альтернативного связывания может быть преобладающей, давая сложный эфир в качестве основного продукта.

Обнаружено, что *бис*-амино-*бис*-пиридиновые комплексы марганца способны катализировать энантиоселективное гидроксирование арилалканов по бензильным положениям. В ацетонитриле реакция протекала с ЭИ до 86 %, однако, с низким выходом спирта из-за переокисления последнего до кетона. Во фторированных спиртах (DFE, TFE, HFIP) переокисление было подавлено, и выход спирта составлял 40-70 %. Энантиомерную

чистоту спирта можно дополнительно повысить (до 97 % ЭИ) путем разбавления смеси ацетонитрилом на поздней стадии, что способствует стереоконвергентному окислительному кинетическому разделению образовавшегося спирта. Реализовано окисление ряда производных 3,4-дигидрокумарина и 3,4-дигидрохинолинона с получением целевых 4-гидроксисоединений с выделенным выходом 40–60% и с ЭИ до 93%. Помимо 4-гидроксипроизводных, в некоторых случаях наблюдалось образование побочных продуктов 3,4-эпоксицирования и 3,4-десатурации, что свидетельствует о беспрецедентной субстрат-зависимой гидроксилазной/десатуразной/эпоксидазной реакционной способности *бис*-амино-*бис*-пиридиновых Mn комплексов.

Изучено селективное окисление (-)-амброксид пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца. Варьируя архитектуру лиганда и знак абсолютной хиральности катализатора, а также растворитель реакции, можно направить реакцию либо в сторону (+)-склареолида, либо в сторону 2 $\alpha$ -гидроксиамброксид и далее в сторону 2,12-дигидроксиамброксид, 2 $\alpha$ -гидроксисклареолида, амброксид-2-она, амброксид-2,12-диона и других окисленных метаболитов с синтетически приемлемыми выходами. Разработана методика каталитической селективной окислительной C–H функционализации на поздних стадиях синтеза по кольцам В и С 3-ацетата эстрона, 3-ацетатов 17 $\alpha$ - и 17 $\beta$ -эстрадиола с помощью H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в присутствии комплексов Mn. В зависимости от архитектуры лиганда и его абсолютной хиральности, с синтетически приемлемыми выходами могут быть получены продукты  $\alpha$ -гидроксилирования или кетонизации по C6, или  $\alpha$ -гидроксилирования по C9, или 9,11-десатурации/C12 $\alpha$ -гидроксилирования. Полученные моно-окисленные производные могут участвовать в дальнейших селективных окислительных превращениях с образованием полиокисленных метаболитов. Ароматическое кольцо А производных эстрона и эстрадиола в условиях реакции не затрагивается, а кетонизация гидроксогрупп у положения C17 эффективно предотвращается за счет использования гексафторизопропанола в качестве растворителя реакции. Изучена каталитическая селективная окислительная функционализация на поздней стадии нескольких стероидов с общим гонановым ядром, а именно производных андростана 5 $\alpha$ -андростерон-3-ацетата, 5 $\beta$ -андростан-17 $\beta$ -ол-3-она, 17 $\beta$ -ацетокси-5 $\beta$ -андростан-3-она и 5 $\beta$ -прегнан-3,20-диона по C–H группам в присутствии хиральных *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и структурно родственных комплексов Mn, используя H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в качестве терминального окислителя. В зависимости от стерической затрудненности и абсолютной хиральности катализатора, было достигнуто моно-гидроксилирование по кольцам А, В или С с выходом до 58 %. Растворитель, донор сильных водородных связей, гексафторизопропанол, эффективно защищает группу C17–ОН в этиохолан-17 $\beta$ -ол-3-оне от кетонизации, что дает возможность получать 6,17- и 12,17-дигидроксипроизводные андростана без использования защитных групп.

## ГЛАВА 4. Экспериментальная часть

### 4.1 Оборудование и реактивы

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировались на спектрометре Bruker Avance 400 на частоте 400.13 МГц, с использованием 5 мм цилиндрических стеклянных ампул. Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) отсчитывались в сторону слабого поля относительно внутреннего стандарта тетраметилсилана. Стандартные условия экспериментов  $^1\text{H}$  ЯМР: ширина спектрального окна 8000 Гц, частота накопления спектра 0.4 Гц, число сканов 16-64, 2-8  $\mu\text{s}$  радиочастотный импульс, 32К–64К точек. Спектры ЭПР регистрировались на спектрометре Bruker ER200D, 9.4 Гц, в 5 мм кварцевых ампулах при 77 К.

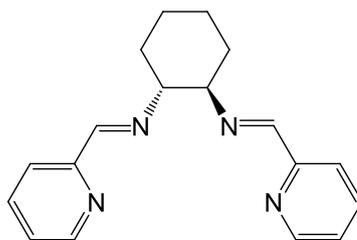
Кристаллографические измерения были проведены при 100 К на Stoe IPDS II дифрактометре для комплекса **Mn-43** или при 150 К на Bruker Apex Duo дифрактометре для других комплексов (графитовый монохроматор,  $\text{MoK}\alpha$  излучение,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Структуры были решены прямым методом с использованием пакета SHELX-97. Положения атомов водорода были рассчитаны с допущением идеальной геометрии. Положения остальных атомов уточнены анизотропно. Структуры комплексов, охарактеризованных с помощью РСА, приведены в Приложении (Рисунок П1).

В работе использовались следующие растворители: гексан (о.с.ч. “Криохром”), хлористый метилен (о.с.ч. “Реахим”), ацетонитрил (о.с.ч. “Реахим”), этилацетат (х.ч. “Лаверна”), метанол (х.ч. “Реахим”), ацетон (о.с.ч. “База №1 Химреактивов”). Диэтиловый эфир сушили над NaOH, затем перегоняли над Na и хранили под аргоном. Ацетонитрил, использовавшийся для синтеза комплексов марганца(II), сушили над молекулярными ситами (4  $\text{ \AA}$ ) и хранили под аргоном. В каталитических опытах использовали 30%-ый раствор пероксида водорода (о.с.ч. “База №1 Химреактивов”, точную концентрацию определяли по плотности). Все остальные химические реактивы были приобретены (если в работе не приводится методика их синтеза) у Aldrich, Acros, AlfaAesar, TCI Europe и использовались без очистки. Для записи спектров  $^1\text{H}$  ЯМР использовался четырёххлористый углерод  $\text{CCl}_4$  (о.с.ч. “Экос-1”),  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Изотопно-меченая вода  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (Aldrich) содержала 97 %  $^{18}\text{O}$ .

### 4.2 Методики синтезов некоторых лигандов

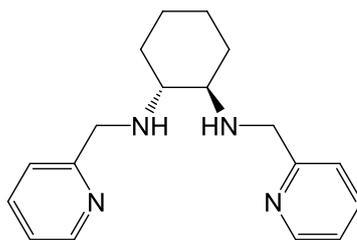
#### 4.2.1 Синтез лиганда (S,S)-81

(1S,2S)-N,N'-бис(пиридин-2-илметилен)-циклогексан-1,2-диамин (Py-Cy-en)

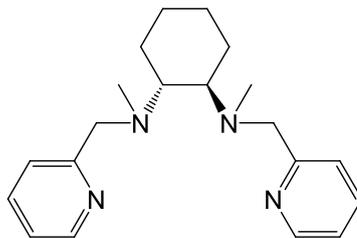


К раствору 2-пиридилкарбоксальдегида (0.942 г, 8.8 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили при перемешивании (*S,S*)-1,2-циклогександиамин (0.457 г, 4.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3-х часов при комнатной температуре с добавлением безводного CaSO<sub>4</sub>, после чего реакционную смесь отфильтровали, фильтрат испарили под вакуумом до образования масла, добавили 10 мл Et<sub>2</sub>O и оставили раствор при -20 °C на 40 минут для выпадения осадка. Осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Осадок светло-желтого цвета (1.0 г, 3.42 ммоль, выход 86 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub>, 20 °C), δ: 8.43 (d, 2H, Py, *J*=4.69 Гц); 8.18 (s, 2H, CH=N); 7.91 (d, 2H, Py, *J*=7.92 Гц); 7.57 (m, 2H, Py); 7.12 (m, 2H, Py); 3.45 (m, 2H, CyHN); 1.82 (m, 6H, CyH); 1.52 (m, 2H, CyH).

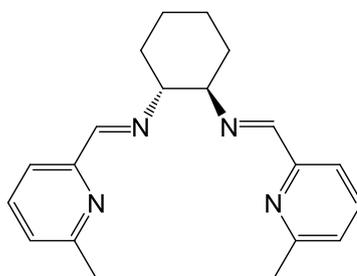
**(1*S*,2*S*)-*N,N'*-бис(пиридин-2-илметил)-циклогексан-1,2-диамин (Py-Cy-enH<sub>4</sub>)**



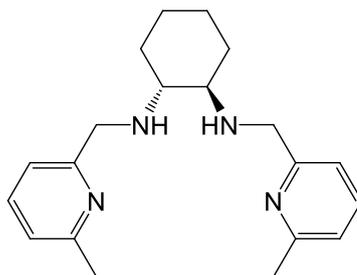
К раствору Py-Cy-en (1.80 г, 6.16 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0 °C и перемешивании добавили порциями NaBH<sub>4</sub> (0.703 г, 18.5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем при нагревании до температуры кипения в течение 1 часа. Добавили раствор HCl (3 M) до pH~7, отогнали растворитель под вакуумом, в результате чего образовался белый осадок. Добавили 20%-ный водный раствор KOH до pH>10. Провели экстракцию 4-мя порциями CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> по 15 мл. Экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили над CaSO<sub>4</sub>. Испарили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> под вакуумом, в результате образовалось желтое масло, которое кристаллизуется при охлаждении (1.65 г, 5.57 ммоль, выход 90 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub>, 20 °C), δ: 8.42 (d, 2H, Py, *J*=4.8 Гц); 7.53 (m, 2H, Py); 7.35 (d, 2H, Py, *J*=7.9 Гц); 7.04 (m, 2H, Py); 3.92 (d, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J*=14.4 Гц); 3.78 (d, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J*=14.4 Гц); 2.25 (m, 2H, CyHN); 2.06 (m, 2H, CyH); 1.69 (m, 2H, CyH); 1.23 (m, 2H, CyH); 1.03 (m, 2H, CyH).

**(1*S*,2*S*)-*N,N'*-диметил-*N,N'*-бис(пиридин-2-илметил)-циклогексан-1,2-диамин ((*S,S*)-81)**

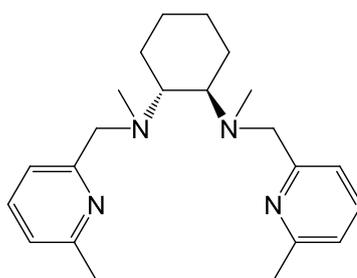
К раствору **Py-Cy-enH<sub>4</sub>** (0.592 г, 2.0 ммоль) в смеси CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>COOH (5.5 мл CH<sub>3</sub>CN + 0.75 мл CH<sub>3</sub>COOH) добавили 1.62 г 37%-го раствора CH<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O. Перемешивали смесь 20 минут при комнатной температуре. Добавили 4 эквивалента NaBH<sub>4</sub> (304 мг, 8.0 ммоль) малыми порциями и перемешивали при комнатной температуре 12 часов. Испарили CH<sub>3</sub>CN. Гидролизовали водным 2N раствором KOH до pH>10. Водную фазу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 мл), экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили над CaSO<sub>4</sub>. Испарили растворитель под вакуумом, образовалось масло (617 мг, 1.90 ммоль, выход 95 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub>, 20 °C), δ: 8.38 (d, 2H, Py, *J*=4.7 Гц); 7.50 (m, 4H, Py); 7.03 (m, 2H, Py); 3.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NH); 2.65 (m, 2H, CyHN); 2.28 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>); 2.02 (m, 2H, CyH); 1.78 (m, 2H, CyH); 1.22 (m, 4H, CyH).

**4.2.2 Синтез лиганда (*S,S*)-82****(1*S*,2*S*)-*N,N'*-бис(6-метил-пиридин-2-илметилен)-циклогексан-1,2-диамин (Py-Me-Cy-en)**

К раствору 6-метил-2-пиридилкарбоксальдегида (0.97 г, 8 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавили при перемешивании (*S,S*)-1,2-циклогександиамин (0.428 г, 3.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2-х часов при комнатной температуре с добавлением безводного CaSO<sub>4</sub>, после чего реакционную смесь отфильтровали, фильтрат испарили до 1 мл под вакуумом, добавили 2 мл Et<sub>2</sub>O и снова испарили часть растворителя до 1 мл, далее добавили 3 мл Et<sub>2</sub>O и оставили раствор при -20 °C на 40 минут для выпадения осадка. Образования осадка не наблюдалось. Образовавшееся масло очистили колоночной хроматографией (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, гексан/этилацетат=2:1). В результате получено желтое масло (0.900 г, 2.81 ммоль, выход 75 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub>, 20 °C), δ: 8.13 (s, 2H, CH=N); 7.90 (d, 2H, Py, *J*=7.6 Гц); 7.44 (t, 2H, Py, *J*=7.6 Гц); 6.96 (d, 2H, Py, *J*=7.3 Гц); 3.40 (m, 2H, CyHN); 2.45 (s, 6H, Py-CH<sub>3</sub>); 1.79 (m, 6H, CyH); 1.51 (m, 2H, CyH).

**(1*S*,2*S*)-*N,N'*-бис(6-метил-пиридин-2-илметил)-циклогексан-1,2-диамин (Py-Me-Cy-enH<sub>4</sub>)**

К раствору **Py-Me-Cy-en** (0.900 г, 2.81 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0 °С и перемешивании добавили порциями NaBH<sub>4</sub> (0.320 г, 8.43 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем при нагревании до температуры кипения в течение 1 часа. Добавили раствор HCl (3 М) до pH~7, отогнали растворитель под вакуумом, в результате чего образовался белый осадок. Добавили 20%-ный водный раствор KOH до pH>10. Провели экстракцию 3-мя порциями CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> по 10 мл. Экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили над CaSO<sub>4</sub>. Испарили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> под вакуумом, в результате образовалось желтое масло (0.780 г, 2.41 ммоль, выход 86 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub>, 20 °С), δ: 7.41 (t, 2H, Py, *J*=7.6 Гц); 7.13 (d, 2H, Py, *J*=7.6 Гц); 6.88 (d, 2H, Py, *J*=7.6 Гц); 3.88 (d, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J*=14.4 Гц); 3.72 (d, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J*=14.4 Гц); 2.46 (s, 6H, Py-CH<sub>3</sub>); 2.25 (m, 2H, CyHN); 2.07 (m, 2H, CyH); 1.69 (m, 2H, CyH); 1.23 (m, 2H, CyH); 1.05 (m, 2H, CyH).

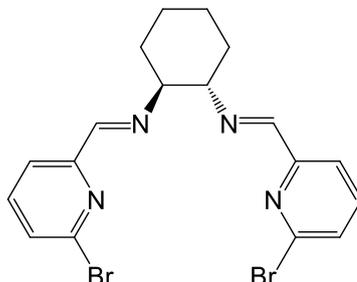
**(1*S*,2*S*)-*N,N'*-диметил-*N,N'*-бис(6-метил-пиридин-2-илметил)-циклогексан-1,2-диамин ((*S,S*)-82)**

К раствору **Py-Me-Cy-enH<sub>4</sub>** (0.648 г, 2.0 ммоль) в смеси CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>3</sub>COOH (5.5 мл CH<sub>3</sub>CN + 0.75 мл CH<sub>3</sub>COOH) добавили 1.62 г 37%-го раствора CH<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O. Перемешивали смесь 20 минут при комнатной температуре. Добавили 4 эквивалента NaBH<sub>4</sub> (304 мг, 8.0 ммоль) малыми порциями и перемешивали при комнатной температуре 12 часов. Испарили CH<sub>3</sub>CN. Гидролизовали водным 2N раствором KOH до pH>10. Водную фазу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 мл), экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили над CaSO<sub>4</sub>. Испарили растворитель под вакуумом, образовалось масло (650 мг, 1.85 ммоль, выход 92 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub>, 20 °С), δ: 7.37 (t, 2H, Py, *J*=7.6 Гц); 7.29 (d, 2H, Py, *J*=7.3 Гц); 6.86 (d, 2H, Py, *J*=7.3 Гц); 3.79 (d, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J*=14.4 Гц); 3.67 (d, 2H, CH<sub>2</sub>NH, *J*=14.4 Гц); 2.63 (m, 2H,

CyHN); 2.46 (s, 6H, Py-CH<sub>3</sub>); 2.27 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>); 1.98 (m, 2H, CyH); 1.76 (m, 2H, CyH); 1.28 (m, 2H, CyH); 1.16 (m, 2H, CyH).

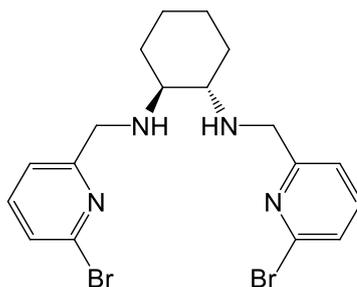
#### 4.2.3 Синтез лиганда (*R,R*)-83

##### (*1R,2R*)-*N,N'*-бис(6-бром-пиридин-2-илметилен)-циклогексан-1,2-диамин (Py-Br-Cy-en)



К раствору 6-бром-пиридин-2-карбоксальдегида (0.583 г, 3.13 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) добавили при перемешивании (*R,R*)-1,2-циклогександиамин (0.162 г, 1.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3-х часов при комнатной температуре с добавлением безводного CaSO<sub>4</sub>, после чего реакционную смесь отфильтровали, фильтрат упарили до 1 мл под вакуумом, добавили 2 мл Et<sub>2</sub>O и снова упарили часть растворителя до 1 мл, далее добавили 3 мл Et<sub>2</sub>O и оставили раствор при -20 °C на 40 минут для выпадения осадка. Осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Осадок светло-желтого цвета (0.510 г, 1.13 ммоль, выход 80 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub>, 20 C), δ: 8.21 (s, 2H, CH=N); 7.90 (d, 2H, Py, J=7.7 Гц); 7.54 (t, 2H, Py, J=7.7 Гц); 7.44 (d, 2H, Py, J=7.7 Гц); 3.46 (m, 2H, CyHN); 1.80 (m, 4H, CyH); 1.52 (m, 4H, CyH).

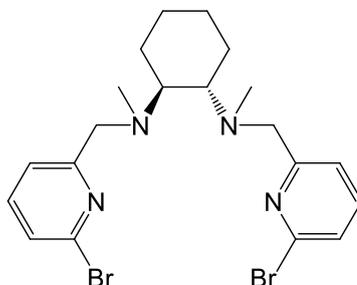
##### (*1R,2R*)-*N,N'*-бис(6-бром-пиридин-2-илметил)-циклогексан-1,2-диамин (Py-Br-Cy-enH<sub>4</sub>)



К раствору Py-Br-Cy-en (0.510 г, 1.13 ммоль) в MeOH (3 мл) при 0 °C и перемешивании добавили порциями NaBH<sub>4</sub> (0.130 г, 3.4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, затем при нагревании до температуры кипения в течение 1 часа. Добавили раствор HCl (3 M) до pH~7, отогнали растворитель под вакуумом, в результате чего образовался белый осадок. Добавили 20% водный раствор KOH до pH>10. Провели экстракцию 3-мя порциями CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> по 10 мл. Экстракт промыли насыщенным водным раствором NaCl, высушили над CaSO<sub>4</sub>. Испарили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> под вакуумом, в результате образовался белый осадок (0.480 г, 1.06 ммоль, выход 93 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CCl<sub>4</sub>, 20 C), δ:

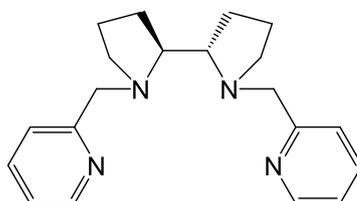
7.51 (t, 2H, Py,  $J=7.3$  Гц, 7.7 Гц); 7.42 (d, 2H, Py,  $J=7.3$  Гц); 7.32 (d, 2H, Py,  $J=7.3$  Гц); 4.00 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J=14.7$  Гц); 3.80 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J=14.7$  Гц); 2.27 (m, 2H, CyHN); 2.11 (m, 2H, CyH); 1.74 (m, 2H, CyH); 1.24 (m, 2H, CyH); 1.05 (m, 2H, CyH).

**(1*R*,2*R*)-N,N'-диметил-N,N'-бис(6-бром-пиридин-2-илметил)-циклогексан-1,2-диамин ((*R,R*)-83)**



К раствору **Py-Br-Cy-enH<sub>4</sub>** (0.480 г, 1.06 ммоль) в смеси  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{COOH}$  (5.5 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.75 мл  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) добавили 860 мг 37%-го раствора  $\text{CH}_2\text{O}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ . Перемешивали смесь 20 минут при комнатной температуре. Добавили 4 эквивалента  $\text{NaBH}_4$  (161.1 мг, 4.24 ммоль) малыми порциями и перемешивали при комнатной температуре 5 суток. Испарили  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Гидролизовали водным 2*N* раствором  $\text{KOH}$  до  $\text{pH}>10$ . Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  мл), экстракт промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ , высушили над  $\text{CaSO}_4$ . Испарили растворитель под вакуумом, образовалось масло. Растворили в смеси  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с добавлением эфира и оставили при  $-20$  °C для выпадения осадка. В результате получен белый кристаллический осадок (270 мг, 0.56 ммоль, выход 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CCl}_4$ , 20 C),  $\delta$ : 7.40 (m, 4H, Py); 7.24 (d, 2H, Py,  $J=7.0$  Гц); 3.82 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J=15$  Гц); 3.69 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J=15$  Гц); 2.62 (m, 2H, CyHN); 2.29 (s, 6H, N- $\text{CH}_3$ ); 1.99 (m, 2H, CyH); 1.80 (m, 2H, CyH); 1.27 (m, 2H, CyH); 1.18 (m, 2H, CyH).

**4.2.4 Синтез лиганда (*S,S*)-43**



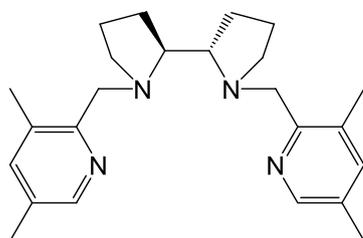
**Синтез соли (*S,S*)-43·4*HClO*<sub>4</sub>.** 4 ммоль (0.67 г) 2-(хлорметил)пиридина гидрохлорида растворили в 0.4 мл воды, при перемешивании добавили по каплям раствор 6 ммоль (0.83 г) карбоната калия в 0.8 мл воды. Образовавшийся 2-(хлорметил)пиридин экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $10 \times 7$  мл). Экстракт, выпаренный при пониженном давлении до объема  $\approx 10$  мл, смешали с 1.8 ммоль (620 мг) (*S,S*)-2,2'-бипирролидин *D*-тарtratом тригидратом, 14 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и

раствором 3.6 ммоль (144 мг) NaOH в 12 мл H<sub>2</sub>O. Смесь интенсивно перемешивали в течение пяти суток. Отделили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-фазу, водный раствор экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 25 мл), смешали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-фазы и осушили над прокаленным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный раствор выпарили сначала при пониженном давлении, затем в вакууме. Образовавшееся масло смешали с 0.4 мл H<sub>2</sub>O; по каплям, при охлаждении до 0 °С добавили 2.6 мл конц. HClO<sub>4</sub>. Раствор выдержали в течение трех суток при -20 °С. Выпавший осадок отфильтровали, промыли эфиром (4 × 10 мл) и высушили в вакууме. Выделенный продукт (S,S)-pdp·4HClO<sub>4</sub> представлял собой мелкокристаллический порошок белого цвета с розоватым оттенком (0.808 г, выход 62% по (S,S)-2,2'-бипирролидин D-тарtrate тригидрату). Данные анализа элементного состава (рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>·4HClO<sub>4</sub>): С 33.36% (33.17%), Н 4.23% (4.17%), N 7.62% (7.74%), Cl 19.55% (19.58%). <sup>1</sup>H ЯМР спектр соли (S,S)-pdp·4HClO<sub>4</sub> (CD<sub>3</sub>CN, 25 °С): δ = 8.91 (dd, 2H, Py-(6-H)), 8.77 (td, 2H, Py-(4-H)), 8.36 (d, 2H, Py-(3-H)), 8.22 (ddd, 2H, Py-(5-H)), 5.13 (d, 2H, Py-CHN-N), 4.78 (d, 2H, Py-CHN-N), 4.48 (t, 2H), 3.62-3.40 (m, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 4H). Свободный лиганд (S,S)-pdp выделили из перхлоратной соли непосредственно перед синтезом комплекса марганца по следующей методике.

**Синтез (S,S)-43.** 1.12 ммоль (808 мг) (S,S)-pdp·4HClO<sub>4</sub> смешали с 0.6 мл H<sub>2</sub>O, при перемешивании добавили по каплям раствор 6 ммоль (829 мг) карбоната калия в 1 мл воды. Образовавшийся лиганд (S,S)-pdp экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 × 8 мл). Экстракт осушили над прокаленным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, выпарили сначала при пониженном давлении, затем в вакууме. Образовалось светло-желтое масло. <sup>1</sup>H ЯМР спектр лиганда (S,S)-pdp (CD<sub>3</sub>CN, 25 °С): δ = 8.44 (dd, 2H, Py-(6-H)), 7.67 (td, 2H, Py-(4-H)), 7.38 (d, 2H, Py-(3-H)), 7.17 (td, 2H, Py-(5-H)), 4.19 (d, 2H, Py-CHN-N), 3.51 (d, 2H, Py-CHN-N), 3.00-2.83 (m, 4H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 8H).

#### 4.2.5 Синтез лиганда (S,S)-84

##### (2S,2'S)-1,1'-бис((3,5-диметилпиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин ((S,S)-84)

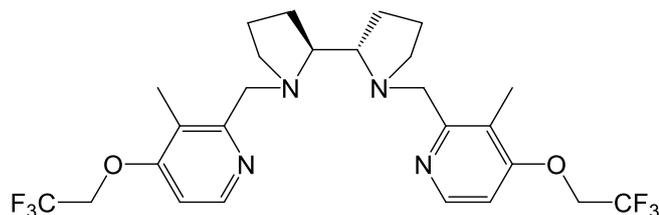


В колбу, содержащую 2-(хлорметил)-3,5-диметилпиридин гидрохлорид [72] (192.2 мг, 1.0 ммоль) и (S,S)-2,2'-бипирролидин D-тарtrate тригидрат (165.3 мг, 0.48 ммоль), добавили воду (1.5 мл), хлористый метилен (1.5 мл) и NaOH (3.5 ммоль, 140 мг, в 0.5 мл H<sub>2</sub>O). Смесь перемешивали 16 часов, затем разбавили 3 мл воды и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 мл). Объединенные органические фракции были высушены над CaSO<sub>4</sub>, и растворитель удалили в

вакуумом. Остаток был очищен на короткой колонке с силикагелем (элюент: ацетон:MeOH=10:1), в результате получен целевой продукт в виде масла (122 мг, 67 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 8.12 (s, 2H, Ar-H), 7.19 (s, 2H, Ar-H), 4.05 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N,  $J = 12.0$  Гц), 3.35 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N, ушир.), 2.35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (ушир., 2H), 1.8-1.5 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 154.8 (2C), 146.2 (2CH), 138.5 (2CH), 132.2 (2C), 131.2 (2C), 65.4 (2C\*H), 60.3 (2CHN), 55.4 (2CH<sub>2</sub>), 26.2 (2CH<sub>2</sub>), 24.1 (2CH<sub>2</sub>), 18.3 (2CH<sub>3</sub>), 18.0 (2CH<sub>3</sub>).

#### 4.2.6 Синтез лиганда (S,S)-85a

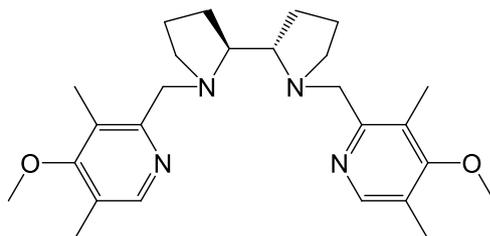
##### (2S,2'S)-1,1'-бис((3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пириди-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин



В колбу, содержащую 2-(хлорметил)-3-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин гидрохлорид (303.7 мг, 1.1 ммоль) и (S,S)-2,2'-бипирролидин D-тарtrate тригидрат (172.18 мг, 0.5 ммоль), добавили воду (1.5 мл), хлористый метилен (1.5 мл) и NaOH (3.3 ммоль, 132 мг, в 0.5 мл H<sub>2</sub>O). Смесь перемешивали 16 часов, затем разбавили 3 мл воды и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 мл). Объединенные органические фракции были высушены над CaSO<sub>4</sub>, и растворитель удалили в вакууме. Остаток был очищен на короткой колонке с силикагелем (элюент: ацетон:MeOH=10:1), в результате получен целевой продукт в виде твердого вещества (265 мг, 97 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 8.30 (d, 2H, Ar-H,  $J = 5.6$  Гц); 6.63 (d, 2H, Ar-H,  $J = 5.6$  Гц); 4.38 (q, 4H, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>,  $J = 7.8$  Гц); 4.12 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-N,  $J = 12$  Гц); 3.42 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-N,  $J = 12$  Гц); 2.74 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 2.25 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1.68 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 161.4; 159.4; 148.3; 147.2; 129.7; 125.3; 122.3; 120.8; 105.3; 66.2; 65.6; 65.3; 65.0; 64.5; 60.5; 55.4; 26.0; 24.0; 10.1.

#### 4.2.7 Синтез лиганда (S,S)-51a

##### (2S,2'S)-1,1'-бис((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин

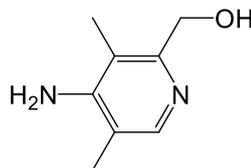


В колбу, содержащую 2-(хлорметил)-4-метокси-3,5-диметилпиридин гидрохлорид (Alfa Aesar, 293.2 мг, 1.32 ммоль) и (S,S)-2,2'-бипирролидин D-тарtrate тригидрат (206.6 мг, 0.6

ммоль), добавили воду (1.5 мл), хлористый метилен (1.5 мл) и NaOH (3.84 ммоль, 153.6 мг, в 0.5 мл H<sub>2</sub>O). Смесь перемешивали 16 часов, затем разбавили 3 мл воды и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 мл). Объединенные органические фракции были высушены над CaSO<sub>4</sub>, и растворитель удалили в вакууме. Остаток был очищен на короткой колонке с силикагелем (элюент: ацетон:MeOH=10:1), в результате получен целевой продукт в виде твердого вещества (210 мг, 86 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 8.08 (s, 2H, Ar-H); 4.00 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N, J = 7.5 Гц); 3.73 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.34 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N, ушир.); 2.73 (ушир., 2H), 2.54 (ушир., 2H), 2.28 (s, 6H, ArCH<sub>3</sub>); 2.22 (s, 6H, ArCH<sub>3</sub>); 2.20 (ушир., 2H), 1.8-1.4 (m, 8H). <sup>13</sup>C ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 163.9 (C); 157.8 (C); 148.2 (CH); 125.8 (C); 124.8 (C); 65.4 (CH); 60.7 (-CHN-); 59.6 (OCH<sub>3</sub>); 55.5 (CH<sub>2</sub>); 26.2 (CH<sub>2</sub>); 24.2 (CH<sub>2</sub>); 13.4 (CH<sub>3</sub>); 10.8 (CH<sub>3</sub>).

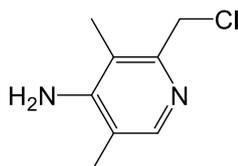
#### 4.2.8 Синтез лиганда (S,S)-51c

##### (4-Амино-3,5-диметилпиридин-2-ил)метанол



К раствору (3,5-диметил-4-нитропиридин-2-ил)метанола (AlfaAesar, 279 мг, 1.5 ммоль) в смеси EtOH (4 мл) / H<sub>2</sub>O (0.7 мл) было добавлено 1.5 мл HCl<sub>конц.</sub> (37 масс. %), и затем 3 гранулы цинка (~1 г). Смесь перемешивали при r.t. в течение 3 ч. После этого три четверти раствора было выпарено под уменьшенным давлением, и к остатку был прилит 25 %-ный водный раствор NH<sub>3</sub> до pH > 10. Смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 мл), объединенные органические фракции были промыты водой и NaCl<sub>aq.</sub> и высушены над CaSO<sub>4</sub>. Растворитель удалили в вакууме и получили целевой продукт в виде твердого вещества светло-желтого цвета (222 мг, 97 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 7.98 (s, 1H, Ar-H); 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4.07 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>); 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

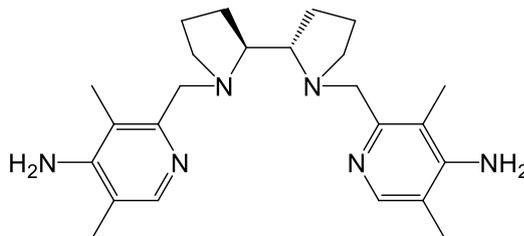
##### 2-(Хлорметил)-3,5-диметилпиридин-4-амин



К раствору (4-Амино-3,5-диметилпиридин-2-ил)метанола (222 мг, 1.46 ммоль) в 13 мл CHCl<sub>3</sub> при перемешивании было добавлено 325 мг PCl<sub>5</sub> при r.t. Затем реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 30 минут. Смесь охладил до r.t., нейтрализовали раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH ~ 10, экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 мл), объединенные органические фракции

были промыты водой и  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  и высушены над  $\text{CaSO}_4$ . Растворитель удалили в вакууме и получили целевой продукт в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (220 мг, 88 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 7.97 (s, 1H, Ar-H); 4.66 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 4.10 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 2.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 152.4; 150.2; 147.2; 116.6; 114.9; 46.5; 14.3; 11.9.

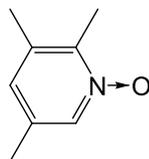
**(2*S*,2'*S*)-1,1'-бис((4-амино-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин ((*S,S*)-51c)**



2-(Хлорметил)-3,5-диметилпиридин-4-амин (212 мг, 1.245 ммоль) и (*S,S*)-2,2'-бипирролидин (80 мг, 0.568 ммоль) были растворены в 10 мл сухого  $\text{CH}_3\text{CN}$  (хранился над ситами  $4\text{\AA}$  под атмосферой аргона), и к этому раствору добавили сухой  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (360 мг) и тетра-(*n*-октил)аммоний бромид (44 мг). Реакционную смесь перемешивали под атмосферой аргона при 80 °C в течение 20 ч. После охлаждения до r.t. смесь была отфильтрована, и осадок промыли хлористым метиленом. Фильтраты объединили и испарили под вакуумом. Остаток был растворен в 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем к этому раствору добавили 0.137 мл (2.272 ммоль)  $\text{HClO}_4$  при перемешивании. Образовалось вязкое вещество, а раствор стал практически бесцветным. Раствор декантировали, а остаток промыли 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и затем снова декантировали. К остатку добавили 2 N раствор  $\text{NaOH}$  до pH > 10, экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 мл), объединенные органические фракции были промыты водой и  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  и высушены над  $\text{NaSO}_4$ . Растворитель удалили в вакууме и получили коричневое масло. Это масло было извлечено 3 раза смесью *n*-гексан:бензол (v/v=3:1), экстракты объединены и выпарены под вакуумом, в результате получен целевой продукт в виде светло-желтого порошка (190 мг, 82 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 7.89 (s, 2H, Ar-H); 4.06 (m, 6H,  $2\times\text{NH}_2$  и  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ); 3.34 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ,  $J = 12.0$  Гц); 2.72 (m, 4H); 2.31 (m, 2H); 2.16 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); 2.09 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); 1.81-1.49 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 154.9; 148.8; 146.0; 115.3; 115.5; 65.5; 60.9; 55.3; 26.2; 24.1; 14.3; 11.5.

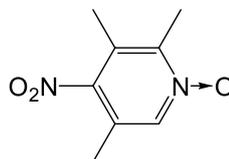
**4.2.9 Синтез лиганда (*S,S*)-51e**

**2,3,5-Коллидин-*N*-оксид**



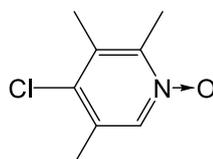
Раствор 2,3,5-коллидина (1.296 мл, 10 ммоль) в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  охладили до 0 °С. Добавили медленно порциями в течение 20 минут к этому раствору при перемешивании *m*CPBA (2.070 г, 12 ммоль). Убрали охлаждение и перемешивали реакционную смесь 40 минут при r.t. Затем  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  испарили под вакуумом, а остаток очистили колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (MeOH:ацетон=1:20), в результате получили 1.410 г твердого белого вещества (97%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °С),  $\delta$ : 8.03 (s, 1H, Ar-H); 6.89 (s, 1H, Ar-H); 2.46 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 2.29 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 2.22 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).

#### 4-Нитро-2,3,5-Коллидин-*N*-оксид



2,3,5-Коллидин-*N*-оксид (1.410 g, 9.7 mmol) растворили в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  конц. (10 мл), добавили  $\text{NaNO}_3$  (907 мг, 10.67 ммоль) и перемешивали реакционную смесь 2 часа при 100 °С. Охладили смесь до r.t. и вылили ее в размельченный лед, нейтрализовали 2 N раствором NaOH до pH ~ 9 и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 40 мл). Объединенные органические фракции были промыты водой и  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  и высушены над  $\text{NaSO}_4$ . Растворитель удалили в вакууме и получили желтое масло, которое было использовано на следующей стадии синтеза без промежуточной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °С),  $\delta$ : 8.09 (s, 1H, Ar-H); 2.52 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 2.27 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 2.24 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).

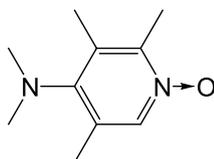
#### 4-Хлор-2,3,5-Коллидин-*N*-оксид



К желтому маслу 4-Нитро-2,3,5-Коллидин-*N*-оксида, полученному на предыдущей стадии, добавили по каплям 6 мл ацетилхлорида при перемешивании при r.t., при этом наблюдалась бурная реакция с разогревом. Реакционную смесь перемешивали еще 30 минут при r.t., затем вылили в размельченный лед, нейтрализовали 2 N раствором NaOH до pH ~ 9 и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 30 мл). Объединенные органические фракции были промыты водой и  $\text{NaCl}_{\text{aq}}$  и высушены над  $\text{NaSO}_4$ . Растворитель удалили в вакууме и остаток очистили колоночной

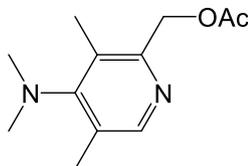
хроматографией на SiO<sub>2</sub> (MeOH:ацетон=1:20), в результате получили 1.151 г твердого белого вещества (66 % за 2 стадии). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 8.07 (s, 1H, Ar-H); 2.53 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2.39 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2.28 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

#### 4-Диметиламино-2,3,5-Коллидин-*N*-оксид



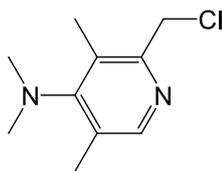
4-Хлор-2,3,5-коллидин-*N*-оксид (1.151 г, 6.7 ммоль) и 30 мл водного раствора (40 масс. %) HNMe<sub>2</sub> нагревали в стальном реакторе при 155 °C в течение 24 часов. Затем смесь охладили до r.t., перенесли в стеклянную колбу, добавили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 г) и испарили все летучие компоненты. Остаток очистили колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (MeOH:ацетон=1:20), в результате получили 730 мг светло-коричневого масла (целевой продукт, 60.5 %) и 375 мг белого порошка (исходное вещество). <sup>1</sup>H ЯМР продукта (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 7.94 (s, 1H, Ar-H); 2.79 (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2.20 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2.16 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 149.2; 146.3; 137.9; 132.4; 131.0; 42.4; 16.3; 15.3; 14.2.

#### (4-(Диметиламино)-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил ацетат



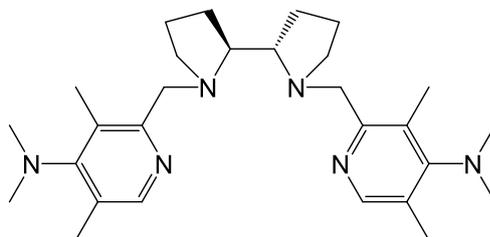
4-Диметиламино-2,3,5-коллидин-*N*-оксид (710 мг, 3.94 ммоль) был растворен в 3.5 мл Ac<sub>2</sub>O и смесь перемешивали при 110 °C в течение 20 минут. Летучие компоненты были испарены под вакуумом, и образовавшееся коричневое масло было очищено колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (от ацетон:гексан=1:20 до ацетон:гексан=1:1), в результате получили 707 мг светло-коричневого масла (81 %), которое твердело при стоянии. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 8.15 (s, 1H, Ar-H); 5.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O); 2.85 (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2.23 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 170.3; 158.0; 149.1; 130.2; 129.6; 66.2; 42.4; 20.8; 16.7; 13.6.

#### 2-(Хлорметил)-4-(диметиламино)-3,5-диметилпиридин



(4-(Диметиламино)-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил ацетат (707 мг, 3.185 ммоль) был растворен в 3 мл  $\text{HCl}_{\text{конц.}}$  (37 масс. %) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем все летучие компоненты были испарены под вакуумом, и образовавшийся коричневый порошок был растворен в  $\text{SOCl}_2$  (1.4 мл). Реакционную смесь нагрели до  $70\text{ }^\circ\text{C}$  и перемешивали при этой температуре 30 минут. Затем все летучие компоненты были испарены под вакуумом, и к остатку добавили насыщенный раствор  $\text{K}_2\text{CO}_3$  до  $\text{pH} \sim 10$ . Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические фракции были промыты водой и  $\text{NaCl}_{\text{насыщ.}}$  и высушены над  $\text{NaSO}_4$ . Растворитель удалили в вакууме и остаток очистили колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (от ацетон:гексан=1:20 до ацетон:гексан=1:1), в результате получили светло-коричневое масло (480 мг, 76 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ),  $\delta$ : 8.11 (s, 1H, Ar-H); 4.67 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 2.85 (s, 6H,  $2 \times \text{NCH}_3$ ); 2.33 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 2.24 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ),  $\delta$ : 158.1; 153.8; 149.4; 130.5; 129.7; 46.5; 42.4; 20.8; 16.7; 13.9.

**(2*S*,2'*S*)-1,1'-бис((4-диметиламино-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин ((*S,S*)-51e)**

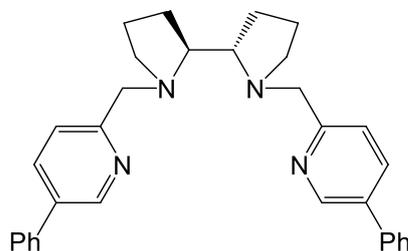


2-(Хлорметил)-4-(диметиламино)-3,5-диметилпиридин (240 мг, 1.209 ммоль) и (*S,S*)-2,2'-бипирролидин (77 mg, 0.551 mmol) были растворены в 8 мл сухого  $\text{CH}_3\text{CN}$  (хранился над ситами 4 А под атмосферой аргона), и к этому раствору добавили сухой  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (350 мг) и тетра-(*n*-октил)аммоний бромид (35 мг). Реакционную смесь перемешивали под атмосферой аргона при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 20 ч. После охлаждения до r.t. смесь была отфильтрована, и осадок промыли хлористым метиленом. Фильтраты объединили и испарили под вакуумом. Остаток был растворен в 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем к этому раствору добавили 0.133 мл (2.204 ммоль)  $\text{HClO}_4$  при перемешивании. Образовалось вязкое вещество, а раствор стал практически бесцветным. Раствор декантировали, а остаток промыли 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и затем снова декантировали. К остатку добавили 2 N раствор  $\text{NaOH}$  до  $\text{pH} > 10$ , экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  мл), объединенные органические фракции были промыты водой и  $\text{NaCl}_{\text{aq.}}$  и высушены над  $\text{NaSO}_4$ . Растворитель

удалили в вакууме и получили коричневое масло. Это масло было промыто 3 раза смесью *n*-гексан:ацетон (v/v=99:1), экстракты объединены и выпарены под вакуумом. Полученное желтое масло промыто 2 раза смесью *n*-гексан:бензол (v/v=50:1), экстракты объединены и выпарены под вакуумом. В результате получен целевой продукт в виде светло-желтого порошка (215 мг, 84 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 8.05 (s, 2H, Ar-H); 4.03 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N, J = 11.8 Гц); 3.33 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N, J = 11.8 Гц); 2.83 (s, 12H, NCH<sub>3</sub>); 2.76 (m, 2H); 2.57 (m, 2H); 2.30 (s, 6H, ArCH<sub>3</sub>); 2.26 (m, 2H); 2.22 (s, 6H, ArCH<sub>3</sub>); 1.76-1.54 (m, 8H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 157.4; 157.0; 148.2; 130.2; 129.1; 65.3; 61.2; 55.5; 42.4; 26.1; 24.1; 16.6; 13.8.

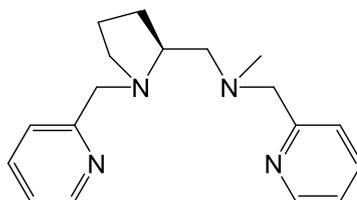
#### 4.2.10 Синтез лиганда (S,S)-86

##### (2S,2'S)-1,1'-бис((5-фенилпиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин



В колбу, содержащую 2-(хлорметил)-5-фенилпиридин гидрохлорид [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**] (191 мг, 0.94 ммоль) и (S,S)-2,2'-бипирролидин D-тарtrate тригидрат (155 мг, 0.44 ммоль), добавили воду (1.5 мл), хлористый метилен (1.5 мл) и NaOH (1.9 ммоль, 76 мг, в 0.5 мл H<sub>2</sub>O). Смесью перемешивали 16 часов, затем разбавили 2 мл воды и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 мл). Объединенные органические фракции были высушены над CaSO<sub>4</sub>, и растворитель удалили в вакууме. Остаток был очищен на короткой колонке с силикагелем (элюент: ацетон:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=10:1), в результате получен целевой продукт (168 мг, 79 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 8.73 (d, 2H, J = 2 Гц, Ar-H), 7.80 (dd, 2H, J = 2 Гц, 8 Hz, Ar-H), 7.6-7.4 (m, 12H, Ar-H) 4.31 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N, J = 14.4 Гц), 3.60 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N, J = 14.4 Гц), 3.08 (ушир., 2H), 2.88 (ушир., 2H), 2.29 (m, 2H), 2.0-1.6 (m, 8H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 159.3 (2C); 147.2 (2CH), 137.9 (2C), 134.7 (2CH), 134.6 (2C), 129.0 (4CH), 127.8 (2CH), 127.0 (4CH), 122.5 (2CH), 124.8 (2C); 65.7 (2C\*H), 60.9 (2CHN), 55.4 (2CH<sub>2</sub>), 26.2 (2CH<sub>2</sub>); 24.2 (2CH<sub>2</sub>), 23.6 (2CH<sub>2</sub>).

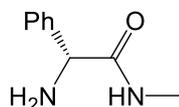
#### 4.2.11 Синтез лиганда (S)-89



(*S*)-*N*-метил(пиридин-2-ил)-*N*-((1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-2-ил)метил)метанамин ((*S*)-119) был получен согласно известной синтетической процедуре [222].

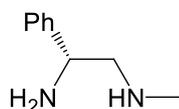
#### 4.2.12 Синтез лиганда (*R*)-90

##### (*R*)-2-Амино-*N*-метил-2-фенилацетамид

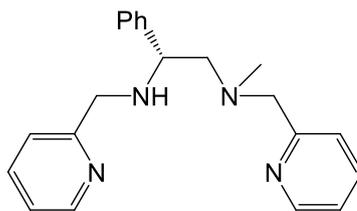


Поместили в колбу метиловый эфир (*R*)-2-фенилглицина (1.65 г, 10 ммоль), добавили 3 мл метанола, 15 мл раствора 2М раствора метиламина в ТГФ и 214 мг NH<sub>4</sub>Cl (4 ммоль). Плотнo закрыли колбу крышкой и перемешивали при 60 °С в течение 5 суток. Отогнали все летучие компоненты под вакуумом. Образовавшееся желтое масло суспендировали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл), охладили смесь до 0 °С и пропускали NH<sub>3</sub> (газ, получали из 4 г NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> и 4 г NaOH). Оставили при -20 °С до прекращения выпадения осадка NH<sub>4</sub>Cl. Высушили раствор над CaSO<sub>4</sub>, отфильтровали и испарили под вакуумом. Получили 1.46 г (89 %) желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °С), δ: 7.33 (m, 5H, Ar-H); 4.47 (s, 1H, CH-Ph); 2.81 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.80 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

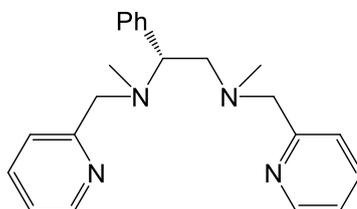
##### (*R*)-*N*<sup>1</sup>-метил-2-фенилэтан-1,2-диамин



Суспендировали LiAlH<sub>4</sub> (1.01 г, 26 ммоль) в 30 мл сухого ТГФ при r.t., затем нагрели смесь до 66 °С и добавляли (*R*)-2-Амино-*N*-метил-2-фенилацетамид (1.46 г, 8.9 ммоль) медленно порциями. Перемешивали реакционную смесь под атмосферой аргона при 66 °С в течение суток. Охладили до r.t., добавили медленно 3 мл этилацетата, затем 10 мл воды. Перемешивали еще 30 минут при r.t., затем отфильтровали, осадок промыли этилацетатом и ТГФ, органическую фазу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 мл) и эфиром (10 мл). Объединенные экстракты высушили над CaSO<sub>4</sub>, испарили все летучие компоненты под вакуумом. Получили желтое масло (1.22 г, 91 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °С), δ: 7.28 (m, 5H, Ar-H); 3.97 (dd, 1H, CH-Ph, J = 4.6 Гц, 8.1 Гц); 2.80 (d, 1H, NH, J = 4.6 Гц); 2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.41 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °С), δ: 144.8; 128.45; 127.1; 126.4; 60.1; 55.4; 36.5.

**(R)-N<sup>2</sup>-метил-1-фенил-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-бис(пиридин-2-илметил)этан-1,2-диамин**

В колбу, содержащую CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл), добавили (R)-N<sup>1</sup>-метил-2-фенилэтан-1,2-диамин (300 мг, 2 ммоль), 2-пиколил хлорид гидрохлорид (574.1 мг, 3.5 ммоль) и NaOH (260 мг, 6.5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при r.t. в течение 5 суток, затем разбавили 2 мл воды и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 5 мл). Объединенные органические фракции были высушены над CaSO<sub>4</sub>, и растворитель удалили в вакууме. Остаток был очищен колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:ацетон=1:1), в результате получен целевой продукт (340 мг, 50 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>, 25 °C), δ: 8.46 (m, 2H, Ar-H); 7.58 (m, 2H, Ar-H); 7.34 (m, 2H, Ar-H); 7.27 (m, 4H, Ar-H); 7.11 (m, 3H, Ar-H); 3.78 (m, 3H, Ar-CH<sub>2</sub> и Ph-CH); 3.57 (t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>); 2.68 (m, 1H, CHH); 2.44 (dd, 1H, CHH, J = 6.2 Гц, 3.5 Гц); 2.26 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>, 25 °C), δ: 160.5; 159.8; 149.3; 148.8; 142.6; 136.1; 135.8; 128.4; 127.7; 127.2; 123.0; 122.4; 121.7; 121.5; 65.7; 63.8; 60.0; 52.7; 42.8.

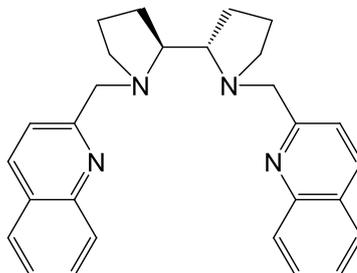
**(R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-1-фенил-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-бис(пиридин-2-илметил)этан-1,2-диамин ((R)-90)**

К раствору (R)-N<sup>2</sup>-метил-1-фенил-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-бис(пиридин-2-илметил)этан-1,2-диамина (340 мг, 1 ммоль) в смеси CH<sub>3</sub>CN / AcOH (2.75 мл : 0.375 мл) добавили водный раствор CH<sub>2</sub>O (37 масс. %, 0.8 г) и перемешивали 20 минут при r.t.. Затем добавили при охлаждении NaBH<sub>4</sub> (152 мг, 4 ммоль) и перемешивали 16 часов при r.t.. Откачали под вакуумом растворитель, к остатку добавили 2N раствор KOH до pH > 10, экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 мл). Объединенные органические фракции были высушены над CaSO<sub>4</sub>, и растворитель удалили в вакууме. Остаток был очищен на короткой колонке с силикагелем (градиентное элюирование: от смеси ацетон:гексан=1:1 до чистого ацетона), в результате получен целевой продукт в виде светло-желтого масла (135 мг, 39 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 8.44 (m, 2H, Ar-H); 7.59 (m, 2H, Ar-H); 7.48 (m, 2H, Ar-H); 7.29 (m, 5H, Ar-H); 7.07 (m, 2H, Ar-H); 3.68 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>); 3.03 (dd, 1H, CHH, J = 12.7 Гц, 6.2 Гц); 2.86 (m, 2H, CHH и Ph-CH); 2.26 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 2.15 (s,

3H, N-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>, 25 °C), δ: 160.6; 159.8; 139.6; 136.0; 129.3; 128.8; 128.4; 128.0; 127.1; 122.9; 122.6; 121.6; 66.2; 64.3; 60.6; 60.3; 43.1; 39.1.

#### 4.2.13 Синтез лиганда (*S,S*)-91

(2*S*,2'*S*)-1,1'-бис((хинолин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин синтезирован к.х.н. Лякиным О.Ю. по следующей методике.

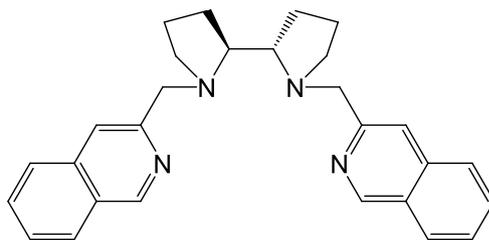


**Синтез соли (*S,S*)-91·4HClO<sub>4</sub>.** В колбу, содержащую 2-(хлорметил)-хинолин гидрохлорид (338.5 мг, 1.582 ммоль) и (*S,S*)-2,2'-бипирролидин *D*-тарtrat тригидрат (250 мг, 0.719 ммоль), добавили воду (13 мл), хлористый метилен (22 мл) и NaOH (4.6 ммоль, 184 мг). Реакционную смесь перемешивали при r.t. 3 суток. Отделили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-фазу, водный раствор экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 25 мл), смешали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-фазы и осушили над прокаленным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный раствор выпарили сначала при пониженном давлении, затем в вакууме. Образовавшееся масло смешали с 0.3 мл H<sub>2</sub>O; по каплям, при охлаждении до 0 °C добавили 2.7 мл конц. HClO<sub>4</sub>. Раствор выдержали в течение трех суток при -20 °C. Выпавший осадок отфильтровали, промыли эфиром (4 × 10 мл) и высушили в токе аргона. Выделенный продукт (*S,S*)-91·4HClO<sub>4</sub> представлял собой мелкокристаллический порошок бежевого цвета (447 мг, 75 %).

**Синтез (*S,S*)-91.** 0.54 ммоль (447 мг) (*S,S*)-91·4HClO<sub>4</sub> смешали с 2 мл H<sub>2</sub>O, при перемешивании добавили по каплям раствор 2.2 ммоль (300 мг) карбоната калия в 1 мл воды. Образовавшийся лиганд (*S,S*)-91 экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 × 8 мл). Экстракт осушили над прокаленным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, выпарили сначала при пониженном давлении, затем в вакууме. Образовалось светло-желтое масло. <sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>, 25 °C): δ = 7.95 (m, 4H, Ar-H), 7.69-7.55 (m, 4H, Ar-H), 7.53-7.38 (m, 4H, Ar-H), 4.33 (d, 2H, Py-CHN-N, J = 14 Гц), 3.65 (d, 2H, Py-CHN-N, J = 14 Гц), 2.96 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 1.92-1.66 (m, 8H).

#### 4.2.14 Синтез лиганда (*S,S*)-92а

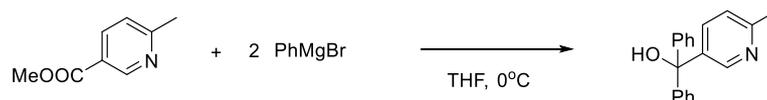
##### (2*S*,2'*S*)-1,1'-бис(изохинолин-3-илметил)-2,2'-бипирролидин



В колбу, содержащую 2-(хлорметил)-изохинолин гидрохлорид (165 мг, 0.77 ммоль) и (*S,S*)-2,2'-бипирролидин *D*-тарtrate тригидрат (120.6 мг, 0.35 ммоль), добавили воду (1.5 мл), хлористый метилен (1.5 мл) и NaOH (2.28 ммоль, 91 мг, в 0.5 мл H<sub>2</sub>O). Смесь перемешивали 16 часов, затем разбавили 2 мл воды и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 мл). Объединенные органические фракции были высушены над CaSO<sub>4</sub>, и растворитель удалили в вакууме. Остаток был очищен на короткой колонке с силикагелем (элюент: ацетон:MeOH=10:1), в результате получен целевой продукт (80 мг, 54 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 9.05 (s, 2H, Ar-*H*), 7.83 (d, 2H, *J* = 8 Гц, Ar-*H*), 7.68 (m, 4H, Ar-*H*), 7.54 (t, 2H, *J* = 8 Гц, Ar-*H*), 7.46 (t, 2H, *J* = 8 Гц, Ar-*H*), 4.43 (d, 2H, *J* = 14.8 Гц, ArCH<sub>2</sub>N), 3.74 (d, 2H, *J* = 14.8 Гц, ArCH<sub>2</sub>N), 3.14 (m, 2H, ушир.), 2.99 (m, 2H, ушир.), 2.36 (2H, ушир.), 2.0-1.6 (m, 8H). <sup>13</sup>C ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 153.5 (2C), 151.6 (2CH), 136.4 (2C), 129.9 (2CH), 127.6 (2C), 127.4 (2CH), 126.6 (2CH), 126.3 (2CH), 118.3 (CH), 66.0 (2C\*H), 60.9 (2CHN), 55.3 (2CH<sub>3</sub>), 26.7 (2CH<sub>2</sub>), 23.8 (2CH<sub>2</sub>).

#### 4.2.15 Синтез лиганда (*R,R*)-87b

##### (6-метилпиридин-3-ил)дифенилметанол

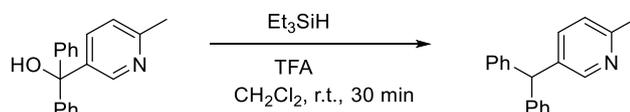


Раствор 6-метилпиридин-3-ил ацетата (3 ммоль, 453 мг) в свежеперегнанном ТГФ (5 мл) был охлажден на ледяной бане. Добавили раствор фенилмагнибромид (2 мл, 3М в эфире) по каплям при 0 °C при перемешивании. Далее реакцию смесь оставили перемешиваться и отогреться до r.t.. После 3 ч., реакцию смесь нейтрализовали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические фракции были высушены над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем растворитель удалили в вакууме. Остаток был очищен на колонке с силикагелем (элюент гексан/ацетон = 1/1), продукт выделен как белый порошок с массой 305 мг (37 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 8.33 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, Py-*H*), 7.51 (dd, 1H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, Py-*H*), 7.32-7.23 (m, 10H, Ph-*H*), 7.07 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, Py-*H*), 3.36 (br s, 1H, OH), 2.52 (s, 3H, Py-CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 157.1 (1C, Py), 148.7 (1C, Py), 146.3 (2C, Ph), 139.5 (1C, Py), 136.0 (1C, Py), 128.3 (4C, Ph), 127.9 (4C, Ph), 127.7 (2C, Ph), 122.5 (1C, Py), 80.7 (1C,  $\text{Ph}_2\text{C-OH}$ ), 24.1 (1C, Py- $\text{CH}_3$ ).

### 5-бензгидрил-2-метилпиридин

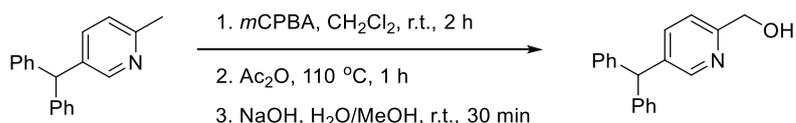


К суспензии (6-метилпиридин-3-ил)дифенилметанола (305 мг, 1.11 ммоль) in 5.5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при r.t. был добавлен  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2.5 эквив., 0.445 мл) и TFA (2.7 мл). Реакционную смесь перемешивали 30 минут, затем испарили все летучие компоненты. К остатку добавили насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл), смесь экстрагировали хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические фракции были высушены над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель удалили в вакууме и получили целевой продукт (284 мг, 99 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 8.32 (d, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Hz, Py-*H*), 7.35-7.21 (m, 7H), 7.10 (m, 5H), 5.53 (s, 1H,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 2.55 (s, 3H, Py- $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 156.2 (1C, Py), 149.6 (1C, Py), 142.9 (2C, Ph), 137.7 (1C, Py), 136.7 (1C, Py), 129.4 (4C, Ph), 128.7 (4C, Ph), 126.8 (2C, Ph), 123.2 (1C, Py), 54.1 (1C,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 23.8 (1C, Py- $\text{CH}_3$ ).

### (5-бензгидрилпиридин-2-ил)метанол



К перемешиваемому раствору 5-бензгидрил-2-метилпиридин (284 мг 1.1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) была добавлена *m*CPBA (1.2 эквив., 300 мг) при r.t.. После перемешивания в течение 2 ч, реакционная смесь была нейтрализована раствором 1 N NaOH и проэкстрагирована  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 мл). Объединенные органические фракции были высушены над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель удалили в вакууме и получили продукт как бесцветное масло, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

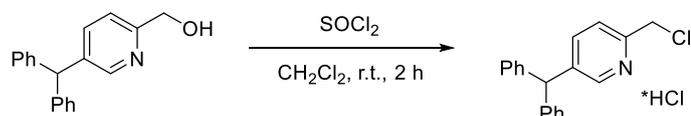
Полученное масло было растворено в уксусном ангидриде (1.5 мл) и нагревалось до 110 °C с перемешиванием в течение 1 ч. Раствор охлаждали до r.t. и все летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в метаноле (0.5 мл), добавляли 2 N водный раствор NaOH (1 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь

экстрагировали хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические фракции были высушены над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель удалили в вакууме. Продукт был очищен на колонке с  $\text{SiO}_2$  (элюент: гексан/ацетон = 1/1), выход составил 275 mg (91 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 8.32 (d, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Hz, Py-H), 7.39 (dd, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz, Py-H), 7.31-7.18 (m, 6H, Ar-H), 7.16 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz, Py-H), 7.08 (d, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, Ar-H), 5.53 (s, 1H,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 4.70 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.15 (br s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 157.4 (1C, Py), 149.5 (1C, Py), 142.7 (2C, Ph), 138.3 (1C, Py), 137.7 (1C, Py), 129.3 (4C, Ph), 128.7 (4C, Ph), 126.9 (2C, Ph), 120.4 (1C, Py), 64.1 (1C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 54.2 (1C,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ).

### 5-бензгидрил-2-(хлорметил)пиридин гидрохлорид

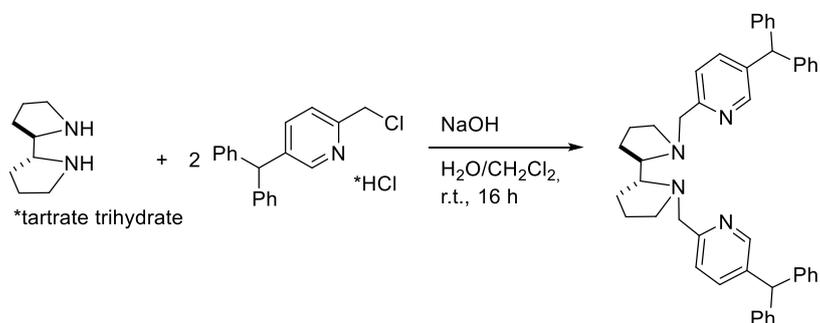


К раствору (5-бензгидрилпиридин-2-ил)метанола (275 мг, 1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавили  $\text{SOCl}_2$  (0.5 мл), и перемешивали реакционную смесь 2 часа при r.t.. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, получая серый порошок (294 мг, 100 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 8.32 (s, 1H, Py-H), 8.15 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz, Py-H), 7.97 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz, Py-H), 7.27-7.38 (m, 6H, Ar-H), 7.05 (d, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, Ar-H), 5.68 (s, 1H,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 5.18 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 150.0 (1C, Py), 146.6 (1C, Py), 144.4 (1C, Py), 140.9 (2C, Ph), 139.7 (1C, Py), 129.5 (4C, Ph), 129.1 (4C, Ph), 128.2 (2C, Ph), 126.6 (1C, Py), 54.0 (1C,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 39.6 (1C,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

### (2*R*,2'*R*)-1,1'-бис((5-бензгидрилпиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин (Лиганд (*R,R*)-87b).



К 5-бензгидрил-2-(хлорметил)пиридин гидрохлориду (147 мг, 0.5 ммоль) and (*R,R*)-2,2'-бипирролидин *L*-тартрату тригидрату (86 мг, 0.25 ммоль), была добавлена вода (1.5 мл), хлористый метилен (2.5 мл) и NaOH (60 мг, 1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч

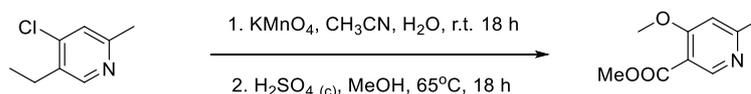
при r.t., затем разбавили водой (2 мл), и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×3 мл). Объединенные органические фракции были высушены над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель удалили в вакууме. Продукт был очищен на короткой колонке с  $\text{SiO}_2$  (элюент: hexane/acetone = 1/1 → 0/100), выход продукта составил 160 mg (98 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 8.32 (s, 2H, Py-H), 7.29 (m, 16H), 7.09 (m, 8H), 5.51 (s, 2H,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 4.13 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{HH}} = 14.3$  Hz), 3.46 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ,  $^2J_{\text{HH}} = 14.3$  Hz), 3.00 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.9-1.6 (m, 8H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 158.5 (2C, Py), 149.9 (2C, Py), 143.1 (2C, Py), 137.4 (4C, Ph), 137.3 (2C, Py), 129.4 (8C, Ph), 128.6 (8C, Ph), 126.7 (4C, Ph), 122.5 (2C, Py), 65.5 (2C\*H), 60.9 (2CHN), 55.5 (2 $\text{CH}_2$ ), 54.2 (2C,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 26.0 (2 $\text{CH}_2$ ), 22.8 (2 $\text{CH}_2$ ).

#### 4.2.16 Синтез лиганда (S,S)-88

##### Метил 4-метокси-6-метилпиридин-3-карбоксилат

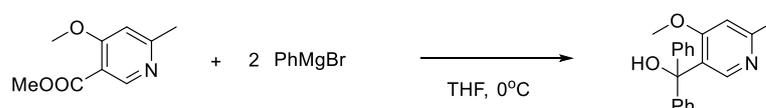


К раствору 5-этил-4-хлоро-2-метил-пиридина (9 ммоль, 1.57 г) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 мл) и воде (60 мл) добавили при интенсивном перемешивании в течение 15 минут перманганат калия при r.t.. Получившуюся смесь перемешивали 18 ч. Затем смесь отфильтровали и фильтрат упаривали досуха. К остатку добавили метанол (18 мл) и концентрированную серную кислоту (3.6 мл), и перемешивали реакционную смесь при температуре кипения 18 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 мл). Объединенные органические фракции были высушены над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель удалили в вакууме. Продукт был очищен на колонке с  $\text{SiO}_2$  (элюент: гексан/ацетон = 1/1), выход белого порошка составил 640 мг (39 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 8.79 (s, 1H, Py-H), 6.72 (s, 1H, Py-H), 3.92 (s, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2.54 (s, 3H, Py- $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C),  $\delta$ : 165.5 (1C, Py), 165.2 (1C,  $-\text{COOCH}_3$ ), 164.4 (1C, Py), 152.6 (1C, Py), 113.7 (1C, Py), 106.5 (1C, Py), 55.9 (1C,  $-\text{COOCH}_3$ ), 52.1 (1C,  $-\text{OCH}_3$ ), 25.2 (1C, Py- $\text{CH}_3$ ).

##### (4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)дифенилметанол



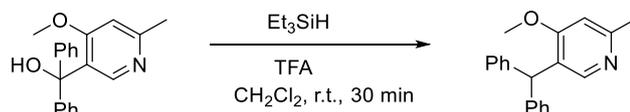
Раствор 4-метокси-6-метилпиридин-3-ил ацетата (3.53 ммоль, 640 мг) в свежеперегнанном ТГФ охладили на ледяной бане. Добавили по каплям раствор

фенилмагнийбромида (2.35 мл, 3 М в эфире) при 0 °С с перемешиванием. Далее реакционную смесь оставили перемешиваться и отогреться до r.t.. После 3 ч., реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические фракции были высушены над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем растворитель удалили в вакууме. Остаток был очищен на колонке с силикагелем (элюент гексан/ацетон = 1/1), продукт выделен как белый порошок (810 мг, 75 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 20 °С), δ: 7.49 (s, 1H, Py-H), 7.32-7.18 (m, 10H, Ph-H), 6.72 (s, 1H, Py-H), 4.75 (s, 1H, OH), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3H, Py-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °С), δ: 163.8 (1C, Py), 160.4 (1C, Py), 150.1 (2C, Ph), 145.6 (1C, Py), 128.3 (4C, Ph), 127.9 (4C, Ph), 127.7 (2C, Ph), 125.9 (1C, Py), 106.4 (1C, Py), 80.7 (1C, Ph<sub>2</sub>C-OH), 55.6 (1C, -OCH<sub>3</sub>), 24.7 (1C, Py-CH<sub>3</sub>).

### 5-бензгидрил-4-метокси-2-метилпиридин

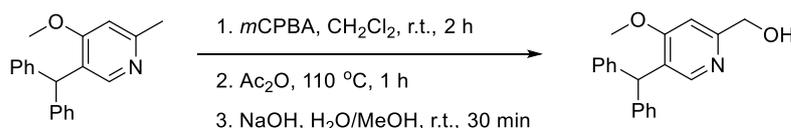


К суспензии (4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)дифенилметанола (400 мг, 1.31 ммоль) в 6.5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при r.t. добавили Et<sub>3</sub>SiH (2.5 эквив., 0.525 мл) and TFA (3.0 мл). Реакционную смесь перемешивали 30 минут, затем испарили все летучие компоненты. К остатку добавили насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), смесь экстрагировали хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические фракции были высушены над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем растворитель удалили в вакууме и получили целевой продукт (375 mg, 99 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °С), δ: 7.87 (s, 1H, Py-H), 7.33-7.21 (m, 6H, Ph-H), 7.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 4H, Ph-H), 6.74 (s, 1H, Py-H), 5.76 (s, 1H, Ph<sub>2</sub>C-H), 3.84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.63 (s, 3H, Py-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °С), δ: 165.4 (1C, Py), 162.4 (1C, Py), 157.3 (1C, Py), 147.2 (2C, Ph), 141.7 (1C, Py), 129.2 (4C, Ph), 128.7 (4C, Ph), 126.9 (2C, Ph), 106.4 (1C, Py), 56.1 (1C, -OCH<sub>3</sub>), 47.9 (1C, Ph<sub>2</sub>C-H), 22.8 (1C, Py-CH<sub>3</sub>).

### (5-бензгидрил-4-метоксипиридин-2-ил)метанол



К раствору 5-бензгидрил-4-метокси-2-метилпиридин (375 мг, 1.3 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавили при перемешивании mCPBA (1.2 эквив., 400 мг) при r.t.. После перемешивания в течение 18 часов, реакционная смесь была нейтрализована раствором 1 N NaOH и

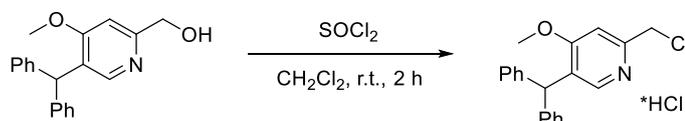
проэкстрагирована  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 мл). Объединенные органические фракции были высушены над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель удалили в вакууме и получили продукт как бесцветное масло, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Полученное масло было растворено в уксусном ангидриде (1.5 мл) и нагревалось до 110 °С с перемешиванием в течение 1 ч. Раствор охлаждали до r.t. и все летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в метаноле (0.5 мл), добавляли 2 N водный раствор  $\text{NaOH}$  (1 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические фракции были высушены над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем растворитель удалили в вакууме. Продукт был очищен на колонке с  $\text{SiO}_2$  (элюент: гексан/ацетон = 1/1), выход составил 305 mg (77 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °С),  $\delta$ : 7.87 (s, 1H, Py-H), 7.27-7.15 (m, 6H, Ph-H), 7.06 (d, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, Ph-H), 6.73 (s, 1H, Py-H), 5.76 (s, 1H,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 4.66 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.72 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °С),  $\delta$ : 163.9 (1C, Py), 160.1 (1C, Py), 150.0 (2C, Ph), 142.6 (1C, Py), 129.3 (4C, Ph), 128.4 (4C, Ph), 127.3 (1C, Py), 126.5 (2C, Ph), 102.7 (1C, Py), 64.3 (1C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 55.5 (1C,  $-\text{OCH}_3$ ), 48.0 (1C,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ).

#### 5-бензгидрил-2-(хлорометил)-4-метоксипиридин гидрохлорид

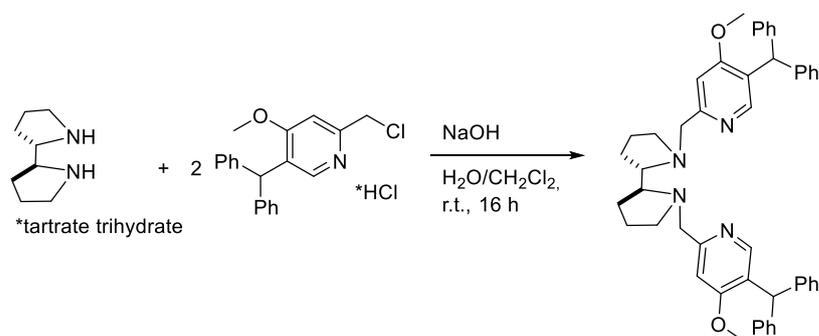


К раствору (5-бензгидрил-4-метоксипиридин-2-ил)метанола (305 мг, 1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавили  $\text{SOCl}_2$  (0.5 мл), и перемешивали реакционную смесь 18 часов при r.t.. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, получая серый порошок (342 mg, 100 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °С),  $\delta$ : 7.82 (s, 1H, Py-H), 7.52 (s, 1H, Py-H), 7.22-7.33 (m, 6H, Ph-H), 6.98 (d, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, Ph-H), 5.74 (s, 1H,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 5.16 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.05 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °С),  $\delta$ : 169.4 (1C, Py), 152.9 (1C, Py), 140.6 (2C, Ph), 139.3 (1C, Py), 132.4 (1C, Py), 129.1 (4C, Ph), 128.9 (4C, Ph), 127.7 (2C, Ph), 108.2 (1C, Py), 58.1 (1C,  $-\text{OCH}_3$ ), 48.1 (1C,  $\text{Ph}_2\text{C-H}$ ), 39.7 (1C,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

**(2S,2'S)-1,1'-бис((5-бензгидрил-4-метоксипиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин (Лиганд (S,S)-88).**



К 5-бензгидрил-2-(хлорметил)-4-метоксипиридин гидрохлориду (342 мг, 1.0 ммоль) и (*S,S*)-2,2'-бипирролидин *L*-тартрату тригидрату (172 мг, 0.5 ммоль), была добавлена вода (3.0 мл), хлористый метилен (5 мл) и NaOH (120 мг, 3.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при r.t., затем разбавили водой (2 мл), и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×6 мл). Объединенные органические фракции были высушены над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем растворитель удалили в вакууме. Продукт был очищен на короткой колонке с SiO<sub>2</sub> (элюент: hexane/acetone = 1/1 → 0/100), выход продукта составил 298 mg (89 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 7.87 (s, 2H, Py-*H*), 7.23 (m, 12H), 7.06 (m, 8H), 6.93 (s, 2H, Py-*H*), 5.74 (s, 2H, Ph<sub>2</sub>C-*H*), 4.23 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.3 Hz), 3.62 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 3.49 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>N, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.3 Hz), 3.04 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.9-1.68 (m, 8H).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25 °C), δ: 163.6 (2C, Py), 161.1 (2C, Py), 150.5 (2C, Py), 142.9 (2C, Ph), 142.8 (2C, Ph), 129.3 (8C, Ph), 128.3 (8C, Ph), 126.6 (2C, Py), 126.4 (4C, Ph), 104.5 (2C, Py), 66.4 (2C\*H), 62.0 (2CHN), 55.5 (2CH<sub>2</sub>), 55.2 (2C, OCH<sub>3</sub>), 47.8 (2C, Ph<sub>2</sub>C-*H*), 26.8 (2CH<sub>2</sub>), 23.9 (2CH<sub>2</sub>).

### 4.3 Методики синтезов некоторых комплексов марганца(II)

#### 4.3.1 Синтез комплекса [Mn-(*S,S*)-81](OTf)<sub>2</sub>

Раствор лиганда (*S,S*)-**81** (162.1 мг, 0.5 ммоль) и Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (189.1 мг, 0.48 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (1.5 мл), продутом аргоном, перемешивали в течение 30 минут под аргоном. Наблюдалось выпадение осадка. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (5 мл). Оставили при 0 °C на некоторое время для более полного выпадения осадка. Отфильтровали осадок под аргоном, высушили в вакууме (0.140 г, 0.207 ммоль, выход 41 %). Из фильтрата выросли монокристаллы (0.082 г, 0.121 ммоль, выход 24 %). Данные анализа элементного состава (рассчитано для MnC<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>6</sub>): C 38.87 % (39.00 %), H 4.22 % (4.17 %), N 8.04 % (8.27 %), S 10.72 % (9.47 %).

Энантиомерный комплекс [Mn-(*R,R*)-**39**](OTf)<sub>2</sub> был синтезирован аналогичным образом.

#### 4.3.2 Синтез комплекса [Mn-(*S,S*)-82](OTf)<sub>2</sub>

Раствор лиганда (*S,S*)-**82** (140.9 мг, 0.4 ммоль) и  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  (149.7 мг, 0.38 ммоль) в сухом  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.5 мл), продутом аргоном, перемешивали в течение 1 часа под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (5 мл). Оставили на некоторое время для выпадения осадка. Добавили еще 4 мл эфира, насыщенного аргоном. Отфильтровали на воздухе осадок светло-бежевого цвета (140 мг, 0.188 ммоль, выход 49 %). Данные анализа элементного состава (рассчитано для  $\text{MnC}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_6\text{F}_6$ ): С 39.80 % (40.85 %), Н 4.68 % (4.57 %), N 7.80 % (7.94 %), S 10.55 % (9.09 %).

#### 4.3.3 Синтез комплекса $[\text{Mn}-(R,R)\text{-83}](\text{OTf})_2$

Раствор лиганда (*R,R*)-**83** (150 мг, 0.311 ммоль) и  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  (123 мг, 0.311 ммоль) в сухом  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.5 мл), продутом аргоном, перемешивали в течение 1 часа под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (2.5 мл). Оставили на некоторое время для выпадения осадка. Добавили еще 3 мл эфира, насыщенного аргоном. Отфильтровали на воздухе осадок светло-бежевого цвета (139 мг, 0.166 ммоль, выход 54 %). Данные анализа элементного состава (рассчитано для  $\text{MnC}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_6\text{F}_6\text{Br}_2$ ): С 31.84 % (31.63 %), Н 3.47 % (3.14 %), N 6.54 % (6.71 %), S 8.21 % (7.68 %).

#### 4.3.4 Синтез комплекса $[\text{Mn}-(S,S)\text{-43}](\text{OTf})_2$

Раствор лиганда (*S,S*)-**43** (108 мг, 0.33 ммоль) и  $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  (144 мг, 0.365 ммоль) в сухом  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.0 мл), продутом аргоном, перемешивали в течение 2.5 часов под аргоном. Часть растворителя отогнали (около трети). Добавили эфир, насыщенный аргоном (4 мл). Оставили при комнатной температуре на день. Далее добавили еще 2 мл эфира, насыщенного аргоном, и оставили при 0 °С на некоторое время. Отфильтровали образовавшийся осадок под аргоном, высушили в вакууме. Из полученного осадка отобрали несколько наиболее крупных кристаллов (0.009 г, 0.013 ммоль, выход 4 %), остальные растворили в 1 мл сухого  $\text{CH}_3\text{CN}$  и наслоили эфир. Из раствора выпал осадок в виде серого порошка (0.055 г, 0.081 ммоль, выход 25 %). К фильтрату добавили еще некоторое количество эфира, выпавший осадок отфильтровали под аргоном (прозрачные бесцветные кристаллы с коричневой маслообразной примесью, 0.067 г, 0.099 ммоль, выход 30 %). К полученному фильтрату добавили еще некоторое количество эфира, получили светло-серый порошок (0.020 г, 0.030 ммоль, выход 9 %).

Структура комплекса  $[\text{Mn}-(S,S)\text{-43}](\text{OTf})_2$  была определена по данным PCA (файл CCDC-800405 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

Комплекс железа(II) **[Fe-(S,S)-43](OTf)<sub>2</sub>** был синтезирован к.х.н. Лякиным О.Ю. по известной методике [107] и любезно предоставлен автору.

#### 4.3.5 Синтез комплекса **[Mn-(S,S)-84](OTf)<sub>2</sub>**

Раствор лиганда **(S,S)-84** (122 мг, 0.32 ммоль) в 1 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (111 мг, 0.32 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (1.0 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакцию смесь в течение 16 часов при r.t. под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (8 мл) и оставили на неделю при 4 °С, в результате получили 43 мг белого кристаллического порошка (выход 18 %). Данные анализа элементного состава (рассчитано для MnC<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>6</sub>): С 42.96 % (42.68 %), Н 4.79 % (4.68 %), N 7.53 % (7.66 %), S 10.05 % (8.77 %).

#### 4.3.6 Синтез комплекса **[Mn-(S,S)-85a](OTf)<sub>2</sub>**

Раствор лиганда **(S,S)-85a** (265 мг, 0.49 ммоль) в 2 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (177.3 мг, 0.45 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (1.0 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакцию смесь в течение 1.5 часов при r.t. под аргоном. Испарили часть ацетонитрила пропусканием через него аргона (до 0.5 мл) и затем добавили эфир, насыщенный аргоном, (5 мл) и оставили на 2 дня при -20 °С. Затем добавили еще 10 мл эфира. В результате получено 289 мг бесцветных кристаллов (выход 72 %). Данные анализа элементного состава (рассчитано для MnC<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>F<sub>12</sub>): С 37.10 % (37.38 %), Н 3.67 % (3.59 %), N 6.01 % (6.23 %), S 8.22% (7.13 %).

Структура комплекса **[Mn-(S,S)-85a](OTf)<sub>2</sub>** была определена по данным PCA (файл CCDC-1455425 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.7 Синтез комплекса **[Mn-(S,S)-51a](OTf)<sub>2</sub>**

Раствор лиганда **(S,S)-51a** (266 мг, 0.607 ммоль) в 2 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (206.6 мг, 0.60 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (1.0 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакцию смесь в течение 16 часов при r.t. под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (4 мл) и оставили на 2 дня при -20 °С. Образовавшийся кристаллический осадок был перекристаллизован из смеси сухих дегазированных CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O и в результате получено 130 мг бесцветных кристаллов (выход 27 %).

Структура комплекса **[Mn-(S,S)-51a](OTf)<sub>2</sub>** была определена по данным PCA (файл CCDC-970465 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.8 Синтез комплекса [Mn-(S,S)-51c](OTf)<sub>2</sub>

Раствор лиганда (S,S)-51c (100.0 мг, 0.245 ммоль) в 0.75 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (104.4 мг, 0.265 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (0.75 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при r.t. под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (3 мл) и оставили на 2 дня при -20 °C. Образовавшийся кристаллический осадок, покрытый коричневым маслом, был перекристаллизован из смеси сухих дегазированных CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O и в результате получено 32 мг (выход 17 %) бесцветных кристаллов, которые темнеют при стоянии на воздухе, и поэтому хранились под атмосферой аргона.

Структура комплекса [Mn-(S,S)-51c](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным PCA (файл CCDC-970465 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.9 Синтез комплекса [Mn-(S,S)-51e](OTf)<sub>2</sub>

Раствор лиганда (S,S)-51e (60.0 мг, 0.129 ммоль) в 0.5 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (53.5 мг, 0.135 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (0.5 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при r.t. под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (4 мл) и оставили на ночь дня при r.t.. Добавили дополнительную порцию сухого дегазированного эфира (3 мл). По прошествии двух дней, выпавшие кристаллы были отфильтрованы и высушены на воздухе (37 мг, выход 35%).

Структура комплекса [Mn-(S,S)-51e](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным PCA (файл CCDC-986950 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.10 Синтез комплекса [Mn-(S,S)-86](OTf)<sub>2</sub>

Раствор лиганда (S,S)-86 (165 мг, 0.348 ммоль) в 1 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (142 мг, 0.36 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (0.5 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при r.t. под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (4 мл) и оставили на 2 дня при -20 °C. Образовавшийся кристаллический осадок был перекристаллизован из смеси сухих дегазированных CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O и в результате получено 118 мг светлых кристаллов (выход 40 %).

Структура комплекса [Mn-(S,S)-86](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным PCA (файл CCDC-978588 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.11 Синтез комплекса [Mn-(S)-89](OTf)<sub>2</sub>

Раствор лиганда (S)-89 (148 мг, 0.5 ммоль) в 2.5 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (197 мг, 0.5 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (1 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакцию смесь в течение 2 часов при r.t. под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (5 мл) и оставили на 7 дней при -20 °С. Образовавшийся кристаллический осадок был перекристаллизован из смеси сухих дегазированных CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O. В результате получено 150 мг бесцветных кристаллов (выход 46 %).

Структура комплекса [Mn-(S)-89](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным PCA (файл CCDC-877672 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.12 Синтез комплекса [Mn-(R)-90](OTf)<sub>2</sub>

Раствор лиганда (R)-90 (130 мг, 0.37 ммоль) в 1 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (118.2 мг, 0.3 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (1 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакцию смесь в течение 2 часов при r.t. под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (5 мл) и оставили на 2 дня при -20 °С. Образовавшийся кристаллический осадок был перекристаллизован из смеси сухих дегазированных CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O и в результате получено 47 мг бесцветных кристаллов (выход 22 %).

Структура комплекса [Mn-(R)-90](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным PCA (файл CCDC-993511 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.13 Синтез комплекса [Mn-(S,S)-91](OTf)<sub>2</sub>

Раствор лиганда (S,S)-91 (91 мг, 0.215 ммоль) в 1 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (86.7 мг, 0.22 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (1 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакцию смесь в течение 1 часа при r.t. под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (5 мл) и оставили на 2 дня при -20 °С. Затем добавили еще 5 мл эфира. В результате получено 117 мг крупных кристаллов с коричневым оттенком (выход 70 %).

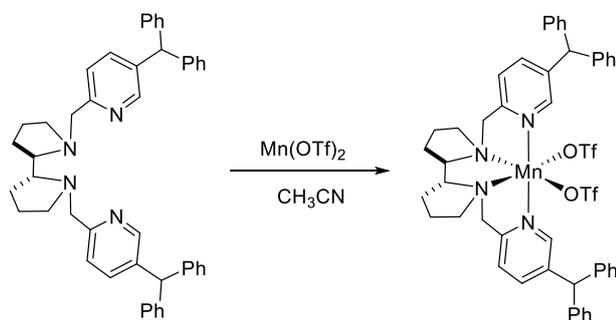
Структура комплекса [Mn-(S,S)-91](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным PCA (файл CCDC-970467 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.14 Синтез комплекса [Mn-(S,S)-92a](OTf)<sub>2</sub>

Раствор лиганда (*S,S*)-**92a** (80 мг, 0.1896 ммоль) в 0.5 мл сухого CH<sub>3</sub>CN был добавлен к суспензии Mn<sup>II</sup>(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>CN (79 мг, 0.20 ммоль) в сухом CH<sub>3</sub>CN (0.5 мл) под атмосферой аргона. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при r.t. под аргоном. Добавили эфир, насыщенный аргоном, (6 мл) и оставили на 2 дня при 4 °С. Образовавшийся кристаллический осадок был перекристаллизован из смеси сухих дегазированных CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O и в результате получено 30 мг желтых кристаллов (выход 20 %).

Структура комплекса [Mn-(*S,S*)-**92a**](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным РСА (файл CCDC-970466 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

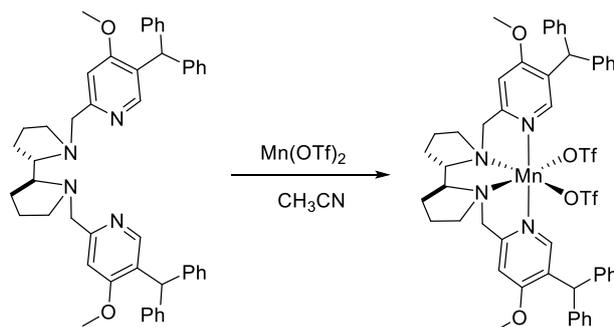
#### 4.3.15 Синтез комплекса [Mn-(*R,R*)-**87b**](OTf)<sub>2</sub>



Комплекс Mn-(*R,R*)-**87b** был приготовлен перемешиванием лиганда (*R,R*)-**87b** (160 мг, 0.49 ммоль) и трифлата марганца(II) (0.5 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2.5 мл) в течение 1 часа. Далее на этот раствор наслоили диэтиловый эфир (10 мл) и оставили на ночь при комнатной температуре. Образовавшийся кристаллический осадок был перекристаллизован из смеси сухих дегазированных CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O и в результате получено 180 мг бесцветных кристаллов РСА качества.

Структура комплекса [Mn-(*R,R*)-**87b**](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным РСА (файл CCDC-2152686 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.16 Синтез комплекса [Mn-(*S,S*)-**88**](OTf)<sub>2</sub>



Комплекс **Mn-(S,S)-88** был приготовлен перемешиванием лиганда **(S,S)-88** (170 мг, 0.24 ммоль) и трифлата марганца(II) (0.24 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (2.5 мл) в течение 1 часа. Далее на этот раствор наслоили диэтиловый эфир (10 мл) и оставили на ночь при комнатной температуре. Образовавшийся кристаллический осадок был перекристаллизован из смеси сухих дегазированных CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O и в результате получено 210 мг бесцветных кристаллов PCA качества.

Структура комплекса **[Mn-(S,S)-88](OTf)<sub>2</sub>** была определена по данным PCA (файл CCDC-2211358 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.17 Синтез комплекса **[Mn-93a](OTf)<sub>2</sub>**

Синтез лиганда **93a** и соответствующего комплекса **[Mn-93a](OTf)<sub>2</sub>** осуществлен по стандартной процедуре как указано в [224].

Структура комплекса **[Mn-93a](OTf)<sub>2</sub>** была определена по данным PCA (файл CCDC-1429026 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.18 Синтез комплекса **[Mn-93b](OTf)<sub>2</sub>**

Синтез лиганда **93b** и соответствующего комплекса **[Mn-93b](OTf)<sub>2</sub>** осуществлен по стандартной процедуре как указано в [224].

#### 4.3.19 Синтез комплекса **[Mn-94](OTf)<sub>2</sub>**

Синтез лиганда **94** и соответствующего комплекса **[Mn-94](OTf)<sub>2</sub>** осуществлен по стандартной процедуре как указано в [225].

Структура комплекса **[Mn-94](OTf)<sub>2</sub>** была определена по данным PCA (файл CCDC-2256310 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.20 Синтез комплекса **[Mn-95](OTf)<sub>2</sub>**

Синтез лиганда **95** и соответствующего комплекса **[Mn-95](OTf)<sub>2</sub>** осуществлен по стандартной процедуре как указано в [225].

Структура комплекса **[Mn-95](OTf)<sub>2</sub>** была определена по данным PCA (файл CCDC-2256312 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.21 Синтез комплекса [Mn-96](OTf)<sub>2</sub>

Синтез лиганда **96** и соответствующего комплекса [Mn-96](OTf)<sub>2</sub> осуществлен по стандартной процедуре как указано в [226].

Структура комплекса [Mn-96](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным PCA (файл CCDC-1887477 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.22 Синтез комплекса [Mn-97](OTf)<sub>2</sub>

Синтез лиганда **97** и соответствующего комплекса [Mn-97](OTf)<sub>2</sub> осуществлен по стандартной процедуре как указано в [226].

Структура комплекса [Mn-97](OTf)<sub>2</sub> была определена по данным PCA (файл CCDC-2067911 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

#### 4.3.23 Синтез комплекса [Mn-98](OTf)<sub>2</sub>

Синтез лиганда **98** и соответствующего комплекса [Mn-98](OTf)<sub>2</sub> осуществлен по стандартной процедуре как указано в [223].

#### 4.3.24 Синтез комплекса Mn-106

Синтез лиганда **106** и соответствующего комплекса **Mn-106** осуществлен по процедуре как указано в [226].

Структура комплекса **Mn-106** была определена по данным PCA (файл CCDC-2069511 можно получить из Кембриджской базы структурных данных [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)).

### 4.4 Методики синтезов некоторых окислителей

#### 4.4.1 Синтез надмуравьиной кислоты (HCO<sub>3</sub>H)

К 92.8 % раствору H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 мкл, 11.5 ммоль) добавили 656 мг (637 мкл) 85%-ного раствора муравьиной кислоты. Затем добавили 10 мкл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (конц.) (1.5 % масс. в конечной смеси) и оставили на 2 часа. Полученную смесь (содержание надмуравьиной кислоты 48 %) использовали для каталитических экспериментов в тот же день, т.к. при длительном стоянии надмуравьиная кислота разлагается.

#### 4.4.2 Синтез надуксусной кислоты (AcOOH)

К 92.8 % раствору H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 мкл, 11.5 ммоль) добавили 727 мг (693 мкл) ледяной уксусной кислоты. Затем добавили 10 мкл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (конц.) (1.5 % масс. в конечной смеси) и

оставили на сутки. Полученную смесь (содержание надуксусной кислоты 66 %) использовали для каталитических экспериментов.

Перокси-изомасляную кислоту (PIBA) синтезировали аналогичным образом.

#### 4.4.3 Синтез иодозобензола (PhIO)

В колбу, содержащую 50 мл раствора NaOH в H<sub>2</sub>O (с = 1.5 М), добавили Ph-I(OAc)<sub>2</sub> (2.0 г, 6.2 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали в течение часа. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли тремя порциями воды по 20 мл до полного удаления щелочи, затем двумя порциями ацетона по 5 мл, сушили в вакууме в течение 2 часов. Полученный продукт представлял собой светло-жёлтый порошок с резким запахом, нерастворимый в известных растворителях (1.29 г, 95%). Данные анализа элементного состава (рассчитано для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>IO): С 32.50% (32.76%), Н 2.37% (2.29%).

Аналогичным образом из иодмезитилена диацетата MesI(OAc)<sub>2</sub> синтезировали иодозомезитилен (MesIO).

#### 4.5 Методики синтезов субстратов

Некоторые олефины, использовавшиеся в качестве субстратов для эпексидирования (Рисунок 36):

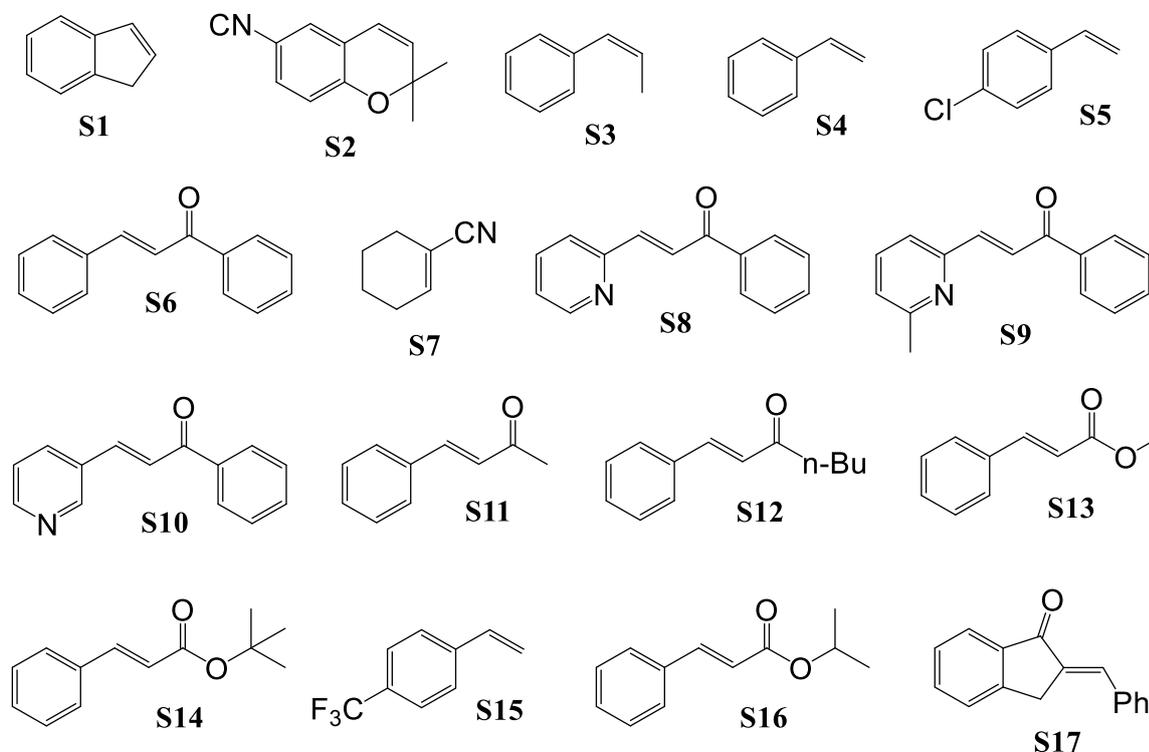


Рисунок 36 - Субстраты, использовавшиеся в реакциях каталитического эпексидирования

##### 4.5.1 Синтез бензальацетофенона (халкона) (S6)

В колбе, содержащей 5 мл воды и 3 мл спирта, растворили 550 мг NaOH. Охладили смесь до 0 °С и добавили свежеперегнанный бензальдегид (1.018 мл, 10 ммоль) и свежеперегнанный ацетофенон (1.166 мл, 10 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при г.т. в течение 3 часов, затем охладили ее до 0 °С и отфильтровали получившийся осадок на воронке Бюхнера. Промыли осадок водой до нейтральной реакции, высушили его в токе воздуха и перекристаллизовали из горячего этанола. В результате получили 1.89 г кристаллов светло-салатового цвета (91 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>, 20 °С), δ: 7.98 (m, 2H, Ar-H); 7.73 (d, 1H, CH=CH, J=15.7 Гц); 7.62 (m, 2H, Ar-H); 7.54-7.43 (m, 4H, Ar-H); 7.40-7.33 (m, 3H, Ar-H).

*Para*-замещенные халконы, использовавшиеся в реакциях конкурентного окисления, были синтезированы аналогичным образом из ацетофенона и соответствующих *para*-замещенных бензальдегидов.

#### 4.5.2 Синтез 3-пиридин-2-ил-1-фенилпропенона (S8)

К 0.476 мл (5 ммоль) 2-пиридинкарбоксальдегида в ступке добавили 0.583 мл (5 ммоль) ацетофенона. Добавили одну гранулу (~ 200 мг) NaOH и растирали содержимое в ступке в течение 10 минут. Через несколько секунд после начала растирания реакционная смесь приобрела желто-оранжевый цвет и вязкую консистенцию. Добавили 10 мл H<sub>2</sub>O<sub>дист.</sub>, экстрагировали 3×15 мл эфира, экстракт промыли H<sub>2</sub>O<sub>дист.</sub>, сушили над CaSO<sub>4</sub>. Испарили растворитель под вакуумом, остаток очищали колоночной хроматографией, состав элюента гексан:ацетон = 10:1. Выход 350 мг (33%). <sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>, 20 °С), δ: 8.62 (d, 1H, Ar-H, J=4.6 Гц); 8.16 (d, 1H, Ar-H, J=15 Гц); 8.09 (m, 2H, CH=CH); 7.62-7.71 (m, 2H, Ar-H); 7.44-7.55 (m, 3H, Ar-H); 7.41 (d, 1H, Ar-H, J=7.6 Гц); 7.22 (ddd, 1H, Ar-H, J=7.6 Гц, J=4.6 Гц, J=1 Гц).

#### 4.5.3 Синтез 3-(6-метилпиридин-2-ил)-1-фенилпропенона (S9)

К 0.606 г (5 ммоль) 6-метил-2-пиридинкарбоксальдегида в ступке прилили 0.583 мл (5 ммоль) ацетофенона. Добавили одну гранулу (~ 200 мг) NaOH и растирали содержимое в ступке в течение 10 минут. Через несколько секунд после начала растирания реакционная смесь приобрела желто-салатовый цвет и вязкую консистенцию. Добавили 10 мл H<sub>2</sub>O<sub>дист.</sub>, экстрагировали 3×15 мл эфира, экстракт промыли H<sub>2</sub>O<sub>дист.</sub>, сушили над CaSO<sub>4</sub>. Испарили растворитель под вакуумом, остаток очищали колоночной хроматографией, состав элюента гексан:ацетон = 20:1. Выход 500 мг (45%). <sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>, 20 °С), δ: 8.08 (m, 3H, Ar-H и CH=CH); 7.62 (d, 1H, Ar-H, J=15 Гц); 7.51 (m, 4H, Ar-H); 7.22 (d, 1H, Ar-H, J=7.6 Гц); 7.07 (d, 1H, Ar-H, J=7.6 Гц); 2.61 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

#### 4.5.4 Синтез 3-пиридин-3-ил-1-фенилпропенона (S10)

К 0.850 мл (9 ммоль) 3-пиридинкарбоксальдегида в ступке прилили 1.000 мл (8.57 ммоль) ацетофенона. Добавили две гранулы (~ 400 мг) NaOH и растирали содержимое в ступке в течение 10 минут. Через несколько секунд после начала растирания реакционная смесь приобрела желтый цвет и затвердела. Добавили 10 мл H<sub>2</sub>O<sub>дист.</sub>, перенесли осадок на фильтр, затем промыли его 3×10 мл H<sub>2</sub>O<sub>дист.</sub>, высушили на воздухе. Перекристаллизовали осадок из спирта. Выход 250 мг (14%). <sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>, 20 °C), δ: 8.83 (d, 1H, Ar-H, J=1.9 Гц); 8.55 (dd, 1H, Ar-H, J=4.9 Гц, J=1.6 Гц); 7.98 (m, 2H, CH=CH); 7.88 (dt, 1H, Ar-H, J=7.9 Гц, J=1.9 Гц); 7.73 (d, 1H, Ar-H, J=15.7 Гц); 7.44-7.58 (m, 4H, Ar-H); 7.28 (dd, 1H, Ar-H, J=7.7 Гц, J=4.6 Гц).

#### 4.5.5 Синтез *трет*-бутилового эфира коричной кислоты (S14)

Суспендировали безводный MgSO<sub>4</sub> (2.405 г, 20 ммоль) в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, добавили к смеси H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> конц (0.225 мл, 5 ммоль) при перемешивании, затем перемешивали смесь в течение 15 минут при r.t.. Далее добавили коричную кислоту (0.741 мг, 5 ммоль) и *трет*-бутиловый спирт (2.39 мл, 25 ммоль). Перемешивали реакционную смесь 18 часов при r.t.. Добавили к реакционной смеси насыщенный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до прекращения выделения газа, затем экстрагировали 3 × 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Испарили растворитель под вакуумом и очистили получившееся вещество колоночной хроматографией (ацетон : петролейный эфир = 1 : 5), в результате получили светло-желтое масло (620 мг, 61 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C), δ: 7.59 (d, 1H, CH=CH, J = 16 Гц); 7.51 (m, 2H, Ar-H); 7.39-7.35 (m, 3H, Ar-H); 6.37 (d, 1H, CH=CH, J = 16 Гц); 1.54 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>).

#### 4.5.6 Синтез (*E*)-2-бензилиден-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она (S17)

Свежеперегнаннный бензальдегид (0.255 мл, 2.5 ммоль) растворили в этаноле (5 мл), охладили раствор до 0 °C и добавили 2.5 мл раствора NaOH (10 масс. % в H<sub>2</sub>O). Затем при перемешивании к этой смеси добавили 1-инданон (330 мг, 2.5 ммоль). Позволили реакционной смеси разогреться до комнатной температуры и перемешивали далее 3 часа. Испарили часть этанола под вакуумом, добавили 5 мл воды. Отфильтровали смесь, осадок промыли водой до нейтральной среды. Высушили в токе воздуха. Получили целевой продукт в виде порошка светло-салатового цвета (510 мг, 93 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C), δ: 7.92 (d, 1H, CH=C, J = 7.7 Гц); 7.72-7.65 (m, 3H, Ar-H); 7.64-7.54 (m, 2H, Ar-H); 7.51-7.39 (m, 4H, Ar-H); 4.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

### 4.6 Каталитическое эпексидирование олефинов

#### 4.6.1 Общая методика эпексидирования олефинов различными окислителями (кроме H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

К раствору комплекса **Mn-43** (1.0  $\mu$ моль) в ацетонитриле (0.4 мл) при 0 °С добавили субстрат (200  $\mu$ моль) одной порцией и добавили 66%-ную надуксусную кислоту (250  $\mu$ моль, 25  $\mu$ л) порциями в течение 3-х минут. Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут – 3 часов при 0 °С. По окончании перемешивания убрали охлаждение, добавили 1.5 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали 3-мя порциями по 2 мл пентана (для гетероциклических аналогов халкона – 3-мя порциями по 2 мл эфира), растворитель отогнали, остаток растворили в 0.6 мл  $\text{CCl}_4$  и сушили над  $\text{CaSO}_4$ . Продолжительность перемешивания определялась свойствами субстрата: для более реакционноспособных сопряженных алкенов она составляла до 2-х часов, для менее реакционноспособных до 4-х часов. Аналогичным образом проводили эксперименты с другими комплексами. При использовании в качестве окислителя *трет*-бутилгидропероксида (*t*BuOOH) исходное соотношение реагентов было иным: 1.0  $\mu$ моль катализатора, 100  $\mu$ моль субстрата, 110  $\mu$ моль окислителя; окислитель добавляли одной порцией, время перемешивания составляло 3.5 часа вне зависимости от выбранного субстрата. При использовании в качестве окислителей иодозоаренов (PhIO и MesIO) исходное соотношение реагентов было таким же, как в случае *трет*-бутилгидропероксида, окислитель добавляли одной порцией, а перемешивание реакционной смеси осуществляли до полного растворения окислителя.

#### 4.6.2 Общая методика эпоксицирования олефинов пероксидом водорода

К раствору комплекса **Mn-43** (0.1  $\mu$ моль) в ацетонитриле (0.4 мл) при 0 °С добавили субстрат (100  $\mu$ моль), затем уксусную кислоту (1.4 ммоль, 80  $\mu$ л). Добавили к реакционной смеси с помощью шприцевого насоса за 30 минут 100  $\mu$ л раствора, содержащего пероксид водорода (30 масс. %) в количестве 130  $\mu$ моль (1.3 эквив. по отношению к субстрату) в ацетонитриле. Далее перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 0 °С. По окончании перемешивания убрали охлаждение, реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали 3-мя порциями по 2 мл пентана (для гетероциклических аналогов халкона – 3-мя порциями по 2 мл эфира), растворитель отогнали, остаток растворили в 0.6 мл  $\text{CCl}_4$  и сушили над  $\text{CaSO}_4$ .

Составы продуктов определялись по спектрам  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CCl}_4$ , см. раздел 2.7.1), энантиомерные избытки определялись по спектрам  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CCl}_4$ ) с хиральным реагентом сдвига [трис(3-(гептафторпропилгидроксиметилен)-(+)-камфорато)]-европия(III) ( $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ) при окислении циклогексен-1-карбонитрила (**S7**) либо при помощи хирального хроматографического разделения энантиомеров на хроматографе Shimadzu LC-20 при окислении остальных субстратов (Таблица 56).

#### 4.6.3 Общая методика эпоксицирования олефинов пероксидом водорода в присутствии $\text{H}_2^{18}\text{O}$

Субстрат (100  $\mu\text{моль}$ ) and  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (2.0 ммоль) были добавлены к раствору катализатора **Mn-51a** (1.0  $\mu\text{моль}$ , 0.68 мг) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (400  $\mu\text{л}$ ), и смесь была термостатирована при 0 °С. Далее 100  $\mu\text{л}$  раствора 88 %-ного  $\text{H}_2\text{O}_2$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100  $\mu\text{моль}$   $\text{H}_2\text{O}_2$ , 1 эквив. по отношению к субстрату) было добавлено в реакционную смесь с помощью шприцевого насоса за 2 часа при перемешивании. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали еще 1 час при 0 °С. Затем был добавлен внутренний стандарт (1,4-диоксан) и смесь была проанализирована с помощью ГХ-МС.

#### 4.6.4 Общая методика конкурентного эпоксицирования *para*-замещенных халконов пероксидом водорода

Халкон (100  $\mu\text{моль}$ ) и *para*-замещенный халкон (100  $\mu\text{моль}$ ) были добавлены к раствору катализатора **Mn-43** (0.1  $\mu\text{моль}$ ) в смеси  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $v/v=1:1$ ,  $v_{\Sigma} = 800 \mu\text{л}$ ). Была добавлена уксусная кислота (0.16 мл, 2.8 ммоль), затем смесь термостатировали при 0 °С. Далее 100  $\mu\text{л}$  раствора 30 %-ного  $\text{H}_2\text{O}_2$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (130  $\mu\text{моль}$   $\text{H}_2\text{O}_2$ , 1.3 эквив. по отношению к субстрату) было добавлено в реакционную смесь с помощью шприцевого насоса за 30 минут при перемешивании. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали еще 1.5 часа при 0 °С. По окончании перемешивания убрали охлаждение, реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали 4-мя порциями по 2 мл пентана, растворитель отогнали, остаток растворили в 5 мл *i*-PrOH и сушили над  $\text{CaSO}_4$ . Затем смесь фильтровали и фильтрат анализировали методом ВЭЖХ с хиральными колонками (Таблица 57). Времена удерживания исследуемых веществ были определены предварительно при использовании аутентичных образцов. Факторы чувствительности были определены относительно незамещенного халкона.

#### 4.6.5 Препаративное энантиоселективное эпоксицирование халкона

Халкон (833.0 мг, 4 ммоль) и 2-этилгексановая кислота (320  $\mu\text{л}$ , 2 ммоль) были добавлены к раствору катализатора **Mn-51c** (6.09 мг, 8  $\mu\text{моль}$ ) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл), смесь термостатировали при -30 °С. Затем 2.0 мл раствора 30 %-ного  $\text{H}_2\text{O}_2$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5.2 ммоль  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 1.3 эквив. по отношению к субстрату) было добавлено в реакционную смесь с помощью шприцевого насоса за 30 минут при перемешивании. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали еще 2.5 часа при -30 °С. Затем смесь отогрели до r.t. и нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали эфиром (3 x 10 мл), и объединенные органические фракции были высушены над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удалили в вакууме и

получили 895 мг (99 %) светло-бежевого продукта в виде твердого вещества ( $EI = 98\%$  (2*R*, 3*S*)). Перекристаллизация из раствора в горячей смеси EtOH / H<sub>2</sub>O позволила получить 821 мг (92%) белых игольчатых кристаллов ( $EI = 99.8\%$  (2*R*, 3*S*)). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 25° C),  $\delta$ : 8.02 (m, 2H, Ar-H), 7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (m, 5H, Ar-H), 4.30 (d,  $J = 1.9$  Гц, 1H, CH-O), 4.08 (d,  $J = 1.9$  Гц, 1H, CH-O). <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 25° C),  $\delta$ : 193.1, 135.5, 134.0, 129.1, 128.9, 128.7, 128.4, 125.8, 61.0, 59.4.

#### 4.7 Каталитическое C-H окисление алканов

##### 4.7.1 Общая методика окисления этилбензола

К раствору этилбензола (0.1 ммоль) и соответствующего комплекса марганца (0.2 мкмоль) в желаемом растворителе (0.20 мл) и соответствующей карбоновой кислоты (0.03 ммоль), термостатированных при -40 °C, порциями добавляли 30 % водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (несколькими порциями по 10-20 мкл) и смесь перемешивали в течение еще 1 часа, аликвоты по 2 мкл анализировали с помощью хиральной ВЭЖХ. Добавление H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> продолжалось до достижения максимального выхода спирта.

##### 4.7.2 Методика окисления этилбензола в HFIP и ацетонитриле

Поскольку чистый HFIP (0.2 мл) является твердым при -40 °C, то к смеси этилбензола (0.1 ммоль) и соответствующей карбоновой кислоты (0.03 ммоль) добавляли 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (20 мкл), затем смесь термостатировали при -40 °C, и, наконец, катализатор (0.2 мкмоль) добавляли в твердом виде при этой температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа, и аликвоты по 2 мкл анализировали с помощью хиральной ВЭЖХ. Порциями (несколько порций по 5-10 мкл) добавляли 30 % водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> до достижения максимального выхода спирта; затем добавляли CH<sub>3</sub>CN (0.2 мл) и продолжали окисление, добавляя дополнительную порцию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

##### 4.7.3 Общая методика окисления сложных субстратов

К раствору субстрата (0.3 ммоль) и соответствующей карбоновой кислоты (0.09 ммоль) в HFIP (0.6 мл) добавляли 30% водный раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (обычно 0.5 ммоль) и смесь термостатировали при -40°C. Затем добавляли комплекс Mn (0.6 мкмоль) в твердом виде. Смесь перемешивали 6-15 часов (обычно: ночь), затем отбирали аликвоты по 2 мкл на анализ на хиральной ВЭЖХ для мониторинга протекания реакции. При необходимости порциями добавляли дополнительно H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (20–60 мкл) с последующим добавлением комплекса Mn (0,3 мкмоль). Реакцию проводили до достижения количественной конверсии субстрата или до прекращения роста конверсии субстрата, несмотря на добавки H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и комплекса Mn.

Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaCl (3 мл) и экстрагировали дихлорметаном (4×2 мл). Летучие вещества осторожно удаляли в токе воздуха и продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> (гексан/ацетон).

#### 4.8 Спектроскопические и хроматографические данные для некоторых эпоксидов

##### 4.8.1 <sup>1</sup>H ЯМР данные некоторых эпоксидов

Эпоксид субстрата **S1**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.42 (d,  $J = 7.0$  Гц, 1H, PhH), 7.15 (m, 4H, PhH), 4.09 (m, 1H, CH–O–CH), 3.97 (t,  $J = 2.9$  Гц, 1H, CH–O–CH), 3.14 (d,  $J = 17.6$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.89 (dd,  $J = 17.6$  Гц,  $J = 2.9$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>).

Эпоксид субстрата **S2**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.61 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H, 5-ArH), 7.47 (dd,  $J = 8.4$  и 2.0 Гц, 1H, 7-ArH), 6.79 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H, 8-ArH), 3.78 (d,  $J = 4.2$  Гц, 1H, CH–O–CH), 3.39 (d,  $J = 4.2$  Гц, 1H, CH–O–CH), 1.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Эпоксид субстрата **S3**,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C): 7.32 (m, 5H, PhH), 4.07 (d, 1H,  $J = 4.4$  Гц), 3.35 (m, 1H), 1.09 (d, 3H,  $J = 5.8$  Гц).

Эпоксид субстрата **S4**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.30–7.18 (m, 5H, PhH), 3.73 (dd,  $J = 4.0$  и 2.5 Гц, 1H), 3.03 (dd,  $J = 5.8$  и 4.0 Гц, 1H), 2.63 (dd,  $J = 5.8$  и 2.5 Гц, 1H).

Эпоксид субстрата **S5**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.26 (m, 2H, PhH), 7.16 (m, 2H, PhH), 3.72 (dd,  $J = 4.0$  и 2.5 Гц, 1H), 3.03 (dd,  $J = 4.0$  и 5.9 Гц, 1H), 2.60 (dd,  $J = 5.9$  и 2.5 Гц, 1H).

Эпоксид субстрата **S6**: см. раздел 4.6.5.

Эпоксид субстрата **S7**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 3.44 (m, 1H, CH–O–CH), 2.22 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.37 (m, 4H).

Эпоксид субстрата **S8**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 8.54 (d,  $J = 4.8$  Гц, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.67 (dt,  $J = 4.8$  Гц,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.22 (ddd,  $J = 7.7$  Гц,  $J = 4.8$  Гц,  $J = 1.0$  Гц, 1H), 4.28 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H), 4.12 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H).

Эпоксид субстрата **S9**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 8.01 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 4.23 (d,  $J = 1.8$  Гц, 1H), 4.09 (d,  $J = 1.8$  Гц, 1H), 2.53 (s, 3H).

Эпоксид субстрата **S10**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 8.59 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.9$  Гц,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 8.03–7.99 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.59–7.57 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.25 (dd,  $J = 7.6$  Гц,  $J = 4.9$  Гц, 1H), 4.17 (d,  $J = 1.8$  Гц, 1H), 4.09 (d,  $J = 1.8$  Гц, 1H).

Эпоксид субстрата **S11**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.31–7.19 (m, 5H, PhH), 3.93 (d,  $J = 1.5$  Гц, 1H, CH–O–CH), 3.28 (d,  $J = 1.5$  Гц, 1H, CH–O–CH), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Эпоксид субстрата **S12**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.32–7.19 (m, 5H, PhH), 3.88 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H, CH–O–CH), 3.29 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H, CH–O–CH), 2.45 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H).

Эпоксид субстрата **S13**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.28 (m, 5H, PhH), 3.99 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (d, 1H,  $J = 1.7$  Гц).

Эпоксид субстрата **S14**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.32-7.21 (m, 5H, Ar-H), 3.91 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H, CH-O), 3.20 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H, CH-O), 1.51 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Эпоксид субстрата **S15**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.59 (d,  $J = 8.1$  Гц, 2H, Ar-H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Гц, 2H, Ar-H), 3.81 (dd,  $J = 4.0$  Гц, 2.3 Гц, 1H, CH-O), 3.09 (dd,  $J = 5.9$  Гц, 4.0 Гц, 1H, CH-O), 2.64 (dd,  $J = 5.9$  Гц, 2.3 Гц, 1H, CH-O).

Эпоксид субстрата **S16**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.32-7.21 (m, 5H, Ar-H), 5.06 (sept,  $J = 6.3$  Гц, 1H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.96 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H, CH-O), 3.27 (d,  $J = 1.7$  Гц, 1H, CH-O), 1.30 (d,  $J = 6.3$  Гц, 6H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Эпоксид субстрата **S17**,  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, 20 °C): 7.84 (d, 1H,  $J = 7.5$  Гц, PhH), 7.62 (td, 1H,  $J = 7.5$  и 1.2 Гц, PhH), 7.46-7.29 (m, 7H, PhH), 4.47 (s, 1H, O-CH-Ph), 3.25 (d, 1H,  $J = 18.3$  Гц, CH<sub>2</sub>), 2.93 (d, 1H,  $J = 18.3$  Гц, CH<sub>2</sub>).

#### 4.8.2 Хроматографическое разделение хиральных эпоксидов

Таблица 56 - Условия хроматографического разделения энантиомеров эпоксидов различных олефинов на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 <sup>a</sup>

| №  | Эпоксид субстрата                 | Колонка <sup>б</sup> | Состав элюента (гексан: <i>i</i> -PrOH) | Скорость потока, мл/мин. | $\lambda$ , нм | $t_R(1)$ , мин., (конф.) | $t_R(2)$ , мин., (конф.) |
|----|-----------------------------------|----------------------|---|--------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
| 1  | <b>S1</b>                         | OB-H                 | 90:10                                   | 1.5                      | 220            | 7.7 (1S, 2R)             | 10.8 (1R, 2S)            |
| 2  | <b>S2</b>                         | OJ-H                 | 70:30                                   | 1.0                      | 254            | 11.0 (3R, 4R)            | 19.0 (3S, 4S)            |
| 3  | <b>S3</b>                         | OD-H                 | 99:1                                    | 0.4                      | 216            | 12.2                     | 15.0                     |
| 4  | <b>S4</b>                         | OD-H                 | 99:1                                    | 0.6                      | 216            | 11.6 (S)                 | 12.5 (R)                 |
| 5  | <b>S5</b>                         | OJ-H                 | 99.5:0.5                                | 1.0                      | 216            | 10.4 (R)                 | 11.4 (S)                 |
| 6  | <b>S6</b>                         | OD-H                 | 98:2                                    | 1.0                      | 254            | 17.0 (2S, 3R)            | 18.2 (2R, 3S)            |
| 7  | <b>S8</b>                         | AD-H                 | 80:20                                   | 1.0                      | 220            | 11.0 (2R, 3S)            | 12.7 (2S, 3R)            |
| 8  | <b>S9</b>                         | AD-H                 | 80:20                                   | 0.8                      | 220            | 9.2 (2S, 3R)             | 10.1 (2R, 3S)            |
| 9  | <b>S10</b>                        | AD-H                 | 70:30                                   | 0.8                      | 210            | 11.4 (2R, 3S)            | 18.4 (2S, 3R)            |
| 10 | <b>S11</b>                        | OB-H                 | 95:5                                    | 0.5                      | 220            | 39.0                     | 48.0                     |
| 11 | <b>S12</b>                        | OJ-H                 | 95:5                                    | 1.0                      | 220            | 9.0                      | 10.5                     |
| 12 | <b>S13</b>                        | OD-H                 | 90:10                                   | 0.8                      | 216            | 11.6                     | 15.5                     |
| 13 | <b>S14</b>                        | AD-H                 | 96:4                                    | 1.0                      | 216            | 5.9                      | 7.5                      |
| 14 | <b>S15</b>                        | OJ-H                 | 99:1                                    | 0.4                      | 216            | 17.5 (R)                 | 19.2 (S)                 |
| 15 | <b>S16</b>                        | AD-H                 | 95:5                                    | 1.0                      | 216            | 5.8                      | 6.6                      |
| 16 | <b>S17</b>                        | AD-H                 | 90:10                                   | 0.5                      | 254            | 27.1                     | 32.0                     |
| 17 | <i>n</i> -F-халкон                | OJ-H                 | 95:5                                    | 1.0                      | 254            | 26.1                     | 33.1                     |
| 18 | <i>n</i> -Cl-халкон               | OJ-H                 | 95:5                                    | 1.0                      | 254            | 25.0                     | 34.8                     |
| 19 | <i>n</i> -Me-халкон               | OD-H                 | 95:5                                    | 1.0                      | 254            | 10.6 (2S, 3R)            | 11.7 (2R, 3S)            |
| 20 | <i>n</i> -CF <sub>3</sub> -халкон | AD-H                 | 95:5                                    | 1.0                      | 254            | 11.3                     | 12.6                     |

<sup>a</sup> Абсолютные конфигурации эпоксидов установлены на основе сопоставления времён удерживания с литературными данными. <sup>b</sup> Использовались хиральные колонки Chiralcel и Chiralpak производства Diacel Chemical Industries.

#### 4.8.3 Хроматографический анализ реакций конкурентного эпоксирирования *пара*-замещенных халконов

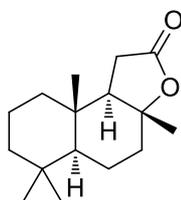
Таблица 57 - Условия хроматографического разделения халконов и соответствующих эпоксидов на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ )

| Субстраты   | Колонка <sup>a</sup> | Состав элюента:<br><i>i</i> -PrOH:гексан | Скорость потока,<br>мл/мин. | $t_{\text{H}}$<br>мин <sup>b</sup> | $t_{\text{sub}}$ ,<br>мин <sup>c</sup> | $t_{\text{H-ox}}$ ,<br>мин <sup>2</sup> | $t_{\text{sub-ox}}$ ,<br>мин <sup>d</sup> |
|---|----------------------|--|-----------------------------|------------------------------------|--|---|---|
| <i>n</i> -H-халкон +<br><i>n</i> -Me-халкон               | OB-H                 | 3:97                                     | 1.0                         | 18.7                               | 15.3                                   | 35.7,<br>55.6                           | 40.5,<br>45.8                             |
| <i>n</i> -H-халкон +<br><i>n</i> -Cl-халкон               | AD-H                 | 1.5:98.5                                 | 0.5                         | 26.2                               | 39.4                                   | 41.0,<br>42.8                           | 45.7,<br>51.5                             |
| <i>n</i> -H-халкон +<br><i>n</i> -F-халкон                | OJ-H                 | 3:97                                     | 1.0                         | 21.6                               | 24.4                                   | 28.6,<br>29.9                           | 31.9,<br>41.0                             |
| <i>n</i> -H-халкон +<br><i>n</i> -CF <sub>3</sub> -халкон | OB-H                 | 4:96                                     | 1.0                         | 17.2                               | 13.8                                   | 31.6,<br>47.3                           | 25.9,<br>36.5                             |

<sup>a</sup> Использовались хиральные колонки Chiralcel и Chiralpak производства Diacel Chemical Industries. <sup>b</sup>  $t_{\text{H}} \equiv$  время удерживания *n*-H-халкона. <sup>c</sup>  $t_{\text{sub}} \equiv$  время удерживания *n*-замещенного халкона. <sup>2</sup>  $t_{\text{H-ox}} \equiv$  время удерживания эпоксида *n*-H-халкона. <sup>d</sup>  $t_{\text{sub-ox}} \equiv$  время удерживания эпоксида *n*-замещенного халкона.

#### 4.9 Спектроскопические данные для некоторых продуктов окисления сложных субстратов

(+)-Склареолит (А). IUPAC название: (3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-тетрамилдекагидронафто[2,1-b]фуран-2(3aH)-он.



<sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 20 °C),  $\delta$ : 2.36 (ABX сист., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 14.9$  Гц, C=O), 2.18 (ABX сист., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Гц, C=O), 2.18 (dt, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 11.8$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 3.3$  Гц), 1.95 (ABX сист., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 14.9$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Гц), 1.88 (dq, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 14.2$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$  Гц), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.5-1.35 (m, 4H), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25-1.15 (td, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 13.7$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 4.4$  Гц), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

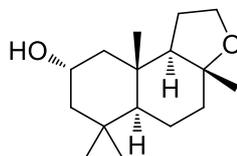
$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 175.65 (1C, C=O), 85.61 (1C, C), 59.17 (1C, CH), 56.80 (1C, CH), 42.32 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 39.62 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 38.84 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 36.11 (1C, C), 33.35 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 33.24 (1C, C), 28.57 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 21.70 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 21.07 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 20.65 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 18.19 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 15.18 (1C,  $\text{CH}_3$ ).

ВЭЖХ (+30 ° C, Chiralpak IA, гексан:*i*-PrOH 96:4, 1 мл/мин, RID детектирование),  $t_R=9.0$  мин.

$[\alpha]_D^{20} = +42.48^\circ$  ( $c=1.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  посчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 250.1927, найдено 250.1926.

**2 $\alpha$ -гидроксиамброксид (В).** IUPAC название: (3aR,5aS,8S,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-тетраметилдодекагидронафто[2,1-b]фуран-8-ол.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 3.95 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.92 (m, 1H,  $\text{CHNO}$ ), 3.83 (dd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 8.3$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Гц,  $\text{CHNO}$ ), 1.95 (dt, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 11.5$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$  Гц), 1.89 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 3H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.13 (t, 1H,  $J = 12.0$  Гц), 1.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (m, 1H), 0.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

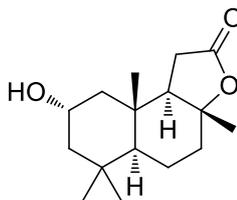
$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 79.76 (1C, C), 64.78 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 64.50 (1C,  $\text{CHOH}$ ), 60.12 (1C, CH), 56.87 (1C, CH), 51.75 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 49.05 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 39.55 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 37.38 (1C, C), 34.77 (1C, C), 33.80 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 22.74 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 22.13 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 21.31 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 20.38 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 16.24 (1C,  $\text{CH}_3$ ).

ВЭЖХ (+30 ° C, Chiralpak IA, гексан:*i*-PrOH 96:4, 1 мл/мин, RID детектирование),  $t_R=26.5$  мин.

$[\alpha]_D^{20} = -14.51^\circ$  ( $c=1.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  посчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]: 252.2084, найдено 252.2082.

**2 $\alpha$ -гидрокси-амброксид-7-он (D).** IUPAC название: (3aR,5aS,8S,9aS,9bR)-8-гидрокси-3a,6,6,9a-тетраметилдодекагидронафто[2,1-b]фуран-2(3aH)-он.



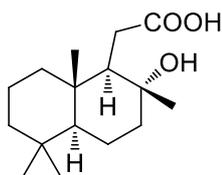
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 3.96 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.42 (ABX сист., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 14.7$  Гц,  $\text{CHHO}$ ), 2.25 (ABX system, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Гц,  $\text{CHHO}$ ), 2.08 (dt, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 11.8$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$  Гц), 1.99 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 14.7$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Гц), 1.90 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14 (t, 1H,  $J = 12.0$  Гц), 1.07 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 12.5$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 2.5$  Гц), 0.954 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.949 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 176.18 (1C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 85.90 (1C, C), 64.12 (1C,  $\text{CHOH}$ ), 58.87 (1C, CH), 56.16 (1C, CH), 51.39 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 48.32 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 38.48 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 37.31 (1C, C), 34.71 (1C, C), 33.27 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 28.65 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 21.80 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 21.64 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 20.29 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 20.38 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 16.16 (1C,  $\text{CH}_3$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39.04^\circ$  ( $c=1.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  посчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 266.1877, найдено 266.1874.

**Гидроксикислота** **Ф.** IUPAC название: 2-((1R,2R,4aS,8aS)-2-гидрокси-2,5,5,8a-тетраметилдекагидронафтален-1-ил)уксусная кислота.



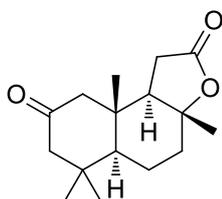
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 5.07 (шир., OH + COOH), 2.44 (ABX сист., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Гц,  $\text{CHNC}=\text{O}$ ), 2.30 (ABX сист., 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 4.6$  Гц,  $\text{CHNC}=\text{O}$ ), 1.94 (bd, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.70 (bd, 1H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 2H), 1.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (m, 2H), 0.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.80 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 179.65 (1C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 73.93 (1C, COH), 57.70 (1C, CH), 55.92 (1C, CH), 44.37 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 41.83 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 39.30 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 38.55 (1C, C), 33.51 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 33.38 (1C, C), 30.05 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 23.04 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 21.59 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 20.55 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 18.51 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 15.62 (1C,  $\text{CH}_3$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.36^\circ$  ( $c=1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  посчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 268.2033, найдено 268.2030.

**Амброксид-2,7-дион.** IUPAC название: (3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-тетраметилдекагидронафто[2,1-b]фуран-2,8-дион.



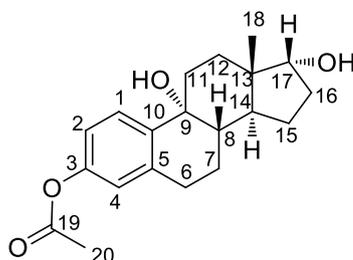
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 2.43 (ABX system, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 17.2$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 16.1$  Гц,  $\text{CHNC}=\text{O}$ ), 2.3-2.1 (m, 7H), 2.02 (dm, 1H), 1.79 (td, 1H,  $J_{\text{HH}} = 12.8$  Гц,  $J_{\text{HH}} = 8.5$  Гц), 1.69 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}} = 12.4$  Гц,  $J_{\text{HH}} = 2.8$  Гц), 1.50 (m, 1H), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 208.10 (1C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 174.82 (1C,  $\text{OC}=\text{O}$ ), 85.12 (1C, C), 58.33 (1C, CH), 56.57 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 55.83 (1C, CH), 54.94 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 40.38 (1C, C), 38.71 (1C, C), 38.25 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 33.42 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 28.51 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 22.67 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 21.26 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 20.84 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 16.18 (1C,  $\text{CH}_3$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +59.23^\circ$  ( $c=1.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

HRMS (EI)  $m/z$  посчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$  [ $\text{M}^+$ ]: 264.1720, найдено 264.1718.

**9-гидрокси 17 $\alpha$ -эстрадиол 3-ацетат.** IUPAC название: (8S,9R,13S,14S,17R)-9,17-дигидрокси-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



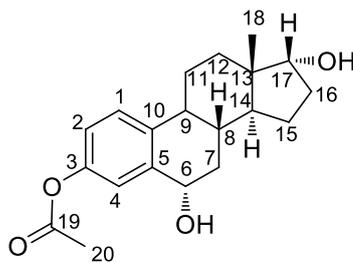
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 7.55 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Гц,  $H\text{-C}1$ ), 6.89 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} < 2.0$  Гц,  $H\text{-C}2$ ), 7.30 (bd, 1H,  $^4J_{\text{HH}} < 2.0$  Гц,  $H\text{-C}4$ ), 3.78 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Гц,  $H\text{-C}17$ ), 2.88 (m, 2H,  $H\text{-C}6$ ), 2.47 (m, 1H,  $H\text{-C}11$ ), 2.30 (s, 3H,  $H\text{-C}20$ ), 2.25-2.05 (m, 3H,  $H\text{-C}16$ ,  $H\text{-C}14$ ,  $H\text{-C}12$ ), 1.90-1.75 (m,  $H\text{-C}15$ ,  $H\text{-C}7$ ), 1.70-1.50 (m, 4H,  $H\text{-C}11$ ,  $H\text{-C}16$ ,  $H\text{-C}8$ ,  $H\text{-C}7$ ), 1.45 (m, 1H,  $H\text{-C}12$ ), 1.27 (m, 1H,  $H\text{-C}15$ ), 0.71 (s, 3H,  $H\text{-C}18$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 169.39 (1C,  $\text{C}=\text{O}$ , C19), 149.79 (1C, C, C3), 139.54 (1C, C, C10), 138.53 (1C, C5), 126.67 (1C, CH, C1), 122.13 (1C, CH, C4), 119.34 (1C, CH, C2), 79.81 (1C,  $\text{CHOH}$ ,  $^1J_{\text{CH}} = 147.7$  Гц, C17), 69.99 (1C,  $\text{COH}$ , C9), 45.31 (1C, C, C13), 41.80 (1C, C, C8), 40.88 (1C, CH, C14), 32.70 (1C,  $\text{CH}_2$ , C16), 32.36 (1C,  $\text{CH}_2$ , C11), 29.69 (1C,  $\text{CH}_2$ , C6), 27.52 (1C,  $\text{CH}_2$ , C12), 24.16 (1C,  $\text{CH}_2$ , C15), 21.53 (1C,  $\text{CH}_2$ , C7), 21.14 (1C,  $\text{CH}_3$ , C20), 16.37 (1C,  $\text{CH}_3$ , C18).

ВЭЖХ (+30 °C, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин,  $\lambda$  206 нм),  $t_{\text{R}}=14.5$  мин.

HR-MS: посчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 330.1826; найдено  $m/z$  330.1820.

**6 $\alpha$ -гидрокси 17 $\alpha$ -эстрадиол 3-ацетат.** IUPAC название: (6S,8R,13S,14S,17R)-6,17-дигидрокси-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



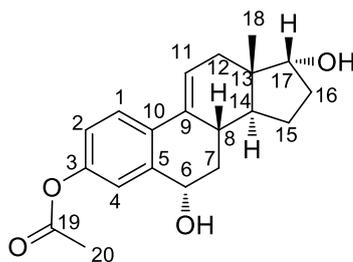
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 7.29 (d, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Гц,  $H\text{-C4}$ ), 7.25 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц,  $H\text{-C1}$ ), 6.89 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$  Гц,  $H\text{-C2}$ ), 4.75 (m, 1H,  $H\text{-C6}$ ), 3.73 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Гц,  $H\text{-C17}$ ), 2.29 (s, 3H,  $H\text{-C20}$ ), 2.30-2.10 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.55-1.35 (m, 5H), 1.27 (m, 2H), 0.66 (s, 3H,  $H\text{-C18}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 169.83 (1C, C=O, C19), 148.92 (1C, C, C3), 141.69 (1C, C, C10), 137.47 (1C, C5), 126.20 (1C, CH, C1), 120.41 (1C, CH, C4), 120.19 (1C, CH, C2), 79.70 (1C, CHOH,  $^1J_{\text{CH}} = 147.1$  Гц, C17), 69.37 (1C, CHOH,  $^1J_{\text{CH}} = 142.8$  Гц, C6), 47.30 (1C, CH, C14), 45.40 (1C, C, C13), 44.49 (1C, CH, C9), 38.91 (1C, CH<sub>2</sub>, C7), 38.02 (1C, CH, C8), 32.02 (1C, CH<sub>2</sub>, C12/C16), 31.34 (1C, CH<sub>2</sub>, C12/C16), 25.98 (1C, CH<sub>2</sub>, C11), 24.12 (1C, CH<sub>2</sub>, C15), 21.11 (1C, CH<sub>3</sub>, C20), 16.96 (1C, CH<sub>3</sub>, C18).

ВЭЖХ (+30 °C, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин,  $\lambda$  206 нм),  $t_{\text{R}} = 17.4$  мин.

HR-MS: посчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$  330.1826; найдено  $m/z$  330.1829.

**9,11-дегидро 6 $\alpha$ -гидрокси 17 $\alpha$ -эстрадиол 3-ацетат.** ИУПАС название: (6S,8S,13S,14S,17R)-6,17-дигидрокси-13-метил-7,8,12,13,14,15,16,17-октагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



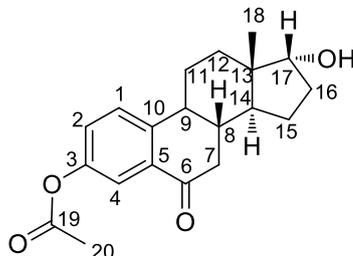
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 7.58 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.9$  Гц,  $H\text{-C1}$ ), 7.34 (d, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Гц,  $H\text{-C4}$ ), 6.87 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.9$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Гц,  $H\text{-C2}$ ), 6.08 (m, 1H,  $H\text{-C11}$ ), 4.71 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Гц,  $H\text{-C6}$ ), 3.75 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Гц,  $H\text{-C17}$ ), 2.32 (s, 3H,  $H\text{-C20}$ ) перекрывается с (1H,  $H\text{-C7}$ ), 2.15, (m, 2H,  $H\text{-C8}$ ,  $H\text{-C16}$ ), 1.98 (m, 1H,  $H\text{-C15}$ ), 1.58 (m, 3H,  $H\text{-C14}$ ,  $H\text{-C12}$ ,  $H\text{-C16}$ ), 1.41 (dt, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 12.5$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 11.6$  Гц,  $H_{\alpha}\text{-C7}$ ), 1.27 (m, 1H,  $H\text{-C15}$ ), 0.61 (s, 3H,  $H\text{-C18}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 170.23 (1C, C=O, C19), 149.51 (1C, C, C3), 141.36 (1C, C, C5), 133.14 (1C, C10/C9), 132.42 (1C, C, C10/C9), 124.62 (1C, CH, C1), 122.11 (1C, CH, C11), 120.21 (1C, CH, C2), 120.10 (1C, CH, C4), 79.29 (1C, CHOH,  $^1J_{\text{CH}} = 147.5$  Гц, C17), 68.41 (1C, CHOH,  $^1J_{\text{CH}} = 143.5$  Гц, C6), 45.36 (1C, CH, C14), 43.53 (1C, C, C13), 39.82 (1C, CH<sub>2</sub>, C7), 37.14

(1C, CH, C8), 32.85 (1C, CH<sub>2</sub>, C12), 31.96 (1C, CH<sub>2</sub>, C16), 24.92 (1C, CH<sub>2</sub>, C15), 21.15 (1C, CH<sub>3</sub>, C20), 17.34 (1C, CH<sub>3</sub>, C18).

ВЭЖХ (+30 °С, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин, λ 206 нм), *t*<sub>R</sub>=21.3 мин.

**6-оксо 17α-эстрадиол 3-ацетат.** IUPAC название: (8R,13S,14S,17R)-17-гидрокси-13-метил-6-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



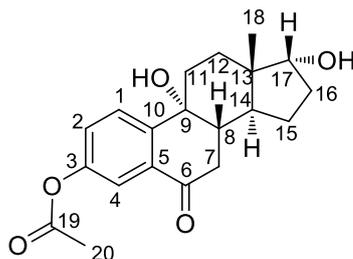
<sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 20 °С), δ: 7.72 (d, 1H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>= 2.5 Гц, H-C4), 7.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.5 Гц, H-C1), 7.23 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8.2 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>= 2.7 Гц, H-C2), 3.81 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5.8 Гц, H-C17), 2.77 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 17.0 Гц, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 3.3 Гц, H-C7), 2.57 (td, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 10.9 Гц, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 4.5 Гц, H-C9), 2.47 (m, 1H, H-C11), 2.31 (s, 3H, H-C20), 2.35-2.15 (m, 2H, H-C7, H-C12), 2.0-1.80 (m, 4H, H-C14, H-C8, H-C16, H-C15), 1.68 (m, 2H, H-C16, H-C11), 1.55 (m, 1H, H-C12), 1.27 (m, 1H, H-C15), 0.73 (s, 3H, H-C18).

<sup>13</sup>C ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 20 °С), δ: 196.03 (1C, C=O, C6), 168.57 (1C, C=O, C19), 149.42 (1C, C, C3), 144.17 (1C, C, C5), 133.87 (1C, C, C10), 126.82 (1C, CH, C2), 126.44 (1C, CH, C1), 120.21 (1C, CH, C4), 79.52 (1C, CHOH, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub> = 147.3 Гц, C17), 47.80 (1C, CH, C14), 45.43 (1C, C, C13), 44.72 (1C, CH<sub>2</sub>, C7), 43.07 (1C, CH, C9), 40.18 (1C, CH, C8), 32.69 (1C, CH<sub>2</sub>, C12), 31.21 (1C, CH<sub>2</sub>, C16), 25.57 (1C, CH<sub>2</sub>, C11), 24.24 (1C, CH<sub>2</sub>, C15), 21.06 (1C, CH<sub>3</sub>, C20), 16.97 (1C, CH<sub>3</sub>, C18).

ВЭЖХ (+30 °С, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин, λ 206 нм), *t*<sub>R</sub>=18.5 мин.

HRMS (EI) посчитано для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 328.1664; найдено *m/z* 328.1662.

**9-гидрокси-6-оксо 17α-эстрадиол 3-ацетат.** IUPAC название: (8S,9R,13S,14S,17R)-9,17-дигидрокси-13-метил-6-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



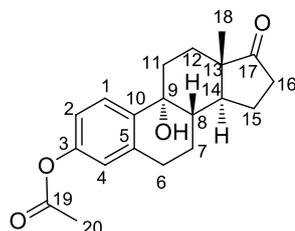
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 7.75 (d, 1H,  $^4J_{\text{HH}}=2.6$  Гц, *H-C4*), 7.63 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}}=8.5$  Гц, *H-C1*), 7.30 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}=8.5$  Гц,  $^4J_{\text{HH}}=2.6$  Гц, *H-C2*), 3.79 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}}=5.8$  Гц, *H-C17*), 2.87 (m, 1H, *H-C7*), 2.52 (m, 2H, *H-C7* и *H-C11*), 2.36 (s, 3H, *H-C20*), 2.30-2.15 (m, 3H, *H-C8*, *H-C16*, *H-C14*), 2.15-2.10 (шир. dd, 1H, *H-C12*), 2.02 (шир. dd, 1H, *H-C11*), 1.80 (m, 1H, *H-C15*), 1.65-1.45 (m, 2H, *H-C16* и *H-C12*), 1.30-1.20 (m, 1H, *H-C15*), 0.74 (s, 3H, *H-C18*).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 196.95 (1C, C=O, C6), 168.94 (1C, C=O, C19), 150.56 (1C, C, C3), 144.89 (1C, C10), 133.30 (1C, C, C5), 126.97 (1C, CH, C2), 125.81 (1C, CH, C1), 120.57 (1C, CH, C4), 79.49 (1C, CHOH,  $^1J_{\text{CH}}=147.5$  Hz, *H-C17*), 69.40 (1C, CH, C9), 45.26 (1C, C, C13), 41.61 (1C, CH, C8), 41.37 (1C, CH, C14), 32.13 (1C, CH<sub>2</sub>, C7), 32.67 (1C, CH<sub>2</sub>, C16), 32.06 (1C, CH<sub>2</sub>, C11), 27.34 (1C, CH<sub>2</sub>, C12), 23.87 (1C, CH<sub>2</sub>, C15), 21.03 (1C, CH<sub>3</sub>, C20), 16.19 (1C, CH<sub>3</sub>, C18).

ВЭЖХ (+30 °C, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин,  $\lambda$  206 нм),  $t_{\text{R}}=29.0$  мин.

HRMS (EI) посчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$   $[\text{M}]^+$  344.1618; найдено  $m/z$  344.1617.

**9 $\alpha$ -гидрокси-эстрон 3-ацетат.** IUPAC название: (8S,9R,13S,14S)-9-гидрокси-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



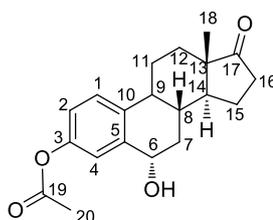
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 7.51 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}}=8.5$  Гц, *H-C1*), 6.88 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}}=8.5$  Гц,  $^4J_{\text{HH}}=2.0$  Гц, *H-C2*), 7.30 (d, 1H,  $^4J_{\text{HH}}=2.0$  Гц, *H-C4*), 2.91 (m, 2H, *H-C6*), 2.55-2.40 (m, 2H, *H-C11*, *H-C16*), 2.29 (s, 3H, *H-C20*), 2.14 (m, 2H, *H-C14*, *H-C12*), 1.98 (m, 1H, *H-C15*), 1.85-1.70 (m, 5H,  $2\times$ *H-C7*, *H-C12*, *H-C8*, *H-C11*), 1.65-1.55 (m, 1H, *H-C15*, *H-C16*), 0.89 (s, 3H, *H-C18*).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 219.73 (1C, C=O, C17), 169.13 (1C, C=O, C19), 149.95 (1C, C, C3), 139.19 (1C, C, C10), 138.28 (1C, C, C5), 126.44 (1C, CH, C1), 122.26 (1C, CH, C4), 119.53 (1C, CH, C2), 69.87 (1C, CH, C9), 47.57 (1C, C, C13), 43.03 (1C, CH, C14), 41.22 (1C, CH, C8), 35.81 (1C, CH<sub>2</sub>, C16), 32.22 (1C, CH<sub>2</sub>, C1), 29.43 (1C, CH<sub>2</sub>, C6), 27.64 (1C, CH<sub>2</sub>, C12), 21.50 (1C, CH<sub>2</sub>, C15), 21.09 (1C, CH<sub>3</sub>, C20), 20.02 (1C, CH<sub>2</sub>, C7), 12.92 (1C, CH<sub>3</sub>, C18).

ВЭЖХ (+30 °C, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин,  $\lambda$  206 нм),  $t_{\text{R}}=16.8$  мин.

HRMS (EI): посчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$  328.1669; найдено  $m/z$  328.1667.

**6 $\alpha$ -гидрокси-эстрон 3-ацетат.** IUPAC название: (6S,8R,13S,14S)-6-гидрокси-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



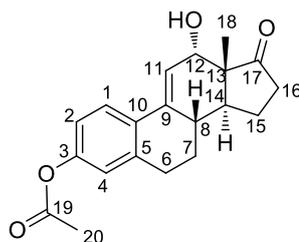
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 7.30 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц,  $H\text{-C4}$ ), 7.27 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Гц,  $H\text{-C1}$ ), 6.93 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Гц,  $H\text{-C2}$ ), 4.86 (m, 1H,  $H_{\beta}\text{-C6}$ ), 2.51 (dd, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 18.9$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 8.2$  Гц,  $H\text{-C16}$ ), 2.45-2.30 (m, 3H,  $H\text{-C9}$ ,  $H\text{-C7}$ ,  $H\text{-C11}$ ), 2.30 (s, 3H,  $H\text{-C20}$ ), 2.20-1.95 (m, 3H,  $H\text{-C16}$ ,  $H\text{-C15}$ ,  $H\text{-C12}$ ), 1.70 (bq, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 10.5$  Гц,  $H\text{-C8}$ ), 1.65-1.35 (m, 5H,  $H\text{-C15}$ ,  $H\text{-C14}$ ,  $H\text{-C11}$ ,  $H\text{-C12}$ ,  $H\text{-C7}$ ), 0.90 (s, 3H,  $H\text{-C18}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 220.11 (1C, C=O, C17), 169.66 (1C, C=O, C19), 149.13 (1C, C, C3), 141.03 (1C, C, C10 or C5), 136.96 (1C, C, C5 or C10), 126.31 (1C, CH, C1), 120.59 (1C, CH, C2), 120.30 (1C, CH, C4), 69.44 (1C, CH,  $^1J_{\text{CH}} = 143.3$  Гц, C6), 49.74 (1C, CH, C14), 47.77 (1C, C, C13), 44.50 (1C, CH, C9), 37.41 (1C, CH, C8), 37.08 (1C, CH<sub>2</sub>, C7), 35.70 (1C, CH<sub>2</sub>, C16), 31.45 (1C, CH<sub>2</sub>, C12), 25.65 (1C, CH<sub>2</sub>, C11), 21.50 (1C, CH<sub>2</sub>, C15), 21.06 (1C, CH<sub>2</sub>, C20), 13.73 (1C, CH<sub>3</sub>, C18).

ВЭЖХ (+30 °C, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин,  $\lambda$  206 нм),  $t_{\text{R}} = 29.4$  мин.

HRMS (EI): посчитано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$  328.1669; найдено  $m/z$  328.1663.

**9,11-дегидро-12 $\alpha$ -гидрокси-эстрон 3-ацетат.** ИУПАС название: (8S,12S,13R,14S)-12-гидрокси-13-метил-17-оксо-7,8,12,13,14,15,16,17-октагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 7.65 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Гц,  $H\text{-C1}$ ), 6.87 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Гц,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Гц,  $H\text{-C2}$ ), 6.84 (d, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Гц,  $H\text{-C4}$ ), 6.29 (m, 1H,  $H\text{-C11}$ ), 4.32 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.3$  Гц,  $H\text{-C12}$ ), 2.93 (m, 2H,  $H\text{-C6}$ ), 2.54 (m, 1H,  $H\text{-C16}$ ), 2.29 (s, 3H,  $H\text{-C20}$ ), 2.30-2.15 (m, 5H,  $H\text{-C14}$ ,  $H\text{-C8}$ ,  $H\text{-C7}$ ,  $H\text{-C16}$ ,  $H\text{-C15}$ ), 1.80-1.50 (m, 2H,  $H\text{-C7}$ ,  $H\text{-C15}$ ), 0.89 (s, 3H,  $H\text{-C18}$ ).

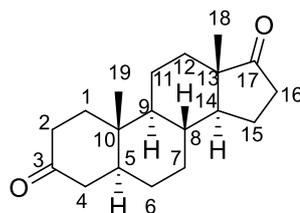
$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 219.96 (1C, C=O, C17), 168.73 (1C, C=O, C19), 150.31 (1C, C, C3), 139.83 (1C, C, C10), 138.20 (1C, C, C5), 131.04 (1C, C, C9), 125.88 (1C, CH, C1), 121.89 (1C, CH, C4), 119.63 (1C, CH, C2), 119.29 (1C, CH, C11), 69.59 (1C, CHOH,  $^1J_{\text{CH}} = 145.6$  Гц,  $H\text{-C12}$ ), 52.23 (1C, CH, C13), 41.36 (1C, CH, C14), 38.55 (1C, CH, C8), 36.88 (1C, CH<sub>2</sub>, C16),

29.67 (1C, CH<sub>2</sub>, C6), 27.30 (1C, CH<sub>2</sub>, C7), 22.17 (1C, CH<sub>2</sub>, C15), 21.17 (1C, CH<sub>3</sub>, C20), 13.15 (1C, CH<sub>3</sub>, C18).

ВЭЖХ (+30 °С, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин, λ 206 нм), *t*<sub>R</sub>=20.2 мин.

HRMS (EI): посчитано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 326.1513; найдено *m/z* 326.1510.

**3,17-Андростандион.** IUPAC название: (8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-диметилтетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3,17(2H)-дион.



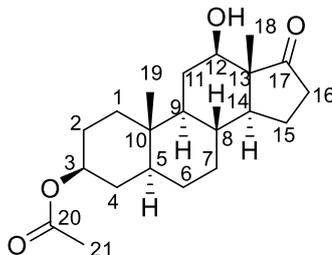
<sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 20 °С), δ: 2.43 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 19.3 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.8 Гц, H-C16), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.24 (d, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 14.4 Гц, H-C4), 2.14-1.98 (m, 3H, H-C4, H-C11, H-C16), 1.98-1.90 (m, 1H, H-C15), 1.86-1.79 (m, 2H, H-C12, H-C7), 1.65-1.20 (m, 10H), 1.04 (s, 3H, H-C19), 1.04-0.98 (m, 1H, H-C7), 0.88 (s, 3H, H-C18), 0.79 (m, 1H, H-C9).

<sup>13</sup>C ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 20 °С), δ: 219.90 (1C, C=O, C17), 210.55 (1C, C=O, C3), 53.98 (1C, CH, C9), 51.28 (1C, CH, C8), 47.64 (1C, C, C13), 46.61 (1C, CH, C5), 44.53 (1C, CH<sub>2</sub>, C4), 38.47 (1C, CH<sub>2</sub>, C11), 38.00 (1C, CH<sub>2</sub>, C2), 35.85 (1C, C, C10), 35.70 (1C, CH<sub>2</sub>, C16), 35.02 (1C, CH, C8), 31.55 (1C, CH<sub>2</sub>, C12), 30.61 (1C, CH<sub>2</sub>, C7), 28.68 (1C, CH<sub>2</sub>, C6), 21.85 (1C, CH<sub>2</sub>, C15), 20.75 (1C, CH<sub>2</sub>, C11), 13.81 (1C, CH<sub>3</sub>, C18), 11.53 (1C, CH<sub>3</sub>, C19).

ВЭЖХ (+30 °С, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин, RID детектирование), *t*<sub>R</sub>=15.8 мин.

HRMS (EI): *m/z* посчитано для C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup> 288.2084; найдено 288.2085.

**12β-гидрокси *транс*-андростерон 3-ацетат.** IUPAC название: (3S,5S,8R,9S,10S,12R,13R,14S)-12-гидрокси-10,13-диметил-17-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



<sup>1</sup>H ЯМР (CCl<sub>4</sub>/CDCl<sub>3</sub>, 20 °С), δ: 4.64 (tt, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 11.4 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.1 Гц, H-C3), 3.71 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 11.1 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 4.7 Гц, H-C12), 2.87 (bs, 1H, C12-OH), 2.44 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 19.2 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.9 Гц, H-C16), 2.07 (m, 1H, H-C16), 2.01 (s, 3H, H-C21), 2.00-1.90 (m, 1H, H-C15), 1.85-

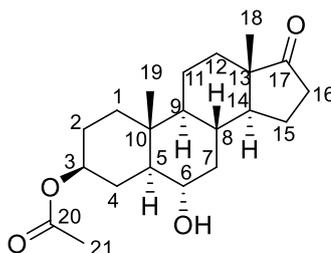
1.74 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.40-1.17 (m, 6H), 1.13-1.00 (m, 1H, *H*-C4), 1.00-0.95 (m, 1H, *H*-C7), 0.93 (s, 3H, *H*-C18), 0.88 (s, 3H, *H*-C19), 0.87-0.77 (m, 1H, *H*-C9).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 221.59 (1C, C=O, C17), 169.94 (1C, C=O, C20), 73.17 (1C,  $\text{CHOAc}$ ,  $^1J_{\text{CH}} = 147.9$  Гц, C3), 72.70 (1C,  $\text{CHOH}$ ,  $^1J_{\text{CH}} = 140.9$  Гц, C12), 52.81 (1C, CH, C9), 51.65 (1C, C, C13), 49.21 (1C, CH, C14), 44.70 (1C, C, C5), 36.79 (1C,  $\text{CH}_2$ , C4), 35.78 (1C, C, C10), 35.61 (1C,  $\text{CH}_2$ , C16), 34.24 (1C, CH, C8), 33.99 (1C,  $\text{CH}_2$ , C1), 30.53 (1C,  $\text{CH}_2$ , C7), 28.36 (1C,  $\text{CH}_2$ , C2/C6/C11), 28.27 (1C,  $\text{CH}_2$ , C2/C6/C11), 21.80 (1C,  $\text{CH}_2$ , C15), 21.40 (1C,  $\text{CH}_3$ , C21), 12.27 (1C,  $\text{CH}_3$ , C19), 8.39 (1C,  $\text{CH}_3$ , C18).

ВЭЖХ (+30 ° C, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин, RID детектирование),  $t_{\text{R}} = 11.5$  мин.

HRMS (EI)  $m/z$  посчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4^+ [\text{M}^+]$  348.2295, найдено 348.2301.

**6 $\alpha$ -гидрокси *транс*-андростерон 3-ацетат.** IUPAC название: (3S,5S,6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-гидрокси-10,13-диметил-17-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



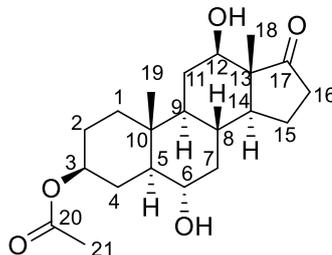
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 4.60 (tt, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 11.5$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$  Гц, *H*-C3), 3.36 (td, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 10.7$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Гц, *H*-C6), 2.41 (dd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 19.1$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$  Гц, *H*-C16), 2.36 (bs, 1H, C6-OH), 2.21 (bd, 1H, *H*-C2), 2.08 (m, 2H, *H*-C4 and *H*-C16), 1.99 (s, 3H, *H*-C21), 1.94 (m, 1H, *H*-C15), 1.90-1.60 (m, 5H, *H*-C7, *H*-C8, *H*-C12, *H*-C1, *H*-C11), 1.55-1.45 (m, 2H, *H*-C1 and *H*-C15), 1.37-1.20 (m, 4H, *H*-C5, *H*-C12, *H*-C2, *H*-C11), 1.08 (m, 2H, *H*-C14, *H*-C7), 0.92 (q, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 11.5$  Гц, *H*-C4), 0.85 (s, 3H, *H*-C18), 0.83 (s, 3H, *H*-C19), 0.74 (m, 1H, *H*-C9).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 219.07 (1C, C=O, C17), 169.93 (1C, C=O, C20), 76.99 (1C,  $\text{CHOAc}$ ,  $^1J_{\text{CH}} = 148.0$  Гц, C3), 68.89 (1C,  $\text{CHOH}$ ,  $^1J_{\text{CH}} = 140.7$  Гц, C6), 53.95 (1C, CH, C9), 51.72 (1C,  $\text{CH}_2$ , C14), 51.20 (1C, CH, C5), 47.59 (1C, C, C13), 40.58 (1C,  $\text{CH}_2$ , C4), 37.14 (1C,  $\text{CH}_2$ , C7), 36.46 (1C, C, C10), 35.59 (1C,  $\text{CH}_2$ , C16), 34.00 (1C, CH, C8), 31.50 (1C,  $\text{CH}_2$ , C12), 28.37 (1C,  $\text{CH}_2$ , C2), 27.27 (1C,  $\text{CH}_2$ , C1), 21.88 (1C,  $\text{CH}_2$ , C15), 21.32 (1C,  $\text{CH}_3$ , C21), 20.45 (1C,  $\text{CH}_2$ , C11), 13.79 (1C,  $\text{CH}_3$ , C19), 13.43 (1C,  $\text{CH}_3$ , C18).

ВЭЖХ (+30 ° C, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин, RID детектирование),  $t_{\text{R}} = 21.6$  мин.

HRMS (EI)  $m/z$  посчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4^+ [\text{M}^+]$  348.2295, найдено 348.2290.

**6 $\alpha$ ,12 $\beta$ -дигидрокси**      **транс-андростерон**      **3-ацетат.**      IUPAC      название:  
 (3S,5S,6S,8R,9S,10R,12R,13R,14S)-6,12-дигидрокси-10,13-диметил-17-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат.



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 4.63 (btt, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 11.3$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$  Гц, H-C3), 3.73 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 11.2$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Гц, H-C12), 3.41 (td, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 10.6$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Гц, H-C6), 2.84 (bs, 2H, C6-OH and C12-OH), 2.46 (dd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 19.2$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 8.7$  Гц, H-C16), 2.22 (bt, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 12.3$  Гц, H-C2), 2.15-2.05 (m, 2H, H-C7, H-C16), 2.01 (s, 3H, H-C21), 2.01-1.95 (m, 1H, H-C15), 1.90-1.70 (m, 3H, H-C4, H-C1, H-C11), 1.70-1.60 (m, 2H, H-C8 and H-C15), 1.51 (bdd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 12.5$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 3.4$  Гц, H-C4), 1.33-1.20 (m, 3H, H-C14, H-C1, H-C2), 1.10 (m, 2H, H-C5, H-C11), 0.92 (s, 3H, H-C18), 0.88 (s, 3H, H-C19), 0.95-0.80 (m, 2H, H-C9, H-C7).

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ , 20 °C),  $\delta$ : 221.48 (1C, C=O, C17), 170.16 (1C, C=O, C20), 76.99 (1C, CНОAc,  $^1J_{\text{CH}} = 148.4$  Гц, C3), 72.54 (1C, CНОH,  $^1J_{\text{CH}} = 142.9$  Гц, C12), 68.99 (1C, CНОH,  $^1J_{\text{CH}} = 141.3$  Гц, C6), 52.22 (1C, CH, C9), 51.64 (1C, C, C13), 51.61 (1C, CH, C5), 48.90 (1C, CH, C14), 40.03 (1C, CH<sub>2</sub>, C7), 37.05 (1C, CH<sub>2</sub>, C11), 36.39 (1C, C, C10), 35.59 (1C, CH<sub>2</sub>, C16), 33.02 (1C, CH, C8), 28.34 (1C, CH<sub>2</sub>, C2), 28.17 (1C, CH<sub>2</sub>, C1), 27.23 (1C, CH<sub>2</sub>, C4), 21.71 (1C, CH<sub>2</sub>, C15), 21.36 (1C, CH<sub>3</sub>, C21), 13.34 (1C, CH<sub>3</sub>, C19), 8.34 (1C, CH<sub>3</sub>, C18).

ВЭЖХ (+30 ° C, Chiralpak OD-3, гексан:*i*-PrOH 90:10, 1 мл/мин, RID детектирование),  $t_{\text{R}} = 39.7$  мин.

HRMS (EI) m/z посчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5^+$  [ $\text{M}^+$ ] 364.2244, найдено 364.2241.

## Выводы

1. Синтезированы и рентгеноструктурно охарактеризованы более 15 новых хиральных комплексов марганца(II)  $[(L)Mn(OSO_2CF_3)_2]$ , где L - тетрадентатные N-донорные бис-амино-бис-пиридиновые лиганды различного строения, содержащие 1 или 2 асимметрических центра. Показано, что хиральные аминопиридиновые комплексы марганца способны катализировать реакции энантиоселективного эпоксицирования прохиральных олефинов различными окислителями: надкислотами, гидропероксидами, иодозоаренами, пероксидом водорода. Полученные комплексы продемонстрировали чрезвычайно высокую производительность (до 8500 каталитических оборотов), энантиоселективность (до 99 % ЭИ) и селективность по основному продукту (до 100 %) при высоких конверсиях (до 100 %) в реакциях эпоксицирования олефинов пероксидом водорода, что является наилучшими показателями для известных на сегодняшний день каталитических систем на основе комплексов переходных металлов.
2. Обнаружено, что в ряду хиральных комплексов марганца энантиоселективность возрастает с ростом электронодонорных свойств заместителей в хиральных лигандах. Установлена роль добавки карбоновой кислоты в реакциях каталитического эпоксицирования пероксидом водорода: во-первых, наличие карбоновой кислоты приводит к значительному росту производительности катализатора; во-вторых, энантиоселективность эпоксицирования повышается с ростом пространственной затрудненности добавляемой карбоновой кислоты. Показано, что активная окисляющая частица является электрофильной; обнаружено включение атомов  $^{18}O$  в состав продуктов при окислении олефинов пероксидом водорода  $H_2^{16}O_2$  на комплексах марганца в присутствии изотопно-меченой воды  $H_2^{18}O$ . На основании совокупности полученных данных предложен механизм каталитического окисления, предполагающий образование активной частицы - оксокомплекса марганца(V)  $[(L)Mn^V=O(X)]^{2+}$  (где X = OH или OCOR).
3. Установлено, что окисление каталитическими системами комплекс Mn/алкилгидропероксид происходит через перенос кислорода от частиц  $[LMn-OOR]$  к алкену с образованием относительно долгоживущих ациклических, предположительно радикальных интермедиатов. В присутствии добавленной карбоновой кислоты (или добавленной воды) реализуется механизм с участием активной частицы  $[LMn^V=O(OC(O)R)]$ , типичный для окисления с использованием каталитических систем комплекс Mn/ $H_2O_2$ /карбоновая кислота. Эпоксицирование пероксикарбоновыми кислотами, по-видимому, происходит по пути согласованного переноса кислорода от  $[Mn^{III}-OOC(O)R]$  интермедиата к олефину; нулевое включение  $^{18}O$  (из добавленной  $H_2^{18}O$ )

- в эпоксид исключает вклад высоковалентного оксо-марганцевого интермедиата. Показано, что использование хиральной добавки вос-защищенного (*L*)-пролина позволяет получать хиральные (до 60% *ЭИ*) эпоксиды даже при использовании ахиральных катализаторов.
4. Показано, что *бис*-амино-*бис*-пиридиновые комплексы марганца катализируют окисление алифатических С–Н групп пероксидом водорода, демонстрируя высокую производительность (до 970 ТОН), региоселективность и стереоспецифичность (до > 99 %). Методом меченых атомов обнаружено включение <sup>18</sup>О из добавленной Н<sub>2</sub><sup>18</sup>О, подтверждающее общность активной частицы – оксо-комплекса марганца(V) – для процессов эпоксирирования и С–Н окисления. Показано, что окисление С–Н групп идёт через стадию отрыва атома водорода электрофильной частицей [LMn<sup>V</sup>=O(OC(O)R)]. Корреляции Гаммета и данные о стереоспецифичности реакции С–Н гидроксилирования свидетельствуют об образовании короткоживущих С-центрированных радикальных интермедиатов, претерпевающих повторное связывание с гидроксильной группой, образовавшейся после отрыва атома Н и координированной к атому Mn.
  5. Установлено, что окисление алифатических С–Н групп пероксидом водорода в присутствии комплексов Mn и карбоновых кислот дает смесь соответствующего спирта и сложного эфира. Методом меченых атомов показано, что атом кислорода спирта приходит из молекулы пероксида водорода, тогда как кислород сложного эфира приходит исключительно из карбоновой кислоты. Полученные данные свидетельствуют о новом механизме, включающем отрыв бензильного атома водорода активной частицей LMn<sup>V</sup>(O)OC(O)R, за которым следует конкурентное (альтернативное) связывание образовавшегося С-центрированного радикала ОН или ОС(O)R лигандом. Он был назван нами «альтернативным рекомбинационным механизмом».
  6. Обнаружено, что *бис*-амино-*бис*-пиридиновые комплексы марганца способны катализировать энантиоселективное гидроксилирование арилалканов по бензильным СН<sub>2</sub> группам. В ацетонитриле реакция протекала с энантиоселективностью до 86 % *ЭИ*, однако с низким выходом спирта из-за переокисления последнего до кетона. Использование в качестве растворителей поли-β-фторированных спиртов позволяет подавить дальнейшее окисление, повышая выход спирта до 40-70 %. Энантиомерную чистоту спирта можно дополнительно повысить (до 97 % *ЭИ*) путем разбавления смеси ацетонитрилом на завершающей стадии, что способствует стереоконвергентному окислительному кинетическому разделению образовавшегося спирта. Было выполнено окисление ряда производных 3,4-дигидрокумарина и 3,4-дигидрохинолинона с получением целевых 4-гидроксисоединений с выходом до 60 % и энантиоселективностью до 93 % *ЭИ*.

7. Установлены закономерности селективного окисления ряда сложных органических молекул природного происхождения, таких как (-)-амброксид, эстрона ацетат и его производные и производные  $5\alpha$  и  $5\beta$ -андростана, пероксидом водорода в присутствии бис-амино-бис-пиридиновых комплексов марганца. Управление регио- и стереоселективностью окислительной функционализации эффективно достигается варьированием архитектуры лиганда и знака его хиральности, а также растворителя, без использования направляющих или защитных групп. Разработанные методики могут послужить прототипами препаративных методов селективной окислительной функционализации сложных органических молекул на поздних стадиях синтеза.

### Список используемых сокращений

$3^\circ/2^\circ$  – мера селективности по третичным С-Н связям по сравнению с вторичными. Для окисления адамантана:  $3^\circ/2^\circ = 3 \times [1\text{-adamantanol}] / ([2\text{-adamantanol}] + [2\text{-adamantanone}])$

Ac – ацил (CH<sub>3</sub>CO-)

AcOOH – надуксусная кислота

Ar – арил

BAA – 2-бромоексусная кислота

BDE – энергия гомолитической диссоциации связи

CAA – 2-хлороексусная кислота

CHP – кумилгидропероксид

DFE – 2,2-дифторэтанол

DMBA – 2,2-диметилбутановая кислота

EBA – 2-этилмасляная кислота

EHA – 2-этилгексановая кислота

Et – этил

HFIP – гексафторизопропанол

*m*CPBA – *мета*-хлорнадбензойная кислота

MesIO – иодозомезитилен

MFE – 2-фторэтанол

PhIO – иодозобензол (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>IO)

PiBA – перокси-изомасляная кислота

r.t. – комнатная температура (25 °C)

RC – показатель сохранения стереоконфигурации (от англ. “retention of configuration”). Вычисляется как отношение разницы сохранивших и утративших конфигурацию молекул к их сумме, помноженное на 100 %.

Tf – трифлат (трифторметилсульфонат)

TFE – 2,2,2-трифторэтанол

TON – число оборотов, выполняемых катализатором (от англ. “turnover number”). Вычисляется как отношение числа прореагировавших молекул субстрата к числу молекул катализатора.

КГП – кумилгидропероксид

КИЭ – кинетический изотопный эффект

*перокси*EHA – перокси-2-этилгексановая кислота

РСА – рентгеноструктурный анализ

*t*-BuOOH, ТБГП – *трет*-бутилгидропероксид

ТГФ – тетрагидрофуран

*цис*-1,2-ДМЦГ – *цис*-1,2-диметилциклогексан

ЭИ – энантиомерный избыток.  $ЭИ = |R - S| / (R + S)$ , где  $R$  и  $S$  – количества соответствующих энантиомеров

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

## Литература

1. Shteinman, A. A. Iron oxygenases: structure, mechanism and modeling // Russ. Chem. Rev. – 2008. – v. 77. – p. 945-966.
2. Shilov, A. E. Metal Complexes in Biomimetic Chemical Reactions; CRC Press: New York, 1997.
3. Costas, M., Mehn, M. P., Jensen, M. P., Que, L., Jr. Dioxygen activation at mononuclear nonheme iron active sites: Enzymes, models, and intermediates // Chem. Rev. – 2004. – v. 104. – p. 939-986.
4. Oldenburg, P. D., Que, L., Jr. Bio-inspired nonheme iron catalysts for olefin oxidation // Catal. Today. – 2006. – v. 117. – p. 15-21.
5. Piera, J., Bäckvall, J. E. Catalytic Oxidation of Organic Substrates by Molecular Oxygen and Hydrogen Peroxide by Multistep Electron Transfer – A Biomimetic Approach // Angew. Chem., Int. Ed. – 2008. – v. 47. – p. 3506-3523.
6. Kim, E., Chufan, E. E., Kamaraj, K., Karlin, K. D. Synthetic Models for Heme–Copper Oxidases // Chem. Rev. – 2004. – v. 104. – p. 1077–1134.
7. Enemark, J. H., Cooney, J. J. A., Wang, J. J., Holm, R. H. Synthetic Analogues and Reaction Systems Relevant to the Molybdenum and Tungsten Oxotransferases // Chem. Rev. – 2004. – v. 104. – p. 1175–1200.
8. Cheng, X. B., Jia, R., Li, P. S., Tu, S. Q., Zhu, Q., Tang, W. Z., Li, X. D. Purification of a new manganese peroxidase of the white-rot fungus *Schizophyllum* sp. F17, and decolorization of azo dyes by the enzyme // Enzyme Microb. Technol. – 2007. – v. 41. – p. 258–264.
9. Dubois, L., Pecaut, J., Charlot, M.-F., Baffert, C., Collomb, M.-N., Deronzier, A., Latour, J.-M. Carboxylate Ligands Drastically Enhance the Rates of Oxo Exchange and Hydrogen Peroxide Disproportionation by Oxo Manganese Compounds of Potential Biological Significance // Chem. Eur. J. – 2008. – v. 14. – p. 3013–3025.
10. Mukhopadhyay, S., Mandal, S. K., Bhaduri, S., Armstrong, W. H. Manganese Clusters with Relevance to Photosystem II // Chem. Rev. – 2004. – v. 104. – p. 3981–4026.
11. Wieghardt, K. A. Structural Model for the Water-Oxidizing Manganese Cluster in Photosystem II // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. – 1994. – v. 33. – p. 725–728.
12. De Faveri, G., Ilyashenko, G., Watkinson, M. Recent advances in catalytic asymmetric epoxidation using the environmentally benign oxidant hydrogen peroxide and its derivatives // Chem. Soc. Rev. – 2011. – v. 40. – p. 1722–1760.
13. Börgel, J., Ritter, T. Late-Stage Functionalization // Chem. – 2020. – v. 6. – p. 1877–1887.
14. Cavani, F., Teles, J. H. Sustainability in Catalytic Oxidation: An Alternative Approach or a Structural Evolution? // Chem. Sus. Chem. – 2009. – v. 2. – p. 508–534.

15. Gröger, H. Asymmetric organocatalysis on a technical scale: current status and future challenges // Ernst Schering Found. Symp. Proc. – 2007. – v. 2. – p. 141-58.
16. Hermans, I., Spier, E. S., Neuenschwander, U., Turrà, N., Baiker, A. Selective Oxidation Catalysis: Opportunities and Challenges // Top. Catal. – 2009. – v. 52. – p. 1162-1174.
17. Irie, R., Noda, K., Ito, Y., Matsumoto, N., Katsuki, T. Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins // Tetrahedron Lett. – 1990. – v. 31. – p. 7345-7348.
18. Zhang, W., Leobach, J. L., Wilson, S. R., Jacobsen, E. N. Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes // J. Am. Chem. Soc. – 1990. – v. 112. – p. 2801-2803.
19. Katsuki, T. Catalytic asymmetric oxidations using optically active (salen)manganese(III) complexes as catalysts // Coord. Chem. Rev. – 1995. – v. 140. – p. 189-214.
20. McGarrigle, E. M., Gilheany, D. G. Chromium- and Manganese-salen Promoted Epoxidation of Alkenes // Chem. Rev. – 2005. – v. 105. – p. 1563-1602.
21. Irie, R., Hosoya, N., Katsuki, T. Enantioselective Epoxidation of Chromene Derivatives Using Hydrogen Peroxide as a Terminal Oxidant // Synlett. – 1994. – v. 1994. – p. 255-256.
22. Schwenkreis, T., Berkessel, A. A biomimetic catalyst for the asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins with hydrogen peroxide // Tetrahedron Lett. – 1993. – v. 34. – p. 4785-4788.
23. Bernardo, K., Leppard, S., Robert, A., Commenges, G., Dahan, F., Meunier, B. Synthesis and Characterization of New Chiral Schiff Base Complexes with Diiminobinaphthyl or Diiminocyclohexyl Moieties as Potential Enantioselective Epoxidation Catalysts // Inorg. Chem. – 1996. – v. 35. – p. 387-396.
24. Jacobsen, E. N., Zhang, W., Muci, A. R., Ecker, J. R., Deng, L. Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1,2-diaminocyclohexane // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – v. 113. – p. 7063-7064.
25. Garcia, M.-A., Meou, A., Brun, P. (Salen) Mn<sup>III</sup>-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Geraniol Derivatives // Synlett. – 1996. – v. 1996. – p. 1049-1050.
26. Meou, A., Garcia, M.-A., Brun, P. Oxygen transfer mechanism in the Mn-salen catalysed epoxidation of olefins // J. Mol. Catal. A: Chem. – 1999. – v. 138. – p. 221-226.
27. Berkessel, A., Frauenkron, M., Schwenkreis, T., Steinmetz, A., Baum, G., Fenske, D. Pentacoordinated manganese(III) dihydrosalen complexes as biomimetic oxidation catalysts // J. Mol. Catal. A: Chem. – 1996. – v. 113. – p. 321-342.
28. Hashihayata, T., Ito, Y., Katsuki, T. The first asymmetric epoxidation using a combination of achiral (salen)manganese(III) complex and chiral amine // Tetrahedron. – 1997. – v. 53. – p. 9541-9552.

29. Pietikainen, P. Convenient asymmetric (salen)Mn(III)-catalyzed epoxidation of unfunctionalized alkenes with hydrogen peroxide using carboxylate salt cocatalysts // *Tetrahedron*. – 1998. – v. 54. – p. 4319–4326.
30. Shitama, H., Katsuki, T. Asymmetric epoxidation using aqueous hydrogen peroxide as oxidant: bio-inspired construction of pentacoordinated Mn–salen complexes and their catalysis // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – v. 47. – p. 3203–3207.
31. Wieghardt, K., Bossek, U., Nuber, B., Weiss, J., Bonvoisin, J., Corbella, M., Vitols, S. E., Girerd, J. J. Synthesis, crystal structures, reactivity, and magnetochemistry of a series of binuclear complexes of manganese(II), -(III), and -(IV) of biological relevance. The crystal structure of  $[L'Mn^{IV}(\mu-O)_3Mn^{IV}L'](PF_6)_2 \cdot H_2O$  containing an unprecedented short Mn···Mn distance of 2.296 Å // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – v. 110. – p. 7398–7411.
32. Hage, R., Iburg, J. E., Kerschner, J., Koek, J. H., Lempers, E. L. M., Martens, R. J., Racherla, U. S., Russell, S. W., Swarthoff, T., van Vliet, M. R. P., Warnaar, J. B., Vanderwolf, L., Krijnen, B. Efficient manganese catalysts for low-temperature bleaching // *Nature*. – 1994. – v. 369. – p. 637–639.
33. Bolm, C., Kadereit, D., Valacchi, M. Enantioselective Olefin Epoxidation with Chiral Manganese/1,4,7-Triazacyclononane Complexes // *Synlett*. – 1997. – v. 1997. – p. 687–688.
34. Bolm, C., Meyer, N., Raabe, G., Weyhermuller, T., Bothe, E., A novel enantiopure proline-derived triazacyclononane: synthesis, structure and application of its manganese complex // *Chem. Commun.* – 2000. – v. 2000. – p. 2435–2436.
35. Kim, B. M., So, S. M., Choi, H. J. A Concise, Modular Synthesis of Chiral Peraza-Macrocycles Using Chiral Aziridines // *Org. Lett.* – 2002. – v. 4. – p. 949–952.
36. Scheuermann, J. E. W., Ilyashenko, G., Griffith, D. V., Watkinson, M. Solvent-mediated selective single and double ring-opening of N-tosyl-activated aziridines using benzylamine // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – v. 13. – p. 269–272.
37. Scheuermann, J. E. W., Ronketti, F., Motevalli, M., Griffiths, D. V., Watkinson, M. The synthesis of  $C_2$ -symmetric 1,4,7-triazacyclononane ligands derived from chiral aziridines // *New J. Chem.* – 2002. – v. 26. – p. 1054–1059.
38. Scheuermann, J. E. W., Sibbons, K. F., Benoit, D. M., Motevalli, M., Watkinson, M. The synthesis of unsymmetrically N-substituted chiral 1,4,7-triazacyclononanes // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – v. 2. – p. 2664–2670.
39. Argouarch, G., Gibson, C. L., Stones, G., Sherrington, D. C. The synthesis of chiral annulet 1,4,7-triazacyclononanes // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – v. 43. – p. 3795–3798.

40. Berkessel, A., Sklorz, C. A. Mn-trimethyltriazacyclononane/ascorbic acid: a remarkably efficient catalyst for the epoxidation of olefins and the oxidation of alcohols with hydrogen peroxide // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – v. 40. – p. 7965–7968.
41. De Vos, D. E., Bein, T. Highly selective olefin epoxidation with manganese triazacyclononane complexes: Impact of ligand substitution // *J. Organomet. Chem.* – 1996. – v. 520. – p. 195-200.
42. Romakh, V. B., Therrien, B., Suss-Fink, G., Shul'pin, G. B. Dinuclear Manganese Complexes Containing Chiral 1,4,7-Triazacyclononane-Derived Ligands and Their Catalytic Potential for the Oxidation of Olefins, Alkanes, and Alcohols // *Inorg. Chem.* – 2007. – v. 46. – p. 1315–1331.
43. Murphy, A., Dubois, G., Stack, T. D. P. Efficient Epoxidation of Electron-Deficient Olefins with a Cationic Manganese Complex // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – v. 125. – p. 5250-5251.
44. Murphy, A., Pace, A., Stack, T. D. P. Ligand and pH Influence on Manganese-Mediated Peracetic Acid Epoxidation of Terminal Olefins // *Org. Lett.* – 2004. – v. 6. – p. 3119-3122.
45. Murphy, A., Stack, T. D. P. Discovery and optimization of rapid manganese catalysts for the epoxidation of terminal olefins // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2006. – v. 251. – p. 78–88.
46. Gomez, L., Garcia-Bosch, I., Company, A., Sala, X., Fontrodona, X., Ribas, X., Costas, M. Chiral manganese complexes with pinene appended tetradentate ligands as stereoselective epoxidation catalysts // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 2007. – v. 36. – p. 5539-5545.
47. Wu, M., Wang, B., Wang, S., Xia, C., Sun, W. Asymmetric Epoxidation of Olefins with Chiral Bioinspired Manganese Complexes // *Org. Lett.* – 2009. – v. 11. – p. 3622-3625.
48. Maity, N. C., Bera, P. K., Ghosh, D., Abdi, S. H. R., Kureshy, R. I., Khan, N. H., Bajaj, H. C., Suresh, E. Manganese complexes with non-porphyrin N<sub>4</sub> ligands as recyclable catalyst for the asymmetric epoxidation of olefins // *Catal. Sci. Technol.* – 2014. – v. 4. – p. 208-217.
49. Garcia-Bosch, I., Ribas, X., Costas, M. A Broad Substrate-Scope Method for Fast, Efficient and Selective Hydrogen Peroxide-Epoxidation // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – v. 351. – p. 348-352.
50. Shen, D., Miao, C., Wang, S., Xia, C., Sun, W. A Mononuclear Manganese Complex of a Tetradentate Nitrogen Ligand – Synthesis, Characterizations, and Application in the Asymmetric Epoxidation of Olefins // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2014. – v. 2014. – p. 5777-5782.
51. Wang, X., Miao, C., Wang, S., Xia, C., Sun, W. Bioinspired Manganese and Iron Complexes with Tetradentate N Ligands for the Asymmetric Epoxidation of Olefins // *ChemCatChem.* – 2013. – v. 5. – p. 2489-2494.
52. Wang, B., Miao, C., Wang, S., Xia, C., Sun, W. Manganese Catalysts with C1-Symmetric N<sub>4</sub> Ligand for Enantioselective Epoxidation of Olefins // *Chem. Eur. J.* – 2012. – v. 18. – p. 6750-6753.

53. Garcia-Bosch, I., Gomez, L., Polo, A., Ribas, X., Costas, M. Stereoselective Epoxidation of Alkenes with Hydrogen Peroxide using a Bipyrrolidine-Based Family of Manganese Complexes // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – v. 354. – p. 65-70.
54. Cusso, O., Garcia-Bosch, I., Font, D., Ribas, X., Lloret-Fillol, J., Costas, M. Highly Stereoselective Epoxidation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Catalyzed by Electron-Rich Aminopyridine Manganese Catalysts // *Org. Lett.* – 2013. – v. 15. – p. 6158-6161.
55. Shen, D., Qiu, B., Xu, D., Miao, C., Xia, C., Sun, W. Enantioselective Epoxidation of Olefins with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Catalyzed by Bioinspired Aminopyridine Manganese Complexes // *Org. Lett.* – 2016. – v. 18. – p. 372-375.
56. Miao, C., Wang, B., Wang, Y., Xia, C., Lee, Y.-M., Nam, W., Sun, W. Proton-Promoted and Anion-Enhanced Epoxidation of Olefins by Hydrogen Peroxide in the Presence of Nonheme Manganese Catalysts // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – v. 138. – p. 936-943.
57. Miao, C., Yan, X., Xu, D., Xia, C., Sun, W. Bioinspired Manganese Complexes and Graphene Oxide Synergistically Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Olefins with Aqueous Hydrogen Peroxide // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – v. 359. – p. 476-484.
58. Chen, X., Gao, B., Su, Y., Huang, H. Enantioselective Epoxidation of Electron-Deficient Alkenes Catalyzed by Manganese Complexes with Chiral N<sub>4</sub> Ligands Derived from Rigid Chiral Diamines // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – v. 359. – p. 2535-2541.
59. Dai, W., Li, J., Li, G., Yang, H., Wang, L., Gao, S. Asymmetric Epoxidation of Alkenes Catalyzed by a Porphyrin-Inspired Manganese Complex // *Org. Lett.* – 2013. – v. 15. – p. 4138-4141.
60. Dai, W., Shang, S., Chen, B., Li, G., Wang, L., Ren, L., Gao, S. Asymmetric Epoxidation of Olefins with Hydrogen Peroxide by an in Situ-Formed Manganese Complex // *J. Org. Chem.* – 2014. – v. 79. – p. 6688-6694.
61. Claraso, C., Vicens, L., Polo, A., Costas, M. Enantioselective Epoxidation of β,β-Disubstituted Enamides with a Manganese Catalyst and Aqueous Hydrogen Peroxide // *Org. Lett.* – 2019. – v. 21. – p. 2430–2435.
62. Xu, D., Sun, Q., Lin, J., Sun, W. Ligand regulation for manganese-catalyzed enantioselective epoxidation of olefins without acid // *Chem. Comm.* – 2020. – v. 56. – p. 13101–13104.
63. Beaver, M. G., Shi, X., Riedel, J., Patel, P., Zeng, A., Corbett, M. T., Robinson, J. A., Parsons, A. T., Cui, S., Baucom, K., Lovette, M. A., Icten, E., Brown, D. B., Allian, A., Flick, T. G., Chen, W., Yang, N., Walker, S. D. Continuous Process Improvement in the Manufacture of Carfilzomib, Part 2: An Improved Process for Synthesis of the Epoxyketone Warhead // *Org. Process Res. Dev.* – 2020. – v. 24. – p. 490–499.

64. Kasper, J. B., Vicens, L., de Roo, C. M., Hage, R., Costas, M., Browne, W. R. Reversible Deactivation of Manganese Catalysts in Alkene Oxidation and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Disproportionation // *ACS Catal.* – 2023. – v. 13. – p. 6403–6415.
65. Ganeshpure, P. A., Tembe, G. L., Satish, S. Oxidation of cyclohexane by tert-butyl hydroperoxide catalyzed by manganese(II) N,N'-ethylene bis(salicylideneaminato) and analogous complexes // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 1996. – v. 113. – p. L423–L425.
66. Salomao, G. S., Olsen, M. H. N., Drago, V., Fernandes, C., Filho, L. C., Antunes, O. A. C. Oxidation of cyclohexane promoted by [Fe(III)(Salen)Cl] and [Mn(III)(Salen)Cl] // *Catal. Commun.* – 2007. – v. 8. – p. 69–72.
67. Nehru, K., Kim, S. J., Kim, I. Y., Seo, M. S., Kim, Y., Kim, S.-J., Kim, J., Nam, W. A highly efficient non-heme manganese complex in oxygenation reactions // *Chem. Commun.* – 2007. – v. 43. – p. 4623–4625.
68. Nakayama, N., Tsuchiya, S., Ogawa, S. Hydrocarbon oxidation with hydrogen peroxide and pentafluoriodosylbenzene catalyzed by unusually distorted macrocycle manganese complexes // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2007. – v. 277. – p. 61–71.
69. Srour, H., Le Maux, P., Simonneaux, G. Enantioselective Manganese-Porphyrin-Catalyzed Epoxidation and C–H Hydroxylation with Hydrogen Peroxide in Water/Methanol Solutions // *Inorg. Chem.* – 2012. – v. 51. – p. 5850–5856.
70. Gomez, L., Garcia-Bosch, I., Company, A., Benet-Buchholz, J., Polo, A., Sala, X., Ribas, X., Costas, M. Stereospecific C–H Oxidation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Catalyzed by a Chemically Robust Site-Isolated Iron Catalyst // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – v. 48. – p. 5720–5723.
71. Adams, A. M., Du Bois, J., Malik, H. A. Comparative Study of the Limitations and Challenges in Atom-Transfer C–H Oxidations // *Org. Lett.* – 2015. – v. 17. – p. 6066–6069.
72. Shen, D., Miao, C., Wang, S., Xia, C., Sun, W. Efficient Benzylic and Aliphatic C–H Oxidation with Selectivity for Methylene Sites Catalyzed by a Bioinspired Manganese Complex // *Org. Lett.* – 2014. – v. 16. – p. 1108–1111.
73. Milan, M., Bietti, M., Costas, M. Highly Enantioselective Oxidation of Nonactivated Aliphatic C–H Bonds with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Manganese Complexes // *ACS Cent. Sci.* – 2017. – v. 3. – p. 196–204.
74. Milan, M., Bietti, M., Costas, M. Aliphatic C–H Bond Oxidation with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Manganese Complexes: Directing Selectivity through Torsional Effects // *Org. Lett.* – 2018. – v. 20. – p. 2720–2723.
75. Dantignana, V., Milan, M., Cussó, O., Company, A., Bietti, M., Costas, M. Chemoselective Aliphatic C–H Bond Oxidation Enabled by Polarity Reversal // *ACS Cent. Sci.* – 2017. – v. 3. – p. 1350–1358.

76. Borrell, M., Gil-Caballero, S., Bietti, M., Costas, M. Site-Selective and Product Chemoselective Aliphatic C–H Bond Hydroxylation of Polyhydroxylated Substrates // *ACS Catal.* – 2020. – v. 10. – p. 4702–4709.
77. Chen, J., Song, W., Yao, J., Wu, Z., Lee, Y.-M., Wang, Y., Nam, W., Wang, B. Hydrogen Bonding-Assisted and Nonheme Manganese-Catalyzed Remote Hydroxylation of C–H Bonds in Nitrogen-Containing Molecules // *J. Am. Chem. Soc.* – 2023. – v. 145. – p. 5456–5466.
78. Olivo, G., Farinelli, G., Barbieri, A., Lanzalunga, O., Di Stefano, S., Costas, M. Supramolecular Recognition Allows Remote, Site-Selective C-H Oxidation of Methylenic Sites in Linear Amines // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – v. 56. – p. 16347–16351.
79. Olivo, G., Capocasa, G., Lanzalunga, O., Di Stefano, S., Costas, M. Enzyme-like substrate-selectivity in C–H oxidation enabled by recognition // *Chem. Commun.* – 2019. – v. 55. – p. 917–920.
80. Galeotti, M., Vicens, L., Salamone, M., Costas, M., Bietti, M. Resolving Oxygenation Pathways in Manganese-Catalyzed C(sp<sup>3</sup>)–H Functionalization via Radical and Cationic Intermediates // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – v. 144. – p. 7391–7401.
81. Zhao, J., Nanjo, T., de Lucca Jr, E. C., White, M. C. Chemoselective methylene oxidation in aromatic molecules // *Nat. Chem.* – 2019. – v. 11. – p. 213–221.
82. Chambers, R. K., Zhao, J., Delaney, C. P., White, M. C. Chemoselective Tertiary C–H Hydroxylation for Late-Stage Functionalization with Mn(PDP)/Chloroacetic Acid Catalysis // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – v. 362. – p. 417–423.
83. Chen, J., Yao, J., Li, X.-X., Wang, Y., Song, W., Cho, K.-B., Lee, Y.-M., Nam, W., Wang, B. Bromoacetic Acid-Promoted Nonheme Manganese-Catalyzed Alkane Hydroxylation Inspired by  $\alpha$ -Ketoglutarate-Dependent Oxygenases // *ACS Catal.* – 2022. – v. 12. – p. 6756–6769.
84. Sun, Q., Sun, W. Catalytic Enantioselective Methylene C(sp<sup>3</sup>)–H Hydroxylation Using a Chiral Manganese Complex/Carboxylic Acid System // *Org. Lett.* – 2020. – v. 22. – p. 9529–9533.
85. Qiu, B., Xu, D., Sun, Q., Miao, C., Lee, Y.-M., Li, X.-X., Nam, W., Sun, W. Highly Enantioselective Oxidation of Spirocyclic Hydrocarbons by Bioinspired Manganese Catalysts and Hydrogen Peroxide // *ACS Catal.* – 2018. – v. 8. – p. 2479–2487.
86. Cianfanelli, M., Olivo, G., Milan, M., Klein Gebbink, R. J. M., Ribas, X., Bietti, M., Costas, M. Enantioselective C–H Lactonization of Unactivated Methylens Directed by Carboxylic Acids // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – v. 142. – p. 1584–1593.
87. Vicens, L., Bietti, M., Costas, M. General Access to Modified  $\alpha$ -Amino Acids by Bioinspired Stereoselective  $\gamma$ -C–H Bond Lactonization // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – v. 60. – p. 4740–4746.

88. Call, A., Cianfanelli, M., Besalu-Sala, P., Olivo, G., Palone, A., Vicens, L., Ribas, X., Luis, J. M., Bietti, M., Costas, M. Carboxylic Acid Directed  $\gamma$ -Lactonization of Unactivated Primary C–H Bonds Catalyzed by Mn Complexes: Application to Stereoselective Natural Product Diversification // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – v. 144. – p. 19542–19558.
89. Call, A., Capocasa, G., Palone, A., Vicens, L., Aparicio, E., Afailal, N. C., Siakavaras, N., Lopez Salo, M. E., Bietti, M., Costas, M. Highly Enantioselective Catalytic Lactonization at Nonactivated Primary and Secondary  $\gamma$ -C–H Bonds // *J. Am. Chem. Soc.* – 2023. – v. 145. – p. 18094–18103.
90. Taft, K. L., Kulawiec, R. J., Sarneski, J. E., Crabtree, R. H. Oxidation of hydrocarbons catalyzed by manganese carboxylate complexes // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – v. 30. – p. 5689–5692.
91. Fish, R. H., Fong, R. H., Vincent, J. B., Christou, G. Carbon–hydrogen activation chemistry: hydroxylation of C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, and cyclo-C<sub>6</sub> hydrocarbons by manganese cluster catalysts with a mono-oxygen transfer reagent // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1988. – v. 22. – p. 1504–1506.
92. Sarneski, J. E., Michos, D., Thorp, H. H., Didiuk, M., Poon, T., Blewitt, J., Brudvig, G. W., Crabtree, R. H. Alkyl hydroperoxide oxidation of alkanes and alkenes with a highly active Mn catalyst // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – v. 32. – p. 1153–1156.
93. Lindsay-Smith, J. R., Shul'pin, G. B. Efficient stereoselective oxygenation of alkanes by peroxyacetic acid or hydrogen peroxide and acetic acid catalysed by a manganese(IV) 1,4,7-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane complex // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – v. 39. – p. 4909–4912.
94. Shul'pin, G. B., Lindsay-Smith, J. R. Oxidation with the “H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>–manganese(IV) complex–carboxylic acid” reagent // *Russ. Chem. Bull.* – 1998. – v. 47. – p. 2379–2386.
95. Shul'pin, G. B., Süß-Fink, G., Lindsay-Smith, J. R. Oxidations by the system “hydrogen peroxide - manganese(IV) complex - acetic acid” – Part II. Hydroperoxidation and hydroxylation of alkanes in acetonitrile // *Tetrahedron.* – 1999. – v. 55. – p. 5345–5358.
96. Shul'pin, G. B., Süß-Fink, G., Shul'pina, L. S. J. Oxidations by the system “hydrogen peroxide–manganese(IV) complex–carboxylic acid”: Part 3. Oxygenation of ethane, higher alkanes, alcohols, olefins and sulfides // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2001. – v. 170. – p. 17–34.
97. Shul'pin, G. B., Nizova, G. V., Kozlov, Y. N., Pechenkina, I. G. Oxidations by the “hydrogen peroxide–manganese(IV) complex–carboxylic acid” system. Part 4. Efficient acid-base switching between catalase and oxygenase activities of a dinuclear manganese(IV) complex in the reaction with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and an alkane // *New J. Chem.* – 2002. – v. 26. – p. 1238–1245.
98. Nizova, G. V., Bolm, C., Ceccarelli, S., Pavan, C., Shul'pin, G. B. Hydrocarbon Oxidations with Hydrogen Peroxide Catalyzed by a Soluble Polymer-Bound Manganese(IV) Complex with 1,4,7-Triazacyclononane // *Adv. Synth. Catal.* – 2002. – v. 344. – p. 899–905.

99. Ryu, J. Y., Kim, S. O., Nam, W., Heo, S., Kim, J. Alkane Oxidation Catalyzed by Manganese-tmtacn Complexes with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // Bull. Kor. Chem. Soc. – 2003. – v. 24. – p. 1835-1837.
100. Shul'pin, G. B., Nizova, G. V., Kozlov, Y. N., Arutyunov, V. S., dos Santos, A. C. M., Ferreira, A. C. T., Mandelli, D. Oxidations by the system "hydrogen peroxide–[Mn<sub>2</sub>L<sub>2</sub>O<sub>3</sub>][PF<sub>6</sub>]<sub>2</sub> (L = 1,4,7-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane)–oxalic acid". Part 6. Oxidation of methane and other alkanes and olefins in water // J. Organomet. Chem. – 2005. – v. 690. – p. 4498-4504.
101. Nizova, G. V., Shul'pin, G. B. A unique rate-accelerating effect of certain amino acids in the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidation of alkanes catalyzed by a dinuclear manganese complex containing 1,4,7-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane // Tetrahedron – 2007. – v. 63. – p. 7997–8001.
102. Shul'pin, G. B., Matthes, M. G., Romakh, V. B., Barbosa, M. I. F., Aoyagi, J. L. T., Mandelli, D. Oxidations by the system 'hydrogen peroxide–[Mn<sub>2</sub>L<sub>2</sub>O<sub>3</sub>][PF<sub>6</sub>]<sub>2</sub> (L = 1,4,7-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane)–carboxylic acid'. Part 10: Co-catalytic effect of different carboxylic acids in the oxidation of cyclohexane, cyclohexanol, and acetone // Tetrahedron – 2008. – v. 64. – p. 2143–2152.
103. Weiß, K. M., Tsogoeva, S. B. Enantioselective epoxidation of electron-deficient olefins: an organocatalytic approach // Chem. Rec. – 2011. – v. 11. – p. 18-39.
104. Bulman Page, P. C., Buckley, B. R. Oxaziridinium Salt-Mediated Catalytic Asymmetric Epoxidation // Mechanisms in Homogeneous and Heterogeneous Epoxidation Catalysis под ред. S. Ted Oyama: Elsevier B.V., Amsterdam, – 2008. – p. 210-211.
105. Adger, B. M., Barkley, J. V., Bergeron, S., Cappi, M. W., Flowerdew, B. E., Jackson, M. P., McCague, R., Nugent, T., Roberts, S. M. Improved procedure for Julia–Colonna asymmetric epoxidation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones: total synthesis of diltiazem and Taxol (TM) side-chain // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1997. – v. 23. – p. 3501-3507.
106. Cappi, M. W., Chen, W. P., Flood, R. W., Liao, Y. W., Roberts, S. M., Skidmore, J., Smith, J. A., Williamson, N. M. New procedures for the Julia–Colonna asymmetric epoxidation: synthesis of (+)-clausenamide // Chem. Commun. – 1998. – v. 10. – p. 1159-1160.
107. Chen, M. S., White, M. C. A Predictably Selective Aliphatic C–H Oxidation Reaction for Complex Molecule Synthesis // Science – 2007. – v. 318. – p. 783-787.
108. Suzuki, K., Oldenburg, P. D., Que, L., Jr. Iron-Catalyzed Asymmetric Olefin *cis*-Dihydroxylation with 97 % Enantiomeric Excess // Angew. Chem., Int. Ed. – 2008. – v. 47. – p. 1887-1889.
109. Chen, K., Costas, M., Kim, J., Tipton, A. K., Que, Jr., L. Olefin *Cis*-Dihydroxylation versus Epoxidation by Non-Heme Iron Catalysts: Two Faces of an Fe<sup>III</sup>–OOH Coin // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – v. 124. – p. 3026–3035.

110. Mas-Ballesté, R., Que, Jr., L. Iron-Catalyzed Olefin Epoxidation in the Presence of Acetic Acid: Insights into the Nature of the Metal-Based Oxidant // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – v. 129. – p. 15964–15972.
111. Das, P., Que, Jr., L. Iron Catalyzed Competitive Olefin Oxidation and ipso-Hydroxylation of Benzoic Acids: Further Evidence for an  $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$  Oxidant // *Inorg. Chem.* – 2010. – v. 49. – p. 9479–9485.
112. Lyakin, O. Y., Bryliakov, K. P., Britovsek, G. J. P., Talsi, E. P. EPR Spectroscopic Trapping of the Active Species of Nonheme Iron-Catalyzed Oxidation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – v. 131. – p. 10798–10799.
113. Lyakin, O. Y., Bryliakov, K. P., Talsi, E. P. EPR,  $^1\text{H}$  and  $^2\text{H}$  NMR, and Reactivity Studies of the Iron–Oxygen Intermediates in Bioinspired Catalyst Systems // *Inorg. Chem.* – 2011. – v. 50. – p. 5526–5538.
114. Prat, I., Mathieson, J. S., Güell, M., Ribas, X., Luis, J. M., Cronin, L., Costas, M. Observation of  $\text{Fe}(\text{V})=\text{O}$  using variable-temperature mass spectrometry and its enzyme-like C–H and C=C oxidation reactions // *Nat. Chem.* – 2011. – v. 3. – p. 788–793.
115. Lyakin, O. Y., Prat, I., Bryliakov, K. P., Costas, M., Talsi, E. P. EPR detection of  $\text{Fe}(\text{V})=\text{O}$  active species in nonheme iron-catalyzed oxidations // *Catal. Comm.* – 2011. – v. 29. – p. 105–108.
116. Lyakin, O. Y., Ottenbacher, R. V., Bryliakov, K. P., Talsi, E. P. Asymmetric Epoxidations with  $\text{H}_2\text{O}_2$  on Fe and Mn Aminopyridine Catalysts: Probing the Nature of Active Species by Combined Electron Paramagnetic Resonance and Enantioselectivity Study // *ACS Catal.* – 2012. – v. 2. – p. 1196–1202.
117. Groni, S., Dorlet, P., Blain, G., Bourcier, S., Guillot, R., Anxolabéhère-Mallart, E. Reactivity of an Aminopyridine  $[\text{LMn}^{\text{II}}]^{2+}$  Complex with  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Detection of Intermediates at Low Temperature // *Inorg. Chem.* – 2008. – v. 47. – p. 3166–3172.
118. Duban, E. A., Bryliakov, K. P., Talsi, E. P. Characterization of low-spin ferric hydroperoxo complexes with *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-bis(2-pyridylmethyl)-1,2-diaminoethane // *Mendeleev Commun.* – 2005. – v. 15. – p. 12–14.
119. Park, M. J., Lee, J., Suh, Y., Kim, J., Nam, W. Reactivities of Mononuclear Non-Heme Iron Intermediates Including Evidence that Iron(III)–Hydroperoxo Species Is a Sluggish Oxidant // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – v. 128. – p. 2630–2634.
120. Makhlynets, O. V., Das, P., Taktak, S., Flook, M., Mas-Ballesté, R., Rybak-Akimova, E. V., Que, Jr., L. Iron-Promoted *ortho*- and/or *ipso*-Hydroxylation of Benzoic Acids with  $\text{H}_2\text{O}_2$  // *Chem. Eur. J.* – 2009. – v. 15. – p. 13171–13180.

121. Sweany, R. L., Halpern, J. Hydrogenation of  $\alpha$ -Methylstyrene by Hydridopentacarbonylmanganese (I). Evidence for a free-radical mechanism // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – v. 99. – p. 8335–8337.
122. Parker, V. D., Chao, Y. T., Zheng, G. Dynamics of Proton Transfer from Radical Cations. Addition–Elimination or Direct Proton Transfer? // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – v. 119. – p. 11390–11394.
123. Cheng, T.-Y., Bullock, R. M. Isotope Effects on Hydride Transfer Reactions from Transition Metal Hydrides to Trityl Cation. An Inverse Isotope Effect for a Hydride Transfer // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – v. 121. – p. 3150–3155.
124. Choi, J., Tang, L., Norton, J. R. Kinetics of Hydrogen Atom Transfer from  $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Cr}(\text{CO})_3\text{H}$  to Various Olefins: Influence of Olefin Structure // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – v. 129. – p. 234–240.
125. Tinberg, C. E., Lippard, S. J. Oxidation Reactions Performed by Soluble Methane Monooxygenase Hydroxylase Intermediates  $\text{H}_{\text{peroxo}}$  and Q Proceed by Distinct Mechanisms // *Biochemistry* – 2010. – v. 49. – p. 7902–7912.
126. Chen, K., Que Jr., L. Evidence for the participation of a high-valent iron–oxo species in stereospecific alkane hydroxylation by a non-heme iron catalyst // *Chem. Commun.* – 1999. – p. 1375–1376.
127. Chen, K., Que Jr., L. *cis*-Dihydroxylation of Olefins by a Non-Heme Iron Catalyst: A Functional Model for Rieske Dioxygenases // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999. – v. 38. – p. 2227–2229.
128. Chen, K., Que Jr., L. Stereospecific Alkane Hydroxylation by Non-Heme Iron Catalysts: Mechanistic Evidence for an  $\text{Fe}^{\text{V}}\text{O}$  Active Species // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – v. 123. – p. 6327–6337.
129. Costas, M., Que Jr., L. Ligand Topology Tuning of Iron-Catalyzed Hydrocarbon Oxidations // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – v. 41. – p. 2179–2181.
130. Chen, K., Costas, M., Que Jr., L. Spin state tuning of non-heme iron-catalyzed hydrocarbon oxidations: participation of  $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$  and  $\text{Fe}^{\text{V}}\text{=O}$  intermediates // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 2002. – p. 672–679.
131. Company, A., Gómez, L., Güell, M., Ribas, X., Luis, J. M., Que, Jr., L., Costas M. Alkane Hydroxylation by a Nonheme Iron Catalyst that Challenges the Heme Paradigm for Oxygenase Action // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – v. 129. – p. 15766–15767.
132. Company, A., Gómez, L., Fontrodona, X., Ribas, X., Costas, M. A Novel Platform for Modeling Oxidative Catalysis in Non-Heme Iron Oxygenases with Unprecedented Efficiency // *Chem. Eur. J.* – 2008. – v. 14. – p. 5727–5731.

133. Company, A., Feng, Y., Güell, M., Ribas, X., Luis, J. M., Que, Jr., L., Costas M. Olefin-Dependent Discrimination between Two Nonheme HO-Fe<sup>V</sup>=O Tautomeric Species in Catalytic H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Epoxidations // *Chem. Eur. J.* – 2009. – v. 15. – p. 3359-3362.
134. Garcia-Bosch, I., Codolà, Z., Prat, I., Ribas, X., Lloret-Fillol, J., Costas, M. Iron-Catalyzed C-H Hydroxylation and Olefin *cis*-Dihydroxylation Using a Single-Electron Oxidant and Water as the Oxygen-Atom Source // *Chem. Eur. J.* – 2012. – v. 18. – p. 13269-13273.
135. Groves, J. T., Watanabe, Y. The mechanism of olefin epoxidation by oxo-iron porphyrins. Direct observation of an intermediate // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – v. 108. – p. 507-508.
136. Traylor, T. G., Miksztal, A. R. Alkene epoxidations catalyzed by iron(III), manganese(III), and chromium(III) porphyrins. Effects of metal and porphyrin substituents on selectivity and regiochemistry of epoxidation // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – v. 111. – p. 7443-7448.
137. Naruta, Y., Tani, F., Ishibara, N., Maruyama, K. Catalytic and asymmetric epoxidation of olefins with iron complexes of twin-coronet porphyrins. A mechanistic insight into the chiral induction of styrene derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – v. 113. – p. 6865-6872.
138. Hammond, G. S. A Correlation of Reaction Rates // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – v. 77. – p. 334-338.
139. Leffler, J. E. Parameters for the Description of Transition States // *Science* – 1953. – v. 117. – p. 340-341.
140. Greenspan, F. P. The Convenient Preparation of Per-acids // *J. Am. Chem. Soc.* – 1946. – v. 68. – p. 907.
141. Hashihayata, T., Ito, Y., Katsuki, T. Enantioselective Epoxidation of 2,2-Dimethylchromenes Using Achiral Mn-Salen Complex as a Catalyst in the Presence of Chiral Amine // *Synlett* – 1996. – p. 1079-1081
142. Miura, K., Katsuki, T. Dynamic Control of Ligand Conformation: Asymmetric Epoxidation Using Achiral (Salen)manganese(III) Complex // *Synlett* – 1999. – p. 783-785.
143. Balsells, J., Walsh, P. J. The Use of Achiral Ligands to Convey Asymmetry: Chiral Environment Amplification // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – v. 122. – p. 1802-1803.
144. Faller, J. W.; Lavoie, A. R.; Parr, J. Chiral Poisoning and Asymmetric Activation // *Chem. Rev.* – 2003. – v. 103. – p. 3345-3367.
145. Cruchter, T., Larionov, V. A. Asymmetric catalysis with octahedral stereogenic-at-metal complexes featuring chiral ligands // *Coord. Chem. Rev.* – 2018. – v. 376. – p. 95-113.
146. Sheldon, R. A., Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds* // Academic Press – New York – 1981.
147. Sams, C. K., Jørgensen, K. A. Mechanistic Aspects of Vanadium-Catalyzed Oxygen Transfer Reactions // *Acta Chim. Scand.* – 1995. – v. 49. – p. 839-847.

148. Yonemitsu, M., Tanaka, Y., Iwamoto, M. Metal Ion-Planted MCM-41: 2. Catalytic Epoxidation of Stilbene and Its Derivatives with *tert*-Butyl Hydroperoxide on Mn-MCM-41 // *J. Catal.* – 1998. – v. 178. – p. 207-213.
149. Collman, J. P., Zeng, L., Decréau, R. A. Multiple active oxidants in competitive epoxidations catalyzed by porphyrins and corroles // *Chem. Commun.* – 2003. – p. 2974-2975.
150. Collman, J. P., Zeng, L., Brauman, J. I. Donor Ligand Effect on the Nature of the Oxygenating Species in Mn<sup>III</sup>(salen)-Catalyzed Epoxidation of Olefins: Experimental Evidence for Multiple Active Oxidants // *Inorg. Chem.* – 2004. – v. 43. – p. 2672-2679.
151. Wang, S. H., Mandimutsira, B. S., Todd, R., Ramdhanie, B., Fox, J. P., Goldberg, D. P. Catalytic Sulfoxidation and Epoxidation with a Mn(III) Triazacorrole: Evidence for A “Third Oxidant” in High-Valent Porphyrinoid Oxidations // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – v. 126. – p. 18-19.
152. Nam, W., Valentine, J. S. Reevaluation of the significance of <sup>18</sup>O incorporation in metal complex-catalyzed oxygenation reactions carried out in the presence of H<sub>2</sub><sup>18</sup>O // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – v. 115. – p. 1772-1778.
153. Nam, W., Choi, S. K., Lim, M. H., Rohde, J. U., Kim, I., Kim, J., Kim, C., Que, Jr., L. Reversible Formation of Iodosylbenzene–Iron Porphyrin Intermediates in the Reaction of Oxoiron(IV) Porphyrin  $\pi$ -Cation Radicals and Iodobenzene // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – v. 42. – p. 109-111.
154. Srinivasan, K., Michaud, P., Kochi, J. K. Epoxidation of olefins with cationic (salen)manganese(III) complexes. The modulation of catalytic activity by substituents // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – v. 108. – p. 2309-2320.
155. Sanyal, I., Ghosh, P., Karlin, K. D. Mononuclear Copper(II)-Acylperoxo Complexes // *Inorg. Chem.* – 1995. – v. 34. – p. 3050-3056.
156. Hikichi, S., Hanaue, K., Fujimura, T., Okuda, H., Nakazawa, J., Ohzu, Y., Kobayashi, C., Akita, M. Characterization of nickel(ii)-acylperoxo species relevant to catalytic alkanehydroxylation by nickel complex with *m*CPBA // *Dalton Trans.* – 2013. – v. 42. – p. 3346-3356.
157. Machii, K., Watanabe, Y., Morishima, I. Acylperoxo-Iron(III) Porphyrin Complexes: A New Entry of Potent Oxidants for the Alkene Epoxidation // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – v. 117. – p. 6691-6697.
158. Groves, J. T., Watanabe, Y., McMurry, T. J. Oxygen activation by metalloporphyrins. Formation and decomposition of an acylperoxymanganese(III) complex // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – v. 105. – p. 4489-4490.
159. Watanabe, Y., Yamaguchi, K., Morishima, I., Takehira, K., Shimizu, M., Hayakawa, T., Orita, H. Remarkable solvent effect on the shape-selective oxidation of olefins catalyzed by iron(III) porphyrins // *Inorg. Chem.* – 1991. – v. 30. – p. 2581-2852.

160. d'A. Rocha Gonsalves, A. M.; Serra, A. C. On the mechanism of carboxylic acid co-catalyst assisted metalloporphyrin oxidations // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2001. – v. 168. – p. 25-32.
161. Bryliakov, K. P.; Babushkin, D. E.; Talsi, E. P. <sup>1</sup>H NMR and EPR spectroscopic monitoring of the reactive intermediates of (Salen)Mn<sup>III</sup> catalyzed olefin epoxidation // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2000. – v. 158. – p. 19-35.
162. Khavrutskii, I. V., Musaev, D. G., Morokuma, K. Epoxidation of unfunctionalized olefins by Mn(salen) catalyst using organic peracids as oxygen source: A theoretical study // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2004. – v. 101. – p. 5743-5478.
163. Costas, M., Chen, K., Que, Jr., L. Biomimetic nonheme iron catalysts for alkane hydroxylation // *Coord. Chem. Rev.* – 2000. – v. 200-202. – p. 517-544.
164. Blake, II, R. C., Coon, M. J. On the mechanism of action of cytochrome P-450. Evaluation of homolytic and heterolytic mechanisms of oxygen-oxygen bond cleavage during substrate hydroxylation by peroxides. // *J. Biol. Chem.* – 1981. – v. 256. – p. 12127-12133.
165. Sakurai, H., Hosomi, A. Polar and Solvent Effects on Homolytic Abstraction of Benzylic Hydrogen of Substituted Toluenes by t-Butoxy Radical // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – v. 89. – p. 458-460.
166. Walling, C., McGuinness, J. A. Positive halogen compounds. XVI. Comparison of alkoxy radicals from different sources and the role of halogen atoms in hypohalite reactions // *J. Am. Chem. Soc.* – 1969. – v. 91. – p. 2053-2058.
167. Russell, G. A. Free Radicals. Kochi, J. K., Ed., Wiley: New York – 1973. – v. 1, – p. 275-331.
168. Coniglio, A., Galli, C., Gentili, P., Vadalà, R. Hydrogen atom abstraction from C–H bonds of benzylamides by the aminoxyl radical BTNO: A kinetic study // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – v. 7. – p. 155-160.
169. Murahashi, S. I., Komiya, N., Oda, Y., Kuwabara, T., Naota, T. Ruthenium-Catalyzed Oxidation of Alkanes with *tert*-Butyl Hydroperoxide and Peracetic Acid // *J. Org. Chem.* – 2000. – v. 65. – p. 9186-9193.
170. Farrer, B. T., Pickett, J. S., Thorp, H. H. Hydride Transfer in Oxidation of Nucleic Acid Sugars: Electronic Effects of 2'-Substituents on Activation of the 1'-C–H Bond by Oxoruthenium(IV) // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – v. 122. – p. 549-553.
171. Wang, C., Shalyaev, K. V., Bonchio, M., Carofiglio, T., Groves, J. T. Fast Catalytic Hydroxylation of Hydrocarbons with Ruthenium Porphyrins // *Inorg. Chem.* – 2006. – v. 45. – p. 4769-4782.
172. Lansky, D. E., Goldberg, D. P. Hydrogen Atom Abstraction by a High-Valent Manganese(V)–Oxo Corrolazine // *Inorg. Chem.* – 2006. – v. 45. – p. 5119-5125.

173. Lykakis, I. N., Tanielian, C., Seghrouchini, R., Orfanopoulos, M. Mechanism of decatungstate photocatalyzed oxygenation of aromatic alcohols: Part II. Kinetic isotope effects studies // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2007. – v. 262. – p. 176-184.
174. Yi, C. S.; Kwon, K. H.; Lee, D. W. Aqueous Phase C–H Bond Oxidation Reaction of Arylalkanes Catalyzed by a Water-Soluble Cationic Ru(III) Complex [(pymox-Me<sub>2</sub>)<sub>2</sub>RuCl<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> // *Org. Lett.* – 2009. – v. 11. – p. 1567-1569.
175. Cook, G. K., Mayer, J. M. C-H Bond Activation by Metal Oxo Species: Chromyl Chloride Oxidations of Cyclooctane, Isobutane, and Toluene // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – v. 117. – p. 7139-7156.
176. Gardner, K. A., Kuehnert, L. L., Mayer, J. M. Hydrogen Atom Abstraction by Permanganate: Oxidations of Arylalkanes in Organic Solvents // *Inorg. Chem.* – 1997. – v. 36. – p. 2069-2078.
177. Mayer, J. M. Hydrogen Atom Abstraction by Metal–Oxo Complexes: Understanding the Analogy with Organic Radical Reactions // *Acc. Chem. Res.* – 1998. – v. 31. – p. 441-450.
178. Kaizer, J., Klinker, E. J., Oh, N. Y., Rohde, J. U., Song, W. J., Stubna, A., Kim, J., Munck, E., Nam, W., Que, Jr., L. Nonheme Fe<sup>IV</sup>O Complexes That Can Oxidize the C–H Bonds of Cyclohexane at Room Temperature // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – v. 126. – p. 472-473.
179. Furukawa, S., Shishido, T., Teramura, K., Tanaka, T. Reaction Mechanism of Selective Photooxidation of Hydrocarbons over Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub> // *J. Phys. Chem. C* – 2011. – v. 115. – p. 19320-19327.
180. Trotman-Dickenson, A. F. In *Advances in Free Radical Chemistry*; Williams, G. H., Ed., Academic Press: London – 1965. – v. 1. – p. 1–38.
181. Buxton, G. V., Greenstock, C. L., Helman, W. P., Ross, A. B. J. Critical Review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals ( $\cdot\text{OH}/\cdot\text{O}^-$  in Aqueous Solution // *Phys. Chem. Ref. Data* – 1988. – v. 17. – p. 513-886.
182. Miyajima, S., Simamura, O. The Stereochemistry of Autoxidation of Methylcyclohexanes // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1975. – v. 48. – p. 526-530.
183. Kim, J., Harrison, R. G., Kim, C., Que, Jr., L. Fe(TPA)-Catalyzed Alkane Hydroxylation. Metal-Based Oxidation vs Radical Chain Autoxidation // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – v. 118. – p. 4373-4379.
184. Ligtenbarg, A. G. J., Oosting, P., Roelfcs, G., La Crois, R., Lutz, M., Spek, A. L., Hage, R., Feringa, B. L. Efficient catalytic oxidation of primary and secondary alcohols using a non-heme dinuclear iron complex // *Chem. Commun.* – 2001. – p. 385-386.
185. Russell, G. A. *Free Radicals*. Kochi, J. K., Ed., Wiley: New York – 1973. – v. 2, – p. 689-690.

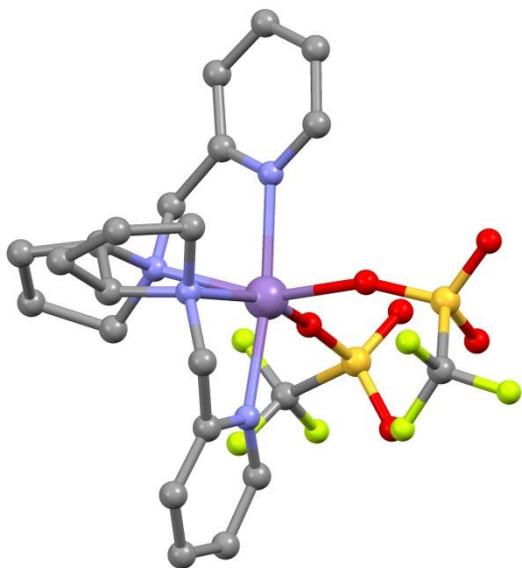
186. Campestrini, S., Cagnina, A. A mechanistic study on oxidation of benzylic alcohols with  $\text{PPh}_4\text{HSO}_5$  catalysed by manganese(III) porphyrins in homogeneous solution // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 1999. – v. 150. – p. 77-86.
187. Hoffmann, P., Robert, A., Meunier, B. Preparation and catalytic activities of the manganese and iron derivatives of  $\text{Br}_8\text{TMP}$  and  $\text{Cl}_{12}\text{TMP}$ , two robust porphyrin ligands obtained by halogenation of tetramesitylporphyrin // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1992. – v. 129. – p. 85-97.
188. Brinksma, J.; Rispen, M. T.; Hage, R.; Feringa, B. L. New manganese catalysts for alcohol oxidation // *Inorg. Chim. Acta* – 2002. – v. 337. – p. 75-82.
189. Groves, J. T., McGlusky, G. A., White, R. E., Coon, M. J. Aliphatic hydroxylation by highly purified liver microsomal cytochrome P-450. Evidence for a carbon radical intermediate // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1978. – v. 81. – p. 154-160.
190. Groves, J. T., Marla, S. S. Peroxynitrite-Induced DNA Strand Scission Mediated by a Manganese Porphyrin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – v. 117. – p. 9578-9579.
191. Groves, J. T. In *Cytochrome P-450. Structure, Mechanism and Biochemistry*, 3<sup>rd</sup> Ed., Ortiz de Montellano, P. R., Ed., Plenum Press: New York – 2005. – p. 1-46.
192. Groves, J. T. High-valent iron in chemical and biological oxidations // *J. Inorg. Biochem.* – 2006. – v. 100. – p. 434-447.
193. Bigi, M. A., Reed, S. A., White, M. C. Directed Metal (Oxo) Aliphatic C–H Hydroxylations: Overriding Substrate Bias // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – v. 134. – p. 9721-9726.
194. Bigi, M. A., Reed, S. A., White, M. C. Diverting non-haem iron catalysed aliphatic C–H hydroxylations towards desaturations // *Nat. Chem.* – 2011. – v. 3. – p. 216-222.
195. Oloo, W. N., Fielding, A. J., Que, Jr., L. Rate-Determining Water-Assisted O–O Bond Cleavage of an  $\text{FeIII-OOH}$  Intermediate in a Bio-inspired Nonheme Iron-Catalyzed Oxidation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – v. 135. – p. 6438-6441.
196. Bernadou, J., Fabiano, A. S., Robert, A., Meunier, B. "Redox Tautomerism" in High-Valent Metal-oxo-aquo Complexes. Origin of the Oxygen Atom in Epoxidation Reactions Catalyzed by Water-Soluble Metalloporphyrins // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – v. 116. – p. 9375-9376.
197. Bernadou, J., Meunier, B. 'Oxo-hydroxo tautomerism' as useful mechanistic tool in oxygenation reactions catalysed by water-soluble metalloporphyrins // *Chem. Commun.* – 1998. – p. 2167-2173.
198. Talsi, E. P., Samsonenko, D. G., Bryliakov, K. P. Asymmetric Autoamplification in the Oxidative Kinetic Resolution of Secondary Benzylic Alcohols Catalyzed by Manganese Complexes // *ChemCatChem* – 2017. – v. 9. – p. 2599-2607.
199. Hao, B., Gunaratna, M. J., Zhang, M., Weerasekara, S., Seiwald, S. N., Nguyen, V. T., Meier, A., Hua, D. H. Chiral-Substituted Poly-N-vinylpyrrolidinones and Bimetallic Nanoclusters in

- Catalytic Asymmetric Oxidation Reactions // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – v. 138. – p. 16839-16848.
200. Al-Ajlouni, A., Bakac, A., Espenson, J. H. Hydride Abstraction from 1,2-Diols by the Pentaqua(oxo)chromium(IV) Ion // *Inorg. Chem.* – 1994. – v. 33. – p. 1011-1014.
201. Larsen, A. S., Wang, K., Lockwood, M. A., Rice, G. L., Won, T. J., Lovell, S., Sadílek, M., Tureček, F., Mayer, J. M. Hydrocarbon Oxidation by Bis- $\mu$ -oxo Manganese Dimers: Electron Transfer, Hydride Transfer, and Hydrogen Atom Transfer Mechanisms // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – v. 124. – p. 10112-10123.
202. Jeong, Y. J., Kang, Y., Han, A. R., Lee, Y. M., Kotani, H., Fukuzumi, S., Nam, W. Hydrogen Atom Abstraction and Hydride Transfer Reactions by Iron(IV)–Oxo Porphyrins // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – v. 47. – p. 7321–7324.
203. Postils, V., Company, A., Solà, M., Costas, M., Luis, J. M. Computational Insight into the Mechanism of Alkane Hydroxylation by Non-heme Fe(PyTACN) Iron Complexes. Effects of the Substrate and Solvent // *Inorg. Chem.* – 2015. – v. 54. – p. 8223–8236.
204. Dhuri, S. N., Lee, Y. M., Seo, M. S., Cho, J., Narulkar, D. D., Fukuzumi, S., Nam, W. Mechanistic insights into the reactions of hydride transfer versus hydrogen atom transfer by a trans-dioxoruthenium(vi) complex // *Dalton Trans.* – 2015. – v. 44. – p. 7634–7642.
205. Salamone, M., Bietti, M. Tuning Reactivity and Selectivity in Hydrogen Atom Transfer from Aliphatic C–H Bonds to Alkoxy Radicals: Role of Structural and Medium Effects // *Acc. Chem. Res.* – 2015. – v. 48. – p. 2895–2903.
206. Salamone, M., Mangiacapra, L., Bietti, M. Kinetic Solvent Effects on the Reactions of the Cumyloxy Radical with Tertiary Amides. Control over the Hydrogen Atom Transfer Reactivity and Selectivity through Solvent Polarity and Hydrogen Bonding // *J. Org. Chem.* – 2015. – v. 80. – p. 1149–1154.
207. Wencel-Delord, J., Colobert, F. A remarkable solvent effect of fluorinated alcohols on transition metal catalysed C–H functionalizations // *Org. Chem. Front.* – 2016. – v. 3. – p. 394–400.
208. Burg, F., Gicquel, M., Breitenlechner, S., Pöthig, A., Bach, T. Site- and Enantioselective C–H Oxygenation Catalyzed by a Chiral Manganese Porphyrin Complex with a Remote Binding Site // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – v. 57. – p. 2953-2957.
209. Hull, J. F., Balcells, D., Sauer, E. L. O., Raynaud, C., Brudvig, G. W., Crabtree, R. H., Eisenstein, O. Manganese Catalysts for C–H Activation: An Experimental/Theoretical Study Identifies the Stereoelectronic Factor That Controls the Switch between Hydroxylation and Desaturation Pathways // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – v. 132. – p. 7605-7616.

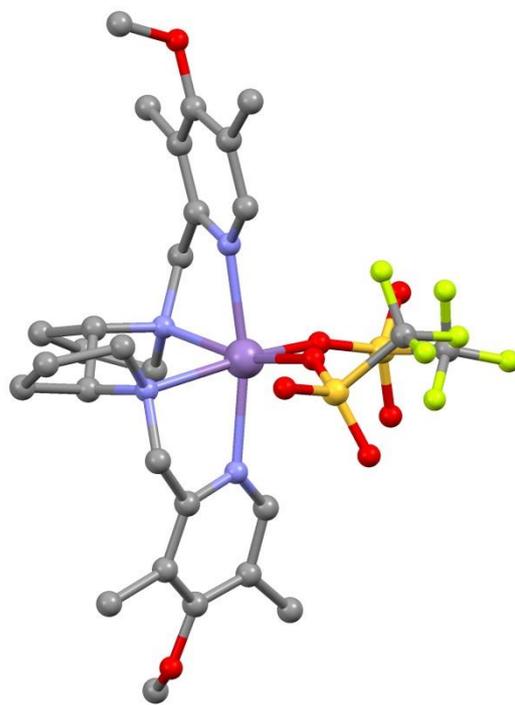
210. Li, G., Kates, P. A., Dilger, A. K., Cheng, P. T., Ewing, W. R., Groves, J. T. Manganese-Catalyzed Desaturation of N-Acyl Amines and Ethers // *ACS Catal.* – 2019. – v. 9. – p. 9513-9517.
211. Huang, X., Bergsten, T. M., Groves, J. T. Manganese-Catalyzed Late-Stage Aliphatic C–H Azidation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – v. 137. – p. 5300–5303.
212. Li, J., Ren, Y., Yue, C., Fan, Y., Qi, C., Jiang, H. Highly Stable Chiral Zirconium–Metallosalen Frameworks for CO<sub>2</sub> Conversion and Asymmetric C–H Azidation // *ACS Appl. Mater. Interfaces* – 2018. – v. 10. – p. 36047–36057.
213. Cao, M., Wang, H., Ma, Y., Tung, C. H., Liu, L. Site- and Enantioselective Manganese-Catalyzed Benzylic C–H Azidation of Indolines // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – v. 144. – p. 15383–15390.
214. Huang, X., Groves, J. T. Taming Azide Radicals for Catalytic C–H Azidation // *ACS Catal.* – 2016. – v. 6. – p. 751–759.
215. Chen, M. S., White, M. C. Combined Effects on Selectivity in Fe-Catalyzed Methylene Oxidation // *Science* – 2010. – v. 327. – p. 566-571.
216. Gómez, L., Canta, M., Font, D., Prat, I., Ribas, X., Costas, M. Regioselective Oxidation of Nonactivated Alkyl C–H Groups Using Highly Structured Non-Heme Iron Catalysts // *J. Org. Chem.* – 2013. – v. 78. – p. 1421–1433.
217. Yazerski, V. A., Spanning, P., Gatineau, D., Woerde, C. H. M., Wieclawska, S. M., Lutz, M., Kleijna, H., Klein Gebbink, R. J. M. Making Fe(BPBP)-Catalyzed C–H and C=C Oxidations More Affordable // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – v. 12. – p. 2062–2070.
218. Chandra, B., Hellan, K. M., Pattanayak, S., Sen Gupta, S. Oxoiron(V) Mediated Selective Electrochemical Oxygenation of Unactivated C–H and C=C Bonds Using Water as the Oxygen Source // *Chem. Sci.* – 2020. – v. 11. – p. 11877–11885.
219. Cusack, K. P., Koolman, H. F., Lange, U. E. W., Peltier, H. M., Piel, I., Vasudevan, A. Emerging technologies for metabolite generation and structural diversification // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – v. 23. – p. 5471–5483.
220. Zima, A. M., Lyakin, O. Yu., Ottenbacher, R. V., Bryliakov, K. P., Talsi, E. P. Dramatic Effect of Carboxylic Acid on the Electronic Structure of the Active Species in Fe(PDP)-Catalyzed Asymmetric Epoxidation // *ACS Catal.* – 2016. – v. 6. – p. 5399–5404.
221. Zima, A. M., Lyakin, O. Y., Bryliakova, A. A., Babushkin, D. E., Bryliakov, K. P., Talsi, E. P. Effect of Bronsted Acid on the Reactivity and Selectivity of the Oxoiron(V) Intermediates in C–H and C=C Oxidation Reactions // *Catalysts* – 2022. – v. 12. – p. 949.
222. Fenton, R. R., Stephens, F. S., Vagg, R. S., Williams, P. A. Chiral metal complexes part 37. A new stereospecific N<sub>4</sub> tetradentate, *N,N'*-di(2-picolyl)-*N'*-methyl-2*S*-aminomethylpyrrolidine, *S*-

- picpyrrMe, and the crystal structures of its ternary  $\Lambda\text{-}\alpha_1\text{-}[\text{Co}^{\text{III}}(\text{S-picpyrrMe})(\text{L})]^{2+}$  ions (L = S- or R-alaninate) // *Inorg. Chim. Acta.* – 1992. – v. 197. – p. 233-242.
223. Chen, J., Zhang, J., Sun, Y., Xu, Y., Yang, Y., Lee, Y.-M., Ji, W., Wang, B., Nam, W., Wang, B. Mononuclear Non-Heme Manganese-Catalyzed Enantioselective cis-Dihydroxylation of Alkenes Modeling Rieske Dioxygenases // *J. Am. Chem. Soc.* – 2023. – v. 145. – p. 27626–27638.
224. Ottenbacher, R. V., Samsonenko, D. G., Talsi, E. P., Bryliakov, K. P. Enantioselective Epoxidations of Olefins with Various Oxidants on Bioinspired Mn Complexes: Evidence for Different Mechanisms and Chiral Additive Amplification // *ACS Catal.* – 2016. – v. 6. – p. 979–988.
225. Ottenbacher, R. V., Medvedev, A. G., Nefedov, A. A., Bryliakov, K. P. Why non-Heme Mn Complexes of Amino 2-quinolylmethyl Ligands are Inactive in "Oxidation Catalysis? An Insight from X-ray Data // *Inorg. Chem. Commun.* – 2023. – v. 156. – p. 111282:1–4.
226. Ottenbacher, R. V., Samsonenko, D. G., Nefedov, A. A., Talsi, E. P., Bryliakov, K. P. Mn Aminopyridine Oxidase Mimics: Switching between Biosynthetic-Like and Xenobiotic Regioselectivity in C-H Oxidation of (-)-Ambroxide // *J. Catal.* – 2021. – v. 399. – p. 224–229.
227. Ottenbacher, R. V., Talsi, E. P., Bryliakov, K. P. Chiral Manganese Aminopyridine Complexes: the Versatile Catalysts of Chemo- and Stereoselective Oxidations with  $\text{H}_2\text{O}_2$  // *Chem. Rec.* – 2018. – v. 18. – p. 78–90.
228. Ottenbacher, R. V., Bryliakova, A. A., Kurganskii, V. I., Prihodchenko, P. V., Medvedev, A. G., Bryliakov, K. P. Bioinspired Non-Heme Mn Catalysts for Regio- and Stereoselective Oxyfunctionalizations with  $\text{H}_2\text{O}_2$  // *Chem. Eur. J.* – 2023. – V. 29. – P. e202302772.
229. Ottenbacher, R. V., Samsonenko, D. G., Talsi, E. P., Bryliakov, K. P. Highly Efficient, Regioselective, and Stereospecific Oxidation of Aliphatic C–H Groups with  $\text{H}_2\text{O}_2$ , Catalyzed by Aminopyridine Manganese Complexes // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 4310-4313.
230. Lyakin, O. Y., Ottenbacher, R. V., Bryliakov, K. P., Talsi, E. P. Active Species of Nonheme Iron and Manganese-Catalyzed Oxidations // *Top. Catal.* – 2013. – V. 56. – P. 939-949.
231. Talsi, E. P., Ottenbacher, R. V., Bryliakov, K. P. Bioinspired Oxidations of Aliphatic C–H Groups with  $\text{H}_2\text{O}_2$  in the Presence of Manganese Complexes // *J. Organomet. Chem.* – 2015. – V. 793. – P. 102-107.
232. Ottenbacher, R. V., Talsi, E. P., Bryliakov, K. P. Mechanism of Selective C–H Hydroxylation Mediated by Manganese Aminopyridine Enzyme Models // *ACS Catal.* – 2015. – V. 5. – P. 39-44.
233. Ottenbacher, R. V., Talsi, E. P., Bryliakov, K. P. Bioinspired Mn-Aminopyridine Catalyzed Epoxidations of Olefins with Various Oxidants: Enantioselectivity and Mechanism // *Catal. Today.* – 2016. – V. 278. – P. 30-39.

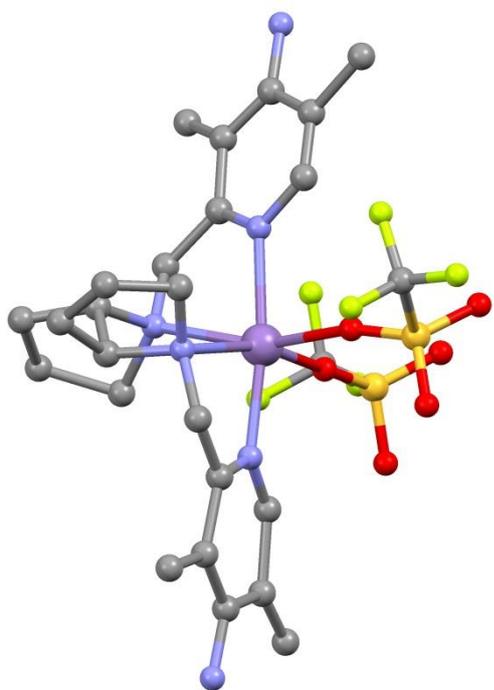
234. Ottenbacher, R. V., Talsi, E. P., Bryliakov, K. P. Direct Selective Oxidative Functionalization of C–H Bonds with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Mn-Aminopyridine Complexes Challenge the Dominance of Non-Heme Fe Catalysts // *Molecules*. – 2016. – V. 21. – P. 1454:1-16.
235. Talsi, E. P., Samsonenko, D. G., Ottenbacher, R. V., Bryliakov, K. P. Highly Enantioselective C–H Oxidation of Arylalkanes with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the Presence of Chiral Mn-Aminopyridine Complexes // *ChemCatChem*. – 2017. – V. 9. – P. 4580-4586.
236. Ottenbacher, R. V., Talsi, E. P., Rybalova, T. V., Bryliakov, K. P. Enantioselective Benzylic Hydroxylation of Arylalkanes with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Fluorinated Alcohols in the Presence of Chiral Mn Aminopyridine Complexes // *ChemCatChem*. – 2018. – V. 10. – P. 5323-5330.
237. Talsi, E. P., Bryliakova, A. A., Ottenbacher, R. V., Rybalova, T. V., Bryliakov, K. P. Chiral Autoamplification Meets Dynamic Chirality Control to Suggest Non-Autocatalytic Chemical Model of Prebiotic Chirality Amplification // *Research*. – 2019. – V. 2019. – P. 4756025:1-9.
238. Ottenbacher, R. V., Talsi, E. P., Bryliakov, K. P. Highly Enantioselective Undirected Catalytic Hydroxylation of Benzylic CH<sub>2</sub> Groups with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // *J. Catal.* – 2020. – V. 390. – P. 170-177.
239. Ottenbacher, R. V., Bryliakova, A. A., Shashkov, M. V., Talsi, E. P., Bryliakov, K. P. To Rebound or...Rebound? Evidence for the “Alternative Rebound” Mechanism in C–H Oxidations by the Systems Nonheme Mn Complex/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Carboxylic Acid // *ACS Catal.* – 2021. – V. 11. – P. 5517-5524.
240. Ottenbacher, R. V., Samsonenko, D. G., Nefedov, A. A., Bryliakov, K. P. Direct Regio- and Stereoselective Mono- and Polyoxyfunctionalization of Estrone Derivatives at C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds // *J. Catal.* – 2022. – V. 415. – P. 12-18.
241. Medvedev, A. G., Grishanov, D. A., Mikhaylov, A. A., Churakov, A. V., Tripol'skaya, T. A., Ottenbacher, R. V., Bryliakov, K. P., Shames, A. I., Lev, O., Prikhodchenko, P. V. Triphenyllead Hydroperoxide: A 1D Coordination Peroxo Polymer, Single-Crystal-to-Single-Crystal Disproportionation to a Superoxo/Hydroxo Complex, and Application in Catalysis // *Inorg. Chem.* – 2022. – V. 61. – P. 8193-8205.
242. Ottenbacher, R. V., Samsonenko, D. G., Bryliakova, A. A., Nefedov, A. A., Bryliakov, K. P. Manganese Catalyzed Direct Regio- and Stereoselective Hydroxylation of 5 $\alpha$ - and 5 $\beta$ -Androstane Derivatives // *J. Catal.* – 2023. – V. 425. – P. 32-39.
243. Ottenbacher, R. V., Lubov, D. P., Samsonenko, D. G., Nefedov, A. A., Bryliakov, K. P. Aliphatic C–H azidation by Mn based mimics of  $\alpha$ -ketoglutarate dependent enzymes // *J. Catal.* – 2024. – V. 429. – P. 115275.
244. Ottenbacher, R. V. Recent Advances in Bioinspired Asymmetric Epoxidations with Hydrogen Peroxide // *Frontiers of Green Catalytic Selective Oxidations* – Springer., 2019. – P. 199-222. – ISBN 9789813297500.



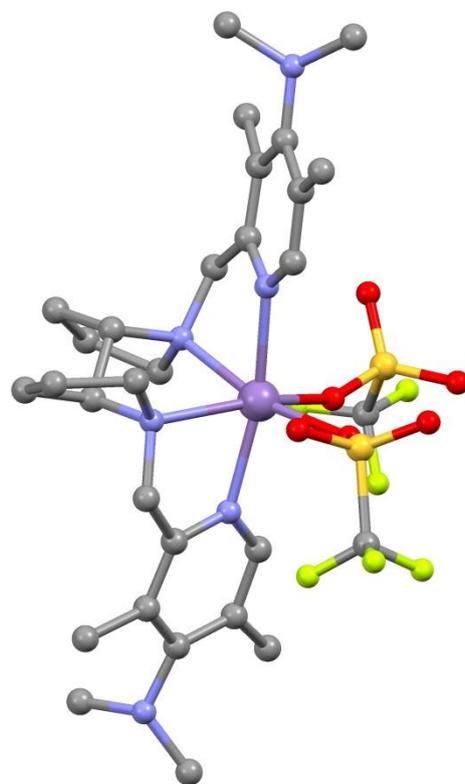
[Mn-(S,S)-43](OTf)<sub>2</sub>



[Mn-(S,S)-51a](OTf)<sub>2</sub>

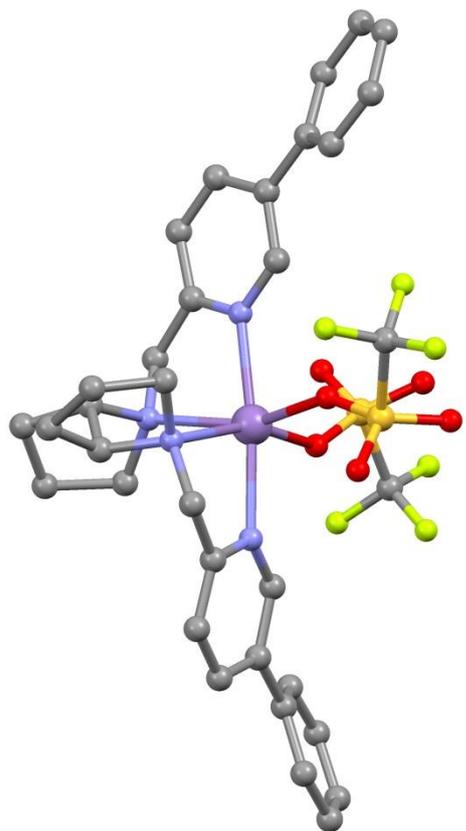


[Mn-(S,S)-51c](OTf)<sub>2</sub>

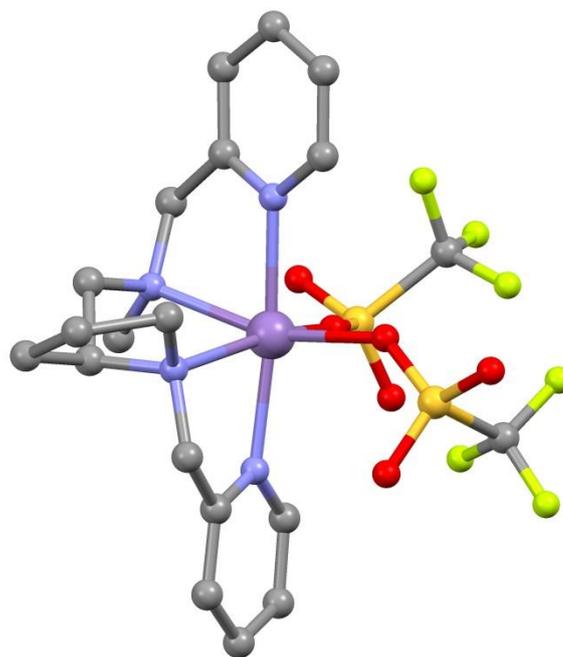


[Mn-(S,S)-51e](OTf)<sub>2</sub>

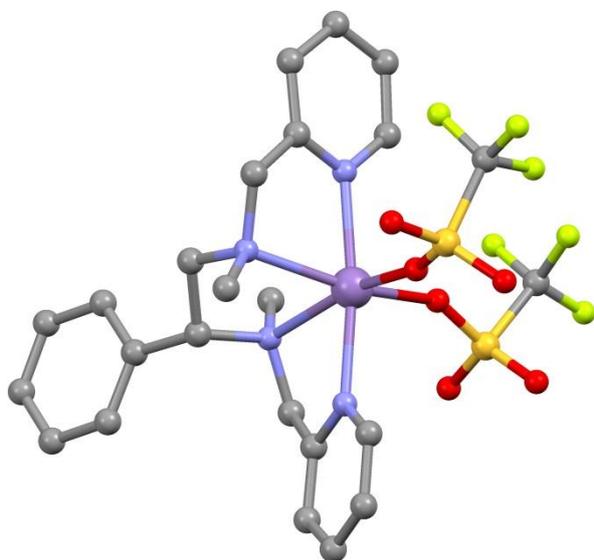
Рисунок П1 - Структуры комплексов марганца(II). Атомы водорода не показаны



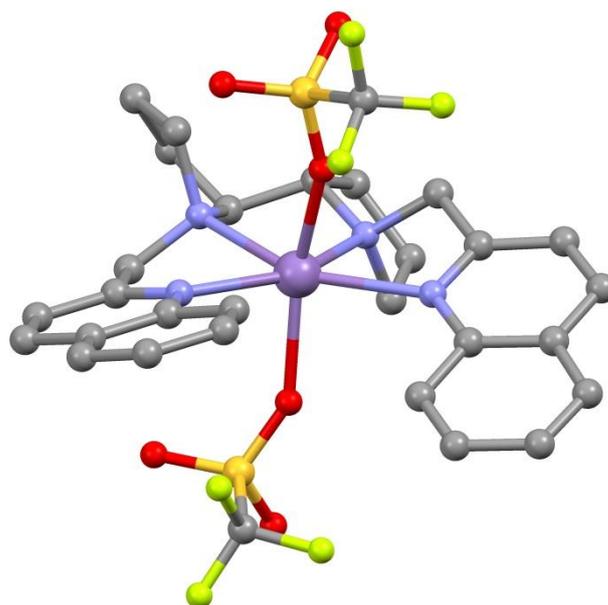
[Mn-(*S,S*)-86](OTf)<sub>2</sub>



[Mn-(*S*)-89](OTf)<sub>2</sub>

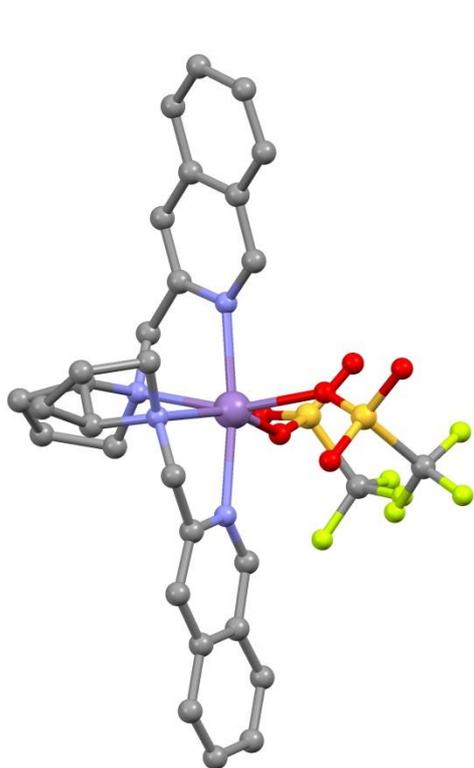


[Mn-(*R*)-90](OTf)<sub>2</sub>

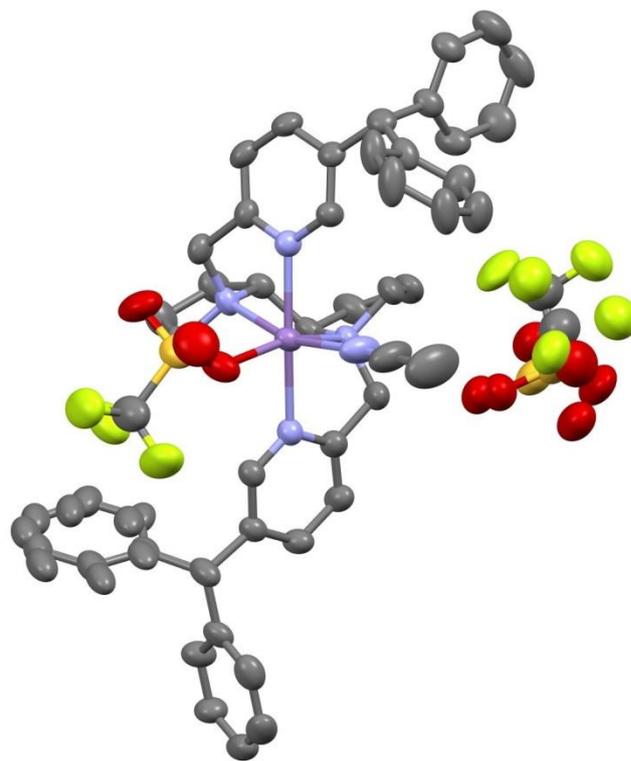


[Mn-(*S,S*)-91](OTf)<sub>2</sub>

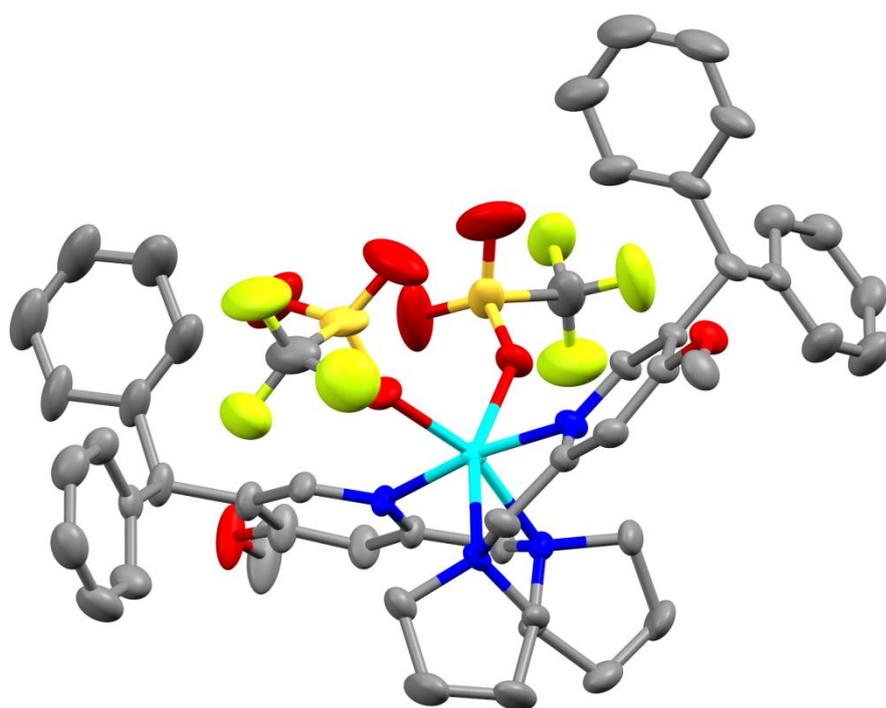
Рисунок П1 (продолжение) - Структуры комплексов марганца(II). Атомы водорода не показаны



**[Mn-(*S,S*)-92a](OTf)<sub>2</sub>**



**[Mn-(*R,R*)-87b](OTf)<sub>2</sub>**



**[Mn-(*S,S*)-88](OTf)<sub>2</sub>**

Рисунок П1 (продолжение) - Структуры комплексов марганца(II). Атомы водорода не показаны