ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«ИНСТИТУТ КАТАЛИЗА ИМ. Г.К. БОРЕСКОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Курганский Владимир Иванович

Селективная окислительная функционализация C=C и C–H групп в присутствии хиральных *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn

1.4.14. Кинетика и катализ

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., профессор РАН

Брыляков Константин Петрович

Новосибирск – 2025

Оглавление

Список используемых сокращений....4

Введение....5

Глава 1. Обзор литературы....12

1.1 Каталитические системы асимметрического эпоксидирования олефинов на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов марганца....13

1.2 Каталитические системы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов марганца для асимметрического эпоксидирования енамидов....26

1.3 Селективное окисление алифатических С–Н групп, катализируемое *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами марганца....31

1.4 Энантиоселективное *син*-дигидроксилирование, катализируемое *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами марганца....47

1.5 Селективное С–Н ацилоксилирование, катализируемое *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами марганца....52

Заключение....58

Глава 2. Экспериментальная часть....60

2.1 Реактивы и оборудование....60

2.2 Методики синтезов лигандов....61

2.3 Методики синтезов комплексов марганца(II)....72

2.4 Методики синтезов субстратов....75

2.5 Методики окисления субстратов....88

2.6 Спектроскопические и хроматографические данные....94

2.7 Методы квантово-химических расчётов....100

Глава 3. Энантиоселективное эпоксидирование *α,β*-ненасыщенных амидов в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца....101

3.1 Каталитическое эпоксидирование *α,β*-ненасыщенных амидов....101

3.2 Влияние природы заместителя на энантиоселективность эпоксидирования....110

Глава 4. Региоселективное С–Н окисление карбоновых кислот в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца....112

4.1 Селективная *γ*-лактонизация карбоновых кислот....112

4.1.1 Региоселективная *γ*-лактонизация вторичных С–Н групп карбоновых кислот....112

4.1.2 Региоселективная *γ*-лактонизация первичных С–Н групп карбоновых кислот ..119

4.2 Энантиоселективная *γ*-лактонизация карбоновых кислот 121

4.3 Региоселективное (*ω*-1)-гидроксилирование карбоновых кислот 123

4.4 Обсуждение механизма региоселективного С–Н окисления карбоновых кислот в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца 129

4.4.1 Региоселективное С–Н окисление [$^{18}O_2$]капроновой кислоты 129

4.4.2 Влияние добавки сильных кислот на селективность С–Н окисления капроновой кислоты.....131

4.4.3 Влияние координации карбоновой кислоты к Mn центру на селективность С–Н окисления 134

4.4.4 Квантово-химические расчеты: исследование региоселективности С–Н окисления капроновой кислоты 137

Выводы 145

Список публикаций в рецензируемых журналах по теме диссертации.....147

Список литературы.....148

Приложение 160

Список используемых сокращений

1º, 2º, 3º – первичные, вторичные, третичные C-H группы

AcOH – уксусная кислота

AcOOH – надуксусная кислота

Bn – бензил

CAA – монохлоруксусная кислота

CSA – камфорсульфоновая кислота

DMBA – 2,2-диметилбутановая кислота

DFT – теория функционала плотности

EHA – 2-этилгексановая кислота

HFIP - 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол

GO – оксид графена

PivOH – 2,2-диметилпропановая кислота

PVA – 2-пропилпентановая кислота

PDP – 1,1′-*бис*(2-пиридилметил)-2,2′-бипирролидин

TBHP – *трет*-бутилгидропероксид

TfOH – трифторметансульфокислота

Tf – CF_3SO_2

TON – число оборотов катализатора (TurnOver Number)

TPA* – *трис*((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил)амин

H_3buea – *трис*((N′-(*трет*-бутил)карбамид)-N-этилен)амин

TFE - 2,2,2-трифторэтанол

d. r. –диастереомерное соотношение (отношение процентного содержания одного диастереомера в смеси по отношению к другому)

КИЭ – кинетический изотопный эффект

РСА – рентгеноструктурный анализ

ЭИ – энантиомерный избыток

экв. – эквивалент

Введение

Актуальность темы исследования. Разработка новых каталитических методов селективного окисления органических соединений представляет большой интерес для тонкого органического синтеза. Одними из главных особенностей постиндустриального общества являются высокая производительность и эффективность инновационных систем для производства конечных продуктов. Это справедливо и для химической отрасли, что объясняет возросшие потребности в усовершенствовании имеющихся технологий и создании новых высокопроизводительных методов. Вдохновляющим примером эффективных и высокопроизводительных систем выступает природа. В живых организмах металлосодержащие ферменты способны катализировать процессы окисления в мягких условиях с очень высокой регио- и стереоселективностью, используя молекулярный кислород в качестве окислителя. Создание синтетических (*биомиметических*) каталитических систем, сравнимых по селективности и производительности с природными системами, но лишённых практических недостатков природных систем (низкая растворимость органических субстратов в необходимых ферментам водных средах, невысокий объёмный выход, токсичность субстратов/продуктов для клеточных культур и т.д.) представляется чрезвычайно перспективной стратегией для развития общих каталитических методов функционализации сложных молекул «на поздних стадиях синтеза». В свою очередь, доступность таких методов в перспективе способна качественно трансформировать подходы к синтезу биологически активных соединений и фармпрепаратов, предоставив возможности по селективному введению нужной функциональной группы в уже имеющийся каркас молекулы (вместо полного пересмотра ретросинтетического анализа с учетом требуемой функциональной группы).

Важным практическим аспектом является необходимость для химической отрасли соблюдать постоянно ужесточающиеся экологические требования. В этой связи пероксид водорода является одним из лучших «зеленых» окислителей для реакций окисления благодаря своей экологической безопасности (единственным отходом его использования является вода), удобству хранения (в форме 30 % водного раствора) и дозирования, высокому содержанию активного кислорода (47 %) и коммерческой доступности. Перечисленные преимущества делают привлекательным создание биомиметических каталитических систем, способных осуществлять окислительные трансформации с использованием пероксидом водорода в качестве окислителя. Пероксид водорода на сегодняшний день является де-факто «зелёным» стандартом окислительного биомиметического катализа.

Появившись в конце 2000-х, за последние полтора десятилетия комплексы марганца на основе хиральных *бис*-амино-*бис*-пиридиновых лигандов успели проявить себя как эффективные катализаторы во множестве различных хемо-, регио- и стереоселективных процессов окисления органических соединений пероксидом водорода. Так, например, системы данного типа демонстрировали высокую производительность (100-1000 каталитических оборотов) и энантиоселективность от умеренной до высокой (до >99 % *ЭИ*) в реакциях эпоксидирования различных нефункционализированных алкенов, *α*,*β*-ненасыщенных кетонов и сложных эфиров. В то же время энантиоселективное эпоксидирование в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn *α*,*β*-ненасыщенных амидов карбоновых кислот (енамидов) оставалось малоизученным. Разработка каталитических методов, позволяющих эпоксидировать сильно электрононедостаточную C=C связь, способна дополнительно расширить синтетическую палитру катализаторов данного типа, открывая доступ к эпоксидам енамидов, содержащим реакционноспособный оксирановый цикл и являющимся ценными предшественниками ряда биологически активных соединений и современных фармпрепаратов.

Одной из наиболее ценных сторон каталитической активности *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и структурно аналогичных хиральных комплексов Mn является возможность прямой селективной окислительной функционализации (гидроксилирования, кетонизации) C–H групп органических соединений. На сегодняшний день установлено, что реакционная способность таких катализаторов определяется в основном особенностями электронного строения субстрата: так, известно, что преимущественному окислению подвергаются C–H группы, «активированные» за счёт эффектов сопряжения или сверхсопряжения, а третичные C–H группы более реакционноспособны, чем вторичные; в целом, более электроноизбыточные C–H группы подвергаются преимущественному окислению. В несколько меньшей степени своё влияние оказывают и стерические эффекты. Активация против «естественной» реакционной способности (т. е. менее электроноизбыточных C–H положений в присутствии более электроноизбыточных) представляет собой значительные трудности; для таких задач найдены некоторые практические «рецепты», однако общие подходы их решения на сегодняшний день отсутствуют.

Актуальным направлением представляется создание общих каталитических методов прямого регио- и стереоселективного окисления карбоновых кислот в соответствующие лактоны, являющиеся ценными синтетическими строительными блоками и важнейшими структурными фрагментами ряда природных продуктов и фармпрепаратов. Решение этой задачи требует в первую очередь поиска каталитических

подходов к региоселективной активации карбоновых кислот по определенному участку основной цепи, которые одновременно позволяли бы подавлять окисление по наиболее электроноизбыточному (ω-1)-C–H положению.

Таким образом, разработка катализаторов на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II) для процессов селективной окислительной функционализации C=C и C–H групп пероксидом водорода является важной и актуальной задачей. Изучение природы каталитически активных частиц и механизмов окислительной функционализации, установление факторов, влияющие на активность катализатора и ответственных за селективность процесса, позволит в дальнейшем разработать рациональные стратегии дизайна хиральных лигандов и найти эффективные подходы к контролируемому управлению регио- и стереоселективностью реакции.

Цель работы – разработка каталитических подходов к селективной окислительной функционализации C=C и C–H групп в присутствии хиральных *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II).

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Синтез комплексов марганца(II) с хиральными *N*-донорными *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми лигандами;
2. Исследование каталитических свойств комплексов марганца в реакции энантиоселективного эпоксидирования α,β-ненасыщенных амидов карбоновых кислот пероксидом водорода и установление факторов, отвечающих за стереоселективность;
3. Исследование каталитических свойств комплексов марганца в реакциях C–H окисления карбоновых кислот, поиск способов управления хемо- и региоселективностью окисления, установление механизма.

Научная новизна и практическая значимость

Разработан каталитический метод энантиоселективного эпоксидирования *цис*- и *транс*-α,β-ненасыщенных амидов карбоновых кислот пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов Mn(II), позволяющий получать эпоксиды енамидов с отличными выходами (73–99 %) и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 82–99.5 %). Созданные для этого катализаторы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов Mn(II) выполняют до 100 каталитических оборотов. Исследовано влияние строения хиральных лигандов и добавок карбоновых кислот на выход эпоксида и энантиоселективность реакции. Показана возможность масштабирования каталитических экспериментов до граммовых количеств с образованием хиральных эпоксидов енамидов без снижения выхода и энантиоселективности.

Установлено, что асимметрическое эпоксидирование *цис*- и *транс*-енамидов, катализируемое *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами Mn(II), происходит стереоспецифично. Выявлена зависимость энантиоселективности от природы заместителя в амидном фрагменте при эпоксидировании *цис*-енамидов: субстраты, содержащие хотя бы один N–H фрагмент, эпоксидируются с большей энантиоселективностью, чем субстраты, лишенные N–H группы. На основании этого выдвинуто предположение о реализации стабилизирующего взаимодействия катализатор-субстрат за счет образования водородной связи, приводящего к увеличению энантиоселективности процесса эпоксидирования.

Разработан каталитический метод региоселективной γ-лактонизации вторичных C-H групп линейных (C5–C16) и разветвленных карбоновых кислот пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn, обеспечивающий образование γ-лактонов с хорошими выходами (41–90 %) и высокой γ-/δ-лактон селективностью (γ/δ от 7.4 до 21). Систематизированы основные закономерности влияния строения хиральных лигандов, растворителя и температуры реакции на выход и селективность каталитической γ-лактонизации. Показана возможность γ-лактонизации по первичным C–H группам ряда замещенных бутановых кислот, приводящая к γ-лактонам с выходами от умеренных до хороших (26–86 %). Исследована энантиоселективная γ-лактонизация некоторых арилзамещенных бутановых кислот в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn, продемонстрировано образование хиральных γ-лактонов с энантиоселективностью до 67 % *ЭИ*. На ряде примеров показана возможность масштабирования каталитического окисления с последующим хроматографическим выделением чистых γ-лактонов с синтетически приемлемыми выходами.

Установлено, что снижение температуры (с +10 °C до –40 °C) позволяет практически полностью «переключать» региоселективность окисления карбоновых кислоты с γ-лактонизации на (ω-1)-гидроксилирование. В случае капроновой кислоты добавка сильной бренстедовской кислоты способствует внутримолекулярной этерификации 5-гидроксигексановой кислоты с образованием δ-капролактона с высоким выходом (72 %) и высокой δ-/γ-лактон селективностью (δ/γ = 6.7). Для *н*-C7–C10 карбоновых кислот (ω-1)-гидроксилирование приводит к (ω-1)-гидроксикислотам с умеренными выходами (24–48 %).

На основании экспериментальных и квантово-химических расчетных данных впервые предложен механизм региоселективного C–H окисления карбоновых кислот пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II), объясняющий наблюдаемую региоселективность реакции. Полученные данные

свидетельствуют о реализации в условиях γ-лактонизации (+10 °C) внутримолекулярного отрыва атома H от γ-C–H положения координированной карбоновой кислоты, за которым следует связывание карбоксилатного фрагмента, что приводит к образованию γ-лактона. В условиях (ω-1)-гидроксилирования карбоновых кислот (–40 °C) реализуется ненаправленный (межмолекулярный) отрыв атома H по наиболее нуклеофильному и стерически доступному (ω-1)-положению, и последующее «повторное связывание» OH-группы с C-центрированным радикалом в клетке растворителя приводит к образованию (ω-1)-гидроксикислоты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы для получения лигандов, комплексов и субстратов применялись современные, адаптированные из литературы или впервые разработанные методы органического синтеза. Очистка и выделение соединений проводились с использованием экстракции, перекристаллизации и колоночной хроматографии. Анализ реакционных смесей осуществлялся методами ВЭЖХ, ГХ-МС, ^{1}H ЯМР спектроскопии. Молекулярное кристаллическое строение полученных комплексов марганца подтверждалось методом монокристальной рентгеновской дифрактометрии. Выделенные продукты были охарактеризованы с помощью ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Энантиомерные избытки хиральных соединений измеряли методом ВЭЖХ на хиральных стационарных фазах. Для изучения механизма реакции C–H окисления карбоновых кислот использовались химические (анализ хемо-, регио- и стереоселективности окисления различных модельных субстратов, систематизация влияния температуры, растворителя, строения катализатора и добавок), кинетические (метод меченых атомов (^{18}O)) и квантово-химические (расчеты методом теории функционала плотности (DFT)) методы и подходы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Каталитический метод энантиоселективного эпоксидирования *цис*- и *транс*-α,β-ненасыщенных амидов карбоновых кислот пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II);
2. Методы хемо-, регио- и стереоселективного C–H окисления карбоновых кислот пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II);
3. Закономерности, определяющие селективность окисления капроновой кислоты пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II);
4. Механизм C–H окисления карбоновых кислот пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II) на основе данных, полученных с

использование химических, кинетических и квантово-химических расчетных методов.

Степень достоверности полученных результатов обеспечена тщательностью проведения экспериментальной работы и применения современных физико-химических методов анализа. Строение всех впервые синтезированных соединений подтверждено методами ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Структура всех впервые синтезированных комплексов марганца подтверждена методом монокристальной рентгеновской дифрактометрии, полученные структурные данные загружены в Кембриджскую базу кристаллографических данных (CSD). Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях, а также согласованностью полученных результатов с данными других исследований в этой области.

Структура диссертации. Работа изложена на 160 страницах, содержит 61 схему, 12 рисунков и 21 таблицу. Текст работы включает список используемых сокращений, введение, литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов, выводы, список цитируемой литературы и приложение (стр. 160). Список литературы содержит 149 источников.

Апробация работы. Результаты диссертационного исследования представлены на следующих конференциях: IV Российский конгресс по катализу «Роскатализ» (Казань, 2021); XXII International Symposium on Homogeneous Catalysis (Лиссабон, 2022); X Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2023); International Symposium on Activation of Dioxygen and Homogeneous Oxidation Catalysis (Венеция, 2024).

Публикации. По материалам работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах и 4 сообщения в виде тезисов в сборниках докладов конференций.

Личный вклад соискателя. Автором осуществлен поиск и анализ литературных данных по теме диссертации. Автор синтезировал и охарактеризовал ряд хиральных лигандов, комплексов марганца и субстратов, планировал и проводил каталитические эксперименты, анализировал реакционные смеси методами ЯМР и ВЭЖХ, участвовал в постановке задач, обсуждении, интерпретации и обобщении результатов, представлении докладов по теме диссертации на научных конференциях. Обсуждение и подготовка полученных результатов к публикации проводились автором совместно с научным руководителем и соавторами опубликованных работ.

Благодарности

Автор выражает особую благодарность своему научному руководителю д.х.н., проф. РАН Брылякову Константину Петровичу за помощь в освоении навыков

исследовательской работы и интерпретации результатов, профессиональное руководство и вдохновляющую мотивацию, а также за возможность работать в комфортных условиях.

Автор благодарен всем сотрудникам НТК механизмов каталитических реакций Института катализа СО РАН за возможность осуществлять научную работу в теплой атмосфере, особенно д.х.н. Оттенбахеру Роману Викторовичу за наставничество, ценные обсуждения и помощь в экспериментальной работе, к.х.н. Сошникову Игорю Евгеньевичу за помощь в освоении метода ЯМР, а также к.х.н. Лубову Дмитрию Петровичу за интересные дискуссии и помощь в освоении методов органического синтеза.

Также автор благодарит к.х.н. Медведева Александра Геннадьевича за выполнение рентгеноструктурного анализа полученных комплексов, к.х.н. Шашкова Михаила Вадимовича за проведение анализов реакционных смесей методом ГХ-МС, к.х.н. Брылякову Анну Александровну за проведение квантово-химических расчетов.

Глава 1. Обзор литературы

Хиральные эпоксиды являются ценными промежуточными продуктами органического синтеза. С одной стороны, они являются достаточно стабильными и могут быть выделены в химически и энантиомерно чистой форме. С другой стороны, они легко вступают в стереоселективные реакции раскрытия эпоксидного кольца различными нуклеофилами, давая целевые продукты, содержащие два новых асимметрических центра. Эти возможности широко востребованы на практике, главным образом – в получении природных соединений и фармпрепаратов [1-5].

К настоящему времени известно множество синтетических подходов к получению хиральных эпоксидов из соответствующих олефинов; в качестве основных можно назвать стехиометрическое эпоксидирование с использованием хиральных окислителей (пероксисоединений, оксазиридинов, оксиранов), а также каталитические подходы, основанные на использовании хиральных органокатализаторов либо катализаторов на основе комплексов переходных металлов [1]. Основное преимущество каталитических методов – возможность получения множества хиральных молекул продукта на каждую молекулу хирального катализатора – вполне очевидно. Другое важное обстоятельство вытекает из основной сферы применения: в отношении фармсубстанций действуют жёсткие требования к химической чистоте, что также даёт преимущество современным катализаторам (которые обычно добавляются в реакцию в количестве долей мольного процента) перед стехиометрическими реагентами. Наконец, современные требования к химическим производствам диктуют необходимость повышения атомной эффективности технологических процессов и одновременно снижения создаваемой ими экологической нагрузки, в частности – снижения количества отходов и их опасности для окружающей среды. Наилучшим на сегодняшний день образом эти требования могут быть выполнены с помощью катализаторов на основе хиральных *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца, которые демонстрируют высокую производительность (до нескольких тысяч каталитических оборотов), хемо- и энантиоселективность эпоксидирования. Кроме того, в качестве окислителя они используют «зелёный» пероксид водорода, при этом единственным побочным продуктом является вода.

1.1 Каталитические системы асимметрического эпоксидирования олефинов на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов марганца

В 2003 году Стак (Stack) и сотрудники сообщили о каталитической системе комплекс марганца(II)/AcOOH, способной эффективно катализировать эпоксидирование различных алкенов за короткое время с высокими выходами (88-91 %) [6]. В качестве катализатора был использован комплекс **1** (Рисунок 1) с лигандом, получаемый конденсацией 2-пиридинкарбоксальдегида с хиральным *транс*-1,2-диаминоциклогексаном, с последующим восстановлением до амина и метилированием N–H группы. Данная каталитическая система осуществляла превращение алкенов в эпоксиды при низкой загрузке катализатора **1** (0.1 мол. %) и использовала 1.2 экв. AcOOH в качестве окислителя (Схема 1А). Подробное изучение энантиоселективности реакции в оригинальной работе не представлено, отмечен лишь 10 % *ЭИ* при эпоксидировании винилциклогексана системой **1**/AcOOH при комнатной температуре. Эта работа послужила отправной точкой для разработки *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II) для процессов энантиоселективного эпоксидирования алкенов.

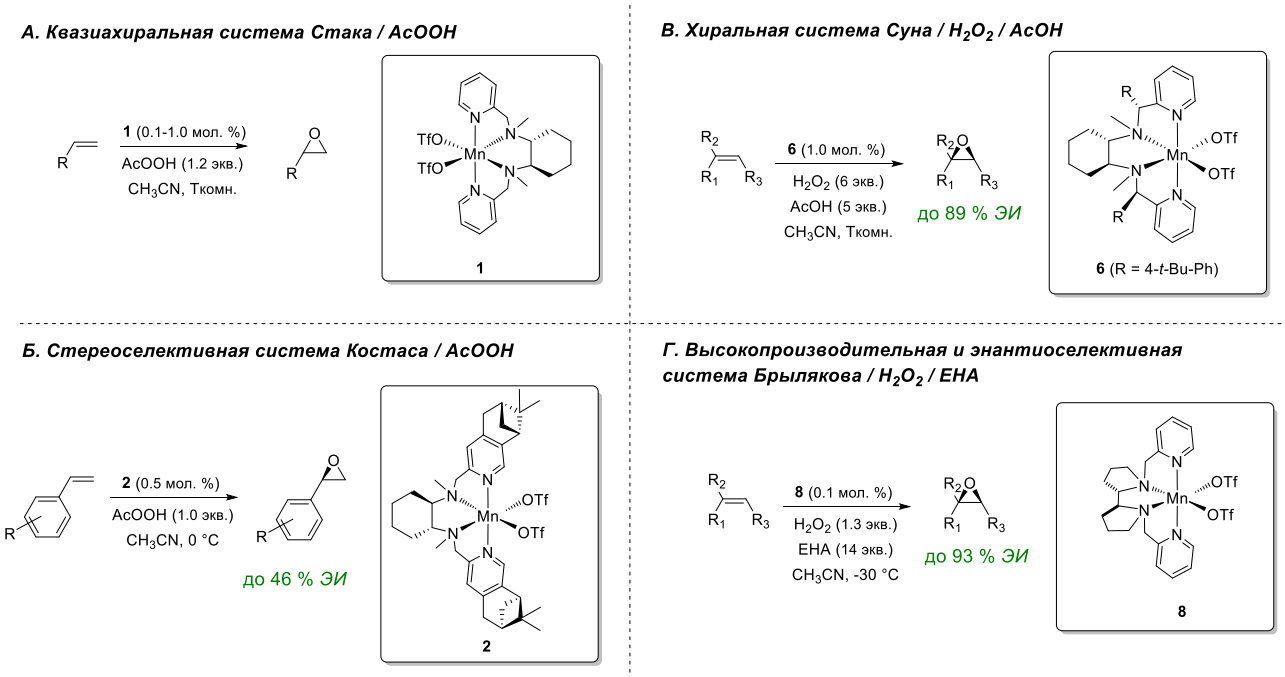


Схема 1 – Развитие Mn-каталитических систем для асимметрического эпоксидирования олефинов

В 2007 году группой Костаса (Costas) было показано, что введение объемного заместителя в пиридиновое кольцо способствует улучшению энантиоселективности катализаторов рассматриваемого типа [7]. Так, комплекс **2** (Рисунок 1), содержащий

пиненовый фрагмент, при загрузке 0.5 мол. % с использованием 1.0 экв. AcOOH катализировал эпоксидирование ряда алкенов с хорошими выходами (до 93 %) и умеренной энантиоселективностью (*ЭИ* до 46 %, Схема 1Б). Позднее, эта же группа показала, что комплексы марганца **1** и **3** (Рисунок 1) способны катализировать эпоксидирование широкого круга олефинов пероксидом водорода, демонстрируя высокие выходы эпоксидов (до 97 %) [8]. Данная каталитическая система обеспечивала эффективное эпоксидирование при загрузке катализатора 0.1 мол. %, используя небольшой избыток пероксида водорода (1.1-1.4 экв.), однако требовала значительного количества AcOH (14 экв.) в качестве сокаталитической добавки. В работе [8] авторы указывают на, предположительно, различную природу активных частиц, ответственных за эпоксидирование, в случае систем **3**/AcOOH и **3**/H_2O_2/AcOH.

Сун (Sun) с соавторами разработали новые комплексы Mn **4**-**6** (Рисунок 1), содержащие объемные заместители у C7 и C7′ углеродов [9]. Комплексы **4**-**6** при загрузке 1 мол. % катализировали эпоксидирование нефункционализированных алкенов с хорошими выходами и умеренной энантиоселективностью (*ЭИ* до 46 %), эпоксидирование электрононедостаточных субстратов – *α,β*-ненасыщенных кетонов - также с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* до 89 %, Таблица 1, № 1-3, 17). Важнейшим достижением стало использование пероксида водорода (6 экв.) в качестве окислителя в высокоэнантиоселективном и высокопроизводительном (до 100 каталитических оборотов) процессе эпоксидирования (Схема 1В). В качестве добавки была взята уксусная кислота (5 экв.).

Абди (Abdi) с сотр. сообщили о структурно похожем Mn-комплексе **7** (Рисунок 1), который был исследован в реакциях эпоксидирования различных олефинов пероксидом водорода, показав высокую производительность (800-1000 каталитических оборотов) и энантиоселективность в диапазоне от умеренной до высокой (*ЭИ* 43-88 %) [10]. Халкон давал соответствующий эпоксид с выходом 95 % и *ЭИ* 86 % (Таблица 1, № 4).

В 2011 году Брыляковым с соавторами был разработан новый комплекс марганца(II) **8** на основе другого, структурно более жёсткого хирального диамина - 2,2′-бипирролидина (Рисунок 1) [11]. Комплекс **8** при загрузке 0.1 мол. % успешно катализировал энантиоселективное эпоксидирование олефинов надуксусной кислотой или пероксидом водорода с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* до 89 % и 84 %, соответственно), выполняя до 1000 каталитических оборотов. В реакциях с H_2O_2 достаточно было лишь небольшого избытка окислителя (1.3 эквивалента относительно субстрата).

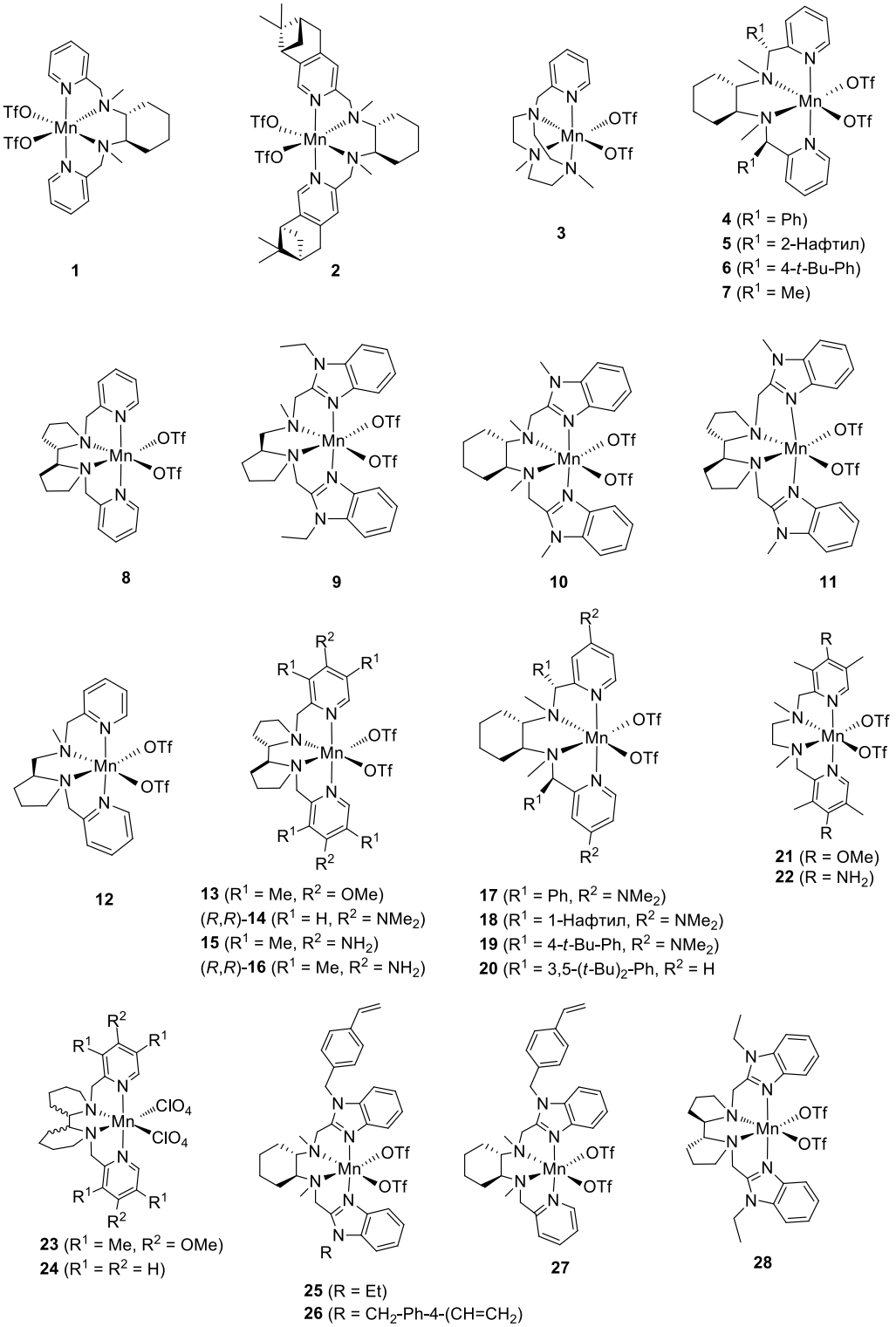


Рисунок 1 – Катализаторы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn

В рассмотренных выше работах при эпоксидировании алкенов с помощью *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов в качестве сокаталитической добавки использовалась уксусная кислота. Брыляков с соавторами обнаружили, что использование более стерически нагруженных карбоновых кислот приводит к увеличению энантиоселективности при эпоксидировании в присутствии комплекса **8** (Таблица 1, № 5,

Схема 1Г) [12]. Было замечено, что энантиоселективность возрастает с увеличением стерической затрудненности у *α*-углерода карбоновой кислоты. Так, эпоксидирование халкона с добавкой уксусной кислоты происходит с *ЭИ* 78 % в то время, как эпоксидирование с 2-этилгексановой кислотой дает эпоксид с более высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 93 %). Данные, полученные из этих экспериментов, указывают на то, что остаток карбоновой кислоты входит в состав активных центров, ответственных за энантиоселективный перенос кислорода на олефиновую связь, тем самым давая эффективную возможность управления энантиоселективностью реакции.

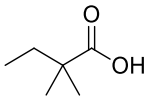
Сун (Sun) с соавторами синтезировали ряд комплексов Mn(II) **9**-**12** (Рисунок 1), содержащих тетрадентатные *N*-донорные лиганды с бензимидазольными фрагментами (вместо пиколиновых) и различные хиральные диамины [13-15]. Авторы показали, что комплекс **10** катализирует эпоксидирование замещенных халконов с высокой энантиоселективностью (*ЭИ* до 95 %, Таблица 1, № 6), выполняя 300–500 каталитических оборотов. Комплекс **12**, являющийся пиколиновым производным (*L*)-пролина, демонстрировал более скромные результаты при эпоксидировании халкона (*ЭИ* 68 %, Таблица 1, № 7) [13]. По сравнению с предыдущими структурно подобными комплексами марганца с различными диаминовыми остовами **9**-**10**, комплекс **11** на основе 2,2′-бипирролидина демонстрировал улучшенную асимметрическую индукцию (Таблица 1, № 8-9, 14, 18), особенно для простых олефинов, таких как замещенный хромен и производные стирола [15].

Костас (Costas) с коллегами показали, что электронные свойства марганцевых катализаторов оказывают существенное влияние на энантиоселективность эпоксидирования [16]. Авторы получили ряд комплексов марганца (включая **13** и **14**, Рисунок 1) с электронодонорными заместителями в пиридиновых фрагментах лиганда. Катализатор **14**, содержащий группу -$N(CH_3)_2$ (при загрузке 0.5 мол. %), демонстрировал превосходную энантиоселективность (*ЭИ* до 98 %) в реакции эпоксидирования алкенов пероксидом водорода (2 эквивалента) в присутствии 2-этилгексановой кислоты (Таблица 1, № 10).

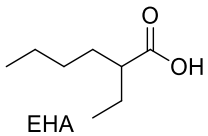
Таблица 1 – Энантиоселективное эпоксидирование олефинов в присутствии комплексов Mn **4**-**17**

карбоновая кислота:

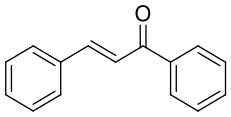
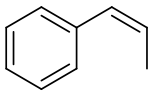
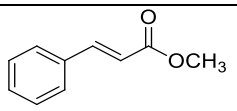
AcOH



DMBA



EHA

№	Субстрат	Т, °С	Экв. H_2O_2	Кислота (экв.)	Кат. (мол. %)	Конверсия / выход эпоксида, %	*ЭИ*, %	Ссылка
1		$T_{комн.}$	6	AcOH (5)	**4** (1.0)	н. д. / 90	77	[9]
2		$T_{комн.}$	6	AcOH (5)	**5** (1.0)	н. д. / 87	71	[9]
3		$T_{комн.}$	6	AcOH (5)	**6** (1.0)	н. д. / 91	78	[9]
4		0	1.2	AcOH (3)	**7** (0.1)	95 / 95	86	[10]
5		-30	1.3	EHA (14)	**8** (0.1)	99 / 97	93	[12]
6		-20	2	AcOH (5)	**10** (0.5)	н. д. / 93	91	[14]
7		$T_{комн.}$	6	AcOH (5)	**12** (1.0)	н. д. / 73	68	[13]
8		-20	2	AcOH (5)	**9** (0.2)	н. д. / 78	92	[13]
9		-30	1.6	EHA (3)	**11** (0.6)	н. д. / 72	96	[15]
10		-30	2	EHA (1)	**14** (0.5)	н. д. / 95	96	[16]
11		-30	1.3	EHA (1)	**15** (0.2)	100 / >99	98	[17]
12		-30	1.2	AcOH (0.35)	**14** (0.1)	100 / 86	92	[16]
13		-30	1.2	AcOH (14)	**13** (0.1)	100 / 86	76	[16]
14		-30	1.2	EHA (2)	**11** (0.3)	99 / 93	81	[15]
15		-35	1.3	EHA (1)	**16** (0.1)	100 / 98	91	[18]
16		-30	1.3	DMBA (0.25)	**17** (0.1)	99 / 75	93	[19]
17		$T_{комн.}$	6	AcOH (5)	**6** (1.0)	н. д. / 75	34	[9]
18		-30	2	AcOH (5)	**11** (0.3)	н. д. / 94	45	[15]
19		-35	1.3	EHA (1)	**16** (0.2)	91 / 91	89	[18]

н. д. – нет данных

Роль добавок карбоновых кислот в рассматриваемых каталитических системах является двоякой. Во-первых, карбоновая кислота путем координации к Mn-центру

способствует образованию активной окисляющей частицы (предположительно, оксо-комплекса Mn^{V}=O) [17]. Во-вторых, определяемое по косвенным данным наличие карбоксилат-аниона в координационной сфере металла оказывает существенное влияние на энантиоселективность процесса эпоксидирования. В этой связи интересно отметить ряд экспериментов Костаса с соавторами, в которых катализатор **14**, содержащий сильные электронодонорные (NMe_2) заместители, сохранил свою эпоксидирующую способность при использовании всего 0.35 экв. уксусной кислоты по отношению к субстрату (Таблица 1, № 12). Катализатор **13**, напротив, демонстрировал сильное снижение выходов эпоксида при снижении количества уксусной кислоты. Так, при использовании 0.35 экв. AcOH эпоксид образовывался с выходом 2 %, а увеличение количества AcOH до 14 экв. приводило к образованию эпоксида с 86 % выходом (Таблица 1, № 13). Представляется естественным приписать такие различия каталитической активности различиям в электронных свойствах рассматриваемых катализаторов.

В своих работах Костас (Costas) с соавторами продемонстрировали практический потенциал каталитических систем на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn для эпоксидирования сложных субстратов на примере окисления Δ^5-ненасыщенных стероидов (Схема 2) [16]. Комплекс **13** эпоксидировал субстраты с хорошими выходами и отличной *β*-диастереоселективностью.

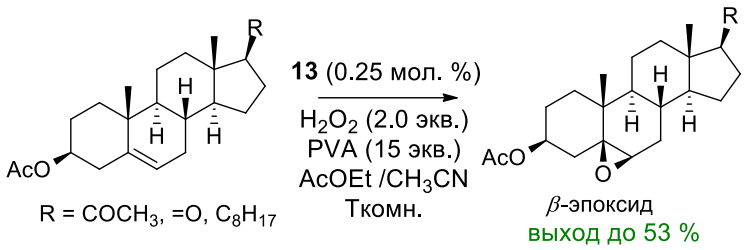


Схема 2 – Эпоксидирование ненасыщенных стероидов, катализируемое комплексом **13**

Брыляков с коллегами синтезировали новый комплекс **15** и его энантиомер **16** (Рисунок 1), содержащие электронодонорный NH_2-заместитель в *пара*-положении и CH_3-группы в *мета*-положениях в пиридиновых кольцах [17-18]. Комплекс **15** успешно катализировал эпоксидирование различных электронодефицитных субстратов. При загрузке катализатора 0.1-0.5 мол. % он демонстрировал отличную энантиоселективность (*ЭИ* до 99 %), причём выходы эпоксидов были в диапазоне 80-100 % (Таблица 1, № 11). Ряд сопряжённых *цис*-олефинов был успешно окислен с количественными выходами и высокими значениями *ЭИ* (74-97 %, Таблица 1, № 15) Кроме того, *цис*- и *транс*-*α,β*-ненасыщенные сложные эфиры коричной кислоты эпоксидировались в

присутствии комплексов **15-16** с количественными выходами и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 89-97 %, Таблица 1, № 19).

Продолжая изучение влияния электронных и стерических свойств комплексов марганца на энантиоселективность, Сун (Sun) с сотр. предложили ряд новых комплексов **17-19** (Рисунок 1) на основе *транс*-1,2-циклогександиамина [19]. Комплексы **17-19** содержали объемные ароматические заместители в 2-пиридилметильных положениях и сильную электронодорную -$N(CH_3)_2$ группу в *пара*-положении пиридиновых фрагментов. Это позволило проводить асимметрическое эпоксидирование в присутствии добавки 2,2-диметилбутановой кислоты (0.25 экв.) алифатических и тризамещенных алкенов с умеренной энантиоселективностью (*ЭИ* 31-64 %) и высокими выходами, а эпоксидирование замещенных стиролов – с высокими значениями *ЭИ* (67-93 %, Таблица 1, № 16).

Тот же коллектив исследовал влияние минеральных кислот в качестве добавок в реакциях асимметрического эпоксидирования олефинов [20]. Так, комплекс марганца **20** (Рисунок 1) при загрузке 0.2 мольн. % катализировал эпоксидирование алкенов с высокими выходами (45-91 %) в присутствии H_2SO_4 (1.0 мольн. %) в качестве добавки. Замещенные стиролы, халконы и *α,β*-ненасыщенные эфиры превращались в соответствующие эпоксиды также с высокими выходами и отличной энантиоселективностью (*ЭИ* 60-98 %, Схема 3). Авторы подчеркивают ключевую роль серной кислоты и указывают на необходимость как ионов H^+, так и SO_4^{2-} для эффективного эпоксидирования. Было выдвинуто предположение, что H_2SO_4 способствует образованию высоковалентных Mn-оксо частиц, промотируя гетеролитический разрыв связи O–O предполагаемого предшественника активной частицы Mn(III)–OOH, а также увеличивает реакционную способность и энантиоселективность эпоксидирования олефинов Mn-оксо частицами.

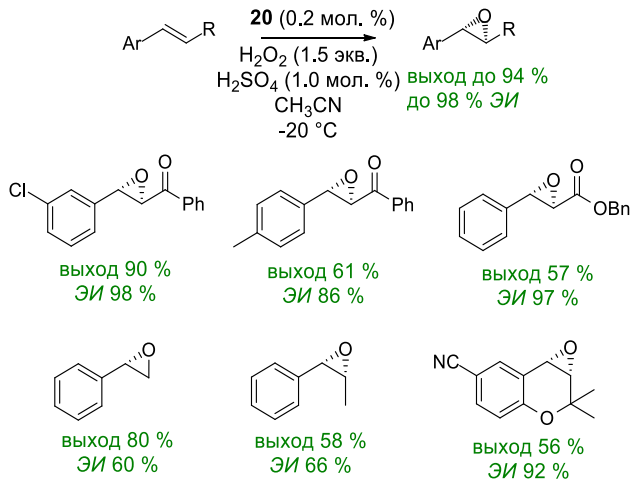


Схема 3 – Энантиоселективное эпоксидирование алкенов, катализируемое комплексом **20**

Позднее Сун (Sun) с соавторами представили каталитическую систему **20**/H_2O_2/GO (оксид графена) для асимметрического эпоксидирования алкенов [21]. Комплекс **20** (при загрузке 0.5 мол. %) успешно эпоксидировал замещенные халконы, циннаматы, стиролы и хромены, выполняя до 185 каталитических оборотов, с энантиоселективностью от умеренной до высокой (*ЭИ* 41-99 %). Оксид графена, предположительно, выполнял функцию «классической» сокаталититеской добавки – карбоновой кислоты – благодаря наличию карбоксильных групп в структуре GO. Авторы указывают на преимущества использования оксида графена в сравнении с карбоновыми кислотами: низкая загрузка GO (3.5 мг на 0.25 ммоль субстрата), отсутствие необходимости в добавлении карбоновой кислоты, более простое выделение продукта из реакционной смеси, а в некоторых случаях – более высокая энантиоселективность реакции в сравнении с использованием стехиометрических количеств карбоновой кислоты. К минусам стоит отнести большой перерасход (8 экв.) пероксида водорода, связанный с окислением оксида графена и диспропорционированием H_2O_2.

Продолжая изучение механизма реакции и роли карбоновой кислоты, Брыляков с соавторами установили, что конформационно нежёсткие ахиральные катализаторы **21** и **22** (Рисунок 1) способны катализировать энантиоселективное эпоксидирование олефинов в присутствии энантиомерно чистого *N*-Boc-(*L*)-пролина (Схема 4) [22]. Эпоксидирование халкона, катализируемое ахиральным комплексом **22** (100 TON) с добавкой *N*-Boc-(*L*)-пролина, приводит к образованию эпоксида с количественным выходом и 50 % *ЭИ*. Данное явление *динамического контроля хиральности* каталитически активных центров посредством хиральной добавки является достаточно редким в асимметрическом катализе [23-24]. Помимо прочего, достигнутая асимметрическая индукция дополнительно подтверждает вхождение сокаталитической (в данном случае – хиральной) добавки в структуру каталитически активных центров на стереоопределяющей стадии.

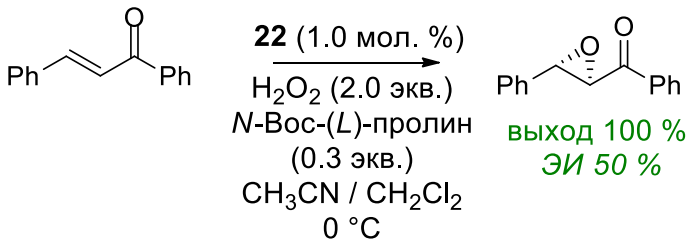


Схема 4 – Энантиоселективное эпоксидирование халкона H_2O_2, катализируемое ахиральным комплексом **22**

Геббинк (Gebbink) с соавторами разработали методику эпоксидирования ненасыщенных жирных кислот и растительных масел в присутствии рацемического

комплекса **8** (0.03 мол. %)/AcOH/H_2O_2 [25]. Ненасыщенные жирные кислоты и их метиловые эфиры эпоксидировались в мягких условиях с полной конверсией и высоким выходом эпоксидов (90-99 %). Различные ненасыщенные растительные масла также были успешно превращены в эпоксидированные растительные масла с отличной селективностью по эпоксиду (до 99 %) и высокими значениями TON (до 3300).

Чжу (Zhu) и сотр. представили новый комплекс Mn *мезо*-**23** (Рисунок 1) на основе 2,2′-бипиперидина, который в отличие от его предшественника *мезо*-**24** (Рисунок 1), оказался активным в эпоксидировании циклооктена пероксидом водорода [26]. Комплекс *мезо*-**23** выполнял до 152 каталитических оборотов и способствовал образованию эпоксида циклооктена с выходом 76 % (Схема 5). Авторы высказывают предположение о повышении стабильности высоковалентных промежуточных частиц, ответственных за эпоксидирование, благодаря наличию электронодонорных заместителей в комплексе *мезо*-**23**, что приводит к эффективному катализу в противоположность неактивному комплексу *мезо*-**24**.

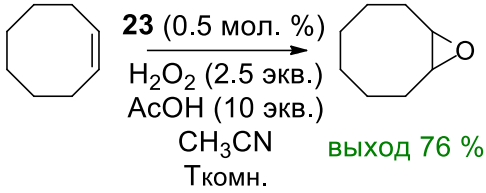


Схема 5 – Эпоксидирование циклооктена пероксидом водорода

Сун (Sun) с соавторами разработали семейство пористых полимерных катализаторов путём сополимеризации винил-функционализированных комплексов Mn **25**-**27** (Рисунок 1) и дивинилбензола, в которых комплекс марганца ковалентно связан с пористым полимерным носителем [27]. Эти пористые катализаторы показали высокую активность и селективность как в реакциях C–H окисления, так и в реакциях энантиоселективного эпоксидирования стирола и α,β-енонов (Схема 6). Данная система представляет интерес благодаря изолированности комплекса марганца в отношении бимолекулярных столкновений, что в свою очередь препятствует окислительной деградации катализатора и позволяет повторно использовать катализатор без потери каталитических свойств.

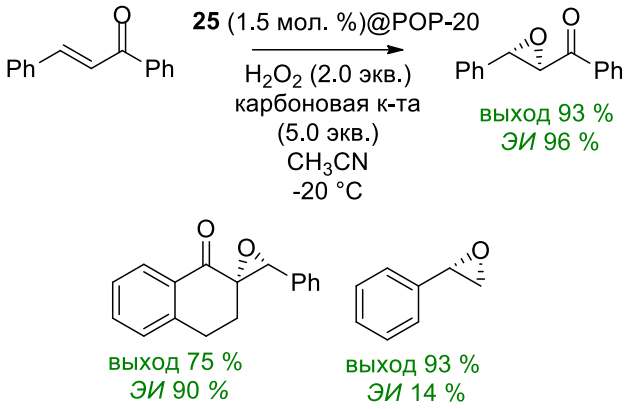


Схема 6 – Энантиоселективное эпоксидирование H_2O_2 в присутствии полимерных катализаторов **25-27**

За последние годы был достигнут значительный прогресс в установлении механизма процессов энантиоселективного эпоксидирования, катализируемых *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами марганца. В отличие от структурно родственных комплексов железа, для которых активные частицы – оксокомплексы железа(V) – были зафиксированы методами ЭПР-спектроскопии [28-29] и масс-спектрометрии с криораспылением [30-31], марганцевые частицы, ответственные за перенос атома кислорода, до сих пор остаются неуловимыми для спектроскопических методов. Исходя из анализа многочисленных косвенных экспериментальных данных и квантово-химических расчетов в литературе был предложен механизм асимметрического эпоксидирования C=C группы пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов Mn(II) (Схема 7) [12, 17, 32-33].

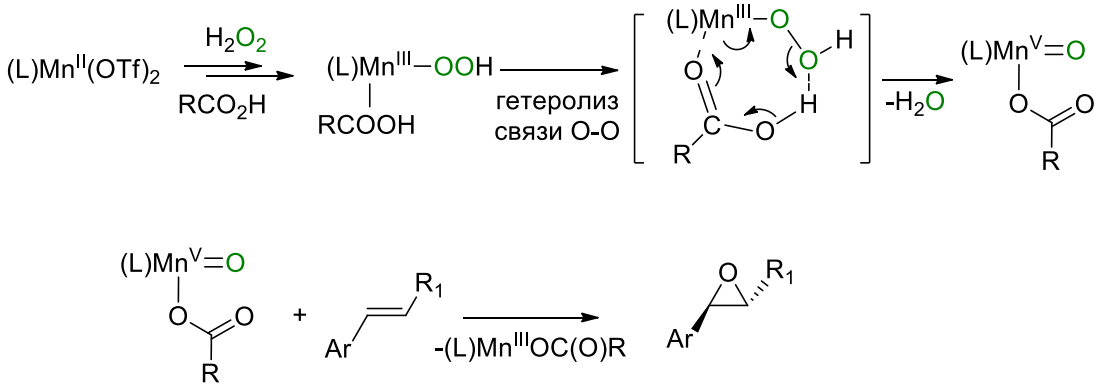


Схема 7 – Предложенный механизм асимметрического эпоксидирования в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов Mn(II) [12, 17]

Согласно предложенному механизму, исходный комплекс Mn(II), имеющий два *цис*-лабильных участка, путём последовательных стадий при участии пероксида водорода и карбоновой кислоты превращается в гидропероксокомплекс Mn(III) [34]. Такие частицы

были зафиксированы в схожих марганцевых системах методами ЭПР, УФ-ВИД-спектроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния [35-37]. Кроме того, показано, что для родственных комплексов железа аналогичные гидропероксо-частицы неспособны напрямую эпоксидировать двойную C=C связь в субстрате [38-39]. Вместе с тем, эксперименты по эпоксидированию стиролов в присутствии избытка изотопно-меченой воды $H_2{}^{18}O$ в присутствии комплекса **13** приводят к образованию эпоксидов со значительной степенью включения ^{18}O-атомов (35 и 44 %) [17]. В отсутствие добавки карбоновой кислоты реализуется механизм эпоксидирования «при содействии воды» (Схема 8). В этом случае образованию высокореакционноспособной Mn частицы способствует координированная к марганцевому центру молекула воды. В результате образуется оксогидроксомарганцевая(V) частица, в которой один атом кислорода происходит из пероксида водорода, а другой – из меченой $H_2{}^{18}O$. Данная частица способна обмениваться протоном между двумя атомами кислородами благодаря существованию оксо-гидроксо таутомерии [40], что объясняет образование ^{18}O-меченого эпоксида.

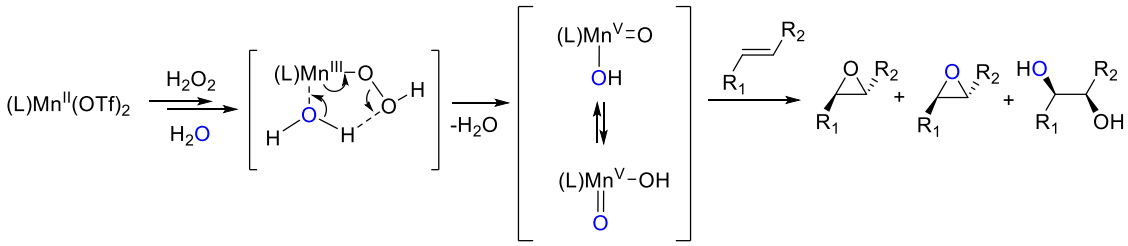


Схема 8 – Предполагаемый механизм асимметрического эпоксидирования при содействии воды в присутствии Mn-комплексов; ^{18}O-меченый кислород показан синим цветом [17]

Учитывая, что гидропероксокомплексы переходных металлов не способны обмениваться атомами кислорода с водой [41], можно исключить гидропероксокомплексы марганца из числа вероятных активных частиц эпоксидирования олефинов. Карбоновая кислота, координированная к Mn центру, способствует гетеролизу связи O–O, что приводит к образованию высокореакционноспособных Mn(V)-оксо частиц. Механизм разрыва O–O связи был детально изучен на примере реакции эпоксидирования халкона с использованием кумилгидропероксида в качестве окислителя и добавки карбоновой кислоты [42]. Так, в случае гомолитического разрыва O–O связи в реакционной смеси должно наблюдаться образование ацетофенона, а для гетеролитического разрыва O–O связи – кумилового спирта. В работе [42] было зафиксировано количественное образование кумилового спирта, что позволило сделать вывод о гетеролитическом разрыве O–O связи. Высокая реакционная способность Mn(V)=O частиц и, как следствие, низкая стационарная концентрация является основными причинами, препятствующими прямому

спектроскопическому обнаружению данных частиц. Тем не менее, квантово-химические расчеты, представленные в работах [20, 33, 43] свидетельствуют в пользу Mn(V)-оксо частиц, ответственных за каталитическое эпоксидирование олефинов.

Представленный в работе [17] анализ корреляционной зависимости Гаммета для конкурентного эпоксидирования *пара*-замещенных халконов в присутствии комплекса **8** выявил линейную корреляцию с параметром σ^{+}_{p} и отрицательным наклоном $\rho^{+} = -1.51$. Такое значение ρ^{+} является типичным для эпоксидирования олефинов оксометаллическими частицами, происходящего через перенос электрона с образованием электронодефицитного переходного состояния (Схема 9) [44-49]. В пользу образования ациклического интермедиата карбокатионной природы свидетельствует преимущественное сохранение стереоконфигурации при эпоксидировании склонного к эпимеризации *цис*-стильбена (соотношение эпоксидов *цис*/*транс* = 12.7). Действительно, ациклический катионный интермедиат может либо давать продукт замыкания цикла с образованием эпоксида, либо претерпевать вращение вокруг одинарной связи C_{α}-C_{β} с последующим замыканием в эпоксид, что должно приводить к двум стереоизомерным эпоксидным продуктам каталитической реакции (Схема 9). Однако низкая стабильность карбокатионного интермедиата приводит к доминированию в продуктах реакции эпоксида *цис*-стильбена.

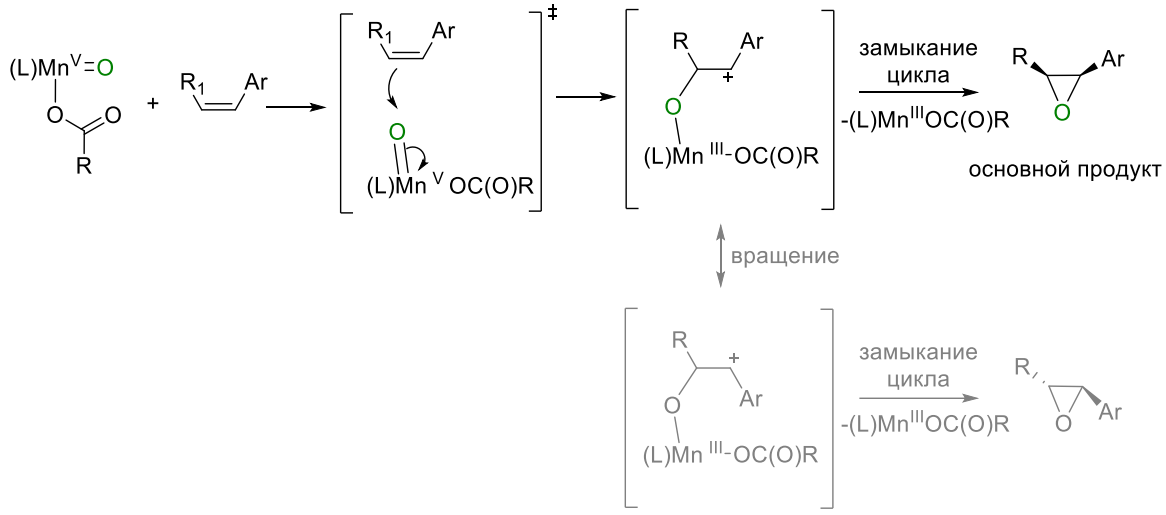


Схема 9 – Предполагаемый механизм перенос электрона при эпоксидировании алкенов в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II) [17]

Для ациклического радикального интермедиата, являющегося менее электронодефицитным, и, следовательно, сравнительно более долгоживущим, следовало бы ожидать значительной эпимеризации, с образованием сопоставимых количеств эпоксидов *транс*-стильбена и *цис*-стильбена (как это имеет место при эпоксидировании

цис-стильбена алкилгидропероксидами без добавок карбоновых кислот [22]), а также образование побочного продукта – бензальдегида. На практике же этого не наблюдается. Для сравнения, концертное образование эпоксида по реакции Прилежаева происходит со значительно более высоким уровнем стереоконтроля (при некаталитическом эпоксидировании *цис*-стильбена *м*-хлоропероксибензойной кислотой соотношение эпоксидов *цис*-/*транс*-стильбена = 30 [22]).

К настоящему времени каталитические системы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца приближаются к стадии развития, достаточной для практических применений. Так, в работе Бивер (Beaver) с сотрудниками сообщается о разработке улучшенного способа получения эпоксикетонового фрагмента противоопухолевого препарата карфилзомиба [50]. Одним из ключевых этапов синтеза целевого продукта являлся процесс асимметрического эпоксидирования енона, продемонстрированный ранее группой Суна [13]. Комплекс **28** при загрузке 0.04 мол. % эффективно катализировал эпоксидирование в килограммовом масштабе без потери диастереоселективности (d. r. = 91:9). Последующая обработка реакционной смеси приводит к 77 % выходу целевого диастереомера эпоксикетона (Схема 10).

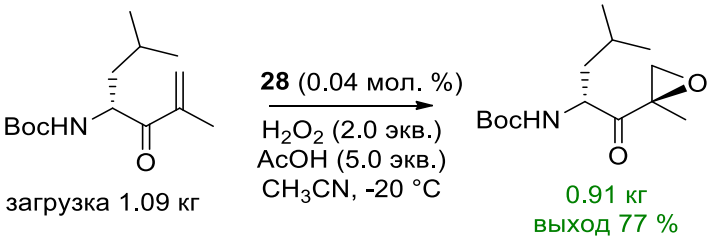


Схема 10 – Препаративное эпоксидирование в килограммовом масштабе, катализируемое комплексом **28**

1.2 Каталитические системы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов марганца для асимметрического эпоксидирования енамидов

Эпоксиды *α,β*-ненасыщенных амидов представлены в качестве промежуточных соединений в синтетических схемах получения различных биологически активных соединений [51-56]. Однако до недавнего времени эффективные методы асимметрического эпоксидирования ненасыщенных соединений, содержащих сильную электроноакцепторную амидную группу при двойной связи, были развиты сравнительно слабо по причине низкой нуклеофильности подобных субстратов.

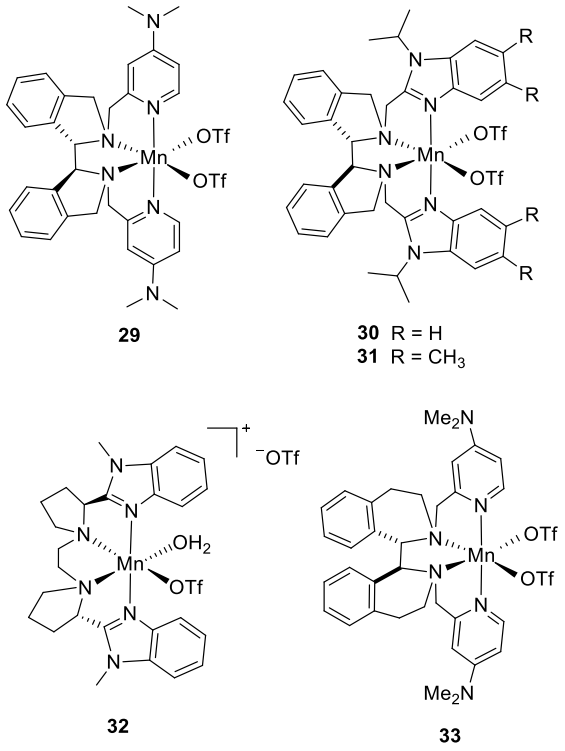
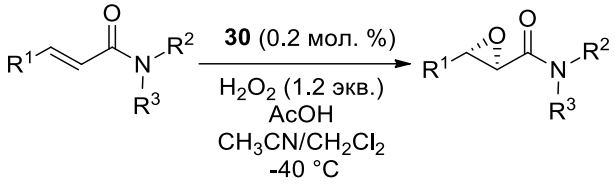


Рисунок 2 – Комплексы марганца – катализаторы асимметрического эпоксидирования *транс-α,β*-ненасыщенных амидов

В 2017 году Хуан (Huang) с соавторами предположили, что ослабление донорной способности sp^3-гибридного атома азота в тетрадентатных N_4 лигандах может усилить взаимодействие sp^2-гибридного атома *N* лиганда с центральным атомом, повысив тем самым электрофильность каталитически активных центров. Кроме того, наличие конденсированных ароматических фрагментов в лиганде делает его конформационно более жестким. Исходя из этого, авторы разработали комплексы марганца(II) **29-31** на основе тетрадентатных sp^2 N/sp^3 N – гибридных N_4-донорных лигандов (Рисунок 2) [57]. Комплекс **30** при загрузке 0.2 мол.% эффективно катализировал эпоксидирование енамидов с высокими выходами (79-87 %) и отличной энантиоселективностью (*ЭИ* 95-99.6 %, Таблица 2), выполняя до 435 TON.

Асимметрическое эпоксидирование *N,N*–дибензилциннамамида успешно происходило за 35 минут при –25 °С при загрузке 0.05 мол. % катализатора **31** (Таблица 2, № 20). В работе были приведены примеры успешного эпоксидирования *α,β*-ненасыщенных кетоамидов с хорошими выходами (46-53 %) и отличной энантиоселективностью (*ЭИ* 98-99.9 %) в присутствии комплекса **29**.

Таблица 2 – Энантиоселективное эпоксидирование различных *α,β*-ненасыщенных амидов с использованием Mn-катализатора **30**[a]



№	R^1	R^2	R^3	Выход эпоксида, %	*ЭИ*, %
1[a]	C_6H_5	Bn	Bn	81	99.6
2	C_6H_5	*t*-Bu	H	85	98
3	C_6H_5	Cy	H	83	95
4[a]	C_6H_5	Bn	H	86	97
5[b]	C_6H_5	CH_3	H	82	97
6[b]	C_6H_5	H	H	80	98
7[a]	C_6H_5	C_6H_5	CH_3	81	97
8	C_6H_5	*i*-Pr	*i*-Pr	86	99.1
9	C_6H_5	$–(CH_2)_4–$		83	96
10[a]	C_6H_5	$–(CH_2)_5–$		81	97
11	4-$CH_3C_6H_4$	Bn	Bn	85	98
12	4-BrC_6H_4	Bn	Bn	79	99.4
13	4-ClC_6H_4	Bn	Bn	83	99.4
14	3-$CH_3C_6H_4$	Bn	Bn	84	99.0
15	2-$CH_3C_6H_4$	Bn	Bn	80	98
16[c]	3-ClC_6H_4	Bn	Bn	83	99
17[c]	2-ClC_6H_4	Bn	Bn	82	96
18	3,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Bn	Bn	83	98
19	3,4-$(Cl)_2C_6H_3$	Bn	Bn	87	95
20[d]	C_6H_5	Bn	Bn	81	99.5

[a] Использовали катализатор **31**, [b] при -30 °С, [c] **30** (0.3 мол. %), [d] **31** (0.05 мол. %), -25 °С.

В качестве субстратов в реакциях эпоксидирования были испытаны различные *α,β*-ненасыщенные кетоны (халкон и его аналоги). Эти субстраты давали соответствующие эпоксиды с высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 82–99 %). При этом требуемое количество окислителя лишь незначительно превышало стехиометрическое (1.2 экв. H_2O_2).

В рассмотренных ранее работах присутствие добавки карбоновой кислоты является ключевым условием для достижения высоких каталитической активности и энантиоселективности при эпоксидировании пероксидом водорода и органическими пероксидами. Сун (Sun) с сотр. представили новый комплекс Mn **32** (Рисунок 2), способный катализировать превращение различных замещенных халконов в эпоксиды с хорошими выходами 46-90 % и высокими значениями *ЭИ* 84-97 % [58]. Существенно, что комплекс **32** (при загрузке 0.5 мол. %) не требовал добавки карбоновой кислоты и работал с *трет*-бутилгидропероксидом (1.5 экв., TBHP) в качестве окислителя, выполняя до 180 каталитических оборотов.

Алифатические алкены, стирол и *цис-β*-метилстирол также эпоксидировались в присутствии **32** с хорошими выходами (82-90 %), но с более скромной энантиоселективностью (*ЭИ* 25-43 %). При эпоксидировании амидов коричной кислоты каталитическая система **32**/TBHP приводила к образованию эпоксидов с высокими выходами (42-90 %, Схема 11) и отличной энантиоселективностью (*ЭИ* 87-99 %, Схема 11).

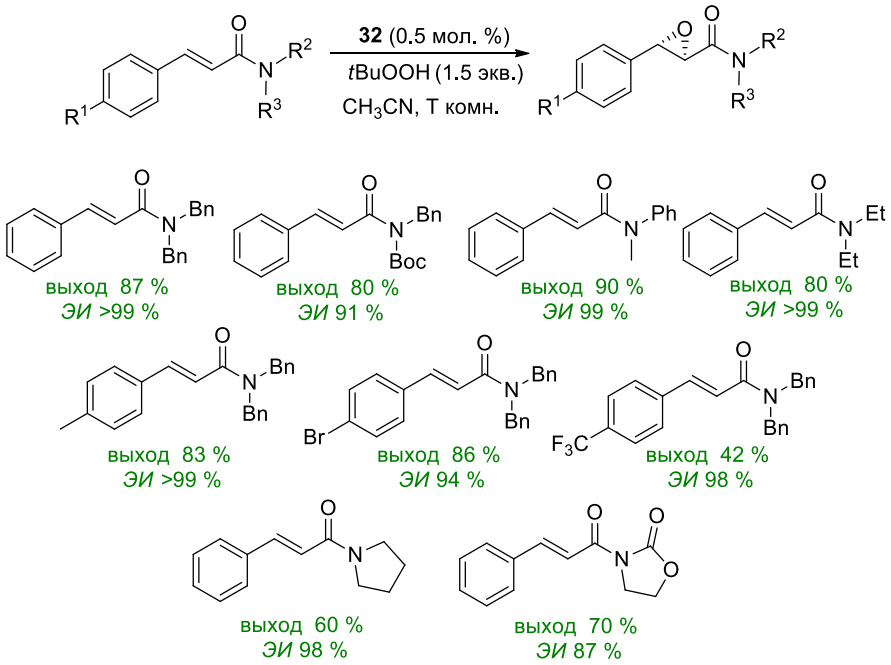
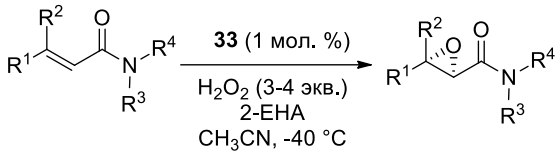


Схема 11 – Энантиоселективное эпоксидирование *α,β*-ненасыщенных амидов с использованием комплекса **32** в качестве катализатора

Костас (Costas) с соавторами синтезировали комплекс Mn(II) **33** (Рисунок 2), содержащий конденсированные бензольные кольца в алифатическом остове амина и сильную электронодонорную -$N(CH_3)_2$ группу в пиридиновых фрагментах и исследовали его каталитические свойства в асимметрическом эпоксидировании *β,β*-дизамещенных енамидов H_2O_2 [59]. Комплекс **33** (при загрузке 1 мол. %) выполнял до 95 каталитических оборотов, давая эпоксиды с высокими выходами (57-90 %) и энантиоселективностью (*ЭИ* 84-99 %) для большого числа субстратов (Таблица 3).

Таблица 3 – Энантиоселективное эпоксидирование различных *β,β*-дизамещенных енамидов с использованием комплекса **33** в качестве катализатора[a]



№	R^1	R^2	R^3	R^4	Выход эпоксида, %	*ЭИ*, %
1[b,c]	C_6H_5	CH_3	CH_3	CH_3	80	94
2[b]	C_6H_5	CH_3	Et	Et	87	96
3[b]	C_6H_5	CH_3	*i*-Pr	*i*-Pr	87	97
4[b]	C_6H_5	CH_3	Bn	Bn	90	99
5	C_6H_5	CH_3	Ph	Cy	90	84
6	C_6H_5	CH_3	*i*-Pr	H	87	89
7[c]	C_6H_5	CH_3	Bn	H	87	92
8[c]	C_6H_5	CH_3	C_6H_5	H	57	90
9[c]	C_6H_5	Et	Bn	Bn	83	99
10	2-$CH_3C_6H_4$	CH_3	Bn	Bn	3	-
11	3-$CH_3C_6H_4$	CH_3	Bn	Bn	76	98
12[c]	4-$CH_3C_6H_4$	CH_3	Bn	Bn	95	99
13[c]	4-ClC_6H_4	CH_3	Bn	Bn	90	99
14[c]	4-$CF_3C_6H_4$	CH_3	Bn	Bn	65	97

[a] **33** : субстрат: ЕНА : H_2O_2 = 0.44 : 44 : 44 : 132 мкмоль при -40 °C, [b] 5 экв. ЕНА (220 мкмоль), [c] 4 экв. H_2O_2 (176 мкмоль).

(*E*)-*N,N*-диметил-3-фенилбут-2-енамид давал соответствующий эпоксид с выходом 80 % и *ЭИ* 94 % (Таблица 3, № 1). Увеличение объёма *N*-алкильных групп в ряду Me, Et,

i-Pr (Таблица 3, № 1-3) приводило к увеличению энантиоселективности (*ЭИ* с 94 до 97 %) и выхода продукта (с 80 до 87 %). В согласии с этой тенденцией самая высокая энантиоселективность была получена для дибензилзамещенного субстрата (*ЭИ* 99 %, выход 90 %; Таблица 3, № 4). Было обнаружено, что заместители в ароматическом кольце оказывают различное влияние на эпоксидирование. Так, субстрат, содержащий при двойной связи *орто*-толил, оказался устойчивым к эпоксидированию в этих условиях (Таблица 3, № 10). В свою очередь, субстраты, содержащие при двойной связи *мета*- или *пара*-толил, давали эпоксиды с выходами 76 и 95 % соответственно и отличной энантиоселективностью (*ЭИ* 98 и 99 %, Таблица 3, № 11-12). Полученные результаты были объяснены тем, что *орто*-заместители могут стерически экранировать связь C=C от каталитически активных частиц.

В целом, появление каталитических систем на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца стало огромным шагом вперёд в области каталитического окисления. Благодаря этим системам впервые в истории появились общие каталитические методы стереоселективного эпоксидирования олефинов различного строения, в том числе и электрононедостаточных олефинов, эпоксидирование которых представляет значительный интерес для медицинской химии. В случае эпоксидирования электрононедостаточных олефинов достижение высоких и очень высоких значений энантиомерного избытка (*ЭИ* 90-95 % и выше) стало скорее правилом, нежели счастливым исключением. Современные катализаторы данного типа используют в качестве окислителя стабильный и нетоксичный 30 % водный пероксид водорода, дающий в качестве стехиометрического побочного продукта воду, и способны выполнять в среднем 100-1000 каталитических циклов. Более того, они оказались весьма универсальными, демонстрируя высокую каталитическую активность и селективность не только в реакциях эпоксидирования, но и в асимметрическом *син*-1,2-присоединении к C=C группам, а также в прямой оксифункционализации алифатических C–H групп. Эти процессы рассмотрены в последующих разделах литературного обзора.

1.3 Селективное окисление алифатических C–H групп, катализируемое *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами марганца

Первое сообщение о катализе окисления алифатических C–H групп аминопиридиновым комплексом марганца относится к 2009 году, когда Костас (Costas) с соавторами наблюдали достижение 8 каталитических оборотов в окислении *цис*-1,2-диметициклогексана в присутствии комплекса **3** (Рисунок 1) с использованием пероксида водорода (1.2 экв.) в качестве окислителя в присутствии добавки уксусной кислоты [60]. Тогда авторы не сочли эти результаты имеющими какую-либо перспективу.

Однако тремя годами позже Брыляков с сотрудниками изучили окисление различных алифатических субстратов, содержащих вторичные и третичные C–H группы, в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn **1**, **8** и **12** (Рисунок 1, Схема 12) [61]. Данные комплексы продемонстрировали более высокую каталитическую активность, выполняя до 970 каталитических оборотов. При окислении циклогексана, находящегося в избытке, было зарегистрировано соотношение продуктов [спирт] / [кетон] = 5, а окисление адаманта происходило преимущественно по более электрононасыщенным третичным группам (3°/2° = 40-49). Кроме того, окисление *цис*-1,2-диметилциклогексана приводило к образованию третичного спирта с высокой селективностью (до 96 %) и с сохранением стереоконфигурации (>99 %). На основании совокупности полученных экспериментальных данных авторы пришли к выводу о том, что окисление ведут высоковалентные комплексы марганца, а не свободно диффундирующие радикальные частицы.

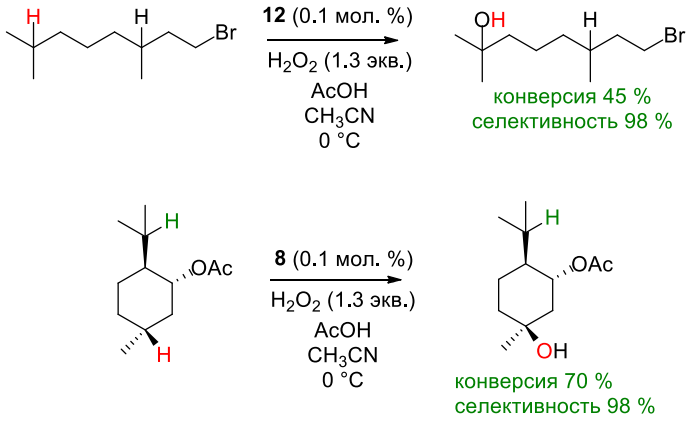


Схема 12 – Региоселективное C-H окисление, катализируемое комплексами **8** и **12**

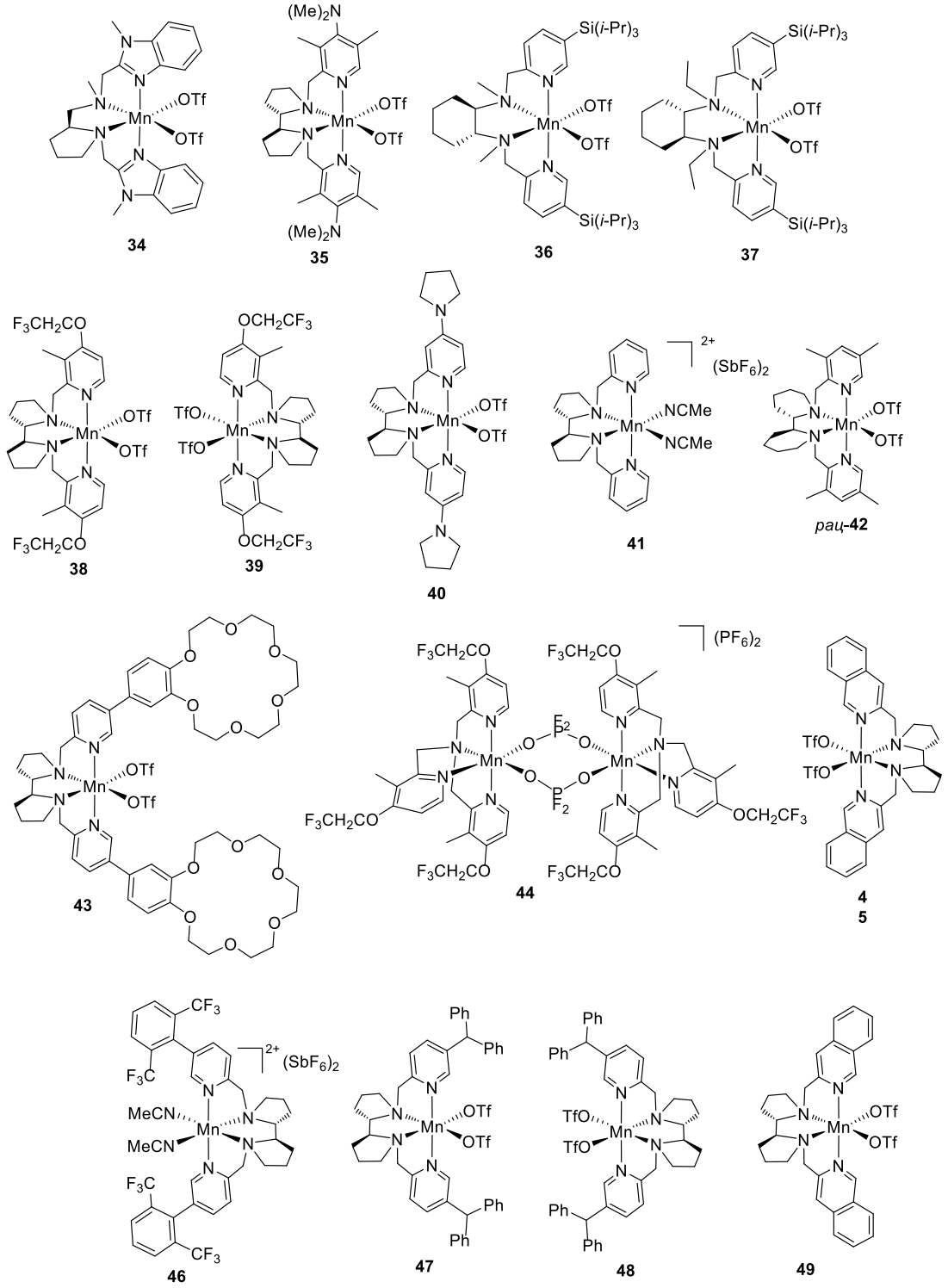


Рисунок 3 – Комплексы марганца – катализаторы селективного С-Н окисления

Сун (Sun) с соавторами синтезировали комплекс **34** (Рисунок 3) на основе производного (*L*)-пролина и бензимидазолов, который эффективно катализировал окисление пероксидом водорода бензильных и алифатических С–Н групп до соответствующих кето-групп в присутствии добавки AcOH, выполняя до 164 каталитических оборотов (Схема 13) [62]. Окисление бензильных CH_2 групп происходило

с выходами кетонов от низких до высоких (15-82 %), а циклоалканы окислялись до кетонов с умеренными выходами (35-61 %).

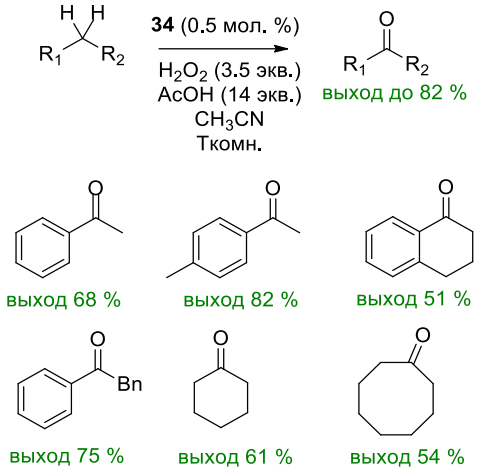


Схема 13 – Реакции C–H окисления, катализируемые комплексом **34**

Брыляков с соавторами изучили механизм процессов селективного окисления алифатических C–H групп, катализируемых комплексами **13** и **35** (Рисунок 3), пероксидом водорода [63]. Окисление кумолов приводило к соответствующим спиртам с выходами 32-62 %, катализаторы при этом выполняли до 760 каталитических оборотов. В экспериментах по изучению кинетического изотопного эффекта (КИЭ) при окислении кумола / *α*-D-кумола был получен нормальный первичный КИЭ = 3.5–3.9, что указывает на то, что атом H действительно лежит на координате реакции в скорость-лимитирующей стадии всего процесса. Анализ корреляционной зависимости Гаммета для конкурентного окисления *пара*-замещенных кумолов, имеющей отрицательный наклон, а также линейная корреляция между энергиями разрыва химической связи бензильных субстратов и логарифмами скоростей окисления свидетельствует об участии активных электрофильных частиц в реакции отрыва атома водорода (HAT – hydrogen atom transfer) и об электронодефицитном переходном состоянии. Эксперименты по окислению адамантана и *цис*-1,2-диметилциклогексана с добавкой изотопно-меченой $H_2{}^{18}O$ в отсутствие карбоновой кислоты показали включение атомов ^{18}O (до 27 %) в продукты реакции – спирты. Исходя из экспериментальных данных и сведений о механизме каталитического действия родственных комплексов Fe(II), был предложен механизм селективного C–H окисления пероксидом водорода при участии карбоновой кислоты (Схема 14, вверху) и при участии H_2O (Схема 14, внизу).

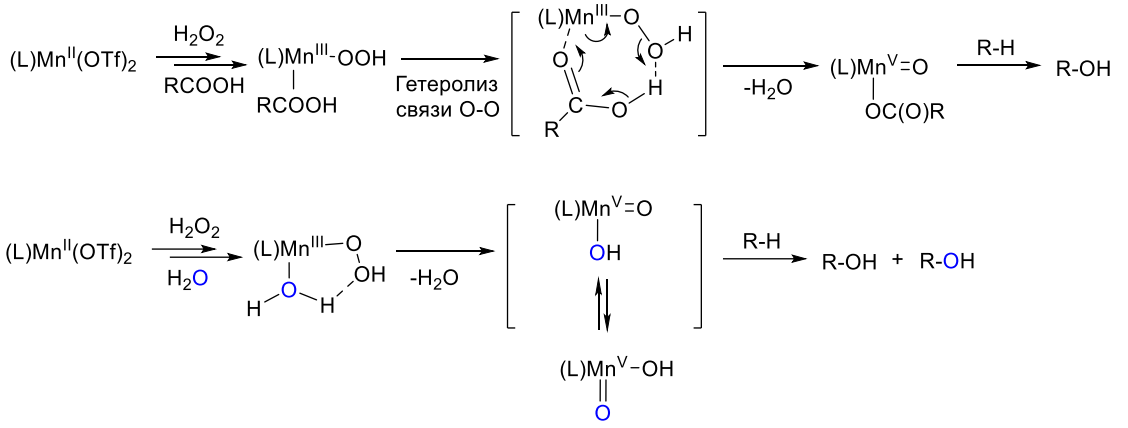


Схема 14 – Предполагаемый механизм селективного С-Н окисления пероксидом водорода в присутствии Mn-комплексов. ^{18}O-меченый кислород показан синим цветом

Сун (Sun) с соавторами сообщили о высокоэффективном бензильном и алифатическом окислении вторичных спиртов в присутствии комплекса **34** (Рисунок 3) [64]. Катализатор **34** при загрузке 0.05 мол. % выполнял до 4700 TON, демонстрируя высокую селективность по кетонам для широкого круга субстратов (Схема 15). Анализ корреляционной зависимости Гаммета и исследование кинетического изотопного эффекта указывают на участие высоковалентных оксомарганцевых частиц в реакции окисления.

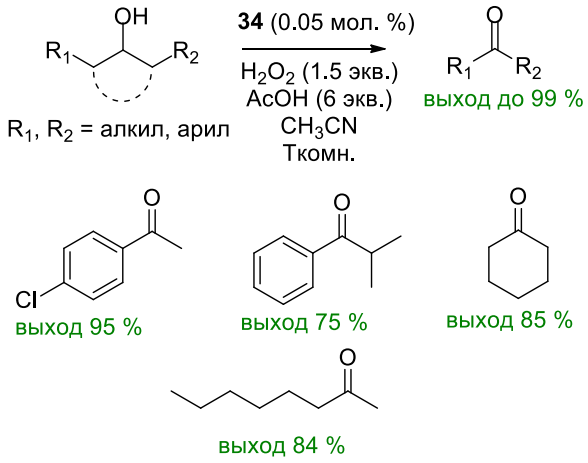


Схема 15 – Селективное окисление бензильных и алифатических спиртов в присутствии комплекса **34**

Костас (Costas) с соавторами предложили оригинальный подход к получению хиральных кетонов посредством окислительной десимметризации монозамещенных циклогексанов [65]. Так, комплексы **36** и **37** (Рисунок 3) катализировали окисление монозамещенных циклогексанов пероксидом водорода с умеренными выходами кетонов (20-53 %) и с энантиоселективностью *ЭИ* 8-54 %. В случае амидзамещенных циклогексанов наблюдалось значительное увеличение как энантиоселективности

(*ЭИ* 62-96 %), так и региоселективности (K3 / K4 > 99 для некоторых субстратов, Схема 16).

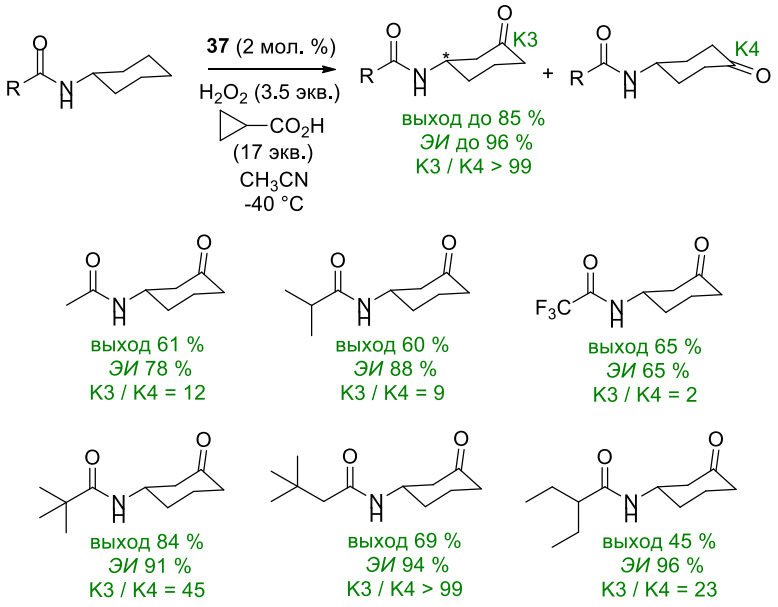


Схема 16 – Энантиоселективная кетонизация амидзамещенных циклогексанов, катализируемая комплексами **37**

Брыляков с соавторами сообщили о первом примере энантиоселективного бензильного C–H гидроксилирования пероксидом водорода, катализируемом комплексом марганца **38** (Рисунок 3) [66]. Окисление этилбензола с использованием в качестве добавки 2-этилгексановой кислоты приводило к образованию 1-фенилэтанола с выходом 19 % (в расчёте на окислитель) и 41 % *ЭИ*, а окисление *n*-этилтолуола давало спирт с 36 % выходом (в расчёте на окислитель) и 50 % *ЭИ* (Схема 17a). В работе [66] также было показано, что энантиоселективное гидроксилирование арилалканов сопровождается окислительным кинетическим разделением образующихся бензиловых спиртов. Кроме того, стереоселективность кинетического разделения зависела от строения добавленной карбоновой кислоты. Напротив, в экспериментах по окислительному кинетическому разделению *пара*-замещенных фенилэтанолов наибольшие значения *ЭИ* получены без добавления карбоновой кислоты (Схема 17b), что указывает на способность самого бензилового спирта (субстрата) играть роль сокаталитической добавки в окислительном кинетическом разделении. Авторы объяснили увеличение *ЭИ* в отсутствие добавок карбоновой кислоты способностью энантиомеров спирта связываться с Mn центром, что ведёт к образованию двух диастереомерных активных центров, обладающих разной стереоселективностью. По мере протекания реакции соотношение (*S*) / (*R*)-субстрат монотонно увеличивается. Это приводит к увеличению количества одного из двух

диастереомерных активных центров и, как следствие, к повышению стереоизбирательности кинетического разделения, что приводит к монотонному росту *ЭИ* с увеличением конверсии. Для наблюдаемого эффекта авторы предложили термин *асимметрическая* (хиральная) *автоамплификация* [66]. Препаративное окислительное кинетическое разделение в присутствии комплекса **38** позволило получить (*S*)-1-фенилэтанол с выходом 45 % и 92 % *ЭИ* и (*S*)-1-(*n*-толил)этанол с выходом 52 % и 95 % *ЭИ*.

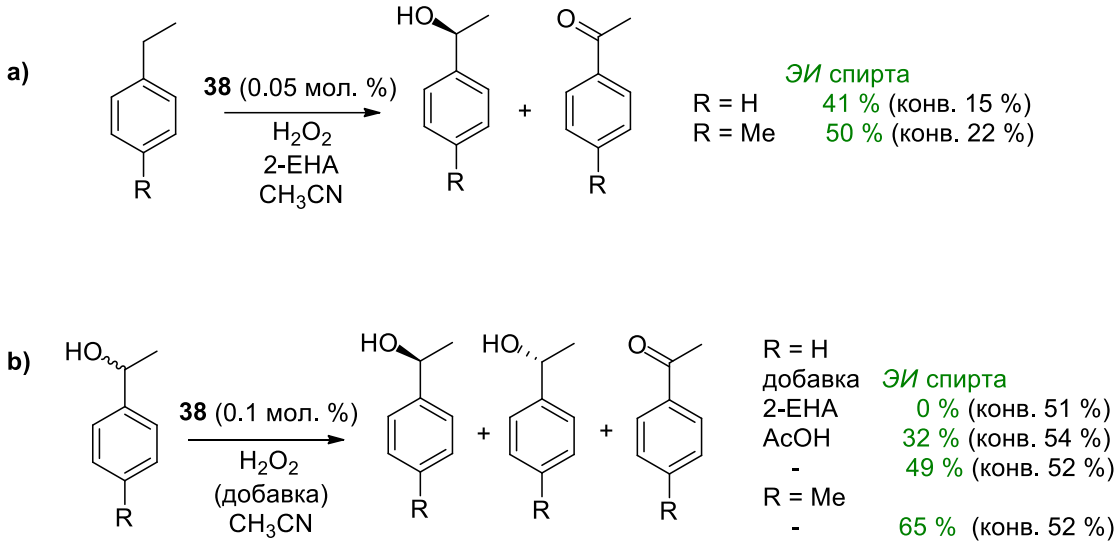


Схема 17 – Энантиоселективное окисление этилбензола и *n*-этилтолуола (a) и окислительное кинетическое разделение *n*-замещенных 1-фенилэтанолов (b) в присутствии комплекса **38**

В вышеупомянутых работах *бис*-амино-*бис*-пиридиновые комплексы марганца показали себя как эффективные катализаторы окисления метиленовых групп до кето-групп. При этом задача получения вторичных спиртов представляется весьма сложной ввиду того, что изначально образовавшийся вторичный спирт имеет менее прочную и более электроноизбыточную *α*-C–H-связь, чем исходный субстрат, что способствует дальнейшему окислению спирта электрофильными оксомарганцевыми частицами до кетона. Поэтому для получения спиртов как целевых продуктов требуется использовать недостаток окислителя, что, не решая по существу проблему переокисления, приводит к низким уровням конверсии и выходам спиртов.

Костас (Costas) с соавторами представили оригинальный подход «обращения полярности», основанный на использовании поли-*β*-фторированных спиртов, являющихся сильными донорами водородных связей [67]. Суть предложенного решения состоит в замене растворителя (в качестве которого традиционно использовался ацетонитрил) на фторированный спирт, например, TFE - 2,2,2-трифторэтанол или HFIP - 1,1,1,3,3,3-

гексафтор-2-пропанол. Такие спирты вступают в водородное связывание с первоначально образовавшимся в ходе каталитического окисления вторичным спиртом, что приводит к электронной дезактивации α-C-H-связей в последнем (уменьшению их нуклеофильности), тем самым защищая спирт от переокисления. Использование поли-β-фторированных растворителей и катализатора **36** позволило получить ряд циклоалифатических спиртов с умеренными выходами (18-34 %) и высокой селективностью (85-98 %), а окисление *н*-гексана в среде HFIP происходило с отличной селективностью гидроксилирования (97 %). В работе были продемонстрированы успешные примеры «обращения полярности» для спиртов, простых эфиров, аминов и амидов за счет дезактивации α-C-H-связей в присутствии поли-β-фторированных спиртов и смещении реакционной способности в сторону окисления более удаленных от функциональной группы C–H связей (Схема 18).

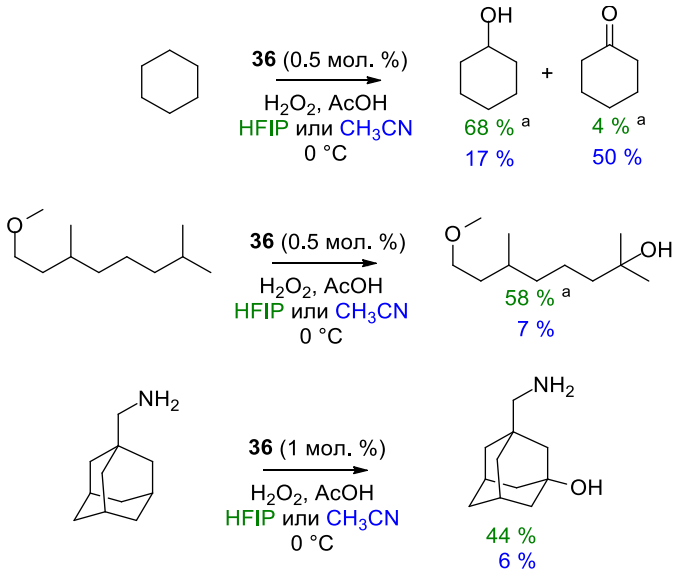
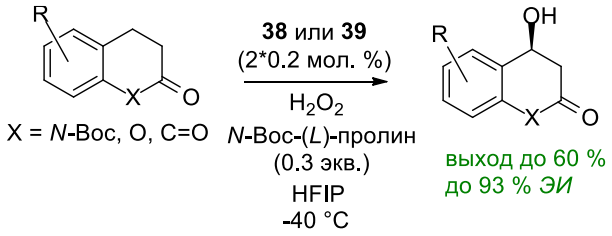


Схема 18 – Влияние растворителя на каталитическое C–H окисление; [a]выход в расчёте на пероксид водорода

Брыляков с соавторами исследовали влияние способности растворителя к образованию водородных связей на селективность гидроксилирования этилбензола H_2O_2. Было показано, что селективность реакции по 1-фенилэтанолу увеличивается в ряду: CH_3CN < CH_2FCH_2OH < CHF_2CH_2OH < CF_3CH_2OH (TFE) [68]. В тоже время, энантиоселективность гидроксилирования была несколько выше для окисления в 2,2-дифторэтаноле (*ЭИ* 61 %), чем в TFE (*ЭИ* 59 %). Энантиомер комплекса **38** – комплекс **39** (Рисунок 3) – при загрузке 0.2 мол % катализировал гидроксилирование арилалканов с умеренными выходами (21-34 %), обеспечивая высокую энантиоселективность (*ЭИ* 74-89 %).

Использование поли-*β*-фторированных спиртов приводит к увеличению селективности по вторичным спиртам, но при этом снижается энантиоселективность гидроксилирования. Поскольку фторированные растворители эффективно подавляют переокисление спиртов, соответственно уменьшается и вклад кинетического разделения в итоговую энантиоселективность. Для решения этой проблемы Брыляков с соавторами предложили однореакторный подход, предполагающий последовательное проведение реакций С–Н гидроксилирования и кинетического разделения. Сначала окисление проводилось в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле (HFIP) до достижения примерно 90 % конверсии субстрата, затем смесь разбавлялась равным объемом CH_3CN и контролируемым образом добавлялись небольшие порции окислителя для кинетического разделения [69]. Такой подход позволил получить 1-фенилэтанол с выходом 38 % и 97 % *ЭИ* (Схема 19). Аналогичным образом бензильное С–Н гидроксилирование производных 3,4-дигидрохинолинона и их структурных аналогов приводило к вторичным спиртам с 40–60 % выходами и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* до 93 %, Схема 19).



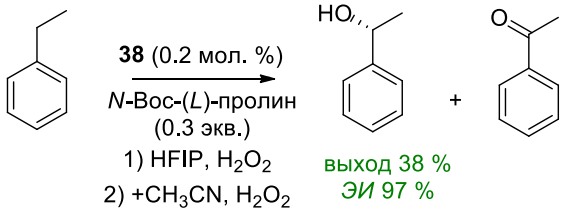


Схема 19 – Энантиоселективное бензильное С-Н окисление, катализируемое **38** и **39**

Геббинк (Gebbink) с сотрудниками синтезировали новый *бис*-амино-*бис*-пиридиновый комплекс марганца(II) **40** (Рисунок 3), содержащего 4-пирролидинпиридиновые фрагменты в комбинации с хиральным *бис*-пирролидиновым остовом [70]. Заместитель в пиридиновом фрагменте был выбран, исходя из следующих рассуждений: 4-пирролидинпиридин является более сильным *N*-гетероароматическим донором электронов по сравнению с 4-диметиламинопиридином. Следовательно, большая электронодонорная способность может привести к лучшей стабилизации активных Mn-оксо частиц и соответственно, к лучшей каталитической эффективности. Комплекс **40**

(при загрузке 1.0 мол. %) катализировал бензильное C–H окисление ряда арилалканов в TFE с выходами до 50 % и умеренной энантиоселективностью (*ЭИ* 45-62 %, Схема 20).

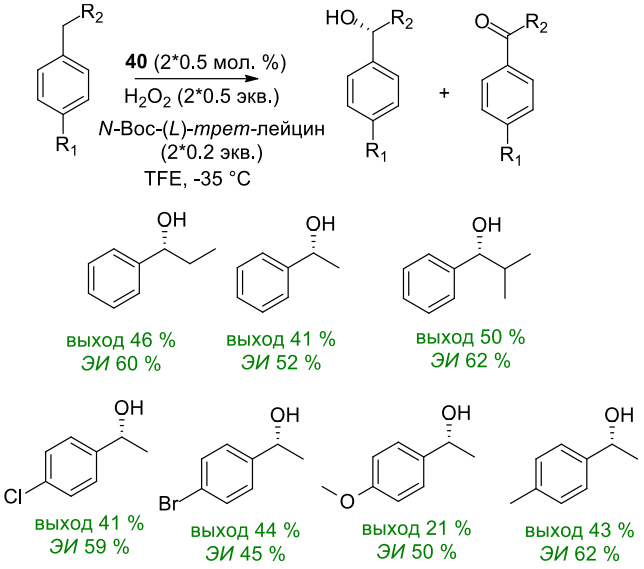


Схема 20 – Энантиоселективное бензильное C-H окисление, катализируемое **40**

Сун (Sun) с соавторами разработали подход к каталитической окислительной десимметризации спироциклических кетонов с образованием соответствующих дикетопроизводных в присутствии комплекса **9** (Рисунок 1). Реакция демонстрировала высокую энантиоселективность (*ЭИ* до 98 %) и выход (до 94 %) дикетоновых продуктов (Схема 21) [71].

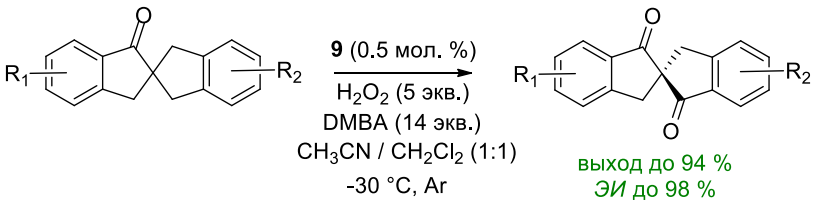


Схема 21 – Бензильное C-H окисление спироциклических соединений, катализируемое **9**

Позднее тот же коллектив адаптировал свою каталитическую систему для окисления оксиндолов и дигидрохинолинонов с выходом до 67 % и *ЭИ* до 99 % (Схема 22) [72]. Использование TFE в качестве растворителя позволило успешно осуществить асимметрическое гидроксилирование бензильных метиленовых C–H групп производных индана с выходами от умеренных до высоких (43-78 %) и с высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 65-95 %, Схема 22) [73]. В работе выдвинуто предположение об образовании водородных связей между активными оксомарганцевыми(V) частицами, TFE и кето-группой субстрата, обеспечивающем правильную ориентацию субстрата, что приводит к повышению энантиоселективности C–H гидроксилирования.

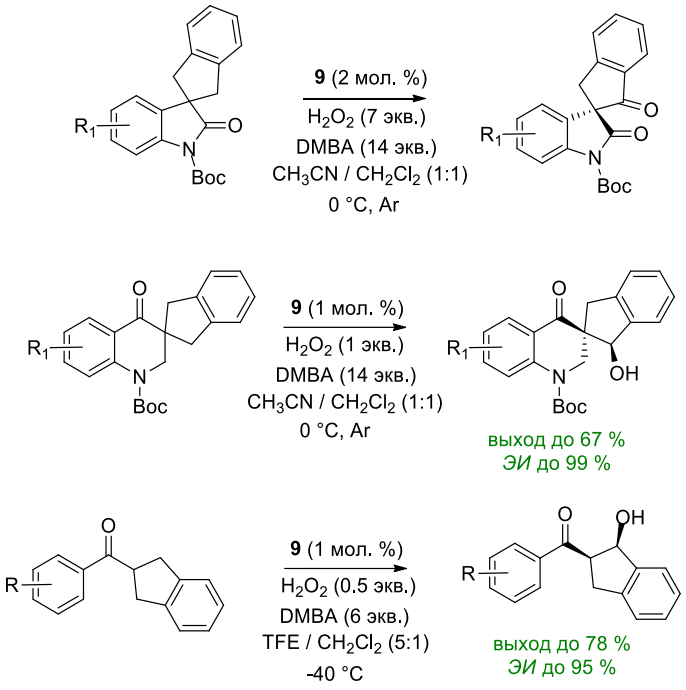


Схема 22 – Реакции окислительной десимметризации, катализируемые комплексом **9**

Выше были рассмотрены подходы к селективному окислению пероксидом водорода соединений с различными функциональными группами, катализируемому *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми комплексами Mn. Значительную синтетическую ценность представляют соединения, содержащие атом азота в ароматическом или алифатическом фрагменте молекул, поскольку соединения, содержащие азот, и продукты окисления таких соединений повсеместно распространены в фармацевтических препаратах, натуральных продуктах и биологически активных соединениях. В то же время, окисление азотсодержащих соединений затруднено вследствие возможной дезактивации катализатора из-за координации атома азота к марганцевому центру или по причине окисления субстрата, содержащего азот, до соответствующего *N*-оксида. Кроме того, наличие атома азота активирует алифатические α-C–H связи благодаря эффектам сверхсопряжения. Уайт с коллегами предложили защищать атомы N азотсодержащих групп путем их протонирования 1 эквивалентом HBF_4, а затем проводить окисление [74]. Этот подход позволил проводить успешное гидроксилирование третичных C–H связей пероксидом водорода алифатических аминов и гетероароматических субстратов, содержащих азот, в присутствии комплекса **41** (Рисунок 3). Помимо защиты атомов N, протонирование помогало дезактивировать алифатические α-C–H связи, направляя реакции по удалённым C–H положениям (Схема 23).

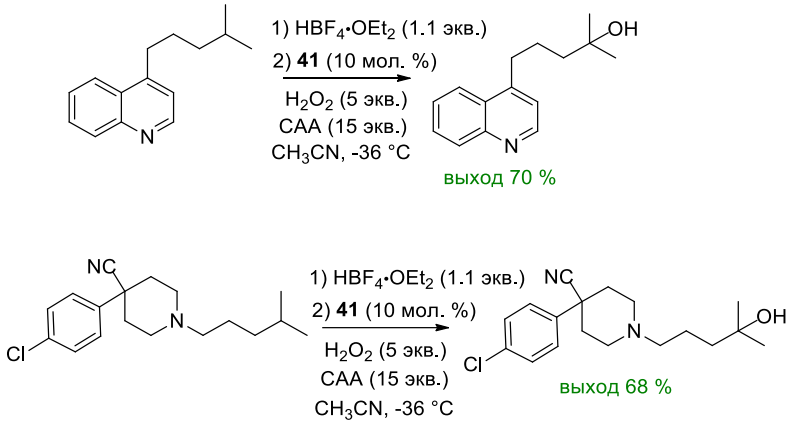


Схема 23 – Третичное С-Н гидроксилирование соединений, содержащих азот

Ли (Li) с соавторами представили новый рацемический комплекс марганца катализатор *рац*-**42** (Рисунок 3) на основе 2,2′-бипиперидина, который катализировал хемоселективное бензильное окисление H_2O_2 широкого круга разнообразных функционализированных алкиларенов, позволяя получать функционализированные арилкетоны с синтетически приемлемыми выходами [75].

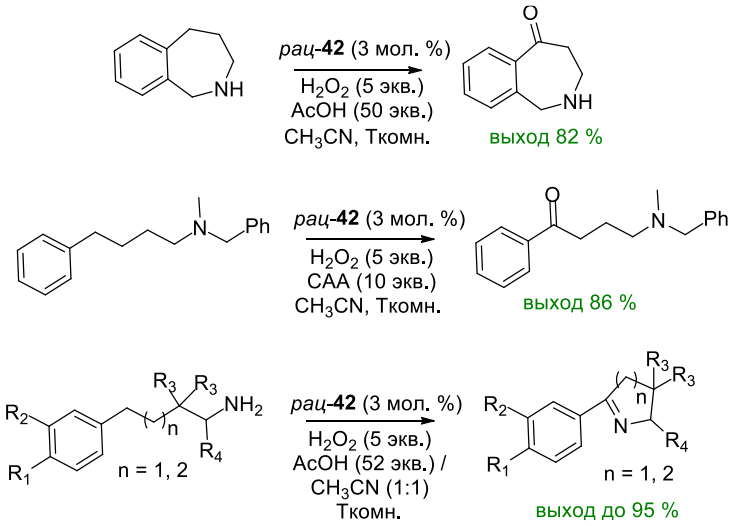


Схема 24 – Бензильное С–Н окисление аминов в присутствии *рац*-**42**

Данная каталитическая система демонстрировала высокую толерантность к ряду функциональных групп: карбоксильной, амидной, сложноэфирной, азидной, нитрильной и аминогруппе. Окисление вторичных и третичных циклических аминов приводило к образованию кетонов с хорошими выходами (80-90 %, Схема 24). Интересно, что комплекс *рац*-**42** в смеси растворителей AcOH/CH_3CN (1:1 по объему) способствовал эффективному бензильному С–Н окислению пероксидом водорода алифатических первичных аминов, давая в одну стадию пяти- и шестичленные циклические имины с высокими выходами (72-95 %, Схема 24).

Ван (Wang) с соавторами предложили синтетическую стратегию, основанную на использовании HFIP для удаленного C–H гидроксилирования пероксидом водорода *N*-гетероароматических соединений в присутствии простого негемового Mn-комплекса **1** (Рисунок 1) и добавки монобромоуксусной кислоты [76]. Применение в качестве растворителя HFIP, являющегося сильным донором водородных связей, позволило обойтись без стадии протонирования атома N кислотами Бренстеда, обеспечивая его достаточно эффективную защиту от окисления. Комплекс **1** при загрузке 1 мол. %, добавка бромуксусной кислоты и HFIP обеспечивали успешное C–H гидроксилирование H_2O_2 гетероароматических соединений по третичному положению, приводя к образованию третичных спиртов с выходами до 69 % (Схема 25). Кроме того, этот подход позволил успешно окислять субстраты, содержащие гидроксильную группу в бензильном положении, защищая последнюю от переокисления и давая гетероароматические 1,4-диолы с синтетически приемлемыми выходами (Схема 25). Авторы предполагают, что роль HFIP в защите азотсодержащих групп реализуется посредством образования водородных связей, в пользу чего свидетельствуют ЯМР-спектроскопические исследованиями [76].

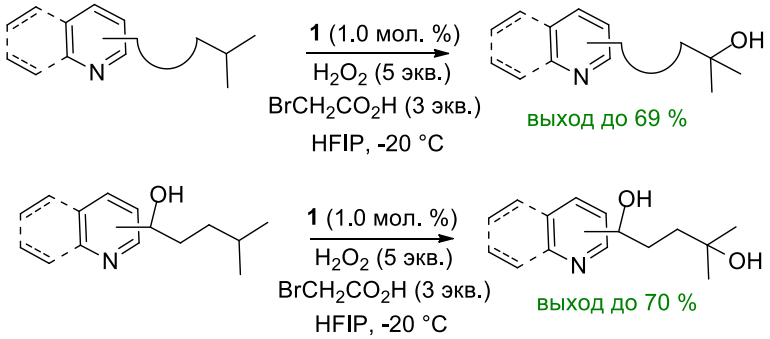
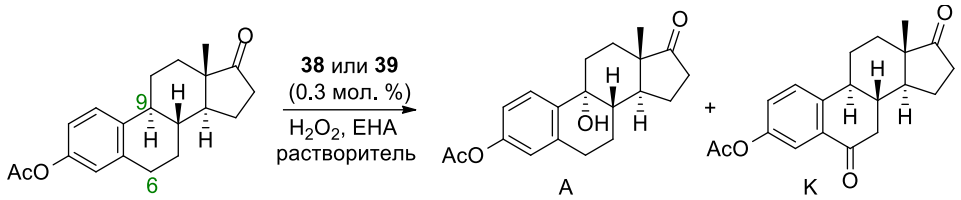


Схема 25 – C–H Гидроксилирование гетероароматических соединений в среде HFIP в присутствии катализатора **1**

Важной синтетической задачей является разработка каталитических методов регио- и стереоселективной C–H оксифункционализации сложных органических (в первую очередь биологически активных) молекул природного происхождения. Такие методы открывают доступ к точечной модификации таких соединений без необходимости пересмотра многостадийных синтезов, что может облегчить разработку библиотек новых соединений с заданными фармакологическими характеристиками. Стероидные и терпеноидные молекулы, обладающие множеством различных третичных и вторичных C-H связей, являются удобными платформами для разработки практических методов селективного C–H окисления.

Брыляков с соавторами сообщили о селективном C–H окислении эстрона ацетата, катализируемом комплексами **38** и его энантиомером **39** (Рисунок 3) [68]. В присутствии **38** при окислении эстронацетата в ацетонитриле преимущественно образуется C9-спирт (Таблица 4, № 1), причём замена растворителя CH_3CN на TFE увеличивает соотношение C9-спирт / C6-кетон до 65:1 (Таблица 4, № 2-3). С другой стороны, использование энантиомера **39** вместо **38** изменяет селективность окисления в сторону преимущественного образования C6-кетона (Таблица 4, № 4), демонстрируя определяющее влияния хиральности на региоселективность каталитического C–H окисления.

Таблица 4 – Селективное C–H окисление эстрона ацетата в присутствии **38** и **39**



№	Mn-кат.	Растворитель	T, °C	H_2O_2, экв.	Выход A+K, %	A:K
1	**38**	CH_3CN	0	4.50	56	5.5:1
2	**38**	TFE	0	2.75	51	17.3:1
3	**38**	TFE	–30	2.75	62	65:1
4	**39**	TFE	–30	3.15	43	0.67:1

Костас с соавторами предложили частный подход к селективному окислению аминостероидов, основанный на супрамолекулярном распознавании субстрата [77]. Для достижения селективного окисления авторы ввели в структуру катализатора **8** (Рисунок 1) специальные фрагменты для связывания с субстратом. Это позволило направить окисление производного 3-аминозамешённого стероида по кольцу D в присутствии получившегося катализатора **43** (Рисунок 3), содержащего краун-эфирные группы. Изменение селективности было приписано обратимому водородному связыванию («распознаванию субстрата») между аммониевыми атомами водорода и атомами кислородами краун-эфирной группы. Данный подход позволил осуществить стереоселективное гидроксилирование по C16α-положению, причём продукт был выделен в форме ацетокси-производного (Схема 26).

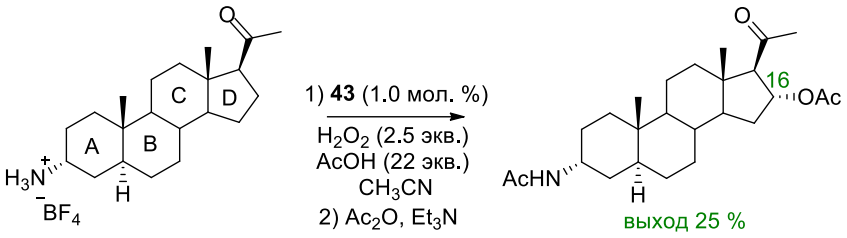


Схема 26 – C–H Окисление, селективность которого определяется с помощью супрамолекулярного распознавания

Брыляков с соавторами, изучая окисление (−)-амброксида в присутствии комплексов марганца **44** и **45** (Рисунок 3), выяснили, что совместная «настройка» таких параметров проведения реакции окисления, как абсолютная хиральность катализатора, растворитель, температура и сокаталитическая добавка, позволяет эффективно переключать селективность окисления (−)-амброксида с C12-кетонизации на стереоселективное C2*α*-гидроксилирование [78]. Так, окисление в присутствии комплекса **44** с менее объёмными заместителями в смеси CH_3CN / CH_2Cl_2 / HFIP регулируется в основном электронными факторами и ведет к окислению по наиболее нуклеофильному C12-положению, давая (+)-скареолид с выходом 56 % (Схема 27).

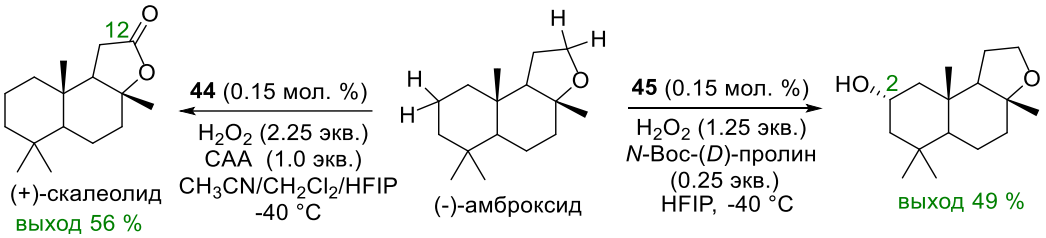


Схема 27 – Окисление (−)-амброксида в присутствии комплексов **44** и **45**

Напротив, комплекс **45** с более объёмными заместителями преимущественно атакует более стерически доступное C2α-положение, а использование в качестве растворителя HFIP, являющегося сильным донором водородных связей, позволяет не только эффективно дезактивировать эфирный C12 центр, но и подавлять переокисление первоначально образованного C2*α*-гидроксиамброксида (Схема 27).

Уайт (White) с соавторами сообщили об окислении производного этинилэстрадиола H_2O_2 в присутствии комплекса **46** (Рисунок 3) [79]. Окисление происходит по более стерически доступной C6 метиленовой группе с выходом 72 %, оставляя более нуклеофильный C9 третичный участок нетронутым (Схема 28). Дальнейшее окисление той же каталитической системой приводит к C12*β*-гидроксилированию с выходом 47 % (Схема 28).

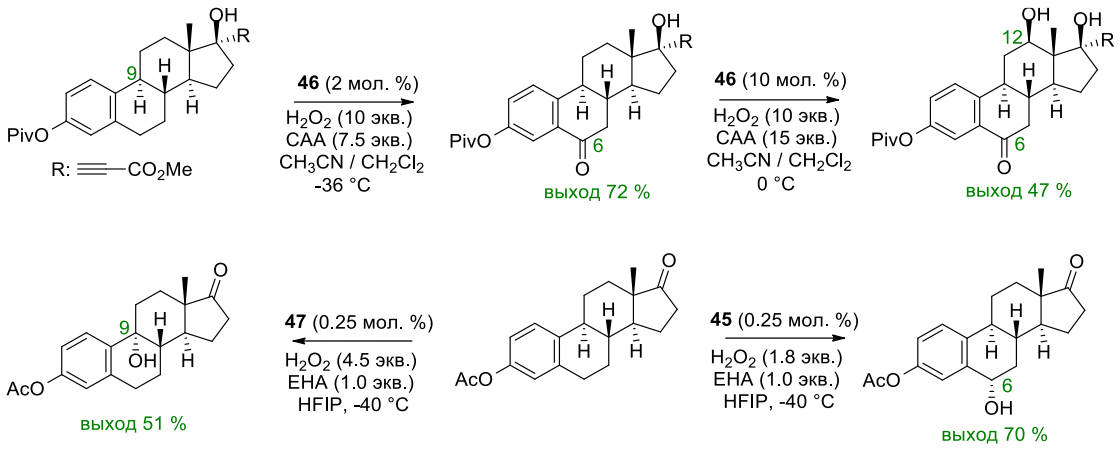


Схема 28 – Селективное окисление стероидов по разным участкам

Брыляков с соавторами изучили окисление эстрона ацетата и его производных – 17α- и 17β-эстрадиол-3-ацетатов – в присутствии негемовых комплексов марганца [80]. Было установлено, что изменение хиральности катализаторов с (*S*,*S*)- на (*R*,*R*)- изменяет региоселективность окисления с C9α-гидроксилирования на C6α-гидроксилирование с высокой диастереоселективностью (C6α:C6β = 95:5) и синтетически приемлемыми выходами (Схема 28). Кроме того, проведение реакции в HFIP способствовало эффективной защите (H)C17-OH группы при окислении 17α- и 17β-эстрадиол-3-ацетатов, что позволило получать продукты C9α-гидроксилирования с выходом 43-45 %.

В дальнейшем те же авторы применили аналогичные подходы для окисления ряда полностью насыщенных стероидных молекул (производных 5α- и 5β-андростанов) [81]. Так, региоселективное окисление *транс*-андростерона ацетата приводило к C6α-гидроксилированию с выходом 58 % в присутствии комплекса **45** и к C12β-гидроксилированию с выходом 37 % в присутствии комплекса **48** (Схема 29, вверху).

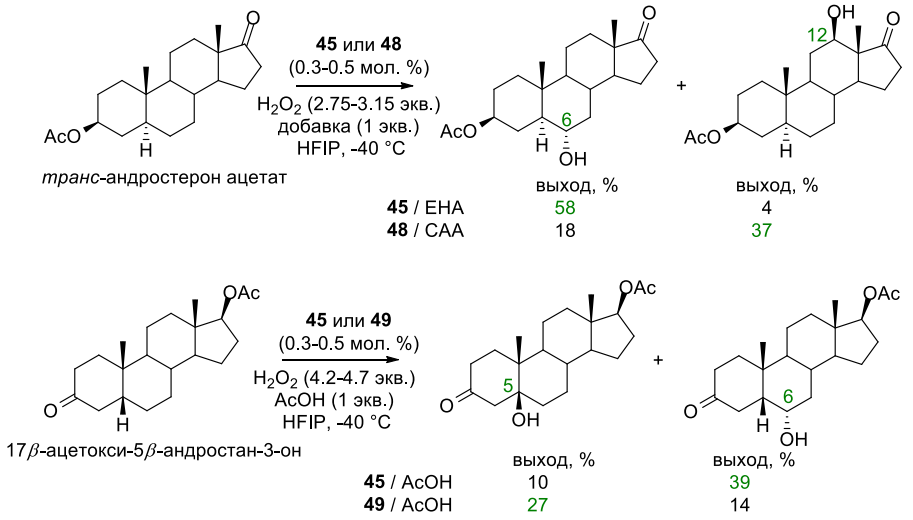


Схема 29 – Региоселективное окисление производных 5α- и 5β-андростанов

Катализаторы **45** и **48** (Рисунок 3) имеют одинаковую абсолютную хиральность (*R*,*R*), но различное стерическое окружение вокруг марганцевого центра. Напротив, изменение абсолютной хиральности катализатора, реализуемое заменой комплекса **45** на его энантиомер **49** (Рисунок 3), позволяет переключать региоселективность окисления 17*β*-ацетокси-5*β*-андростан-3-она между C6*α* и C5*β* положениями (Схема 29, внизу).

На сегодняшний день прямая хемо- и энантиоселективная окислительная функционализация алифатических C–H групп органических молекул рассматривается как наиболее перспективное направление использования и дальнейшего развития каталитических систем на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца. Созданные для этого каталитические системы демонстрируют высокую производительность (типично 100–1000 оборотов) и позволяют достигать синтетически приемлемых выходов целевых продуктов в ходе окисления как простых субстратов, так и сложных органических молекул природного происхождения. Созданы эффективные подходы к управлению региоселективностью таких систем, основанные главным образом на направленном варьировании стерической затруднённости и абсолютной хиральности комплексов марганца, природы используемого растворителя (в части способности к донированию водородных связей), сокаталитической добавки. В некоторых частных случаях также оказалось возможным использовать обратимое протонирование имеющихся в субстрате азотсодержащих функциональных групп (для их защиты от окисления) либо супрамолекулярное специфическое «распознавание» субстрата (для направления окисления по определённому удалённому положению). Отрыв атома водорода C–H группы с последующим образованием новой связи C–X происходит стереоспецифично, что в сочетании с использованием хиральных катализаторов, позволяет проводить высокоэнантиоселективные реакции C–H гидроксилирования, а также реакции окислительной десимметризации органических субстратов различной сложности (до 99 % *ЭИ*). В синтетическом отношении катализаторы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца к настоящему времени практически вытеснили исторически предшествовавшие им комплексы железа благодаря более высоким каталитическим характеристикам: производительности, хемо-, регио- и стереоселективности. О коммерческом применении таких катализаторов информации пока нет, однако сравнительные исследования прикладной направленности свидетельствуют об их высоком потенциале и наличии практического интереса [82].

1.4 Энантиоселективное *син*-дигидроксилирование, катализируемое *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами марганца

Еще одним типом каталитических процессов, которые могут эффективно осуществляться с помощью *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца, является энантиоселективное *син*-дигидроксилирование C=C групп олефинов. В живых организмах такие процессы в мягких условиях ведут железосодержащие ферменты класса диоксигеназ Риске, способные осуществлять селективное *цис*-дигидроксилирование аренов (или алкенов), используя в качестве окислителя молекулярный O_2; при этом оба атома кислорода переносятся в субстрат. Первые успехи в реакциях *син*-дигидроксилирования, катализируемых биомиметическими (моделирующими реакционную способность природных металлоферментов) комплексами, были достигнуты с использованием катализаторов на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов железа [83-84].

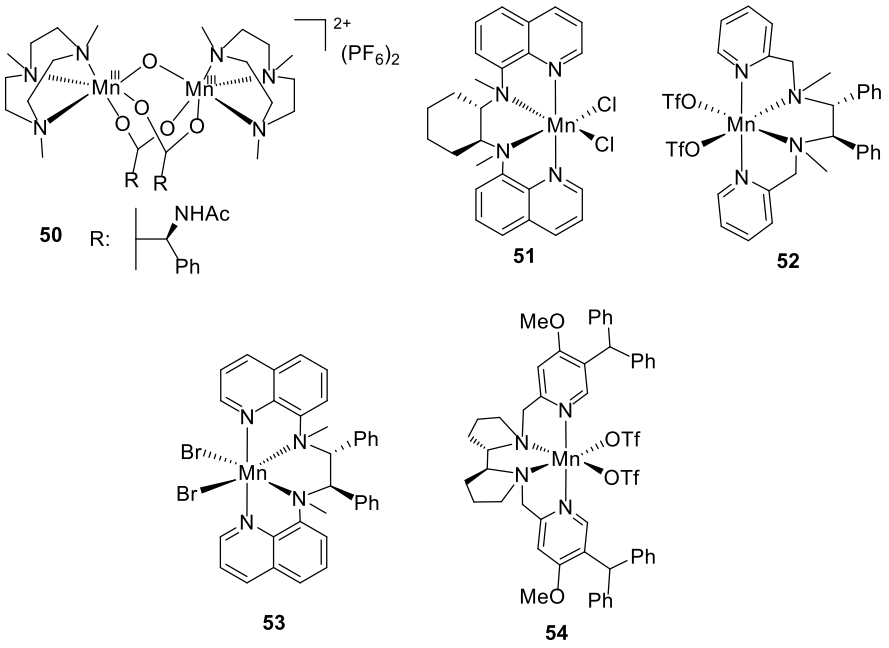


Рисунок 4 – Комплексы марганца – катализаторы асимметрического *син*-дигидроксилирования

Впоследствии появились более производительные и селективные катализаторы на основе комплексов марганца. Так, в 2008 году Феринга (Feringa) с соавторами продемонстрировали первый пример Mn-катализируемого асимметрического *син*-дигидроксилирования алкенов H_2O_2 [85]. Биядерный комплекс марганца **50** (при загрузке 0.4 мол. %), содержащий 1,4,7-триметил-1,4,7-триазациклононан (Рисунок 4), в присутствии добавки хиральной кислоты *N*-ацетил-*D*-фенилглицина обеспечивал *син*-дигидроксилирование 2,2-диметилхромена с умеренной энантиоселективностью (*ЭИ* 54 %) и конверсией 55 % (Схема 30).

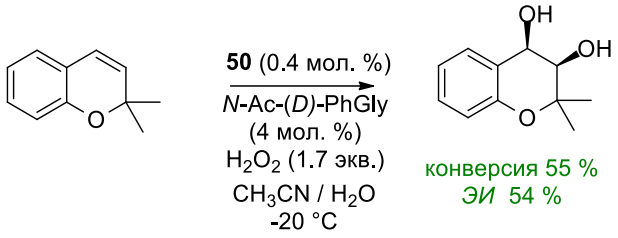


Схема 30 – Асимметрическое *син*-дигидроксилирование 2,2-диметилхромена в присутствии **50**

Че (Che) с соавторами представили комплекс марганца(II) **51** (Рисунок 4) с хиральным N_4-тетрадентатным лигандом для энантиоселективного *син*-дигидроксилирования олефинов с использованием в качестве окислителя оксона ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) [86]. Данная каталитическая система обеспечивала *син*-дигидроксилирование *α,β*-ненасыщенных сложных эфиров с хорошими выходами (70-95 %) и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 82-96 %), *α,β*-ненасыщенных амидов с умеренными выходами (50-77 %) и высокими значениями *ЭИ* (72-89 %, примеры представлены на Схеме 31). *Син*-дигидроксилирование терминальных алкенов, таких как стирол и бензилакрилат, приводило к образованию *цис*-диолов с невысокой энантиоселективностью (*ЭИ* 24 и 47 %, соответственно). Кроме того, для большинства субстратов было зафиксировано образование значительного количества побочного продукта – эпоксида (8-37 %).

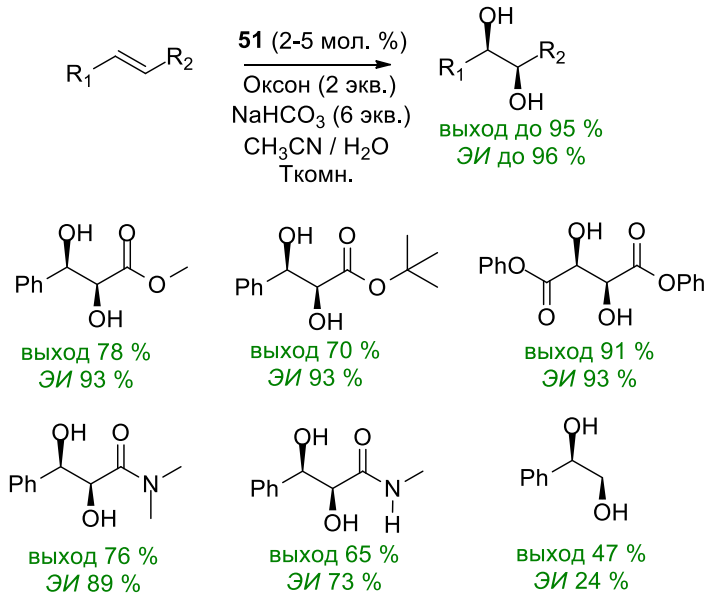


Схема 31 – Энантиоселективное *син*-дигидроксилирование оксоном, катализируемое **51**

В работе 2023 года Ван (Wang) с соавторами представили новые негемовые комплексы марганца **52** и **53** (Рисунок 4) на основе хирального (1*R*,2*R*)-

1,2-дифенилэтилендиамина и пиридиновых (**52**) или хинолиновых фрагментов (**53**) [87]. Авторы провели серию экспериментов по оптимизации реакционных условий и установили, что использование метанола в качестве растворителя обеспечивает наибольшую энантиоселективность (*ЭИ* 78 %). Примечательно, что при проведении реакции в TFE регистрировалось аномально низкое значение *ЭИ* (12 % против 68 % в ацетонитриле). Комплекс **52** (при загрузке 5 мол. %) продемонстрировал высокую селективность в *син*-дигидроксилировании H_2O_2 (3 экв.) широкого круга *α,β*-ненасыщенных сложных эфиров, обеспечивая получение *цис*-диолов с высокими выходами (71-82 %) и отличной энантиоселективностью (*ЭИ* 82-95 %, Схема 32).

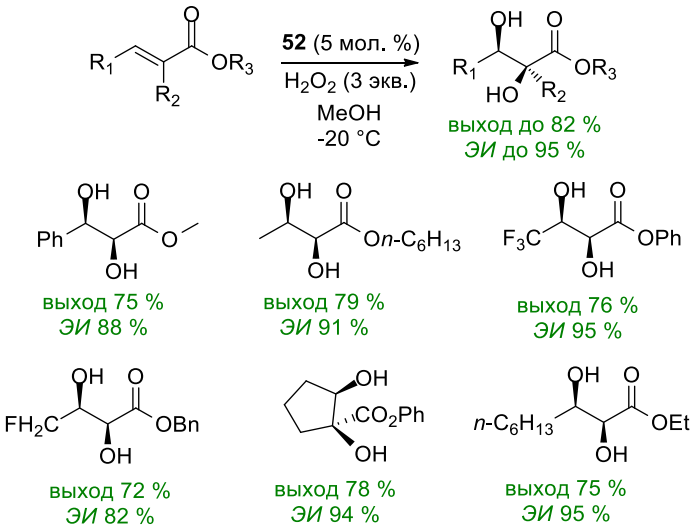


Схема 32 – Энантиоселективное *син*-дигидроксилирование H_2O_2, катализируемое **52**

Для реакций с использованием оксона в качестве окислителя скрининг катализаторов показал, что комплекс **53** демонстрирует лучшие характеристики *син*-дигидроксилирования, поэтому он был выбран для дальнейшего изучения. Так, для *син*-дигидроксилирования *α,β*-ненасыщенных сложных эфиров в присутствии **53** (3 мол. %) были достигнуты высокие значения выхода (70-85 %) и энантиоселективности (*ЭИ* 90-98 %, Схема 33) получающихся *цис*-диолов. *Син*-дигидроксилирование *α,β*-ненасыщенных *N*-метил-*N*-метоксиамидов также происходило с высокими выходами (70-80 %) и отличной энантиоселективностью (*ЭИ* 90-97 %, Схема 33), открывая тем самым доступ к энантиообогащенным *син*-2,3-дигидроксиальдегидам и кетонам [88]. Содержащие терминальную C=C связь алкены, в частности, производные 2-арилакриламида, также были успешно преобразованы в *цис*-диолы с высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 79-94 %, Схема 33).

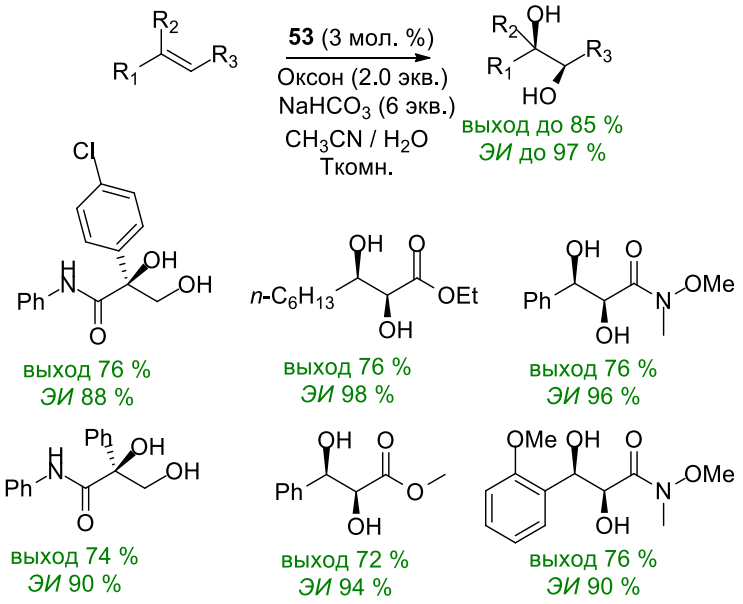


Схема 33 – Энантиоселективное *син*-дигидроксилирование оксоном, катализируемое **53**

Брыляков с соавторами представили первый пример не встречающейся в живых системах реакции одностадийного энантиоселективного *син*-1,2-гидроксиацилоксилирования C=C групп [89]. Было найдено, что окисление замещенных халконов в присутствии комплекса **54** (при загрузке 0.2 мол. %, Рисунок 4) и добавки уксусной кислоты приводит к образованию не только эпоксидов (65-70 %), но и значительного количества соответствующих *син*-гидроксиацетатов (26-33 %, Схема 34). *Син*-гидроксиацилоксилирование происходило с высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 83-91 %).

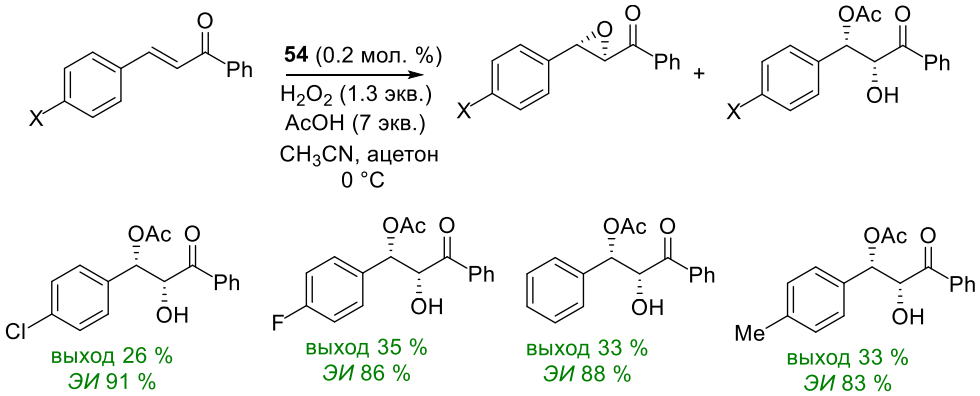


Схема 34 – Энантиоселективное *син*-гидроксиацилоксилирование H_2O_2, катализируемое комплексом **54**

Проведённое исследование механизма реакции выявило, что первоначально происходит атака высокореакционноспособных электрофильных активных частиц Mn^{V}=O по C=C связи субстрата, что приводит к образованию электронодефицитного

ациклического, предположительно, радикального промежуточного продукта [89]. В дальнейшем происходит внутримолекулярный перенос ацетатной группы от Mn к субстрату, в результате чего получается гидроксиацетат (Схема 35). Полученные результаты позволили уточнить существующие представления о механизме как биомиметических, так и катализируемых природными ферментами процессов окислительного *син*-1,2-присоединения с C=C группам. Есть основания ожидать, что оптимизация строения катализатора позволит повысить селективность *син*-гидроксиацилоксилирования, давая соответствующие 1,2-гидроксиацетаты в качестве основных продуктов.

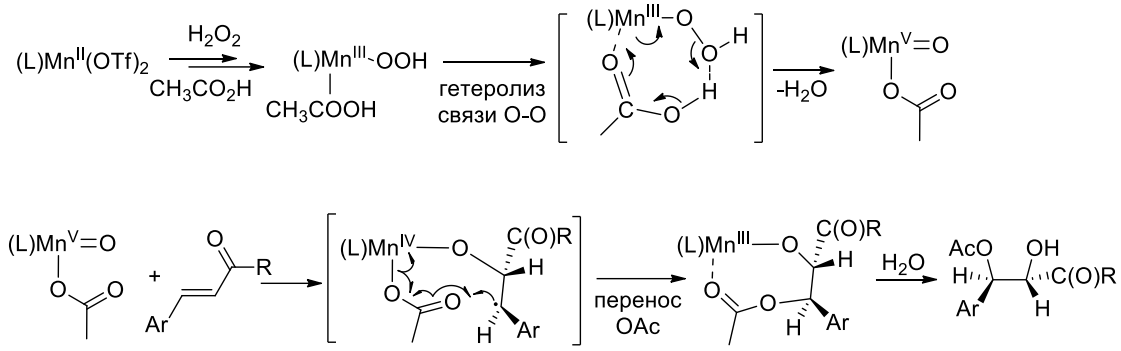


Схема 35 – Предполагаемый механизм *син*-гидроксиацилоксилирования H_2O_2 в присутствии **54**

1.5 Селективное С–Н ацилоксилирование, катализируемое *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами марганца

Выше уже упоминалось, что карбоновые кислоты являются сокаталитическими добавками, повышающими эффективность процессов окисления, катализируемых *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми комплексами марганца. Более того, для родственных комплексов Fe было показано, что в каталитических реакциях С–Н окисления карбоновые кислоты могут играть роль направляющих групп, обеспечивая селективное внутримолекулярное гидроксилирование удалённых С–Н групп с последующей внутримолекулярной конденсацией, давая γ-лактоны [90-92]. Развивая эту мысль, Костас (Costas) с соавторами исследовали возможность селективного С–Н окисления карбоновых кислот на примере окисления замещенных адамантануксусных кислот [93]. Для разработки методики окисления карбоновых кислот были изучены ранее синтезированные комплексы **8**, **13**, **14**, **55**, **56**, а также представлен новый комплекс **57** (Рисунок 5), содержащий объемный (*i*-Bu)$_3$Si-заместитель в пятом положении пиридинового фрагмента.

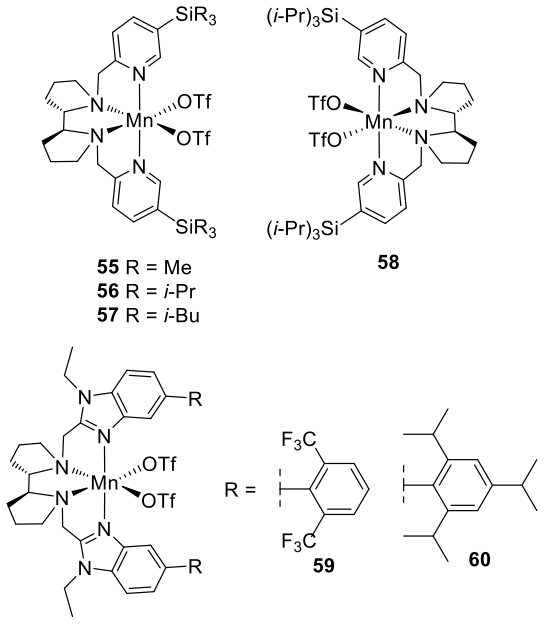


Рисунок 5 – Комплексы марганца – катализаторы селективного С–Н ацилоксилирования

Комплекс **57** (загрузка 1.0 мол. %) в присутствии добавки трифторметансульфокислоты (TfOH) в TFE обеспечивал образование *γ*-лактона адамантануксусной кислоты с выходом 70 % и отличной энантиоселективностью (*ЭИ* 98 %, Схема 36). Введение заместителя в 3′-положение нарушает C3-симметрию ядра адамантана, что приводит к образованию трёх возможных энантиомерных пар лактонов, давая возможность изучения совместного влияния строения катализатора и природы

заместителя в адамантане на энантио-, диастерео- и региоселективность. Так, было установлено, что для гидрокси-, метокси- и ацетамидо-замещённых адамантанов комплекс **57** способствует образованию основного продукта L_b с выходами 32, 42 и 57 %, соответственно (Схема 36). Замена катализатора на комплекс **8** приводит к образованию лактона L_c, в качестве основного продукта с выходами 31, 23 и 36 %, соответственно (Схема 36).

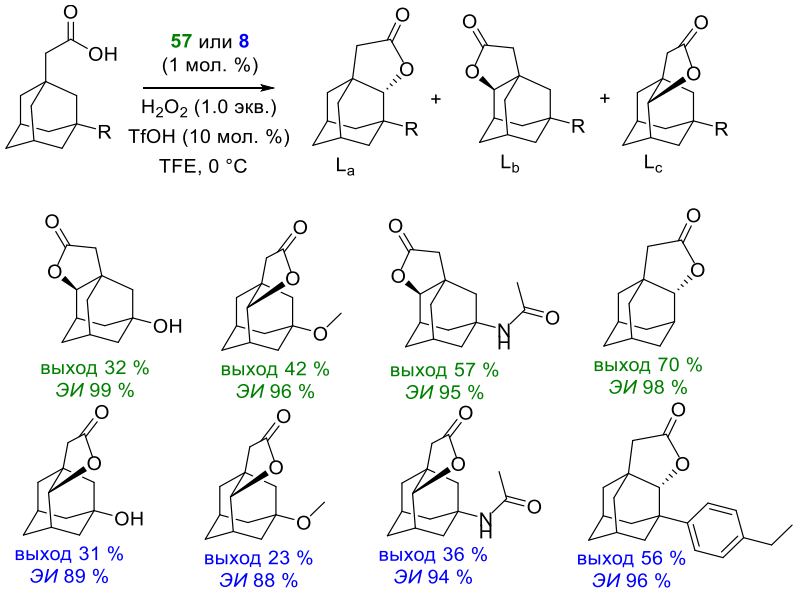


Схема 36 – Энантиоселективная γ-лактонизация 3′-замещенных адамантануксусных кислот, катализируемая **8** или **57**; представлен выход и *ЭИ* основного продукта

Для установления механизма реакции были проведены эксперименты по изучению перемещения ^{18}O-изотопной метки из исходной дважды ^{18}O-меченной адамантануксусной кислоты в получающийся лактон. На основании полученных данных авторы предположили, что за атакой γ-C–H положения Mn^{V}=O частицей, приводящей к отрыву H, следует повторное связывание получающегося C-центрированного радикала с гидроксильной (Mn–OH) группой. Последующая внутримолекулярная этерификация гидроксикислоты приводит к образованию γ-лактона. Кроме того, часть γ-лактона получается в результате отрыва H, за которым следует «альтернативное связывание» с атомом кислорода карбоксильной группы. Эти два пути конкурируют, но в итоге приводят к одному и тому же энантиомеру конечного продукта.

Брыляков с соавторами сообщили, что окисление алифатических C–H групп H_2O_2, катализируемое комплексами марганца, часто сопровождается C–H ацилоксилированием, приводя к образованию сложных эфиров кислоты, используемой в качестве сокаталитической добавки [43]. Обнаружено, что C–H ацилоксилирование происходит

энантиоселективно, посредством конкурентного повторного связывания OH-группы / альтернативного связывания OC(O)R группы, следующего за стадией отрыва атома водорода (Схема 37). Для данного механизма авторами предложено название «альтернативный рекомбинационный механизм».

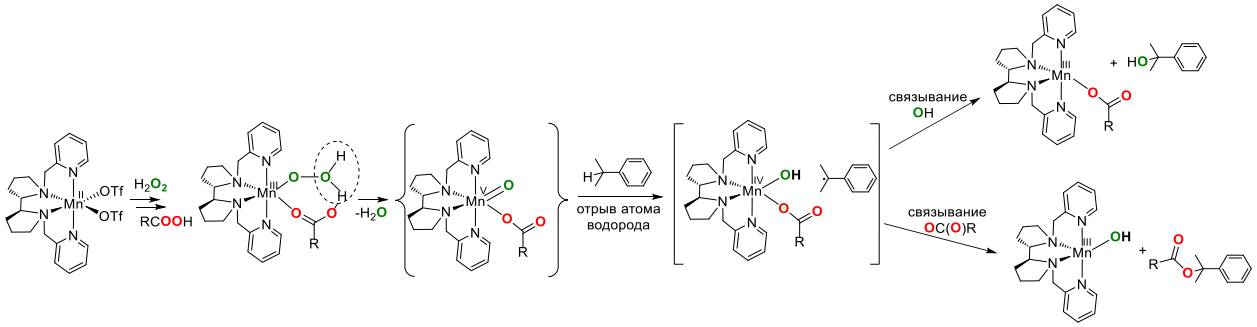


Схема 37 – Альтернативные маршруты реакции окисления кумола ^{18}O-обогащенным $H_2{}^{18}O_2$ в присутствии катализатора **8** и сокаталитической добавки карбоновой кислоты; на схеме ^{18}O - зеленый, ^{16}O – красный

Костас (Costas) с соавторами изучили селективную γ-лактонизацию карбоновых кислот в присутствии комплексов марганца [94]. Авторы успешно применили разработанный ранее подход [93] для диастереоселективной γ-лактонизации ряда природных и синтетических *N*-фталимидзащищенных α-аминокислот. Каталитическая система демонстрировала чрезвычайно высокую селективность по γ-C–H положению, подчеркивая направляющую роль карбоксильной группы, которая связывается с центральным атомом и ориентирует γ-C–H связи в направлении электрофильных активных частиц Mn^{V}=O для последующего отрыва атома водорода. Комплекс **56** (при загрузке 1.0 мол. %) эффективно катализировал γ-лактонизацию субстратов, содержащих третичные, вторичные и даже первичные γ-C–H связи, с хорошими выходами γ-лактонов (62-85 %, Схема 38). Лактонизация *бис*-алкил-α,α-дизамещенных α-аминокислот в присутствии **56** протекала также с высокими выходами (64–77 %) и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 70–97 %). В реакции наблюдался хороший диастереоконтроль (от d.r. = 6.6:1 до образования лишь одного диастереоизомера для циклоалкильных заместителей, Схема 38).

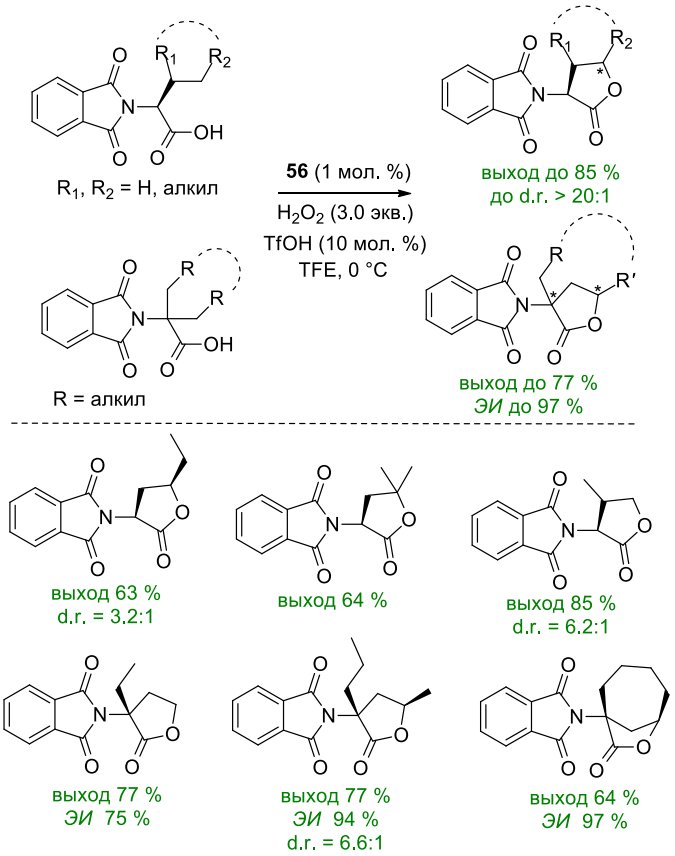


Схема 38 – Диастереоселективная γ-лактонизация *N*-защищенных α-аминокислот в присутствии комплекса **56**

Позднее этот же коллектив более детально исследовал возможность селективной γ-лактонизации карбоновых кислот, содержащих первичные γ-C–H связи [95]. Ряд производных бутановой кислоты в присутствии комплекса **56** (при загрузке 2.0 мол. %) удалось превратить в γ-лактоны. В ходе экспериментов была выявлена эмпирическая зависимость выхода γ-лактона от числа эквивалентных первичных γ-C–H связей (Схема 39). Введение двух заместителей в α-положение карбоновой кислоты, также способствовало увеличению выхода γ-лактона, вследствие уменьшения угла, связанного с действием эффекта Торпа-Ингольда (Схема 39).

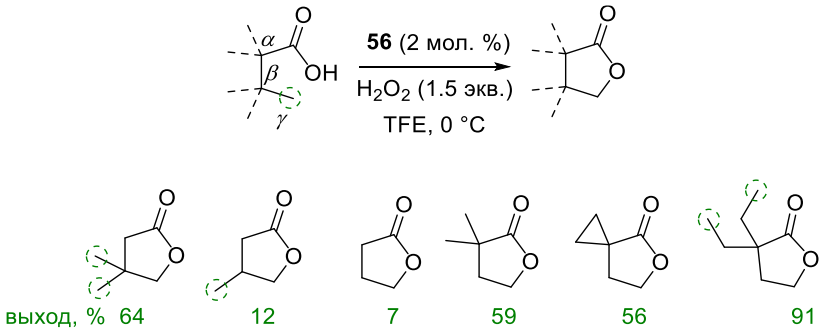


Схема 39 – Селективная γ-лактонизация первичных C-H связей производных *н*-бутановой кислоты, катализируемая **56**

В работе [95] был представлен ряд примеров γ-лактонизации сложных органических соединений, содержащих множество доступных для окисления C–H групп. Так, лактонизация стероида **St1** происходила по первичному C13-участку с 26 % выходом в присутствии комплекса **58** (энантиомер комплекса **56**, Рисунок 5). Более того, γ-лактонизация стероида **St2** протекала с сопоставимым выходом 22 %, оставляя двойную связь нетронутой (Схема 40).

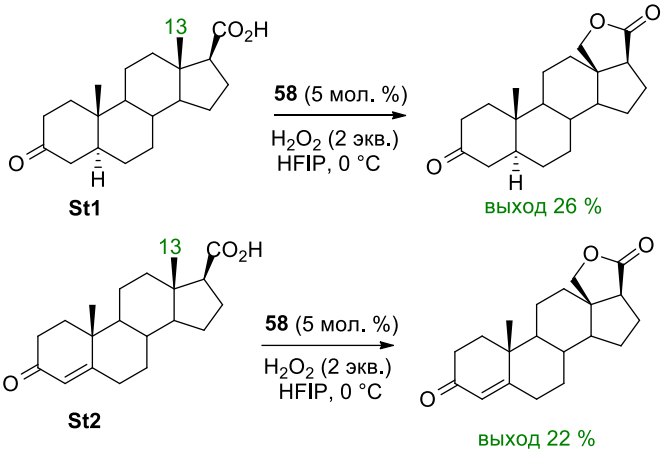


Схема 40 – γ-Лактонизация первичных C-H связей сложных органических соединений, катализируемая комплексом **58**

Было показано, что при γ-лактонизации природных карбоновых кислот, полученных из камфоры и содержащих *гем*-диметильный фрагмент, диастереоселективностью реакции можно успешно управлять путем изменения абсолютной хиральности катализатора (Схема 41).

Эксперименты по включению ^{18}O-изотопной метки при окислении дважды ^{18}O-меченной карбоновой кислоты приводят к образованию дважды ^{18}O-меченного лактона (>99 % $^{18}O_2$), демонстрируя, что оба атома кислорода в лактоне происходят из карбоновой кислоты. Дополнительные экспериментальные данные и данные DFT расчетов также свидетельствуют в пользу внутримолекулярного отрыва атома водорода с последующим внутримолекулярным связыванием карбоксилата, приводящим к γ-лактону.

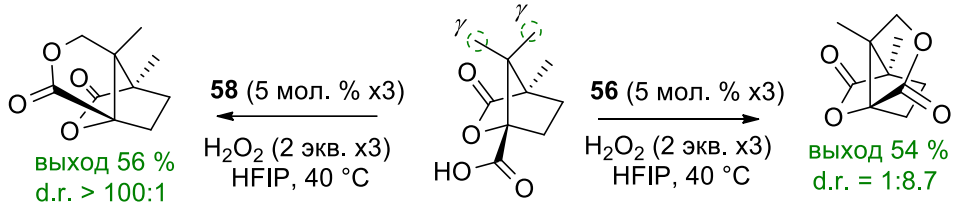


Схема 41 – Диастереоселективная γ-лактонизация первичных C–H связей (–)-камфановой кислоты

В 2023 году Костас (Costas) с соавторами представили новые комплексы марганца **59** и **60** (Рисунок 5), содержащие замещенные арильные группы в пятом положении бензимидазольных колец [96]. Комплекс **59** (загрузка 2 мол. %) позволял проводить окислительную десимметризацию карбоновых кислот посредством электрофильной атаки по первичным С–Н группам с высокой региоселективностью и отличной энантиоселективностью (*ЭИ* до >99.9 %), приводя к образованию *γ*-лактонов с хорошими выходами (54-91 %, Схема 42). Селективная *γ*-лактонизация вторичных С–Н групп карбоновых кислот, содержащих жесткий каркас, в присутствии комплексов **59** и **60** протекала гладко, давая *γ*-лактоны с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 70-99.9 %, Схема 43).

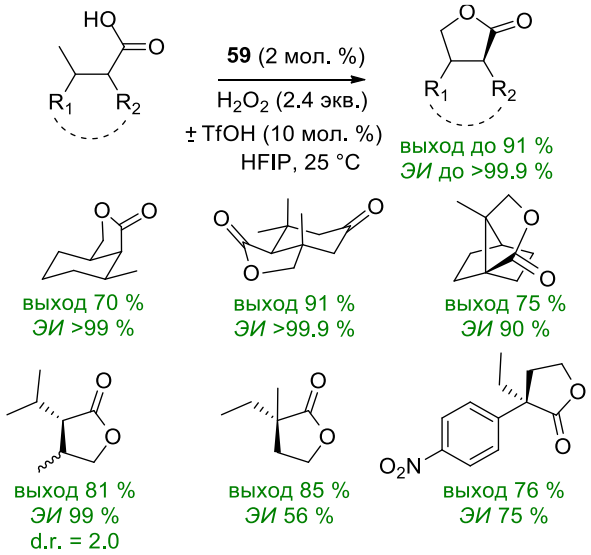


Схема 42 – Энантиоселективаня *γ*-лактонизация первичных С–Н связей карбоновых кислот

Данная каталитическая система демонстрировала толерантность к электроноакцепторным группам. Также было изучено окисление линейных карбоновых кислот, характеризующихся значительно меньшей конформационной жёсткостью, в которых дифференциация двух энантиотопных *γ*-С–Н связей представляет особенно сложную задачу. Так, *γ*-лактонизация *н*-нонановой и 2-пропилпентановой кислот происходила с умеренным выходом *γ*-лактона и с энантиоселективностью от умеренной до высокой (Схема 43). Введение заместителя в *α*-положения 2-пропилпентановой кислоты значительно повышало выход *γ*-лактона (до 92 %), диастереоселективность (d. r. до 7.2) и энантиоселективность (*ЭИ* >99.9 %, Схема 43).

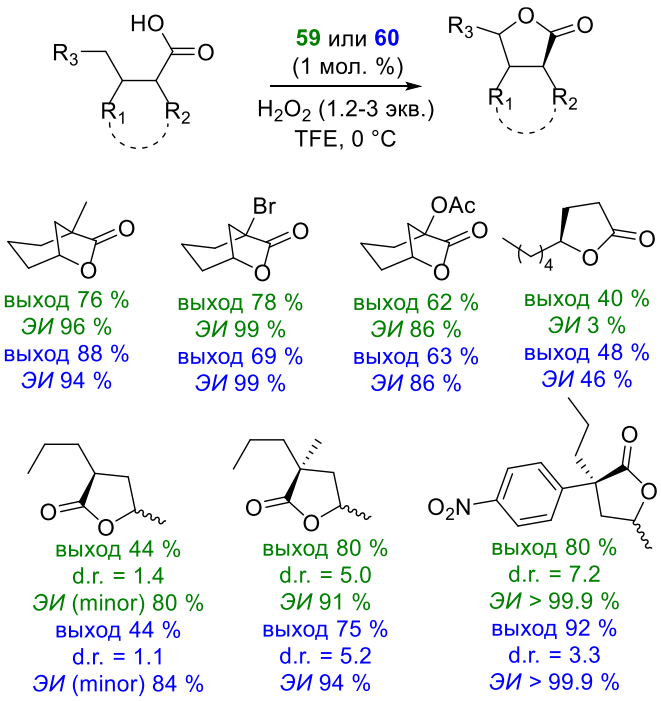


Схема 43 – Энантиоселективная γ-лактонизация карбоновых кислот в присутствии **59** и **60**

Заключение

Бис-амино-*бис*-пиридиновые и струкурно аналогичные комплексы марганца являются сравнительно новым классом катализаторов различных процессов селективного окисления органических соединений пероксидом водорода: первые упоминания об изучении каталитической активности таких комплексов относятся к началу 2000-х годов. Однако за прошедшие два десятилетия развитие катализаторов данного типа проделало огромный путь от случайно отобранных методом проб и ошибок простейших прототипов для массового тестирования в катализе до полученных направленным дизайном катализаторов, проявляющих высокую производительность (100-1000 TON) и селективность (энантиоселективность до 99.9% *ЭИ*) в конкретных реакциях, что является достаточным для синтетических применений. Работы в направлении улучшения каталитических характеристик таких катализаторов продолжаются.

Марганец – распространенный в природе нетоксичный металл с широким диапазоном доступных степеней окисления, что делает катализаторы на основе комплексов марганца экономически и экологически привлекательными в сравнении с комплексами благородных металлов; большинство изученных комплексов Mn(II) устойчивы на воздухе, что обеспечивает удобство применения и хранения. Хиральные комплексы марганца рассмотренного типа демонстрируют выдающуюся хемо- и стереоселективность и производительность, в большинстве случаев превосходя по этим параметрам своих структурно родственных предшественников на основе комплексов

железа [97]. Важнейшим достоинством таких катализаторов является их универсальность: к настоящему времени доказана их способность катализировать асимметрические реакции эпоксидирования, *син*-1,2-дигидроксилирования и *син*-1,2-гидроксиацилоксилирования C=C групп, а также ряд процессов прямой окислительной функционализации C(sp^3)–H групп, в том числе гидроксилирования (а также кетонизации), ацилоксилирования, как межмолекулярного, так и внутримолекулярного (т.е. лактонизации). Этот перечень продолжает расширяться.

К настоящему времени установлены основные факторы, ответственные за селективность катализируемых таким комплексами реакций. Предложены эффективные методы управления селективностью, в большинстве случаев сводящиеся к рациональному комбинированию стерических и электронных свойств катализатора, сокаталитической добавки, природы используемого растворителя, при необходимости – иных добавок. В некоторых частных случаях реализовано супрамолекулярное специфическое «распознавание» субстрата, иллюстрируя подход, основанный на биомиметическом контроле селективности химических реакций [98]. Применительно к оксифукционализации хиральных субстратов высокую эффективность показал метод управления регио- и диастереоселективностью реакции путем варьирования абсолютной хиральности катализатора (обычно, в сочетании с другими приёмами). Продолжают уточняться представления о молекулярных механизмах каталитического действия данных каталитических систем.

На сегодняшний день имеются лишь единичные упоминания о применении *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов марганца для практических синтетических целей. По всей видимости, это объясняется в первую очередь достаточно высокой длительностью стадий практической апробации и внедрения новых катализаторов и каталитических систем. В данном случае ситуация осложняется тем, что основной потенциальный потребитель – фармацевтическая промышленность – в текущей экономической ситуации не вполне готов к революционным изменениям, которые сулят новые подходы, основанные на прямой селективной функционализации алифатических C-H групп в сложных молекулах. Тем не менее, есть основания надеяться, что синтетические подходы, которые задействуют высокоэффективные и экологически безопасные каталитические системы прямой C–H оксифункционализации (возможно – в сочетании с основанными на машинном обучении предсказательными алгоритмами) лягут в основу медицинской химии будущего; в первую очередь – в части быстрого создания широких библиотек окисленных метаболитов для последующего тестирования их фармакологических характеристик.

Глава 2. Экспериментальная часть

2.1 Реактивы и оборудование

Спектры ^{1}H и ^{13}C ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировались на спектрометрах Bruker DPX-250 на резонансных частотах 250.13 МГц (для ^{1}H ЯМР) и 62.903 МГц (для ^{13}C ЯМР), Bruker Avance 400 на рабочих частотах 400.13 МГц (для ^{1}H ЯМР) и 100.613 МГц (для ^{13}C ЯМР) с использованием 5 мм цилиндрических стеклянных ампул. Химические сдвиги (δ, м. д.) отсчитывались относительно тетраметилсилана, калибровка проводилась по остаточным протонам растворителя ($CHCl_3$, 7.26 м. д. для ^{1}H ЯМР, 77.16 м. д. для ^{13}C ЯМР).

Анализ реакционных смесей методом ГХ-МС был выполнен на приборе Agilent 7000B GC/MS (детектор TripleQuad, EI – 70 эВ, хроматограф Agilent 7890, оборудованный колонкой HP-5ms (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), газ-носитель He). Температурный режим: 50 °C (5 мин), нагрев до 280 °C с градиентом 10 °C / мин, 280 °C (15 мин).

Значения энантиомерного избытка хиральных эпоксидов и лактонов измеряли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе Shimadzu LC-20 с использованием хиральных стационарных фаз (Daicel).

Для регистрации масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава для ряда соединений использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific, США (в режиме полного сканирования в диапазоне m/z 0-800, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод образца); температура ионизационной камеры 220-270 °C.

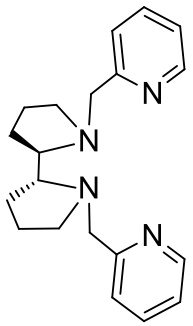
Кристаллографические измерения были проведены при 100 K на дифрактометре Bruker D8 Venture для комплексов **(*R*,*R*)-Mn-3**, **(*S*,*S*)-Mn-3, (*R*,*R*)-Mn-4**, **(*S*,*S*)-Mn-4** (графитовый монохроматор, MoKα излучение, λ= 0.71073 Å). Структуры были решены прямым методом с использованием пакета SHELX-97. Положения атомов водорода рассчитывались геометрически и уточнялись в изотропном приближении в модели «наездника». Положения остальных атомов уточнены анизотропно. Структуры комплексов, охарактеризованных с помощью РСА, приведены в Приложении.

В работе использовались следующие растворители: ацетонитрил (ос.ч.), *н*-гексан (ос.ч.), диэтиловый эфир (х.ч.), метанол (“J.T.Baker”), хлористый метилен (х.ч.), этанол (х.ч.), этилацетат (х.ч.), 2,2,2-трифторэтанол (Alfa Aesar), 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (TCI Chemicals). Диэтиловый эфир сушили над NaOH, затем перегоняли над металлическим натрием и хранили в атмосфере Ar. Ацетонитрил для синтеза комплексов марганца(II) предварительно сушили над молекулярными ситами (4 Å)

и хранили под аргоном. В каталитических экспериментах использовали 30 % водный раствор пероксида водорода (о.с.ч. “База №1 Химреактивов”, концентрацию H_2O_2 определяли путём измерения плотности). В изотопных экспериментах использовалась изотопно-обогащённая вода $H_2{}^{18}O$ (CMR, 98% ^{18}O). Остальные реактивы были приобретены у Acros, Alfa Aesar, TCI, Sigma Aldrich и применялись без дополнительной очистки, если не указано иное.

2.2 Методики синтезов лигандов

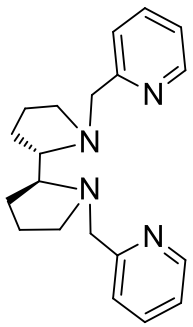
Синтез лиганда (2*R*,2'*R*)-1,1'-бис(пиридин-2-илметил)-2,2'-бипирролидина ((*R*,*R*)-L1)



К раствору (*R*,*R*)-2,2'-бипирролидина *L*-тартрата тригидрата (99.0 мг, 0.2875 ммоль) в CH_2Cl_2 (2.0 мл) / 1.575 M NaOH (1.0 мл, 1.575 ммоль) добавили 2-(хлорметил)пиридин гидрохлорид (82.0 мг, 0.500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Затем разбавили смесь 3 мл H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, после чего высушили в вакууме. Лиганд получен в виде желтого масла (71 мг, выход 88 %)

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 8.46 (d, J = 4.6 Гц, 2H), 7.56 (td, J = 7.5, 1.7 Гц, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.07 (t, J = 6.1 Гц, 2H), 4.17 (d, J = 14.4 Гц, 2H), 3.48 (d, J = 14.4 Гц, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 8H).

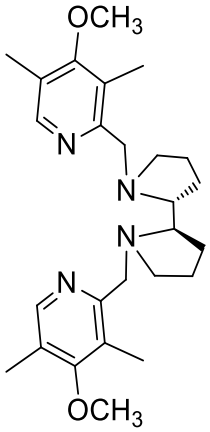
Синтез лиганда (2*S*,2'*S*)-1,1'-бис(пиридин-2-илметил)-2,2'-бипирролидина ((*S*,*S*)-L1)



Лиганд **(*S*,*S*)-L1** был получен аналогично синтезу **(*R*,*R*)-L1** в виде бесцветного масла (65 мг, выход 70 %) из 2-(хлорметил)пиридин гидрохлорида (82.0 мг, 0.500 ммоль) и (*S*,*S*)-2,2'-бипирролидин *D*-тартрат тригидрата (99.0 мг, 0.2875 ммоль).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.48 (d, J = 4.6 Гц, 2H), 7.58 (td, J = 7.8, 1.7 Гц, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Гц, 2H), 7.09 (t, J = 6.1 Гц, 2H), 4.19 (d, J = 14.4 Гц, 2H), 3.50 (d, J = 14.4 Гц, 2H), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.87-2.67 (m, 2H), 2.34-2.09 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 8H).

Синтез лиганда (2*R*,2'*R*)-1,1'-бис((3,5-диметил-4-метоксипиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидина ((*R*,*R*)-L2)

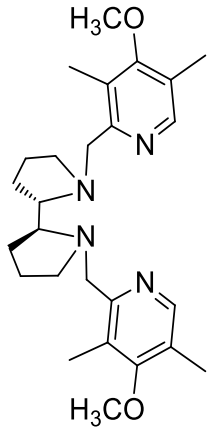


(*R*,*R*)-2,2'-бипирролидин *L*-тартрат тригидрат (155.6 мг, 0.452 ммоль) растворили в 2.25 мл 0.5 M NaOH (1.125 ммоль) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 и осторожно упарили при пониженном давлении. Выделенный (*R*,*R*)-2,2'-бипирролидин (43.0 мг, 0.307 ммоль) растворили в 2.4 мл CH_2Cl_2 и добавили при перемешивании 3,5-диметил-4-метокси-2-(хлорметил)пиридин гидрохлорид (Alfa Aesar, 133.3 мг, 0.600 ммоль) и 1.2 мл 1 M NaOH (1.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 часов, затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, после чего сушили в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием Al_2O_3 (*н*-гексан / ацетон = 8:1). Лиганд получен в виде белого твердого вещества (90 мг, выход 68 %)

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.12 (s, 2H), 4.03 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.40 (d, J = 14.4 Гц, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 1.76-1.50 (m, 8H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, CCl_4/$CDCl_3$), *δ*: 163.9, 157.8, 148.2, 125.8, 124.8, 65.4, 60.7, 59.6, 55.5, 26.2, 24.2, 13.4, 10.8.

Синтез лиганда (2*S*,2'*S*)-1,1'-бис((3,5-диметил-4-метоксипиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидина ((*S*,*S*)-L2)



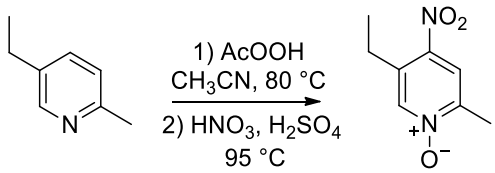
К раствору (*S*,*S*)-2,2'-бипирролидина *D*-тартрата тригидрата (172.2 мг, 0.500 ммоль) в CH_2Cl_2 (4.0 мл) / 1.50 M NaOH (2.0 мл, 3.00 ммоль) добавили 3,5-диметил-4-метокси-2-(хлорметил)пиридин гидрохлорид (Alfa Aesar, 222.1 мг, 1.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Затем разбавили 3 мл H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, после сушили в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием Al_2O_3 (*н*-гексан / ацетон = 8:1). Лиганд получен в виде белого твердого вещества (160 мг, выход 73 %)

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.12 (s, 2H), 4.03 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.40 (d, J = 14.4 Гц, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 1.76-1.50 (m, 8H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, CCl_4/$CDCl_3$), *δ*: 163.9, 157.8, 148.2, 125.8, 124.8, 65.4, 60.7, 59.6, 55.5, 26.2, 24.2, 13.4, 10.8.

Синтез лиганда (2*R*,2'*R*)-1,1'-бис((5-бензгидрил-4-метоксипиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидина ((*R*,*R*)-L3)

2-Метил-4-нитро-5-этилпиридин-N-оксид



К раствору 2-метил-5-этилпиридина (4.600 г, 37.90 ммоль) в 12.5 мл CH_3CN добавили 8.30 мл 35 % раствора надуксусной кислоты (45.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 20 часов. Затем отдували все летучие компоненты смеси током воздуха при 50 °C и сушили в вакууме. Полученный

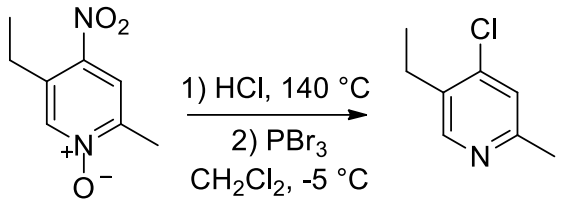
2-метил-5-этилпиридин-N-оксид использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Метил-5-этилпиридин-N-оксид растворили в смеси концентрированных HNO_3 (16 мл) и H_2SO_4 (21 мл), перемешивали при 95 °C 2 часа. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и вылили в воду со льдом, нейтрализовали сначала 5 М раствором KOH, далее твердым K_2CO_3 до pH ~ 7 и экстрагировали CH_2Cl_2 (4×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Целевой продукт получен в виде желтого твердого вещества с количественным выходом.

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 2.93 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 147.9, 142.6, 140.9, 135.2, 122.0, 23.9, 17.3, 14.0.

2-Метил-5-этил-4-хлорпиридин



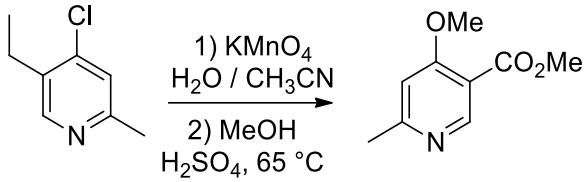
2-Метил-4-нитро-5-этилпиридин-N-оксид (6.904 г, 37.90 ммоль) растворили в 10 мл концентрированной соляной кислоты и нагревали в тефлоновом реакторе при 140 °C в течение 21 часа. Затем отдували потоком воздуха примерно половину объема, нейтрализовали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 до pH ~ 7 и экстрагировали CH_2Cl_2 (4×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. В результате получили 4.900 г неочищенного 2-метил-5-этил-4-хлорпиридин-N-оксида.

2-Метил-5-этил-4-хлорпиридин-N-оксид (4.900 г, 28.55 ммоль) растворили в 12 мл CH_2Cl_2, после чего при охлаждении до -5 °C аккуратно прибавили раствор PBr_3 (3.0 мл, 31.41 ммоль) в 3 мл CH_2Cl_2 и оставили перемешиваться на 1 час. Нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH ~ 7 и экстрагировали CH_2Cl_2 (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 50:1 до 5:1). В результате получен целевой продукт в виде желтой жидкости (3.88 г, выход 87 %)

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.28 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.69 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 157.2, 149.9, 143.8, 134.3, 123.7, 23.80, 23.77, 14.1.

Метил 6-метил-4-метоксипиридин-3-карбоксилат

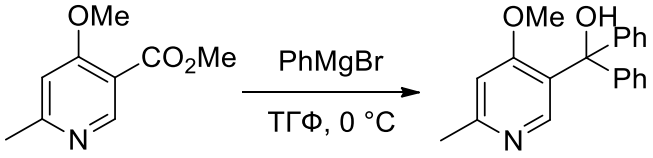


2-Метил-5-этил-4-хлорпиридин (3.112 г, 20.0 ммоль) растворили в 40 мл CH_3CN и 80 мл H_2O, далее добавили небольшими порциями $KMnO_4$ (6.402 г, 40.5 ммоль) и оставили перемешиваться при комнатной температуре на 4 дня. После этого смесь отфильтровали и фильтрат упарили досуха. Твердый остаток промыли 2 раза диэтиловым эфиром и высушили в вакууме. К полученной калиевой соли добавили 20 мл метанола и 1.5 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 22 часов. Затем смесь охладили до комнатной температуры и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH ~ 7, экстрагировали CH_2Cl_2 (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 50:1 до 3:1). В результате получен целевой продукт (1.63 г, выход 45 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 165.5, 165.2, 164.4, 152.6, 113.7, 106.5, 55.9, 52.1, 25.2.

(6-Метил-4-метоксипиридин-3-ил)дифенилметанол

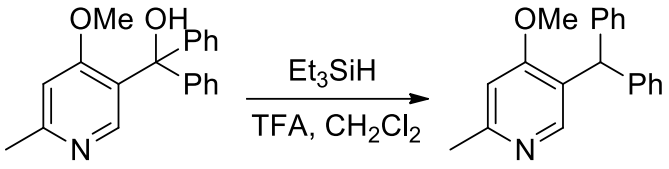


Метил 6-метил-4-метоксипиридин-3-карбоксилат (370 мг, 2.0 ммоль) растворили в 6 мл свежеперегнанного ТГФ, после чего при охлаждении до 0 °C прибавили по каплям раствор PhMgBr (1.33 мл, 3M в Et_2O) и оставили перемешиваться и отогреваться до комнатной температуры. Через 4 часа реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NH_4Cl, экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 10:1 до 1:1). В результате продукт получен в виде белого твердого вещества (400 мг, выход 66 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.49 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 10H), 6.72 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 163.8, 160.4, 150.1, 145.6, 128.3, 127.9, 127.7, 125.9, 106.4, 80.7, 55.6, 24.7.

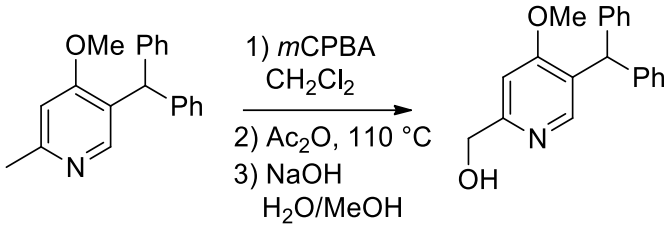
5-Бензгидрил-2-метил-4-метоксипиридин



К (6-метил-4-метоксипиридин-3-ил)дифенилметанолу (400 мг, 1.31 ммоль) добавили 6.5 мл CH_2Cl_2, триэтилсилан (0.55 мл, 3.41 ммоль) и 3.0 мл трифторуксусной кислоты (TFA). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 минут, а затем отдули всё летучее потоком воздуха. Остаток растворили в 2 мл CH_2Cl_2 и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, далее экстрагировали хлористым метиленом (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Продукт получен в виде желтоватого порошка с количественным выходом (379 мг).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.87 (s, 1H), 7.33-7.21 (m, 6H), 7.10 (d, J = 7.4 Гц, 4H), 6.66 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

(5-Бензгидрил-4-метоксипиридин-2-ил)метанол



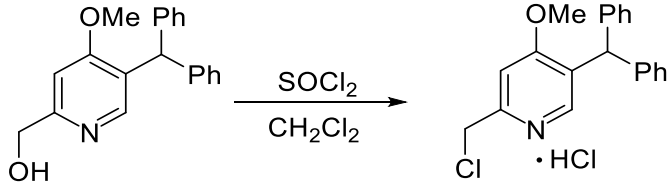
5-Бензгидрил-2-метил-4-метоксипиридин (379 мг, 1.31 ммоль) растворили в 10 мл CH_2Cl_2 и прибавили при перемешивании *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (452 мг, 2.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Затем нейтрализовали 1 М NaOH до нейтрального pH, экстрагировали хлористым метиленом (3×6 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме, получая продукт в виде бесцветного масла с количественным выходом.

5-Бензгидрил-2-метил-4-метоксипиридин-N-оксид (400 мг, 1.31 ммоль) растворили в 5.0 мл Ac_2O и перемешивали при 110 °C в течение 1 часа. После этого отдули все летучие компоненты смеси потоком воздуха при 60 °C и высушили в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 10:1 до 1:1).

(5-Бензгидрил-4-метоксипиридин-2-ил)метилацетат (363 мг, 1.05 ммоль) растворили в 6 мл метанола и добавили при перемешивании 0.5 мл 4.2 М водного раствора NaOH. Через 30 минут добавили 5 мл H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Продукт получен в виде бежевого порошка (321 мг, выход за три стадии 80 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.92 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 6H), 7.09 (d, J = 7.4 Гц, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

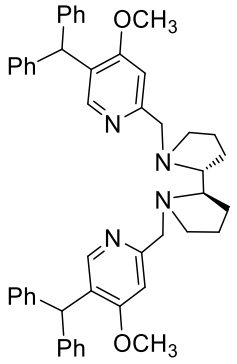
5-Бензгидрил-4-метокси-2-(хлорметил)пиридин гидрохлорид



(5-Бензгидрил-4-метоксипиридин-2-ил)метанол (321 мг, 1.05 ммоль) растворили в 5 мл CH_2Cl_2 и прибавили $SOCl_2$ (0.2 мл, 2.76 ммоль). Реакционную смесь перешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем отдули всё летучее потоком воздуха и высушили в вакууме. Продукт получен в виде коричневого порошка (354 мг, выход 94 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.86 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 6H), 7.00 (d, J = 7.2 Гц, 4H), 5.76 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.06 (s, 3H).

(2*R*,2'*R*)-1,1'-бис((5-бензгидрил-4-метоксипиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин ((*R*,*R*)-L3)



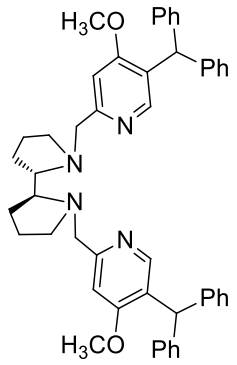
К раствору (*R*,*R*)-2,2'-бипирролидина *L*-тартрата тригидрата (63 мг, 0.182 ммоль) в CH_2Cl_2 (1.33 мл) / 1.58 М NaOH (0.67 мл, 1.056 ммоль) добавили 5-бензгидрил-4-метокси-2-(хлорметил)пиридин гидрохлорид (125 мг, 0.346 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Затем разбавили 2 мл H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, после сушили в вакууме. Остаток

очищали колоночной хроматографией с использованием Al_2O_3 (CH_2Cl_2 / ацетон = 40:1). Лиганд получен в виде бежевого твердого вещества (106 мг, выход 86 %)

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.90 (s, 2H), 7.31-7.19 (m, 12H), 7.14-7.06 (m, 8H), 6.97 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.27 (d, J = 14.5 Гц, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.53 (d, J = 14.3 Гц, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.94-1.70 (m, 8H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 163.6, 161.1, 150.5, 142.9, 142.8, 129.3, 128.3, 126.6, 126.4, 104.5, 66.4, 62.0, 55.5, 55.3, 47.9, 26.8, 23.9.

Синтез лиганда (2*S*,2'*S*)-1,1'-бис((5-бензгидрил-4-метоксипиридин-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидина ((*S*,*S*)-L3)



Лиганд **(*S*,*S*)-L3** был получен в виде бежевого твердого вещества (52 мг, выход 80 %) аналогично синтезу **(*R*,*R*)-L3** из 5-бензгидрил-4-метокси-2-(хлорметил)пиридин гидрохлорида (66 мг, 0.183 ммоль) и (*S*,*S*)-2,2'-бипирролидин *D*-тартрат тригидрата (35 мг, 0.102 ммоль).

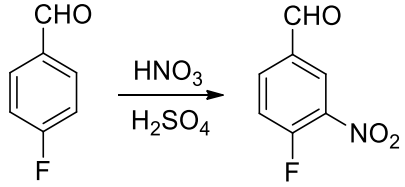
^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.88 (s, 2H), 7.31-7.17 (m, 12H), 7.13-7.03 (m, 8H), 6.94 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.24 (d, J = 14.5 Гц, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.51 (d, J = 14.3 Гц, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 2H), 1.93-1.67 (m, 8H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 163.6, 161.1, 150.5, 142.9, 142.8, 129.3, 128.3, 126.6, 126.4, 104.5, 66.5, 62.0, 55.5, 55.3, 47.9, 26.8, 23.9.

HRMS (EI): Вычислено для $C_{48}H_{50}N_4O_2$ $[M]^{+\cdot}$ 714.3928; найдено *m*/*z* 714.3929.

Синтез лиганда (2*R*,2'*R*)-1,1'-бис((5-бензгидрил-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидина ((*R*,*R*)-L4)

3-Нитро-4-фторбензальдегид

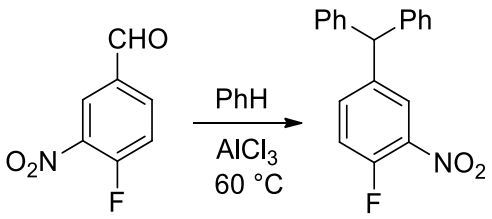


К охлажденной до 10 °C смеси концентрированных серной кислоты (7.5 мл) и азотной кислоты (1.6 мл, 25 ммоль) добавили при перемешивании небольшими порциями 4-фторбензальдегид (1.62 мл, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь вылили в измельчённый лёд и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Полученное масло использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 10.05 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 7.1, 2.0 Гц, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.50 (t, J = 9.3 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 188.3, 161.1, 156.7, 135.8, 135.6, 128.0, 120.0, 119.7.

(3-Нитро-4-фторфенил)метилен)дибензол

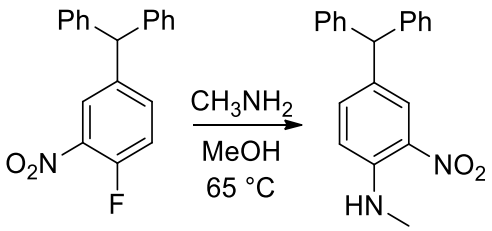


К раствору 3-нитро-4-фторбензальдегида (2.36 г, 14 ммоль) в 13 мл бензола добавили при перемешивании небольшими порциями $AlCl_3$ (4.3 г, 32.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Затем смесь вылили в измельченный лед и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 10:1 до 1:1), получая продукт в виде оранжевого масла (2.78 г, выход 65 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.82 (dd, J = 7.1, 2.3 Гц, 1H), 7.43-7.17 (m, 8H), 7.11 (m, 4H), 5.61 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 156.3, 152.1, 142.2, 141.4, 141.3, 136.4, 136.3, 129.3, 128.9, 127.2, 126.63, 126.58, 118.5, 118.1, 55.9.

4-Бензгидрил-*N*-метил-2-нитроанилин

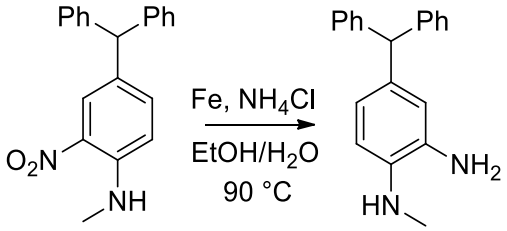


К раствору (3-нитро-4-фторфенил)метилен)дибензола (1.45 г, 4.7 ммоль) в 6 мл метанола добавили при перемешивании 40 % водный раствор метиламина (5 мл, 57.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 12 часов. Затем упарили при пониженном давлении. В результате продукт был получен с количественным выходом в виде масла (1.50 г).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.03 (br m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36-7.22 (m, 7H), 7.13 (d, J = 7.4 Гц, 4H), 6.80 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.00 (d, J = 5.1 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 145.2, 143.3, 137.7, 131.6, 131.2, 129.3, 128.6, 126.8, 126.7, 113.6, 55.5, 29.8.

4-Бензгидрил-*N*^{1}-метилбензол-1,2-диамин

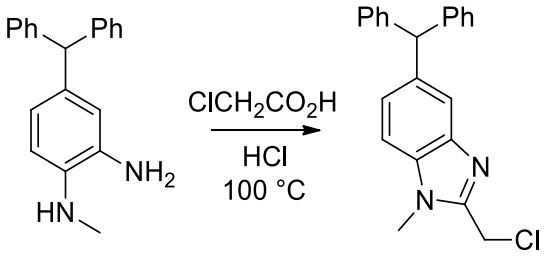


К раствору 4-бензгидрил-*N*-метил-2-нитроанилина (1.5 г, 4.7 ммоль) в 12 мл 75 % этанола добавили при перемешивании порошок Fe (792 мг, 14.2 ммоль) и хлорид аммония (757 мг, 14.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C 1.5 часа. Затем смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = 1:1), получая продукт в виде темного масла (1.03 г, выход 76 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.35-7.15 (m, 10H), 6.44 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.17 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.71 (br s, 3H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 145.0, 140.8, 138.6, 133.7, 129.6, 128.2, 126.0, 121.3, 110.3, 104.3, 56.7, 28.8.

5-Бензгидрил-2-(хлорметил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол



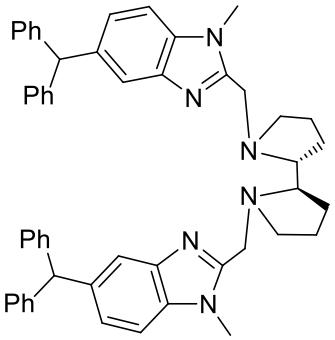
К суспензии 4-бензгидрил-*N*^{1}-метилбензол-1,2-диамина (1.03 г, 3.6 ммоль) в 6 мл 4 М водного раствора HCl добавили при перемешивании монохлороуксусную кислоту (685

мг, 7.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. После этого смесь охладили до комнатной температуры и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Далее экстрагировали CH_2Cl_2 (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = 1:1), получая продукт в виде светлого-коричневого твердого вещества (680 мг, выход 55 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.47 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 12H), 5.71 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 149.3, 144.2, 142.3, 139.0, 134.9, 129.6, 128.4, 126.4, 125.7, 121.1, 109.3, 56.9, 37.0, 30.4.

(2*R*,2'*R*)-1,1'-бис((5-бензгидрил-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидин ((*R*,*R*)-L4)

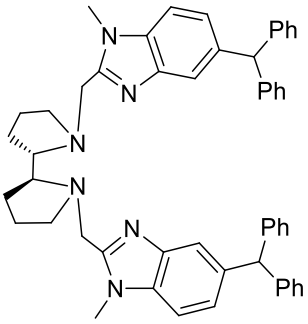


К раствору (*R*,*R*)-2,2'-бипирролидина *L*-тартрата тригидрата (73.3 мг, 0.213 ммоль) в CH_2Cl_2 (2.0 мл) / 0.85 М водного NaOH (1.0 мл, 0.85 ммоль) добавили 5-бензгидрил-2-(хлорметил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол (153.6 мг, 0.426 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Затем разбавили 3 мл H_2O и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон). Лиганд получен в виде желтого масла (138 мг, выход 85 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.43 (s, 2H), 7.31-7.07 (m, 24H), 5.69 (s, 2H), 4.27 (d, J = 13.7 Гц, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.62 (d, J = 13.7 Гц, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 1.88-1.62 (m, 8H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 152.8, 144.53, 144.47, 142.4, 138.0, 134.8, 129.6, 128.3, 126.3, 124.4, 120.4, 108.8, 65.5, 57.0, 55.6, 52.6, 30.0, 26.4, 24.1.

Синтез лиганда (2*S*,2'*S*)-1,1'-бис((5-бензгидрил-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидина ((*S*,*S*)-L4)



Лиганд **(*S*,*S*)-L4** был получен в виде желтого масла (103 мг, выход 82 %) аналогично синтезу **(*R*,*R*)-L4** из 5-бензгидрил-2-(хлорметил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазола (120 мг, 0.333 ммоль) и (*S*,*S*)-2,2'-бипирролидин *D*-тартрат тригидрата (57 мг, 0.165 ммоль).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.43 (s, 2H), 7.31-7.07 (m, 24H), 5.69 (s, 2H), 4.27 (d, J = 13.4 Гц, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.62 (d, J = 13.4 Гц, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 8H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 152.8, 144.54, 144.48, 142.4, 138.0, 134.8, 129.6, 128.3, 126.3, 124.4, 120.4, 108.8, 65.5, 57.0, 55.6, 52.6, 30.0, 26.4, 24.1.

2.3 Методики синтезов комплексов марганца(II)

Синтез комплекса (*R*,*R*)-Mn-1

Лиганд **(*R*,*R*)-L1** (53 мг, 0.164 ммоль) и $Mn(OTf)_2 \cdot CH_3CN$ (65 мг, 0.164 ммоль) растворили в 0.30 мл сухого CH_3CN. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем аккуратно наслоили диэтиловый эфир и оставили при комнатной температуре для кристаллизации комплекса. Выпавшие кристаллы собрали. Маточный раствор отдули в токе аргона, остаток повторно перекристаллизовали из смеси CH_3CN/Et_2O. В результате комплекс **(*R*,*R*)-Mn-1** получен в виде желтоватого кристаллического вещества (93 мг, выход 84 %).

Синтез комплекса (*S*,*S*)-Mn-1 (8)

Комплекс **(*S*,*S*)-Mn-1** был получен аналогично синтезу **(*R*,*R*)-Mn-1** из лиганда **(*S*,*S*)-L1** (50 мг, 0.155 ммоль) и $Mn(OTf)_2 \cdot CH_3CN$ (61 мг, 0.155 ммоль). В результате комплекс **(*S*,*S*)-Mn-1** получен в виде бесцветного кристаллического вещества (91 мг, выход 87 %).

Синтез комплекса (*R*,*R*)-Mn-2

Лиганд **(*R*,*R*)-L2** (87 мг, 0.197 ммоль) и $Mn(OTf)_2 \cdot CH_3CN$ (78 мг, 0.197 ммоль) растворили в 0.7 мл CH_3CN. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Кристаллизацию комплекса проводили медленной диффузией диэтилового эфира в ацетонитрильный слой. Выпавшие кристаллы собрали. Маточный раствор отдули в токе аргона, остаток повторно перекристаллизовали из смеси CH_3CN/Et_2O. В результате комплекс **(*R*,*R*)-Mn-2** получен в виде желтоватого кристаллического вещества (125 мг, выход 80 %).

Синтез комплекса (*S*,*S*)-Mn-2 (13)

Комплекс **(*S*,*S*)-Mn-2** был получен аналогично синтезу **(*R*,*R*)-Mn-2** из лиганда **(*S*,*S*)-L2** (157 мг, 0.358 ммоль) и $Mn(OTf)_2 \cdot CH_3CN$ (141 мг, 0.358 ммоль). В результате комплекс **(*S*,*S*)-Mn-2** получен в виде бесцветного кристаллического вещества (210 мг, выход 74 %).

Синтез комплекса (*R*,*R*)-Mn-3

Лиганд **(*R*,*R*)-L3** (106 мг, 0.148 ммоль) и $Mn(OTf)_2 \cdot CH_3CN$ (58 мг, 0.148 ммоль) растворили в 2.0 мл сухого CH_3CN. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем смесь отфильтровали, фильтрат поместили в камеру с Et_2O при 4 °C для кристаллизации комплекса. Выпавшие кристаллы собрали. Маточный раствор отдули в токе аргона, остаток повторно перекристаллизовали из смеси CH_3CN / Et_2O. В результате комплекс **(*R*,*R*)-Mn-3** получен в виде желтоватого кристаллического вещества (119 мг, выход 75 %). Монокристаллы, пригодные для РСА, получили повторной кристаллизацией части продукта из CH_3CN / Et_2O.

Структура комплекса **(*R*,*R*)-Mn-3** была подтверждена данными РСА, файл CCDC 2441129 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Синтез комплекса (*S*,*S*)-Mn-3 (54)

Лиганд **(*S*,*S*)-L3** (110 мг, 0.154 ммоль) и $Mn(OTf)_2 \cdot CH_3CN$ (61 мг, 0.154 ммоль) растворили в 2.0 мл сухого CH_3CN. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем аккуратно наслоили диэтиловый эфир и оставили при 4 °C для кристаллизации комплекса. Выпавшие кристаллы собрали. Маточный раствор отдули в токе аргона, остаток повторно перекристаллизовали из смеси CH_3CN / Et_2O. В результате комплекс **(*S*,*S*)-Mn-3** получен в виде бесцветного кристаллического

вещества (118 мг, выход 72 %). Монокристаллы, пригодные для РСА, получили повторной кристаллизацией части продукта из CH_3CN / Et_2O.

Структура комплекса **(*S*,*S*)-Mn-3** была подтверждена данными РСА, файл CCDC 2211358 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Синтез комплекса (*R*,*R*)-Mn-4

Лиганд **(*R*,*R*)-L4** (138 мг, 0.18 ммоль) и $Mn(OTf)_2 \cdot CH_3CN$ (71 мг, 0.18 ммоль) растворили в 1.3 мл сухого CH_3CN. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем аккуратно наслоили диэтиловый эфир и оставили при 4 °C для кристаллизации комплекса. Выпавшие кристаллы собрали. Маточный раствор отдули в токе аргона, остаток повторно перекристаллизовали из смеси CH_3CN / Et_2O. В результате комплекс **(*R*,*R*)-Mn-4** получен в виде бесцветного кристаллического вещества (168 мг, выход 84 %). Монокристаллы, пригодные для РСА, получили повторной кристаллизацией части продукта из CH_3CN/Et_2O.

Структура комплекса **(*R*,*R*)-Mn-4** была подтверждена данными РСА, файл CCDC 2441164 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Синтез комплекса (*S*,*S*)-Mn-4 (62)

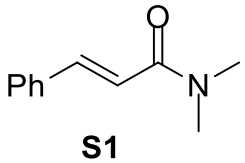
Комплекс **(*S*,*S*)-Mn-4** был получен аналогично синтезу **(*R*,*R*)-Mn-4** из лиганда **(*S*,*S*)-L4** (79 мг, 0.10 ммоль) и $Mn(OTf)_2 \cdot CH_3CN$ (39 мг, 0.10 ммоль). В результате комплекс **(*S*,*S*)-Mn-4** получен в виде бесцветного кристаллического вещества (95 мг, выход 85 %). Монокристаллы, пригодные для РСА, получили повторной кристаллизацией части продукта из CH_3CN / Et_2O.

Структура комплекса **(*S*,*S*)-Mn-4** была подтверждена данными РСА, файл CCDC 2426838 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Синтез остальных комплексов Mn, изученных в реакциях энантиоселективного эпоксидирования енамидов и региоселективного C–H окисления карбоновых кислот, был выполнен согласно методикам, описанным в работах [17, 66, 78, 80].

2.4 Методики синтезов субстратов

Синтез *N*,*N*-диметилциннамамида (S1)



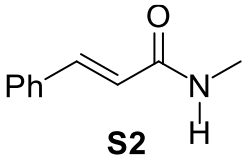
S1

К охлажденному до 0 °C 40 % водному раствору $HNMe_2$ (1.14 мл, 9.0 ммоль) добавили при перемешивании небольшими порциями хлорангидрид коричной кислоты (500 мг, 3.0 ммоль). Через 15 минут добавили еще 1.14 мл (9.0 ммоль) 40 % водного раствора диметиламина. Полученную смесь оставили перемешиваться и отогреваться на 30 минут. Затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. **S1** был получен в виде белого твердого вещества (507 мг, выход 96 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.67 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 6.89 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), δ: 166.8, 142.4, 135.5, 129.6, 128.9, 127.9, 117.6, 37.5, 36.0.

Синтез *N*-метилциннамамида (S2)



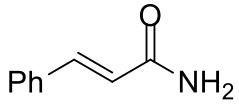
S2

К охлажденному до 0 °C 40 % водному раствору $MeNH_2$ (0.78 мл, 9.0 ммоль) добавили при перемешивании небольшими порциями хлорангидрид коричной кислоты (500 мг, 3.0 ммоль). Через 15 минут добавили еще 1.56 мл (18.0 ммоль) 40 % водного раствора метиламина. Полученную смесь оставили перемешиваться и отогреваться до комнатной температуры на ночь. Затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/ацетон = от 5:1 до 1:1) и перекристаллизовывали из CH_2Cl_2/*н*-C_6H_{14}. В результате **S2** получен в виде бесцветного кристаллического вещества (396 мг, выход 82 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.62 (d, J = 15.7 Гц, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 3H), 6.43 (d, J = 15.7 Гц, 1H), 6.00 (br s, 1H), 2.94 (d, J = 5.0 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), δ: 166.8, 140.9, 135.0, 129.7, 128.9, 127.9, 120.8, 26.6.

Синтез циннамамида (S3)



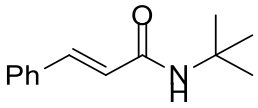
S3

К охлажденному до 0 °C 25 % водному раствору NH_3 (2.50 мл, 33.3 ммоль) медленно добавили при перемешивании раствор хлорангидрида коричной кислоты (417 мг, 2.5 ммоль) в 3.0 мл *трет*-бутилметилового эфира. Полученную смесь оставили перемешиваться и отогреваться до комнатной температуры на ночь. Затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. В результате **S3** получен в виде белого твердого вещества с количественным выходом (365 мг).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.65 (d, J = 15.7 Гц, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 6.46 (d, J = 15.7 Гц, 1H), 5.73 (br s, 2H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 167.9, 142.6, 134.7, 130.1, 129.0, 128.1, 119.7.

Синтез *N-трет*-бутилциннамамида (S4)



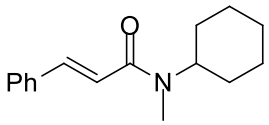
S4

К охлажденному до 0 °C раствору хлорангидрида коричной кислоты (417 мг, 2.5 ммоль) и триэтиламина (0.35 мл, 2.5 ммоль) в 2.5 мл CH_2Cl_2 медленно добавили при перемешивании раствор *трет*-бутиламина (0.27 мл, 2.5 ммоль) в 1.5 мл CH_2Cl_2. Полученную смесь оставили перемешиваться и отогреваться до комнатной температуры на ночь. Затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме, очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/ацетон = от 5:1 до 1:1) и перекристаллизовывали из CH_2Cl_2/*н*-C_6H_{14}. В результате **S4** получен в виде бесцветного кристаллического вещества (406 мг, выход 80 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.57 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 6.33 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 5.50 (br s, 1H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 165.3, 140.4, 135.2, 129.6, 128.9, 127.8, 122.2, 51.6, 29.0.

Синтез *N*-метил-*N*-циклогексилциннамамида (S5)



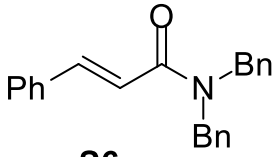
S5

К охлажденному до 0 °C раствору хлорангидрида коричной кислоты (417 мг, 2.5 ммоль) и триэтиламина (0.35 мл, 2.5 ммоль) в 2.5 мл CH_2Cl_2 добавили по каплям при перемешивании раствор *N*-метилциклогексиламина (0.33 мл, 2.5 ммоль) в 1.5 мл CH_2Cl_2. Полученную смесь оставили перемешиваться и отогреваться на 2 часа. Затем добавили 4 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме и перекристаллизовывали из CH_2Cl_2/*н*-C_6H_{14}. В результате **S5** получен в виде бесцветного кристаллического вещества (486 мг, выход 80 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.66 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 3H), 6.87 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 4.64-4.45 (m, 0.5H), 3.86-3.68 (m, 0.5H), 3.00 (s, 1.5H), 2.93 (s, 1.5H), 1.93-1.25 (m, 10H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 166.7, 166.2, 142.3, 142.0, 135.7, 129.5, 128.9, 127.8, 118.9, 118.5, 57.1, 52.9, 31.3, 30.0, 27.8, 25.9, 25.8, 25.4.

Синтез *N*,*N*-дибензилциннамамида (S6)



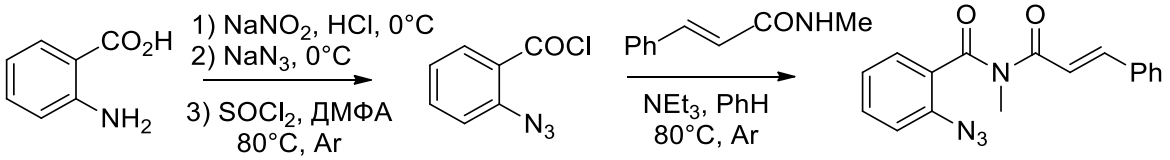
S6

К раствору гидрида натрия (248 мг, 10.3 ммоль) в 8.3 мл *N*,*N*-диметилформамида добавили по каплям при перемешивании раствор циннамамида **S3** (412 мг, 2.8 ммоль) в 8.3 мл *N*,*N*-диметилформамида в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение часа. Далее добавили по каплям бензилхлорид (0.97 мл, 8.4 ммоль) и перемешивали при 70 °C еще 2 часа также в атмосфере аргона. После этого реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили 15 мл H_2O, экстрагировали Et_2O (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (2×15 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / этилацетат = от 10:1 до 9:1) и перекристаллизовывали из CH_2Cl_2 / *н*-C_6H_{14}. В результате **S6** получен в виде бесцветного кристаллического вещества (541 мг, выход 59 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.86 (d, J = 15.3 Гц, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 11H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.91 (d, J = 15.4 Гц, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.61 (s, 2H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 167.3, 144.0, 137.5, 136.9, 135.3, 129.8, 129.1, 128.9, 128.8, 128.5, 128.0, 127.9, 127.6, 126.7, 117.4, 50.2, 49.0.

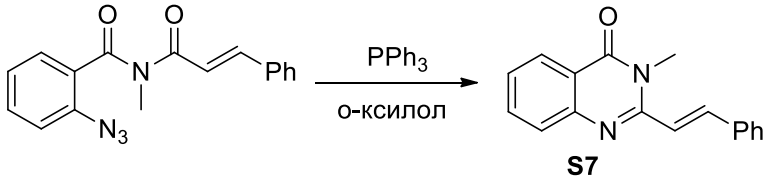
Синтез (*E*)-3-метил-2-стирилхиназолин-4(3*H*)-она (S7)



К охлажденному до 0 °C раствору антраниловой кислоты (1.00 г, 7.3 ммоль) в 22 мл 1.1 М водного HCl добавили раствор $NaNO_2$ (0.53 г, 7.7 ммоль) в 1.5 мл воды. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Далее осторожно вылили в смесь NaN_3 (0.52 г, 8.0 ммоль), растворенного в воде (1.5 мл) со льдом (10 мл), и перемешивали в течение 1.5 часа. Экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и упарили при пониженном давлении. Полученную 2-азидобензойную кислоту (1.104 г, выход 93 %) использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

К раствору 2-азидобензойной кислоты (1.104 г, 6.8 ммоль) в 15 мл бензола добавили $SOCl_2$ (2.5 мл, 34.4 ммоль) и *N*,*N*-диметилформамид (5 мкл, 65 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Далее охладили до комнатной температуры и упарили при пониженном давлении. Полученный хлорангидрид 2-азидобензойной кислоты (1.216 г, выход 99 %) использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

К раствору хлорангидрида 2-азидобензойной кислоты (1.216 г, 6.7 ммоль) в 15 мл бензола добавили *N*-метилциннамамид (1.080 г, 6.7 ммоль) и триэтиламин (0.93 мл, 6.7 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Далее смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / этилацетат = 4:1). В результате был получен (*E*)-2-азидо-*N*-циннамоил-*N*-метилбензамид (1.90 г, выход 92 %).



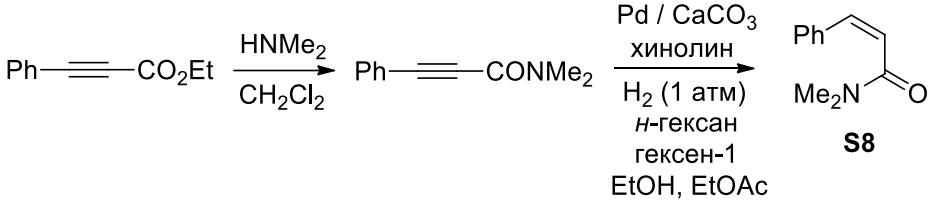
S7

К раствору (*E*)-2-азидо-*N*-циннамоил-*N*-метилбензамида (1.90 г, 6.2 ммоль) в 20 мл *орто*-ксилола добавили трифенилфосфин (1.627 г, 6.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Далее упарили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из горячего толуола и сушили в вакууме. В результате **S7** был получен в виде светло-зеленого твердого вещества (1.05 г, выход 65 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.31-8.25 (m, 1H), 7.99 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.13 (d, J = 15.5 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 162.5, 152.4, 147.6, 141.2, 135.5, 134.3, 129.9, 129.0, 128.0, 127.3, 127.0, 126.5, 120.5, 119.1, 30.8.

Синтез (*Z*)-*N*,*N*-диметил-3-фенилакриламида (S8)



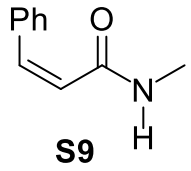
К раствору этил 3-фенилпропиолата (0.50 мл, 3.0 ммоль) в 2 мл CH_2Cl_2 добавили 40 % водный раствор диметиламина (1.52 мл, 12.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×3 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме, очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/ацетон = от 4:1 до 1:1). В результате *N,N*-диметил-3-фенилпропиоламид был получен в виде белого твердого вещества с количественным выходом (519 мг).

К раствору *N,N*-диметил-3-фенилпропиоламида (519 мг, 3.0 ммоль) в смеси *н*-гексана (21 мл)/гексена-1 (6 мл)/этилацетата (13 мл)/этанола (3 мл) добавили $Pd/CaCO_3$ (190 мг, 1.1 ммоль) и хинолин (0.51 мл, 4.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа. После этого смесь отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/ацетон = 5:1). В результате **S8** получен в виде светло-желтого масла (273 мг, выход 52 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.37-7.24 (m, 5H), 6.64 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 6.04 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 169.1, 135.8, 133.4, 128.7, 128.5, 128.3, 123.5, 37.6, 34.5.

Синтез (*Z*)-*N*-метил-3-фенилакриламида (S9)



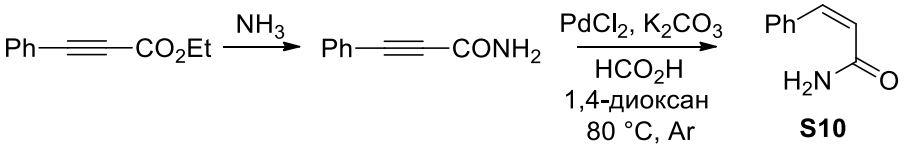
S9

Соединение **S9** было получено аналогично синтезу **S8** из этил 3-фенилпропиолата (0.50 мл, 3.0 ммоль) и 40 % водного раствора $MeNH_2$ (1.04 мл, 9.0 ммоль) с последующим гидрированием. В результате **S9** получен в виде вязкого светло-желтого масла (242 мг, выход 50 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 6.75 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 5.98 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 5.55 (br s, 1H), 2.77 (d, J = 4.9 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 168.0, 136.2, 135.2, 129.0, 128.7, 128.6, 124.9, 26.3.

Синтез (*Z*)-3-фенилакриламида (S10)



S10

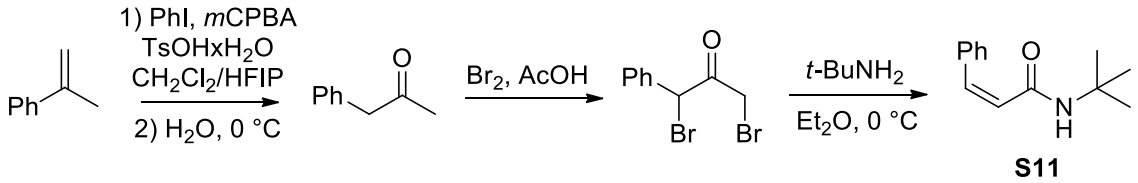
К этил 3-фенилпропиолату (0.67 мл, 4.0 ммоль) добавили 25 % водный раствор аммиака (1.20 мл, 16.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×3 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме. В результате 3-фенилпропиоламид был получен в виде белого твердого вещества (440 мг, выход 76 %).

К раствору 3-фенилпропиоламида (435 мг, 3.0 ммоль) в 7.5 мл 1,4-диоксана добавили $PdCl_2$ (27 мг, 0.15 ммоль), K_2CO_3 (42 мг, 0.3 ммоль) и 85 % муравьиную кислоту (0.17 мл, 3.8 ммоль) в атмосфер аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере аргона в течение 17 часов. После этого смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/ацетон = от 25:1 до 4:1). В результате **S10** был получен в виде белового твердого вещества (278 мг, выход 63 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.50-7.44 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 3H), 6.84 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 5.97 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 5.60 (br s, 2H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 169.2, 137.7, 135.0, 129.1, 128.9, 128.7, 124.0.

Синтез (*Z*)-*N*-*трет*-бутил-3-фенилакриламида (S11)



S11

К *м*-хлорпероксибензойной кислоте (2.30 г, 10.0 ммоль) и *п*-толуолсульфокислоты моногидрату (1.90 г, 10.0 ммоль) добавили иодбензол (1.12 мл, 10.0 ммоль), HFIP (5 мл) и CH_2Cl_2 (33 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Далее смесь охладили до 0 °C и добавили H_2O (4 мл) и α-метилстирол (1.04 мл, 8.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C 1.5 часа. Затем нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/этилацетат = от 30:1 до 25:1). Фенилацетон был получен в виде бесцветной жидкости (717 мг, выход 67 %).

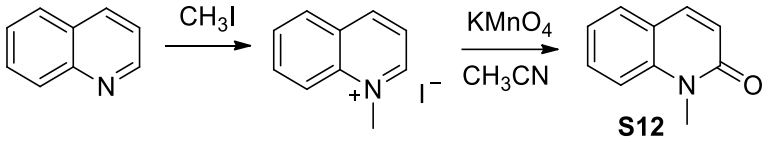
^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.35-7.17 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 2.15 (s,3H).

К раствору фенилацетона (717 мг, 5.3 ммоль) в 4 мл 100 % уксусной кислоты осторожно добавили при перемешивании раствор Br_2 (0.55 мл, 10.7 ммоль) в 4 мл 100 % уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. В результате получали 2 основных продукта: 1,3-дибром-3-фенилпропан-2-он (65 %), 1,1,3-трибром-3-фенилпропан-2-он (32 %). Содержание и состав смеси определяли методом ^{1}H ЯМР.

Выделенную смесь растворили в 16 мл сухого диэтилового эфира и охладили на ледяной бане. Затем добавили *трет*-бутиламин (3.4 мл, 32.0 ммоль) при 0 °C при перемешивании. После этого охлаждение убрали и оставили реакционную смесь отогреваться и перемешиваться в течение часа. Далее смесь разбавили 8 мл *н*-пентана и отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Темно-коричневое масло очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/этилацетат) и перекристаллизовали несколько раз из ацетона/*н*-C_6H_{14}. В результате **S11** получен в виде бесцветного кристаллического вещества (236 мг, выход после трёх стадий 15 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.46-7.28 (m, 5H), 6.71 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 5.94 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 5.25 (br s, 1H), 1.25 (s, 9H).

Синтез 1-метилхинолин-2(1*H*)-она (S12)



S12

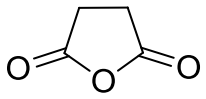
К хинолину (1.37 мл, 11.6 ммоль) добавили метилиодид (0.72 мл, 11.6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до полного затвердевания реакционной смеси в течение 3 часов.

Остаток растворили в 25 мл ацетонитрила и добавили небольшими порциями $KMnO_4$ (4.59 г, 29.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В процессе перемешивания смесь нагревалась и приобретала бурый цвет (вследствие образования MnO_2). Далее добавили насыщенный водный раствор сульфита натрия и экстрагировали CH_2Cl_2 (4×25 мл). Экстракты объединили, сушили над Na_2SO_4, после чего растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / EtOAc = 4:1) и перекристаллизовали из смеси $CHCl_3$/*н*-гексан. В результате **S12** был получен в виде желтого кристаллического вещества (700 мг, выход 38 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.67 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.23 (td, J = 8.0, 1.2 Гц, 1H), 6.71 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 162.5, 140.2, 139.1, 130.8, 128.9, 122.3, 121.8, 120.8, 114.3, 29.6.

Синтез янтарного ангидрида

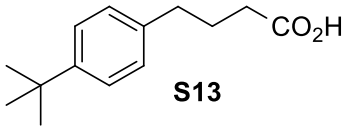


К янтарной кислоте (1.851 г, 15.7 ммоль) добавили уксусный ангидрид (5.0 мл, 53.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 3 часов. Затем отдули все летучее потоком воздуха при 50 °C и высушили в вакууме. В результате янтарный ангидрид был получен в виде белового твердого вещества с количественным выходом (1.57 г).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 3.00 (s, 4H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 170.8, 28.5.

Синтез 4-(4-(*трет*-бутил)фенил)бутановой кислоты (S13)



S13

К янтарному ангидриду (500 мг, 5.0 ммоль) в 15 мл CH_2Cl_2 добавили *трет*-бутилбензол (0.81 мл, 5.3 ммоль). Охладили полученную смесь до 0 °C и добавили при перемешивании небольшими порциями безводный $AlCl_3$ (1.467 г, 11.0 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться и отогреваться до комнатной температуры на 21 час. Затем охладили до 0 °C и добавляли 6 М водный раствор HCl, пока весь осадок не растворился. Далее экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, сушили в вакууме. В результате получали 4-(4-(*трет*-бутил)фенил)-4-оксобутановую кислоту в виде желтоватого твердого вещества (1.15 г, выход 98 %), которую использовали далее без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.92 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 3.30 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.81 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 1.34 (s, 9H).

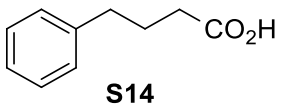
^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 197.6, 178.6, 157.3, 134.0, 128.2, 125.7, 35.3, 33.2, 31.2, 28.2.

К раствору 4-(4-(*трет*-бутил)фенил)-4-оксобутановой кислоты (1.146 г, 4.9 ммоль) в 10 мл уксусной кислоты добавили 5 % Pd/C (313 мг, 0.147 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 40 часов. После этого смесь отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент CH_2Cl_2). В результате **S13** получен в виде светло-желтого твердого вещества (646 мг, выход 60 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.32 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.65 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 2.39 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 1.97 (p, J = 7.5 Гц, 2H), 1.32 (s, 9H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 179.7, 149.0, 138.2, 128.3, 125.4, 34.6, 34.5, 33.5, 31.5, 26.3.

Синтез 4-фенилбутановой кислоты (S14)



S14

К янтарному ангидриду (1.57 г, 15.7 ммоль) в 30 мл CH_2Cl_2 добавили бензол (2.10 мл, 23.5 ммоль). Охладили полученную смесь до 0 °C и добавили при перемешивании небольшими порциями безводный $AlCl_3$ (4.600 г, 34.5 ммоль). Реакционную смесь

оставили перемешиваться и отогреваться до комнатной температуры на 24 часа. Затем охладили до 0 °C и добавляли 6 М водный раствор HCl, пока весь осадок не растворился. Далее экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, сушили в вакууме. В результате получали 4-оксо-4-фенилбутановую кислоту в виде бежевого твердого вещества (2.73 г, выход 98 %), которую использовали далее без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.01-7.96 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 2.82 (t, J = 6.5 Гц, 2H).

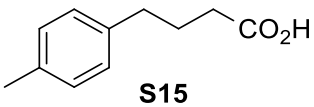
^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 197.9, 178.9, 136.5, 133.5, 128.8, 128.2, 33.3, 28.2.

К раствору 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты (1.57 г, 5.6 ммоль) в 15 мл уксусной кислоты добавили 5 % Pd/C (358 мг, 0.168 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 20 часов. После этого смесь отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/ацетон = от 50:1 до 3:1). В результате **S14** получен в виде белого твердого вещества (646 мг, выход 60 %).

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.33-7.27 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 2.69 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 2.39 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 1.99 (p, J = 7.5 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 180.1, 141.3, 128.6, 128.6, 126.2, 35.1, 33.5, 26.3.

Синтез 4-(*п*-толил)бутановой кислоты (S15)



S15

К охлажденному до 0 °C раствору янтарного ангидрида (514 мг, 5.1 ммоль) в 5 мл (46.9 ммоль) толуола добавили при перемешивании небольшими порциями безводный $AlCl_3$ (1.507 г, 11.3 ммоль). Реакционную смесь оставили перемешиваться и отогреваться до комнатной температуры на 21 час. Затем охладили до 0 °C и добавляли 6 М водный раствор HCl до полного растворения осадка. Далее экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, а затем сушили в вакууме. В результате получали 4-оксо-4-(*п*-толил)бутановую кислоту с количественным выходом (979 мг) в виде желтоватого твердого вещества, которую использовали далее без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.88 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 3.29 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.80 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.41 (s, 3H).

К раствору 4-оксо-4-(*n*-толил)бутановой кислоты (769 мг, 4.0 ммоль) в 10 мл метанола добавили 10 % Pd/C (85 мг, 0.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 20 часов. После этого смесь отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент CH_2Cl_2). В результате метил 4-(*n*-толил)бутаноат получен в виде бесцветной жидкости (577 мг, выход 75 %).

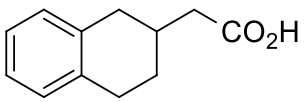
^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.13-7.05 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 2.33 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.95 (p, J = 7.5 Гц, 2H).

К раствору метил 4-(*n*-толил)бутаноата (577 мг, 3.0 ммоль) в смеси EtOH (9 мл) и H_2O (1 мл) добавили KOH (842 мг, 15.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 21 часа. Затем охладили до комнатной температуры и упарили все летучее при пониженном давлении. К остатку добавили 3 мл воды и 4 мл 6 М водного раствора HCl. Далее экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, сушили в вакууме. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 50:1 до 3:1). Полученный продукт **S15** представляет собой белое твердое вещество (390 мг, выход 73 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.17-7.05 (m, 4H), 2.67 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 2.40 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.98 (p, J = 7.5 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 180.3, 138.2, 135.6, 129.2, 128.5, 34.7, 33.5, 26.4, 21.1.

Синтез 2-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)уксусной кислоты (S16)



S16

К раствору 1-тетралона (621 мг, 4.2 ммоль) в 5.5 мл сухого 1,4-диоксана добавили при перемешивании моногидрат глиоксиловой кислоты (742 мг, 8.1 ммоль) и 0.25 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 91 °C в течение 5 часов. Затем смесь вылили в измельченный лед, отфильтровали образовавшийся осадок и высушили на воздухе. В итоге (*E*)-2-(1-оксо-3,4-дигидронафталин-2(1*H*)-илиден)уксусная кислота получена в виде коричневого порошка (740 мг, выход 86 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.11 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 2H).

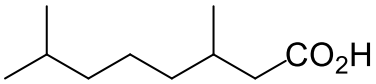
^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 186.8, 171.0, 152.1, 144.2, 134.3, 132.6, 128.7, 128.7, 127.5, 122.4, 28.6, 27.6.

Синтез **S16** был выполнен с незначительными изменениями согласно методике, описанной в работе [99]. К раствору (*E*)-2-(1-оксо-3,4-дигидронафталин-2(1*H*)-илиден)уксусной кислоты (461 мг, 2.3 ммоль) в 6 мл 1,4-диоксана добавили 0.70 мл концентрированной серной кислоты и 10 % Pd/C (43 мг, 0.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 72 часов. После этого смесь отфильтровали, к фильтрату добавили 20 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 50:1 до 3:1). В результате **S16** получен в виде белого твердого вещества (174 мг, выход 40 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.20-7.07 (m, 4H), 3.08-2.74 (m, 3H), 2.67-2.46 (m, 3H), 2.44-2.26 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 1H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 179.7, 136.1, 135.6, 129.2, 129.0, 125.9, 125.8, 40.9, 35.7, 31.3, 29.2, 28.8.

Синтез 3,7-диметилоктановой кислоты (S17)



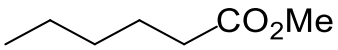
S17

Синтез был выполнен с незначительными изменениями согласно методике, описанной в работе [100]. CrO_3 (2.29 г, 22.9 ммоль) растворили в 4 мл воды и осторожно добавили 0.7 мл концентрированной серной кислоты. К полученному раствору, охлажденному до 0 °C, добавили по каплям в течение 30 минут при перемешивании раствор 3,7-диметилоктанола (1.611 г, 10.0 ммоль) в 5 мл ацетона. Затем реакционную смесь разбавили 10 мл воды и экстрагировали Et_2O (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промыли 2.8 М водным раствором NaOH (2×10 мл). Водные фракции объединили, добавили 3 М раствор соляной кислоты и экстрагировали Et_2O (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 30:1 до 2:1). Продукт **S17** представляет собой бесцветную жидкость (896 мг, выход 52 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 2.35 (dd, J = 14.9, 5.9 Гц, 1H), 2.35 (dd, J = 14.9, 8.0 Гц, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.53 (h, J = 6.7 Гц, 1H), 1.37-1.09 (m, 6H), 0.97 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Гц, 6H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 179.9, 41.8, 39.2, 37.1, 30.3, 28.1, 24.8, 22.8, 22.7, 19.8.

Синтез метил *н*-гексаноата (S18)



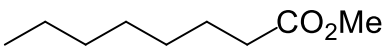
S18

К раствору капроновой кислоты (4.577 г, 39.4 ммоль) в 16 мл метанола добавили 0.3 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения в течение 72 часов. Затем охладили до комнатной температуры и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали *н*-пентаном (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. В результате **S18** был получен в виде бесцветной жидкости (4.69 г, выход 91 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 3.65 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 1.61 (p, J = 7.5 Гц, 2H), 1.34-1.22 (m, 4H), 0.88 (t, J = 6.7 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 174.4, 51.5, 34.2, 31.5, 24.8, 22.4, 14.0.

Синтез метил *н*-октаноата (S19)



S19

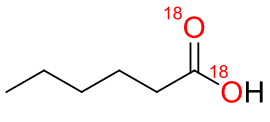
К раствору *н*-октановой кислоты (4.562 г, 31.6 ммоль) в 16 мл метанола добавили 0.3 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения в течение 20 часов. Затем охладили до комнатной температуры и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. В результате **S19** был получен в виде светло-желтой жидкости (4.45 г, выход 89 %).

^{1}H ЯМР (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 3.64 (s, 3H), 2.28 (t, J = 7.5 Гц, 2H), 1.60 (p, J = 7.3 Гц, 2H), 1.34-1.18 (m, 8H), 0.86 (t, J = 6.9 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 174.4, 51.5, 34.2, 31.8, 29.2, 29.0, 25.1, 22.7, 14.1.

Синтез [$^{18}O_2$]капроновой кислоты

К капроновой кислоте (120 мг, 1.0 ммоль) добавили 97 % ^{18}O-меченую $H_2{}^{18}O$ (200 мкл, 11.1 ммоль), затем осторожно добавили 0.50 мл трифторметансульфокислоты. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 120 часов. После этого смесь охладили до комнатной температуры и экстрагировали *н*-пентаном (6×4 мл). Экстракты объединили, сушили над Na_2SO_4. Растворитель осторожно отдули потоком воздуха при 40 °C. Изотопно-обогащенная [$^{18}O_2$]капроновая кислота (70 % $^{18}O_2$) была получена в виде бесцветного масла. Изотопный состав [$^{18}O_2$]капроновой кислоты определяли методом ГХ-МС.



70 % ^{18}O-^{18}O
28 % ^{18}O-^{16}O
2 % ^{16}O-^{16}O

2.5 Методики окисления субстратов

2.5.1 Каталитическое эпоксидирование *α,β*-ненасыщенных амидов пероксидом водорода

Общая методика энантиоселективного эпоксидирования

К субстрату (100 мкмоль) и 2-этилгексановой кислоте (128 мкл, 800 мкмоль) добавили раствор Mn-катализатора (1.0 мкмоль) в 400 мкл ацетонитрила и термостатировали полученную смесь при –40 °C. Далее добавили при перемешивании 130 мкмоль H_2O_2, растворённой в CH_3CN (приготовлен из 30% H_2O_2, общий объём раствора 100 мкл), с помощью шприцевого насоса в течение 30 минут. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали ещё 1.5 часа при –40 °C. Затем охлаждение убрали, нейтрализовали реакционную смесь насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (3-4 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×3 мл). Экстракты объединили и отдули потоком воздуха в теплой водяной бане. Остаток растворили в 800 мкл $CDCl_3$, высушили над Na_2SO_4, осушитель отфильтровали через шарик хлопковой ваты и анализировали раствор методом ^{1}H ЯМР. Конверсию и выход эпоксида определяли с помощью ^{1}H ЯМР, энантиомерный избыток определяли методом ВЭЖХ на хиральных колонках.

Общая методика препаративного энантиоселективного эпоксидирования

К субстрату (400 мкмоль) и 2-этилгексановой кислоте (511 мкл, 3.2 ммоль) добавили раствор Mn-катализатора (4.0 мкмоль) в 1.60 мл ацетонитрила и термостатировали полученную смесь при –40 °C. Далее добавили при перемешивании 520 мкмоль H_2O_2 в CH_3CN (раствор приготовлен из 30% H_2O_2, общий объём раствора 400 мкл)

с помощью шприцевого насоса за 30 минут. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали ещё 1.5 часа при –40 °C. Затем охлаждение убрали, нейтрализовали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×12 мл). Экстракты объединили и упарили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/ацетон).

Препаративное энантиоселективное эпоксидирование циннамамида (S3)

К циннамамиду (294 мг, 2.0 ммоль) и 2-этилгексановой кислоте (2.55 мл, 16 ммоль) добавили раствор Mn-катализатора **39** (18 мг, 20 мкмоль) в 8.0 мл ацетонитрила и термостатировали полученную смесь при –40 °C. Далее добавили при перемешивании 2.6 ммоль H_2O_2 в CH_3CN (раствор приготовлен из 30% H_2O_2, общий объём раствора 2 мл) с помощью шприцевого насоса за 30 минут. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали ещё 1.5 часа при –40 °C. Затем охлаждение убрали и нейтрализовали насыщенным водным раствором Na_2CO_3. Экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упарили при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/ацетон). Эпоксид циннамамида был получен в виде белого твердого вещества (309 мг, выход 95 %, *ЭИ* = 95 % (2*S*,3*R*)).

2.5.2 Каталитическое C–H окисление карбоновых кислот пероксидом водорода

Общая методика селективной *γ*-лактонизации карбоновых кислот

Карбоновую кислоту (200 мкмоль) и Mn-катализатор (2.0 мкмоль) растворили в смеси HFIP (200 мкл)/CH_2Cl_2 (200 мкл) и термостатировали при выбранной температуре (оптимально при +10 °C). Далее добавили при перемешивании 230 мкмоль H_2O_2 в CH_3CN (раствор приготовлен из 30% H_2O_2, общий объём раствора 100 мкл) с помощью шприцевого насоса за 30 минут. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали ещё 1.5 часа при той же температуре. Затем отбирали 70 мкл реакционной смеси и добавляли к раствору PPh_3 (10 мг, 38 мкмоль) в 300 мкл CH_2Cl_2. Полученный раствор анализировали методом ГХ-МС.

Методика получения *δ*-капролактона

К раствору капроновой кислоты (23.2 мг, 200 мкмоль) и добавки сильной кислоты (x мкмоль) в 250 мкл HFIP добавили 400 мкмоль 30% водной H_2O_2 одной порцией. Полученную смесь термостатировали при –40 °C, затем добавили твердый Mn-катализатор (1.0 мкмоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при –40 °C в течение 22

часов. После этого отбирали 40 мкл реакционной смеси и добавляли к раствору PPh_3 (10 мг, 38 мкмоль), NEt_3 (2 мкл, 14 мкмоль) в 300 мкл CH_2Cl_2. Полученный раствор анализировали методом ГХ-МС.

Общая методика получения (*ω*-1)-гидроксикарбоновых кислот

К раствору карбоновой кислоты (200 мкмоль) в 250 мкл HFIP добавили раствор CH_3SO_3H (0.65 мкл, 10 мкмоль) в 50 мкл CH_2Cl_2 и 400 мкмоль 30% водной H_2O_2 одной порцией. Полученную смесь термостатировали при указанной температуре. Затем добавили твердый Mn-катализатор (1.0 мкмоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 22 часов. После этого отбирали 50 мкл реакционной смеси и добавляли к раствору PPh_3 (10 мг, 38 мкмоль) в 300 мкл CH_2Cl_2. Полученный раствор анализировали методом ГХ-МС.

Общая методика селективной *γ*-лактонизации первичных C–H групп карбоновых кислот

Карбоновую кислоту (100 мкмоль) и Mn-катализатор (1.0 мкмоль) растворили в 250 мкл HFIP и термостатировали при +10 °C. Далее добавили при перемешивании 30 % водный раствор H_2O_2 (140 мкмоль) с помощью шприцевого насоса за 30 минут. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали ещё 1.5 часа при +10 °C. Затем отобрали 60 мкл реакционной смеси и добавили к раствору PPh_3 (10 мг, 38 мкмоль) в CH_2Cl_2 (200 мкл) / CH_3CN (200 мкл). Полученный раствор анализировали методом ГХ-МС.

Препаративная *γ*-лактонизация карбоновых кислот

Карбоновую кислоту (1.0 ммоль) и Mn-катализатор (10 мкмоль) растворили в смеси HFIP (1.00 мл) / CH_2Cl_2 (1.00 мл) и термостатировали при +10 °C. Далее добавили при перемешивании 30 % водный раствор H_2O_2 (115 мкл, 1.15 ммоль) с помощью шприцевого насоса за 30 минут. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали ещё 1.5 часа при +10 °C. Затем аккуратно отдули растворитель потоком воздуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан/ацетон = от 50:1 до 5:1), получая соответствующий *γ*-лактон.

Препаративное получение *δ*-капролактона

К раствору капроновой кислоты (116.2 мг, 1.0 ммоль) и (–)-камфора-10-сульфокислоты (69.7 мг, 0.3 ммоль) в 1.25 мл HFIP добавили 30 % водный раствор H_2O_2 (2.0 ммоль) одной порцией. Полученную смесь термостатировали при –40 °C, затем

добавили твердый Mn-катализатор (5.0 мкмоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при –40 °C в течение 22 часов. После этого нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 мл) и экстрагировали Et_2O (3×3 мл). Экстракты объединили и аккуратно отдули растворитель потоком воздуха, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 50:1 до 1:1). В результате *δ*-капролактон был получен в виде бесцветного масла (50 мг, выход 44 %).

Препаративное получение 7-гидроксиоктановой кислоты

К раствору *н*-октановой кислоты (144.2 мг, 1.0 ммоль) в 1.25 мл HFIP добавили раствор CH_3SO_3H (3.25 мкл, 50 мкмоль) в 250 мкл CH_2Cl_2 и 30 % водный раствор H_2O_2 (2.0 ммоль). Полученную смесь термостатировали при –40 °C. Затем добавили твердый Mn-катализатор (5.0 мкмоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 22 часов. После этого добавили NEt_3 (7 мкл, 50 мкмоль) и отдули растворитель потоком воздуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 50:1 до чистого ацетона). В результате 7-гидроксиоктановая кислота была получена в виде бесцветного масла (57 мг, выход 36 %).

Препаративная *γ*-лактонизация 2,2-диметилбутановой кислоты

2,2-Диметилбутановую кислоту (58.1 мг, 0.5 ммоль) и Mn-катализатор (5.0 мкмоль) растворили в 1.25 мл HFIP и термостатировали при +10 °C. Далее добавили при перемешивании 30 % водный раствор H_2O_2 (0.7 ммоль) с помощью шприцевого насоса за 30 минут. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали ещё 1.5 часа при +10 °C. Затем разбавили 2 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×3 мл). Объединенные органические экстракты аккуратно отдули потоком воздуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан / ацетон = от 50:1 до 15:1), получая *α*,*α*-диметил-*γ*-бутиролактон в виде бесцветного масла (33 мг, выход 58 %).

Препаративная *γ*-лактонизация 4-(4-*трет*-бутилфенил)бутановой кислоты

4-(4-*Трет*-бутилфенил)бутановую кислоту (88.1 мг, 0.4 ммоль) и Mn-катализатор (4.0 мкмоль) растворили в 0.80 мл HFIP и термостатировали при –10 °C. Далее добавили при перемешивании 30 % водный раствор H_2O_2 (56 мкл, 0.56 ммоль) с помощью шприцевого насоса за 1 час. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали ещё час при –10 °C. Затем аккуратно отдули растворитель потоком воздуха в теплой бане. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (*н*-гексан /

ацетон = от 50:1 до 1:4). В результате γ-(*n-трет*-бутилфенил)-γ-бутиролактон получен в виде бесцветной жидкости (30 мг, выход 34 %).

2.5.3 Эксперименты по изучению механизма C–H окисления карбоновых кислот пероксидом водорода

Селективная γ-лактонизация $^{18}O_2$-меченой капроновой кислоты

[$^{18}O_2$]капроновую кислоту (200 мкмоль) и **54** (2.16 мг, 2.0 мкмоль) растворили в 250 мкл HFIP и термостатировали при +10 °C. Далее добавили при перемешивании 30 % водный раствор H_2O_2 (230 мкмоль) с помощью шприцевого насоса за 30 минут. После добавления окислителя реакционную смесь перемешивали ещё 1.5 часа при указанной температуре. Затем отбирали 40 мкл реакционной смеси и добавляли к раствору PPh_3 (10 мг, 38 мкмоль) в 300 мкл CH_2Cl_2. Полученный раствор анализировали методом ГХ-МС.

Нормирование продуктов на содержание $^{18}O_2$ проводили, исходя из содержания атомов $^{18}O_2$ в исходной [$^{18}O_2$]-капроновой кислоте:

[^{16}O-^{16}O] = 2 % [^{16}O-^{18}O] = 28 % [^{18}O-^{18}O] = 70 %

Тогда максимально возможное содержание атомов $^{18}O_2$ в γ-капролактоне согласно предполагаемому механизму $\omega_{max} = \omega$ ($C_5H_{11}C^{18}O_2H$) = 70 %.

Экспериментальный изотопный состав γ-капролактона, определенный методом ГХ-МС:

[^{16}O-^{16}O γ-капролактон] = 3 %

[^{16}O-^{18}O γ-капролактон] = 29 %

[^{18}O-^{18}O γ-капролактон] = 68 %

Следовательно, степень сохранения двух ^{18}O атомов в основном продукте γ-капролактоне составила:

$$\omega_{inc} = \omega([^{18}O\text{-}^{18}O\ \gamma\text{-капролактон}]) \ / \ \omega_{max} = 68 / 70 = 97\ \%.$$

Для δ-капролактона экспериментально определен изотопный состав:

[^{16}O-^{16}O δ-капролактон] = 5 %

[^{16}O-^{18}O δ-капролактон] = 46 %

[^{18}O-^{18}O δ-капролактон] = 49 %.

Селективная δ-лактонизация $^{18}O_2$-меченой капроновой кислоты

К раствору [$^{18}O_2$]капроновой кислоты (200 мкмоль) и (–)-камфора-10-сульфокислоты (13.9 мг, 60 мкмоль) в 250 мкл HFIP добавили 30 % водный раствор H_2O_2 (400 мкмоль) одной порцией. Полученную смесь термостатировали при –40 °C, затем добавили твердый **54** (1.07 мг, 1.0 мкмоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при –40 °C в течение 22 часов. После этого отбирали 40 мкл реакционной

смеси и добавляли к раствору PPh_3 (10 мг, 38 мкмоль), NEt_3 (2 мкл, 14 мкмоль) в 300 мкл CH_2Cl_2. Полученный раствор анализировали методом ГХ-МС.

Экспериментальный изотопный состав *γ*-капролактона, определенный методом ГХ-МС:

[^{16}O-^{16}O *γ*-капролактон] = 7 %

[^{16}O-^{18}O *γ*-капролактон] = 48 %

[^{18}O-^{18}O *γ*-капролактон] = 45 %

Следовательно, степень сохранения двух ^{18}O атомов в основном продукте *γ*-капролактоне составила:

$$\omega_{inc} = \omega([^{18}O\text{-}^{18}O\ \gamma\text{-капролактон}]) \ / \ \omega_{max} = 45 / 70 = 64\ \%.$$

Для *δ*-капролактона экспериментально определен изотопный состав:

[^{16}O-^{16}O *δ*-капролактон] = 19 %

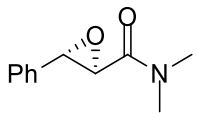
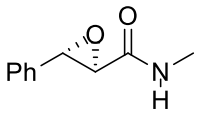
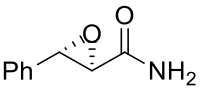
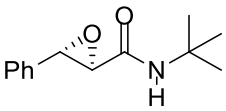
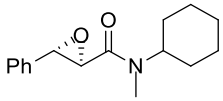
[^{16}O-^{18}O *δ*-капролактон] = 81 %

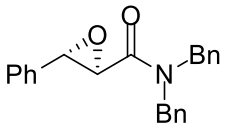
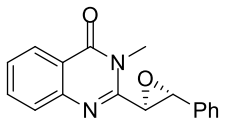
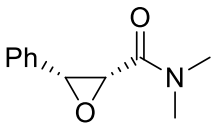
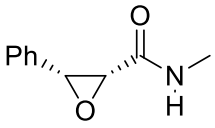
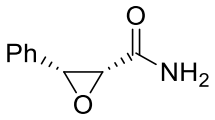
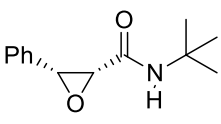
[^{18}O-^{18}O *δ*-капролактон] = 0 %.

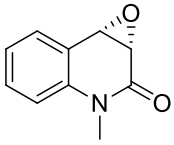
2.6 Спектроскопические и хроматографические данные

2.6.1 Данные ^{1}H и ^{13}C ЯМР полученных эпоксидов

Таблица 5 – Данные ^{1}H и ^{13}C ЯМР полученных эпоксидов

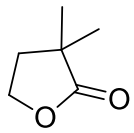
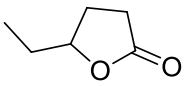
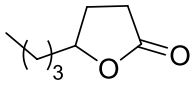
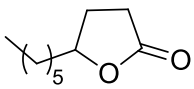
Эпоксид	Строение	^{1}H, ^{13}C ЯМР
N,*N*-Диметил-3-фенилоксиран-2-карбоксамид		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.39-7.27 (m, 5H), 4.07 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 166.5, 135.7, 128.7, 128.6, 125.7, 57.7, 57.3, 36.4, 35.8.
N-Метил-3-фенилоксиран-2-карбоксамид		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.36-7.34 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.37 (br s, 1H), 3.87 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 3.56 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 2.85 (d, J = 5.0 Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 168.0, 134.9, 128.9, 128.6, 125.7, 59.0, 25.6.
3-Фенилоксиран-2-карбоксамид		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.39-7.31 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.56 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 3.96 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 3.50 (d, J = 1.6 Гц, 1H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 170.4, 134.8, 129.1, 128.7, 125.8, 58.9, 58.6.
N-(*Трет*-бутил)-3-фенилоксиран-2-карбоксамид		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.39-7.30 (m, 3H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 3.42 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 1.39 (s, 9H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 166.6, 135.0, 128.9, 128.6, 125.8, 59.3, 59.0, 51.1 28.6.
N-Метил-*N*-циклогексил-3-фенилоксиран-2-карбоксамид		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.39-7.27 (m, 5H), 4.39 (tt, J = 11.6 Гц, 3.9 Гц, 0.5H), 4.06 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 3.69 (tt, J = 11.6 Гц, 3.9 Гц, 0.5H), 3.61 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 2.94 (s, 1.5H), 2.88 (s, 1.5H), 1.86-1.30 (m, 10H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 166.1, 165.9, 135.84, 135.78, 128.6, 125.7, 125.6, 57.92, 57.88, 57.67, 57.57, 56.2, 53.0, 31.1, 30.8, 29.5, 28.8, 27.5, 25.7, 25.5, 25.4, 25.1.

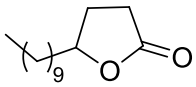
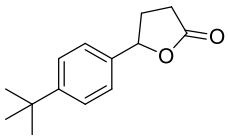
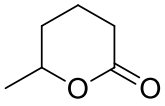
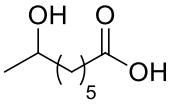
N,*N*-Дибензил-3-фенилоксиран-2-карбоксамид		**^{1}H ЯМР** (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.40-7.22 (m, 11H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.74-4.58 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 3.69 (d, J = 1.9 Гц, 1H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 167.2, 136.5, 135.9, 135.4, 129.0, 128.7, 128.5, 127.9, 127.7, 126.6, 125.7, 58.0, 57.4, 49.3, 48.8.
3-Метил-2-(-3-фенилоксиран-2-ил)хиназолин-4(3*H*)-он		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 8.27 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 5H), 4.34 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 4.03 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 3.70 (s, 3H). **^{13}C ЯМР** (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 161.7, 151.0, 146.8, 135.0, 134.2, 129.0, 128.7, 127.5, 127.2, 126.6, 125.7, 120.8, 59.5, 58.8, 29.9.
Эпоксид (*Z*)-*N*,*N*-диметил-3-фенилакриламида		**^{1}H ЯМР** (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.37-7.27 (m, 5H), 4.26 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 3.91 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.75 (s, 3H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 165.1, 133.7, 128.5, 128.3, 126.1, 58.1, 57.6, 35.7, 34.8.
Эпоксид (*Z*)-*N*-метил-3-фенилакриламида		**^{1}H ЯМР** (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.38-7.29 (m, 5H), 5.90 (br s, 1H), 4.30 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 3.79 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 2.51 (d, J = 5.0 Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 166.9, 133.1, 128.5, 128.4, 126.4, 58.1, 56.5, 25.2.
Эпоксид (*Z*)-3-фенилакриламида		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.39-7.27 (m, 5H), 5.92 (br s, 2H), 4.33 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 3.76 (d, J = 4.7 Гц, 1H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 169.0, 133.0, 128.54, 128.46, 126.5, 58.1, 56.2.
Эпоксид (*Z*)-*N*-(*трет*-бутил)-3-фенилакриламида		**^{1}H ЯМР** (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.39-7.27 (m, 5H), 5.64 (br s, 1H), 4.30 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 3.67 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 0.95 (s, 9H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 165.1, 133.4, 128.3, 128.2, 126.6, 57.9, 56.1, 50.7, 28.1.

3-Метил-3,7b-дигидрооксирено[2,3-c]хинолин-2(1a*H*)-он		**^{1}H ЯМР** (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.56 (m, 1H), 7.43 (td, J = 8.0, 1.5 Гц, 1H), 7.13 (td, J = 8.0, 1.0 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.31 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 4.09 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 3.39 (s, 3H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 166.3, 138.7, 130.45, 130.39, 122.7, 120.0, 114.8, 55.5, 53.6, 29.5.

2.6.2 Данные ^{1}H и ^{13}C ЯМР некоторых лактонов и 7-гидроксиоктановой кислоты

Таблица 6 – Данные ^{1}H и ^{13}C ЯМР некоторых лактонов и 7-гидроксиоктановой кислоты

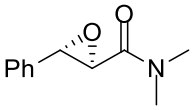
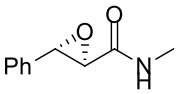
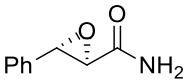
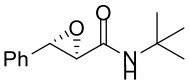
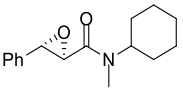
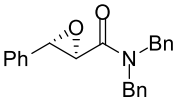
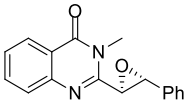
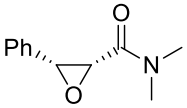
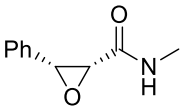
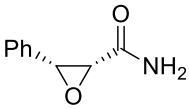
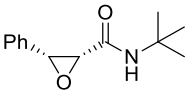
Лактон	Строение	^{1}H, ^{13}C ЯМР
α,*α*-Диметил-*γ*-бутиролактон		**^{1}H ЯМР** (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 4.25 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 2.10 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 1.25 (s, 6H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 182.5, 64.9, 38.7, 37.2, 24.3.
γ-Гексалактон		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 4.48-4.31 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.92-1.52 (m, 3H), 0.97 (t, J = 7.4 Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 177.4, 82.3, 28.9, 28.6, 27.6, 9.5.
γ-Окталактон		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 4.57-4.33 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 1H), 1.93-1.25 (m, 7H), 0.89 (t, J = 6.9 Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 177.4, 81.1, 35.3, 28.9, 28.1, 27.4, 22.5, 14.0.
γ-Декалактон		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 4.55-4.39 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.38-2.21 (m, 1H), 1.93-1.19 (m, 11H), 0.87 (t, J = 6.9 Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 177.4, 81.2, 35.7, 31.8, 29.1, 29.0, 28.1, 25.3, 22.6, 14.1.

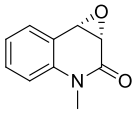
γ-Тетрадека лактон		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 4.58-4.35 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.91-1.12 (m, 19H), 0.86 (t, J = 6.5 Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 177.3, 81.1, 35.7, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.42, 29.38, 28.9, 28.1, 25.3, 22.7, 14.2.
γ-(*n-Трет*-бутил фенил)-*γ*-бутиро лактон		**^{1}H ЯМР** (250.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 7.45-7.37 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 7.9, 6.2 Гц, 1H), 2.70-2.54 (m, 3H), 2.27-2.14 (m, 1H), 1.32 (s, 9H). **^{13}C ЯМР** (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 177.1, 151.7, 136.4, 125.7, 125.3, 81.4, 34.7, 31.4, 30.9, 29.1.
δ-Гексалактон		**^{1}H ЯМР** (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 4.50-4.38 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 3H), 1.59-1.44 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.3 Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (100.613 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 171.9, 77.0, 29.6, 29.2, 21.7, 18.6.
7-Гидрокси-октановая кислота		**^{1}H ЯМР** (400.13 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 3.79 (m, 1H), 2.35 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.5-1.3 (m, 6H), 1.19 (d, J = 6.2 Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (62.903 МГц, $CDCl_3$), *δ*: 179.0, 68.3, 39.2, 33.9, 29.2, 25.5, 24.8, 23.7.

2.6.3 Хроматографическое разделение хиральных эпоксидов

Из смеси, полученной согласно общей методике энантиоселективного эпоксидирования енамидов, отобрали аликвоту 10 мкл и аккуратно отдули $CDCl_3$ потоком воздуха. Остаток растворили в 400 мкл изопропанола и ввели пробу (50 мкл) с помощью микрошприца в хроматограф.

Таблица 7 – Условия хроматографического разделения энантиомеров эпоксидов енамидов на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20[a]

№	Эпоксид	Колонка	*н*-C_6H_{14} : *i*-PrOH	*v*, мл / мин	*λ*, нм	t_R(1), мин., (конф.)	t_R(2), мин., (конф.)
1		OJ-H	90:10	0.9	220	22.5 *(2R,3S)*	25.6 *(2S,3R)*
2		OJ-H	94:6	1.0	220	32.1 *(2S,3R)*	46.7 *(2R,3S)*
3		OD-H	85:15	0.8	210	13.9 *(2S,3R)*	16.3 *(2R,3S)*
4[b]		AS-3	85:15	0.8	205	7.1 *(2S,3R)*	12.3 *(2R,3S)*
5		AS-3	85:15	0.8	220	44.7 *(2S,3R)*	69.1 *(2R,3S)*
6[b]		AS-3	75:25	0.72	210	45.2 *(2R,3S)*	49.2 *(2S,3R)*
7		OJ-H	70:30	0.73	210	35.4	50.9
8		OJ-H	85:15	0.88	210	23.6	35.6
9		OJ-H	85:15	0.88	210	14.4	27.4
10		OJ-H	85:15	0.88	210	12.8	14.0
11		OJ-H	94:6	0.88	210	8.1	15.0

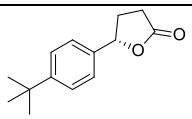
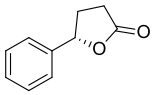
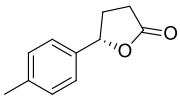
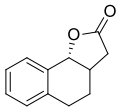
12		OD-H	85:15	0.8	210	17.5	24.9

[a] Хроматографическое разделение проводили при 20 °C, *н*-C_6H_{14} : *i*-PrOH – состав элюента, *v* – скорость потока, *λ* – длина волны. [b] При 35 °C.

2.6.4 Хроматографическое разделение хиральных γ-лактонов

Из смеси, полученной согласно общей методике селективной γ-лактонизации карбоновых кислот, отобрали аликвоту 5 мкл и аккуратно отдули растворитель потоком воздуха. Остаток растворили в 200 мкл изопропанола, ввели пробу (50 мкл) с помощью микрошприца в хроматограф.

Таблица 8 – Условия хроматографического разделения энантиомеров γ-лактонов на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20[a]

№	γ-Лактон	Колонка	*н*-C_6H_{14} : *i*-PrOH	*v*, мл / мин	*λ*, нм	t_R(1), мин.,	t_R(2), мин.,
1		AD-H	94:6	0.50	214	19.1	20.9
2		AS-3	75:25	0.65	210	21.8	26.8
3		AS-3	75:25	0.60	214	21.2	27.1
4[b]		OD-H	95:5	1.0	220	23.9	34.9

[a] Хроматографическое разделение проводили при 20 °C, *н*-C_6H_{14} : *i*-PrOH – состав элюента, *v* – скорость потока, *λ* – длина волны. [b] При 35 °C.

2.7 Методы квантово-химических расчётов

Оптимизация геометрии и расчёт частот нормальных колебаний интермедиатов и переходных состояний были выполнены методом теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT) с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала B3PLYP [101] с дисперсионной поправкой Гримме третьего поколения D3 [102] в программном пакете Gaussian 16 версии C0.1 [103]. Использовался составной набор базисных функций: трипл-зета базисный набор def2-TZVPP [104] для атома Mn и попловский базисный набор 6-311G(d) [105] для остальных атомов. Сольватационные эффекты были учтены в соответствии с моделью поляризованного континуума (PCM) [106]. Найденные стационарные состояния не содержали мнимых частот. Для расчёта энергий Гиббса использовались рассчитанные частоты колебаний без коррекции.

Поиск переходных состояний осуществлялся одним из двух реализованных в Gaussian 16 [103] методов: TS (итерационный процесс оптимизации геометрии из выбранного начального приближения по поиску минимума энергии на поверхности потенциальной энергии, соответствующего переходному состоянию) или QST2 (метод, использующий квадратичную экстраполяцию при движении по поверхности потенциальной энергии к переходному состоянию из двух ближайших к нему стационарных состояний). Все найденные переходные состояния содержали лишь одну мнимую частоту, отвечающую движению по координате реакции.

Глава 3. Энантиоселективное эпоксидирование *α,β*-ненасыщенных амидов в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца

3.1 Каталитическое эпоксидирование *α,β*-ненасыщенных амидов

Для установления оптимальных условий реакции энантиоселективного эпоксидирования *α,β*-ненасыщенных амидов в качестве модельного субстрата был выбран *N*,*N*-диметилциннамамид (**S1**). Как отмечалось в литературном обзоре, комплекс **13** демонстрировал хорошие результаты при асимметрическом эпоксидировании различных олефинов и поэтому был выбран в качестве катализатора. Согласно литературным данным, *бис*-амино-*бис*-пиридиновые комплексы Mn(II) способны катализировать процесс эпоксидирования олефинов различными окислителями, а именно: алкилгидропероксидами, органическими надкислотами, иодозоаренами, гидропероксидами непереходных металлов и пероксидом водорода (в форме водного раствора или суррогатов клатратной природы, таких как гидроперит, перкарбонат натрия) [6, 7, 22, 58, 107-110]. В данной работе пероксид водород был выбран в качестве окислителя с учётом его коммерческой доступности, удобства хранения и дозирования, экологической чистоты (стехиометрическим побочным продуктом его применения является вода), а также благодаря высокому содержанию активного кислорода (47 %), уступающему лишь содержанию активного кислорода в молекуле O_2 (50%). В литературном обзоре упоминалось, что понижение температуры реакции эпоксидирования способствует увеличению её стереоселективности. Основываясь на литературных данных, реакции эпоксидирования проводили при –40 °C в среде ацетонитрила. Этот полярный апротонный растворитель является одним из наиболее часто применяемых в различных процессах окисления, катализируемых комплексами переходных металлов [12, 28, 97, 111].

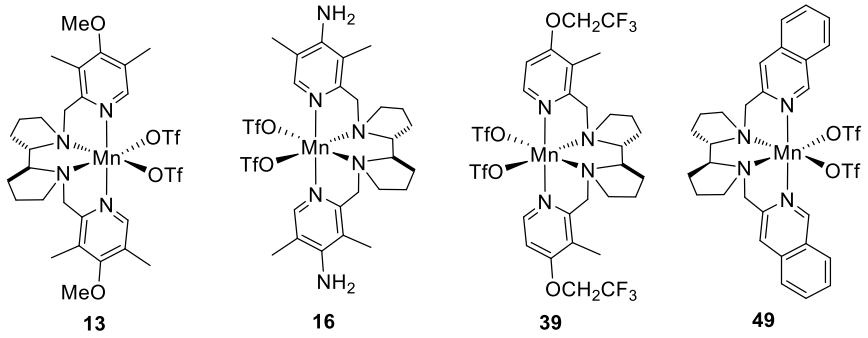


Рисунок 6 – Комплексы Mn, исследованные в реакции асимметрического эпоксидирования *α,β*-ненасыщенных амидов

Было показано, что использование 0.1 и 0.2 мол. % катализатора **13** является недостаточным для обеспечения высокого выхода эпоксида (Таблица 9, № 1-2).

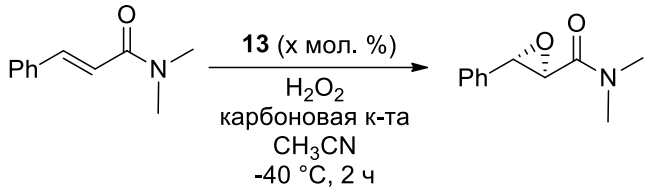
Повышение загрузки катализатора до 0.5 мол. % приводит к образованию эпоксида с выходом 63 % и хорошей энантиоселективностью (Таблица 9, № 3). Увеличение стерической затрудненности у *α*-углерода в карбоновой кислоте улучшило энантиоселективность. Так, добавка 2-этилгексановой или 2,2-диметилбутановой кислоты способствовала образованию эпоксида с 99 % *ЭИ* (Таблица 9, № 4-5). Увеличение количества окислителя, равно как и более медленное добавление раствора H_2O_2 не привели к изменению выхода эпоксида (Таблица 9, № 6-7). Комплекс **13** (при загрузке 1.0 мол. %) в присутствии добавки уксусной кислоты (5 экв.) катализировал эпоксидирование *N*,*N*-диметилциннамамида (**S1**) с высоким выходом 96 % и *ЭИ* 86 % (Таблица 9, № 8). При использовании 5 экв. DMBA или EHA эпоксид образуется с отличной энантиоселективностью (98 и 99 % *ЭИ*), но с более низким выходом (49 и 59 % соответственно, Таблица 9, № 9-10). Увеличение количества 2,2-диметилбутановой кислоты (до 8 экв.) приводит к неожиданному снижению выхода эпоксида до 34 % (Таблица 9, № 11). Добавление 8 экв. 2-этилгексановой кислоты позволило сохранить высокую энантиоселективность и увеличить выход эпоксида до 94 % (Таблица 9, № 12).

Обобщение полученных экспериментальных данных позволяет заключить, что использование 1.0 мол. % катализатора **13** в сочетании с 8 экв. 2-этилгексановой кислоты при добавлении 1.3 экв. H_2O_2 в течение 30 минут являются оптимальными реакционными условиями для асимметрического эпоксидирования *N*,*N*-диметилциннамамида (**S1**).

В найденных оптимальных условиях было исследовано энантиоселективное эпоксидирование ряда различных *транс*- и *цис*-*α*,*β*-ненасыщенных амидов (Рисунок 7) в присутствии комплекса **13**.

Эпоксиды амидов *транс*-коричной кислоты образовывались с высокими выходами (74-100 %) и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 96-99 %, Схема 44). Наличие стерически объемного заместителя в амидном фрагменте не являлось ключевым условием для достижения высокой энантиоселективности. Так, субстрат **S4**, содержащий объемную NH*t*-Bu группу, эпоксидировался с 98 % *ЭИ*, а субстрат **S2**, содержащий NHMe группу, – с 96 % *ЭИ*. Хиназолиновый фрагмент представляет значительный интерес для медицинской химии, поскольку многие содержащие его гетероциклические соединения обладают антибактериальной, противогрибковой, противовирусной, анальгетической активностью [112-113]. Реализация ключевой стадии эпоксидирования субстрата **S7** (Рисунок 7) с количественным выходом и энантиоселективностью 93 % *ЭИ* (Схема 44) является перспективным с точки зрения разработки новых подходов к синтезу энантиомерно чистых лекарственных препаратов.

Таблица 9 – Оптимизация реакционных условий энантиоселективного эпоксидирования *α,β*-ненасыщенных амидов



№	Загрузка кат., мол. %	Карбоновая кислота (экв.)	H_2O_2, экв.	Конверсия / выход эпоксида, %	*ЭИ*, %
1	0.1	AcOH (5)	1.3	8 / 8	-
2	0.2	AcOH (14)	1.3	43 / 38	85
3	0.5	AcOH (5)	1.3	65 / 63	85
4	0.5	EHA (5)	1.3	19 / 18	99
5	0.5	DMBA (5)	1.3	29 / 28	98.5
6[a]	0.5	DMBA (5)	1.3	27 / 26	99
7	0.5	DMBA (5)	3.0	28 / 27	98
8	1.0	AcOH (5)	1.3	100 / 96	86
9	1.0	DMBA (5)	1.3	51 / 49	98
10	1.0	EHA (5)	1.3	63 / 59	99
11	1.0	DMBA (8)	1.3	36 / 34	98.5
12	1.0	EHA (8)	1.3	100 / 94	98

Условия реакции: субстрат (100 мкмоль), H_2O_2 добавлен порциями в течение 30 минут при –40 °C. [a]Прибавляли H_2O_2 за 1 час.

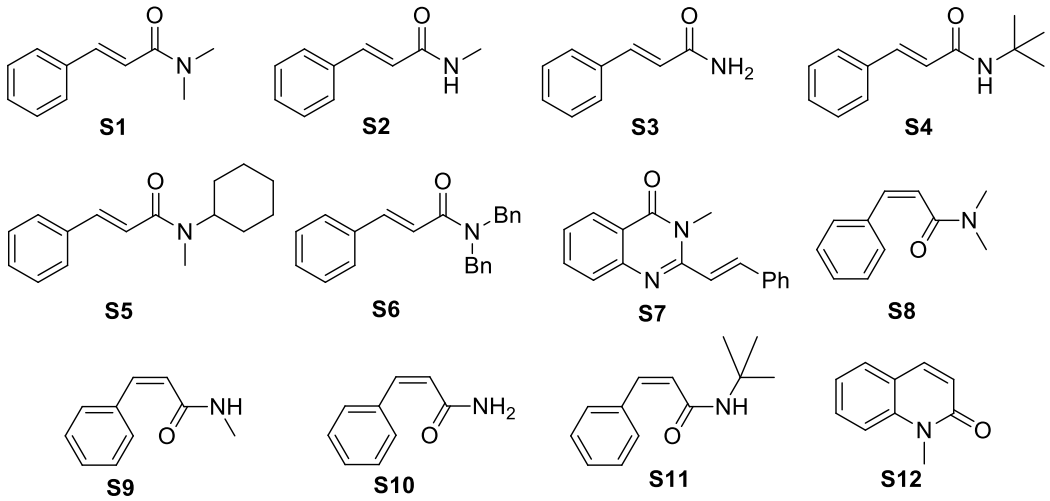


Рисунок 7 – Субстраты, изученные в асимметрическом эпоксидировании

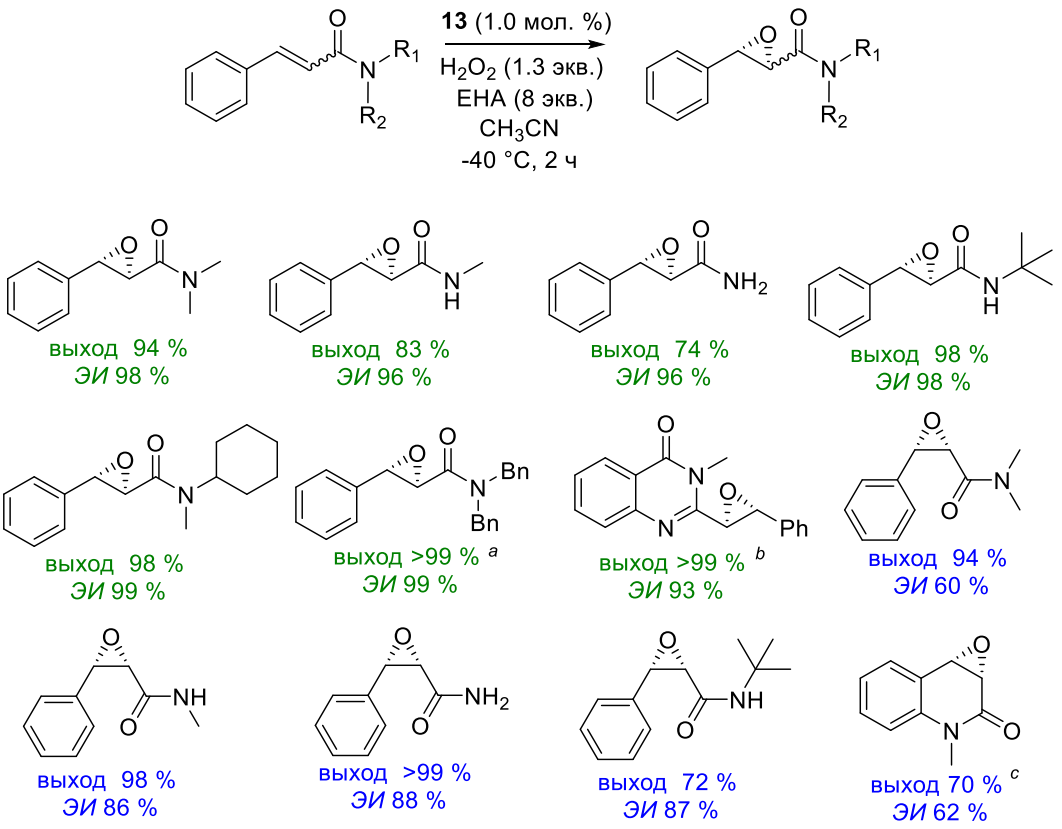
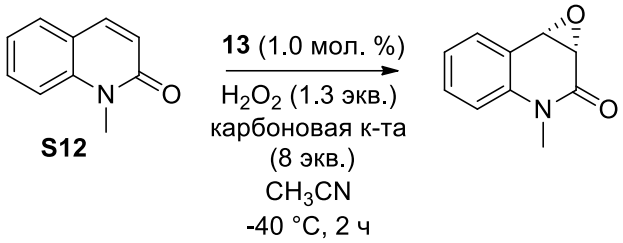


Схема 44 – Энантиоселективное эпоксидирование *транс*- и *цис*-*α,β*-ненасыщенных амидов, катализируемое комплексом **13**; [a]добавили 400 мкл CH_2Cl_2, [b]добавили 600 мкл TFE, [c]в 600 мкл CH_3CN

Эпоксидирование амидов *цис*-коричной кислоты в присутствии комплекса **13** приводило к образованию соответствующих эпоксидов также с хорошими выходами (70-100 %), но с более умеренной энантиоселективностью (60-88 % *ЭИ*, Схема 44). Более того, в этом случае прослеживается чёткая зависимость энантиоселективности от природы заместителя в амидной группе. Так, субстраты **S9**, **S10**, **S11**, содержащие NH_2- или NHAlk-группу, эпоксидировались с примерно одинаковой энантиоселективностью (86-88 % *ЭИ*), независимо от строения алкильного заместителя. Напротив, *цис*-*α,β*-ненасыщенные амиды **S8** и **S12**, не содержащие ни одного NH-фрагмента, эпоксидировались с существенно более низкой энантиоселективностью (*ЭИ* 60 и 62 %).

Для субстрата **S12** были проведены дополнительные эксперименты, направленные на установление закономерностей влияния добавки карбоновой кислоты на выход эпоксида и энантиоселективность реакции. В этом случае добавка 2,2-диметилбутановой кислоты позволила несколько улучшить как выход эпоксида (75 %), так и энантиоселективность эпоксидирования (до 68 % *ЭИ*, Таблица 10).

Таблица 10 – Исследование влияния добавок карбоновых кислот при эпоксидировании **S12**



№	Карбоновая кислота	Конверсия / выход эпоксида, %	*ЭИ*, %
1[a]	EHA	77 / 70	62
2	AcOH	51 / 50	64
3	DMBA	78 / 75	68

Условия реакции: **S12** (100 мкмоль), комплекс **13** (1.0 мол. %) и карбоновая кислота (800 мкмоль), H_2O_2 (130 мкмоль) добавлен порциями за 30 минут при –40 °C. [a]В 600 мкл CH_3CN.

Далее в реакции энантиоселективного эпоксидирования *α,β*-ненасыщенных амидов (енамидов) пероксидом водорода были исследованы комплексы марганца **16**, **39** и **49** (Рисунок 6). Эпоксидирование *транс*-енамидов в присутствии комплекса **16** также протекало с хорошими выходами эпоксидов (61-100 %) и высокой энантиоселективностью (96-99 % *ЭИ*, Схема 45). Катализатор **16** (в сравнении с **13**) обеспечивал большую энантиоселективность при эпоксидировании *цис*-енамидов, содержащих NH-фрагмент (*ЭИ* 95-97 %, Схема 45). В случае *цис*-енамидов **S8** и **S12**, не содержащих NH-фрагмент, эпоксиды образовывались с меньшим *ЭИ* (82 и 88 %, Схема 45). Тем не менее, энантиоселективность была значительно выше, чем для комплекса **13** (*ЭИ* 60 и 62 %, Схема 44). Увеличение энантиоселективности, наблюдаемое при использовании комплекса **16**, может быть объяснено влиянием сильных электронодонорных аминогрупп в *пара*-положениях пиридиновых фрагментов в рамках принципа Хэммонда. Так, донорные группы снижают электрофильность и, следовательно, реакционную способность активных частиц, ответственных за перенос кислорода, что приводит к образованию более «продуктоподобного» переходного состояния, характеризующегося более сильными взаимодействиями между хиральным катализатором и субстратом, что в итоге приводит к росту энантиоселективности реакции [17].

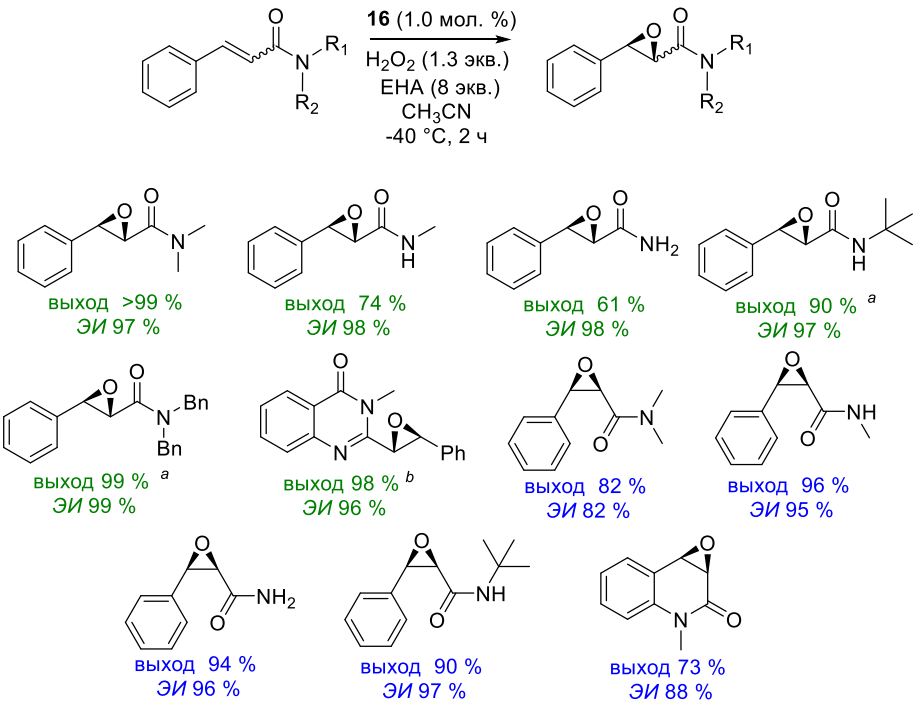


Схема 45 – Энантиоселективное эпоксидирование *α,β*-ненасыщенных амидов, катализируемое комплексом **16**; [a]добавили 400 мкл CH_2Cl_2. [b]добавили 1.00 мл TFE

Комплекс **39** (Рисунок 6), содержащий электроноакцепторную 2,2,2-трифторэтоксигруппу в *пара*-положении пиридинового звена, катализировал эпоксидирование *транс*-*α,β*-ненасыщенных амидов в найденных условиях с хорошими выходами эпоксидов (69-100 %) и отличной энантиоселективностью (95-99.5 % *ЭИ*, Схема 46). *Цис*-енамиды **S10** и **S11**, в структуре которых присутствовал NH-фрагмент, также эпоксидировались с высоким *ЭИ* (95 и 92 % *ЭИ*, Схема 46).

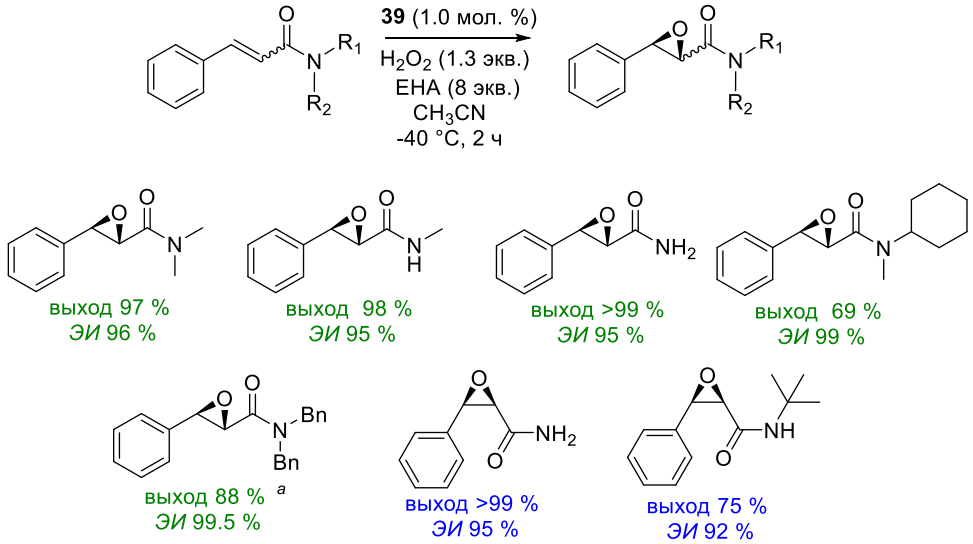


Схема 46 – Энантиоселективное эпоксидирование *α,β*-ненасыщенных амидов, катализируемое комплексом **39**; [a] добавили 400 мкл CH_2Cl_2

Комплекс **49** (Рисунок 6), содержащий изохинолиновые фрагменты вместо пиридиновых, не демонстрировал значимых улучшений в активности и энантиоселективности эпоксидирования *транс*- и *цис*-*α,β*-ненасыщенных амидов (Схема 47). Замена катализатора на комплекс **49** существенно снизила выход эпоксида для субстрата **S1** (51 % против 94-100 % для остальных комплексов). Эпоксидирование *цис*-енамидов **S8**-**S10** в присутствии **49** протекало с более низкими выходами эпоксидов (75-77 %) по сравнению с комплексами **13** и **16**.

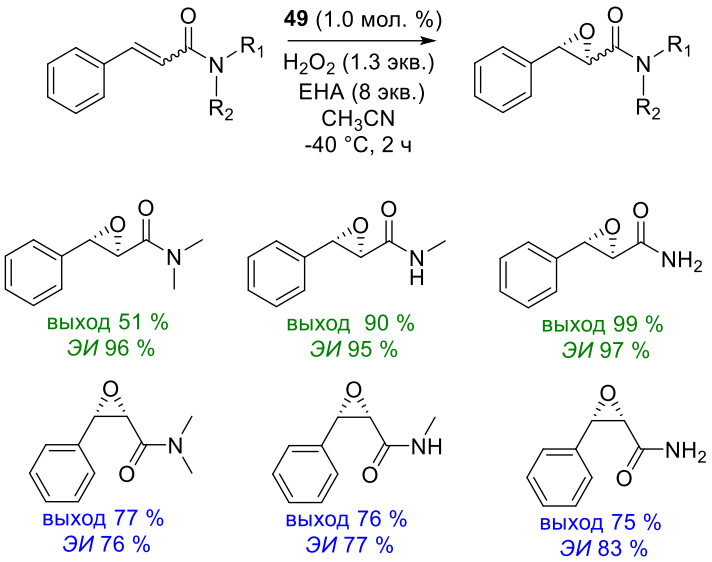
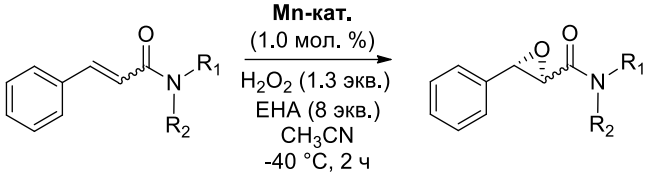


Схема 47 – Энантиоселективное эпоксидирование *α,β*-ненасыщенных амидов в присутствии комплекса **49**

Эпоксидирование *цис*-енамидов, катализируемое обсуждаемыми комплексами марганца, происходило стереоспецифично – с сохранением *цис*-конфигурации. Полученный результат являлся ожидаемым, поскольку даже эпоксидирование такого склонного к эпимеризации субстрата, как *цис*-стильбен, в присутствии комплекса **13** протекает с высокой стереоспецифичностью (соотношение *цис*/*транс*-эпоксид = 12.7) [22].

Далее были проведены эксперименты с увеличенными загрузками реагентов и катализатора, с последующим выделением эпоксидов *α,β*-ненасыщенных амидов (Таблица 11, № 1-12). Эпоксиды енамидов были выделены в чистом виде при помощи колоночной хроматографии на SiO_2 и охарактеризованы методами ^1H, ^{13}C ЯМР. Выделенные выходы для всех эпоксидов были близки к выходам, измеренным методом ^1H ЯМР. Определение абсолютной конфигурации эпоксидов производили сравнением данных ВЭЖХ с литературными данными. При проведении холостого эксперимента (в отсутствие марганцевого катализатора, Таблица 11, № 13) конверсии субстрата не наблюдалось.

Таблица 11 – Выделение чистых эпоксидов *α,β*-ненасыщенных амидов



№	Субстрат	Кат.	Конверсия, % / выход[a], %	Выделенный выход[b], %	*ЭИ*[a], % (конфиг.)
1	**S1**	**13**	100 / 94	92	98 (2*S*, 3*R*)
2	**S2**	**13**	100 / 83	80	96 (2*R*, 3*S*)
3	**S3**	**13**	76 / 74	68	96 (2*R*, 3*S*)
4	**S4**	**13**	100 / 98	94	98 (2*R*, 3*S*)
5	**S5**	**39**	70 / 69	63	99 (2*S*, 3*R*)
6[c]	**S6**	**39**	88 / 88	80	99.5 (2*S*, 3*R*)
7[d]	**S7**	**16**	98 / 98	93	96
8	**S8**	**16**	86 / 82	79	82
9	**S9**	**16**	98 / 96	94	95
10	**S10**	**16**	100 / 94	91	96
11	**S11**	**16**	100 / 90	75	97
12	**S12**	**16**	78 / 73	62	88
13[e]	**S3**	**-**	0 / 0	-	-

[a] Условия реакции: при –40 °C, субстрат (100 мкмоль), Mn-катализатор (1 мкмоль), EHA (800 мкмоль) в 400 мкл CH_3CN, H_2O_2 (130 мкмоль) прибавляли за 30 минут и перемешивали при -40 °C еще 1.5 часа. [b]Все загрузки увеличены в 4 раза (см. Главу 2). [c]Добавили 400 мкл CH_2Cl_2. [d]Добавили 1.00 мл TFE. [e]Без добавления катализатора.

Также была продемонстрирована возможность препаративного использования каталитической системы на граммовых загрузках с сохранением высоких значений энантиоселективности и выхода. Так, эпоксидирование 294 мг (2.0 ммоль) *N*,*N*-циннамамида **S3** в присутствии комплекса **39** (при загрузке 1.0 мол. %) обеспечивает образование эпоксида с выделенным выходом 95 % и *ЭИ* 95 % (Схема 48).

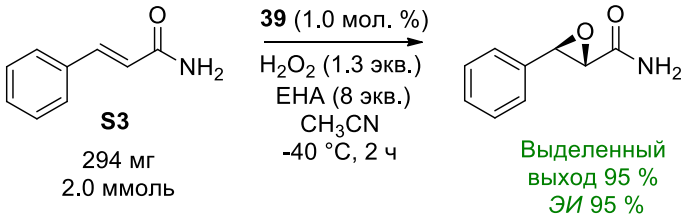


Схема 48 – Препаративное асимметрическое эпоксидирование **S3**, катализируемое комплексом **39**

Хорошая масштабируемость реакции позволяет синтезировать эпоксиды енамидов в суб- и граммовых количествах, а их высокая реакционная способность позволяет использовать эпоксиды в качестве промежуточных соединений для дальнейших превращений с целью получения лекарственных препаратов и других биологически активных веществ. Некоторые из возможных направлений дальнейшей модификации включают в себя стереоспецифическое раскрытие эпоксидного цикла нуклеофилами, восстановление амидной группы до амина, преобразование амидного фрагмента в карбонильный и т.д. В свою очередь, высокая энантиоселективность, обеспечиваемая каталитическими системами на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II), фактически избавляет от необходимости промежуточного разделения энантиомеров. В работах по полному синтезу нескольких природных соединений оптически чистый ключевой интермедиат – эпоксид субстрата **S3** – был получен либо ферментативным гидролизом [114], либо эпоксидированием по Шарплессу коричного спирта с последующими модификациями [53]. В то же время, каталитическая система **13**/EHA/H_2O_2 осуществляет энантиоселективное превращение енамида **S3** в целевой эпоксид в одну стадию. Еще один пример использования хиральных эпоксидов енамидов представлен синтезом (*R*)-флуоксетина гидрохлорида [115]. Энантиоселективное эпоксидирование субстрата **S2** и следующие за ним реакции ведут к образованию (*R*)-энантиомера антидепрессанта Прозак (Схема 49).

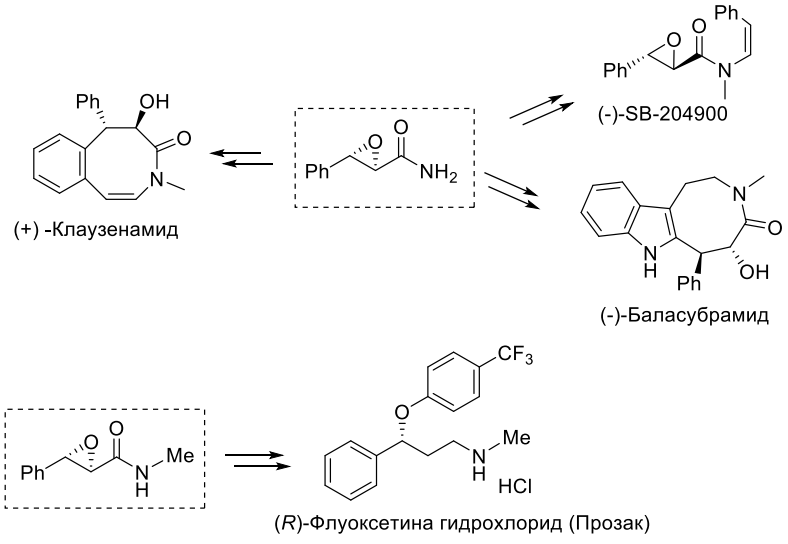


Схема 49 – Применение хиральных эпоксидов енамидов в синтезе природных и лекарственных соединений

Таким образом, была показана способность *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов марганца **13**, **16**, **39** и **49** катализировать энантиоселективное эпоксидирование *α*,*β*-ненасыщенных амидов 30 % водным пероксидом водорода. В

найденных условиях рассмотренные катализаторы обеспечивают образование эпоксидов с высокими выходами (73-100 %) и энантиоселективностью (82-99.5 % *ЭИ*), выполняя до 100 каталитических оборотов. Исследовано влияние строения хиральных лигандов и добавки карбоновых кислот на выход эпоксида и энантиоселективность реакции. Установлено, что эпоксидирование *цис*- и *транс*-енамидов происходит стереоспецифично. В случае эпоксидирования *цис*-енамидов выявлена зависимость энантиоселективности от природы заместителя в амидном фрагменте: эпоксидирование субстратов, содержащих группу N–H, в присутствии комплексов **13** и **16** происходит с большей энантиоселективностью в сравнении с субстратами, лишенными N–H группы. Продемонстрирована возможность масштабирования каталитических экспериментов, что открывает возможность получения граммовых количеств хиральных эпоксидов енамидов без снижения выхода и энантиоселективности.

3.2 Влияние природы заместителя на энантиоселективность эпоксидирования

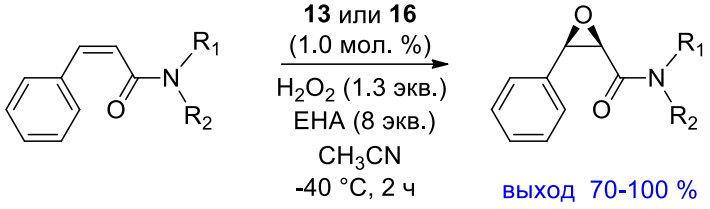
Установление факторов, ответственных за энантиоселективность реакции эпоксидирования, часто помогает получить дополнительные данные об активных частицах и механизме изучаемого процесса [22, 42, 89, 116]. Как обсуждалось выше, эпоксидирование *транс*-енамидов в присутствии исследованных Mn-комплексов **13**, **16**, **39** и **49** происходило с высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 93-99 %) для всех субстратов, практически вне зависимости от структуры и размера амидного фрагмента. Энантиоселективность эпоксидирования *транс*-енамидов была сопоставима с энантиоселективностью эпоксидировании *транс*-α,β-ненасыщенных кетонов и сложных эфиров [18].

В противоположность этому, в ходе эпоксидирования *цис*-енамидов была выявлена зависимость энантиоселективности от природы амидного фрагмента. Действительно, эпоксидирование субстратов, содержащих только N-алкильные фрагменты, но не содержащих ни одного N–H фрагмента, в присутствии комплексов **13** и **16** происходило с меньшей энантиоселективностью (Таблица 12, № 1-2). Наличие N–H фрагмента обеспечивало значительное увеличение *ЭИ* при эпоксидировании *цис*-енамидов (Таблица 12, № 3-5).

Наблюдаемое увеличение энантиоселективности может указывать на специфическое взаимодействие между N–H фрагментом субстратов, имеющих *цис*-строение, и предполагаемыми активными Mn(V)-оксо частицами (Схема 7 и 50). Такое взаимодействие катализатор–субстрат способно реализовываться за счёт образования водородной связи, способствующей дополнительной стабилизации переходного

состояния, что обеспечивает более сильные взаимодействия между субстратом и хиральным каталитически активным центров и в итоге приводит к повышению энантиоселективности процесса эпоксидирования.

Таблица 12 – Влияние природы заместителя амидного фрагмента на энантиоселективность эпоксидирования



№	Субстрат	R_1	R_2	**13** *ЭИ*, %	**16** *ЭИ*, %
1	**S8**	Me	Me	60	82
2	**S12**	2-Ph	Me	62	88
3	**S9**	H	Me	86	95
4	**S11**	H	*t*-Bu	87	97
5	**S10**	H	H	88	96

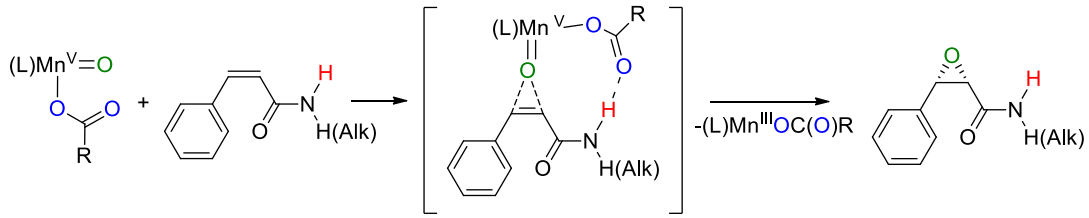


Схема 50 – Предполагаемое взаимодействие между Mn(V)-оксо частицами и N–H фрагментом субстрата

Таким образом, предложенная в данной работе гипотеза, подразумевающая образование водородных связей между N–H группой субстратов и активным центром катализатора, не противоречит экспериментальным наблюдением и позволяет рационально объяснить значительный рост энантиоселективности при эпоксидировании имеющих хотя бы одну N–H группу *цис*-α,*β*-ненасыщенных амидов карбоновых кислот пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов Mn(II). Такой супрамолекулярный механизм усиления стереоселективности соответствует концепции «биомиметического контроля химической селективности», характерной для ферментативного и биомиметического катализа [98].

Глава 4. Региоселективное С–Н окисление карбоновых кислот в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца

4.1 Селективная *γ*-лактонизация карбоновых кислот

4.1.1 Региоселективная *γ*-лактонизация вторичных С–Н групп карбоновых кислот

В рассмотренных ранее примерах карбоновые кислоты являются ключевыми сокаталитическими добавками, необходимыми для успешного окисления органических соединений в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II). Карбоновые кислоты представляют собой широко распространенный и доступный класс соединений. Разработка каталитических методов селективной окислительной функционализации карбоновых кислот позволит получать в одну синтетическую стадию продукты с высокой добавленной стоимостью: лактоны, гидрокси- и кетокислоты. Следует отметить, что создание методов селективной модификации карбоновых кислот с алифатической основной цепью (жирных кислот) является нетривиальной задачей ввиду наличия в таких молекулах множества неактивированных С–Н связей, обладающих близкими и достаточно высокими энергиями гомолитической диссоциации; кроме того, С–Н группы в жирных кислотах, как правило, несущественно отличаются по стерической доступности. Это сужает круг потенциально подходящих катализаторов: последние должны быть одновременно и высокореакционноспособными, чтобы обеспечить разрыв прочных неактивированных С–Н связей, и высокорегиоселективными. К текущему моменту в литературе есть успешные примеры такой модификации, однако они ограничиваются применением подходов, основанных на использовании комплексов благородных металлов в качестве катализаторов [117-120], биокаталитических методах направленной эволюции ферментов [121-127] и радикальных реакциях [128-131].

Комплексы марганца представляются перспективными катализаторами селективного окисления карбоновых кислот благодаря возможности координации последних к Mn центру посредством карбоксильной группы, что гипотетически может способствовать определённой ориентации карбоновой кислоты относительно реакционного центра и тем самым обеспечить региоселективное окисление по определённому положению. Первые упоминания о каталитических реакциях, в которых карбоновые кислоты исследовались в качестве субстратов, а не добавок, относятся к работам Уайт с соавторами по биомиметическим катализаторам на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов железа [90-92]. Хорошие выходы лактонов были достигнуты в случае окисления карбоновых кислот, содержащих третичные *γ*-С–Н связи. Реакция протекала по маршруту с отрывом атома водорода (HAT) от наиболее нуклеофильного

третичного C–H фрагмента; последующее повторное связывание OH-группы давало координированную к Mn центру *γ*-гидроксикислоту, которая в дальнейшем подвергалась внутримолекулярной этерификации с образованием *γ*-лактона. Недавно группа Костаса опубликовала цикл работ по изучению селективного C–H окисления карбоновых кислот, катализируемого *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами Mn [93-96]. В перечисленных работах в качестве субстратов рассматривались карбоновые кислоты сложного (обычно полициклического) строения, характеризующиеся наличием существенных стерических ограничений, что облегчало разрыв лишь одной определённой C–H связи. С учётом ограниченности существующих методологий лактонизации карбоновых кислот линейного строения [132], в данной работе была поставлена задача разработки новых методов селективной оксифункционализации жирных кислот в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца (Рисунок 8).

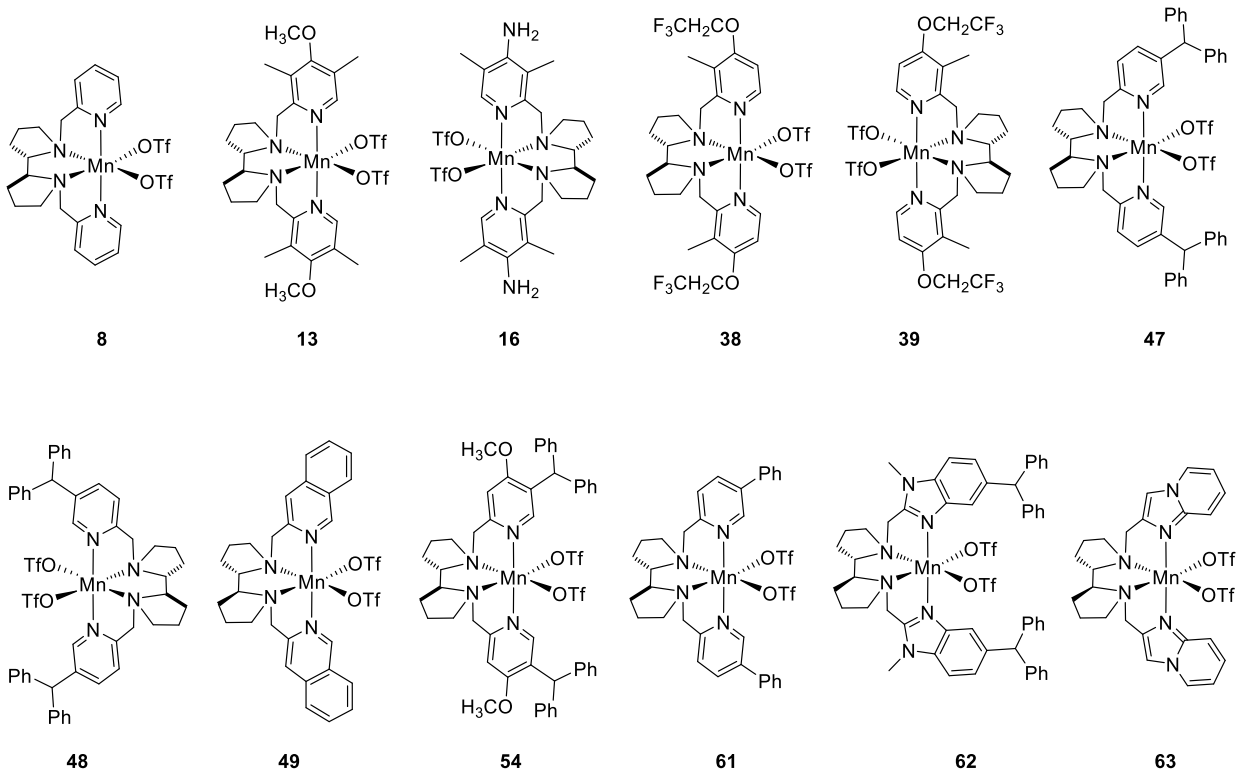


Рисунок 8 – Комплексы марганца, изученные в реакции региоселективного C–H окисления карбоновых кислот

Для исследования возможности лактонизации карбоновых кислот в качестве модельного субстрата была выбрана капроновая (*н*-гексановая) кислота. Окисление проводили в поли-*β*-фторированных спиртах, исходя из успешных практических примеров использования таких растворителей в биомиметических каталитических процессах получения вторичных спиртов: благодаря водородному связыванию поли-*β*-

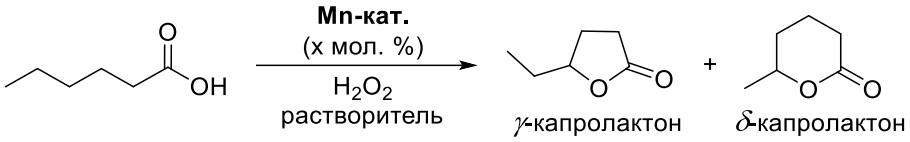
фторированные спирты эффективно предотвращают переокисление вторичных спиртов в кетоны [67-68, 73, 80-81]. Кроме того, данные DFT свидетельствуют о том, что HFIP способен содействовать активации H_2O_2 в некаталитическом эпоксидировании олефинов [133], а также облегчать гетеролиз O–O связи в предшественнике активной частицы Mn(III)–OOH, стабилизируя высокореакционноспособные Mn(V)-оксо частицы за счет образования водородных связей [76].

Скрининг катализаторов (Рисунок 8) и варьирование реакционных условий проводили с целью получения *γ*-капролактона с наилучшей селективностью. Так, при окислении капроновой кислоты при -40 °C в среде HFIP *γ*- и *δ*-капролактоны образовывались с сопоставимыми низкими выходами (Таблица 13, № 1-3). Повышение температуры привело к увеличению как выхода *γ*-капролактона, так и соотношения *γ*/*δ*-капролактонов (Таблица 13, № 3-6), при этом окисление при +10 °C приводило к наибольшему выходу *γ*-капролактона. Снижение загрузки катализатора **48** до 0.5 мол. % оказало негативное влияние на конверсию и выход *γ*-капролактона (Таблица 13, № 7). Замена HFIP на 2,2-дифторэтанол (DFE) или 2,2,2-трифторэтанол (TFE) снизила конверсию и выход *γ*-капролактона (Таблица 13, № 8-9). Окисление капроновой кислоты происходило с образованием побочных продуктов, которые были идентифицированы как 4- и 5-оксокапроновая кислоты и окисленные лактоны. Поэтому загрузка окислителя была уменьшена до 1.15 экв. для снижения количества побочных продуктов. Действительно, при использовании 1.15 экв. H_2O_2 катализатор **47**, энантиомер комплекса **48**, продемонстрировал большую селективность по целевому продукту – *γ*-капролактону (ср. Таблица 13, № 5 и 10). Комплекс **16**, содержащий сильные электронодонорные аминогруппы в *пара*-положениях пиридиновых фрагментов, способствовал образованию *γ*-капролактона с низким выходом (Таблица 13, № 11). Стерически ненагруженный комплекс **8** показал умеренную конверсию, но низкую селективность по *γ*-капролактону (Таблица 13, № 12). Комплекс **62**, содержащий объемные бензгидрильные заместители в бензимидазольных фрагментах, катализировал образование *γ*-капролактона с 47 % выходом и высоким соотношением $\gamma / \delta = 10.8$ (Таблица 13, № 13).

Наилучший выход *γ*-капролактона был достигнут при использовании комплекса **54** (Таблица 13, № 14-15), что может объясняться влиянием как стерических, так и электронных эффектов. Действительно, присутствие объемных бенгзидрильных заместителей в катализаторе способствует формированию стерических ограничений вблизи Mn центра, что, во-первых, обеспечивает дополнительную пространственную ориентацию координированного субстрата, а во-вторых, препятствует межмолекулярному окислению субстрата. Электронный эффект донорной метокси-группы заключается,

по-видимому, в промотирующем влиянии на гетеролитический разрыв связи O–O предполагаемого предшественника активной частицы Mn(III)–OOH за счет «push–pull» эффекта [134-136]. При использовании в качестве сорастворителя дихлорметана конверсия и выход *γ*-капролактона остались на том же уровне, но снизилось соотношение *γ*-/*δ*-капролактон (Таблица 13, № 16).

Таблица 13 – Оптимизация реакционных условий C–H окисления капроновой кислоты



№	Mn-кат., (мол. %)	H_2O_2, экв.	Растворитель	T, °C	Конверсия, %	Выход *γ*-лактона, %	γ / δ [c]
1[a]	**8** (1.0)	2.0	HFIP	-40	78	15	1.6
2[a]	**48** (1.0)	2.0	HFIP	-40	82	24	0.7
3[a]	**48** (1.0)	2.0	TFE	-40	54	14	1.8
4	**48** (1.0)	2.0	HFIP	0	92	44	4.3
5	**48** (1.0)	1.3	HFIP	10	92	52	8.3
6	**48** (1.0)	1.3	HFIP	25	82	49	7.6
7	**48** (0.5)	1.3	HFIP	10	68	41	4.8
8	**48** (1.0)	1.3	DFE	10	21	13	8.4
9	**48** (1.0)	1.3	TFE	10	43	26	7.6
10	**47** (1.0)	1.15	HFIP	10	81	51	9.4
11	**16** (0.5)	1.15	HFIP	10	15	8	4.5
12	**8** (1.0)	1.15	HFIP	10	72	32	2.0
13	**62** (1.0)	1.15	HFIP	10	76	47	10.8
14	**54** (0.5)	1.15	HFIP	10	96	60	8.9
15	**54** (1.0)	1.15	HFIP	10	97	69	20.9
16[b]	**54** (1.0)	1.15	HFIP / CH_2Cl_2	10	92	68	6.2

Условия реакции: капроновую кислоту (200 мкмоль), комплекс Mn (1 или 2 мкмоль) растворили в 0.25 мл фторированного спирта, добавили H_2O_2 порциями за 30 минут и перемешивали ещё 1.5 часа. [a]При -40 °C, капроновая кислота (200 мкмоль) в 0.25 мл HFIP, добавили H_2O_2 одной порцией, затем прибавили твердый Mn-катализатор (2 мкмоль) одной порцией и перемешивали 22 часа при -40 °C. [b] В смеси HFIP / CH_2Cl_2 (0.20:0.20 мл). [c] Здесь и далее отношение *γ*-лактон / *δ*-лактон.

Полученные данные свидетельствуют, что использование 1.0 мол. % катализатора **54** при добавлении 1.15 экв. пероксида водорода в течение 30 минут в среде HFIP при

+10 °C являются оптимальными реакционными условия для региоселективной γ-C–H лактонизации капроновой кислоты (Таблица 13, № 15).

Далее было исследовано C–H окисление различных линейных карбоновых кислот в присутствии комплекса **54** в оптимизированных условиях (Схема 51). Использование 1.15 экв. 30 % водного раствора H_2O_2 оказалось достаточным для достижения конверсии > 90 % для большинства субстратов.

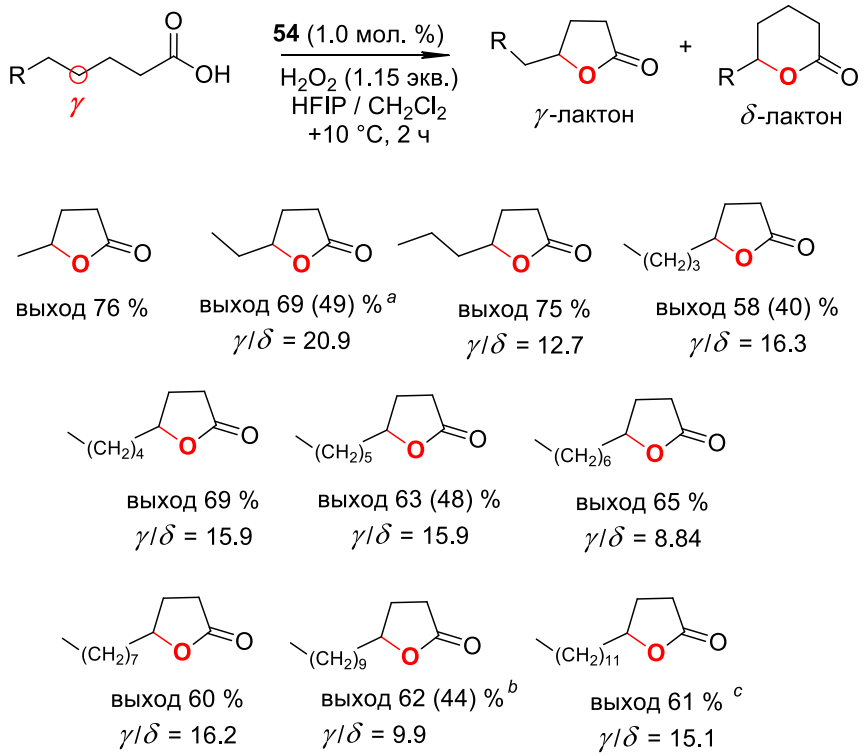


Схема 51 – Региоселективная γ-C–H лактонизация линейных карбоновых кислот, катализируемая комплексом **54**; в скобках указан выделенный выход на 1.0 ммоль субстрата, [a]в 0.25 мл HFIP, [b]в смеси HFIP/CH_2Cl_2 (0.45:0.25 мл), [c]в смеси HFIP/CH_2Cl_2 (0.20:0.50 мл)

В найденных условиях C5-C16 карбоновые кислоты окислялись с образованием соответствующих γ-лактонов с хорошими выходами (58-76 %). Для всех карбоновых кислот γ-лактон являлся основным продуктом окисления, образующимся с высокой селективностью по сравнению с δ-лактоном (соотношение γ/δ от 8.8 до 20.9). При этом не было выявлено чёткой зависимости между селективностью образования γ-лактона и длиной алифатической цепи карбоновой кислоты. Побочные продукты были идентифицированы методом ГХ-МС как (ω-1)-кетокислоты и окисленные лактоны. Эксперименты с увеличенными загрузками (1.0 ммоль субстрата) позволили выделить γ-лактоны с синтетически приемлемыми выходами (40-49 %) при помощи колоночной

хроматографии на SiO_2. Структура полученных γ-лактонов была подтверждена методами ^1H и ^{13}C ЯМР.

Помимо кислот линейного строения, были исследованы возможности каталитической системы в отношении окисления разветвленных карбоновых кислот (Схема 52). Так, лактонизация 2-пропилпентановой кислоты (PVA), содержащей четыре γ-C–H связи, происходит с большим выходом γ-лактона (90 %) в сравнении с *н*-пентановой кислотой (76 %), имеющей лишь две γ-C–H связи, доступные для окисления. Окисление 2-этилгексановой кислоты протекает с высокой селективностью по γ-лактону (γ/δ = 10.6) и хорошим суммарным выходом двух диастереомеров α-этил-γ-капролактона (70 %). 3,7-Диметилоктановая кислота, содержащая более нуклеофильный третичный C7-углерод по сравнению с γ-C4-положением, подвергалась γ-лактонизации с умеренным выходом (41 %). В последнем случае было зафиксировано образование значительного количества продукта гидроксилирования – 7-гидрокси-3,7-диметилоктановой кислоты (35 %).

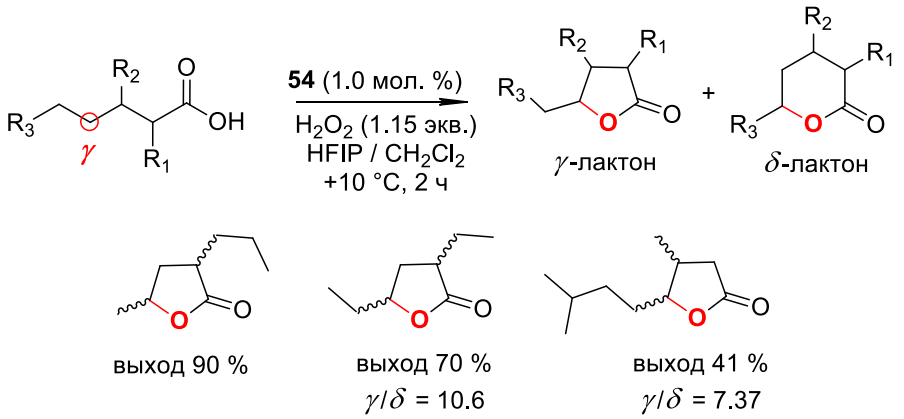
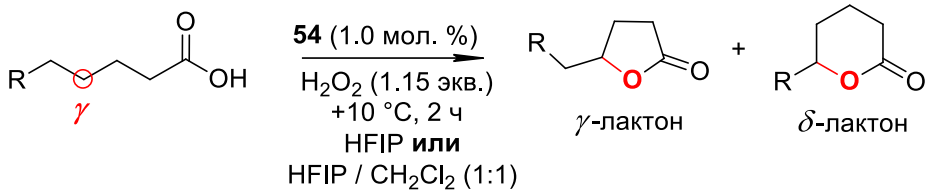


Схема 52 – Региоселективная γ-C–H лактонизация разветвленных карбоновых кислот, катализируемая комплексом **54**; выходы лактонов указаны как сумма диастереомеров

Было изучено влияние добавления дихлорметана на выход и селективность γ-лактонизации карбоновых кислот. Переход от чистого HFIP (250 мкл) к смеси HFIP / CH_2Cl_2 (250:250 мкл) позволил существенно увеличить выход γ-лактона (Таблица 14, № 1, 3-10). Также в случае линейных C7-C12 карбоновых кислот увеличилась селективность по γ-лактону (Таблица 14, № 3-8). Предположительно, снижение полярности среды при замене HFIP на смесь HFIP/CH_2Cl_2 приводит к ухудшению сольватации анионов карбоновой кислоты, сдвигая тем самым равновесие в сторону образования комплекса между активной марганцевой частицей и анионом карбоновой кислоты, что в свою очередь приводит к увеличению выхода γ-лактона.

Таблица 14 – Влияние дихлорметана на селективность γ-C–H лактонизации карбоновых кислот



№	Карб. кислота	HFIP / CH_2Cl_2 (250 : 250 мкл)			HFIP (250 мкл)		
		Конверсия, %	Выход γ-лактона, %	γ / δ	Конверсия, %	Выход γ-лактона, %	γ / δ
1	*н*-C5	89	76	-	82	64	-
2	*н*-C6	92	68	6.23	97	69	20.9
3	*н*-C7	93	75	12.7	99	49	12.2
4	*н*-C8	95	58	16.3	96	40	9.29
5	*н*-C9	94	69	15.9	88	42	6.98
6	*н*-C10	90	63	15.9	90	40	6.97
7	*н*-C11	90	65	8.84	77	25	6.66
8	*н*-C12	81	60	16.2	83	26	5.93
9[a]	PVA	96	90	-	99	69	-
10[a]	EHA	94	70	10.6	98	61	15.3

Условия реакции: карбоновую кислоту (200 мкмоль) и **54** (2 мкмоль) растворили в 0.25 мл HFIP или в смеси HFIP / CH_2Cl_2 (250 : 250 мкл), термостатировали при 10 °C. Прибавили 30 % водный раствор H_2O_2 (230 мкмоль) за 30 минут с помощью насоса и перемешивали еще 1.5 часа. [a]Выходы лактонов указаны как сумма диастереомеров.

Таким образом, показана способность *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца катализировать региоселективную γ-лактонизацию вторичных C–H групп линейных (C5-C16) и разветвленных карбоновых кислот 30 % водным пероксидом водорода. В найденных условиях (добавление 1.15 экв. H_2O_2 за 30 минут при 10 °C в смеси HFIP / CH_2Cl_2 (250:250 мкл)) наилучшие результаты показал комплекс **54** (при загрузке 1.0 мол. %), обеспечивая образование γ-лактонов с хорошими выходами (41-90 %) и высокой γ-/δ-лактон селективностью (γ/δ от 7.4 до 20.9), выполняя до 100 каталитических оборотов. Систематизированы основные закономерности влияния строения хиральных лигандов, растворителя и температуры на выход и селективность каталитической γ-лактонизации.

4.1.2 Региоселективная *γ*-лактонизация первичных C–H групп карбоновых кислот

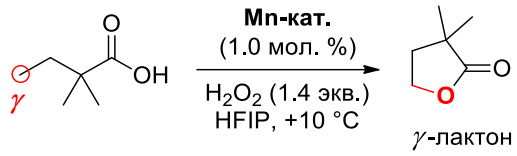
Для процессов C–H функционализации, протекающих с отрывом атома водорода, одним из главных факторов, определяющих селективность, является стабильность образующегося радикала. Соответственно, реакционная способность C–H связей в отношении отрыва H обычно уменьшается в следующем порядке: третичные C–H > вторичные C–H >> первичные C–H связи. Кроме того, на селективность процесса влияют электронные, стерические и стереоэлектронные эффекты [137]. К настоящему времени разработаны каталитические системы на основе *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn и Fe, позволяющие преодолевать «естественную» реакционную способность C–H связей (коррелирующую с их прочностью / энергией гомолитической диссоциации) и направлять окисление по вторичным C–H положениям, в присутствии более слабых, но менее стерически доступных третичных C–H связей [79-80, 90]. Селективная функционализация неактивированных первичных C–H групп, характеризующихся высокими энергиями гомолитического разрыва (> 100 ккал / моль), представляет собой актуальную задачу, которая на данном этапе развития биомиметического окислительного катализа очень редко удаётся удовлетворительно решить [138].

Возможность лактонизации карбоновых кислот по первичному C–H положению была исследована на примере окисления 2,2-диметилбутановой кислоты. Комплекс **13** с электронодонорными метокси-группами катализировал образование *γ*-лактона с 48 % выходом и 78 % конверсией (Таблица 15, № 1). Далее ряд Mn-комплексов был испытан в качестве катализаторов окисления для получения *α*,*α*-диметил-*γ*-бутиролактона с наибольшим выходом. Так, стерически объемный комплекс **49** с изохинолиновыми фрагментами и менее стерически затруднённый комплекс **8** продемонстрировали схожие результаты (Таблица 15, № 2-3). Использование комплексов **62** и **38** позволило заметно увеличить конверсию и слегка увеличить выход *γ*-лактона (Таблица 15, № 4-5). Комплекс **54**, содержащий объемные бензгидрильные заместители и донорные метокси-группы в пиридиновых звеньях, обеспечивал полную конверсию и высокий выход *γ*-лактона (86 %, Таблица 15, № 6). В сравнении с комплексом **54** структурно близкий комплекс **47**, лишенный метокси-групп, катализировал *γ*-лактонизацию с меньшей конверсией и выходом *γ*-лактона (Таблица 15, № 7). Эксперимент с увеличенной в пять раз загрузкой 2,2-диметилбутановой кислоты (0.5 ммоль) в присутствии комплекса **54** позволил получить *α*,*α*-диметил-*γ*-бутиролактон с выходом 86 % (58 % после хроматографического выделения, Таблица 15, № 6).

В найденных условиях была изучена *γ*-лактонизация различных замещенных бутановых кислот (Схема 53). Так, окисление *н*-бутановой кислоты происходит с 48 %

конверсией и 26 % выходом γ-бутиролактона. При окислении 3-метилбутановой кислоты, содержащей 6 первичных γ-C–H связей, выход желаемого γ-лактона лишь незначительно увеличился (29 %), при этом наблюдалось значительная доля продуктов гидроксилирования по третичному C–H участку. Окисление 2-этилбутановой кислоты, содержащей также 6 первичных γ-C–H связей, приводит к образованию γ-лактона с хорошим выходом (59 %). Наличие двух заместителей в α-положении карбоновой кислоты, как в 2,2-диметилбутановой кислоте, способствовало γ-лактонизации с наибольшим выходом γ-лактона (86 %).

Таблица 15 – Скрининг катализаторов при окислении 2,2-диметилбутановой кислоты



№	Mn-кат.	Конверсия, %	Выход γ-лактона, %
1	**13**	78	48
2	**49**	77	57
3	**8**	77	59
4	**62**	91	62
5	**38**	97	72
6	**54**	>99	86 (58)[a]
7	**47**	68	60

Условия реакции: 11.6 мг (100 мкмоль) 2,2-диметилбутанововой кислоты и 1.0 мол. % Mn-катализатора растворили в 250 мкл HFIP и термостатировали при 10 °C. Далее добавили H_2O_2 (140 мкмоль) за 30 минут. [a]Загрузки увеличены в 5 раз, выделенный выход.

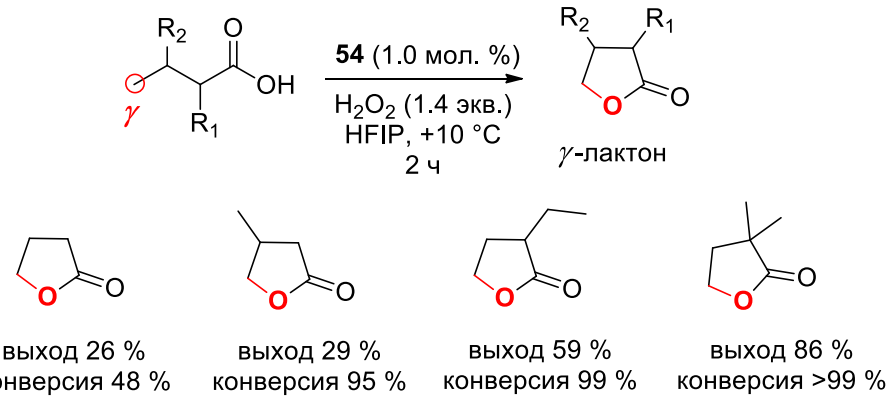


Схема 53 – Региоселективная γ-лактонизация первичных C–H групп карбоновых кислот, катализируемая комплексом **54**

Были установлены оптимальные реакционные условия (1.0 мол. % комплекса **54** в среде HFIP и добавление 1.4 экв. пероксида водорода за 30 минут при 10 °C), обеспечивающие *γ*-лактонизацию по прочным первичным C–H связям для ряда замещенных бутановых кислот с образованием *γ*-лактонов с выходами от умеренных до высоких. Карбоксильная группа карбоновой кислоты, выполняя функцию направляющей группы, способствует активации первичных *γ*-C–H связей в отношении реакции отрыва атома водорода.

4.2 Энантиоселективная *γ*-лактонизация карбоновых кислот

Энантиоселективные каталитические трансформации прохиральных субстратов являются наиболее перспективной стратегией получения хиральных молекул, в том числе – сложных, обладающих биологической активностью. Алифатические карбоновые кислоты представляют собой сложные субстраты для энантиоселективного окисления ввиду присутствия множества свободно вращающихся метиленовых групп, имеющих очень близкие энергии разрыва C–H связи. Для исследования энантиоселективной *γ*-лактонизации карбоновых кислот был синтезирован ряд субстратов **S13**-**S16** (Рисунок 9), содержащих ароматическое кольцо (для обеспечения возможности УФ-ВИД-спектроскопического детектирования и идентификации продуктов в ходе их разделения методом ВЭЖХ с использованием хиральной стационарной фазы).

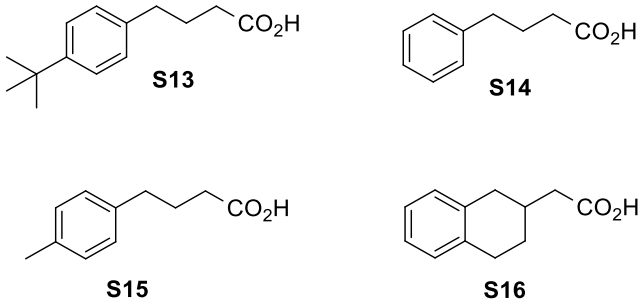
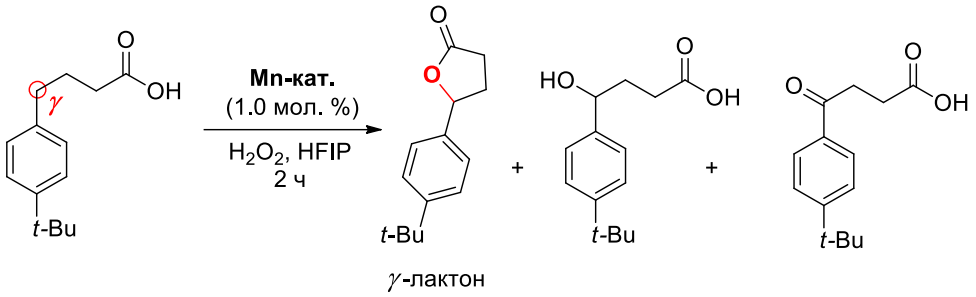


Рисунок 9 – Субстраты, изученные в энантиоселективной *γ*-лактонизации

Были проведены эксперименты по окислению 4-(4-*трет*-бутилфенил)бутановой кислоты в присутствии различных комплексов марганца с целью получения *γ*-лактона с максимальными выходом и *ЭИ* (Таблица 16, № 1-5). Среди испытанных катализаторов, комплекс **13** обеспечивал образование *γ*-лактона с наибольшим выходом и умеренной энантиоселективностью (Таблица 16, № 5). Увеличение количества окислителя привело к возрастанию конверсии субстрата, но негативно сказалось на выходе *γ*-лактона из-за переокисления лактона до соответствующей кетокислоты (Таблица 16, № 6-8).

Таблица 16 – Окисление 4-(4-*трет*-бутилфенил)бутановой кислоты H_2O_2, катализируемое хиральными комплексами Mn



γ-лактон

№	Mn-кат.	T, °C	Экв. H_2O_2	Конверсия, %	Выход γ-лактона, %	*ЭИ*, %
1[a]	**54**	0	1.2	79	73	16
2	**39**	0	1.2	64	61	31
3[a]	**63**	0	1.2	96	72	39
4[a]	**45**	0	1.2	64	55	51
5[a]	**13**	0	1.2	84	78	48
6[b]	**13**	0	1.5	95	52	53
7[b]	**13**	0	1.6	98	67	51
8[b]	**13**	0	2.0	99	42	39
9[b]	**13**	25	1.4	91	75	48
10	**13**	–20	1.2	75	68	55
11[b]	**13**	–10	1.4	>99	34[c]	49

Условия реакции: карбоновую кислоту (100 мкмоль) и комплекс Mn (1.0 мол. %) растворили в 200 мкл HFIP и термостатировали при указанной температуре. Прибавили 30 % водный раствор H_2O_2 шестью порциями по 2 мкл 30 минут. [a] 2 × 0.5 мол. % катализатора. [b] Прибавили H_2O_2 с помощью шприцевого насоса. [c] Загрузки увеличены в 4 раза, выход выделенного продукта.

Лактонизация при 25 °C и с использованием 1.4 экв. H_2O_2 протекала с выходом 75 % и 48 % *ЭИ* γ-лактона (Таблица 16, № 9). Снижение температуры до -20 °C позволило несколько увеличить энантиоселективность реакции (*ЭИ* 55 %, Таблица 16, № 10). Эксперимент с увеличенными загрузками (0.4 ммоль субстрата) при -10 °C с последующим разделением реакционной смеси методом колоночной хроматографии на SiO_2 позволил выделить γ-(4-*трет*-бутилфенил)-γ-бутиролактон с 34 % выходом и 49 % *ЭИ* (Таблица 16, № 11).

Потенциал энантиоселективной γ-лактонизации был дополнительно изучен на примере окисления ряда других субстратов (Схема 54). Окисление 4-фенилбутановой

кислоты в присутствии комплекса **13** протекает с выходом 69 % выходом и высокой энантиоселективностью (*ЭИ* 67 %). Однако 4-толилбутановая кислота окислялась в этих же условиях с низкой конверсией (36 %), давая соответствующий *γ*-лактон с 36 % выходом и скромным значением *ЭИ* 38 %. Замена катализатора на комплекс **39** и увеличение температуры реакции до 10 °C позволили улучшить как выход *γ*-лактона (55 %), так и энантиоселективность *γ*-лактонизации (*ЭИ* 51 %). Карбоновая кислота **S16**, содержащая два доступных для окисления *γ*-положения, лактонизовалась по бензильному положению с хорошим выходом лактона (73 %), но низкой диастереоселективностью (d.r. = 82:18).

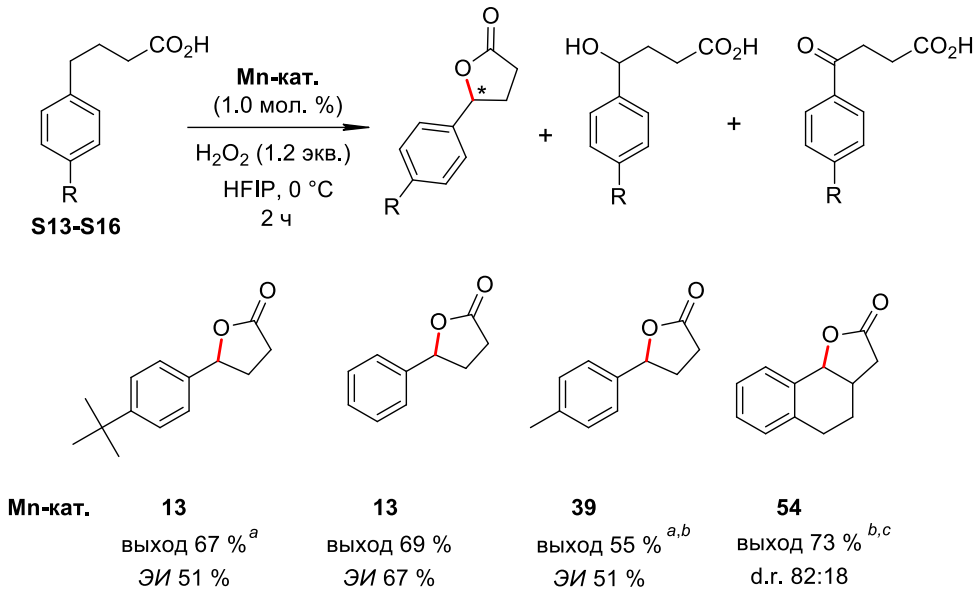


Схема 54 – Энантиоселективная *γ*-лактонизация карбоновых кислот, катализируемая Mn-комплексами; [a] 1.6 экв. H_2O_2, [b] при 10 °C, [c] 0.2 ммоль субстрата в смеси HFIP / CH_2Cl_2 (0.20:0.20 мл)

Таким образом, была продемонстрирована возможность энантиоселективной *γ*-лактонизации ряда карбоновых кислот с хорошей энантиоселективностью (*ЭИ* до 67 %) и синтетическими приемлемыми выходами *γ*-лактонов в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов марганца. Было показано, что манипулирование стерическими и электронными свойствами катализаторов в сочетании с подбором оптимальных реакционных условий (температура, растворитель, количество окислителя) позволяют влиять на выход хирального *γ*-лактона и энантиоселективность реакции.

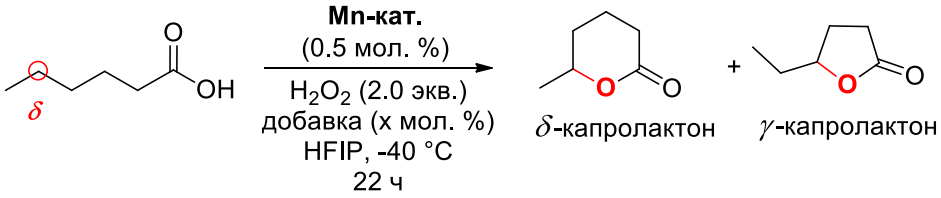
4.3 Региоселективное (*ω*-1)-гидроксилирование карбоновых кислот

В ходе изучения окисления карбоновых кислот было зафиксировано образование *δ*-лактонов: как правило, они образовывались в качестве побочных продуктов. Данное наблюдение послужило отправной точкой для изучения возможности селективной

δ-лактонизации карбоновых кислот на примере окисления капроновой кислоты. Было обнаружено, что добавление сильной кислоты Брёнстеда при -40 °C приводит к одновременному увеличению выхода *δ*-капролактона и соотношения *δ*/*γ* (Таблица 17, № 1-2). Среди изученных катализаторов комплекс **48** показал наилучшие результаты в сочетании с трифторметансульфокислотой (Таблица 17, № 2-6). Использование серной кислоты в качестве добавки приводило к снижению конверсии для всех катализаторов, но заметно увеличивало селективность по *δ*-капролактону (Таблица 17, № 7-10). Этот результат привел нас к исследованию добавки (+)-камфорсульфоновой кислоты ((+)-CSA). Действительно, по сравнению с H_2SO_4 использование (+)-камфорсульфоновой кислоты позволило увеличить конверсию и выход *δ*-капролактона (Таблица 17, № 11-14), одновременно увеличив селективность по *δ*-капролактону в сравнении с TfOH. Поскольку (+)-CSA представляет собой оптически чистую кислоту, в реакции *δ*-лактонизации капроновой кислоты были исследованы также энантиомеры комплексов **48** и **49** – комплексы **47** и **45**, соответственно. Для пары энантиомеров **47** и **48**, содержащих бензгидрильные заместители в пиридиновых фрагментах, катализатор **47** с (*S*,*S*)-абсолютной конфигурацией обеспечивал лучшие результаты с точки зрения конверсии и выхода *δ*-капролактона, демонстрируя при этом скромное соотношение δ/γ = 2.05 (Таблица 17, № 15). Напротив, в паре энантиомеров **45** и **49** с изохинолиновыми фрагментами, использование катализатора **45** с (*R*,*R*)-абсолютной конфигурацией улучшило конверсию и выход *δ*-капролактона (Таблица 17, № 16). Комплекс **54** катализировал *δ*-лактонизацию капроновой кислоты с высокой селективностью по *δ*-лактону, обеспечивая наибольший выход (67 %) в присутствии добавки (30 мол. %) (+)-CSA (Таблица 17, № 17). Использование (–)-CSA в качестве добавки позволило увеличить соотношение *δ*/*γ*-капролактонов до 7.1, сохранив при этом почти полную конверсию субстрата (Таблица 17, № 18). Найденные реакционные условия были выбраны для дальнейшего изучения возможностей селективного окисления карбоновых кислот с более длинной алифатической цепью.

Однако, было обнаружено, что при окислении более длинных (C7+) карбоновых кислот в найденных условиях *δ*-лактонизация не может быть достигнута с хорошей селективностью. Так, окисление каприловой (*н*-октановой) кислоты протекает по наиболее удаленному и следовательно, наиболее нуклеофильному C7-положению с образованием 7-кетооктановой (44 %) и 7-гидроксиоктановой (26 %) кислот в качестве основных продуктов реакции (Таблица 18, № 1). Была проведена серия экспериментов по изучению влияния добавок сильных кислот на выход (*ω*-1)-гидроксипроизводных на примере окисления каприловой кислоты.

Таблица 17 – Оптимизация реакционных условий δ-лактонизации капроновой кислоты



№	Mn-кат.	Добавка, (мол. %)	Конверсия, %	Выход δ-лактона, %	δ / γ
1[a]	**61**	-	72	16	0.83
2	**61**	TfOH (10)	80	30	2.04
3	**49**	TfOH (10)	78	47	2.97
4	**48**	TfOH (10)	93	56	3.31
5	**8**	TfOH (30)	69	44	4.05
6	**54**	TfOH (10)	>99	27	3.41
7	**61**	H_2SO_4 (10)	41	23	8.08
8	**49**	H_2SO_4 (10)	26	19	8.29
9	**48**	H_2SO_4 (10)	28	22	6.29
10	**8**	H_2SO_4 (30)	40	32	9.23
11	**61**	(+)-CSA (30)	83	52	4.51
12	**49**	(+)-CSA (30)	60	38	4.54
13	**48**	(+)-CSA (30)	35	28	10.0
14	**8**	(+)-CSA (30)	77	43	5.66
15	**47**	(+)-CSA (30)	92	48	2.05
16	**45**	(+)-CSA (30)	85	54	4.94
17	**54**	(+)-CSA (30)	96	67	4.60
18	**54**	(-)-CSA (30)	98	64	7.14

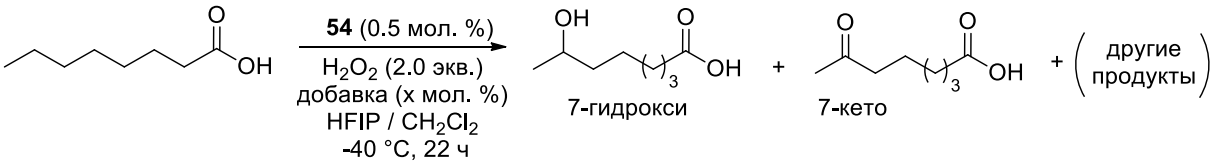
Условия реакции: при -40 °C, капроновая кислота (200 мкмоль), добавка (10 или 30 мол. %) в 0.25 мл HFIP, добавили H_2O_2 (400 мкмоль) одной порцией. Затем прибавили твердый комплекс Mn (1 мкмоль) одной порцией и перемешивали 22 часа при -40 °C. [a] **61** (2 мкмоль).

В отсутствие добавки сильной кислоты наблюдалось увеличение выхода 7-кетооктановой кислоты (Таблица 18, № 2). Добавка TfOH привела к снижению селективности окисления по С7-положению (Таблица 18, № 3). Использование 0.05 экв. метансульфоновой кислоты в среде HFIP / CH_2Cl_2 приводит к возрастанию выхода 7-гидроксиоктановой кислоты (45 %) и снижению количества переокисленного продукта –

7-кетооктановой кислоты (Таблица 18, № 4). При увеличении количества метансульфокислоты выход 7-гидроксиоктановой кислоты практически не изменился (Таблица 18, № 5-6). Комплекс **8** также способствовал протеканию (ω-1)-гидроксилирования в чистом HFIP, давая 7-гидроксиоктановую кислоту с 48 % выходом (Таблица 18, № 7). Изменение состава смеси HFIP / CH_2Cl_2 привело к резкому падению конверсии (Таблица 18, № 8).

Таким образом, снижение полярности реакционной среды способствует активации γ-C–H атомов (см. Таблицу 13), но не (ω-1)-C–H атомов, что свидетельствует о фундаментальном различии соответствующих механизмов активации, которые будут рассмотрены далее.

Таблица 18 – Влияние добавок сильных кислот на окисление *н*-октановой кислоты



№	Добавка, (мол. %)	Конверсия, %	Выход 7-гидрокси, %	Выход 7-кето, %	Выход (γ+δ)-лактонов, %
1[a]	(-)-CSA (30)	>99	26	44	12
2[a]	-	99	6	64	4
3	TfOH (5)	>99	19	26	33
4	CH_3SO_3H (5)	99	45	12	18
5	CH_3SO_3H (30)	76	44	5	16
6	CH_3SO_3H (50)	96	46	13	21
7[a, b]	CH_3SO_3H (30)	86	48	12	11
8[c]	CH_3SO_3H (30)	5	3	1	1

Условия реакции: при -40 °C, *н*-октановая кислота (200 мкмоль), добавка (x мол. %) в смеси HFIP/CH_2Cl_2 (250:50 мкл), добавили H_2O_2 (400 мкмоль) одной порцией. Затем прибавили твердый комплекс **54** (1 мкмоль) за одну порцию и перемешивали 22 часа при -40 °C. [a]В 250 мкл HFIP. [b]**8** (1 мкмоль). [c]В смеси HFIP/CH_2Cl_2 (100:300 мкл).

Из полученных экспериментальных данных следует, что использование 0.5 мол. % комплекса **54**, 2.0 экв. H_2O_2 и добавки 0.05 экв. метансульфокислоты в среде HFIP (250 мкл) / CH_2Cl_2 (50 мкл) при -40 °C являются оптимальными реакционными условиями для (ω-1)-гидроксилирования карбоновых кислот. В этих условиях было изучено C–H

окисление C7-C11 линейных карбоновых кислот (Схема 55). Так, окисление *н*-гептановой кислоты приводит к образованию 6-гидроксигептановой кислоты с хорошим 48 % выходом. При окислении *н*-нонановой кислоты наблюдается полная конверсия и образование 8-гидроксинонановой кислоты с выходом 30 %. При увеличении длины карбоновой кислоты селективность (*ω*-1)-гидроксилирования снижалась из-за увеличения доли других (*ω*-*n*)-гидроксикислот, что может указывать на ненаправленный процесс C–H окисления.

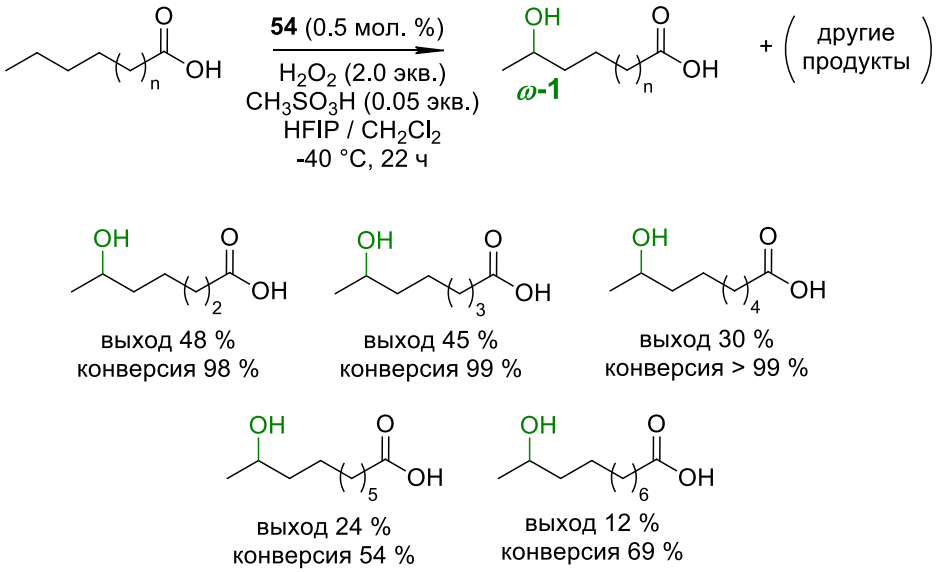


Схема 55 – Региоселективное C–H гидроксилирование линейных карбоновых кислот, катализируемое комплексом **54**

Ненаправленное C–H окисление протекает через первоначальный отрыв атома водорода (HAT) от наиболее удаленного от акцепторной карбоксильной группы (и соответственно наименее электрононедостаточного) метиленового фрагмента с образованием C-центрированного радикала, а последующее за ним повторное связывание OH-группы приводит к образованию (*ω*-1)-гидроксикислоты. По мере увеличения длины цепи карбоновой кислоты удалённые от карбоксильной группы метиленовые группы практически перестают различаться по нуклеофильности, что приводит к увеличению доли образующихся (*ω*-1)…(*ω*-*n*)-гидроксикислот. Напротив, в случае *γ*-лактонизации координация карбоновой кислоты и правильно подобранное стерическое окружение лиганда обеспечивали региоселективное окисление по *γ*-положению вне зависимости от длины цепи карбоновой кислоты, приводя к образованию *γ*-лактонов с хорошими выходами (58-75 %).

Таким образом, найдены оптимальные условия, позволяющие переключать направление реакции окисления капроновой кислоты от *γ*- к *δ*-лактонизации с высоким

выходом (64 %) и соотношением $\delta/\gamma = 7.1$. Изучено влияние добавок и строения комплексов Mn на селективность и выход продуктов процесса C–H окисления карбоновых кислот. Для *н*-C7-C10 карбоновых кислот установлены условия, обеспечивающие (ω-1)-гидроксилирование с умеренными (24-48 %) выходами (ω-1)-гидроксикислот. Выявлена зависимость селективности (ω-1)-гидроксилирования карбоновых кислот: доля (ω-1)-гидроксикислоты уменьшается в ряду *н*-C7-C11 при увеличении длины цепи карбоновой кислоты. Полученные данные свидетельствует о различии механизмов активации карбоновых кислот по γ- и (ω-1)- C–H положениям в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II).

4.4 Обсуждение механизма региоселективного С–Н окисления карбоновых кислот в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов марганца

4.4.1 Региоселективное С–Н окисление [$^{18}O_2$]капроновой кислоты

Изотопно-меченые соединения широко используются для экспериментального установления механизма реакций. Анализ внедрения изотопно-меченого атома в продукты реакции предоставляет надежные сведения о природе его происхождения. С этой целью была синтезирована изотопно-обогащенная [$^{18}O_2$]капроновая кислота (70 % $^{18}O_2$), которую использовали в качестве субстрата в реакциях С–Н окисления в присутствии комплекса **54**.

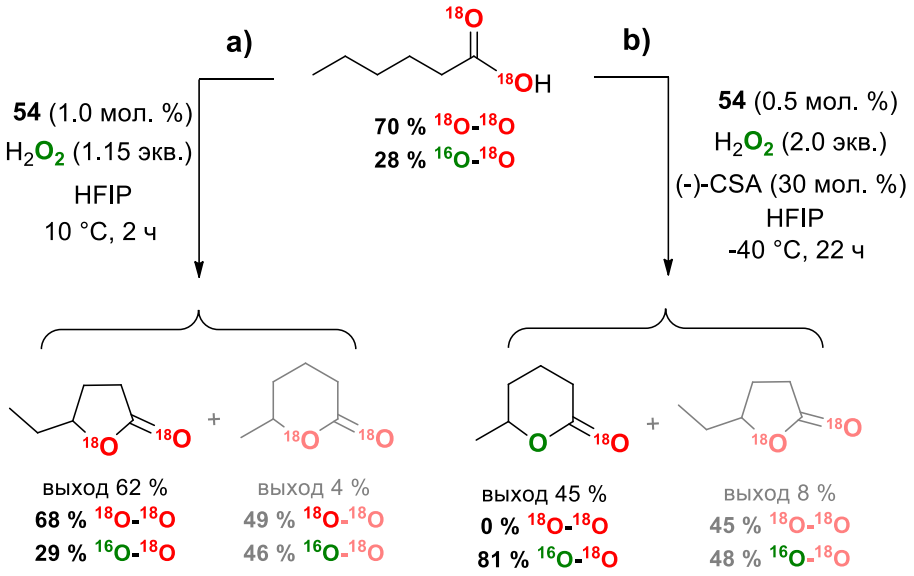


Схема 56 – Окисление [$^{18}O_2$]капроновой кислоты, катализируемое комплексом **54**

При окислении [$^{18}O_2$]капроновой кислоты в оптимальных условиях для *γ*-лактонизации (Схема 56а) основной продукт – *γ*-капролактон был получен с 68 % двойным включением ^{18}O-^{18}O, что (после нормировки на $^{18}O_2$-обогащение субстрата, описание представлено в Главе 2), отражает 97 % сохранение обоих атомов кислорода, изначально присутствовавших в субстрате. Принимая во внимание ранее опубликованные работы [34, 94, 139-140] по установлению активных частиц, ответственных за С–Н окисление в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов Mn, можно заключить, что первой стадией образования *γ*-лактонов является атака активной Mn^V=O частицы по *γ*-С–Н положению координированной к Mn центру карбоновой кислоты, приводящая к внутримолекулярному отрыву атома водорода (Схема 57, вверху). Далее следует внутримолекулярное связывание С-центрированного радикала с атомом кислорода карбоксильной группы, что приводит к образованию *γ*-лактона. Напротив, минорный *δ*-капролактон был обнаружен с почти равным количеством ^{18}O-^{18}O / ^{16}O-^{18}O

изотопологов, что может указывать о существенном вкладе другого механизма в его образование.

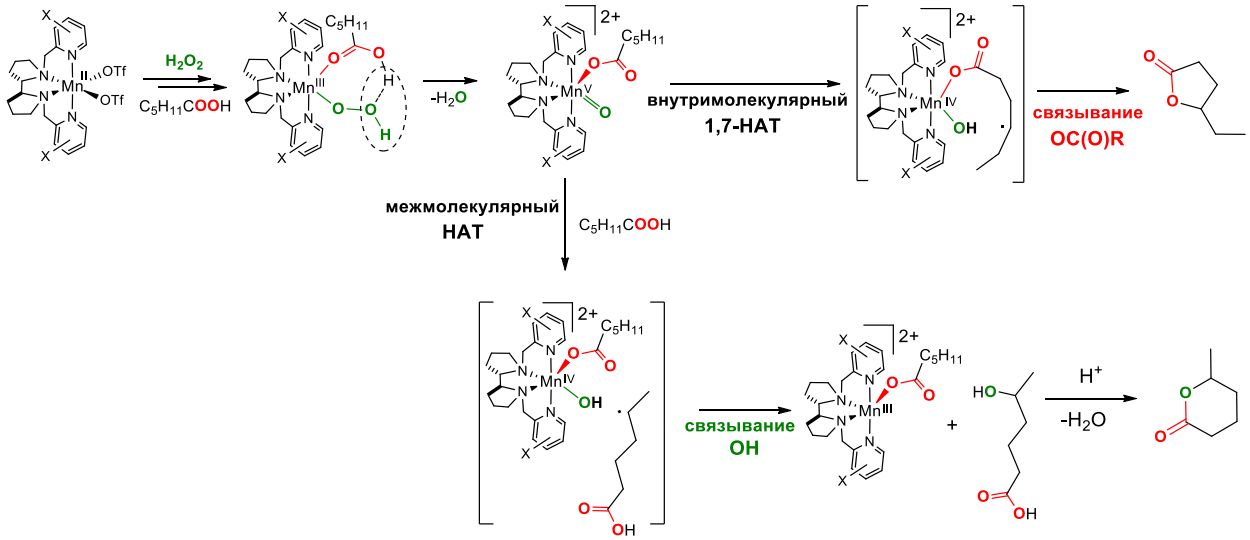


Схема 57 – Альтернативные маршруты реакции окисления $^{18}O_2$-обогащеной капроновой кислоты в присутствии катализатора **54**; на схеме ^{18}O - красный, ^{16}O – зеленый

Представленный механизм хорошо объясняет наблюдаемое сохранение обоих атомов ^{18}O в *γ*-лактоне. Действительно, в случае повторного связывания OH-группы и последующей внутримолекулярной этерификации гидроксикислоты наблюдалось бы преимущественное образование ^{16}O-^{18}O *γ*-лактона. Кроме того, высокая селективность *γ*-лактонизации при C–H окислении карбоновых кислот с разной длиной цепи указывает на направленный процесс окисления. Координация карбоновой кислоты в данном случае не только способствует образованию активных Mn^{V}=O частиц, посредством гетеролиза O-O связи предшественника Mn(III)-OOH, но и обеспечивает ориентацию остатка карбоновой кислоты, облегчающую отрыв *γ*-C–H атома водорода.

С другой стороны, при окислении [$^{18}O_2$]капроновой кислоты в условиях для *δ*-лактонизации (Схема 56b) основной продукт – *δ*-капролактон был получен с 0 % включением ^{18}O–^{18}O. Вместо этого он содержал 81 % ^{16}O-^{18}O *δ*-капролактона, что является следствием сохранения только одного атома ^{18}O из субстрата и включение второго из $H_2{}^{16}O_2$. Это указывает на смену пути образования *δ*-капролактона: первоначальный, предположительно, межмолекулярный отрыв атома водорода происходит по наиболее нуклеофильному C5-положению. Последующее повторное связывание OH-группы приводит к образованию 5-гидроксигексановой кислоты, которая замыкается в *δ*-капролактон в присутствии добавки сильной кислоты (Схема 57, внизу). Как обсуждалось ранее, в пользу межмолекулярного отрыва атома водорода, то есть ненаправленного C–H окисления, свидетельствует увеличение доли других

(*ω*-n)-гидроксикислот при окислении более длинных карбоновых кислот. Являющийся в данном случае минорным продуктом *γ*-капролактон содержал практически равное количество ^{18}O-^{18}O / ^{16}O-^{18}O изотопологов, что может указывать на конкуренцию двух маршрутов реакции в образовании *γ*-капролактона.

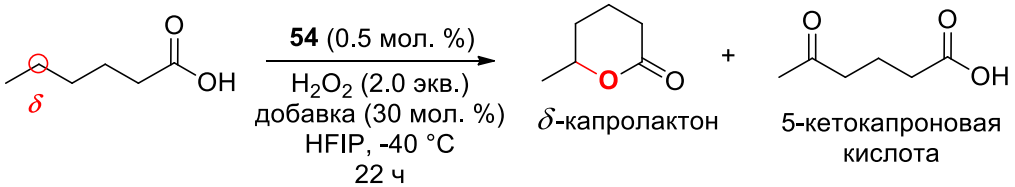
Таким образом, на примере окисления [$^{18}O_2$]капроновой кислоты было показано, что (1) в условиях региоселективной *γ*-лактонизации карбоновых кислот происходит сохранение обоих атомов ^{18}O в основном продукте – *γ*-лактоне и (2) в условиях *δ*-лактонизации капроновой кислоты происходит внедрение одного атома ^{16}O в *δ*-капролактон из $H_2{}^{16}O_2$. Были предложены два альтернативных маршрута реакции, объясняющих экспериментальные данные для различных условий С–Н окисления: направленное *γ*-С–Н окисление, происходящее через внутримолекулярный отрыв атома водорода с последующим связыванием карбоксилатной группы, и ненаправленное С–Н окисление, протекающее через межмолекулярный отрыв водорода с последующим повторным связыванием ОН-группы С-центрированным радикалом. Факторы, ответственные за переключение селективности окисления, будут рассмотрены далее.

4.4.2 Влияние добавки сильных кислот на селективность С–Н окисления капроновой кислоты

Для более детального изучения влияния добавок сильных кислот на селективность С–Н окисления карбоновых кислот была проведена серия экспериментов по окислению капроновой кислоты. Для этого проводили реакцию *δ*-лактонизации капроновой кислоты в найденных раннее оптимальных условиях, добавляя различные брёнстедовские кислоты. Прежде всего, в отсутствие кислотных добавок окисление капроновой кислоты приводит к преимущественному образованию 5-кетокапроновой кислоты (64 %) и лишь небольшого количества *δ*-капролактона (7 %, Таблица 19, № 1). Добавка хлорной кислоты в условиях реакции позволила увеличить как выход *δ*-капролактона, так и селективность (отношение *δ*/*γ*-лактон) лактонизации (Таблица 19, № 2). Соляная кислота в качестве добавки оказала негативное влияние на конверсию и *δ*/*γ* селективность (Таблица 19, № 3). Использование H_2SO_4 эффективно подавило кетонизацию, но при этом и значительно снизило конверсию субстрата – вероятно, из-за быстрой деградации катализатора в присутствии серной кислоты (Таблица 19, № 4). Замена H_2SO_4 на органические производные серной кислоты, такие как метансульфокислота или камфорсульфокислота, привела к повышению конверсии и образованию *δ*-капролактона с хорошими выходами (64-72 %) и высокой *δ*/*γ* селективностью лактонизации (Таблица 19, № 5, 7-8). Трифторуксусная кислота продемонстрировала схожие результаты (Таблица 19, № 6). В то же время, использование

более слабых кислот приводит к ухудшению результатов. Так, добавка ортофосфорной кислоты ведет к образованию сопоставимых количеств 5-кетокапроновой кислоты и *δ*-капролактона с низким соотношением *δ*/*γ*-лактонов (Таблица 19, № 9). Применение хлоруксусной или уксусной кислоты приводит к образованию 5-кетокапроновой кислоты в качестве основного продукта (Таблица 19, № 10-11). Снижение количества окислителя до 1.15 экв. в сочетании с кислотой AcOH увеличивало выход *δ*-капролактона (31 %, Таблица 17, № 12). Это увеличение может быть следствием двух факторов, по-видимому, влияющих одновременно. С одной стороны, в присутствии двукратного избытка H_2O_2 значительная часть первоначально образовавшейся 5-гидроксикапроновой кислоты может окисляться далее до 5-кетокапроновой кислоты, а не подвергаться внутримолекулярной этерификации до *δ*-капролактона. С другой стороны, и сам *δ*-капролактон может окисляться до 5-кетокапроновой кислоты в условиях реакции (Таблица 19, № 11-12).

Таблица 19 – Влияние добавок на селективность окисления капроновой кислоты



№	Добавка, (30 мол. %)	pK_a [a]	Экв. H_2O_2	Конверсия, %	Выход 5-кето, %	Выход *δ*-лактона, %	δ/γ лактоны
1	–	–	2.0	>99	**64**	7	0.68
2	$HClO_4$	-15.2	2.0	>99	13	**56**	3.45
3	HCl	-5.9	2.0	71	8	**38**	1.53
4	H_2SO_4	-2.8	2.0	36	–	**23**	2.00
5	CH_3SO_3H	-1.9	2.0	97	8	**72**	6.72
6	CF_3CO_2H	0.5	2.0	80	3	**65**	7.31
7	(+)-CSA	1.2	2.0	96	7	**67**	4.60
8	(-)-CSA	1.2	2.0	98	14	**64**	7.14
9	H_3PO_4	2.1	2.0	92	30	33	2.29
10	$ClCH_2CO_2H$	2.9	2.0	>99	**76**	5	0.87
11	AcOH (7 экв.)	4.7	2.0	>99	**78**	2	0.51
12	AcOH (7 экв.)	4.7	1.15	79	30	31	2.75

Условия реакции: капроновую кислоту (200 мкмоль), добавку (30 мол. %) растворили в 0.25 мл HFIP, добавили H_2O_2 (400 мкмоль) одной порцией и термостатировали при -40 °C. Затем прибавили твердый **54** (1 мкмоль) за одну порцию и перемешивали 22 часа при -40 °C. [a]Для многоосновных кислот приведена pK_{a1}.

Аналогичные рассуждения применимы и к образованию γ-лактонов в случае ненаправленного C–H окисления. Эксперимент по окислению чистого γ-капролактона в условиях реакции происходил с 56 % конверсией субстрата и с образованием 4-кетокапроновой кислоты (34 %) в качестве основного продукта (Схема 58). Уксусная кислота в этих экспериментах выполняет роль добавки, способствующей образованию активных Mn-оксо частиц. Окисление δ-окталактона в этих же условиях демонстрировало схожий результат: конверсия 55 % и образование 5-кетооктановой кислоты (27 %) в качестве основного продукта (Схема 58). Эти данные явно свидетельствуют о способности лактонов к переокислению в реакционных условиях.

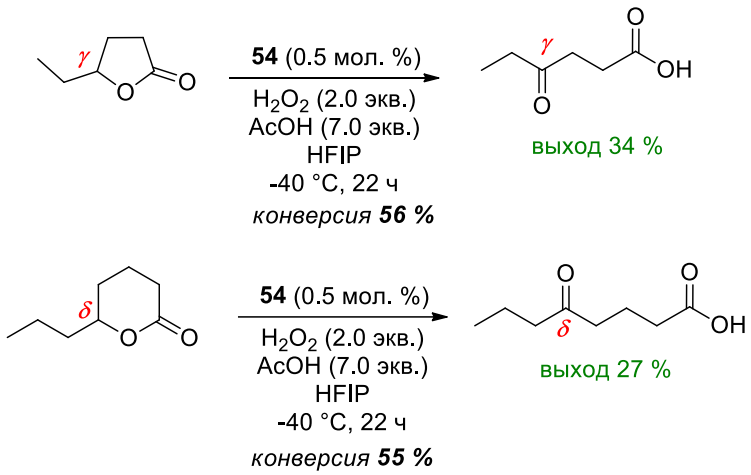


Схема 58 – Окисление γ-гекса и δ-окталактонов в условиях (ω-1)-гидроксилирования

Таким образом, роль сильной кислоты при региоселективном C–H окислении капроновой кислоты заключается в содействии внутримолекулярной этерификации, приводящей к преимущественному образованию δ-капролактона. Действительно, в отсутствие добавки сильной кислоты первоначально образовавшаяся 5-гидроксикапроновая кислота далее легко окисляется до 5-кетокапроновой кислоты (Таблица 19, № 1). Использование более слабых кислот, таких как $ClCH_2CO_2H$ и AcOH, демонстрирует схожие результаты с преимущественным образованием 5-кетокапроновой кислоты, по причине низкой способности последних катализировать внутримолекулярную этерификацию (Таблица 19, № 10-11). В присутствии умеренно сильной кислоты H_3PO_4 образуются сопоставимые количества 5-кетокапроновой кислоты и δ-капролактона (Таблица 19, № 9). Наконец, использование сильных кислот обеспечивает образование δ-капролактона с высоким выходом (Таблица 19, № 2, 5-8).

4.4.3 Влияние координации карбоновой кислоты к Mn центру на селективность C–H окисления

Как обсуждалось ранее, (ω-1)-C–H активация при региоселективном (ω-1)-гидроксилировании длинных (>C6) карбоновых кислот происходит ненаправленным межмолекулярным образом. Однако в случае капроновой кислоты механизм, направляющий реакцию по (ω-1)/δ-положению, не вполне очевиден. Так, в условиях δ-лактонизации капроновой кислоты (ω-1)- (т.е. δ-) C–H активация может, в принципе, происходить и по направленному (внутримолекулярному) маршруту с последующим связыванием OH-группы, за которым следует внутримолекулярная этерификация (Схема 59, вверху). Возможна также ненаправленная межмолекулярная (ω-1)-C–H активация, когда окислению подвергается другая некоординированная к Mn молекула капроновой кислоты (Схема 59, внизу)

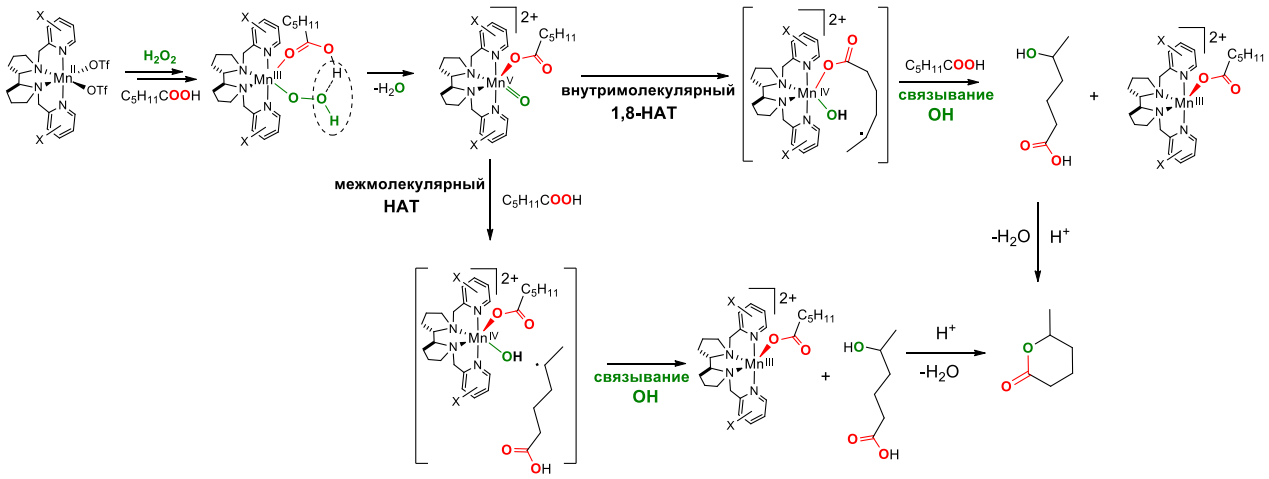
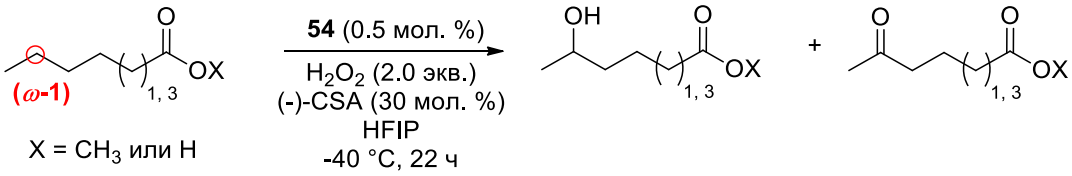


Схема 59 – Возможные пути реакции окисления $^{18}O_2$-обогащеной капроновой кислоты в присутствии катализатора **54**; на схеме ^{18}O - красный, ^{16}O – зеленый

Для установления механизма отрыва атома водорода было проведено окисление метиловых эфиров капроновой и каприловой кислот, которые, в отличие от карбоновых кислот, не имеют функциональных групп, способных обеспечить координацию к Mn-центру. Для реакции были выбраны условия, найденные для (ω-1)-гидроксилирования карбоновых кислот: при -40 °C и в присутствии сильной кислоты. Окисление метиловых эфиров происходило с низкой конверсией, ввиду отсутствия эффективной добавки, способствующей образованию Mn-оксо частиц. В качестве основных продуктов были обнаружены (ω-1)-гидроксипроизводные, получающиеся в результате межмолекулярного окисления наиболее нуклеофильного (ω-1)-положения (Таблица 20, № 1-2). Селективность (ω-1)-оксифункционализации была сопоставима с селективностью окисления соответствующих кислот в аналогичных условиях (ср. Таблица 20, № 1 и 3, 2 и 4).

Обнаружение небольшого количества δ-капролактона при окислении метил *н*-капроата, вероятно, связано с внутримолекулярной переэтерификацией в присутствии сильной кислоты. Для метил *н*-капроата добавление AcOH значительно увеличило конверсию, сохранив при этом высокую селективность окисления по (ω-1)-положению (Таблица 20, № 5).

Таблица 20 – Окисление метиловых эфиров карбоновых кислот пероксидом водорода в условиях (ω-1)-гидроксилирования



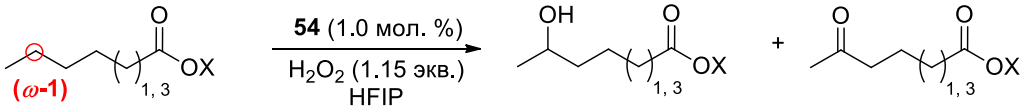
№	Субстрат	Конверсия, %	Выход, %			Селективность по (ω-1), % [a]
			(ω-1)-гидрокси	(ω-1)-кето	δ-лактон	
1	$C_5H_{11}CO_2Me$	22	9	3	7	86
2	$C_7H_{15}CO_2Me$	34	25	6	1	91
3	$C_5H_{11}CO_2H$	98	–	14	64	80
4	$C_7H_{15}CO_2H$	>99	26	44	8	70
5[b]	$C_5H_{11}CO_2Me$	95	11	46	21	82

Условия реакции: карбоновую кислоту или метиловый эфир (200 мкмоль), (-)-CSA (30 мол. %) растворили в 0.25 мл HFIP, добавили H_2O_2 (400 мкмоль) одной порцией и термостатировали при -40 °C. Затем прибавили твердый **54** (1 мкмоль) за одну порцию и перемешивали 22 часа при -40 °C. [a]Рассчитано как 100%·{(ω-1)-гидрокси + (ω-1)-кето (+δ-капролактон)}/{все продукты}. [b]Добавили AcOH (200 мкмоль).

Далее, метиловые эфиры капроновой и каприловой кислот были окислены в условиях γ-лактонизации (прибавление 1.15 экв. H_2O_2 за 30 минут при 10 °C в присутствии 1.0 мол. % **54**). Окисление происходило с хорошей конверсией как для метилового эфира капроновой кислоты, так и для метилового эфира каприловой кислоты (Таблица 21, № 1-2), давая в качестве основных продуктов (ω-1)-гидрокси- и (ω-1)-кетопроизводные сложных эфиров. При этом окисление протекало с высокой селективностью по (ω-1)-положению, сравнимой с селективностью окисления при -40 °C (ср. Таблица 20, № 1, 2 и Таблица 21, № 1, 2). Напротив, окисление капроновой и каприловой кислот в аналогичных условиях приводит к образованию соответствующих γ-лактонов с хорошими выходами (Таблица 21, № 3 и 4). В этом случае селективность по продуктам (ω-1)-оксифункционализации очень

низка. Близкие значения селективности (ω-1)-оксифункционализации, полученные при окислении капроновой кислоты и метилкапроата в условиях (ω-1)-гидроксилирования и γ-лактонизации, в совокупности с данными об (ω-1)-гидроксилирования более длинных карбоновых кислот свидетельствуют в пользу того, что окисление капроновой кислоты в условиях (ω-1)-гидроксилирования также происходит ненаправленным (межмолекулярным) образом (Схема 59 внизу).

Таблица 21 – Окисление метиловых эфиров карбоновых кислот пероксидом водорода в условиях γ-лактонизации



X = CH_3 или H

№	Субстрат	Конверсия, %	Выход, %			Селективность по (ω-1), % [a]
			(ω-1)-гидрокси	(ω-1)-кето	γ-лактон	
1	$C_5H_{11}CO_2Me$	54	30	18	–	89
2	$C_7H_{15}CO_2Me$	93	58	16	–	80
3	$C_5H_{11}CO_2H$	97	1	6	69	10
4	$C_7H_{15}CO_2H$	96	14	8	40	23

Условия реакции: карбоновую кислоту или метиловый эфир (200 мкмоль), **54** (1.0 мол. %) растворили в 0.25 мл HFIP и термостатировали при 10 °C. Добавили H_2O_2 (230 мкмоль) за 30 минут и перемешивали ещё 1.5 часа. [a]Посчитано как 100%·{(ω-1)-гидрокси + (ω-1)-кето (+δ-капролактон)}/{все продукты}.

Таким образом, полученные результаты предоставляют убедительные доказательства направляющей роли карбоксильной группы карбоновой кислоты в условиях региоселективной γ-лактонизации карбоновых кислот (10 °C, добавление 1.15 экв. H_2O_2 за 30 минут). Полученные данные позволяют предварительно заключить, что δ-лактонизация капроновой кислоты протекает через стадию ненаправленной межмолекулярной (ω-1)-C–H активации.

4.4.4 Квантово-химические расчеты: исследование региоселективности C–H окисления капроновой кислоты

В работах [34, 76, 95, 140] методом DFT исследовались процессы образования активных Mn-оксо частиц посредством гетеролиза O–O связи предшественника $[LMn^{III}(OOH)(OC(O)R]^{2+}$. В недавней работе [95] Костас (Costas) с соавторами на основе DFT расчетов и экспериментальных данных сообщили, что селективная γ-лактонизация карбоновых кислот в присутствии Mn-комплекса **56** происходит через внутримолекулярный 1,7-отрыв атома водорода (1,7-HAT) Mn=O центром от γ-C–H положения координированной карбоновой кислоты на триплетной ($S = 1$) поверхности потенциальной энергии. В цитируемой работе, однако, была необоснованно исключена из рассмотрения квинтетная ($S = 2$) поверхность потенциальной энергии, учёт которой, как будет показано ниже, необходим для корректного описания маршрутов γ- и (ω-1)-C–H активации карбоновых кислот.

Таким образом, принимая во внимание близкорасположенное по энергии квинтетное ($S = 2$) состояние относительно основного синглетного (S = 1) [34, 43, 76], в работе были проведены квантово-химические расчеты маршрута реакции для теоретического обоснования «переключения» региоселективности при γ- и (ω-1)/δ-лактонизации капроновой кислоты. Для расчетов был выбран обменно-корреляционный функционал B3LYP с дисперсионной поправкой Гримме третьего поколения D3. Для обеспечения согласованности с результатами предшествующих работ [34, 76, 95, 140] был выбран составной набор базисных функций: трипл-зета базис def2-TZVPP для атома Mn и попловский базис 6-311G(d) для остальных атомов. Учёт сольватации (2,2,2-трифторэтанол) был проведён с использованием модели поляризованного континуума.

Выбранным методом была оптимизирована геометрия модельного интермедиата $[(PDP)Mn^{V}(O)(OC(O)C_5H_{11})]^{2+}$ (**I**) – координационного комплекса между модельным катализатором **8** и субстратом – капроат-анионом (Рисунок 10, 11). Полученные данные указывают на то, что триплетный ($S = 1$) интермедиат ^{3}**I** имеет самую низкую энергию, в то время как интермедиаты в квинтетном ($S = 2$) и синглетном ($S = 0$) состояниях лежат выше (+12.3 и +17.0 ккал/моль соответственно, Рисунок 11). Этот результат согласуется с данными, полученными ранее для оксокомплексов марганца(V) со структурно родственными лигандами [34, 43, 76, 140].

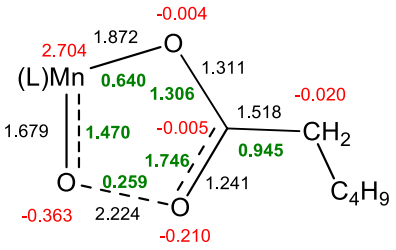


Рисунок 10 – Вычисленные методом DFT (B3LYP/def2-TZVPP для Mn/6-311(G)d для остальных атомов) порядки связей Майера (зеленым), спиновые плотности Лёвдина (красным), межатомные расстояния (черным) основного триплетного состояния Mn-кислород частицы **^{3}I**

Вычисленное расстояние Mn–O связи в **^{3}I** составило 1.68 Å, что очень близко к ранее рассчитанным длинам связи для комплексов $[(PDP)Mn^{V}(O)(OAc)]^{2+}$, $[(TPA^{*})Mn^{V}(O)(OAc)]^{2+}$ [43] и для Mn-кислородных частиц с лигандами структурно близких типов [33-34, 76, 95, 140]. Для стабильных при комнатной температуре низкоспиновых ($S = 0$) оксокомплексов марганца(V) с N_4 и N_2O_2 донорными лигандами, которые были охарактеризованы методами РСА и EXAFS, характерны более короткие длины связей Mn–O: 1.548 Å [141], 1.549(3) [142], 1.558(4) Å [143], 1.56(2) Å [144]. Однако низкоспиновые марганец-кислородные частицы либо демонстрировали низкую реакционную способность по отношению к HAT, либо были неактивны [142-146]. Напротив, вычисленная в данной работе длина связи Mn–O совпадает с таковой для охарактеризованного методами EXAFS и ЭПР-спектроскопии триплетного ($S = 1$) комплекса $[Mn^{V}H_3buea(O)]$ (1.68 Å) [146]. Значения спиновой плотности (рассчитанная с использованием анализа заселенностей по Лёвдину) ρ = +2.7 на Mn, –0.4 на терминальном O и –0.2 на карбонильном O вместе с вычисленными значениями кратности связи для Mn-O (1.50) и для O–O (0.25) могут указывать на то, что активные частицы правильнее рассматривать как суперпозицию марганец(IV) оксильных $[(L)Mn^{IV}–O^{\bullet}(OC(O)R)]^{2+}$, марганец(V) оксо $[(L)Mn^{V}=O(OC(O)R)]^{2+}$ и, возможно, даже марганец(III) ацилпероксо $[(L)Mn^{III}(OOC(O)R)]^{2+}$ частиц (Рисунок 10). В случае марганец(IV) оксильных частиц Mn^{IV}-центр ($S = 3/2$) антиферромагнитно связан с электроном, делокализованным на орбиталях терминального O и остатка капроновой кислоты.

Используя предполагаемый механизм реакции (Схема 60), были рассчитаны энергетические профили для направленной внутримолекулярной γ- и δ-лактонизации капроновой кислоты. Из расчетов следует, что для внутримолекулярной γ-C–H активации, координированный капроат-анион в интермедиате **^{3}I** должен претерпеть реорганизацию (ряд поворотов вокруг C–C связей) с образованием «реакционного комплекса» –

интермедиата $^3\mathbf{II}_\gamma$, который расположен на 4.1 ккал/моль выше по энергии (Рисунок 11) и имеет слегка удлиненную Mn–O связь (1.69 Å). Интермедиат $^3\mathbf{II}_\gamma$ способен к отрыву атома водорода γ-C–H связи, происходящему через «реагентоподобное» переходное состояние $^3\mathbf{T}_{\mathbf{II}\gamma\text{-}\mathbf{III}\gamma}$. Таким образом, полная энергия активации для 1,7-HAT составляет $\Delta G^{\neq} = 4.1 + 0.4 = 4.5$ ккал/моль (Рисунок 11). Отрыв атома водорода (Рисунок 11) приводит к интермедиату $^3\mathbf{III}_\gamma$, который дополнительно стабилизируется на 0.2 ккал/моль путем изменения двугранного угла в $^3\mathbf{III}_\gamma$ между плоскостями O=C–O и O–Mn–O, что приводит к $^3\mathbf{III'}_\gamma$, содержащему шестичленный координационный металлоцикл с водородной O···H связью (Рисунок 11). $^3\mathbf{III'}_\gamma$ может подвергаться либо повторному связыванию OH-группы с образованием $^3\mathbf{IV}\gamma$ (с потенциальным барьером около 2.4 ккал/моль), либо подвергаться «альтернативному» OC(O)R связыванию, являющемуся практически безактивационным превращением.

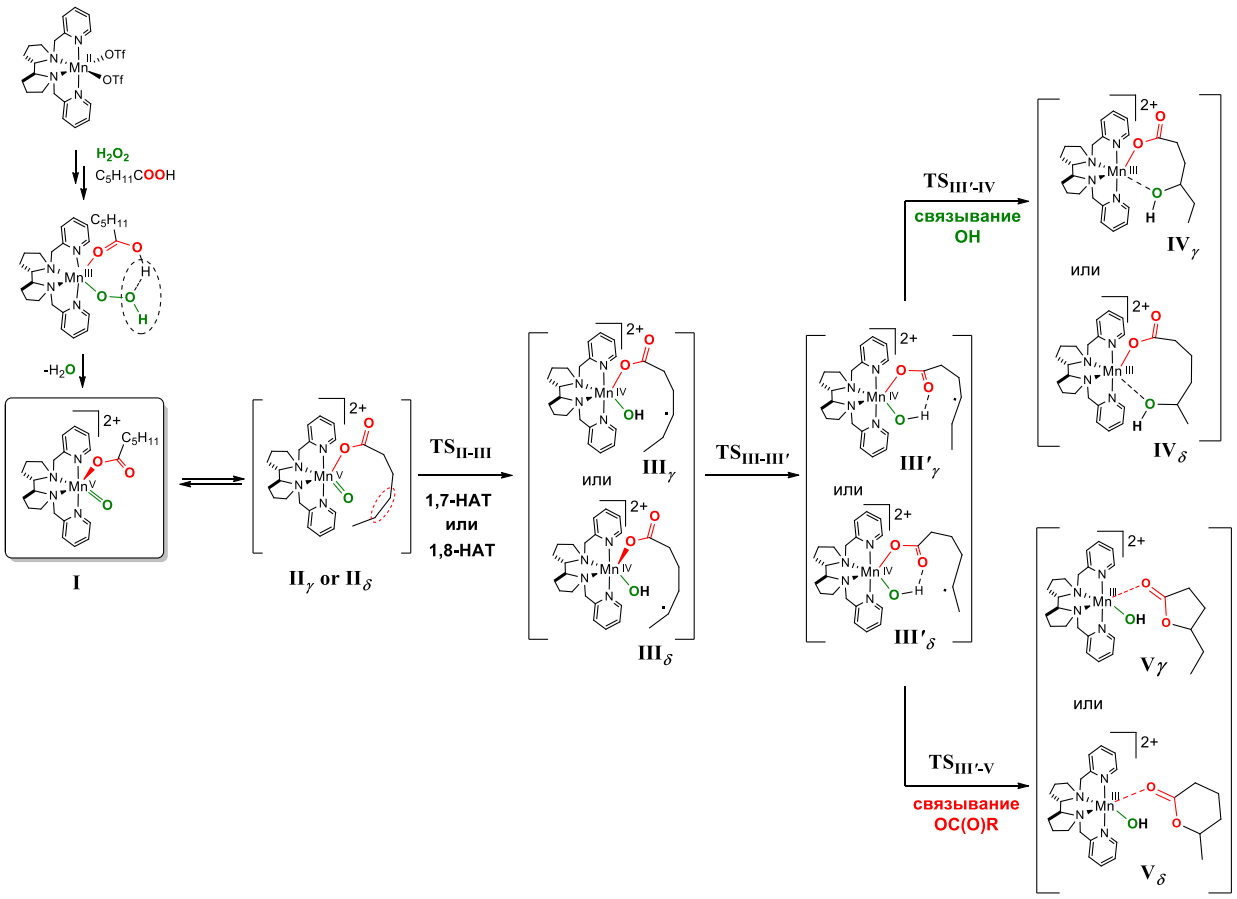


Схема 60 – Предполагаемый механизм реакции окисления капроновой кислоты, катализируемого комплексов **8**

Хотя для интермедиатов **I** и $\mathbf{III}_\gamma$ энергетически более выгодны триплетные состояния (Рисунок 11) после $\mathbf{III}_\gamma$ большинство интермедиатов, переходных состояний и продуктов более стабильны (в терминах свободной энергии Гиббса) на квинтетной

поверхности потенциальной энергии. Ранее в работах [34, 76] также была отмечена особенность реакций C–H оксофункционализации, катализируемых *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми комплексами Mn, для которых характерно вовлечение в реакцию двух близкорасположенных поверхностей потенциальной энергии, имеющих различную мультиплетность. Продукты ^{5}**IV**$_{\gamma}$ и ^{5}**V**$_{\gamma}$ имеют существенно более низкую энергию (на 12.1 и 10.8 ккал/моль соответственно), чем их триплетные аналоги ^{3}**IV**$_{\gamma}$ и ^{3}**V**$_{\gamma}$. Кроме того, Mn-координированный γ-лактон ^{5}**V**$_{\gamma}$ на 6.3 ккал/моль более стабилен, чем η^2-координированный γ-гидроксигексаноат ^{5}**IV**$_{\gamma}$ (Рисунок 11). Для квинтетного состояния ^{5}**III′**$_{\gamma}$ превращение в продукт лактонизации ^{5}**V**$_{\gamma}$ является также безактивационным, в то время как для приводящего к γ-гидроксилированию маршрута ^{5}**III′**$_{\gamma}$–^{5}**IV**$_{\gamma}$ активационный барьер составляет 3.3 ккал/моль.

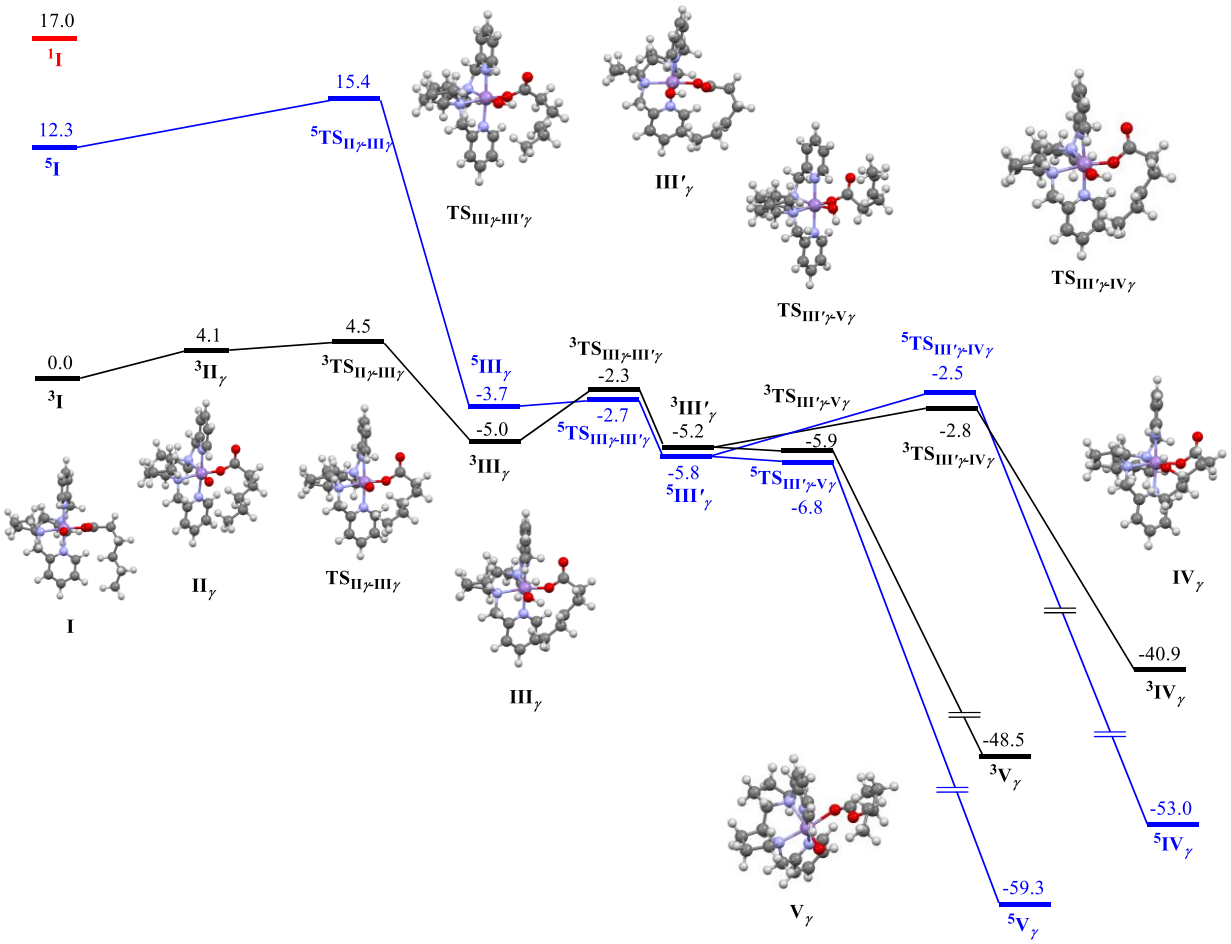


Рисунок 11 – Рассчитанные методом DFT(B3LYP-D3) профили энергии Гиббса для предполагаемых маршрутов внутримолекулярной γ-C−H активации и связывания OH / связывания OC(O)R при окислении капроновой кислоты в присутствии комплекса **8** для триплетных (черным) и квинтетных (синим) состояний. Оптимизированные методом DFT структуры интермедиатов показаны для триплетного состояния

Таким образом, анализ энергетических профилей для связывания OH / связывания OC(O)R как с термодинамической, так и с кинетической сторон указывает на преимущественную реализацию пути, ведущего к образованию Mn-координированного γ-капролактона $^{5}\mathbf{V}_{\gamma}$.

Аналогичный подход был применен для расчетов энергетического профиля реакции внутримолекулярной δ-C–H активации при окислении капроновой кислоты, начиная с интермедиата $^{3}\mathbf{I}$ (Рисунок 12). В этом случае реакция отрыва атома водорода 1,8-HAT происходит также через «реагентоподобное» переходное состояние $^{3}\mathbf{TS_{II\delta\text{-}III\delta}}$ (Рисунок 12). Полная свободная энергия активации, включающая подстройку конформации координированного *н*-гексаноата для обеспечения возможности последующего отрыва атома водорода от δ-C–H связи, составила $\Delta G^{\neq}_{\delta} = 6.6 + 1.0 = 7.6$ ккал/моль, что на 3.1 ккал/моль больше, чем для γ-C–H активации ($\Delta G^{\neq}_{\gamma} = 4.5$ ккал/моль, ср. Рисунок 11). Далее $^{3}\mathbf{III}_{\delta}$ претерпевает вращение с образованием интермедиата $^{3}\mathbf{III'}_{\delta}$, содержащего шестичленный координационный металлоцикл с водородной O···H связью (Рисунок 12). Последний может превращаться в η^2-координированный δ-гидроксигексаноат $^{3}\mathbf{IV}_{\delta}$ за счет связывания OH, либо в координированный δ-капролактон $^{3}\mathbf{V}_{\delta}$ путем внутримолекулярного связывания карбокилата (Рисунок 12). Несмотря на многочисленные попытки, переходные состояния для превращений $^{3}\mathbf{III'}_{\delta}$ в $^{3}\mathbf{IV}_{\delta}$ или в $^{3}\mathbf{V}_{\delta}$ локализовать не удалось. Это может указывать на то, что данные превращения являются практически безактивационными. Тем не менее, это не должно влиять на общую картину, поскольку было найдено, что образование интермедиата $\mathbf{III'}_{\delta}$ и продуктов $\mathbf{IV}_{\delta}$ и $\mathbf{V}_{\delta}$ энергетические более выгодно на квинтетной поверхности потенциальной энергии, для которых стадии $\mathbf{III'}_{\delta}\rightarrow\mathbf{IV}_{\delta}$ и $\mathbf{III'}_{\delta}\rightarrow\mathbf{V}_{\delta}$ также являются практически безактивационными.

Для квинтетной поверхности потенциальной энергии расчёты показали, что интермедиат $^{5}\mathbf{III'}_{\delta}$ образуется напрямую после 1,8-HAT (без образования предшественника $^{5}\mathbf{III}_{\delta}$, Рисунок 12). Превращение $^{5}\mathbf{III'}_{\delta}$ в $^{5}\mathbf{IV}_{\delta}$ происходит с небольшой энергией активации (0.4 ккал/моль), а превращение $^{5}\mathbf{III'}_{\delta}$ в $^{5}\mathbf{V}_{\delta}$ является безактивационным. Как и в случае γ-C–H активации, образование координированного δ-капролактона $^{5}\mathbf{V}_{\delta}$ является более термодинамически выгодным, чем образование $^{5}\mathbf{IV}_{\delta}$. Анализ результатов DFT расчётов указывает на то, что внутримолекулярная δ-C–H активация должна приводить к предпочтительному образованию δ-капролактона. Однако это противоречит экспериментальным данным: в действительности в оптимальных для δ-C–H активации условиях (–40 °C) преимущественно образуется 5-гидроксикапроновая кислота, которая далее окисляется до 5-кетокапроновой кислоты (Таблица 19, № 1).

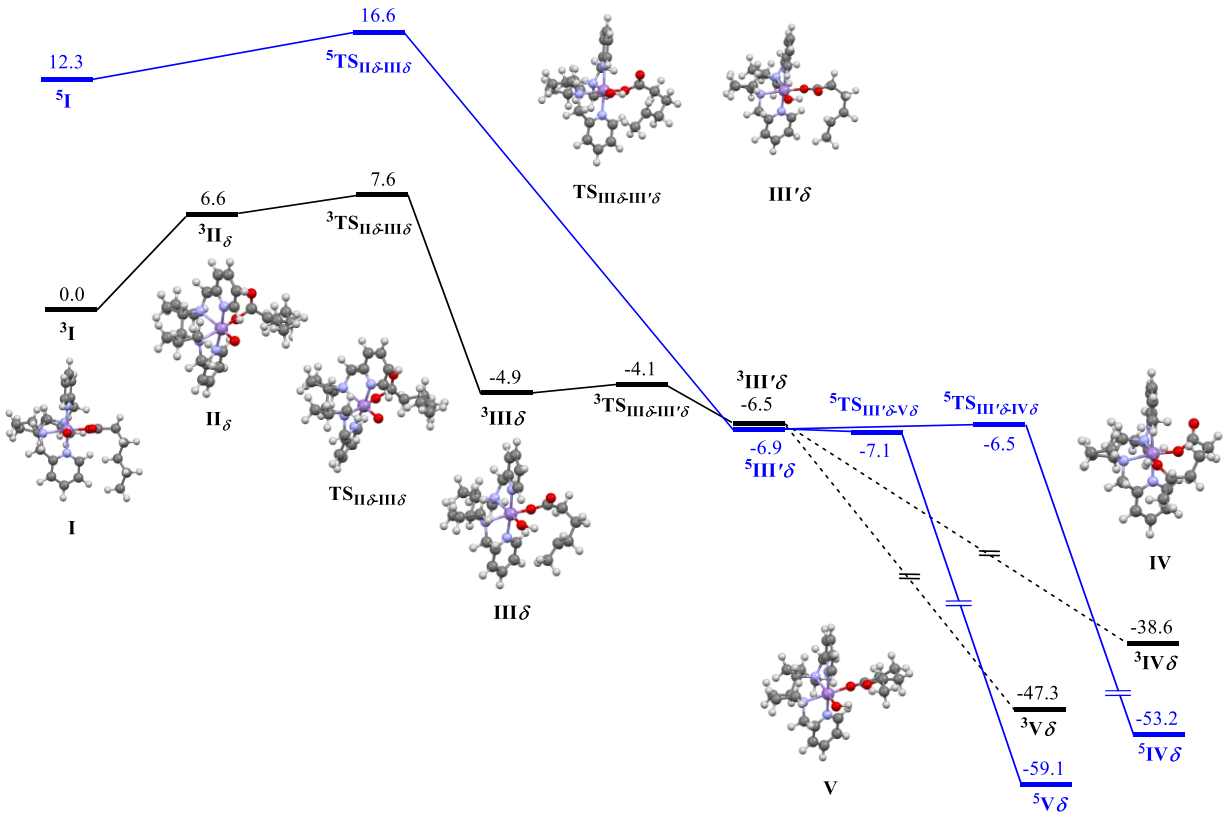


Рисунок 12 – Рассчитанные методом DFT(B3LYP-D3) профили энергии Гиббса для предполагаемых маршрутов внутримолекулярной δ-C−H активации и связывания OH / связывания OC(O)R при окислении капроновой кислоты в присутствии **8** для триплетных (черным) и квинтетных (синим) состояний. Оптимизированные методом DFT структуры интермедиатов показаны для триплетного состояния

В целом, DFT расчеты (Рисунок 11 и 12) указывают на то, что образование Mn-координированного γ-капролактона $^5\mathbf{V}_\gamma$ и δ-капролактона $^5\mathbf{V}_\delta$ путем региоселективного окисления капроновой кислоты во внутренней координационной сфере частиц $[(PDP)Mn(O)(OC(O)C_5H_{11})]^{2+}$ термодинамически почти одинаково выгодно (лишь на 0.2 ккал/моль предпочтительнее для γ-лактонизации). В тоже время, γ-C–H активация, происходящая на триплетной поверхности потенциальной энергии, имеет меньшую энергию активации ($\Delta G^{\neq}_\gamma$ = 4.5 ккал/моль), чем δ-C–H активация ($\Delta G^{\neq}_\delta$ = 7.6 ккал/моль). На основании рассчитанных энергий активации можно заключить, что внутримолекулярная γ-лактонизация капроновой кислоты происходит быстрее, чем внутримолекулярная δ-лактонизация. Это согласуется с экспериментальными данными преимущественного образования γ-капролактона (с селективностью γ/δ до 20.9) при окислении капроновой кислот при 10 ºC. В свою очередь, экспериментальные данные о предпочтительной δ-C-H активации при –40 ºC (Таблица 19) свидетельствует о том, что при указанной температуре внутримолекулярный путь, представленный на схеме 60, не реализуется и реакция

протекает по другому механизму. Из расчетов также следует, что образование продуктов **IV** и **V** термодинамически более выгодно на квинтетной поверхности потенциальной энергии.

Анализ представленных в разделе 4.4 экспериментальных данных по окислению [$^{18}O_2$]капроновой кислоты (Схема 56, 57) и данных о влиянии добавок сильных кислот на селективность С–Н окисления капроновой кислоты (Таблица 19), а также данных DFT расчетов (Рисунок 11, 12) позволяет прийти к выводу, что окисление как капроновой, так и более длинных (С6+) карбоновых кислот при низкой температуре (-40 °С) происходит ненаправленным (межмолекулярным) образом по наименее электрононедостаточному (наиболее нуклеофильному) (ω-1)-положению. Как обсуждалось ранее, в случае капроновой кислоты, роль сильной кислоты заключается в содействии внутримолекулярной этерификации изначально образовавшейся 5-гидроксигексановой кислоты. В отсутствие добавки сильной кислоты окисление капроновой кислоты при -40 °С по-прежнему демонстрирует высокую (ω-1)- (т.е. в данном случае δ-) селективность, однако происходит преимущественное переокисление 5-гидроксигексановой кислоты до 5-кетогексановой кислоты, а не внутримолекулярная этерификация.

Таким образом, главным фактором, ответственным за переключение региоселективности при С–Н окислении капроновой кислоты, является снижение температуры реакции с +10 °С до –40 °С. На основании ранее представленных литературных данных [33-36, 76, 95, 140] и полученных результатов может быть предложен механизм региоселективного С–Н окисления карбоновых кислот в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых и аналогичных комплексов Mn(II) (Схема 61). Согласно предложенному механизму, исходный комплекс Mn(II), имеющий два лабильных *цис*-координационных места, при участии пероксида водорода и карбоновой кислоты превращается в гидропероксо-комплекс Mn(III). После этого карбоновая кислота за счет координации к Mn-центру способствует образованию активной окисляющей частицы (формально оксо-комплекс Mn^{V}=O). Далее в условиях γ-лактонизации (+10 °С) происходит внутримолекулярный отрыв атома Н от γ-С-Н положения координированной карбоновой кислоты, за которым следует связывание карбоксилатного фрагмента, что приводит к образованию γ-лактона (Схема 61 вверху).

В условиях для (ω-1)-гидроксилирования карбоновых кислот (–40 °С) направленный (внутримолекулярный) механизм не реализуется, и отрыв атома Н происходит ненаправленным (межмолекулярным) образом по наиболее нуклеофильному и стерически доступному (ω-1)-положению (Схема 61 внизу). Затем следует связывание

ОН-группы с С-центрированным радикалом в клетке растворителя, что приводит к образованию (*ω*-1)-гидроксикислоты. Для окисления капроновой кислоты присутствие сильной бренстедовской кислоты способствует быстрой внутримолекулярной этерификации, давая *δ*-капролактон с высоким выходом (до 72 %).

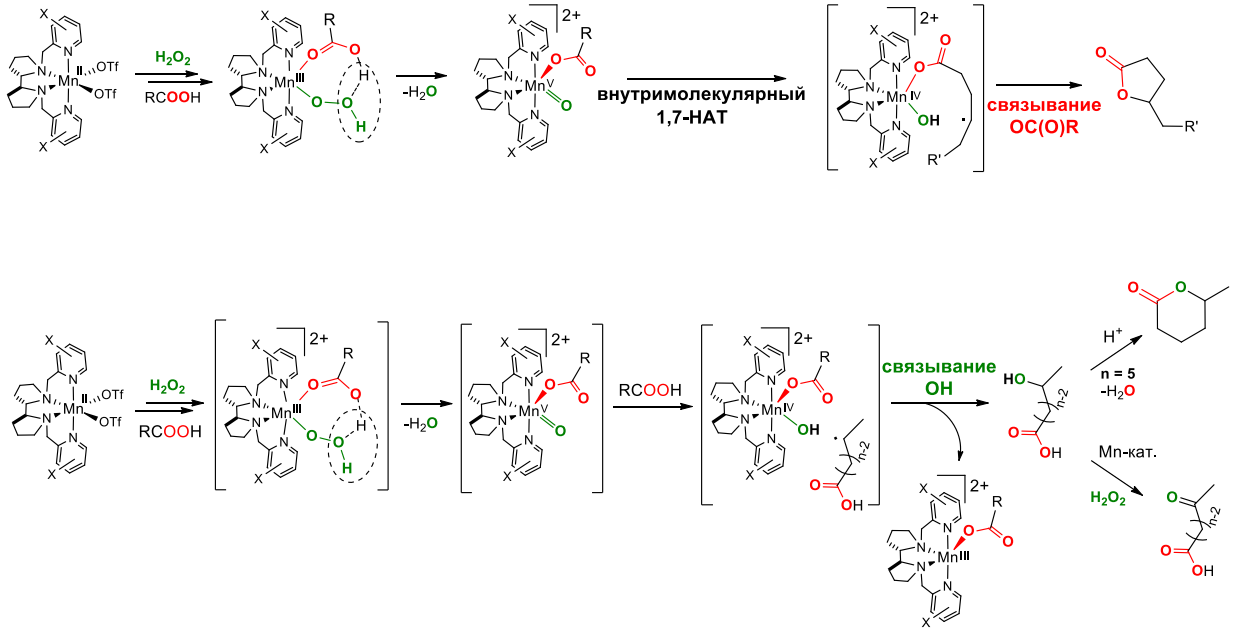


Схема 61 – Предполагаемые механизмы региоселективной *γ*-лактонизации и (*ω*-1)-гидроксилирования карбоновых кислот пероксидом водорода в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II)

По результатам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах [147-149].

Выводы

1. Синтезирован и структурно охарактеризован ряд новых комплексов марганца(II) с N4-донорными хиральными лигандами; показано, что они способны катализировать реакции энантиоселективного эпоксидирования *цис*- и *транс*-*α*,*β*-ненасыщенных амидов карбоновых кислот пероксидом водорода с высокой производительностью (до 100 TON), давая эпоксиды енамидов с высокими выходами (73-99 %) и энантиоселективностью (82-99.5 % *ЭИ*).

2. Выявлена ключевая зависимость энантиоселективности эпоксидирования *цис*-енамидов от природы заместителя в амидном фрагменте: субстраты, содержащие N–H фрагмент, эпоксидируются с большей энантиоселективностью, чем субстраты, лишенные N–H группы. Выдвинуто предположение о реализации стабилизирующего взаимодействия катализатора с субстратом за счет образования водородной связи, приводящего к увеличению энантиоселективности. Установлено, что эпоксидирование *цис*- и *транс*-енамидов, катализируемое *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми и аналогичными комплексами Mn(II), происходит стереоспецифично.

3. Показано, что синтезированные комплексы марганца катализируют региоселективное окисление линейных (C5–C16) и разветвленных алифатических карбоновых кислот пероксидом водорода по *γ*-C–H положению с высокой производительностью (до 100 TON), давая в одну стадию *γ*-лактоны с синтетически приемлемыми выходами (41–90 %) и высокой региоселективностью (*γ*/*δ*-лактон от 7.4 до 21). Продемонстрирована возможность энантиоселективной *γ*-лактонизации ряда *γ*-арилзамещенных бутановых кислот с хорошей энантиоселективностью реакции (*ЭИ* до 67 %). Найдены условия для реализации селективного окисления *α*- и *β*-замещённых бутановых кислот по наиболее прочным первичным C–H связям, позволяющие получать *γ*-лактоны с выходом до 86 %.

4. Найден способ изменения маршрута C–H окисления карбоновых кислот с *γ*-лактонизации на (*ω*-1)-гидроксилирование путём снижения температуры реакции с +10 °C до -40 °C, обеспечивающий образование *н*-C7-C10 (*ω*-1)-гидроксикислот с умеренными (24–48 %) выходами. Установлено, что использование добавки сильной бренстедовской кислоты в ходе каталитического окисления капроновой кислоты при -40 °C способствует быстрой внутримолекулярной этерификации первоначально образовавшейся 5-гидроксикапроновой кислоты, приводя к образованию *δ*-капролактона с высоким выходом (до 72 %).

5. Изучены особенности механизма C–H окисления карбоновых кислот в присутствии *бис*-амино-*бис*-пиридиновых комплексов Mn(II) с помощью химических, изотопных и квантово-химических расчетных методов. Полученные данные свидетельствуют, что при +10 °C реализуется внутримолекулярный отрыв атома H от γ-C–H группы координированного к Mn карбоксилат-аниона, за которым следует связывание карбоксилатного фрагмента с образовавшимся C-центрированным радикалом, приводящее к образованию γ-лактона. При –40 °C происходит межмолекулярный отрыв атома H от наиболее нуклеофильного и стерически доступного (ω-1)-C–H положения, а последующее связывание OH-группы с C-центрированным радикалом в клетке растворителя приводит к образованию (ω-1)-гидроксикислоты.

Список публикаций в рецензируемых журналах по теме диссертации

1. Ottenbacher R.V., Kurganskiy V.I., Talsi E.P., Bryliakov K.P. Manganese catalyzed enantioselective epoxidation of α,β-unsaturated amides with H_2O_2 // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2021. – V. 363. – № 11. – P. 2778-2782.

2. Kurganskiy V.I., Ottenbacher R.V., Shashkov M.V., Talsi E.P., Samsonenko D.G., Bryliakov K.P. Manganese-Catalyzed Regioselective C–H Lactonization and Hydroxylation of Fatty Acids with H_2O_2 // Organic Letters. – 2022. – V. 24. – № 48. – P. 8764-8768.

3. Kurganskiy V.I., Bryliakova A.A., Medvedev A.G., Shashkov M.V., Bryliakov K.P. Manganese-Catalyzed Regioselective C(sp^3)–H Lactonization of Carboxylic Acids with H_2O_2 // ACS Catalysis. – 2025. – DOI 10.1021/acscatal.5c03762.

Список литературы

1. Katsuki T. Asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins and related reactions // Catalytic Asymmetric Synthesis. – 2000. – P. 287-325.

2. Hwang S., Choi C. Y., Lee E. Y. Bio-and chemo-catalytic preparations of chiral epoxides // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2010. – V. 16. – № 1. – P. 1-6.

3. Bryliakov K. P. Catalytic asymmetric oxygenations with the environmentally benign oxidants H_2O_2 and O_2 // Chemical reviews. – 2017. – V. 117. – № 17. – P. 11406-11459.

4. Gomes A. R. et al. Epoxide containing molecules: A good or a bad drug design approach // European journal of medicinal chemistry. – 2020. – V. 201. – P. 112327.

5. Moschona F. et al. Epoxide syntheses and ring-opening reactions in drug development // Catalysts. – 2020. – V. 10. – № 10. – P. 1117.

6. Murphy A., Dubois G., Stack T. D. P. Efficient epoxidation of electron-deficient olefins with a cationic manganese complex // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – V. 125. – № 18. – P. 5250-5251.

7. Gómez L. et al. Chiral manganese complexes with pinene appended tetradentate ligands as stereoselective epoxidation catalysts // Dalton Transactions. – 2007. – № 47. – P. 5539-5545.

8. Garcia-Bosch I., Ribas X., Costas M. A broad substrate-scope method for fast, efficient and selective hydrogen peroxide-epoxidation // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2009. – V. 351. – № 3. – P. 348-352.

9. Wu M. et al. Asymmetric epoxidation of olefins with chiral bioinspired manganese complexes // Organic Letters. – 2009. – V. 11. – № 16. – P. 3622-3625.

10. Maity N. C. et al. Manganese complexes with non-porphyrin N_4 ligands as recyclable catalyst for the asymmetric epoxidation of olefins // Catalysis Science & Technology. – 2014. – V. 4. – № 1. – P. 208-217.

11. Ottenbacher R. V., Bryliakov K. P., Talsi E. P. Non-Heme Manganese Complexes Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Olefins by Peracetic Acid and Hydrogen Peroxide //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2011. – V. 353. – № 6. – P. 885-889.

12. Lyakin O. Y. et al. Asymmetric epoxidations with H_2O_2 on Fe and Mn aminopyridine catalysts: probing the nature of active species by combined electron paramagnetic resonance and enantioselectivity study // ACS Catalysis. – 2012. – V. 2. – № 6. – P. 1196-1202.

13. Wang B. et al. Manganese Catalysts with C_1-Symmetric N_4 Ligand for Enantioselective Epoxidation of Olefins // Chemistry–A European Journal. – 2012. – Т. 18. – № 22. – С. 6750-6753.

14. Wang X. et al. Bioinspired manganese and iron complexes with tetradentate N ligands for the asymmetric epoxidation of olefins // ChemCatChem. – 2013. – V. 5. – № 8. – P. 2489-2494.

15. Shen D. et al. A mononuclear manganese complex of a tetradentate nitrogen ligand – synthesis, characterizations, and application in the asymmetric epoxidation of olefins // European Journal of Inorganic Chemistry. – 2014. – V. 2014. – № 33. – P. 5777-5782.

16. Cusso O. et al. Highly stereoselective epoxidation with H_2O_2 catalyzed by electron-rich aminopyridine manganese catalysts // Organic Letters. – 2013. – V. 15. – № 24. – P. 6158-6161.

17. Ottenbacher R. V. et al. Highly enantioselective bioinspired epoxidation of electron-deficient olefins with H_2O_2 on aminopyridine Mn catalysts // ACS Catalysis. – 2014. – V. 4. – № 5. – P. 1599-1606.

18. Ottenbacher R. V., Talsi E. P., Bryliakov K. P. Chiral Manganese Aminopyridine Complexes: the Versatile Catalysts of Chemo- and Stereoselective Oxidations with H_2O_2 // The Chemical Record. – 2018. – V. 18. – № 1. – P. 78-90.

19. Shen D. et al. Enantioselective epoxidation of olefins with H_2O_2 catalyzed by bioinspired aminopyridine manganese complexes // Organic Letters. – 2016. – V. 18. – № 3. – P. 372-375.

20. Miao C. et al. Proton-promoted and anion-enhanced epoxidation of olefins by hydrogen peroxide in the presence of nonheme manganese catalysts // Journal of the American Chemical Society. – 2016. – V. 138. – № 3. – P. 936-943.

21. Miao C. et al. Bioinspired manganese complexes and graphene oxide synergistically catalyzed asymmetric epoxidation of olefins with aqueous hydrogen peroxide // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2017. – V. 359. – № 3. – P. 476-484.

22. Ottenbacher R. V. et al. Enantioselective epoxidations of olefins with various oxidants on bioinspired Mn complexes: evidence for different mechanisms and chiral additive amplification // ACS Catalysis. – 2016. – V. 6. – № 2. – P. 979-988.

23. Balsells J., Walsh P. J. The use of achiral ligands to convey asymmetry: chiral environment amplification // Journal of the American Chemical Society. – 2000. – V. 122. – № 8. – P. 1802-1803.

24. Walsh P. J., Lurain A. E., Balsells J. Use of achiral and meso ligands to convey asymmetry in enantioselective catalysis // Chemical reviews. – 2003. – V. 103. – № 8. – P. 3297-3344.

25. Chen J. et al. Highly efficient epoxidation of vegetable oils catalyzed by a manganese complex with hydrogen peroxide and acetic acid // Green Chemistry. – 2019. – V. 21. – № 9. – P. 2436-2447.

26. Zhu F. et al. Manganese Catalysts with Tetradentate N-donor Pyridine-Appended Bipiperidine Ligands for Olefin Epoxidation Reactions: Ligand Electronic Effect and Mechanism // Catalysts. – 2020. – V. 10. – № 3. – P. 285.

27. Wang B. et al. Efficient aliphatic C-H oxidation and C=C epoxidation catalyzed by porous organic polymer-supported single-site manganese catalysts // ACS Catalysis. – 2021. – V. 11. – № 17. – P. 10964-10973.

28. Lyakin O. Y., Bryliakov K. P., Talsi E. P. Non-heme oxoiron(V) intermediates in chemo-, regio- and stereoselective oxidation of organic substrates // Coordination Chemistry Reviews. – 2019. – V. 384. – P. 126-139.

29. Zima A. M. et al. Reactivity vs. Selectivity of Biomimetic Catalyst Systems of the Fe (PDP) Family through the Nature and Spin State of the Active Iron-Oxygen Species // The Chemical Record. – 2022. – V. 22. – № 5. – P. e202100334.

30. Prat I. et al. Observation of Fe(V)=O using variable-temperature mass spectrometry and its enzyme-like C–H and C=C oxidation reactions // Nature Chemistry. – 2011. – V. 3. – № 10. – P. 788-793.

31. Borrell M. et al. Characterized *cis*-$Fe^{V}(O)(OH)$ intermediate mimics enzymatic oxidations in the gas phase // Nature Communications. – 2019. – V. 10. – № 1. – P. 901.

32. Zhao R., Chen X. Y., Wang Z. X. Insight into the selective methylene oxidation catalyzed by Mn (CF_3-PDP)(SbF_6) 2/H_2O_2/CH_2ClCO_2H) system: A DFT mechanistic study // Organic Letters. – 2021. – V. 23. – № 5. – P. 1535-1540.

33. Li X. X. et al. High-Spin Mn (V)-Oxo Intermediate in Nonheme Manganese Complex-Catalyzed Alkane Hydroxylation Reaction: Experimental and Theoretical Approach // Inorganic Chemistry. – 2019. – V. 58. – № 21. – P. 14842-14852.

34. Feng A. et al. Theoretical Insight into the Mechanism and Selectivity in Manganese-Catalyzed Oxidative C (sp3)–H Methylation // ACS Catalysis. – 2022. – V. 12. – № 4. – P. 2290-2301.

35. Groni S. et al. Reactivity of an aminopyridine $[LMnII]^{2+}$ complex with H_2O_2. Detection of intermediates at low temperature // Inorganic chemistry. – 2008. – V. 47. – № 8. – P. 3166-3172.

36. So H. et al. Spectroscopic Characterization and Reactivity Studies of a Mononuclear Nonheme Mn(III)–Hydroperoxo Complex // Journal of the American Chemical Society. – 2014. – V. 136. – № 35. – P. 12229-12232.

37. Sankaralingam M. et al. A mononuclear manganese (III)–hydroperoxo complex: synthesis by activating dioxygen and reactivity in electrophilic and nucleophilic reactions // Chemical Communications. – 2018. – V. 54. – № 10. – P. 1209-1212.

38. 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 Communications. – 2005. – V. 15. – № 1. – P. 12-14.

39. Park M. J. et al. Reactivities of mononuclear non-heme iron intermediates including evidence that iron (III)− hydroperoxo species is a sluggish oxidant // Journal of the American Chemical Society. – 2006. – V. 128. – № 8. – P. 2630-2634.

40. Bernadou J., Meunier B. ‘Oxo-hydroxo tautomerism’as useful mechanistic tool in oxygenation reactions catalysed by water-soluble metalloporphyrins // Chemical Communications. – 1998. – № 20. – P. 2167-2173.

41. Ho R. Y. N. et al. Raman evidence for a weakened OO bond in mononuclear low-spin iron (III)-hydroperoxides // Journal of the American Chemical Society. – 1999. – V. 121. – № 1. – P. 264-265.

42. Du J. et al. Mechanistic insights into the enantioselective epoxidation of olefins by bioinspired manganese complexes: role of carboxylic acid and nature of active oxidant // ACS Catalysis. – 2018. – V. 8. – № 5. – P. 4528-4538.

43. Ottenbacher R. V. et al. To Rebound or...Rebound? Evidence for the “Alternative Rebound” Mechanism in C-H Oxidations by the Systems Nonheme Mn Complex/H_2O_2/Carboxylic Acid // ACS Catalysis. – 2021. – V. 11. – № 9. – P. 5517-5524.

44. Groves J. T., Watanabe Y. The mechanism of olefin epoxidation by oxo-iron porphyrins. Direct observation of an intermediate // Journal of the American Chemical Society. – 1986. – V. 108. – № 3. – P. 507-508.

45. 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 // Journal of the American Chemical Society. – 1989. – V. 111. – № 19. – P. 7443-7448.

46. Naruta Y. et al. Catalytic and asymmetric epoxidation of olefins with iron complexes of twin-coronet porphyrins. A mechanistic insight into the chiral induction of styrene derivatives // Journal of the American Chemical Society. – 1991. – V. 113. – № 18. – P. 6865-6872.

47. Samsel E. G., Srinivasan K., Kochi J. K. Mechanism of the chromium-catalyzed epoxidation of olefins. Role of oxochromium(V) cations // Journal of the American chemical society. – 1985. – V. 107. – № 25. – P. 7606-7617.

48. Garrison J. M., Ostovic D., Bruice T. C. Is a linear relationship between the free energies of activation and one-electron oxidation potential evidence for one-electron transfer being rate determining? Intermediates in the epoxidation of alkenes by cytochrome P-450 models. 4. Epoxidation of a series of alkenes by oxo (meso-tetrakis (2, 6-dibromophenyl) porphinato) chromium(V) // Journal of the American Chemical Society. – 1989. – V. 111. – № 13. – P. 4960-4966.

49. Traylor T. G., Xu F. Model reactions related to cytochrome P-450. Effects of alkene structure on the rates of epoxide formation // Journal of the American Chemical Society. – 1988. – V. 110. – № 6. – P. 1953-1958.

50. Beaver M. G. et al. Continuous process improvement in the manufacture of Carfilzomib, part 2: an improved process for synthesis of the Epoxyketone warhead // Organic Process Research & Development. – 2020. – V. 24. – № 4. – P. 490-499.

51. Concellón J. M., Bardales E., Gómez C. Unusual reductive cleavage of 3-aryl-2, 3-epoxyamides by using samarium diiodide. Synthesis of 3-aryl-3-deuterio-2-hydroxyamides with total regioselectivity // Tetrahedron letters. – 2003. – V. 44. – № 28. – P. 5323-5326.

52. Aggarwal V. K. et al. Highly enantioselective Darzens reaction of a camphor-derived sulfonium amide to give glycidic amides and their applications in synthesis // Journal of the American Chemical Society. – 2002. – V. 124. – № 34. – P. 9964-9965.

53. Yang L. et al. Highly efficient and concise synthesis of both antipodes of SB204900, clausenamide, neoclausenamide, homoclausenamide and ζ-clausenamide. Implication of biosynthetic pathways of clausena alkaloids // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2009. – V. 7. – № 12. – P. 2628-2634.

54. Csuk R. et al. Synthesis and biological evaluation of antitumour-active betulin derivatives // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2010. – V. 18. – № 3. – P. 1344-1355.

55. Xuan Y., Lin H. S., Yan M. Highly efficient asymmetric synthesis of *α*,*β*-epoxy esters via one-pot organocatalytic epoxidation and oxidative esterification // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2013. – V. 11. – № 11. – P. 1815-1817.

56. Wang M. X. Exploring tertiary enamides as versatile synthons in organic synthesis // Chemical Communications. – 2015. – V. 51. – № 28. – P. 6039-6049.

57. Chen X. et al. Enantioselective Epoxidation of Electron-Deficient Alkenes Catalyzed by Manganese Complexes with Chiral N_4 Ligands Derived from Rigid Chiral Diamines // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2017. – V. 359. – № 15. – P. 2535-2541.

58. Xu D. et al. Ligand regulation for manganese-catalyzed enantioselective epoxidation of olefins without acid // Chemical Communications. – 2020. – V. 56. – № 86. – P. 13101-13104.

59. Clarasó C. et al. Enantioselective Epoxidation of *β*,*β*-Disubstituted Enamides with a Manganese Catalyst and Aqueous Hydrogen Peroxide // Organic Letters. – 2019. – V. 21. – № 7. – P. 2430-2435.

60. Gómez L. et al. Stereospecific C-H Oxidation with H_2O_2 Catalyzed by a Chemically Robust Site-Isolated Iron Catalyst // Angewandte Chemie International Edition. – 2009. – V. 48. – № 31. – P. 5720-5723.

61. Ottenbacher R. V. et al. Highly efficient, regioselective, and stereospecific oxidation of aliphatic C-H groups with H_2O_2, catalyzed by aminopyridine manganese complexes // Organic Letters. – 2012. – V. 14. – № 17. – P. 4310-4313.

62. Shen D. et al. Efficient benzylic and aliphatic C-H oxidation with selectivity for methylenic sites catalyzed by a bioinspired manganese complex // Organic Letters. – 2014. – V. 16. – № 4. – P. 1108-1111.

63. Ottenbacher R. V., Talsi E. P., Bryliakov K. P. Mechanism of Selective C-H Hydroxylation Mediated by Manganese Aminopyridine Enzyme Models // ACS Catalysis. – 2015. – V. 5. – № 1. – P. 39-44.

64. Shen D. et al. Highly efficient oxidation of secondary alcohols to ketones catalyzed by manganese complexes of N_4 ligands with H_2O_2 // Organic Letters. – 2015. – V. 17. – № 1. – P. 54-57.

65. Milan M., Bietti M., Costas M. Highly enantioselective oxidation of nonactivated aliphatic C-H bonds with hydrogen peroxide catalyzed by manganese complexes // ACS Central Science. – 2017. – V. 3. – № 3. – P. 196-204.

66. 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. – № 13. – P. 2599-2607.

67. Dantignana V. et al. Chemoselective aliphatic C-H bond oxidation enabled by polarity reversal // ACS Central Science. – 2017. – V. 3. – № 12. – P. 1350-1358.

68. Ottenbacher R. V. et al. Enantioselective benzylic hydroxylation of arylalkanes with H_2O_2 in fluorinated alcohols in the presence of chiral Mn aminopyridine complexes // ChemCatChem. – 2018. – V. 10. – № 22. – P. 5323-5330.

69. Ottenbacher R. V., Talsi E. P., Bryliakov K. P. Highly enantioselective undirected catalytic hydroxylation of benzylic CH_2 groups with H_2O_2 // Journal of Catalysis. – 2020. – V. 390. – P. 170-177.

70. Masferrer-Rius E. et al. Exploration of highly electron-rich manganese complexes in enantioselective oxidation catalysis; a focus on enantioselective benzylic oxidation // Catalysis Science & Technology. – 2021. – V. 11. – № 23. – P. 7751-7763.

71. Qiu B. et al. Highly enantioselective oxidation of spirocyclic hydrocarbons by bioinspired manganese catalysts and hydrogen peroxide // ACS Catalysis. – 2018. – V. 8. – № 3. – P. 2479-2487.

72. Qiu B. et al. Manganese-catalyzed asymmetric oxidation of methylene C-H of spirocyclic oxindoles and dihydroquinolinones with hydrogen peroxide // Organic Letters. – 2019. – V. 21. – № 3. – P. 618-622.

73. Sun Q., Sun W. Catalytic Enantioselective Methylene C(sp^3)-H Hydroxylation Using a Chiral Manganese Complex/Carboxylic Acid System // Organic Letters. – 2020. – V. 22. – № 24. – P. 9529-9533.

74. Chambers R. K. et al. Chemoselective tertiary C− H hydroxylation for late-stage functionalization with Mn(PDP)/chloroacetic acid catalysis // Advanced synthesis & catalysis. – 2020. – V. 362. – № 2. – P. 417-423.

75. Zhou J. et al. Chemoselective oxyfunctionalization of functionalized benzylic compounds with a manganese catalyst // Angewandte Chemie International Edition. – 2022. – V. 61. – № 30. – P. e202205983.

76. Chen J. et al. Hydrogen bonding-assisted and nonheme manganese-catalyzed remote hydroxylation of C-H bonds in nitrogen-containing molecules // Journal of the American Chemical Society. – 2023. – V. 145. – № 9. – P. 5456-5466.

77. Olivo G. et al. Predictable selectivity in remote C-H oxidation of steroids: Analysis of substrate binding mode // Angewandte Chemie International Edition. – 2020. – V. 59. – № 31. – P. 12703-12708.

78. Ottenbacher R. V. et al. Mn aminopyridine oxidase mimics: Switching between biosynthetic-like and xenobiotic regioselectivity in C-H oxidation of (-)-ambroxide // Journal of Catalysis. – 2021. – V. 399. – P. 224-229.

79. Zhao J. et al. Chemoselective methylene oxidation in aromatic molecules // Nature Chemistry. – 2019. – V. 11. – № 3. – P. 213-221.

80. Ottenbacher R. V. et al. Direct regio- and stereoselective mono- and polyoxyfunctionalization of estrone derivatives at C(sp^3)-H bonds // Journal of Catalysis. – 2022. – V. 415. – P. 12-18.

81. Ottenbacher R. V. et al. Manganese catalyzed direct regio- and stereoselective hydroxylation of 5α-and 5β-androstane derivatives // Journal of Catalysis. – 2023. – V. 425. – P. 32-39.

82. Adams A. M., Du Bois J., Malik H. A. Comparative study of the limitations and challenges in atom-transfer C-H oxidations // Organic Letters. – 2015. – V. 17. – № 24. – P. 6066-6069.

83. Costas M. et al. Modeling Rieske dioxygenases: the first example of iron-catalyzed asymmetric *cis*-dihydroxylation of olefins // Journal of the American Chemical Society. – 2001. – V. 123. – № 27. – P. 6722-6723.

84. Chen J. et al. Biologically inspired nonheme iron complex-catalyzed *cis*-dihydroxylation of alkenes modeling Rieske dioxygenases // Coordination Chemistry Reviews. – 2023. – V. 477. – P. 214945.

85. de Boer J. W. et al. Manganese catalysed asymmetric *cis*-dihydroxylation with H_2O_2 // Chemical Communications. – 2008. – № 32. – P. 3747-3749.

86. Chow T. W. S., Liu Y., Che C. M. Practical manganese-catalysed highly enantioselective *cis*-dihydroxylation of electron-deficient alkenes and detection of a *cis*-dioxomanganese(V) intermediate by high resolution ESI-MS analysis // Chemical Communications. – 2011. – V. 47. – № 40. – P. 11204-11206.

87. Chen J. et al. Mononuclear non-heme manganese-catalyzed enantioselective *cis*-dihydroxylation of alkenes modeling Rieske dioxygenases // Journal of the American Chemical Society. – 2023. – V. 145. – № 50. – P. 27626-27638.

88. Bennani Y. L., Sharpless K. B. Asymmetric dihydroxylation (AD) of *N*,*N*-dialkyl and *N*-methoxy-*N*-methyl *α*,*β*-and *β*,*γ*-unsaturated amides // Tetrahedron letters. – 1993. – V. 34. – № 13. – P. 2079-2082.

89. Sherstyuk V. A. et al. Asymmetric epoxidation vs *syn*-hydroxy-acyloxylation of olefins in the presence of sterically demanding nonheme manganese complexes // ACS Catalysis. – 2023. – V. 14. – № 1. – P. 498-507.

90. Chen M. S., White M. C. A predictably selective aliphatic C-H oxidation reaction for complex molecule synthesis // Science. – 2007. – V. 318. – № 5851. – P. 783-787.

91. Bigi M. A., Reed S. A., White M. C. Directed metal (oxo) aliphatic C-H hydroxylations: overriding substrate bias // Journal of the American Chemical Society. – 2012. – V. 134. – № 23. – P. 9721-9726.

92. Bigi M. A., Reed S. A., White M. C. Diverting non-haem iron catalysed aliphatic C-H hydroxylations towards desaturations // Nature Chemistry. – 2011. – V. 3. – № 3. – P. 216-222.

93. Cianfanelli M. et al. Enantioselective C-H lactonization of unactivated methylenes directed by carboxylic acids // Journal of the American Chemical Society. – 2019. – V. 142. – № 3. – P. 1584-1593.

94. Vicens L., Bietti M., Costas M. General Access to Modified α-Amino Acids by Bioinspired Stereoselective *γ*-C-H Bond Lactonization // Angewandte Chemie International Edition. – 2021. – V. 60. – № 9. – P. 4740-4746.

95. Call A. et al. Carboxylic acid directed *γ*-lactonization of unactivated primary C-H bonds catalyzed by Mn complexes: application to stereoselective natural product diversification // Journal of the American Chemical Society. – 2022. – V. 144. – № 42. – P. 19542-19558.

96. Call A. et al. Highly Enantioselective Catalytic Lactonization at Nonactivated Primary and Secondary *γ*-C-H Bonds // Journal of the American Chemical Society. – 2023. – V. 145. – № 32. – P. 18094-18103.

97. Talsi E. P., Bryliakov K. P. Nonheme Fe Based Enzyme Mimics for Fine Organic Synthesis: Catalytic C-H and C=C Oxygenations // European Journal of Organic Chemistry. – 2024. – V. 27. – № 40. – P. e202400664.

98. Breslow R. Biomimetic control of chemical selectivity // Accounts of Chemical Research. – 1980. – V. 13. – № 6. – P. 170-177.

99. Tanaka Y. et al. New potent prolyl endopeptidase inhibitors: Synthesis and structure-activity relationships of indan and tetralin derivatives and their analogs // Journal of medicinal chemistry. – 1994. – V. 37. – № 13. – P. 2071-2078.

100. Munkuev A. A. et al. Novel Tdp1 inhibitors based on adamantane connected with monoterpene moieties via heterocyclic fragments // Molecules. – 2021. – V. 26. – № 11. – P. 3128.

101. Becke A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior // Physical review A. – 1988. – V. 38. – № 6. – P. 3098.

102. Grimme S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu // The Journal of chemical physics. – 2010. – V. 132. – № 15. – P. 154104.

103. Frisch M. J. et al. Gaussian 16, Revision C.01. – Wallingford (CT): Gaussian, Inc., 2016.

104. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2005. – V. 7. – № 18. – P. 3297-3305.

105. Krishnan R. et al. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions // The Journal of chemical physics. – 1980. – V. 72. – № 1. – P. 650-654.

106. Miertuš S., Scrocco E., Tomasi J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects // Chemical Physics. – 1981. – V. 55. – № 1. – P. 117-129.

107. Ottenbacher R. V., Bryliakov K. P., Talsi E. P. Nonheme manganese-catalyzed asymmetric oxidation. A Lewis acid activation versus oxygen rebound mechanism: evidence for the “Third Oxidant” // Inorganic chemistry. – 2010. – V. 49. – № 18. – P. 8620-8628.

108. Wang B. et al. Non-heme manganese complexes of C_1-symmetric N_4 ligands: Synthesis, characterization and asymmetric epoxidations of *α*,*β*-enones // Journal of Organometallic Chemistry. – 2012. – V. 715. – P. 9-12.

109. Drozd V. A., Ottenbacher R. V., Bryliakov K. P. Asymmetric Epoxidation of Olefins with Sodium Percarbonate Catalyzed by *Bis*-amino-*bis*-pyridine Manganese Complexes // Molecules. – 2022. – V. 27. – № 8. – P. 2538.

110. Egorov P. A. et al. Organoantimony Dihydroperoxides: Synthesis, Crystal Structures, and Hydrogen Bonding Networks // Inorganic Chemistry. – 2023. – V. 62. – № 25. – P. 9912-9923.

111. Sun W., Sun Q. Bioinspired manganese and iron complexes for enantioselective oxidation reactions: ligand design, catalytic activity, and beyond // Accounts of Chemical Research. – 2019. – V. 52. – № 8. – P. 2370-2381.

112. Jafari E. et al. Quinazolinone and quinazoline derivatives: recent structures with potent antimicrobial and cytotoxic activities // Research in pharmaceutical sciences. – 2016. – V. 11. – № 1. – P. 1-14.

113. Raffa D. et al. Synthesis, cytotoxicity, and inhibitory effects on tubulin polymerization of a new 3-heterocyclo substituted 2-styrylquinazolinones // European journal of medicinal chemistry. – 2004. – V. 39. – № 4. – P. 299-304.

114. Yang L. et al. Highly efficient and stereoselective N-vinylation of oxiranecarboxamides and unprecedented 8-endo-epoxy-arene cyclization: expedient and biomimetic synthesis of some Clausena alkaloids // Organic Letters. – 2007. – V. 9. – № 7. – P. 1387-1390.

115. Kakei H. et al. Efficient synthesis of chiral α- and β-hydroxy amides: Application to the synthesis of (*R*)-fluoxetine // Angewandte Chemie-International Edition. – 2004. – V. 43. – № 3. – P. 317-320.

116. Cusso O., Serrano-Plana J., Costas M. Evidence of a sole oxygen atom transfer agent in asymmetric epoxidations with Fe-pdp catalysts // ACS Catalysis. – 2017. – V. 7. – № 8. – P. 5046-5053.

117. Kao L. C., Sen A. Platinum(II) catalysed selective remote oxidation of unactivated C–H bonds in aliphatic carboxylic acids // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1991. – № 18. – P. 1242-1243.

118. Dangel B. D., Johnson J. A., Sames D. Selective functionalization of amino acids in water: a synthetic method via catalytic C− H bond activation // Journal of the American Chemical Society. – 2001. – V. 123. – № 33. – P. 8149-8150.

119. Yan J. L. et al. Catalyst-Controlled Chemoselective γ-C(sp^3)–H Lactonization of Carboxylic Acid: Methyl versus Methylene // Journal of the American Chemical Society. – 2024. – V. 146. – № 43. – P. 29311-29314.

120. Chan H. S. S., Yang J. M., Yu J. Q. Catalyst-controlled site-selective methylene C–H lactonization of dicarboxylic acids // Science. – 2022. – V. 376. – № 6600. – P. 1481-1487.

121. Ma Q. et al. Biocatalytic enantioselective γ-C–H lactonization of aliphatic carboxylic acids // Nature Synthesis. – 2024. – V. 3. – № 1. – P. 123-130.

122. Weissenborn M. J. et al. Whole-cell microtiter plate screening assay for terminal hydroxylation of fatty acids by P450s // Chemical Communications. – 2016. – V. 52. – № 36. – P. 6158-6161.

123. Gandomkar S. et al. Biocatalytic Oxidative Cascade for the Conversion of Fatty Acids into α-Ketoacids via Internal H_2O_2 Recycling // Angewandte Chemie International Edition. – 2018. – V. 57. – № 2. – P. 427-430.

124. Hammerer L., Winkler C. K., Kroutil W. Regioselective biocatalytic hydroxylation of fatty acids by cytochrome P450s // Catalysis Letters. – 2018. – V. 148. – P. 787-812.

125. Zhang K. et al. Biocatalytic enantioselective β-hydroxylation of unactivated C− H bonds in aliphatic carboxylic acids // Angewandte Chemie International Edition. – 2022. – V. 61. – № 28. – P. e202204290.

126. Lee D. S. et al. Substrate recognition and molecular mechanism of fatty acid hydroxylation by cytochrome P450 from Bacillus subtilis: crystallographic, spectroscopic, and mutational studies // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – V. 278. – № 11. – P. 9761-9767.

127. Manning J. et al. Regio-and enantio-selective chemo-enzymatic C-H-lactonization of decanoic acid to (S)-δ-decalactone // Angewandte Chemie International Edition. – 2019. – V. 58. – № 17. – P. 5668-5671.

128. Duhamel T., Muñiz K. Cooperative iodine and photoredox catalysis for direct oxidative lactonization of carboxylic acids // Chemical Communications. – 2019. – V. 55. – № 7. – P. 933-936.

129. Richers J. et al. Synthesis of lactones via C–H functionalization of nonactivated C (sp^3)–H bonds // Organic letters. – 2016. – V. 18. – № 24. – P. 6472-6475.

130. Sathyamoorthi S., Du Bois J. Copper-catalyzed oxidative cyclization of carboxylic acids // Organic Letters. – 2016. – V. 18. – № 24. – P. 6308-6311.

131. Zhuang Z. et al. Versatile Copper-Catalyzed γ-C(sp^3)–H Lactonization of Aliphatic Acids // Journal of the American Chemical Society. – 2024. – V. 146. – № 25. – P. 17311-17317.

132. Goethe O. F. et al. C–H Functionalization as a Powerful Method for Direct Synthesis of Lactones // ACS Catalysis. – 2025. – V. 15. – P. 9013-9034.

133. Berkessel A., Adrio J. A. Dramatic acceleration of olefin epoxidation in fluorinated alcohols: activation of hydrogen peroxide by multiple H-bond networks // Journal of the American Chemical Society. – 2006. – V. 128. – № 41. – P. 13412-13420.

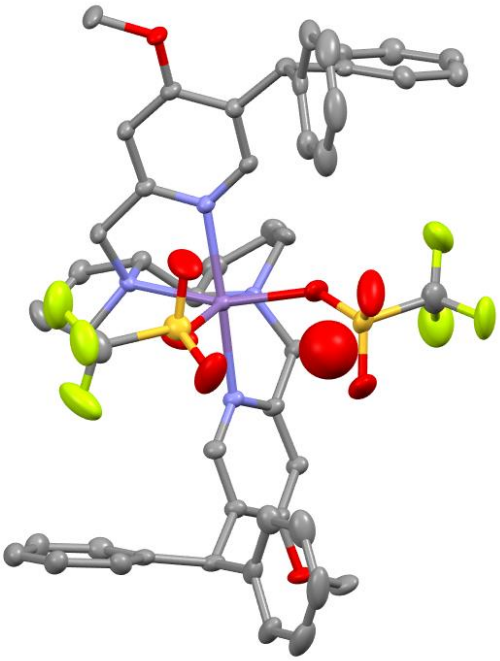
134. Cusso O. et al. Asymmetric epoxidation with H_2O_2 by manipulating the electronic properties of non-heme iron catalysts // Journal of the American Chemical Society. – 2013. – V. 135. – № 39. – P. 14871-14878.

135. Meunier B., De Visser S. P., Shaik S. Mechanism of oxidation reactions catalyzed by cytochrome P450 enzymes // Chemical reviews. – 2004. – V. 104. – № 9. – P. 3947-3980.

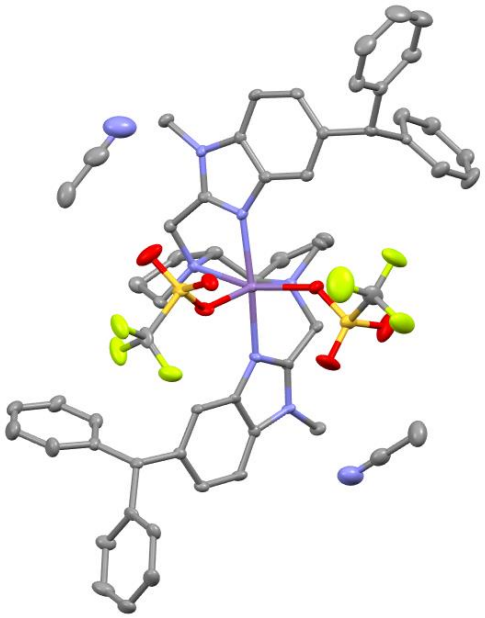
136. Shaik S. et al. P450 Enzymes: Their Structure, Reactivity, and Selectivity–Modeled by QM/MM Calculations // Chemical reviews. – 2010. – V. 110. – № 2. – P. 949-1017.

137. Newhouse T., Baran P. S. If C–H Bonds Could Talk: Selective C–H Bond Oxidation // Angewandte Chemie International Edition. – 2011. – V. 50. – № 15. – P. 3362-3374.
138. Tang X. et al. *n*-Alkanes to *n*-alcohols: Formal primary C–H bond hydroxymethylation via quadruple relay catalysis // Science Advances. – 2020. – V. 6. – № 47. – P. eabc6688.
139. Costas M. Site and enantioselective aliphatic C− H oxidation with bioinspired chiral complexes // The Chemical Record. – 2021. – V. 21. – № 12. – P. 4000-4014.
140. Chen J. et al. Bromoacetic acid-promoted nonheme manganese-catalyzed alkane hydroxylation inspired by α-ketoglutarate-dependent oxygenases // ACS Catalysis. – 2022. – V. 12. – № 11. – P. 6756-6769.
141. Collins T. J., Gordon-Wylie S. W. A manganese(V)-oxo complex // Journal of the American Chemical Society. – 1989. – V. 111. – № 12. – P. 4511-4513.
142. Miller C. G. et al. A method for driving O-atom transfer: secondary ion binding to a tetraamide macrocyclic ligand // Journal of the American Chemical Society. – 1998. – V. 120. – № 44. – P. 11540-11541.
143. Lansky D. E. et al. Synthesis, characterization, and physicochemical properties of manganese(III) and manganese(V)− oxo corrolazines // Inorganic chemistry. – 2005. – V. 44. – № 13. – P. 4485-4498.
144. Karmalkar D. G. et al. A Manganese(V)–oxo tetraamido macrocyclic ligand (TAML) cation radical complex: synthesis, characterization, and reactivity studies // Chemistry–A European Journal. – 2018. – V. 24. – № 68. – P. 17927-17931.
145. MacDonnell F. M. et al. Air oxidation of a five-coordinate Mn(III) dimer to a high-valent oxomanganese(V) complex // Journal of the American Chemical Society. – 1994. – V. 116. – № 16. – P. 7431-7432.
146. Gupta R. et al. High-spin Mn–oxo complexes and their relevance to the oxygen-evolving complex within photosystem II // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – V. 112. – № 17. – P. 5319-5324.
147. Ottenbacher R. V. et al. Manganese Catalyzed Enantioselective Epoxidation of *α,β*-Unsaturated Amides with H_2O_2 // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2021. – V. 363. – № 11. – P. 2778-2782.
148. Kurganskiy V. I. et al. Manganese-Catalyzed Regioselective C–H Lactonization and Hydroxylation of Fatty Acids with H_2O_2 // Organic letters. – 2022. – V. 24. – № 48. – P. 8764-8768.
149. Kurganskiy V.I., Bryliakova A.A., Medvedev A.G., Shashkov M.V., Bryliakov K.P. Manganese-Catalyzed Regioselective C(sp^3)–H Lactonization of Carboxylic Acids with H_2O_2 // ACS Catalysis. – 2025. – DOI 10.1021/acscatal.5c03762.

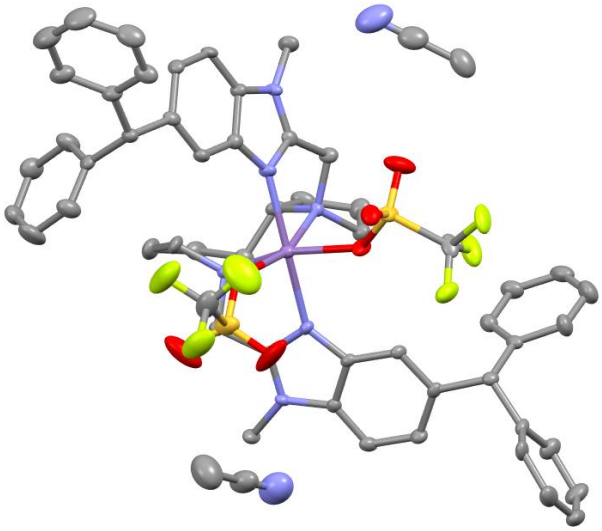
Приложение



(*R*,*R*)-Mn-3



(*R*,*R*)-Mn-4



(*S*,*S*)-Mn-4

Рисунок П-1 - Строение впервые синтезированных комплексов марганца по данным монокристальной рентгеновской дифрактометрии. Приведены тепловые эллипсоиды 50 %-ной вероятности. Атомы водорода не показаны. Mn - фиолетовый, O - красный, N - сиреневый, C - серый, S – светло-оранжевый, F - желтый