

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

На правах рукописи



Лубов Дмитрий Петрович

**Катализаторы селективной окислительной функционализации
алифатических С-Н групп на основе трис-пиридилметиламиновых
комплексов палладия**

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 – 2024

Оглавление

Список используемых сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1 Общие сведения о реакциях образования связи С-О посредством селективной С-Н активации органических соединений.	12
1.2 Каталитические системы для регио- и хемоселективного окисления алифатических С-Н групп в присутствии комплексов легких платиновых металлов.....	18
1.2.1 Каталитические системы на основе комплексов рутения.....	19
1.2.2 Каталитические системы на основе комплексов родия	45
1.2.3 Каталитические системы на основе комплексов палладия.....	52
1.3. Заключение	67
Глава 2. Обсуждение результатов.....	70
2.1 Синтез N-донорных <i>трис</i> -пиридилметиламиновых лигандов и соответствующих комплексов палладия (II)	70
2.2. Каталитическое бензильное С-Н окисление в ацетонитриле	74
2.2.1 Каталитическое бензильное С-Н окисление субстратов с метиленовыми группами	74
2.2.2 Каталитическое бензильное С-Н окисление субстратов с третичными С-Н группами	79
2.3. Селективное С-Н окисление в полифторированных спиртах	86
2.3.1. Окисление неактивированных алифатических С-Н групп в полифторированных спиртах	86
2.3.2. Окисление этилбензола в полифторированных спиртах	94
2.3.3. Трифторэтоксилирование кумола и его производных	96
2.3.4. Получение простых эфиров кумола в среде HFIP/первичный спирт	102
2.3.5. Окисление сложных субстратов с образованием продуктов гидроксирования и кетонизации	107
2.3.6. Алкоксилирование сложных субстратов в полифторированных спиртах	112
2.4. Исследование механизма окисления и природы каталитически активных центров.....	115
2.4.1. Влияние несвязанного пиридилметильного фрагмента лиганда на каталитическую активность комплексов палладия	115
2.4.2. Измерение кинетического изотопного эффекта.....	117
2.4.3. Построение корреляционной зависимости линейности свободных энергий для окисления этилбензола надуксусной кислотой.....	119

2.4.4. Изучение бензильного С-Н окисления в присутствии изотопно-меченой воды H_2^{18}O и кислорода $^{18}\text{O}_2$	120
2.4.5. Предполагаемый механизм С-Н окисления надкислотами в присутствии изучаемых комплексов палладия.....	123
Глава 3. Экспериментальная часть	128
3.1 Реактивы и оборудование	128
3.2. Методики синтезов лигандов	130
3.3. Методики синтезов комплексов палладия (II)	136
3.4. Методики окисления субстратов.....	145
3.5. Эксперименты для изучения механизма окисления и природы каталитически активных центров	147
3.6. Анализ продуктов реакции	150
Выводы	188
Список литературы.....	189
Приложение.....	206

Список используемых сокращений

- 1°, 2°, 3° – первичные, вторичные, третичные С-Н группы;
- brma – N-метил-N,N-бис(2-пиридилметил)амин;
- bpy – 2,2-бипиридин;
- CAN – нитрат аммония-церия (IV);
- CMD – согласованное металлирование-депротонирование;
- m*-CPBA – *мета*-хлорнадбензойная кислота;
- 2,6-Cl₂PyNO – 2,6-дихлорпиридин-N-оксид;
- DCM – дихлорметан;
- DFE – 2,2-дифторэтанол;
- DIPEA – диизопропилэтиламин (основание Хунига);
- ee* – энантиомерный избыток;
- d.r. – диастереомерное соотношение (отношение процентного содержания одного диастереомера в смеси по отношению к другому);
- Mes – мезитил (2,4,6-триметилфенил);
- HAT – отрыв атома водорода;
- HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения;
- HFIP – 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол;
- NMO – N-оксид N-метилморфолина;
- OTf⁻ – трифторметансульфонат анион (трифлат);
- rba – N-бензил-N,N-бис(2-пиридилметил)амин;
- PDP – N,N'-бис(2-пиридилметил)-2,2'-бипирролидин;
- PCC – хлорохромат пиридиния;
- tBu-PyBOX – 2,6-бис[(S)-4-*трет*-бутил-4,5-дигидрооксазол-2-ил]пиридин;
- r.t. – комнатная температура (25 °C);
- TBHP – *трет*-бутилгидропероксид;
- Tf – трифторметансульфонил;
- TFA – трифторуксусная кислота;
- TFE – 2,2,2-трифторэтанол;
- THF, ТГФ – тетрагидрофуран;
- TMS – триметилсилил;
- TOF – частота оборотов катализатора (*turnover frequency*);
- TON – число оборотов катализатора (*turnover number*);
- TPA – *трис*-(2-пиридилметил)амин;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ГХ-МС – газовая хроматография/ масс-спектрометрия;

КИЭ – кинетический изотопный эффект;

РСА – рентгеноструктурный анализ;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс.

Введение

Актуальность темы исследования. Вовлечение алифатических углеводородов в селективные химические превращения с получением продуктов с высокой добавленной стоимостью является важным направлением современного органического синтеза. Окислительная функционализация органических соединений является основным подходом к получению ценных химических продуктов из исходного органического сырья. Наиболее рациональной стратегией представляется прямое окисление С-Н групп, позволяющее (в теории) селективно функционализировать как простые углеводороды, так и сложные биологически активные молекулы. Однако из-за кинетической инертности С-Н групп для реализации таких превращений в настоящее время используются токсичные неорганические окислители и жесткие условия проведения реакции, что не позволяет достичь высокой селективности, атомной эффективности и экологичности. Актуальными задачами является повышение экологической безопасности и экономической эффективности таких процессов, что диктует необходимость использования малотоксичных реагентов и катализаторов, повышения селективности и др.

В биологических системах природные ферменты-оксигеназы позволяют проводить процессы окисления в мягких условиях с высокой регио- и стереоселективностью. Поэтому в настоящее время значительный интерес исследователей привлекает биомиметический подход к созданию окислительных систем на основе комплексов переходных металлов. В таком случае удастся осуществить селективное превращение определенных $C(sp^3)$ -Н групп в $C=O/C(sp^3)$ -ОН без необходимости использования направляющих групп. К настоящему времени наибольшие успехи связаны с применением биомиметических комплексов железа с *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми лигандами и структурно схожих комплексов марганца. Ведется активная работа по созданию высокоэффективных каталитических процессов, а также по установлению механизмов таких превращений. Несмотря на достигнутый прогресс в этом направлении, системы на основе синтетических комплексов переходных металлов, способные катализировать процессы окисления сложных органических молекул с достаточной для практических применений селективностью и производительностью, на сегодняшний день крайне немногочисленны. Создание таких систем будет способствовать коренному изменению подходов к синтезу функционализированных природных соединений и модификации фармакологических свойств фармпрепаратов – путём селективного введения функциональных групп на поздних стадиях синтеза (Late Stage Functionalization). Помимо процессов гидроксирования с использованием биомиметических каталитических систем, в последнее время все большее внимание

уделяется разработке селективных методов введения карбоксилатных и алкоксигрупп в ходе С-Н окисления, способных расширить синтетические возможности исследователей при создании новых производных биологические активных соединений.

Соединения палладия хорошо зарекомендовали себя в качестве катализаторов во многих сферах синтетической химии, демонстрируя уникальные каталитические возможности, в том числе и в реакциях окислительной С-Н активации. Такие процессы, в отличие от биомиметических реакций окисления, как правило, требуют наличия направляющих групп в субстрате и проходят через образование органопалладиевых интермедиатов. В то же время процессы прямого (ненаправленного) алифатического С-Н окисления с участием соединений палладия до настоящего времени остаются малоизученными. В связи с этим палладиевые катализаторы с N4-донорными аминопиридиновыми лигандами, используемыми для получения железных и марганцевых биомиметических комплексов, представляются интересными для изучения в процессах окислительной С-Н функционализации.

Таким образом, разработка новых каталитических систем на основе комплексов палладия для реакций ненаправленного С-Н окисления органических молекул с использованием экологически безопасных окислителей, а также создание подходов к управлению селективностью таких процессов является актуальной и важной задачей. Изучение природы каталитически активных частиц и механизма окислительной С-Н функционализации в целом позволит глубже понять факторы, влияющие на активность катализатора, и в дальнейшем осуществлять рациональный дизайн новых лигандов и оптимизацию условий реакции для достижения лучших показателей эффективности и селективности в интересах практических применений в тонком органическом синтезе.

Цель работы – разработка и исследование катализаторов для селективной оксифункционализации алифатических С-Н групп на основе аминопиридиновых комплексов палладия (II).

Исходя из поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Синтезировать ряд новых комплексов палладия(II) с N4-донорными аминопиридиновыми лигандами;
2. Исследовать каталитические свойства полученных комплексов в окислении бензильных и неактивированных алифатических С-Н групп органических субстратов пероксикарбоновыми кислотами;
3. Изучить реакционную способность каталитических систем на основе аминопиридиновых комплексов палладия в процессах селективной С-Н функционализации сложных субстратов природного происхождения;

4. Исследовать природу активных центров изучаемых каталитических систем и особенности механизма окисления.

Научная новизна и практическая значимость

В рамках научного исследования был синтезирован ряд новых амино-*трис*-пиридиновых комплексов палладия (II), обладающих каталитической активностью в реакциях окисления алифатических С-Н групп органическими пероксикислотами. Разработан новый метод каталитического окисления метиленовых групп замещенных арилалканов надуксусной кислотой, имеющей достаточно высокое содержание активного кислорода (21 %) и дающей нетоксичный стехиометрический побочный продукт (уксусную кислоту), с выходами продуктов окисления от умеренных до высоких (до 100%).

Продемонстрировано значительное увеличение скорости и селективности катализируемых комплексами палладия процессов С-Н окисления органическими надкислотами при переходе от ацетонитрила в качестве растворителя к β -полифторированным спиртам. Изучено влияние электронных и стерических факторов на региоселективность алифатического С-Н гидроксирования в 2,2,2-трифторэтаноле. Показано, что разработанная система демонстрирует высокую стереоспецифичность и региоселективность окисления по третичным С-Н положениям. Разработан метод алкоксилирования субстратов по третичным бензильным С-Н положениям, позволяющий получать простые эфиры с выходом до 95%. Получен и охарактеризован ряд новых 2,2,2-трифторэтоксипроизводных. На примере этилбензола продемонстрировано, что с использованием разработанной каталитической системы в β -полифторированных спиртах могут быть селективно получены продукты кетонизации, гидроксирования, ацетоксилирования или 2,2,2-трифторэтоксирования в зависимости от условий проведения реакции. Показана возможность селективной С-Н функционализации (гидроксирования и алкоксилирования) ряда сложных субстратов терпеноидной и стероидной природы. Разработанные методики могут быть использованы для получения функционализированных производных сложных субстратов с синтетически приемлемыми выходами, а выявленные закономерности и особенности окисления - для развития новых направлений исследования и создания более эффективных каталитических систем.

Изучено влияние строения катализатора на его каталитическую активность. Показано, что катализ процессов бензильного С-Н окисления эффективно ведут лишь комплексы палладия, содержащие три 2-пиридилметильных фрагмента, способных координироваться к атому палладия. Проведено изучение механизма и природы каталитически активных частиц при помощи экспериментальных и расчетных методов. Для систем на основе амино-*трис*-пиридиновых комплексов палладия был впервые предложен

механизм каталитического С-Н окисления с участием оксильных частиц палладия, осуществляющих гидроксילирование в соответствии с рекомбинационным механизмом.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы для получения лигандов и субстратов использовались современные методы органического синтеза. Для контроля глубины протекания реакции и состава реакционных смесей использовались методы ГХ-МС, ВЭЖХ и ^1H ЯМР. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, кристаллизации, колоночной и препаративной тонкослойной хроматографии. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , в том числе гомоядерная ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ COSY, NOESY) и гетероядерная ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) корреляционная спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ. Для изучения механизма реакции использовались методы измерения кинетических изотопных эффектов ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$), меченых атомов (^{18}O), масс-спектрометрии с ионизацией распылением в электрическом поле, построение корреляционных зависимостей, а также квантово-химические расчеты методом функционала плотности (DFT).

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы С-Н окисления арилалканов надуксусной кислотой в присутствии аминокаталитических пиридиновых комплексов палладия (II) в ацетонитриле;
2. Установление влияния растворителя на селективность каталитического окисления субстратов с 2° и 3° С-Н группами пероксикарбоновыми кислотами;
3. Методы 2,2,2-трифторэтоксирования и алкоксилирования субстратов с бензильными 3° С-Н группами в β -полифторированных спиртах;
4. Подходы к С-Н оксифункционализации сложных молекул природного происхождения стероидной и терпеноидной природы;
5. Результаты проведенных кинетических и изотопных экспериментов по изучению механизма окисления, гипотеза о ключевой роли оксильных комплексов палладия и предполагаемый механизм окисления.

Степень достоверности полученных результатов обеспечена тщательностью проведения экспериментальной работы и применением современных физико-химических методов анализа. Строение всех впервые синтезированных соединений доказано методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Для ряда комплексов палладия удалось получить монокристаллы, пригодные для исследования методом монокристаллической рентгеновской дифрактометрии; полученные структурные данные депонированы в Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC). Достоверность

результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Структура диссертации. Работа изложена на 207 страницах, содержит 73 схемы, 26 рисунков и 18 таблиц. Текст работы включает список используемых сокращений, введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы и приложение (стр. 206-207). Список литературы насчитывает 226 источников.

Апробация работы. Результаты, представленные в диссертационной работе, докладывались и обсуждались на следующих конференциях: XI International Conference "Mechanisms of Catalytic Reactions" (Сочи, 2019); XII International Conference "Mechanisms of Catalytic Reactions" (Владимир, 2024); IV Российский конгресс по катализу «Роскатализ» (Казань, 2021); Международный молодежный научный форум «Ломоносов-2020» (Москва, 2020); Всероссийская научная конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (WSOC-2022; Сочи, 2022); X Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2023).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах и 6 сообщений в виде тезисов в сборниках докладов конференций.

Личный вклад соискателя. Соискателем осуществлен поиск, анализ и обобщение литературных данных по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении всех химических экспериментов, получении и обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов. Также соискателем осуществлялась подготовка научных публикаций к печати и представление докладов по теме диссертационной работы на научных конференциях.

Благодарности

Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н., проф. РАН Брылякову Константину Петровичу за оказываемое в ходе выполнения работы наставничество, неоценимую помощь в получении навыков экспериментальной работы и интерпретации результатов, а также создание благоприятной атмосферы для проведения исследований.

Автор благодарен всем сотрудникам НТК механизмов каталитических реакций Института катализа СО РАН за содействие в научной работе и дружескую атмосферу, особенно к.х.н. Оттенбахеру Роману Викторовичу и к.х.н. Лякину Олегу Юрьевичу за помощь на первых этапах работы в лаборатории, а также Курганскому Владимиру Ивановичу за полезные дискуссии и интерес к работе. Отдельные слова благодарности

к.х.н. Иванову Константину Сергеевичу за всестороннюю поддержку, плодотворные научные обсуждения и дружеское участие.

Также автор благодарит к.х.н. Самсоненко Дениса Геннадьевича (ИНХ СО РАН) за выполнение рентгеноструктурного анализа полученных комплексов, к.х.н. Шашкова Михаила Вадимовича за проведение анализов реакционных смесей методом ГХ-МС, к.ф.-м.н. Шевеня Дмитрия Григорьевича (ИНХ СО РАН) за помощь с проведением масс-спектрометрических экспериментов, к.х.н. Брылякову Анну Александровну за проведение квантово-химических расчетов, к.х.н. Нефедова Андрея Алексеевича (НИОХ СО РАН) за регистрацию масс-спектров высокого разрешения для полученных соединений.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Общие сведения о реакциях образования связи С-О посредством селективной С-Н активации органических соединений

Селективная функционализация алифатических С-Н связей, то есть надежное, предсказуемое и контролируемое превращение их в С-С, С-N, С-О и другие С-Х связи, открывает широкие возможности для синтетической химии. Такой подход переворачивает традиционные представления в органическом синтезе, так как позволяет вовлекать ранее считавшиеся «инертными» С-Н группы в химические превращения «на общих основаниях». Особенно привлекательным представляется проведение таких реакций в каталитическом варианте, не требующем стехиометрических количеств зачастую дорогостоящих и сложных в синтезе реагентов. Очевидными преимуществами такого подхода к получению функционализированных соединений являются уменьшение стадийности синтеза с соответствующим сокращением количества отходов и энергетических затрат. Кроме того, он позволяет кардинальным образом расширить возможности по функционализации уже существующих остовов сложных соединений с получением библиотек производных без необходимости корректировки уже существующих путей синтеза. Такая концепция была названа селективной «функционализацией на поздних стадиях синтеза» (late-stage functionalization) [1]. Все это объясняет огромный интерес большого числа исследователей к этой области, в частности, к селективной оксифункционализации. Множество биологически активных соединений содержат кислородсодержащие функциональные группы; кроме того, последние при необходимости могут быть селективно превращены в другие группы с помощью традиционных инструментов органического синтеза. При разработке процессов селективной С-Н активации исследователи сталкиваются с множеством специфических затруднений, обусловленных высокой прочностью С-Н связей, наличием (в большинстве случаев) в составе молекулы множества различных С-Н групп, сравнительно слабо отличающимися по своей реакционной способности [2]. Для решения таких задач требуется тщательная разработка каталитических систем, что требует глубокого понимания факторов, управляющих селективностью окисления и реакционной способностью С-Н групп на молекулярном уровне [3–5].

Начальная стадия процесса С-Н функционализации - разрыв связи С-Н - может происходить по разным механизмам и приводить к различным интермедиатам [2]. Так, в первую группу можно выделить реакции, в которых разрыв связи $C(sp^3)$ -H происходит синхронно с образованием связи металл-углерод образующегося интермедиата (Схема 1А). Часто в литературе при упоминании *С-Н активации* в узком значении этого термина

подразумевают именно такие процессы. Как правило, они протекают по маршруту согласованного металлирования-депротонирования (CMD), хотя принципиально возможны и другие (σ -метатезис, окислительное присоединение или электрофильное замещение, например, в случае активации простых молекул). При этом важную роль играют карбоксилатные или другие вспомогательные лиганды, участвующие в депротонировании субстрата [6].

— **A. Разрыв связи C-H с согласованным образованием связи металл-углерод** —



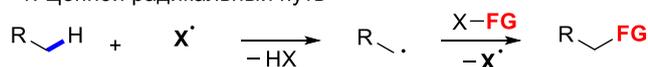
Окислительное присоединение

Согласованное металлирование-депротонирование

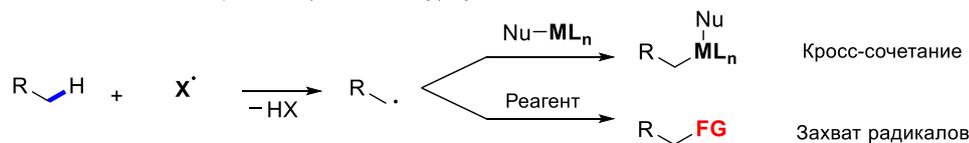
Реакционная способность: $\text{Ar-H} > 1^\circ \text{C}(\text{sp}^3)\text{-H} > 2^\circ \text{C}(\text{sp}^3)\text{-H} \gg 3^\circ \text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$

— **B. Отрыв атома H с образованием радикала (HAT) с последующей рекомбинацией** —

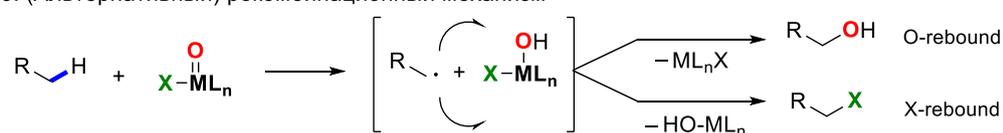
1. Цепной радикальный путь



2. Радикально-эстафетный (radical relay) путь

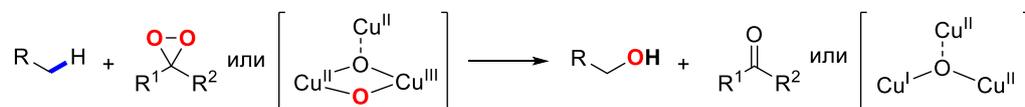


3. (Альтернативный) рекомбинационный механизм



Реакционная способность: $3^\circ \text{C}(\text{sp}^3)\text{-H} > 2^\circ \text{C}(\text{sp}^3)\text{-H} \gg 1^\circ \text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$

— **C. Внедрение атома кислорода по связи C-H** —



Согласованный механизм разрыва C-H и внедрения O

Реакционная способность варьируется, чаще схожа с радикальными процессами

Схема 1. Различные типы $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ окси- и гетерофункционализации в зависимости от пути разрыва связи C-H.

Ко второй группе можно отнести реакции, начальной стадией которых является отрыв атома водорода (HAT, *Hydrogen Atom Transfer*) с образованием радикального интермедиата (Схема 1B). Такие процессы в литературе обычно называют процессами прямой функционализации (*direct C-H functionalization*), подчёркивая тот факт, что

металлоорганические интермедиаты не образуются. Большинство процессов хемо-, регио- и стереоселективного окисления протекают именно по такому механизму. В зависимости от дальнейших превращений образованной частицы можно выделить процессы функционализации, происходящие по цепному радикальному, нецепному радикально-эстафетному или рекомбинационному пути. Каждый из указанных маршрутов имеет свои особенности, знание которых помогает определить возможности и ограничения метода.

К третьей группе относятся процессы, в которых происходит внедрение атома по связи С-Н. Такой путь характерен для карбенов и нитренов (с образованием связей С-С и С-N, соответственно [7]), однако в случае оксифункционализации такой механизм предполагают лишь в случае процессов с участием диоксиранов. Также перенос атома кислорода («singlet oxene transfer») был предложен для процессов окисления с участием трёхъядерных кластеров меди, однако экспериментальных подтверждений этому найдено не было [8].

Региоселективность реакций окисления, как правило, определяется особенностями механизма разрыва С-Н связи [2]. Для процессов, происходящих через образование металлоорганических интермедиатов, более предпочтительным будет образование связи металл-углерод по арильному С-Н положению по сравнению с алкильными. Среди $C(sp^3)$ -Н связей более реакционноспособными будут первичные, в меньшей степени вторичные, а примеры активации третичных С-Н групп достаточно редки. В целом, селективность диктуется прочностью образуемой связи металл-углерод относительно прочности исходной С-Н связи, а также пространственными факторами. Также нужно упомянуть, что при CMD в переходном состоянии атом углерода имеет частичный отрицательный заряд, т.е. скорость разрыва связана с кислотностью С-Н связи.

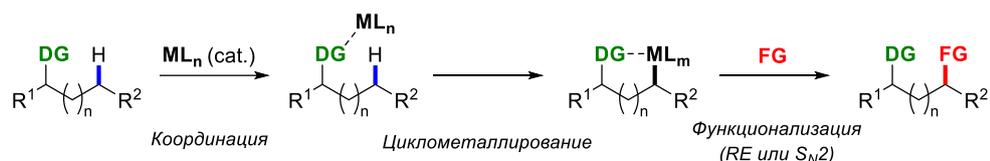
В случае С-Н функционализации, происходящей через отрыв атома водорода селективность, в целом, будет противоположной, так как важную роль при этом играют электронные факторы, определяющие стабильность образующегося радикала (третичный > вторичный >> первичный). Другие факторы, такие как пространственные затруднения, эффекты сопряжения и гиперконъюгации, снятия напряжения (*strain release*) при 1,3-диаксиальных взаимодействиях и др., также оказывают влияние на селективность и должны учитываться при дизайне каталитических систем [3].

Значительная часть процессов С-Н активации, проходящих через образование металлоорганических интермедиатов, требует наличия в субстрате функциональных групп, обладающих люисовой основностью и способных образовывать координационную связь с катализатором. После такой координации происходит сближение активного центра с определенными положениями в молекуле, которые в результате этого преимущественно

претерпевают разрыв связи С-Н с последующей функционализацией (Схема 2а). Такие процессы называются *направленными (directed)*. Варьируя направляющие группы (*directing groups*), удается управлять региоселективностью окисления. Главным недостатком такого подхода обычно является необходимость введения в остов молекулы или модификации уже имеющихся заместителей, способных к эффективному (и обратимому) связыванию с катализатором, а также их последующего удаления [9].

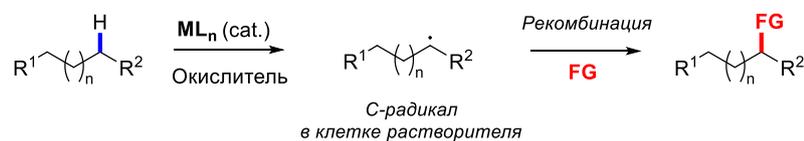
Среди реакций направленной функционализации встречаются и процессы, протекающие без образования металлоорганического интермедиата; к этому же типу можно отнести, например, реакции лактонизации карбоновых кислот в присутствии негемовых комплексов Fe и Mn, региоселективность которых направляется карбоксильной группой. Близкой стратегией является использование супрамолекулярного распознавания, т.е. связывания катализатора с субстратом посредством слабых нековалентных взаимодействий (гидрофобные взаимодействия, водородное связывание и др.) [10].

а) Направленная (directed) C(sp³)-H функционализация



- Селективность определяется **направляющей группой (DG)**

б) Прямая (undirected) C(sp³)-H функционализация



- Селективность контролируется **свойствами С-Н связей субстрата и катализатора**

Схема 2. Основные типы каталитической селективной C(sp³)-H оксифункционализации.

Более сложна в реализации селективная *ненаправленная (nondirected)* функционализация, происходящая без прочного связывания субстрата с катализатором перед разрывом С-Н связи (Схема 2б). Чаще всего в таком случае функционализация алифатических связей происходит *прямым* образом - через образование С-центрированных радикалов. В этом случае направлением окисления можно управлять, лишь опираясь на электронные свойства и пространственное строение субстрата, строение катализатора и факторы среды. Тем не менее, современные каталитические системы во многих случаях позволяют делать это с достаточной эффективностью [11].

Процессы прямого С-Н окисления привлекают особое внимание исследователей в связи с возможностью проводить регио- и стереоселективную функционализацию в мягких условиях. По аналогичному механизму происходит гидрокселирование органических

соединений железосодержащими оксигеназами в живых системах [12]. В свою очередь, синтетические катализаторы, моделирующие механизм работы природных оксигеназ, называют *биомиметическими* (биомоделирующими). На сегодняшний день разработано множество биомиметических катализаторов C-H окисления на основе преимущественно комплексов Fe, Mn и Ru. Отрыв атома водорода в таком случае происходит высоковалентными оксочастицами металлов $M^{n+}=O$. На втором шаге происходит рекомбинация гидроксильной группы от $M^{(n-1)+}-OH$ с вновь образованным алкильным радикалом в клетке растворителя.

Впервые биомиметическое C-H окисление углеводов удалось осуществить Дж. Гровсу (J. Groves) и сотр. в 1979 году с использованием тетрафенилпорфиринового комплекса железа $Fe(TPP)Cl$ в качестве катализатора и PhIO как окислителя [12; 13]. Металлопорфирины, структура которых напоминает активный центр цитохромов P450, активно изучались в качестве катализаторов C-H оксифункционализации и других процессов с переносом атома кислорода [14; 15]. На их основе были разработаны системы, способные выполнять в том числе энантиоселективное C-H окисление [16]. Однако в последнее время все большее внимание уделяется негемовым (непорфириновым) катализаторам, особенно с аминопиридиновыми лигандами семейств PDP (производные N,N'-бис(2-пиридилметил)-2,2'-бипирролидина) и TPA (производные *tpic*(2-пиридилметил)амин)) [17].

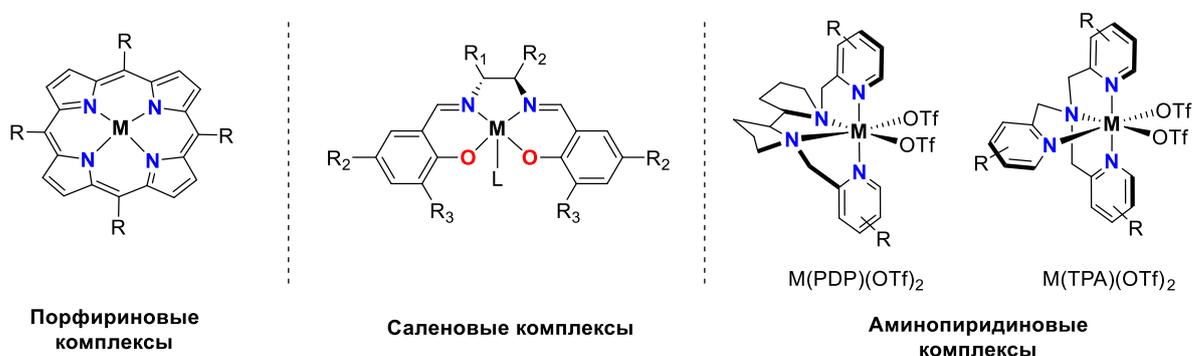


Рисунок 1. Основные типы комплексов, используемых для биомиметического окисления C-H групп.

В 2007 году Чен (M. Chen) и Уайт (C. White) показали, что с использованием негемового катализатора $[(PDP)Fe(CH_3CN)_2](SbF_6)_2$ возможно региоселективно окислять сложные субстраты пероксидом водорода (Схема 3) [18]. Эта пионерская работа оказала огромное влияние на развитие области, связанной с поиском каталитических подходов к прямой селективной C-H функционализации, и привела к появлению большого числа работ по C-H окислению с использованием биомиметических комплексов железа и марганца.

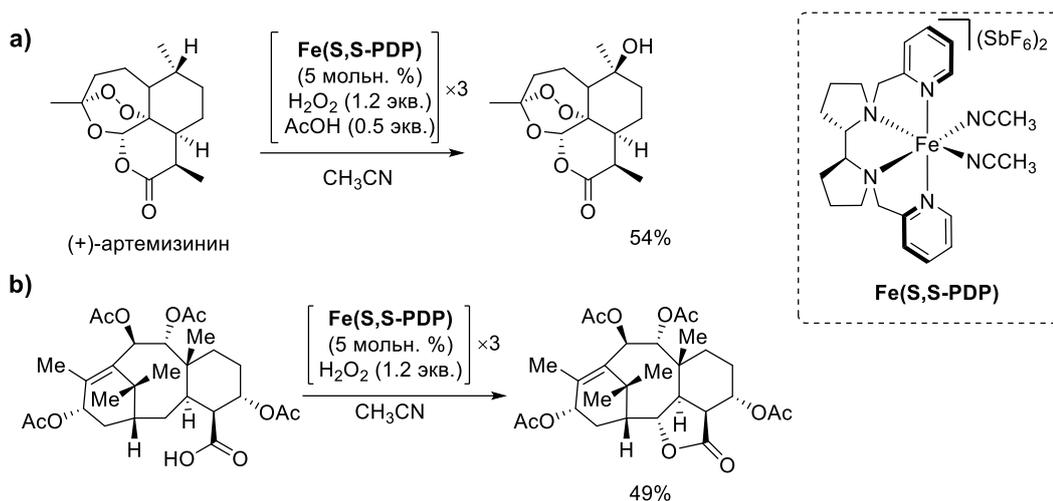


Схема 3. а) Биомиметическое С-Н окисление (+)-артемизинина H_2O_2 , выполненное Ченом и Уайт; б) Лактонизация таксанового производного, катализируемая комплексом Fe(PDP).

Позднее методы С-Н окисления с использованием биомиметических комплексов были распространены на вторичные С-Н связи, главным образом за счет контроля пространственного строения катализатора. Кроме этого, эффективное применение протонирования или обратимого комплексообразования (с HBF_4 или BF_3 для аминов, MeOTf для амидов), позволило расширить границы применимости разработанных методов и функционализировать даже субстраты, содержащие основные атомы азота [19].

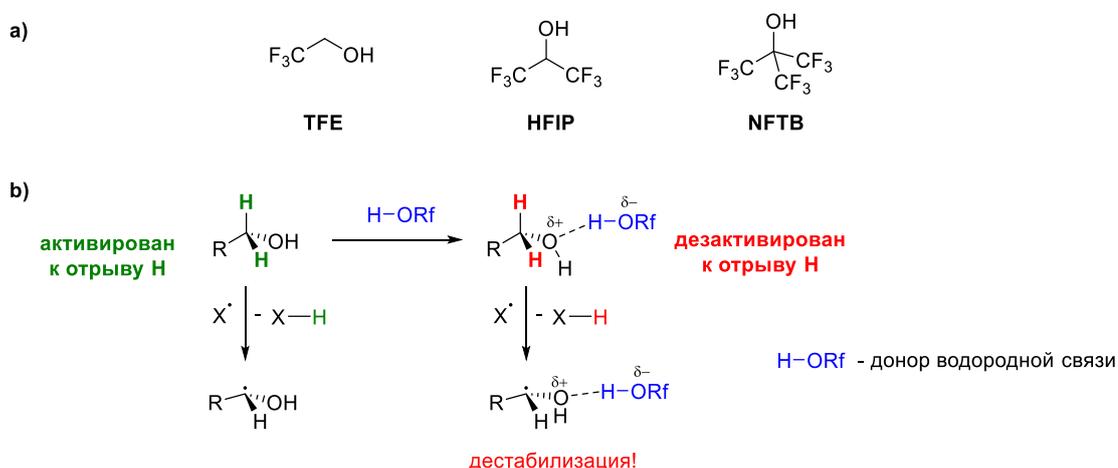


Схема 4. а) Распространенные полифторированные спирты, используемые в качестве растворителей; б) Схематическая иллюстрация дезактивации спиртов по отношению к окислению в присутствии доноров водородной связи (например, HFIP).

Другим значительным шагом вперед стало введение в синтетическую практику поли- β -фторированных спиртов в качестве растворителей вместо ацетонитрила (Схема 4а) [20]. Такие спирты, как 2,2,2-трифторэтанол (TFE), 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFIP) и нонафтор-*трет*-бутанол (NFTB) являются очень сильными донорами водородных связей

(HBD) и поэтому взаимодействуют с полярными электронодонорными функциональными группами в субстрате. Такое взаимодействие, приводящее к появлению частичного положительного заряда, приводит к дезактивации С-Н связей атома углерода, находящегося в α -положении относительно гетероатома (обычно кислорода или азота) (Схема 4b). Говорят, что β -полифторированные спирты приводят к «обращению полярности», имея в виду, что в отсутствие доноров водородной связи, α -С-Н группы обычно наиболее реакционноспособны по отношению к НАТ из-за эффектов сверхсопряжения. Использование полифторированных спиртов эту реакционную способность подавляет, тем самым переключая селективность окисления на другие типы имеющихся в молекуле С-Н связей. Использование такого подхода позволяет повысить выходы целевых продуктов, получать вторичные и даже первичные спирты без окисления до карбонильных соединений, а также осуществлять окисление субстратов с аминогруппами и гетероциклическими фрагментами без протонирования сильными кислотами [21; 22].

Таким образом, к настоящему времени существуют различные подходы к селективной окислительной С-Н функционализации органических соединений, отличающиеся своими возможностями и ограничениями. Особое место среди них занимают биомиметические методы, стремительно развивающиеся в последние десятилетия.

1.2 Каталитические системы для регио- и хемоселективного окисления алифатических С-Н групп в присутствии комплексов легких платиновых металлов

На сегодняшний день в биомиметическом С-Н окислении ведущую роль играют комплексы железа, являющиеся наиболее близкими синтетическими аналогами природных оксигеназ, и структурно аналогичные комплексы марганца. Соединения первой триады платиновых металлов (Ru, Rh, Pd) в составе природных металлоферментов не встречаются. Тем не менее, благодаря своим универсальным каталитическим свойствам, такие комплексы находят все большее применение в окислительной С-Н функционализации, в ряде случаев (например, в направленной С-Н активации) являясь безальтернативными.

В разделе рассмотрены описанные в литературе методы гомогенного каталитического окисления алифатических С-Н групп с использованием систем на основе соединений рутения, родия и палладия. При рассмотрении представленных каталитических методов основной акцент сделан на интересные с практической точки зрения катализаторы, в том числе на их применение для функционализации субстратов сложного строения и в ходе полного синтеза органических молекул.

1.2.1 Каталитические системы на основе комплексов рутения

Соединения рутения в степени окисления +4 и выше (до +8) являются сильными окислителями и поэтому находят широкое применение в органическом синтезе, в том числе для селективного С-Н окисления. Одним из первых началось применение в синтезе тетраоксида рутения RuO_4 , который первоначально использовался для окисления активных алифатических С-Н групп в качестве стехиометрического окислителя, а затем и в качестве катализатора (генерируемый *in situ* из низковалентных соединений рутения, например, RuCl_3 или RuO_2). В силу своей высокой реакционной способности оксочастицы рутения (VIII) могут использоваться для эффективного окисления с приемлемым уровнем селективности даже без использования полидентатных лигандов [23].

Наибольшее распространение получила система, предложенная в 1981 году К. Б. Шарплессом (К. В. Sharpless) и сотрудниками [24]. Трихлорид рутения RuCl_3 окисляется периодатом (IO_4^-) в двухфазной системе (смесь воды, ацетонитрила и CCl_4) с образованием активного RuO_4 , реагирующего с С-Н группами алканов. Добавление ацетонитрила в качестве соразтворителя к традиционной системе $\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$, вероятно, препятствует образованию нерастворимых комплексов рутения и способствует возвращению металла в каталитический цикл [24].

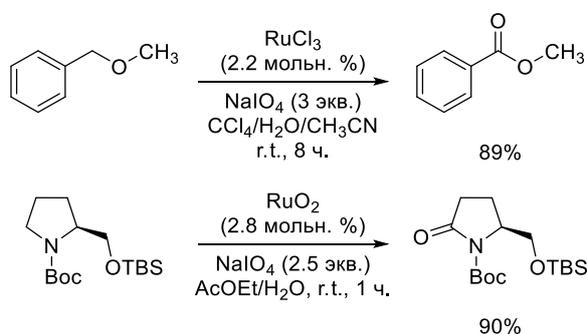
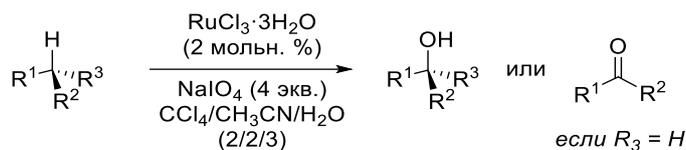


Схема 5. Примеры окисления α -атомов водорода RuO_4 , генерируемым *in situ*.

В ранних работах было показано, что тетраоксид рутения может быть применен для окисления С-Н групп, находящихся в α -положении к гетероатому в простых эфирах и амидах (Схема 5). Селективное окисление α -метиленовых групп простых эфиров, в частности, может быть использовано для превращения бензильной защитной группы спиртов в бензоильную, а также снятия метоксиметильной (МОМ) группы через окисление и последующий щелочной гидролиз [25]. Впоследствии была продемонстрирована возможность гидроксирования третичных и кетонизация метиленовых неактивированных С-Н групп как в простых субстратах, так и в полициклических системах (Таблица 1) [26–28].

Таблица 1. Окисление неактивированных С-Н положений, катализируемое тетраоксидом рутения.



№	Субстрат	Время, ч	T, °C	Продукт	Выход, % ^[a]
1		26	40		81
2		48	40		85
3		96	40		60
4		20	55		68 (90) ^[b]
	эндо/экзо 3:1				
5		30	25		69
	цедран			эпидрол	
6		24	55		53
	цедрилацетат				
7		18	rt		41
8 ^[b]		24	rt		75
	(-)-каран				

[a] Выходы выделенных продуктов; [b] экзо-изомер не вступает в реакцию; в скобках указан выход в расчете на эндо-изомер; [c] использовалось 3 экв. NaIO₄ и 20 мольн. % RuCl₃·3H₂O.

В случае окисления тетраоксидом рутения проявляются особенности, характерные для биомиметической С-Н функционализации, происходящей через отрыв атома водорода (НАТ). Так, среди неактивированных алифатических групп, как правило, третичные С-Н связи более реакционноспособны, чем вторичные, в то время как первичные совсем не реагируют (Таблица 1, №1-2). Хемоселективное гидроксирование третичных С-Н положений было продемонстрировано на множестве примеров, при этом было также показано, что оно происходит стереоспецифично. В аналогичных условиях метиленовые С-Н группы окислялись в карбонильные (через промежуточное образование спирта).

Третичные С-Н связи в мостиковом положении при окислении не затрагивались (Таблица 1, №3).

Стерические факторы также оказывают влияние на направление окисления. Реакции бициклических алканов демонстрируют высокую *эндо/экзо* избирательность в пользу *эндо*-изомеров, проявляющих большую активность в силу отсутствия стерических затруднений из-за аксиальных заместителей (Таблица 1, №4). Эти тенденции можно продемонстрировать на примере окисления сложных молекул цедранового скелета. Например, цедран селективно гидроксيليруется по третичным положениям (в присутствии множества других направлений окисления), причем окисляется только наименее затрудненный третичный С8-атом, что приводит к эпицедролу с выходом 69%. Если это положение заблокировано для окисления, то окисляется оставшийся третичный С2-центр (Таблица 1, №5-6). Влияние стереоэлектронных эффектов на селективность С-Н окисления заметно при наличии циклопропанового фрагмента: в таком случае происходит селективное окисление α -метиленовых групп даже в присутствии 3° углеродных центров (Таблица 1, №7-8) [29; 30].

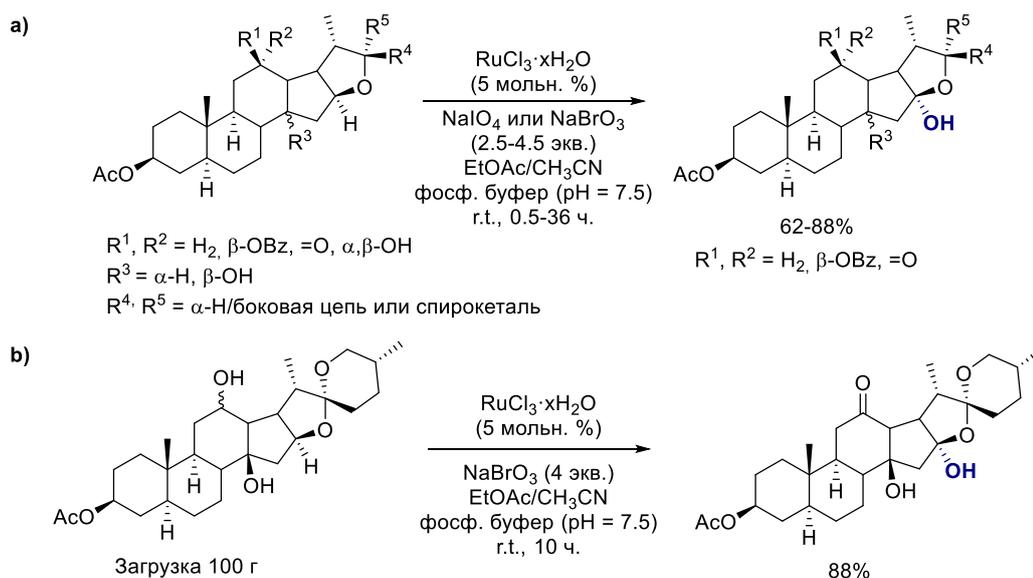


Схема 6. Окисление активированной третичной С-Н группы стероидов: а) общая схема; б) препаративное окисление с загрузкой 100 г.

Окисление тетрагидрофуранового фрагмента до лактона оксидом рутения (VIII) нашло широкое применение в полном синтезе. Также стоит отметить интересную работу по селективному гидрокселированию стероидных эфиров, в которой, в частности, было продемонстрировано получение продукта при 100-граммовой загрузке (Схема 6). В некоторых случаях периодат натрия может быть заменен намного более доступным броматом натрия [31].

В 2010 году Дюбуа (Du Bois) и сотр. предложили новый каталитический подход к каталитическому гидроксированию третичных алифатических С-Н групп, демонстрирующий лучшие результаты при окислении сложных субстратов по сравнению с другими системами на основе RuO_4 (в частности, системой Шарплесса) [32]. Образование тетраоксида рутения при этом происходит *in situ* в результате взаимодействия RuCl_3 (5 мол. %) и KBrO_3 (3 эквив.) в смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ в присутствии 10 мольн. % пиридина. Добавление пиридина очень важно, так как в его отсутствие или в присутствии других органических оснований (имидазол, хинуклидин, 2,2-бипиридин, пиридин-N-оксид, пиридазин) наблюдается резкое снижение эффективности окисления. Полученный способ оказался применим к различным субстратам с полярными заместителями (простые эфиры, эпоксины, оксазилидиноны и др.), позволяя во многих случаях получить продукты гидроксирования с выходами, превышающими 50% (Схема 7), и позволяя вводить изотопную метку в органические соединения из ^{18}O -меченой воды.

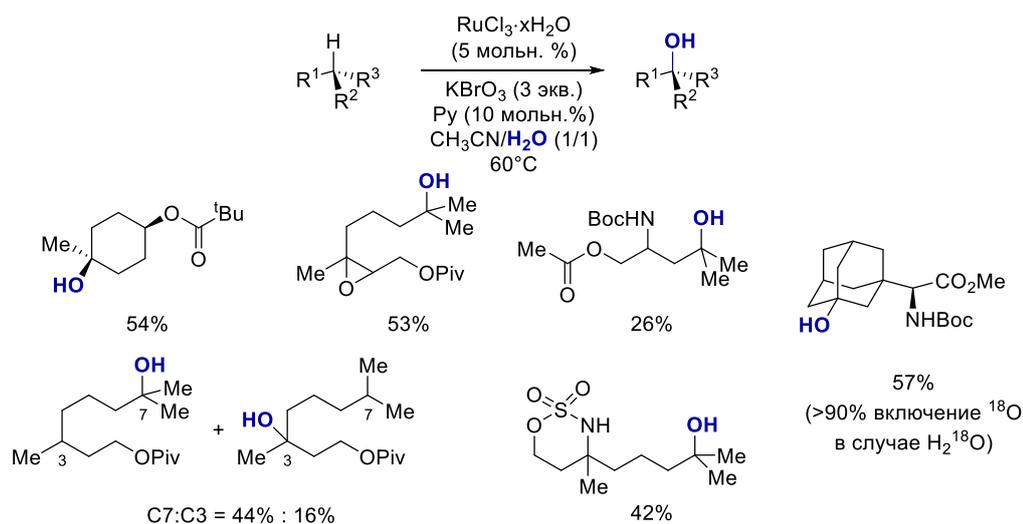


Схема 7. Гидроксирование субстратов системой $\text{RuCl}_3/\text{KBrO}_3/\text{Py}$ в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$.

Бензильные метильные группы (в отличие от неактивированных 1° С-Н групп) могут быть окислены тетраоксидом рутения до карбоксильных групп (Схема 8А) [33]. Окисление проводится в двухфазной системе, в присутствии дополнительного катализатора межфазного переноса – четвертичной аммонийной соли NBu_4Br . Селективно окисление удается провести только для толуола и дезактивированных замещенных метилбензолов, в других случаях получают продукты хлорирования и деструкции ароматического кольца. Способность тетраоксида рутения окислять ароматические фрагменты в целом является общей проблемой, ограничивающей возможности его применения в реакциях алифатического С-Н окисления.

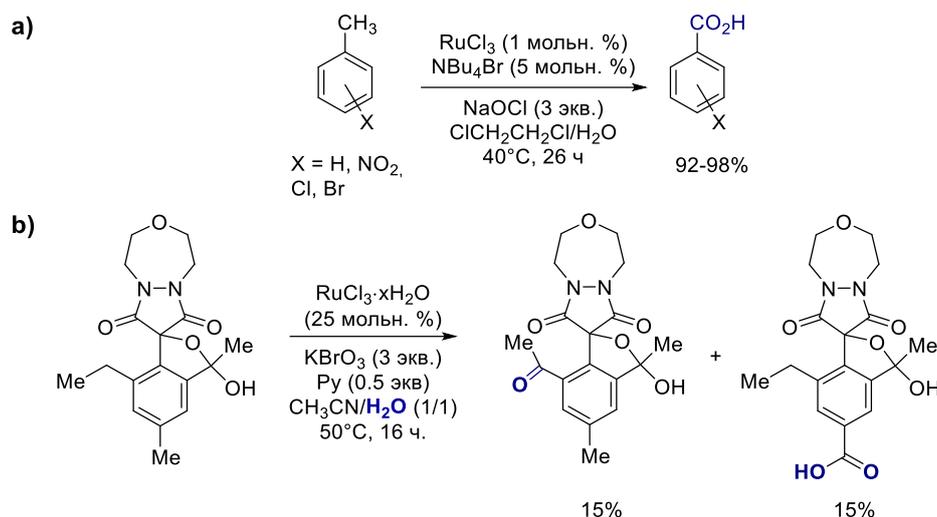


Схема 8. а) Окисление бензильной метильной группы системой $\text{RuCl}_3/\text{NaOCl}$; б) Окисление метаболита пиноксадена (Pinoxaden).

Высокая реакционная способность оксида рутения (VIII) затрудняет селективное окисление бензильных метиленовых групп в присутствии метильных. Так, при окислении метаболита гербицида пиноксадена (Pinoxaden) получается смесь кетона и карбоновой кислоты в соотношении 1:1 (Схема 8В) [34].

Окисление алканов RuO_4 было подробно изучено группами Вегеля (Waegell) и Бакке (Bakke) в 80-х-90-х годах прошлого века при помощи ряда кинетических методов (изучение эффектов заместителей, измерение КИЭ, влияние растворителей на кинетические параметры реакций), а также анализа продуктов окисления олигоциклических систем [27; 35]. Предложенный первоначально ионный механизм (с образованием карбокатионов) был отвергнут в пользу механизма согласованного [3+2]-циклоприсоединения (Схема 9), который в настоящее время является общепринятым для процессов С-Н окисления тетраоксидом рутения [36].

Тем не менее, рекомбинационный механизм, подобный механизму окисления цитохромом Р-450, включающий радикальный отрыв атома водорода с последующей рекомбинацией радикалов, также рассматривается в качестве возможного для окисления алканов цис-диоксочастицами рутения. Полученные кинетические данные и селективность окисления также могут быть объяснены в рамках радикального пути разрыва С-Н связи при условии, что рекомбинация радикальной пары происходит очень быстро (быстрее 10^{-8} с) [23].

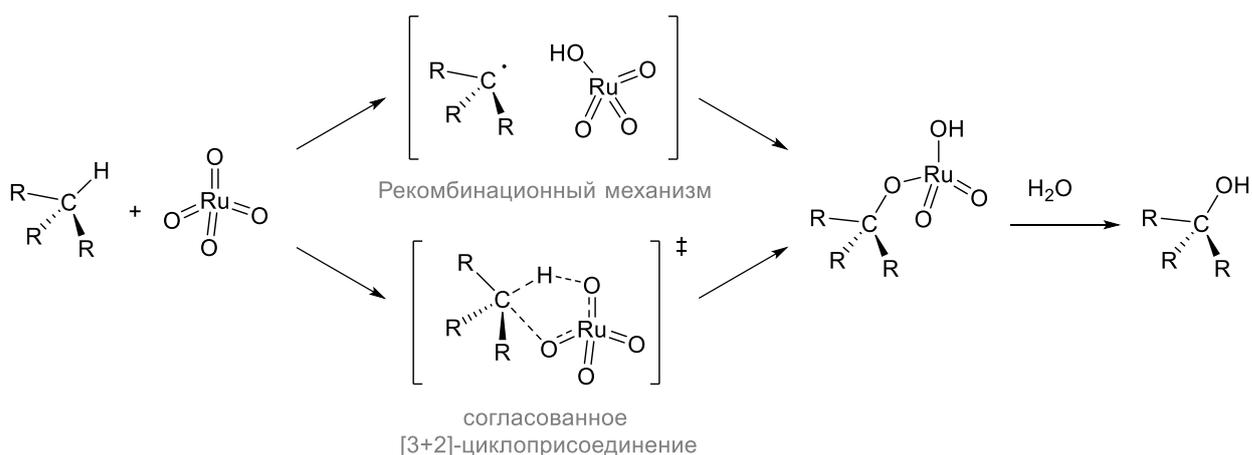


Схема 9. Предполагаемые механизмы С-Н окисления тетраоксидом рутения RuO_4 и другими *цис*-диоксочастицами Ru.

Хотя в целом RuO_4 обладает достаточно высокой хемо- и региоселективностью, во многих случаях (особенно для сложных субстратов) она оказывается недостаточной. Каталитические системы на основе RuO_4 способны окислять первичные спирты, алкены, арильные фрагменты до карбоновых кислот, что ограничивает их применимость. При использовании систем на основе RuO_4 в полных синтезах (например, системы Шарплесса), обычно приходится применять повышенные загрузки катализатора (до 50 мольн.% RuCl_3), что снижает привлекательность таких безлигандных подходов.

Порфириновые комплексы рутения

Использование лигандов для стабилизации оксорутениевых частиц открывает широкие возможности для управления их реакционной способностью. Чаще всего для стабилизации оксочастиц рутения в различных степенях окисления используются азотсодержащие лиганды. Следует упомянуть, что различные оксокомплексы были получены, охарактеризованы и опробованы в качестве *стехиометрических окислителей*, в том числе и для окисления алканов [37].

Исторически первыми в качестве катализаторов реакций селективного С-Н окисления были изучены порфириновые комплексы рутения, структура которых напоминает гемовый центр цитохрома P450 [38; 39]. Впервые об эффективном использовании порфириновых комплексов рутения для каталитического С-Н окисления алканов сообщили Хиробе (M. Hirobe) и сотр. в 1992 году [40]. До этого встречались лишь единичные упоминания об окислении иодозобензолом или кислородом адамантана, циклогексана или трифенилметана, с использованием малоактивных катализаторов.

Гаммета $\rho^+ = -2.0$ для реакции окисления замещённых толуолов) и способна обмениваться кислородом с H_2^{18}O благодаря быстрой оксо-гидроксо таутомерии, что приводит к внедрению изотопной метки в продукты гидроксирования. Значение КИЭ для конкурентного окисления алканов составило $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 4.2\text{--}6.4$, что близко к значениям для процессов с участием других частиц, осуществляющих окисление по механизму с отрывом атома водорода, подобному механизму окисления в присутствии металлоферментов семейства цитохрома P450.

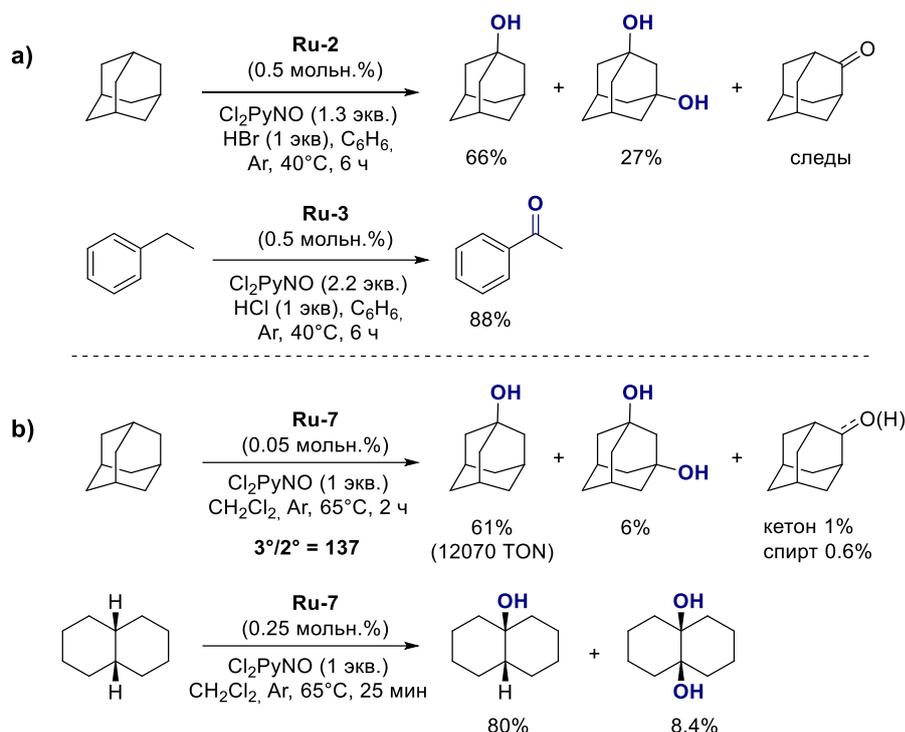


Схема 10. а) Ранние примеры реакций С-Н окисления в присутствии порфириновых комплексов Ru; б) Окисление системой $[\text{Ru}(\text{TPFPP})\text{CO}]$ (**Ru-7**)/2,6- Cl_2PyNO .

Детектирование оксорутениевых(V) интермедиатов спектроскопическими методами затруднено их высокой реакционной способностью и соответственно низкой стационарной концентрацией. Че (Ch.-M. Che) и сотр. предположили, что введение σ -донорного лиганда в аксиальное положение поможет стабилизировать оксокомплекс $[\text{Ru}^{\text{V}}(\text{Por})(\text{O})(\text{X})]$, что позволит его спектроскопически охарактеризовать и одновременно улучшить каталитические свойства [43]. Действительно, порфириновые комплексы арилрутения (III) оказались высокоактивными катализаторами региоселективного С-Н окисления как бензильных, так и неактивированных третичных положений, к тому же способными вести окисление с использованием *m*-CPBA или $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{IO}_4$ в качестве окислителя в мягких условиях (Схема 11). Стоит отметить, что авторами также удалось изучить предполагаемую активную частицу при помощи ряда методов (UV-Vis, ESI-MS высокого разрешения, ЭПР,

резонансная рамановская спектроскопия, внедрение ^{18}O -метки, кинетические методы, квантово-химические расчеты методом DFT).

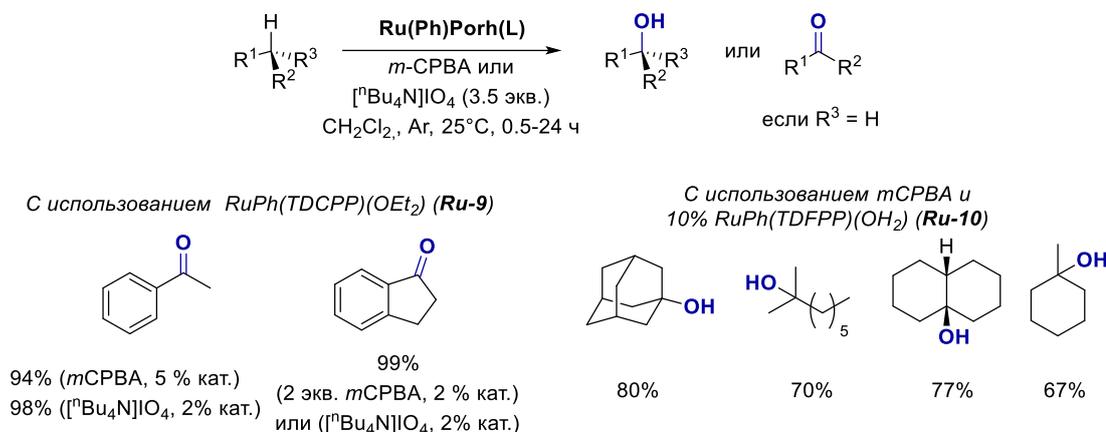


Схема 11. Реакции С-Н окисления, катализируемые порфириновыми комплексами арилрутения с использованием *m*-CPBA или $[\text{nBu}_4\text{N}]\text{IO}_4$ в качестве терминального окислителя.

Различные порфириновые комплексы были опробованы для окисления сложных субстратов стероидной природы. Некоторые примеры представлены на Схеме 12. В случае прочных алифатических С-Н связей направление окисления определяется в первую очередь электронными факторами. Так, 5β -стероиды стереоспецифично гидроксилируются по *цис*-декалиновому фрагменту с получением соответствующих 5β -гидроксипроизводных [44]. В то же время 5α -стероиды демонстрируют значительно худшие выходы (для 5β -холестана выход 64% против 14% для 5α -изомера), из-за стерических затруднений. Наличие карбонильной группы оказывает дезактивирующее влияние, приводя к снижению выходов. Для 5β -холестан-3-она выход 5β -гидрокси продукта составляет 42%, в то время как окисление 5α -холестан-3-она протекает преимущественно по С25 положению, в соответствии с общими закономерностями, определяемыми сочетанием электронных и стерических факторов (Схема 12).

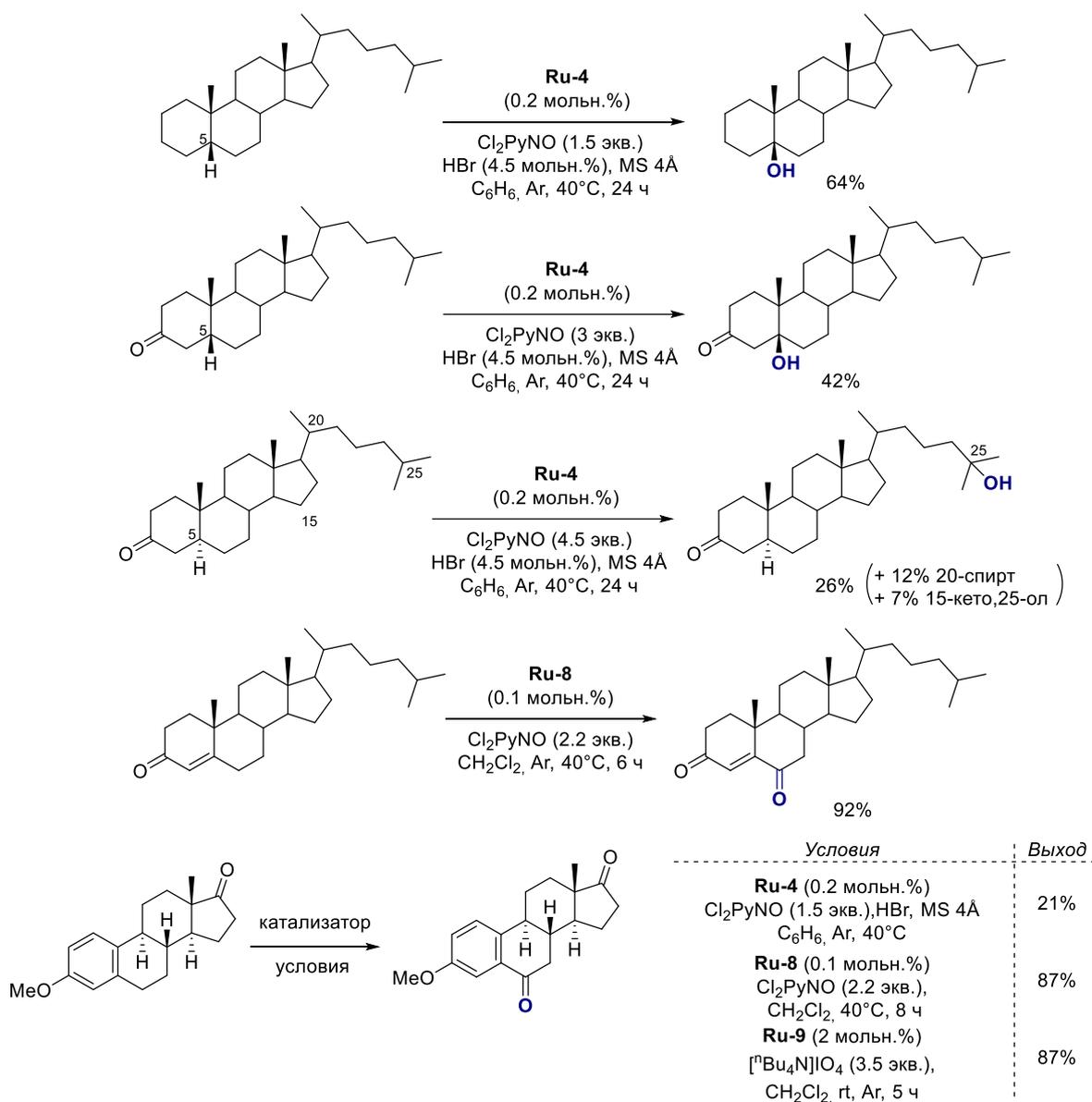


Схема 12. Окисление стероидов в присутствии порфириновых комплексов рутения.

Окисление холест-4-ен-3-она системой [Ru^{IV}(TDCPP)Cl₂] (**Ru-8**)/2,6-Cl₂PyNO приводило к продукту аллильного окисления Δ⁴-холестен-3,6-диону с хорошим выходом (92%), тогда как другие окислительные системы давали преимущественно продукты эпоксидирования [45; 46]. Окисление 3-метилового эфира эстрона предсказуемо происходило по бензильным положениям, основным продуктом в представленных случаях был исключительно C9-кетон (вероятно, из-за большей пространственной доступности метиленового положения), выход которого в ходе последующего развития порфириновых систем удалось довести до 87% [43].

Следует также упомянуть об использовании рутениевых комплексов для C-H функционализации полимеров. В 2021 году система [Ru(TPFPP)(CO)] (**Ru-7**)/2,6-Cl₂PyNO была использована для введения кетогрупп по метиленовым положениям полиизобутилена

для модификации свойств полимера [47]. Указанная система показала высокую селективность, без образования значимых количеств продуктов окисления метильных групп, хлорирования или разрыва полимерных цепей. При загрузке катализатора 0.2 мольн. % в функционализированном полимере 1.4% звеньев содержали карбонильную группу. Полученный полимер термически стабилен, обладает улучшенными смачивающими свойствами и демонстрирует способность вступать в дальнейшие контролируемые превращения.

С использованием металлопорфириновых комплексов удалось достичь энантиоселективного С-Н гидроксирования. В 1999 году Че и сотр. продемонстрировали применение комплексов рутения с хиральным порфирином Халтермана [Ru(D4-Por*)(CO)(MeOH)] (**Ru-13**) для энантиоселективного гидроксирования бензильных субстратов [48; 49]. Энантиоселективность процесса окисления достигала 76 % *ee*, однако конверсия субстрата была невелика (5-54 %) и во многих случаях наблюдалось значительное избыточное окисление до кетона (Схема 13а).

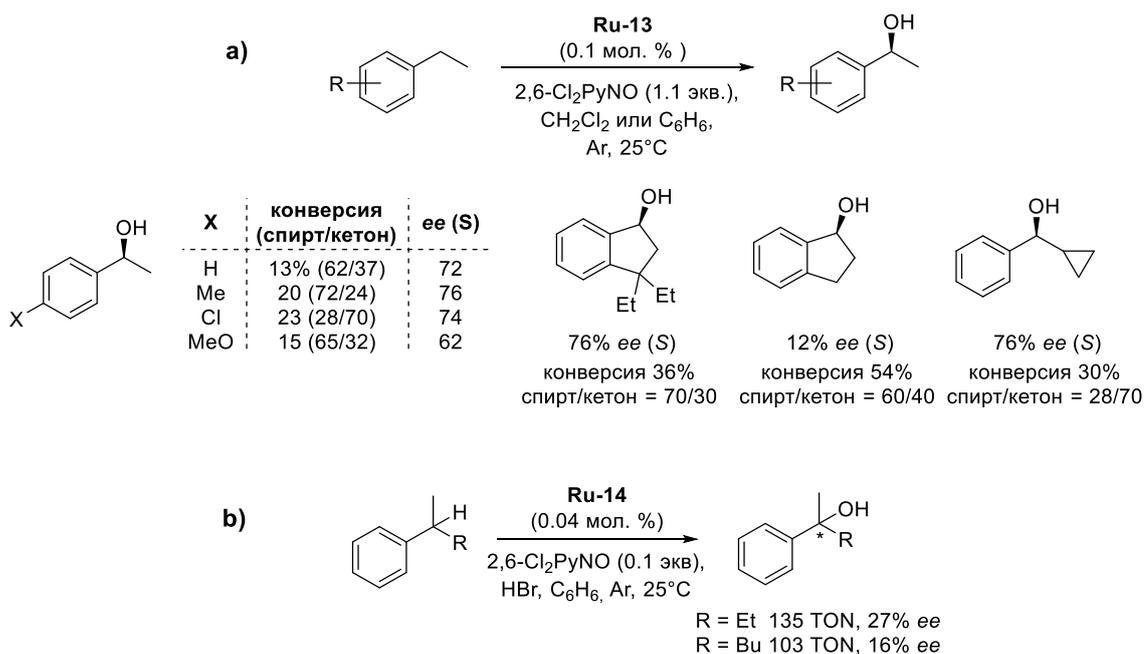


Схема 13. Примеры энантиоселективного гидроксирования: а) система Che-Halterman-Nigobe; б) Гидроксирование третичных бензильных С-Н групп.

Асимметрическое окисление третичных С-Н групп является еще более труднодостижимой задачей, чем гидроксирование метиленовых групп, в силу склонности третичных радикалов к быстрой рацемизации. Гросс (Z. Gross) и сотр. предприняли попытку энантиоселективного гидроксирования рацемических 2-фенилбутана и 2-фенилгексана, используя хиральный D₂-симметричный катализатор

[Ru(D₂-Por*)(CO)] (**Ru-14**) (Схема 13b) [50]. Полученные третичные спирты имели оптическую чистоту 16-38 % *ee*, при этом наблюдалось энантиомерное обогащение непрореагировавшего субстрата (8 % *ee* после образования спирта с выходом 35 %).

Металлопорфирины также использовались для разработки катализаторов, использующих принципы *молекулярного распознавания* за счет слабых нековалентных взаимодействий (водородные связи, катион-π, π-π взаимодействия) для управления регио- и стереоселективностью окисления. В 2015 году Т. Вач и сотр. предложили метод энантиоселективного окисления спироциклических оксиндолов с участием хирального комплекса рутения **Ru-15**, содержащего лактамный фрагмент, способный связываться с субстратом за счет водородных связей (Схема 14) [51]. После обработки получающейся реакционной смеси PCC (для увеличения выхода кетонов окислением промежуточно образовавшихся спиртов) получают продукты с неплохими выходами и высокими значениями соотношений энантиомеров (*e.r.*).

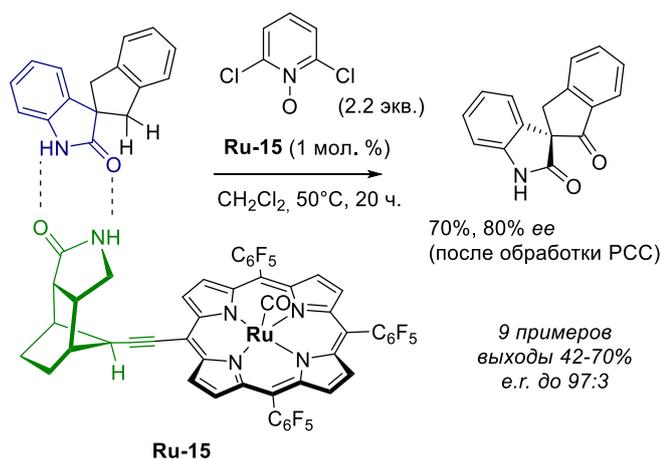


Схема 14. Энантиоселективное окисление спироциклических оксиндолов, катализируемое комплексом **Ru-15** за счет супрамолекулярного распознавания.

В 2019 году была продемонстрирована возможность региоселективного окисления субстратов, содержащих линейную поли(метиленовую) цепь, порфириновыми комплексами рутения за счет распознавания при помощи водородного связывания (Схема 15). С5-С7 положения выбранного субстрата практически неотличимы для порфириновых оксокомплексов в отсутствие супрамолекулярного взаимодействия (соотношение выходов кетонов С7/(С5+С6)=0.81), однако применение катализатора **Ru-16**, имеющего группы для водородного связывания, приводит к преимущественному образованию С7-кетона (выход С7-кетона около 43%, селективность С7/(С5+С6) = 2.85) [52].

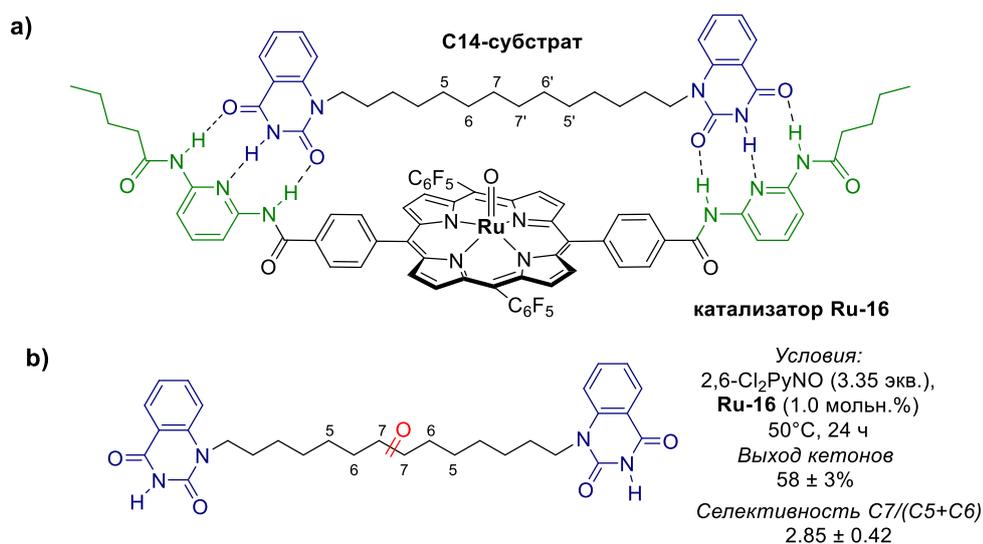


Схема 15. Селективное окисление метиленовых групп за счет супрамолекулярного распознавания.

Интересно, что такой катализатор демонстрирует более высокую активность по сравнению с катализатором, не имеющим 6-ациламилопиридил-2-амидного фрагмента, и одновременно с этим большую селективность окисления, что может формально рассматриваться как контрпример нарушения принципа *селективность-реакционная способность*, согласно которому увеличение активности частицы обычно ведет к снижению селективности [52].

В целом металлопорфириновые комплексы рутения показали высокую эффективность при создании каталитических систем для C-H окисления. За счет модификации *мезо*-положений порфиринов хиральными заместителями удалось получить катализаторы, осуществляющие энантиоселективное C-H окисление прохиральных метиленовых групп, хотя и с невысокими в большинстве случаев значениями конверсии и энантиомерного избытка. В качестве окислителя каталитические системы на основе порфириновых комплексов рутения, как правило, используют N-оксид 2,6-дихлорпиридина, что снижает общую привлекательность соответствующих синтетических методов

Биомиметические катализаторы на основе негемных комплексов рутения

К недостаткам металлопорфириновых комплексов можно отнести сравнительную сложность дизайна и синтеза несимметрично замещенных и хиральных производных, а также ограниченные возможности по модуляции электронных свойств и варьированию стерической затруднённости вблизи реакционного центра. Поэтому исследователи обратили внимание на более простые поли-N-донорные лигандные остовы,

предполагающие, как правило, широкие возможности по управлению электронными и стерическими свойствами.

Полиазамакроциклические лиганды обладают сильной хелатирующей способностью и способностью к стабилизации металлов в необычных степенях окисления [53]. В связи с этим лиганд 1,4,7-триметил-1,4,7-триазациклононан (Me_3tacn), позволяющий создавать два и более реакционных металл-кислородных сайта в *цис*-конфигурации и устойчивый к окислению, значительно повлиял на развитие бионеорганической химии и катализа. Комплексы марганца и железа на его основе (как моно-, так и биядерные) продемонстрировали свойства моделей металлосодержащих негемовых ферментов (псевдокаталаза, гемэритрин, метанмонооксигеназы и др.). Параллельно с этим изучались рутениевые комплексы, содержащие терминальные кратные связи металл-лиганд (оксо $\text{M}=\text{O}$ и имидо $\text{M}=\text{NR}$). В 1992 году Че и сотр. получили и охарактеризовали комплексы оксорутения (IV) $[\text{Ru}^{\text{IV}}\text{O}(\text{Me}_3\text{tacn})(\text{bpy})]^{2+}$ (**Ru-17**) и диоксорутения (VI) *цис*- $[\text{Ru}^{\text{VI}}\text{O}_2(\text{Me}_3\text{tacn})(\text{CF}_3\text{CO}_2)]^+$ (**Ru-18**), продемонстрировавшие способность к переносу атома кислорода в реакциях эпоксирирования и даже C-H окисления [54]. Позднее было показано, что $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{Me}_3\text{tacn})(\text{OH}_2)(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2]^+$ может выступать катализатором окисления циклогексана *трет*-бутилгидропероксидом с TON до 78 [55].

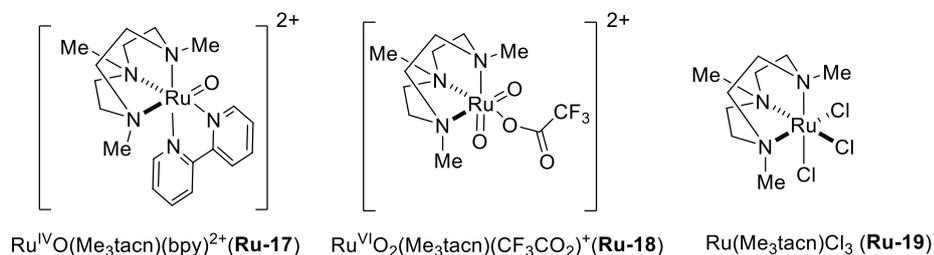


Рисунок 3. Структуры комплексов рутения с лигандом Me_3tacn .

Однако дальнейшее развитие эти работы получили лишь спустя два десятилетия, когда Дюбуа (J. Du Bois) и сотр. предложили каталитическую систему $\text{Ru}(\text{Me}_3\text{tacn})\text{Cl}_3$ (**Ru-19**)/ AgClO_4 /CAN для окисления третичных и бензильных C-H групп (Схема 16) [56]. Предполагается, что активными частицами этой системы, ответственными за отрыв атома водорода, являются *цис*-диоксорутениевые комплексы, зафиксированные при помощи DESI-MS. Предложенный метод окисления оказался совместим с рядом полярных функциональных групп, а также с фрагментом пиридина в молекуле (вероятно, за счет протонирования в условиях реакции). Последний результат представляет большой интерес для синтетической химии, так как азотсодержащие субстраты с трудом вступают в реакции окисления, особенно с участием комплексов переходных металлов.

Метод, разработанный Дюбуа и сотрудниками, может быть применен для функционализации сложных субстратов. Так, оказалось, что такой подход наиболее эффективен для селективного С-Н гидроксирования насыщенного трициклического остова терпена циантивигина (Cyanthiwigin) среди ряда опробованных, в том числе таких, как окисление RuO_4 , генерируемым *in situ* в системе $\text{RuCl}_3/\text{KBrO}_3/\text{Py}$, окисление пероксидом водорода в присутствии комплекса White-Chen ($\text{Fe}(\text{PDP})$), а также окисления DMDO (Схема 17). При этом удается стереоспецифично получить С-12 спирт с синтетически приемлемым выходом 67% [57].

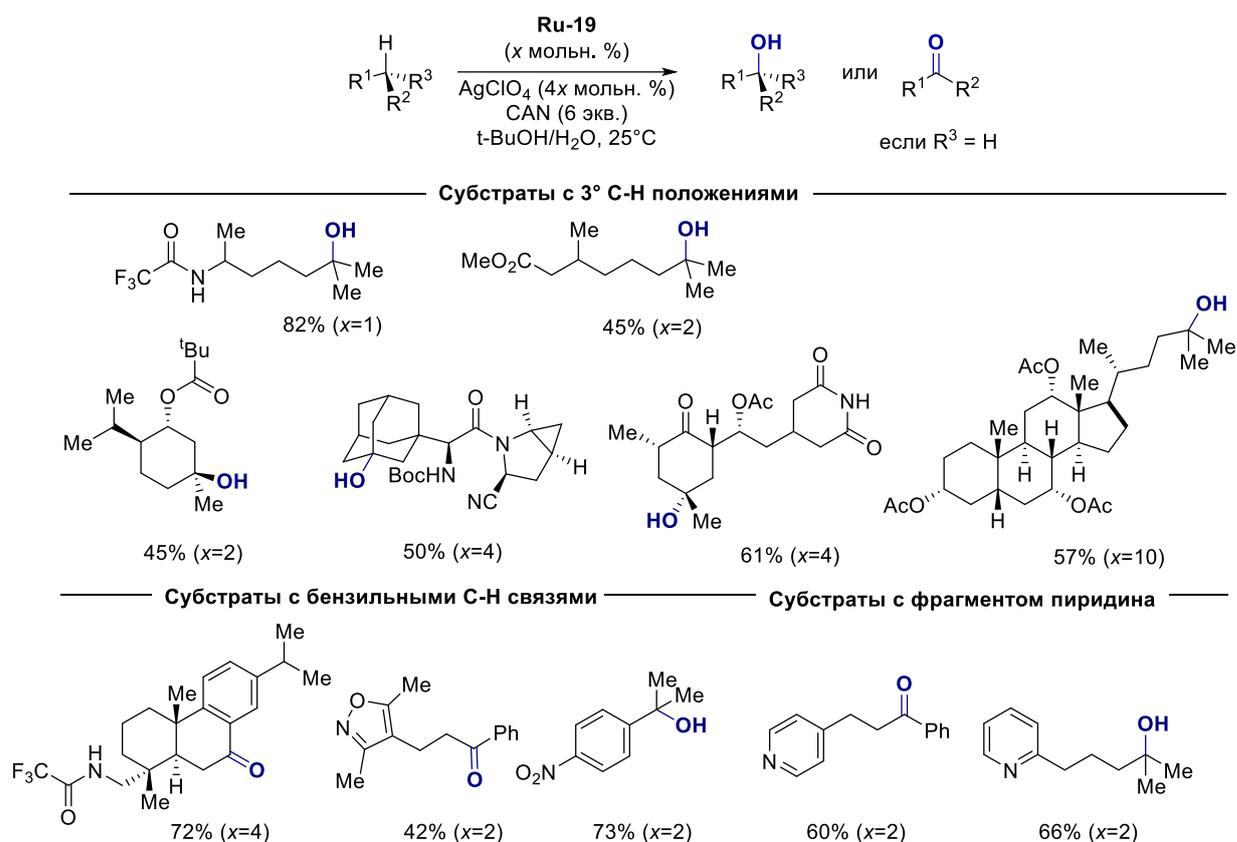


Схема 16. С-Н окисление бензильных и третичных положений, катализируемое комплексом $[\text{Ru}(\text{Me}_3\text{tacn})\text{Cl}_3]$ (**Ru-19**).

В настоящее время система $(\text{Me}_3\text{tacn})\text{RuCl}_3/\text{AgClO}_4/\text{CAN}$ все еще применяется в силу своей надежности, но она имеет ряд очевидных недостатков. К таким можно отнести необходимость использования неэкологичного и имеющего низкую атомную эффективность стехиометрического окислителя на основе соли переходного металла (нитрата аммония-церия(IV)), необходимость предварительной активации катализатора с использованием добавки перхлората серебра. Строение лиганда не предполагает модификации для настройки электронных и стерических свойств, что органичивает возможности по управлению регио- и стереоселективностью окисления.

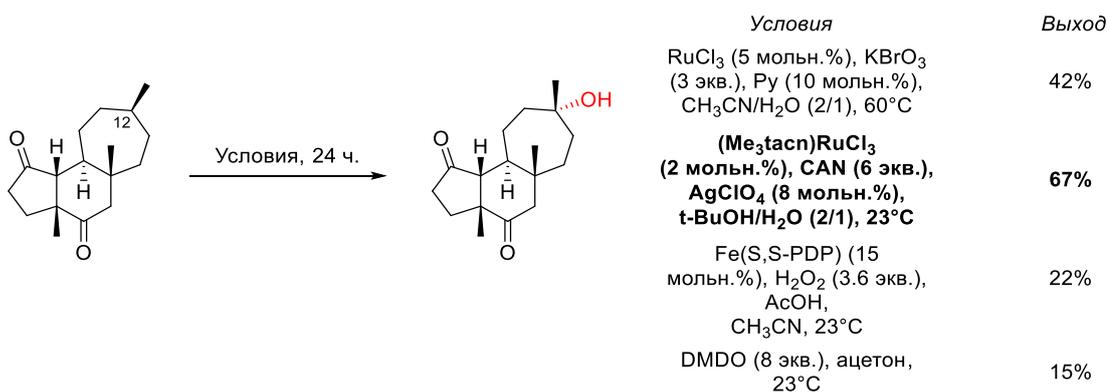


Схема 17. Сравнение различных методов гидроксилирования трициклического остова циантивигина (cyanthiwigin).

Комплексы рутения с 2,2-бипиридином, 1,10-фенантролином и структурно схожими диаминами привлекают значительное внимания благодаря своей стабильности в окислительных условиях, способности к модификации и легкости образования оксорутениевых комплексов. Первые работы с этим структурным типом были выполнены Че и сотр. в 1988 году, которые показали, что циклогексан и линейные углеводороды (пентан, гексан) могут быть окислены до смеси кетонов и спиртов действием ТВНР в присутствии *цис*-[Ru(6,6'-bpy)₂(H₂O)₂](OTf)₂ или *цис*-[Ru(phen(OH)₂)₂](ClO₄)₂ (6,6'-bpy = 6,6'-дихлор-2,2'-бипиридин, phen = 1,10-фенантролин) [58]. Позднее были опробованы и другие структурно схожие комплексы (Рисунок 4), однако результаты были далеки от синтетически приемлемых. Бипиридиновые комплексы рутения *цис*-топологии демонстрировали большую активность по сравнению с *транс*-комплексам. Интересно, что комплекс с 2,9-диметил-1,10-фенантролином *цис*-[Ru(dmp)₂(L)₂] катализирует окисление простых алканов (метана, этана, пропана) 30% водным H₂O₂ при относительно невысоких давлениях (4 бар); например, для метана значение TON 125 (выход 1.7% смеси метана и формальдегида в соотношении 4:1) в воде после 24 ч при 75°C [59].

Водорастворимый комплекс [(рутох-Me₂)₂RuCl₂]BF₄ (**Ru-24**) был предложен для окисления арилалканов ТВНР (3 экв.) в мягких условиях (20 °C, H₂O, 1 мольн. % катализатора) с выходами 72–88% [60]. В этом случае также предполагается протекание окисления Ru(IV)-оксочастицами по рекомбинационному механизму в клетке растворителя. Хотя для большинства опробованных субстратов наблюдалась хорошая конверсия и выходы кетонов, следует отметить, что при наличии нескольких доступных для окисления положений (даже достаточно различающихся по прочности С-Н связей, например, 1° и 2° группы) наблюдалось образование значительных количеств побочных продуктов. Для *втор*-бутилбензола было отмечено образование ацетофенона в качестве основного продукта с выходом 41%, т.е. в ходе окисления происходит разрыв С-С связи.

Вышесказанное значительно ограничивает применимость такой системы для широкого ряда субстратов.

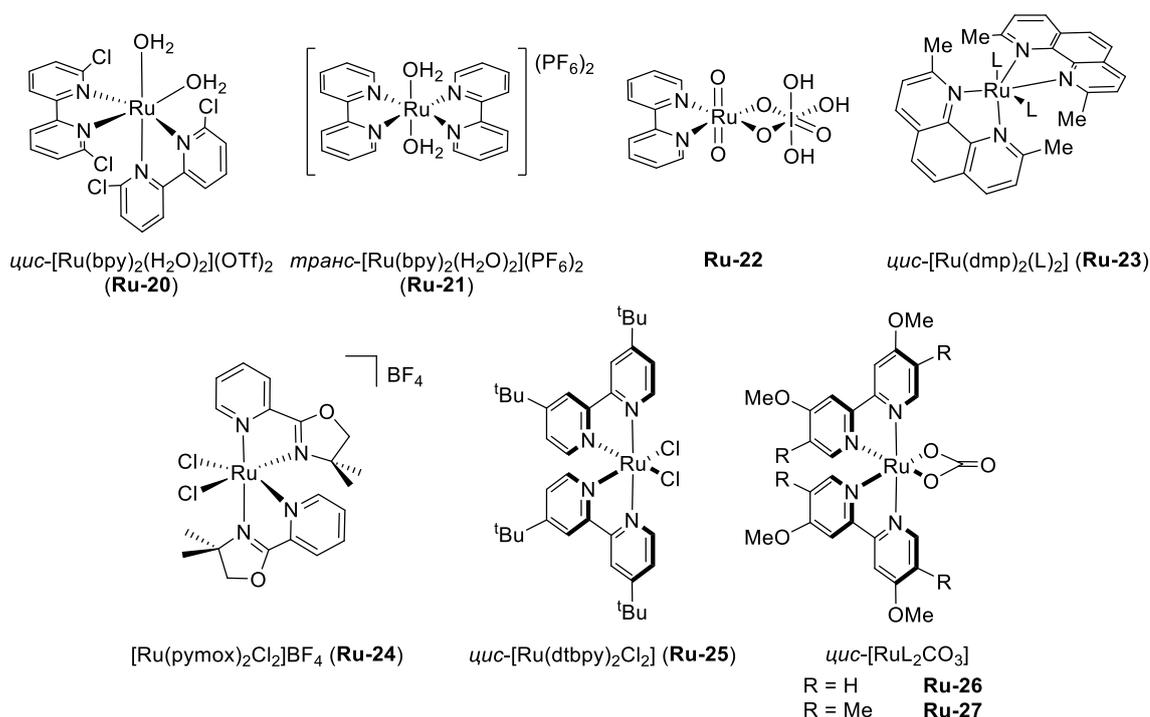


Рисунок 4. Комплексы рутения с 2,2-бипиридиновыми и сходными по строению лигандами.

Интерес к применению *бис*-бипиридиновых комплексов рутения для практического селективного С-Н гидроксирования отмечается в работах Дюбуа (J. Du Bois), Сигмана (M. Sigman) и сотр. Они показали, что комплекс $\text{cis-[Ru(dtbp)}_2\text{Cl}_2\text{]}$ (**Ru-25**) в кислой водной среде (AcOH/H₂O) в присутствии CF₃SO₃H позволяет эффективно катализировать селективное С-Н окисление различных соединений, в том числе содержащих N-гетероциклические фрагменты, позволяя получать продукты гидроксирования по третичным положениям с хорошими выходами [61]. Добавка сильной кислоты необходима для того, чтобы подавить образование N-оксидов. Для достижения приемлемых значений конверсии субстрата необходимо использовать 2 эквивалента периодата H₅IO₆ (либо 3 экв. CAN) в качестве окислителя. Гидроксирование происходит стереоспецифично и позволяет функционализировать в том числе сложные субстраты. При помощи комплекса физико-химических и кинетических методов (особенно *in situ* мониторинг реакции окисления при помощи масс-спектропии высокого разрешения с электроспрей-ионизацией под давлением (PSI-ESI-MS)) авторы пришли к выводу, что активными частицами окисления являются оксочастицы Ru(VI) и Ru(V) [62]. Способность бипиридинового лиганда к диссоциации играет важную роль в снижении активности катализатора. Было показано, что диссоциированный лиганд окисляется до N-оксида и

отравляет катализатор за счет связывания и образования стабильного *трис*-(бипиридилного) комплекса. Позднее был разработан электрохимический вариант реакции, позволивший избежать применения периодата в качестве окислителя [63].

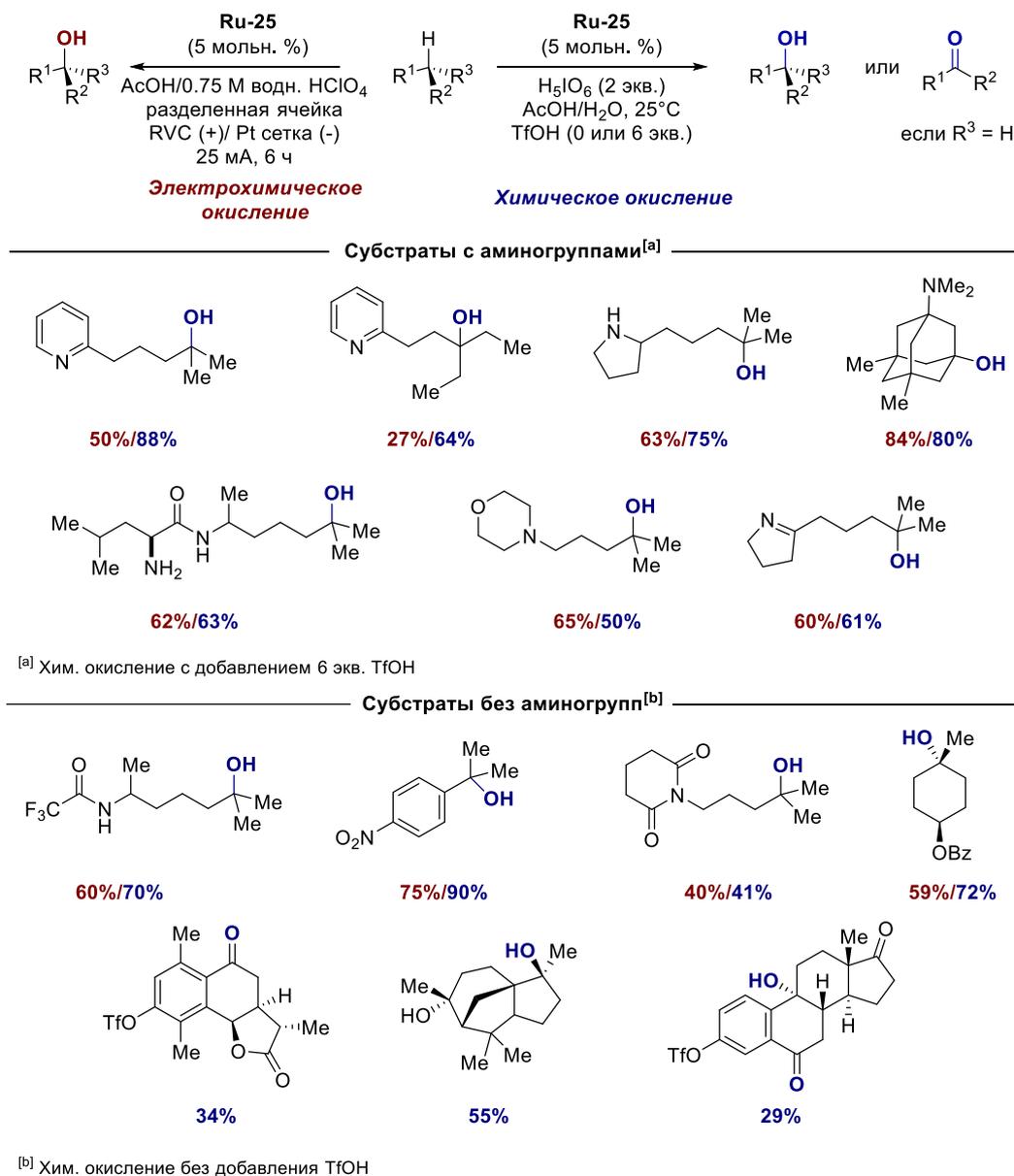


Схема 18. C-H окисление в присутствии *цис*-[Ru(dtbpy)₂Cl₂] (**Ru-25**) с использованием химического окислителя или в электрохимическом варианте.

Дальнейшее развитие *бис*-(бипиридилные) катализаторы получили в работах по окислению метиленовых C-H групп, наиболее удаленных от акцепторных заместителей (*remote C-H oxidation*) [64]. После проведенных работ по дизайну лигандов авторы показали, что катализатор *цис*-[4,4'-MeO-bpyRu(II)CO₃] (**Ru-26**) с лигандами, содержащими донорные заместители, в комбинации с CAN может быть использован для окисления метиленовых групп с высокой региоселективностью. Использование кислоты необходимо

для повышения селективности (за счет образования водородных связей с субстратом), при этом для достижения больших выходов авторы предложили проводить анализ свойств субстрата для выбора условий реакции (сила кислоты, растворитель).

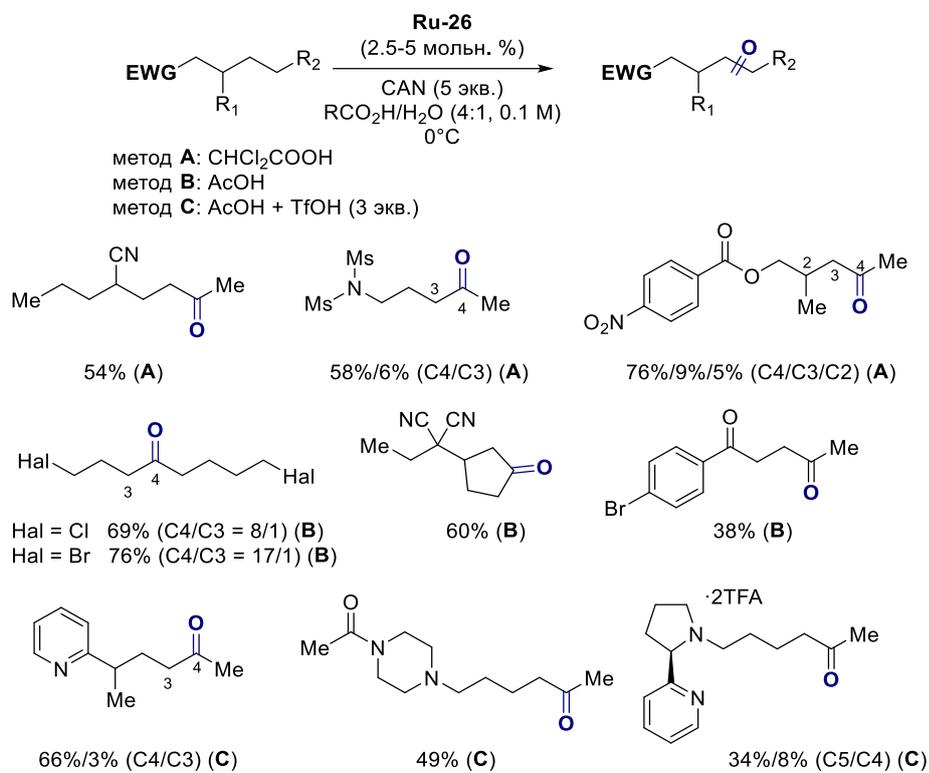


Схема 19. Реакции окисления удаленных метиленовых положений, катализируемые **Ru-26**.

Другие N-донорные гетероциклические лиганды также неоднократно испытывались для получения рутениевых катализаторов (Рисунок 5), однако значительных преимуществ в селективности по сравнению с комплексами [Ru(Me₃tacn)Cl₂] или [(pymox-Me₂)₂RuCl₂](BF₄) они не имеют. Ниже рассматриваются некоторые рутениевые катализаторы подобного типа.

Комплексы с N-гетероциклическими карбенами **Ru-28** и **Ru-29** катализируют окисление арилалканов до соответствующих кетонов с выходами от умеренных до высоких под действием NaIO₄ (10 экв.) и TBHP (3 экв.) соответственно [65; 66]. В случае **Ru-28** предполагается окисление через образование Ru(IV)-диоксочастицы (что согласуется с данными ESI-MS и рамановской спектроскопии), в то время как для катализа **Ru-29** активными частицами являются радикал *t*-BuO· и катион L-Ru(III)-OH, образующиеся в результате гомолитического разрыва связи O–O в первоначально образовавшейся частице L–Ru(II)–*t*BuO₂H [66]. Для окисления в случае **Ru-28** требуется значительный избыток окислителя и загрузка катализатора 3 мольн. %. Комплекс **Ru-29** в этом отношении эффективнее, авторы также заявляют о достижении высоких значений TOF при окислении

дифенилметана (114 ч^{-1} , наибольший для рутениевых катализаторов). Комплекс **Ru-30** с лабильным фрагментом цимолы также демонстрирует лишь умеренные результаты при окислении метиленовых групп арилалканов до кетона (61-80%), при окислении замещенных толуолов до бензальдегидов выходы выше (65-95%) [67].

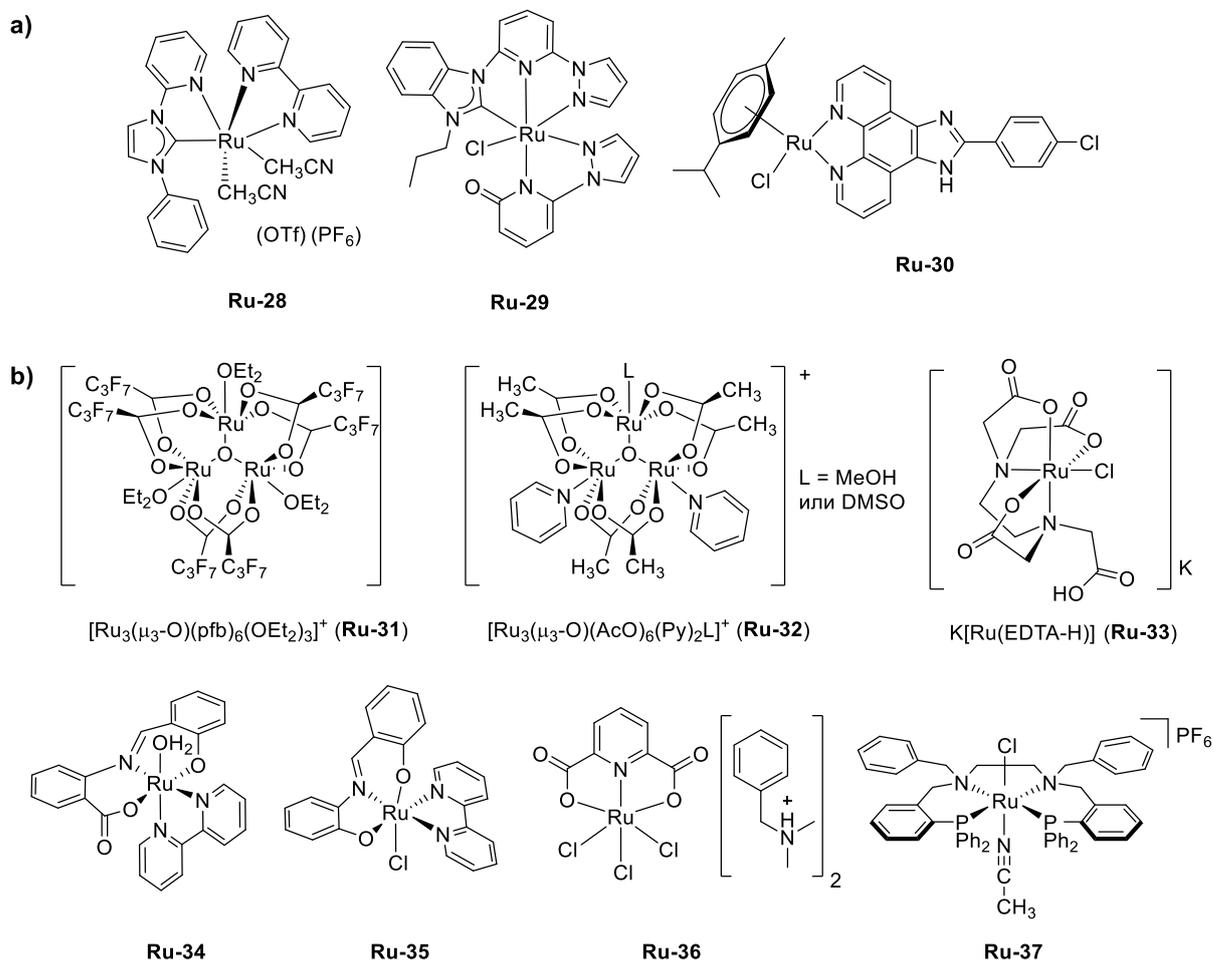


Рисунок 5. Комплексы рутения: а) с N-донорными лигандами, в том числе содержащими ННС-карбеновые фрагменты; б) с карбоксилатными и N,P-донорными лигандами.

Помимо полиазамакроциклических и бипиридиновых, а также аминопиридиновых комплексов (которые будут рассмотрены ниже), тестировались также негемовые катализаторы других структурных типов, однако их эффективность и селективность, как правило, была значительно ниже, вследствие чего дальнейшего развития они не получили. Так, например, были получены μ_3 -оксо триядерные карбоксилатные комплексы рутения (Рисунок 5), среди которых встречаются такие, которые могут использовать молекулярный кислород (75°C , 3 атм в случае **Ru-31**) или ТВНР (комплекс **Ru-32**) для окисления, однако с весьма скромной производительностью и селективностью [68; 69]. Для $[\text{Ru}_3(\mu_3\text{-O})(\text{OAc})_6(\text{Py})_2\text{L}]$ (**Ru-32**) предполагается образование оксокомплекса $\text{Ru}=\text{O}$ в качестве активной частицы. Из других типов каталитических систем можно отметить комплекс

рутения с ЭДТА (**Ru-33**) в присутствии аскорбата и пероксида водорода [70], ряд катализаторов, позволяющих использовать ТВНР для окисления алканов, такие как комплексы с основаниями Шиффа (среди прочих **Ru-34** и **Ru-35**) [71–73], водорастворимый комплекс с 2,6-пиридиндикарбоновой кислотой (**Ru-36**) [74], простые комплексы $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ [75; 76], а также комплекс с тетрадентатным *N,P*-донорным лигандом (**Ru-37**) [77].

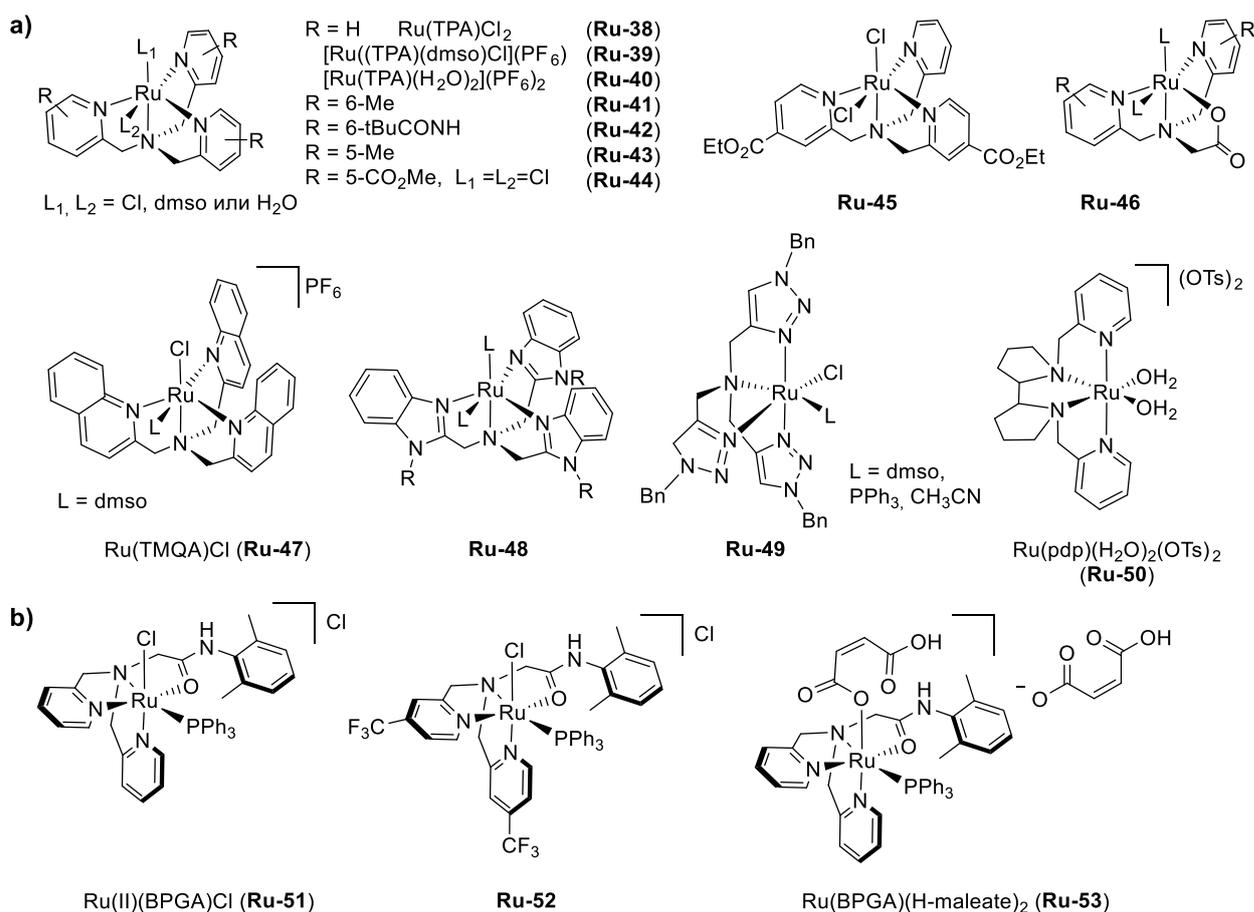


Рисунок 6. Комплексы рутения с *N4*-донорными аминопиридиновыми и структурно схожими лигандами.

Комплексы рутения с триподальными лигандами *трис*-(2-пиридилметил)аминового (ТРА) ряда также активно изучались в качестве катализаторов С-Н окисления. Был получен широкий ряд лигандов и комплексов рутения на их основе (Рисунок 6а), которые были протестированы в качестве катализаторов для установления влияния заместителей в 4,5 и 6 положениях на каталитическую активность [78–83]. Также были синтезированы структурно близкие триподальные лиганды, в которых пиридиновый фрагмент (один или несколько) замещен на другой гетероцикл (хинолин, бензимидазол, триазол). По результатам сравнительного исследования ряда катализаторов $[\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}_2]$ было показано, что комплекс с простым незамещенным лигандом ТРА продемонстрировал наибольшую активность при

окислении адамантана, а наилучшие результаты были получены при использовании *m*-CPBA в качестве окислителя (часть результатов представлена на Схеме 20) [80]. Синтетически значимых результатов в реакциях C-H окисления системами на основе рутениевых комплексов с ТРА и аналогичными лигандами получено не было, однако такие системы часто использовались для изучения свойств оксочастиц рутения и механизмов окисления с их участием [37; 84].

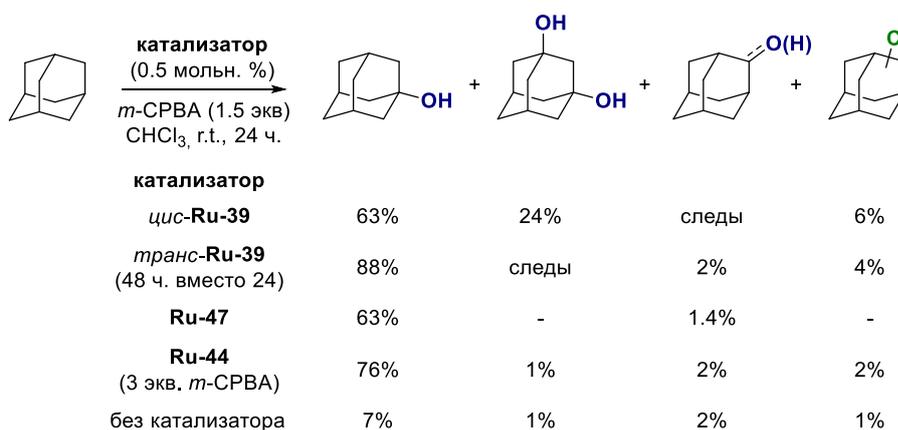


Схема 20. Окисление адамантана некоторыми рутениевыми катализаторами ТРА-ряда.

Электронные эффекты заместителей в пиридиновом фрагменте *трис*-пиридилметиламиновых рутениевых комплексов могут влиять на предполагаемый основной механизм гидроксирования при окислении *m*-CPBA. Электроноакцепторные заместители стабилизируют рутениевые интермедиаты в более низких степенях окисления, что проявляется в кинетических особенностях окисления. Было показано, что гидроксирование циклогексана *m*-CPBA, катализируемое комплексом [Ru((5-MeO₂C)₂ТРА)Cl₂]PF₆ (**Ru-44**), резко отличается от окисления в присутствии [Ru(ТРА)Cl₂]PF₆ (**Ru-39**) по результатам внедрения метки ¹⁸O в спирт из меченой воды H₂¹⁸O (100% внедрение для 5-MeO₂C-замещенного и лишь 9% для комплекса с незамещенным ТРА), значениям КИЭ и профилям накопления продуктов (одновременное, параллельное образование спирта и кетона в случае незамещенного катализатора). Данные рамановской спектроскопии указывают на образование в системе **Ru-44**/*m*-CPBA интермедиатов Ru^{IV}=O, способных обмениваться с H₂¹⁸O и переносить атом кислорода в субстрат по рекомбинационному механизму [81]. В случае же **Ru-39**/*m*-CPBA авторы предполагают участие свободных радикалов в отрыве атома Н от циклогексана; иницирование этого процесса происходит по механизму Габера-Вайса. Редокс-потенциал Ru^{II}/Ru^{III} для комплекса **Ru-39** с незамещенным ТРА-лигандом ниже, что облегчает внешнесферный перенос электрона и образование радикалов ArCO₂[•]. В то же время в

системе $[\text{Ru}(\text{TPA})(\text{OH}_2)_2](\text{PF}_6)_2$ (**Ru-40**)/CAN в воде предполагается образование оксо-частиц, участвующих в дальнейшем переносе атома кислорода [85].

Комплекс рутения *cis*- $[\text{Ru}(\text{PDP})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{OTs})_2$ (**Ru-50**) с N4-донорным *бис*-амино-*бис*-пиридиновым лигандом продемонстрировал каталитическую активность в окислении неактивированных C-H групп с использованием CAN в качестве стехиометрического окислителя в водном *трет*-бутаноле [86]. Однако по сравнению с другими методами он не показал преимуществ в части селективности или выходов продуктов. Примечательно, однако, что даже при комнатной температуре для этана и пропана наблюдаются продукты окисления (уксусная кислота с TON = 3 и ацетон с TON = 8, соответственно; загрузка катализатора 2 мольн. %, время реакции 3 часа).

Значительный успех в применении негемовых лигандов аминопиридинового типа для получения биомиметических катализаторов C-H окисления был достигнут в 2020 году, когда Утида (T.Uchida) и сотр. разработали новый класс TPA-подобных негемовых комплексов с тетрадентатным лигандом, содержащим донорный глицинамидный фрагмент [87; 88]. Разработанный катализатор $\text{Ru}(\text{II})(\text{BPGA})\text{Cl}$ (**Ru-51**) способен эффективно окислять бензильные и неактивированные 3° C-H группы иодозобензолом в присутствии TFA с синтетически приемлемыми выходами (Схема 21). Помимо окисления простых субстратов, возможна также функционализация сложных соединений (цедрол, производные стероидов, эстрогена и др.).

В ходе изучения особенностей механизма C-H окисления авторы показали, что кислота необходима для активации полимерного PhIO и образования мономерных частиц, необходимых для переноса атома кислорода на катализатор с образованием предполагаемой активной частицы оксорутения(IV), осуществляющей гидроксигирование по рекомбинационному механизму [88]. Выходы продуктов окисления, в частности, зависели от pK_a используемой для активации кислоты. Получающиеся частицы $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CR})_2$ способны к обратимому гидролизу и обмену атомом кислорода с водой. Этот факт был использован для разработки метода C-H окисления на основе $\text{Ru}(\text{II})(\text{BPGA})$, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ и кислоты RCO_2H , использующего воду в качестве источника кислорода и позволяет получать $^{17}\text{O}/^{18}\text{O}$ -изотопно-меченные производные биологически активных соединений [89]. Из опробованных кислот наилучшие результаты по селективности и выходам продуктов продемонстрировала пентафторбензойная кислота $\text{F}_5\text{-BzOH}$.

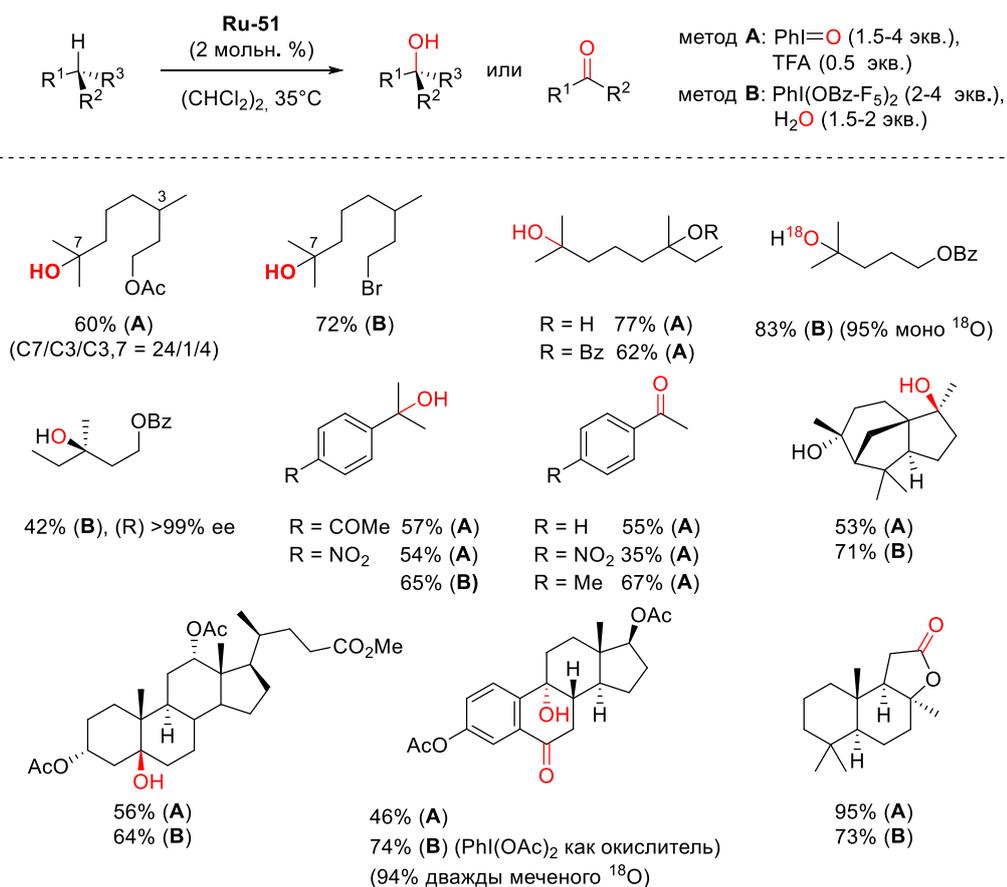


Схема 21. C-H окисление, катализируемое комплексом Ru(II)(BPGA)Cl (**Ru-51**).

Поскольку карбоксилатный фрагмент в PhI(O₂CR)₂ способен к обмену в растворе, можно использовать как систему PhI(OAc)₂/F₅-BzOH, так и предварительно полученный PhI(OBz-F₅). К преимуществам разработанной модификации можно отнести не только возможность эффективно внедрять изотопную метку (для представленных примеров >90% ¹⁷O/¹⁸O) с использованием небольших количеств H₂¹⁸O (1.5-3 экв.), но и увеличение выхода продуктов в большинстве случаев по сравнению с системой Ru(II)(BPGA)/PhIO/TFA. Потенциал указанного метода был продемонстрирован в ходе полного синтеза дитерпеноида цефанолида С (serphanolide C), где он показал наилучшие результаты по сравнению с другими опробованными подходами и был использован для селективного бензильного окисления на последней стадии (Схема 22) [90].

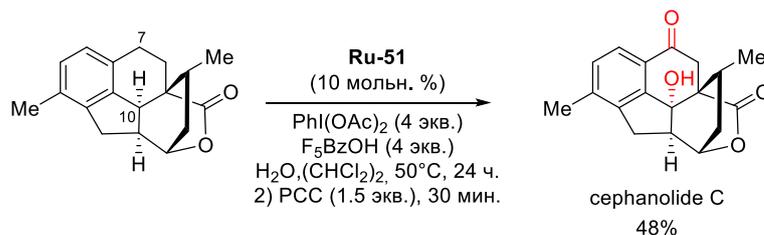


Схема 22. Последняя стадия синтеза цефанолида С, выполненного Чжаем (Zhai) и сотр.

Ru(II)(BPGA) эффективно катализирует окисление с использованием PhIO или PhI(O₂CR)₂ в присутствии кислоты, однако соединения высоковалентного иода не очень привлекательны с точки зрения атомной эффективности и экологичности, поэтому замена его на пероксиды (особенно H₂O₂) является перспективным направлением исследований. В 2024 году Т. Uchida и соотр. предложили новую систему для реакций С-Н окисления пероксидом водорода на основе Ru(II)(BPGA) и дикарбоновых кислот, демонстрирующую повышенную активность за счет внутримолекулярной кислотной активации [91]. Ранее, Нам (W. Nam) и Фукудзуми (S. Fukuzumi) в ряде работ показали, что связывание редокс-неактивных кислот Льюиса, таких как Sc³⁺, с оксочастицами Fe(IV) и Mn(IV) увеличивает их реакционную способность по отношению к переносу атома кислорода (ОАТ) и переносу электрона (ЕТ) [92–94]. Помимо этого, было известно, что добавление сильных кислот (HOTf) оказывают влияние на реакционную способность оксочастиц рутения [95]. Основываясь на этих данных, исследователи предложили использовать рутениевый комплекс с N-дикарбоксилатным лигандом, в котором активация Ru=O будет осуществляться за счет водородной связи. Действительно, такие лиганды, как малонат, оксалат, малеат, повышали реакционную способность рутениевых катализаторов в С-Н окислении за счет увеличения основности и электрофильности оксорутениевых интермедиатов [91].

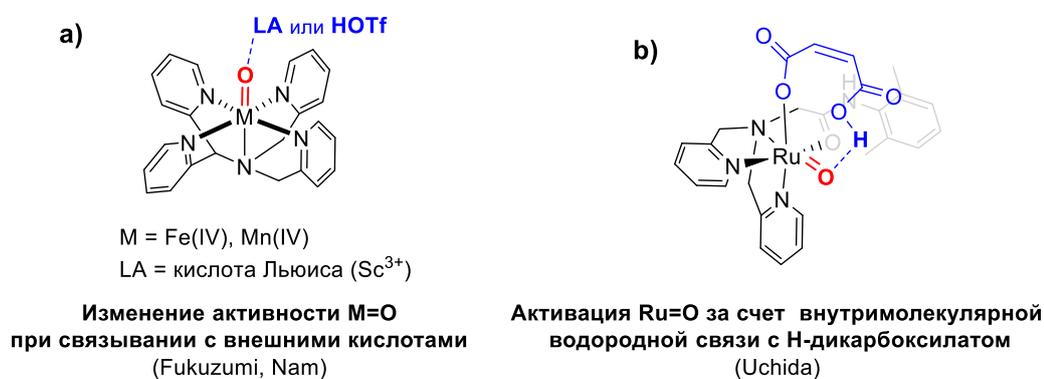


Рисунок 7. Предполагаемые механизмы активации оксокомплексов металлов за счет взаимодействия с кислотами.

Указанный подход к повышению активности рутениевых катализаторов позволил разработать методики С-Н окисления различных метиленовых и третичных С-Н групп пероксидом водорода в среде HFIP [91]. Отметим, что по сравнению с ранее разработанным методом (Ru(BPGA)/PhIO) удалось снизить загрузку катализатора, а также перейти к более «зеленому» окислителю H₂O₂. Также удалось вовлечь в реакцию более прочные метиленовые группы, используя порционное добавление окислителя (5×2 экв. H₂O₂), хотя

в этом случае, как отмечают сами авторы, требуются дальнейшие усовершенствования для повышения выхода кетонов и улучшения селективности. Соединения, содержащие нуклеофильный атом азота, могут быть окислены по алифатическим С-Н группам после предварительной обработки водной HBF_4 . Синтетический потенциал разработанного подхода был продемонстрирован на примере окисления ряда сложных субстратов природного происхождения (производных сульбактама и дезоксихолево́й кислоты, (+)-склареолида и др.) с хорошей и предсказуемой региоселективностью (Схема 23) [91].

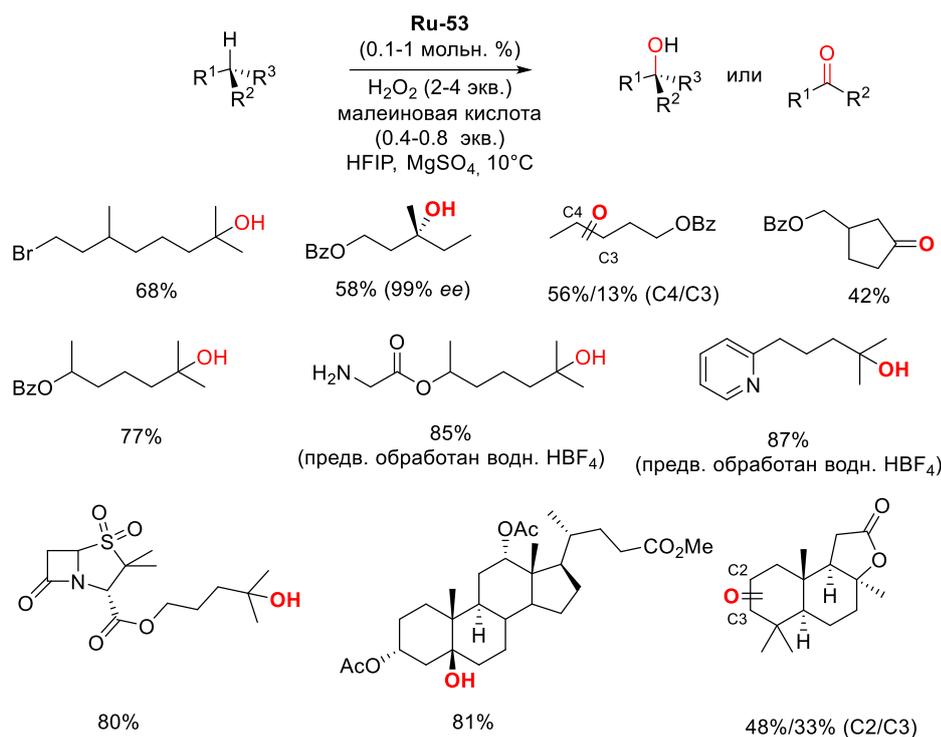


Схема 23. Каталитическое С-Н окисление с участием рутениевого комплекса $\text{Ru(II)(BPGA)(H-maleate)}_2$ (**Ru-53**) с внутримолекулярной кислотной активацией.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что с использованием катализаторов на основе негемовых комплексов рутения удалось достичь определенных успехов в создании селективных методов окисления алифатических С-Н групп. Разрабатываются подходы к управлению электронными свойствами катализаторов; в некоторых случаях удастся применить более «зеленые» окислители и даже проводить реакцию в электрохимическом варианте. Однако по-прежнему актуальным является улучшение регио- и стереоселективности окисления, разработка более эффективных энантиоселективных методов (существующие базируются лишь на использовании порфириновых комплексов, строение которых не позволяют размещать центры хиральности вблизи реакционного центра – центрального атома), создание подходов, позволяющих управлять направлением

окисления за счет варьирования свойств катализатора, расширение круга вовлекаемых субстратов и получаемых продуктов.

1.2.2 Каталитические системы на основе комплексов родия

Комплексы родия широко применяются для С-Н активации и образования связей С-С и С-N (особенно карбеновые и нитреновые комплексы) [96], однако для образования связи С-О используются очень редко. Примеры окисления неактивированных алифатических С-Н групп в литературе и вовсе *не представлены*, существующие методы применяются для функционализации лишь по аллильным и бензильным положениям.

Начать обсуждение стоит с применения диородиевых комплексов в окислении активированных С-Н положений органических соединений. Ранние попытки использовать ацетат диродия $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ для аллильного окисления алкенов до енонов продемонстрировали невысокую эффективность [97]. Замена ацетата диродия на тетраакис(капролактам) $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (**Rh-1**) (Рисунок 8), легко подвергающийся одноэлектронному окислению $\text{Rh}_2^{4+}/\text{Rh}_2^{5+}$, позволила Дойлу (M. Doyle) и сотр. разработать эффективную каталитическую систему, позволяющую получать циклические α,β -ненасыщенные еноны в мягких условиях, используя ТВНР в качестве окислителя (Схема 24) [98]. Позднее круг субстратов был расширен, что позволило получать α,β -ацетиленовые кетоны (Схема 24b) [99], а также окислять циклические енамиды (Схема 24c) [100].

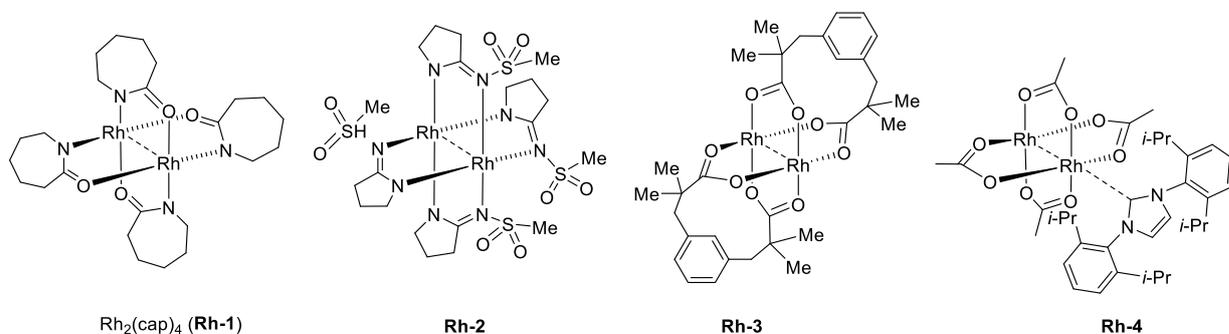


Рисунок 8. Диродиевые (II) катализаторы, использованные для С-Н окисления *трет*-бутилгидропероксидом.

Этот подход был также опробован для аллильного С-Н окисления ряда стероидных субстратов (Схема 25) с использованием в качестве окислителя Т-HYDRO (70% раствор ТВНР в воде) [101]. Такой метод окисления продемонстрировал неплохие результаты (особенно в отсутствие незащищенных гидроксильных групп, способных окисляться и снижать выход целевого продукта), позволяя окислять Δ^5 -стероиды в 7-кето- Δ^5 -стероиды при невысоких загрузках катализатора (около 0.1–1 мольн. %). Например, из 17-ацетилтестостерона может быть получено 7-кетопроизводное с выходом 68% при

проведении реакции в воде с 8 экв. T-HYDRO и 1 мольн. % катализатора $Rh_2(cap)_4$ (Схема 25b).

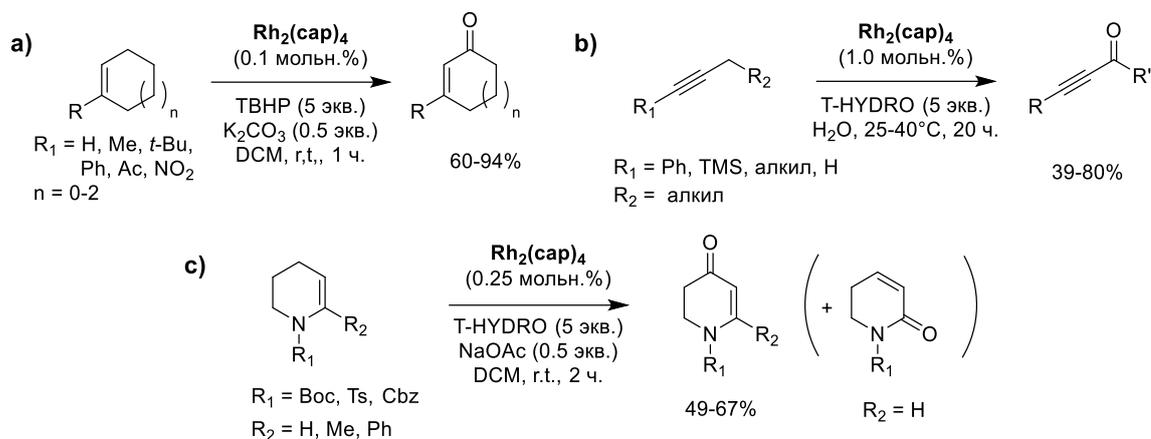


Схема 24. Примеры аллильного окисления, разработанного Doyle и сотр.

Помимо окисления аллильных С-Н групп, $Rh_2(cap)_4$ был применен в бензильном С-Н окислении арилалканов [80]. Для большинства опробованных субстратов были достигнуты высокие значения конверсии (>95%) и выходы от средних до высоких (Схема 26). Однако применимость этого метода ограничена субстратами, не содержащими сильных координирующих групп (пиридины, нитрилы и др.) и электроноакцепторных заместителей.

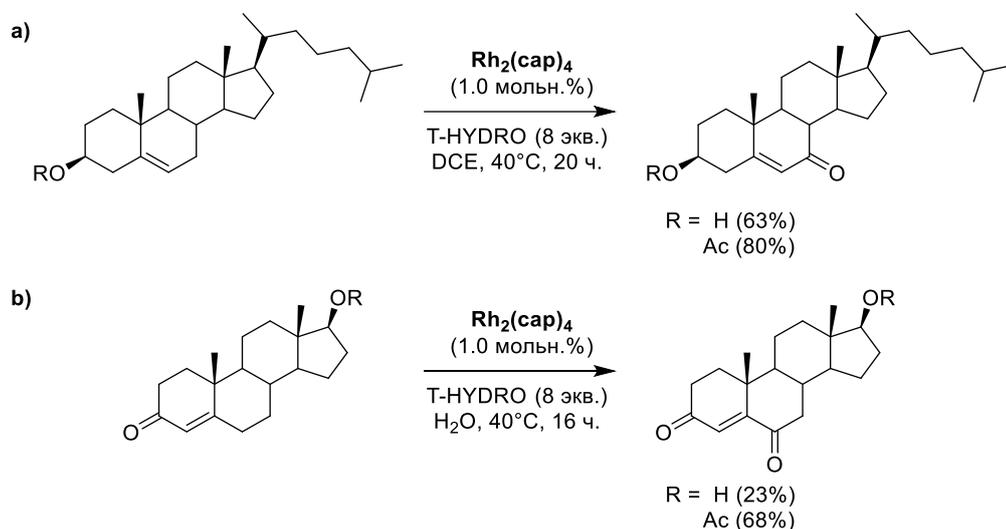


Схема 25. Аллильное окисление стероидов: а) холестерина и холестерилацетата; б) тестостерона и 17-ацетилтестостерона.

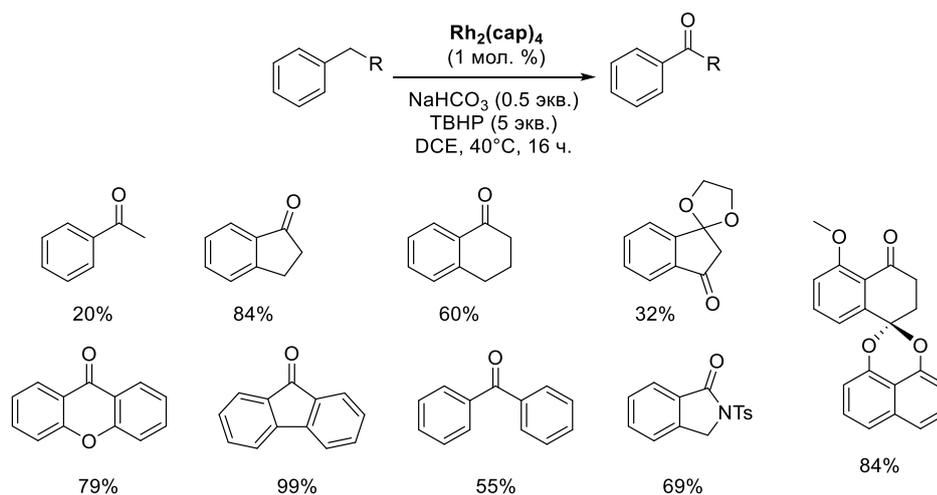


Схема 26. Бензильное С-Н окисление в присутствии $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$.

Авторами был предложен механизм для бензильного и аллильного окисления, включающий активацию ТВНР посредством одноэлектронного окислительно-восстановительного катализа ($\text{Rh}_2^{4+}/\text{Rh}_2^{5+}$) [102]. Катализатор $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ взаимодействует с ТВНР с образованием частицы $[\text{Rh}_2(\text{cap})_4(\text{OH})]$, которая в свою очередь генерирует из ТВНР *трет*-бутилпероксильный радикал $t\text{-BuOO}^\bullet$, непосредственно участвующий в отрыве атома водорода от молекулы субстрата. Рекомбинация полученного радикала с $t\text{-BuOO}^\bullet$ приводит к образованию смешанного пероксида, расщепляющегося до кетона и *трет*-бутанола при участии $t\text{-BuO}^\bullet$ (Схема 27). Также возможен путь с захватом молекулярным кислородом аллильного радикала и дальнейшим разложением образующегося гидропероксида (через механизм Рассела). Свободнорадикальный механизм не предоставляет возможностей по управлению селективностью реакции и тем самым значительно ограничивает применение метода в функционализации сложных субстратов и его дальнейшее развитие.

Другие комплексы диродия (II) с N,N- и N,O-донорными лигандами также были опробованы в качестве катализаторов окисления активированных С-Н положений, однако в целом значительных улучшений по сравнению с $\text{Ru}_2(\text{cap})_4$ достичь не удалось. Так, использование комплекса с (2-сульфонилимино)пирролидиновыми лигандами (например, **Rh-2**) позволяет окислять субстраты с электроноакцепторными заместителями [103], а применение катализатора Du Bois **Rh-3** (комплекс диродия (II) с тетраметилзамещенной *m*-бензолдипропионовой кислотой) уменьшает загрузку катализатора до 0.1 мольн. %, однако селективность процесса окисления при этом снижается [104].

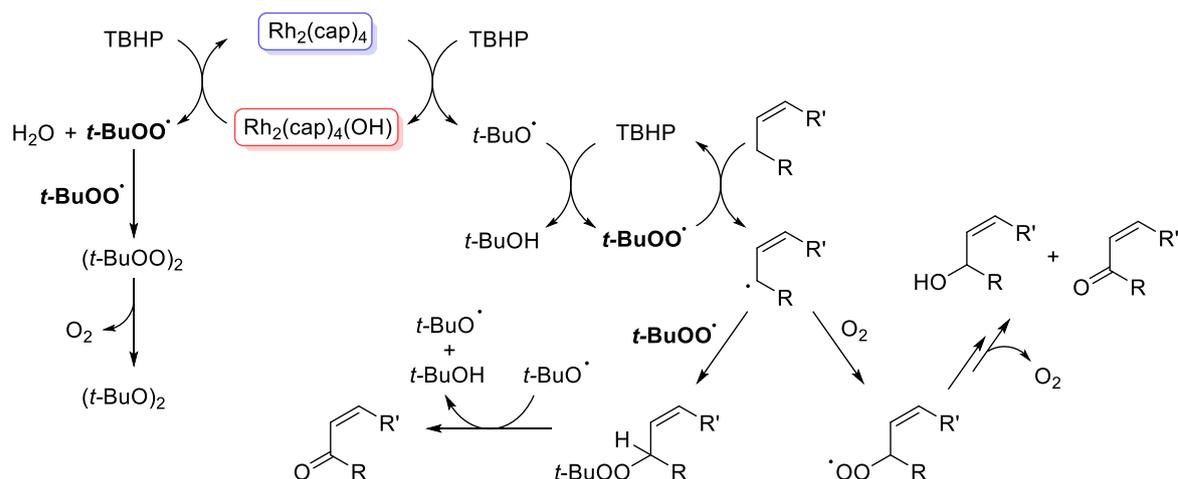


Схема 27. Предположительный механизм C-H окисления системой TBHP/Ru₂(cap)₄.

Предпринимались также попытки улучшить характеристики системы, разработанной Дойлом и сотр., за счет введения N-гетероциклических карбенов (NHC) в координационную сферу родия [105]. В частности, реакции с участием таких комплексов показывают значительно более высокую эффективность использования окислителя. Например, при окислении флуорена 1 экв. TBHP в присутствии [Rh₂(OAc)₄(IPr)] (**Rh-4** (IPr = 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден)) выход флуоренона составил 83%, в то время как при использовании **Rh-1** – 43%. Однако выходы кетонов и селективность при использовании **Rh-4** и подобных комплексов невелики: в случае индана и тетралина они составили 47%, для этилбензола – 31% (1 мольн. % **Rh-4**, 1 экв. TBHP, K₂CO₃, DCM, 40 °C, аэробные условия).

Несмотря на существующие недостатки, система Ru₂(cap)₄/TBHP нашла применение в полном синтезе природных соединений. Например, Титце (L. Tietze) и сотр. использовали ее на последних стадиях синтеза хроманонов Paecilin B и Blennolide D, обладающих биологической активностью (Схема 28a) [106; 107]. Также этот метод получения ароматических кетонов был применен в 2020 году Шиндлер (C. Schindler) и соавт. в синтезе тетрациклического меротерпеноида (+)-лингжиола ((+)-Lingzhiol), выделенного из гриба *Ganoderma lucidum*. (Схема 28b) [108].

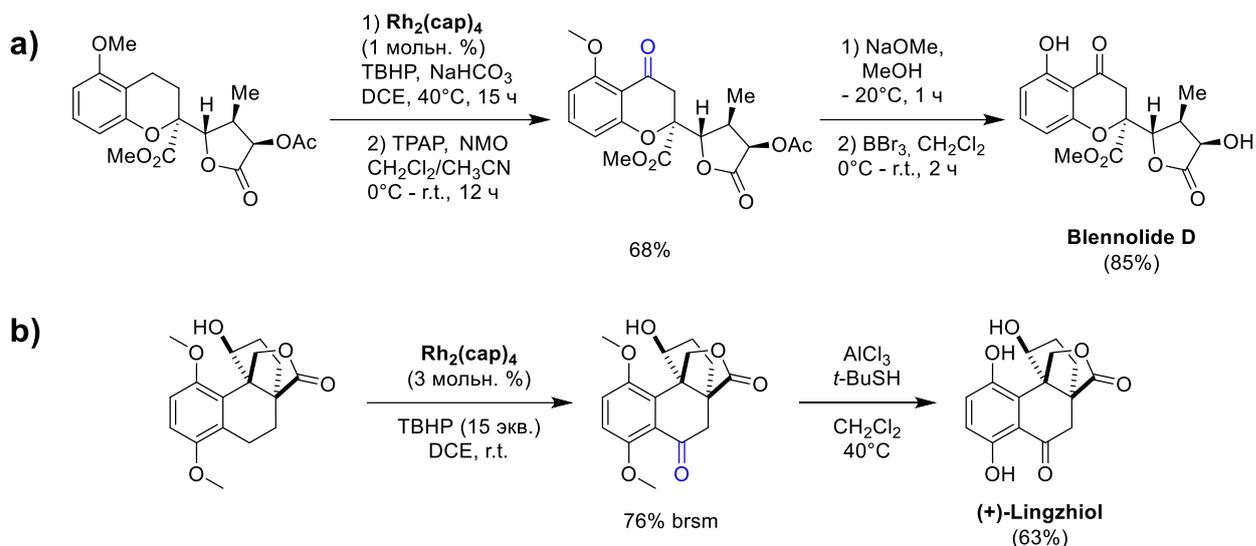


Схема 28. а) Фрагмент синтеза хроманона Blennolide D, выполненного Титце и соавт.; б) фрагмент синтеза (+)-Lingzhiol, выполненного Шиндлер и соавт; TPAP – перрутенат тетрапропиламмония.

Редкий пример использования порфиринового комплекса родия (III) в реакциях С-Н окисления был представлен Бреслоу (R. Breslow) и сотр [109]. Было показано (на примере двух субстратов), что комплекс $\text{Rh}(\text{TPFPP})\text{I}$ (**Rh-5**) катализирует окисление ацетата эквилена PhIO по бензильным положениям с $\text{TON} = 570$, давая С11-кетон и С14-спирт (С11:С14 = 43%/57%) с суммарным выходом 40% (Схема 29). Механизм переноса атома кислорода не установлен. Предположительно, окисление протекает через образование интермедиата $\text{Rh}=\text{O}$, отрывающего атом водорода (НАТ) с дальнейшей рекомбинацией, хотя авторы не исключали возможности переноса электрона от нафталиновой системы с последующим выбросом протона (ступенчатый PCET) с образованием бензильного радикала. К сожалению, дальнейшего развития применение порфириновых комплексов родия (как и других биомиметических комплексов) для процессов С-Н окисления не получило.

Известен ряд катализируемых комплексами родия процессов образования связей С-О, протекающих через образования металлоорганических интермедиатов. Для этого используют более электрофильные комплексы родия. Образование связи родий-углерод происходит с трудом из-за высокой прочности алифатических $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ связей; сложности также возникают на стадии восстановительного элиминирования из-за сильного взаимодействия между родиевым каталитическим центром и электроотрицательным атомом кислорода карбоксилатного лиганда. Следствием этого является немногочисленность существующих методов С-Н оксифункционализации с участием

комплексов родия. Также отметим, что из-за стерических затруднений в такие процессы удается вовлечь только первичные С-Н группы.

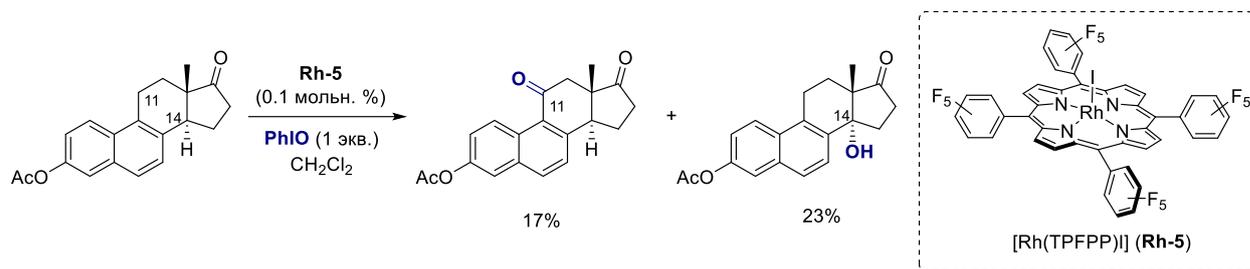


Схема 29. Окисление стероида ацетата эквиленина, катализируемое порфириновым комплексом родия (III).

Окисление метиленовой группы ароматических соединений до карбонильной может быть достигнуто при помощи двойного окисгенирования системой $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4/\text{F-TEDA}$ в среде $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (Схема 30а) [110]. Таким образом удаётся получать ароматические альдегиды из ряда производных толуола как с электронодонорными, так и электроноакцепторными заместителями, хотя в большей степени метод был опробован именно на субстратах с акцепторными бензоильными фрагментами, в том числе на замещенных 9-флуоренонах и антрахинонах. Другие окислители ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NFSI) оказались неприменимыми для такого превращения. Механизм, предложенный на основе контрольных экспериментов и теоретических расчетов, включает на первом этапе образование комплекса $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$ и его окисление до комплекса диродия(III), который способен депротонировать толуол с образованием металлоорганического интермедиата. По предположению авторов, дальнейшее депротонирование и диацилоксилирование протекает с участием фторида и происходит через карбеновый комплекс родия. Последующее разложение полученного ацилаля $\text{ArCH}(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2$ приводит к ароматическому альдегиду.

Наличие направляющих групп значительно облегчает протекание С-Н активации, хотя для комплексов родия (особенно $\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cr}^*$) такие процессы преимущественно ограничиваются активацией *орто*- $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ связей. Лишь недавно было достигнуто направленное $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ ацетоксилирование 8-метилхинолинов действием $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, катализируемое высокоактивным комплексом $[\text{Cr}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3](\text{SbF}_6)_2$ (**Rh-6**) (Схема 30b) [111]. Метод оказался применим для метихинолинов, несущих различные функциональные группы в C5-C7 положениях (донорные или слабые акцепторные), в том числе для субстратов, содержащих атом иода, ацетоксилирование которых представляет сложность для Pd-катализируемых реакций. Предположительный механизм (по аналогии с другими

реакциями окислительной C-H активации, протекающими через металлоорганические интермедиаты при направляющем содействии хелатной группы) включает образование пятичленного родацикла, окислительное присоединение ацетата из $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ с образованием интермедиата $\text{Rh}(\text{V})$ и последующее восстановительное элиминирование продукта. Авторы отмечают необходимость добавления уксусного ангидрида для успешного ацетоксилирования, вероятно, способствующего образованию связи Rh-OAc на стадии окислительного присоединения.

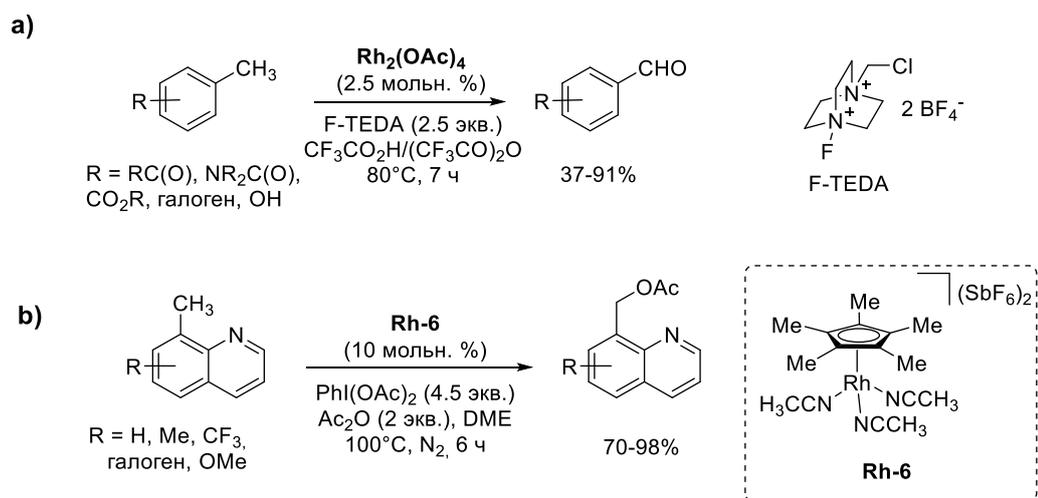


Схема 30. Окисление метилароматических соединений по бензильным C-H положениям в присутствии комплексов $\text{Rh}(\text{II})$.

Активация аллильных C-H связей комплексами переходных металлов происходит значительно легче, так как возможно образование π -аллильных интермедиатов, которые в свою очередь далее по внутрисферному или $\text{S}_{\text{N}}2$ -подобному механизму способны реагировать с различными нуклеофилами. Для аллильной C-H оксифункционализации (ацетоксилирования, лактонизации, этерификации) в основном разрабатываются методы с использованием катализаторов на основе $\text{Pd}(\text{II})$, однако большинство из них применимы лишь к терминальным олефинам, что создает ограничения для их использования в органическом синтезе. В то же время применение комплекса $\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cp}^*$ позволяет обойти эти ограничения и проводить межмолекулярную аллильную этерификацию интернальных *транс*-дизамещенных олефинов различными спиртами (Схема 31) [112]. Метод был опробован на серии спиртов различного строения (обычно с использованием 5 экв. спирта по отношению к алкену), первичных и вторичных, и показал неплохие результаты. При использовании третичного спирта (*t*-BuOH), ожидаемо, образования эфира не наблюдалось вследствие их низкой нуклеофильности. Важную роль играет добавка солей серебра, необходимая для удаления хлоридных лигандов из родиевого пре-катализатора. Это

интересный пример аллильной этерефикации, однако использование ацетата серебра в качестве окислителя несколько уменьшает привлекательность метода. Также стоит указать на отсутствие стереоселективности при образовании эфиров, однако, возможно, использование хиральных добавок (или лигандов) в будущем позволит разработать стереоселективные (в том числе энантиоселективные) методы оксифункционализации с использованием комплексов родия.

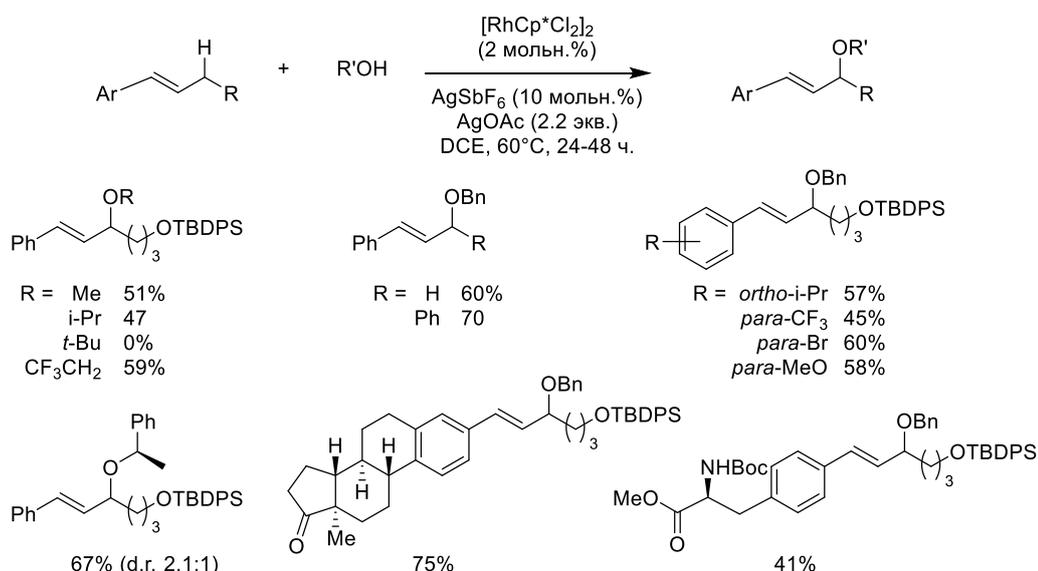


Схема 31. Межмолекулярная Rh-катализируемая аллильная C-H этерефикация.

Данные изотопных экспериментов и измерения КИЭ свидетельствуют в пользу протекания реакции через необратимый разрыв C-H связи с образованием симметричного π-аллильного комплекса родия. Предполагаемый механизм схож с тем, как происходят процессы Rh-катализируемого аминирования (I поколения) и гетероариллирования, т.е. через восстановительное элиминирование аллилацетата из комплекса Rh(IV)Cp*(π-аллил)(OAc). Дальнейшее образование связи C-O со спиртом происходит по механизму нуклеофильного замещения S_N1.

1.2.3 Каталитические системы на основе комплексов палладия

Современную синтетическую химию трудно было бы представить без палладий-катализируемых процессов, разнообразие которых является просто поразительным. Это процессы гидрирования, окислительного и неокислительного сочетания, изомеризации, реакции образования связей между углеродом и гетероатомами, в том числе стремительно развивающиеся процессы C-H активации. И если в развитии методов образования связи C-C при помощи катализируемой комплексами палладия регио- и стереоселективной

функционализации С-Н групп достигнут значительный прогресс, этого нельзя сказать о реакциях образования новых связей С-О.

Подавляющее большинство палладий-катализируемых процессов образования связи С-О из алифатических $C(sp^3)$ -Н связей проходит через образование комплексов, содержащих связь палладий-углерод, часто с образованием палладациклов или π -комплексов палладия. Такие процессы принципиально отличаются по механизму от Fe-, Mn- и Ru-катализируемых реакций, осуществляющих окисление в более мягких условиях по рекомбинационному механизму. Из-за этого различается селективность и возможности методов, благодаря чему такие подходы способны дополнять друг друга при применении их для функционализации молекул или в ходе синтеза новых соединений.

Как правило, для протекания окисления при катализе соединениями палладия субстраты должны содержать группы, способные к координации. Так, алкены активно вступают в различные Pd-катализируемые процессы окисления за счет координации связи $C=C$ к палладиевым частицам. Это приводит к внедрению по аллильной С-Н связи с образованием η^3 -аллилпалладиевых частиц. Дальнейшее нуклеофильное замещение между таким интермедиатом и О-нуклеофилом (спиртом или кислотой) приводит к образованию продукта (Схема 32).

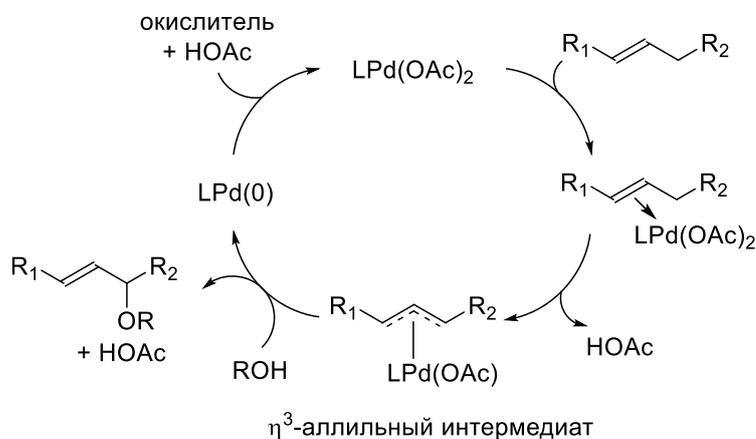


Схема 32. Схема аллильной С-Н функционализации в присутствии комплексов Pd.

Остановимся на некоторых примерах аллильной С-Н оксифункционализации выполненных в лаборатории проф. Кристины Уайт (С. White) в 2005-2016 годах. Они сыграли важную роль в разработке метода прямой С-Н функционализации, являющегося альтернативой реакции Цуджи-Троста, требующей наличия уходящей группы в аллильном положении. Так, Уайт с соавторами нашли, что ацетат палладия в присутствии ряда фенилсульфидов катализирует получение аллильных сложных эфиров с высокой селективностью (до 46:1) по продукту с терминальной двойной связью (Схема 33а) [113].

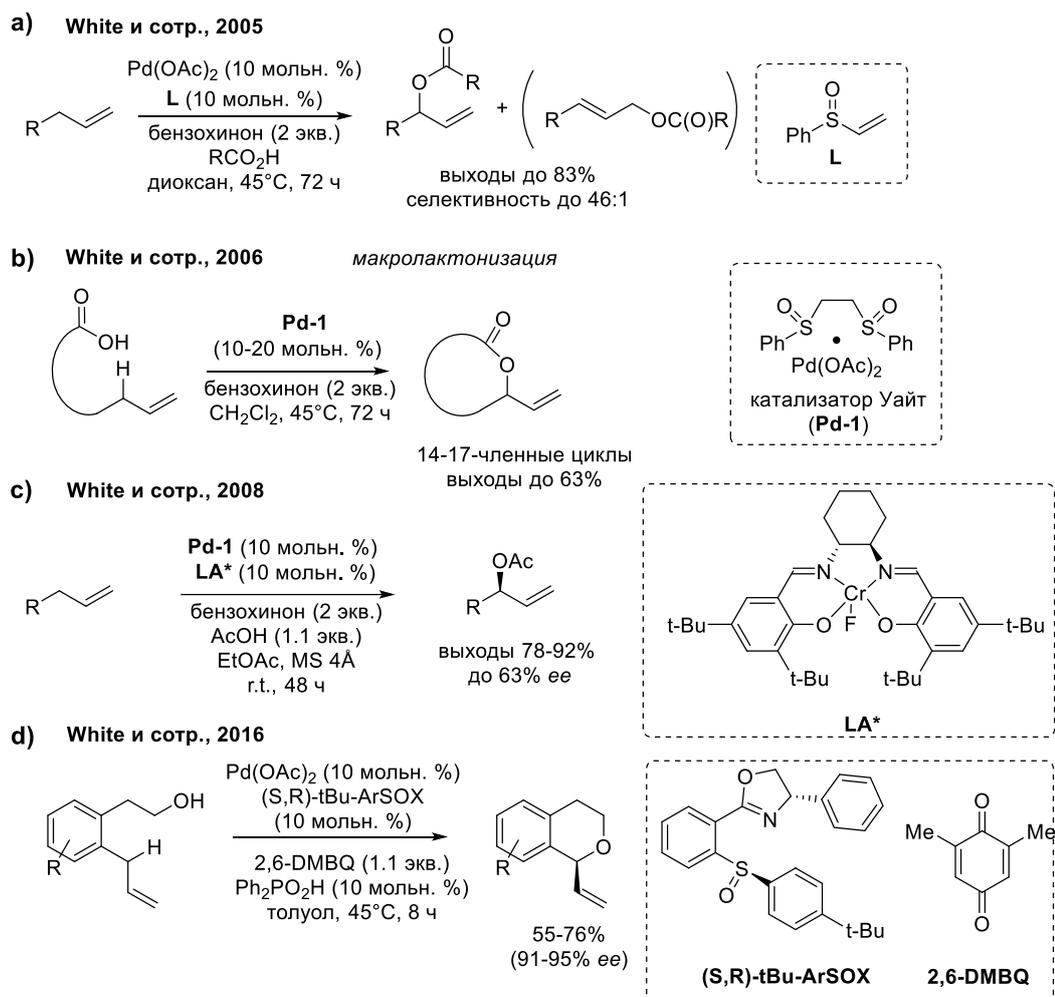


Схема 33. Примеры аллильной С-Н оксифункционализации, выполненной в лаборатории проф. К. Уайт.

Далее был разработан катализатор **Pd-1** на основе Pd(OAc)_2 и простого фенилдисульфоксидного лиганда (известный сейчас как катализатор Уайт), позволяющий проводить как ацетоксилирование алкенов, так и макролактонизацию с получением 14-17-членных макролидов с хорошими выходами (Схема 33b) [113; 114]. Этот метод показал свою применимость и надежность в ходе ряда полных синтезов природных макролидов и алкалоидов [115]. Дальнейшее развитие это направление получило в ходе разработки каталитического процесса энантиоселективного образования связи С-О. Оказалось, что добавление хиральной кислоты Льюиса (такой, как саленовый комплекс хрома (III)) в качестве сокатализатора приводит к энантиоселективному аллильному ацетоксилированию терминальных алкенов с энантиоселективностью до 63% ee (Схема 33c) [116]. Еще больших значений энантиоселективности (до 95% ee) удалось добиться при получении изохроманов из соответствующего предшественника в ходе разработанной энантиоселективной внутримолекулярной циклизации (Схема 33d) [117]. Для этого критически важным

оказалось применение разработанного арилсульфоксид-оксазолинового лиганда (ArSOX), приводящего к высоким значениям асимметрической индукции.

Взаимодействие палладиевых катализаторов с бензильными С-Н группами (как правило, метильными), предположительно, может происходить через образование η^1 - или η^3 -бензилпалладиевых интермедиатов (Схема 34а). Образование С-О связи протекает либо через восстановительное элиминирование (*внутрисферный механизм*), либо посредством нуклеофильной атаки ацетат-анионом (*внешнесферный механизм*). В качестве примера активации бензильной С-Н активации можно привести бензилирование карбоновых кислот (Схема 34б). И для аллильного, и для бензильного окисления, как правило, предполагают каталитический цикл Pd(II)/Pd(0).

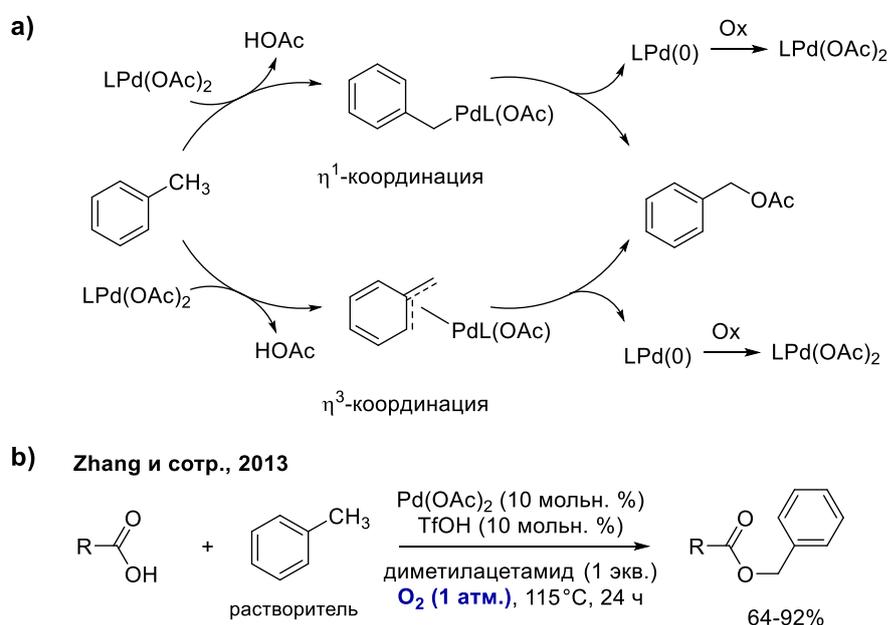


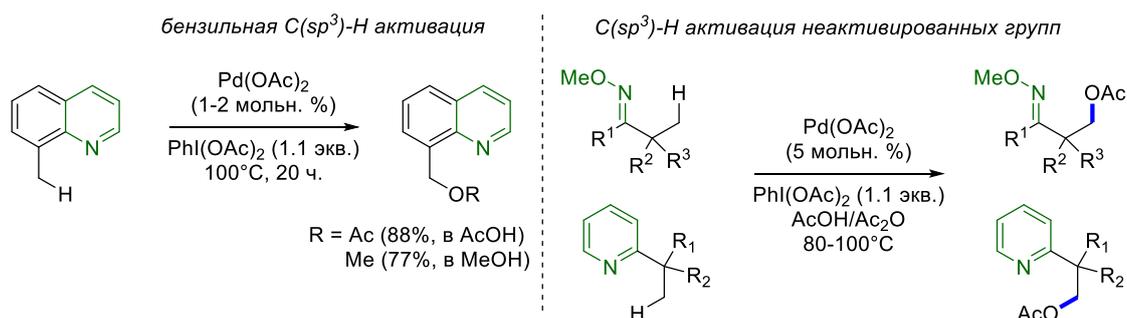
Схема 34. а) Возможные интермедиаты при бензильной С-Н активации; б) Палладий-катализируемое бензилирование карбоновых кислот.

В случае карбонильных соединений, подвергающихся окислению по α -положению, предполагают образование частиц с η^2 -координацией палладия по С=С связи енола или η^3 -оксопалладиевых частиц. Для β -дикетонов и кетоэфиров также возможно α -гидроксилирование (в том числе энантиоселективное) посредством образование хелатных палладиевых енолятов, подвергающихся эпоксицированию в окислительных условиях. Подобные процессы, в которых атом металла не участвует в переносе атома кислорода, далее в обзоре литературы рассматриваться не будут.

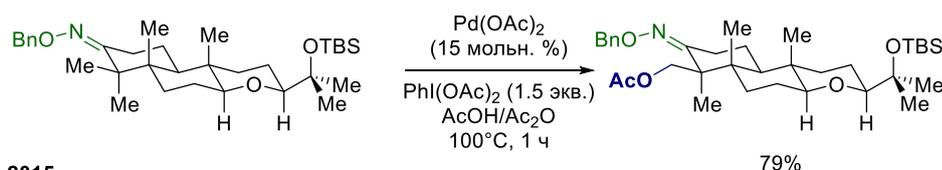
Большой интерес сейчас представляют процессы палладий-катализируемой С-Н активации неактивированных алифатических связей (в отсутствие π -координации). В этих случаях применяют субстраты, содержащие направляющие группы с гетероатомами (как

правило, азот и кислород), способные координироваться с металлом. Такая координация сближает палладиевый центр и С-Н группу, что снижает энергетический барьер С-Н активации и приводит к образованию палладоцикла. Это определяет направление и селективность окисления: чаще всего образуются 5- (более выгодные для образования) и 6-членные циклы, в особых редких случаях – четырехчленные (например, при β -функционализации аминов [118]), так как их образование кинетически и термодинамически менее выгодно. В активацию преимущественно вовлекаются первичные алифатические С-Н связи, вторичные вступают намного хуже. Это объясняется частичным карбанионным характером переходного состояния и образующегося интермедиата и, возможно, стерическими эффектами. Функционализация алифатических метиленовых групп до сих пор остается сложной задачей, которую с удовлетворительным выходом удастся решить в редких случаях (например, жесткой геометрии или нескольких направляющих групп в отсутствие доступных метильных групп).

a) Sanford, 2004



b) Johnson, 2015



Trotta, 2015

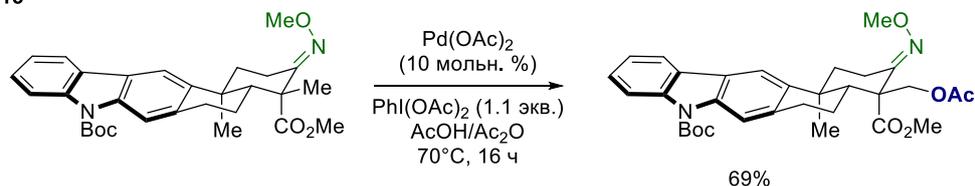


Схема 35. а) Первые примеры направленного С-Н окисления $C(sp^3)$ -Н групп с образованием связи С-О, выполненные группой Сэнфорд; б) Применение метода Сэнфорд в полном синтезе стероидных алкалоидов.

Также нужно помнить, что ароматические $C(sp^2)$ -Н связи в процессе направленной С-Н функционализации могут конкурировать с алифатическими при условии, что образование соответствующих палладоциклов геометрически возможно. Поэтому для

некоторых процессов с участием бензильных С-Н связей часто возникают ограничения, связанные с необходимостью отсутствия *орто*-С-Н связей в субстрате.

Первый пример палладий-катализируемой направленной C(sp³)-Н оксифункционализации был предложен группой проф. Мелани Сэнфорд (M. Sanford) в 2004 году с использованием ацетата палладия и PhI(OAc)₂ в качестве окислителя [119; 120]. Использование метиловых эфиров оксимов и пиридинового фрагмента в качестве направляющей группы позволяет проводить ацетоксилирование бензильных и неактивированных алифатических С-Н групп (Схема 35а). Реакция происходит через формирование жесткого палладацикла, без протекания β-элиминирования. Этот пионерский подход был успешно использован в ходе полных синтезов, например, стероидных алкалоидов паспалина и оридамицина (Схема 35b) [121; 122],

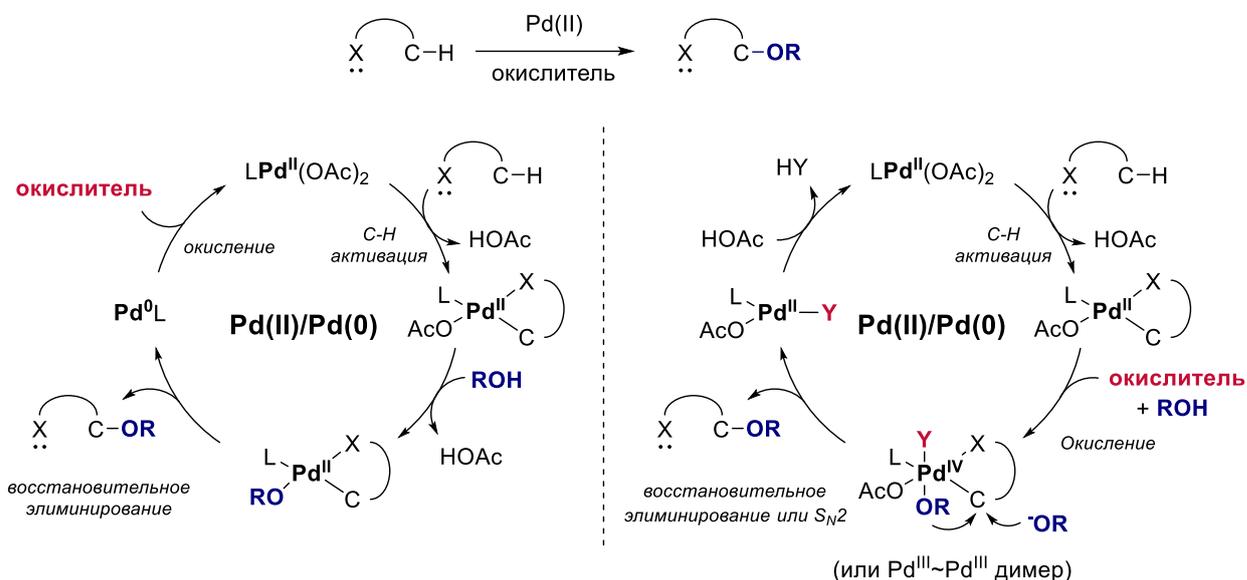


Схема 36. Общие схемы возможных каталитических путей С-Н оксифункционализации с участием соединений палладия.

Обычно в катализируемых комплексами палладия процессах направленной С-Н активации генерация активных каталитических частиц происходит *in situ* из палладиевого предшественника (чаще Pd(OAc)₂, реже используют Pd(PhCN)₂Cl₂ и др.) и лиганда. Как правило, реакции проводят при высоких температурах (80–140°C), с высокими нагрузками палладия (10 мольн. % или выше) и окислителя. Предполагается, что для направленного оксигенирования характерно участие либо каталитического цикла Pd(II)/Pd(0), либо Pd(II)/Pd(IV) (Схема 36). В первом случае окислитель необходим для регенерации активной частицы Pd(II) из интермедиата LPd(0), образующегося в результате восстановительного элиминирования. В этом случае применяют более мягкие окислители, такие как бензохинон/O₂, соединения Ag(I), Cu(II) и др. Как правило, такой путь встречается редко

вследствие сложности восстановительного элиминирования из-за большой разницы в энергиях между ВЗМО связи Pd-O и НСМО Pd-C. Требуется тщательный подбор лигандов, способных промотировать как C-H активацию, так и восстановительное элиминирование.

Например, полагают, что каталитический цикл Pd(II)/Pd(0) имеет место при получении бензолактонов из *o*-толуиловых кислот в системах, предложенных группами Мартина (R. Martin) и Ю (J.-Q. Yu) (Схема 37) [123; 124]. В первом случае использовался карбонат серебра (I), который выполнял роль окислителя, а также участвовал в первоначальном координировании карбоксильной группы. Критически важным было наличие основания (K_2HPO_4) и вспомогательного лиганда (N-ацетил-L-лейцина), обеспечивающих высокий выход лактона и предотвращающих декарбоксилирование. Позднее группой Ю был разработан метод лактонизации с использованием пиридинового лиганда, позволяющий применять молекулярный кислород в качестве окислителя, даже в виде 5% раствора в азоте (ниже нижнего концентрационного предела распространения пламени для большинства органических растворителей) [124].

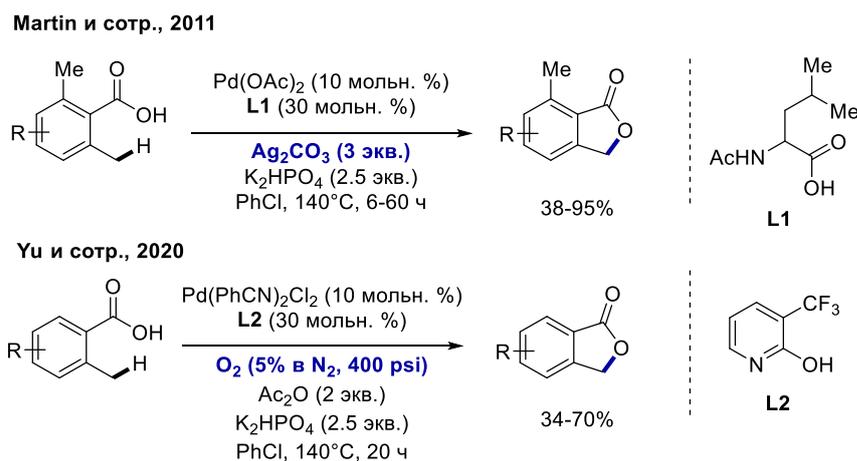


Схема 37. Pd-катализируемая лактонизация *орто*-толуиловых кислот.

Однако намного более распространенным является случай Pd(II)/Pd(IV) катализа. Окислитель в таком процессе необходим для окисления частиц Pd(II) (как правило, после C-H активации, т.е. уже содержащих связь Pd-C) до частиц Pd(IV), относительно легко подвергающихся восстановительному элиминированию, приводящему к образованию связи C-O в продукте. Окисление палладиевых частиц до высоких степеней окисления требует сильных окислителей, как правило, таких как $PhI(OAc)_2$, NBS (и аналогичные соединения), $Se(IV)$, реагенты «F⁺» (такие как F-TEDA), $K_2S_2O_8$, оксон, реже пероксиды. Такие соединения не удовлетворяют современным требованиям «зеленой» химии в части атомной эффективности, поэтому требуется разработка подходов с участием более

безопасных окислителей, таких как пероксид водорода, или, например, электрохимических методов.

Например, при β -ацетоксилировании оксазолинов в качестве окислителя могут быть использованы доступные органические пероксиды, например, AcOOtBu, получаемый из ТВНР реакцией с Ac₂O (Схема 38а) [125]. При направленной оксифункционализации C(sp³)-Н связей эфиров оксимов может быть использована система NaNO₃/O₂. В этом случае нитрат выступает в качестве сокатализатора, генерируя NO₂, который способен окислять частицы Pd(II) в Pd(IV) в мягких условиях [126]. Этот же процесс можно проводить в электрохимическом варианте. Так, Мэй (Т. Mei) и сотр. показали возможность β -ацетоксилирования замещенных оксимов с высокими выходами (Схема 38b) [127]. При использовании других карбоновых кислот (и их солей), удавалось получить соответствующие производные, но выходы были ниже из-за протекания конкурирующих процессов.

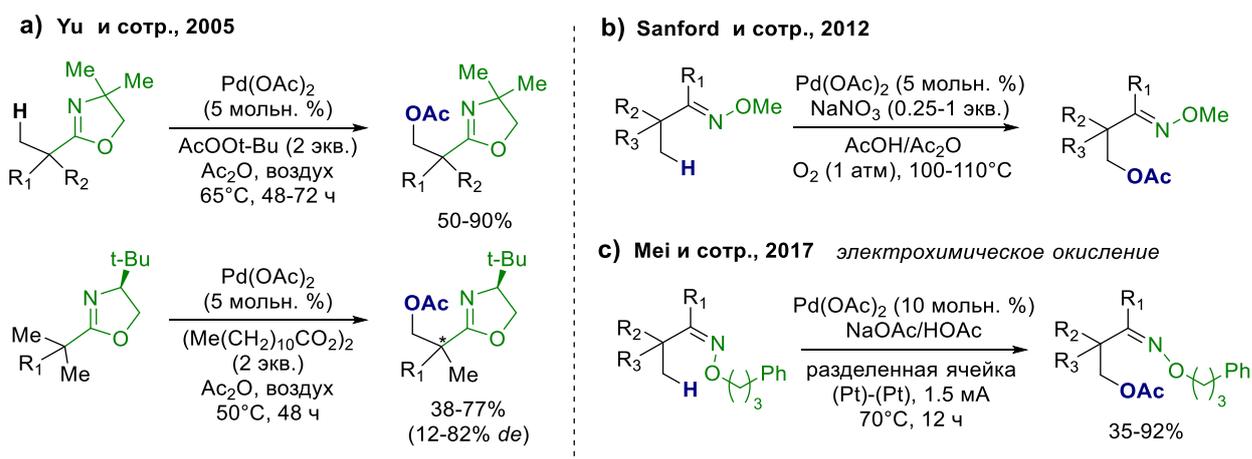


Схема 38. а) β -Ацетоксилирование оксазолинов с применением пероксидов в Ac₂O; б) Использование системы NaNO₃/O₂ с) Электрохимический вариант ацетоксилирования замещенных оксимов.

Ключевое значение для процессов палладий-катализируемой активации имеют свойства направляющих групп. Они должны быть способны служить лигандами в образующемся комплексе с переходным металлом, т.е. обладать достаточной льюисовской основностью. Поэтому во многих случаях требуется предварительное введение таких групп в структуру молекулы (за счет трансформации существующих), а затем, после C-H функционализации, их удаление (Схема 40а). На Рисунке 9 представлены основные классы направляющих групп и положения, по которым осуществляется оксифункционализация [128].

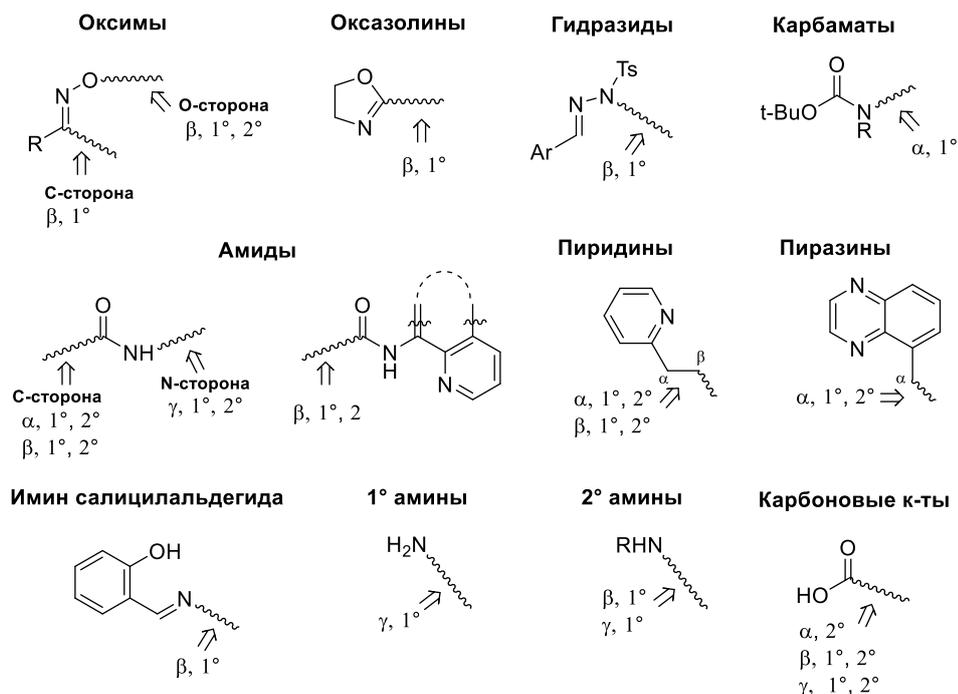
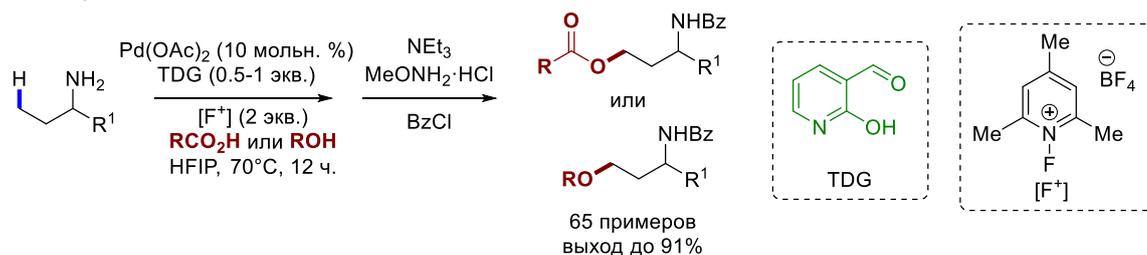


Рисунок 9. Основные классы направляющих групп и положения функционализации алкильной цепи.

Необходимость проведения дополнительных синтетических стадий для введения и удаления направляющих групп, каждая из которых требует последующей очистки и генерирует значительные количества побочных продуктов, снижают общую привлекательность такой стратегии. В некоторых случаях удается применить альтернативный подход, заключающийся в формировании «временной» направляющей группы в процессе функционализации, с последующим ее удалением в одном реакционном сосуде (Схема 40b). Преимущества такого подхода перед традиционным использованием «постоянных» направляющих групп очевидны, однако круг разработанных реакций ограничивается небольшим числом *in situ* генерируемых иминов и енаминов. Например, проф. Ю и сотр. предложили использовать 2-гидроксиникотинальдегид для γ -оксифункционализации незащищенных аминов с использованием 10 мольн. % Pd(OAc)₂ и 2 экв. N-фтор-2,4,6-триметилпиридиния тетрафторбората в HFIP (Схема 39a) [129].

Поэтому в последнее время большее внимание уделяется разработке таких процессов, в которых уже имеющиеся в молекуле функциональные группы выступают в качестве направляющих (Схема 40c). Однако многие полезные группы обладают либо слабой координирующей способностью (например, карбоксильная –COOH), либо, напротив, прочно связываются и склонны к α -окислению (как аминогруппы –NH₂ или –NHR). В таких случаях требуется тщательный подбор реакционных условий, окислителя и дизайн лигандов, способных промотировать такие реакции.

a) Yu и сотр., 2020



b) Yu и сотр., 2023

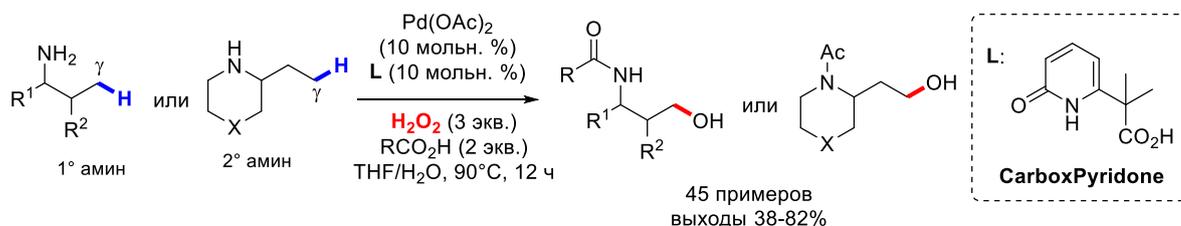


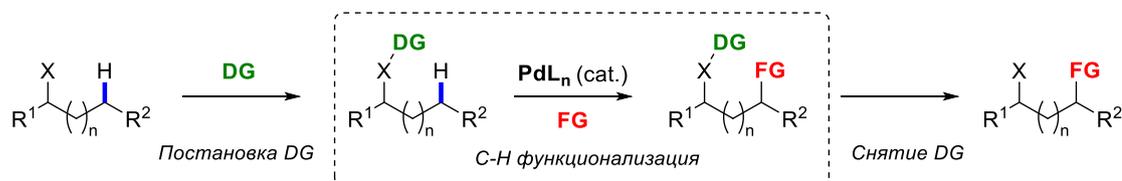
Схема 39. а) γ -Функционализация аминов с использованием «временной» направляющей группы; б) Pd(II)-катализируемая γ -C–H оксифункционализация аминов H_2O_2 .

В 2023 году проф. Ю и сотр. впервые предложили способ γ -C–H гидроксирования незащищенных аминов, содержащих α -атомы водорода, раствором пероксидом водорода (Схема 39b) [130]. Ключевым являлось применение мультифункционального карбоксипиридинового лиганда, который предотвращает образование инертных бис(амино)палладиевых частиц, принимает участие в разрыве C–H связи в ходе согласованного металлирования-депротонирования, а также промотирует окисление алкилпалладиевого (II) интермедиата. Отметим, что применение H_2O_2 является существенным шагом вперед, так как окислители с низкой атомной эффективностью является большой проблемой существующих методов палладий-катализируемой C–H активации.

Как отмечалось ранее, функционализация метиленовых групп представляет собой сложную задачу вследствие их стерических и электронных особенностей. В большинстве случаев метиленовые группы не реагируют или вступают в реакцию с намного меньшими выходами, чем первичные C–H группы. В ряде случаев жесткие структуры молекул (например, с бициклическими фрагментами) позволяют увеличить выход реакции по 2 $^\circ$ группам, однако даже в таких случаях требуется тщательная оптимизация условий. В случае линейных молекул определенные успехи были достигнуты в функционализации карбоновых кислот (реакции лактонизации) и их производных. Так, β -ацетоксипроизводные защищенных α -аминокислот были получены Кори (E. Corey) и сотр. при использовании 8-аминохинолина в составе амидной группы в качестве направляющей группы (ранее введенной в практику Даугулисом (O. Daugulis) с сотр.) [131; 132]. В качестве

окислителя лучшие результаты продемонстрировала система оксон/Мп(ОАс)₂; промотирующая роль марганца (окисляющегося до Мп³⁺), предположительно, заключается в увеличении положительного заряда в палладиевых интермедиатах за счет его льюисовой кислотности, что снижает барьер внедрения по С-Н связи и образования палладацикла (Схема 41а).

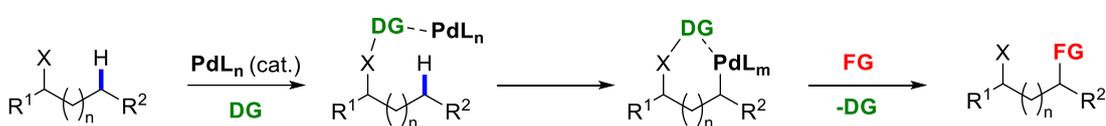
а) Использование дополнительной направляющей группы (static DG):



☒ Дополнительные стадии введения/снятия DG

☒ Низкая атомная эффективность

б) Использование "временной" направляющей группы (transient DG):

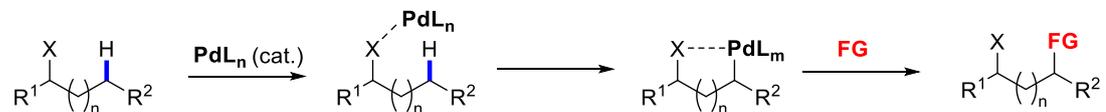


☑ Отсутствие необходимости модификации субстрата

☑ Увеличение атомной эффективности

☒ Ограниченное число существующих подходов

в) Использование существующей функциональной группы как направляющей (native DG):



☑ Отсутствие необходимости модификации субстрата

☑ Увеличение атомной эффективности

☒ Ограниченное число существующих методов

☒ Функционализация только ближних С-Н положений (γ, реже β и δ)

Схема 40. Существующие стратегии направленной C(sp³)-Н функционализации в присутствии комплексов палладия.

Сильно координирующиеся бидентатные азотсодержащие направляющие группы (амиды хинолинов и замещенных пиколинов), в дальнейшем неоднократно применялись для активации метиленовых групп, в том числе и для стереоселективных процессов с дифференциацией неактивированных метиленовых С-Н связей [133]. Более общее алкоксилирование неактивированных 1° и 2° групп (по сравнению с подходом Кори и сотр.) в β-положении амидов удалось провести с использованием окислителей на основе соединений иода(III), также с участием 8-аминохинолинового фрагмента [134]. Дальнейшее развитие подходов к активации метиленовых С-Н групп связано с 2-(пиридин-2-ил)изопропиламиновой группой (NHPIP), разработанной Ши (В.-Ф. Shi) и сотр. в ходе совершенствования уже существующих на тот момент направляющих пиридинсодержащих

групп [133]. Ими было предположено, что введение *гем*-диметильного фрагмента в α -положении позволит ускорить циклометаллирование за счет эффекта Торпа-Циглера (*гем*-диалкильного эффекта) [135]. Действительно, именно эта оптимальная направляющая группа позволила эффективно проводить метоксилирование карбоновых кислот (Схема 41с) [136]. Авторы также продемонстрировали возможность легкого удаления направляющей группы в мягких условиях.

Редчайший пример вовлечения третичных С-Н групп в палладий-катализируемую активацию был описан Дуном (G. Dong) и сотр. в ходе получения 1,2-диолов с использованием *экзо*-направляющей группы (образующей палладоцикл с *экзо*-двойной связью) [137]. Исходные оксими получаются из спиртов в ходе последовательности реакции с N-гидроксифталимидом и расщепления полученного N-алкоксифталимида гидразином с добавлением 2,6-диметоксибензальдегида. Оказалось, что помимо первичных и вторичных групп в β -ацетоксилирование могут быть вовлечены третичные группы в бициклических системах. Так, в случае производных *эндо*- и *экзо*-норборнеолов происходила функционализация метиновых (СН) мостиковых групп вместо более доступных β -метиленовых групп (Схема 41d).

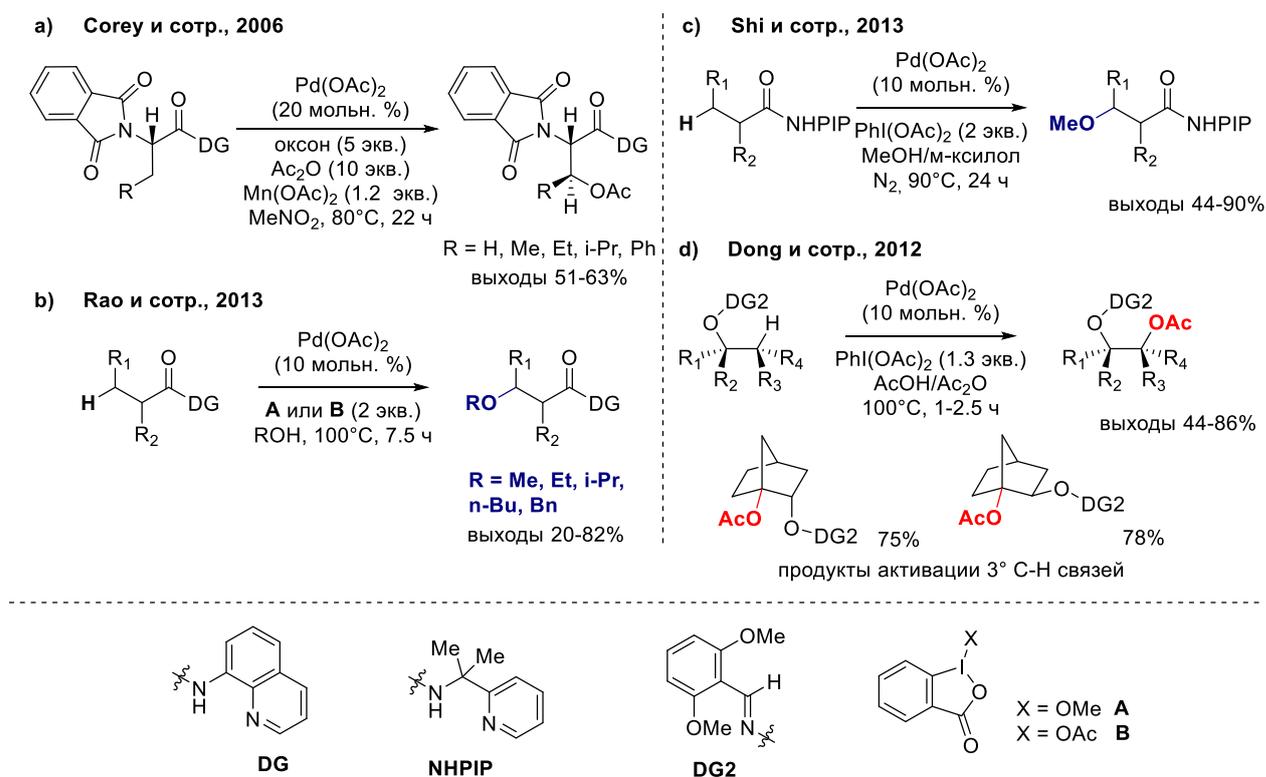


Схема 41. Примеры Pd-катализируемого $\text{C}(\text{sp}^3)$ -Н оксигенирования 2° и 3° групп.

Помимо процессов алкоксилирования и ацетоксилирования метиленовых групп, получили развитие также процессы внутримолекулярного образования связи С-О,

например, лактонизация и образование циклических простых эфиров. С одной стороны, такие процессы должны протекать труднее вследствие того, что, в отличие от межмолекулярных процессов, на стадии образования связи С-О доступен только один эквивалент нуклеофила, а также вследствие возможных конкурирующих процессов с участием кислородсодержащих частиц из окислителя. С другой стороны, нахождение реакционных центров в составе одной молекулы облегчает формирование связи за счет энтропийного фактора. Оказалось, что направляющая NHPIP-группа может быть полезна также для образования 5- и 6-членных лактонов и циклических эфиров с С-О связью в β -положении от амидной группы (Схема 42а,б) [138; 139].

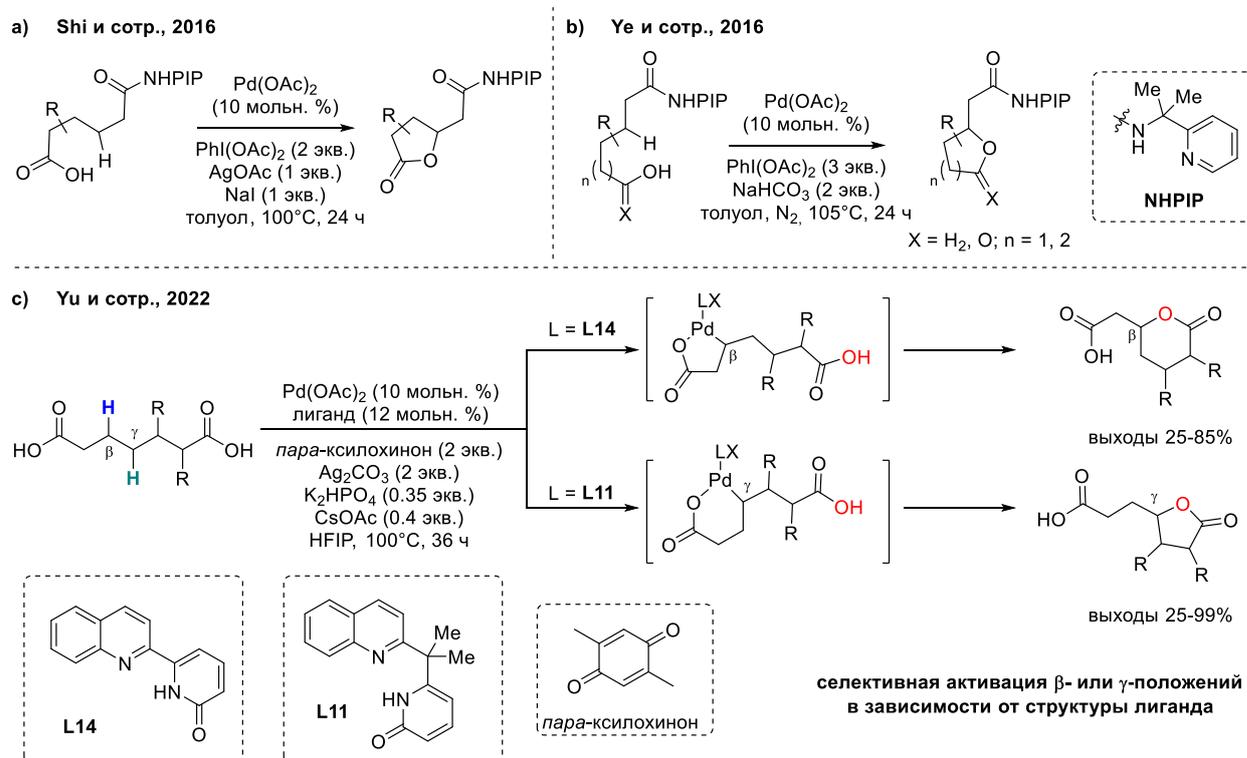


Схема 42. Направленная лактонизация карбоновых кислот по метиленовым положениям.

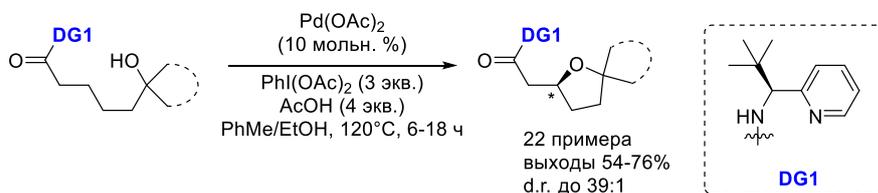
2-Пиридоновые лиганды, введенные в практику проф. Ю и сотр., способствуют Pd(II)-катализируемой активации С-Н связи и могут использоваться для решения широкого круга задач с вовлечением алифатических и ароматических С-Н групп в образование как связей С-С, так и углерод-гетероатом [140]. Квантовохимические исследования показали, что замещенные 2-пиридоны выступают лигандами X-типа (координируются в виде аниона), стабилизируя палладиевые частицы, и выполняют роль внутреннего основания, непосредственно участвуя в стадии разрыва связи С-Н в ходе функционализации. К преимуществам таких лигандов также можно отнести возможность введения различных заместителей в остов для варьирования пространственных и электронных эффектов.

Так, хинолин-пиримидиновые лиганды могут быть успешно использованы для региоселективной лактонизации за счет С-Н-активации дикарбоновых кислот (Схема 42с) [141]. При этом в зависимости от строения лиганда происходит внедрение палладия по β - или γ -положению от направляющей группы -COOH. Последующее образование связи с оставшейся карбоксильной группой приводит к образованию δ - или γ -лактонов замещенных пимелиновых кислот и в общем случае из 1,7-дикарбоновых кислот. В общей процедуре в качестве окислителя используется карбонат серебра (2 экв.), который, однако, может быть заменен на диоксид марганца (4 экв.). Отметим, что во всех приведенных палладий-катализируемых реакциях лактонизации необходимо наличие дополнительной направляющей группы, в отличие от Fe- и Mn-катализируемых биомиметических процессов, в которых карбоксильная группа сама может служить и для управления региоселективностью (направляя окисление в γ -положение), и для формирования С-О связи лактона [18; 142].

Жесткие условия проведения реакции часто затрудняют стереоселективную функционализацию, также как и общая сложность вовлечения метиленовых групп в С-Н активацию. Работы в этом направлении ведутся, однако на сегодняшний день встречаются лишь отдельные примеры. Как правило, источниками хиральности являются стереоцентры, находящиеся в составе направляющей группы, служащей в таком случае также хиральным вспомогательным реагентом. Например, еще в 2005 году проф. Ю и сотр. удалось провести стереоселективное ацетоксилирование с использованием хиральных оксазолинов (Схема 38а), однако лишь с умеренными значениями стереоселективности [125]. В условиях реакции сам оксазолиновый фрагмент подвергался окислению, поэтому требовалось использовать стерически затрудненный окислитель, такой как бензоил- или лауроилпероксид. В этом случае, как и в большинстве других, стереоцентр в продукте возникает в результате функционализации одной из двух диастереотопных метильных групп. Лишь в 2018 году был предложен первый пример стереоселективной $C(sp^3)$ -Н оксифункционализации метиленовой группы (Схема 43а) [143]. Было показано, что при использовании хиральной направляющей группы на основе пиколиламина возможно внутримолекулярное образование С-О связи в β -положении от амидного фрагмента с формированием тетрагидрофуранового фрагмента в составе различных оксаспироциклов с высокой стереоселективностью (d.r. до 39:1). После этого бидентатная хиральная пиколинамидная группа нашла применение в других стереоселективных процессах окисления. В 2020 году проф. Бэран (Ph. Baran) и сотр. применили энантиоконтролируемую С-Н активацию для десимметризации субстрата в ходе полного синтеза (-)-максимисцина (Схема 43b) [144]. После тщательной оптимизации реакционных условий и структуры была

подобрана хиральная направляющая пиридилметиламиновая группа, позволившая осуществить метоксилирование с высокой диастереоселективностью (d.r. = 20:1).

a) Hong и сотр., 2018



b) Varan и сотр., 2020 (полный синтез (-)-максимисцина)

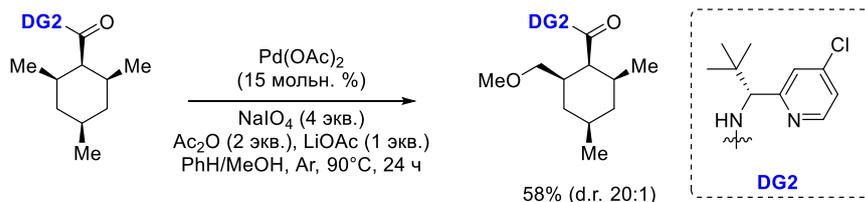


Схема 43. Примеры диастереоселективных процессов алифатической C-H активации с образованием связи C-O.

Энантиоселективные подходы к C-H оксифункционализации неактивированных алифатических связей с участием комплексов палладия в литературе не представлены. Единственный пример такого процесса встречается в работе проф. Ю и сотр. [145]. Ими было обнаружено, что использование аминокислот в качестве «временной» направляющей группы позволяет энантиоселективно функционализировать орто-метиленовую группу ароматических альдегидов, содержащих акцепторные заместители. Из интермедиата Pd(IV) в результате внутрисферного восстановительного элиминирования образуется продукт со связью C-F, а при реакции по механизму S_N2 – со связью C-O (Схема 44). Варьируя используемую добавку (служащую направляющей группой), можно изменять селективность процесса (с преимущественного ацетоксилирования к фторированию). Однако исследователи сконцентрировались на получении продуктов со связью C-F (что удается с выходами до 61% с 99% ee), поэтому в работе представлен только один пример ацетоксилирования (выход 47% с 88% ee с использованием (L)-трет-бутилглицина).

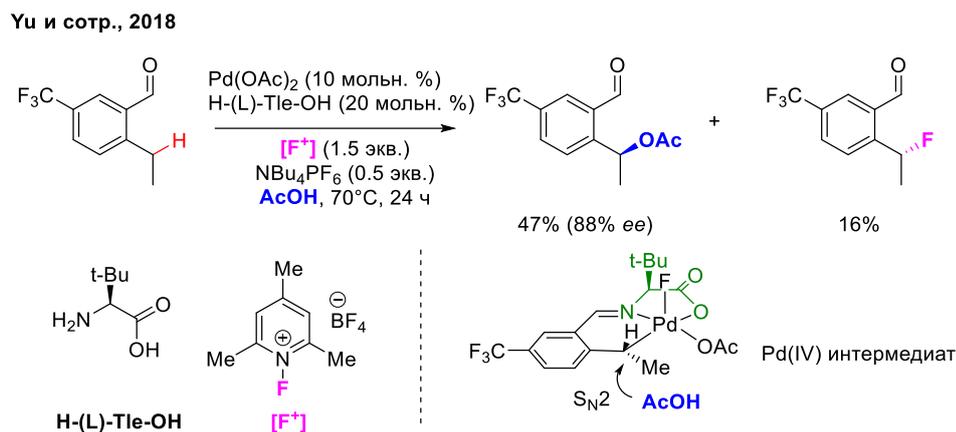


Схема 44. Пример энантиоселективного ацетоксилирования с использованием «временной» направляющей группы в присутствии комплекса палладия.

1.3. Заключение

Процессы с участием катализаторов на основе легких платиновых металлов (Ru, Rh, Pd) занимают важное место в существующих синтетических подходах к активации алифатических C-H связей с последующим образованием связи углерод-кислород. При этом основные механизмы, по которым происходит катализ соединениями каждого из этих металлов, существенно отличаются, и, следовательно, различаются возможности и ограничения методов оксифункционализации с их использованием.

Современные методы, основанные на применении комплексов рутения, чаще всего включают в себя образование каталитически активных высоковалентных оксорутениевых частиц, ведущих окисление по рекомбинационному механизму. Основные достижения в этой области связаны с использованием бис-бипиридиновых и бис(пиколиламин)глицинамидных комплексов. В то же время порфириновые оксокомплексы позволяют осуществлять энантиоселективное окисление прохиральных метиленовых групп, но лишь с умеренными значениями выходов и энантиоселективности. В основном, с применением рутениевых катализаторов решаются задачи гидроксирования 3° C-H групп или конверсии метиленовых групп в кетонные. Примеры других процессов с образованием связи C-O, будь то получение простых эфиров или ацетоксилирование C-H положений, в литературе практически не встречаются.

Родиевые комплексы редко используются для C-H оксифункционализации. Можно упомянуть о системе $\text{Rh}_2(\text{cap})_4/\text{ТВНР}$, нашедшей применение для получения арилкетонов, в том числе в ходе полного синтеза. При этом свободно-радикальный характер реакции существенно ограничивает возможности такого подхода и затрудняет дальнейшее развитие родиевых каталитических систем.

Методы С-Н оксифункционализации с использованием катализаторов на основе соединений палладия, как правило, специфичны по отношению к субстрату и требуют наличия направляющих групп. С-Н активация обычно включает образование металлоорганических интермедиатов, природа которых определяет селективность дальнейшего окисления. Начиная с пионерских работ Сэнфорд, стремительно развивается окислительная функционализация соединений с неактивированными алифатическими С-Н группами в присутствии соединений Pd. Однако вовлечение вторичных С-Н групп в такие процессы по-прежнему представляют собой трудную, лишь в редких случаях решенную задачу, не говоря уже о 3° С-Н положениях. При этом нельзя не отметить значительные успехи в палладий-катализируемой окислительной функционализации, связанные с применением бидентатных направляющих групп, в частности, 2-(пиридин-2-ил)изопропиламиновой, а также бифункциональных 2-пиридоновых лигандов, позволивших в некоторых случаях вовлекать в реакцию метиленовые группы и применять пероксид водорода в качестве «зелёного» окислителя.

Несмотря на достигнутый за последние два десятилетия существенный прогресс, имеющиеся на сегодняшний день методы окислительной С-Н функционализации с использованием комплексов лёгких платиновых металлов все еще далеки от практического применения в органическом синтезе. Основными препятствиями здесь являются высокие загрузки катализаторов, жесткие условия проведения реакции, необходимость использования специфических добавок. Кроме того, во многих процессах С-Н активации используются стехиометрические количества редких металлов и окислители, образующие токсичные побочные продукты и имеющие низкую атомную эффективность; в перспективе желательна замена этих реагентов на более «зеленые», такие как молекулярный кислород или простые гидропероксиды. Можно констатировать значительную потребность в дальнейшем развитии существующих и разработке новых, более универсальных подходов, позволяющих осуществлять широкий спектр селективных реакций. Еще более сложной и амбициозной задачей является создание каталитических методов энантиоселективной С-Н оксифункционализации; решение её могло бы существенно обогатить синтетический арсенал современной фармацевтической химии.

В целом, рассматриваемая область интенсивно развивается, при этом все возрастающее внимание уделяется вопросам практического применения и соответствия ужесточающимся экологическим требованиям. Проведённый анализ показывает, что соединения палладия, в отличие от комплексов рутения и родия, практически не применяются для прямого каталитического С-Н окисления. В литературе отсутствуют примеры использования комплексов палладия с N-донорными лигандами, широко

применяемыми для получения биомиметических катализаторов, в реакциях окисления алифатических С-Н групп. В связи с этим изучение каталитической активности негемовых комплексов палладия(II) в реакциях ненаправленного С-Н окисления органических молекул экологически безопасными окислителями, установление природы активных центров и механизма реакции в целом, а также разработка подходов к управлению селективностью таких процессов представляется актуальной и важной задачей.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1 Синтез N-донорных *трис*-пиридилметиламиновых лигандов и соответствующих комплексов палладия (II)

Как отмечалось в литературном обзоре, аминопиридиновые лиганды (семейств ТРА и PDP) нашли широкое применение для получения биомиметических комплексов железа, марганца и рутения, проявляющих каталитическую активность в процессах C-H окисления. Поэтому было решено получить комплексы палладия (II) со структурно схожими лигандами и испытать в качестве катализаторов прямого C-H окисления.

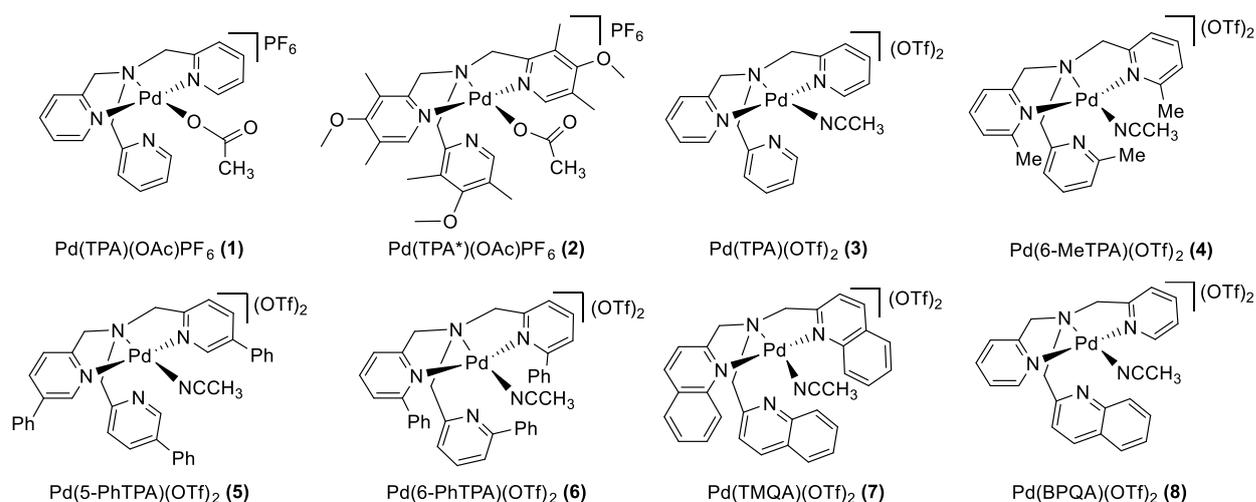


Рисунок 10. Структуры синтезированных комплексов палладия (II).

Первоначально был синтезирован ряд C3-симметричных *трис*-пиридилметиламиновых лигандов по общей схеме взаимодействием соответствующих 2-хлорметилпиридинов и 2-(аминометил)пиридинов в двухфазной системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{вода}$ в присутствии основания (Схема 45). Очистка лигандов производилась либо методом колоночной хроматографии (на SiO_2 или Al_2O_3), либо осаждением в виде соли взаимодействием с хлорной кислотой с последующей промывкой полученного перхлората диэтиловым эфиром. В виде перхлоратных солей лиганды более устойчивы при хранении, а выделение в свободном виде удобно производить непосредственно перед синтезом палладиевых комплексов. Для комплекса **8** C2-симметричный лиганд был получен из бис(2-пиридилметил)амин и коммерчески доступного 2-(хлорметил)хинолина.

Синтез необходимых пиколилхлоридов и аминов для получения лигандов был осуществлен по адаптированным под конкретные субстраты литературным методикам. Синтетическая последовательность получения комплексов, содержащих метильную группу в 6 положении, а также содержащих фенильные заместители (в 5 или 6 положениях пиридинового фрагмента), представлена на Схеме 46.

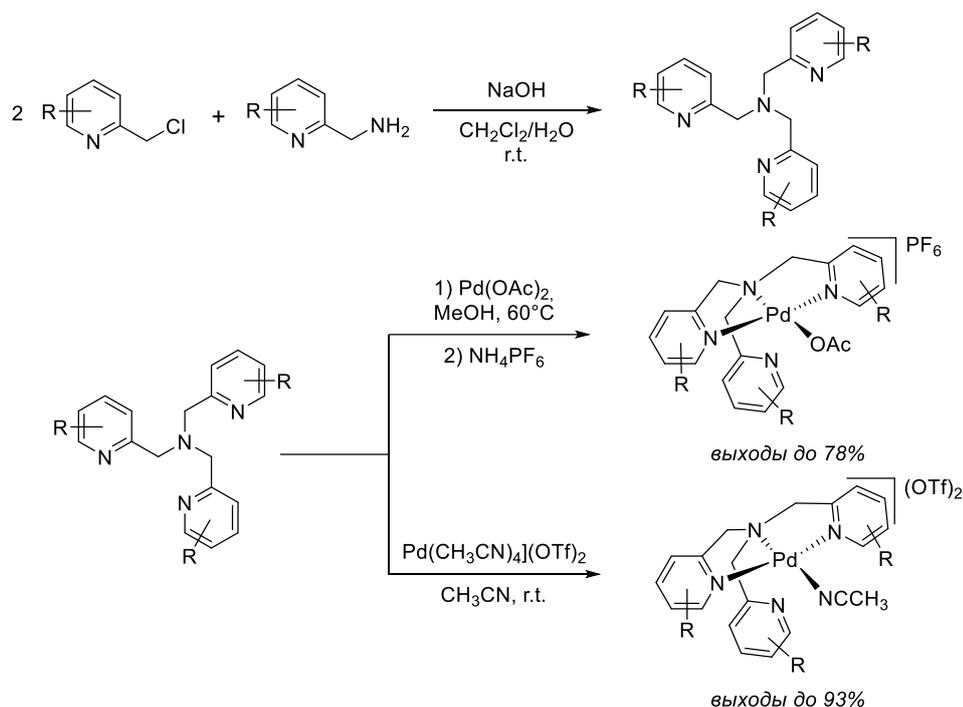


Схема 45. Синтез *трис*-пиридилметиламиновых лигандов и комплексов палладия (II) на их основе.

Обработка тионилхлоридом соответствующих 2-пиридилметанолов (коммерчески доступных или полученных восстановлением альдегидов) позволяет с высоким выходом получать необходимые для синтеза лигандов алкилхлориды. Замещенные 2-пиридилметиламины в свою очередь были получены либо синтезом Габриэля (через алкилирование фталимида калия с последующим расщеплением полученного производного гидразингидратом), либо восстановлением оксима замещенного 2-пиридинкарбоксальдегида цинком в уксусной кислоте (Схема 46).

Полученные лиганды далее были использованы для синтеза комплексов палладия общей формулой $[\text{LPd}(\text{OAc})](\text{PF}_6)$ (**1** и **2**) или $[\text{LPd}(\text{CH}_3\text{CN})](\text{OTf})_2$ (**3-8**), где L – соответствующий N4-донорный лиганд ряда ТРА (Рисунок 10). Комплексы **1** и **2**, содержащие в координационной сфере ацетат, были получены из соответствующего лиганда и ацетата палладия(II) в метаноле с последующим выделением в виде гексафторфосфата с выходами до 78%. Другим предшественником для комплексов служил трифлат тетраakis(ацетонитрил)палладия(II), получаемый из $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и трифторметансульфокислоты. Исходя из $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{OTf})_2$ были получены комплексы **3-8**, причем в большинстве случаев выходы комплексов были выше, чем при использовании ацетата палладия (в том числе за счет снижения потерь при восстановлении $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в метаноле). Все комплексы были охарактеризованы при помощи спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F . Повторная кристаллизация из системы $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ позволила для ряда

комплексов вырастить монокристаллы, пригодные для определения структуры при помощи монокристаллической рентгеновской дифрактометрии (Приложение, Рисунок П-1).

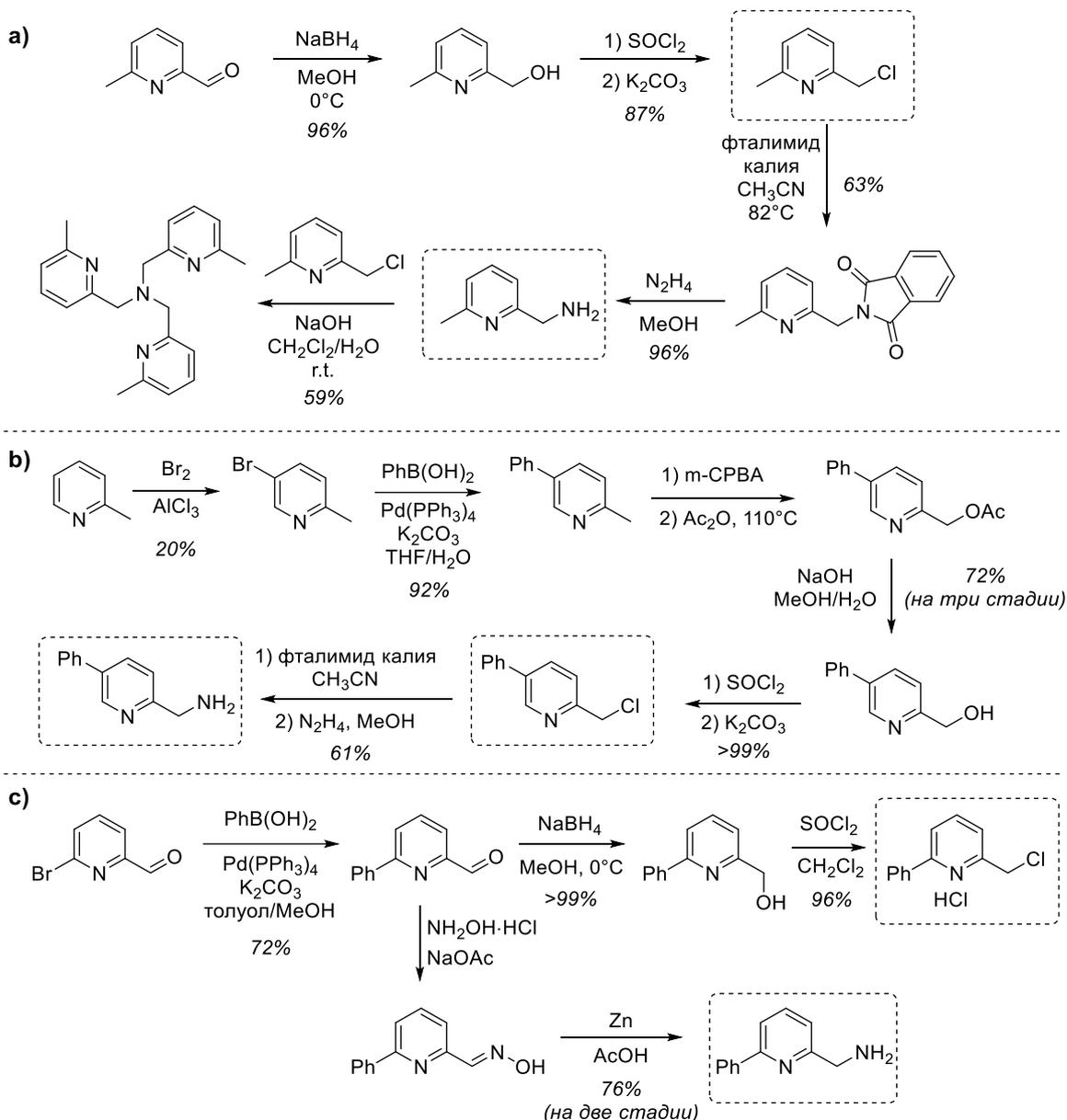


Схема 46. Синтез прешественников для получения amino-*трис*-пиридиновых лигандов.

Рентгеноструктурный анализ показал, что комплексы **1-4** содержат катионы металлов практически в плоскочастном окружении, характерном для комплексов палладия (II) с электронной конфигурацией d^8 . Центральный атом связан с двумя пиридилными и одним аминным донорным атомом азота amino-*трис*-пиридинового лиганда, т.е. C_3 -симметричные триподальные N_4 -донорные лиганды в комплексах **1-4** выступают как тридентатные, а один из трех атомов азота в пиридиновых фрагментах не образует связи между металлом и лигандом. Эта структурная особенность ранее была отмечена для других комплексов палладия(II) с триподальными N_4 -донорными лигандами

[146]. В то же время спектры ЯМР комплексов **1-7** в ацетонитриле- d_3 при 25°C демонстрируют лишь один обменно уширенный сигнал от метиленовых групп (в области δ 4.6-5.6), свидетельствующий о наличии в растворе обмена между пиридиновыми фрагментами.

Помимо *трис*-(2-пиридилметил)аминовых комплексов, был синтезирован также комплекс палладия (II) с тетрадентатным C2-симметричным лигандом PDP ((S,S)-(бис(2-пиридилметил)-2,2'-бипирролидин)), с учётом того, что аналогичные комплексы марганца и железа (с лигандами PDP-ряда) показывают высокую каталитическую активность в реакциях C-H окисления пероксидом водорода. Методика получения (S,S)-[Pd(PDP)](PF₆)₂ (**9**) была аналогична **1-2**. По данным РСА, комплекс имеет плоскочватратное строение (Приложение, Рисунок II-1); в координационной сфере палладия все экваториальные координационные места заняты PDP-лигандом и отсутствуют лабильные лиганды (ацетат или молекулы растворителя).

Кроме аминопиридиновых комплексов, был синтезирован также (S,S)-[Pd(tBu-PyBOX)](PF₆)₂ (**10**) с N3-донорным пиридин-бис-оксазолиновым лигандом (Рисунок 11). Необходимый лиганд был получен из 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты и (S)-*трет*-лейцинола по литературным методикам. Палладиевым предшественником выступал Pd(CH₃CN)₂Cl₂; замещение хлорид-ионов в координационной сфере было проведено при помощи AgPF₆. Комплексы **9-10** отличаются по строению от **1-8**, так как либо не содержат свободных координационных мест (как (S,S)-Pd(PDP)(PF₆)₂), либо образованы тридентатным лигандом (как (S,S)-Pd(tBu-PyBOX)(PF₆)₂).

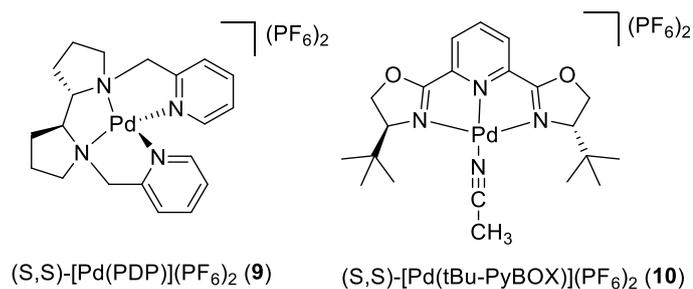


Рисунок 11. Структуры других комплексов палладия (II) с N-донорными лигандами.

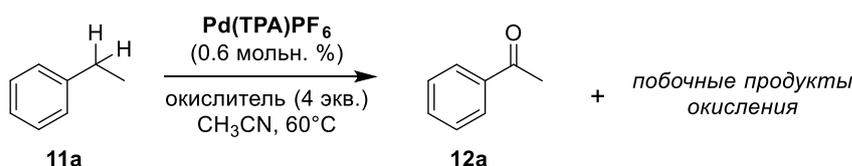
Таким образом, был синтезирован ряд *трис*-(2-пиридилметил)аминовых лигандов и комплексов палладия (II) на их основе. В полученных комплексах N4-донорный лиганд выступает как тридентатный, а один из пиридилметильных фрагментов лиганда остается некоординированным.

2.2. Каталитическое бензильное С-Н окисление в ацетонитриле

2.2.1 Каталитическое бензильное С-Н окисление субстратов с метиленовыми группами

Для того чтобы выяснить каталитическую активность полученных комплексов в реакциях С-Н окисления, в качестве модельного субстрата был использован этилбензол. Для начала были протестированы различные терминальные окислители в сочетании с наиболее простым катализатором Pd(ТРА)(ОАс)(PF₆) **1** (Таблица 2). В качестве реакционной среды был выбран ацетонитрил – растворитель, широко используемый в различных процессах окисления в присутствии металлокомплексных катализаторов благодаря своей высокой полярности и вязкости и апротонной природе. Окисление проводилось при +60°C с использованием 4 эквивалентов окислителя (по отношению к этилбензолу).

Таблица 2. Окисление этилбензола в присутствии комплекса Pd(ТРА)(ОАс)PF₆^[a]



№	Окислитель	Конверсия (%) ^[b]	Выход кетона (%) ^[b]
1	AcOOH	85	82
2	<i>m</i> -CPBA	66	54
3 ^[c]	ТВНР	49	3 ^[d]
4 ^[e]	H ₂ O ₂ (30% водн.р-р)	-	-
5	PhIO	15	13
6	PhI(OAc) ₂	19	18
7 ^[f]	NaIO ₄	6	4

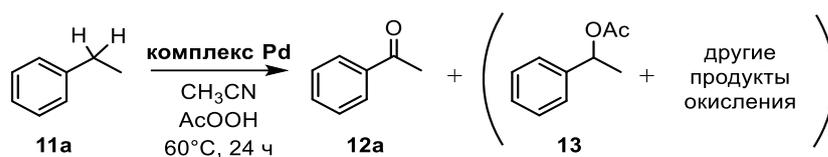
[a] Условия реакции: +60 °С; субстрат (100 мкмоль), окислитель (400 мкмоль), катализатор (0.6 мкмоль), CH₃CN (200 мкл); окислитель добавили одной порцией и перемешивали смесь при заданной температуре 24 ч. [b] Выход и конверсия измерены с помощью ВЭЖХ; [c] 5.5 М ТВНР в декане; [d] Основной продукт - гидропероксид (~40%); [e] 4 экв. H₂O₂ и 10 мкл AcOH; [f] в смеси CH₃CN/H₂O (250 мкл/100 мкл).

Оказалось, что пероксикислоты (такие как AcOOH и *m*-CPBA) демонстрируют высокую конверсию и селективность окисления по кетону, при этом в качестве побочных продуктов образуются ацетат 1-фенилэтанола и 1-фенилэтанол. При использовании системы H₂O₂/AcOH не наблюдалось образования продуктов реакции, в то время как в случае *трет*-бутилгидропероксида ТВНР основным наблюдаемым продуктом являлся 1-фенилэтилгидропероксид (Таблица 2). Иодозобензол PhIO и бис(ацетокси)иодбензол

$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ продемонстрировали высокую селективность по кетону, однако конверсия субстрата была невысока (15-19%). При использовании периодата натрия NaIO_4 конверсия этилбензола была еще ниже (Таблица 2, №7).

Было решено продолжить эксперименты с надуксусной кислотой в качестве окислителя, показавшего наилучшую конверсию (Таблица 3). Отметим, что надуксусная кислота имеет высокую атомную эффективность (содержание активного кислорода 21 масс. %) и даёт нетоксичный стехиометрический побочный продукт - уксусную кислоту.

Таблица 3. Окисление этилбензола AcOOH в присутствии комплексов **1-10**.^[a]



№	Катализатор	Катализатор, мольн. %	AcOOH , экв. ^[b]	Конверсия, % ^[c]	Выход кетона, % ^[c]
1	1	0.6	3	70	68
2	1	0.6	4	85	82
3	1	0.6	5	87	85
4	1	0.8	4	81	77
5	1 ^[d]	0.6	4	49	47
6	1 ^[e]	0.6	1	41	39
7	2	0.6	4	61	60
8	3	0.6	4	81	76
9	1 ^[f]	0.6	4	80	77
10	4	1	4	36	21 ^[g]
11	5	0.6	4	19	3 ^[h]
12	6	0.6	4	22	4 ^[i]
13	7	0.6	4	21	4 ^[h]
14	8	0.6	4	62	52 ^[j]
15	9	0.6	2	4	2
16	10	1	2	0	0
17	– ^[k]	–	4	0	0
18	$\text{Pd}[(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{OTf})_2$	0.6	4	23	18
19	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.6	4	23	17

^[a] Условия проведения: +60 °С; этилбензол (0.1 ммоль), AcOOH , катализатор, CH_3CN (0.2 мл); окислитель добавили одной порцией, после чего реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов; ^[b] относительно этилбензола; ^[c] Конверсия и выход определены при помощи ВЭЖХ; ^[d] T = +30°С. ^[e] Окисление проводили 2.5 часа; ^[f] В атмосфере аргона; ^[g] Основной побочный продукт – 1-фенилэтил гидропероксид (до 10 %); ^[h] Основной побочный продукт – 1-фенилэтил гидропероксид (до 10 %); ^[i] Основные побочные продукты – 1-фенилэтил гидропероксид (до 10 %), спирт (2%), ацетат (2%); ^[j] Основной побочный продукт – 1-фенилэтилацетат (5%); ^[k] Без добавления катализатора.

Наилучшие результаты были достигнуты при использовании 0.6 мольных % катализатора **1**, 4 эквивалентов окислителя AsOON , при проведении реакции при $+60$ в течение 24 часов (Таблица 3, №2). Увеличение загрузки окислителя (до 5 экв.) приводило лишь к незначительному увеличению конверсии, в связи с чем оно не представляется практически целесообразным (Таблица 3, №3). Увеличение загрузки катализатора также почти не сказывалось на результате реакции (Таблица 3, №4). Понижение температуры до $+30^\circ\text{C}$ приводило к падению конверсии (до 49%) за то же время по сравнению с реакцией при $+60^\circ\text{C}$ (Таблица 3, №5).

При сравнении каталитической активности различных комплексов палладия оказалось, что комплексы **1** и **3** (отличающиеся противоионами и наличием ацетата в координационной сфере **1**) оказались самыми эффективными и демонстрируют сравнимую активность при окислении этилбензола. Для **1** конверсия этилбензола достигает 85% (значение TON > 140) с выходом ацетофенона 82% (т.е. селективность образования кетона $> 96\%$). При использовании комплекса **2** в идентичных условиях конверсия была заметно ниже (Таблица 3, №7). В случае комплекса **4** окисление протекает значительно хуже по сравнению с **1-3** (конверсия лишь 36%) даже при более высокой загрузке катализатора (1 мольн. %). В качестве побочного продукта при окислении наблюдается образование значительных количеств 1-фенилэтилгидропероксида, что может отражать вклад свободнорадикального пути в случае окисления в присутствии **4** в аэробных условиях. Вероятно, увеличение пространственных затруднений, вызванное наличием метильных групп в С6-положении пиридиновых фрагментов лиганда, затрудняет подход реагентов к центральному атому, подавляя основной путь реакции и облегчая выход С-центрированного радикала (предположительного интермедиата) из клетки растворителя. В случае еще более стерически нагруженных катализаторов **5-7** (содержащих фенильные заместители в С5 или С6-положении пиридинового кольца лиганда или хинолиновые фрагменты вместо пиридиновых) конверсия падает и вовсе до 22% с образованием лишь 4% ацетофенона (Таблица 3, №№11-13). Катализатор **8** также менее активен по сравнению **1**, демонстрируя конверсию, сравнимую с **2**, что также можно объяснить влиянием объемного хинолинового фрагмента (Таблица 3, №14).

Комплексы **9** и **10** не проявили каталитической активности в реакции окисления этилбензола AsOON (Таблица 3, №№15-16). Возможно, в случае комплекса **9** с лигандом PDP это связано с отсутствием свободных мест в координационной сфере палладия, что приводит к тому, что не происходит образования активной частицы из-за невозможности координации надуксусной кислоты к атому палладия.

Холостой эксперимент (в отсутствие палладиевого катализатора) не приводит к образованию продуктов, что свидетельствует о ключевой роли соединений палладия для протекания реакции. Замена катализатора **1** на растворимые соли палладия $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{OTf})_2$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ приводит к резкому снижению эффективности окисления (падение конверсии с 85 до 23%), что отражает важную роль N-донорных лигандов для обеспечения высокой каталитической активности палладиевых комплексов (Таблица 3, №17-19). Влияние растворенного кислорода воздуха на ход эксперимента в присутствии комплекса **1** можно исключить, так как проведение реакции в инертной атмосфере аргона не оказало заметного влияния на результат (Таблица 3, №9).

Понижение температуры приводит к снижению скорости реакции, но основным продуктом по-прежнему остается кетон. Так, при 0 °С реакция протекает медленно, причем зависимость выхода кетона и конверсии субстрата от времени имеет S-образную форму (Рисунок 12). Через 49 часов после добавления окислителя выход кетона составил лишь 6%, а после 168 часов увеличился до 57% и в дальнейшем почти не изменяется.

В найденных условиях, позволяющих получить наибольший выход продукта (+60°, 4 экв. AcOOH , CH_3CN , 24 часа), было проведено окисление ряда субстратов, содержащих бензильную метиленовую группу (Схема 47). При этом в качестве основных продуктов окисления наблюдалось образование кетонов с выходами от 39% до 100%. Стоит отметить высокую селективность по кетону: так, даже при меньшей загрузке катализатора, окислителя или при понижении температуры не удавалось получить значительных количеств спирта в качестве продукта. Среди других побочных продуктов встречались, в основном, ацетаты соответствующих спиртов, реже – замещенные N-(1-фенилэтил)ацетамиды, которые могут получаться по реакции Риттера в условиях окисления, а также эфиры замещенных карбоновых кислот и фенола, образующиеся, вероятно, при дальнейшем некаталитическом окислении кетона по Байеру-Виллигеру.

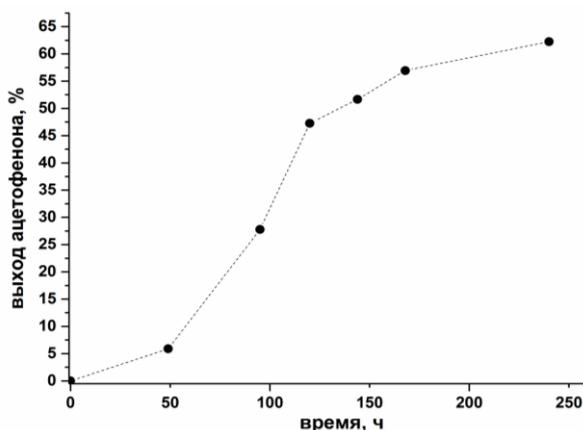


Рисунок 12. Зависимость выхода ацетофенона от времени при окислении этилбензола в присутствии **1** в ацетонитриле при 0 °С.

Окисление метилзамещенных этилбензолов происходит преимущественно по метиленовой группе, хотя в отдельных случаях наблюдается образование небольших количеств продуктов окисления СН₃-группы с образованием замещенных бензальдегидов или бензойных кислот. Можно видеть, что конверсия и выход кетона падают при переходе от *para*- к *ortho*-изомеру (снижение выхода кетона с 76 до 31%), также при этом увеличивается доля побочных продуктов окисления по метильной группе, что может быть вызвано увеличивающимися пространственными затруднениями.

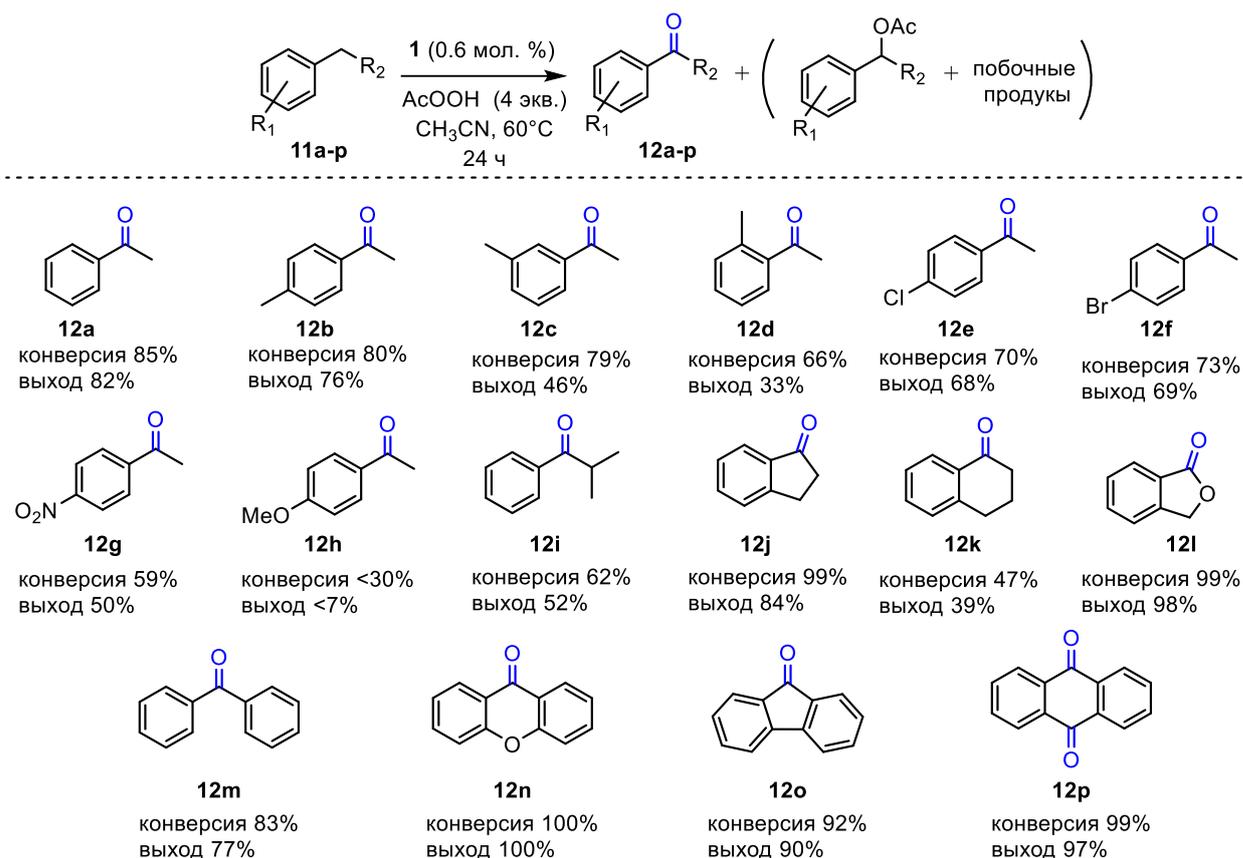


Схема 47. Бензильное окисление арилалканов AcOOH в присутствии комплекса **1**. Выходы определены по ¹H ЯМР.

Наличие электрооакцепторных заместителей (Cl, Br, NO₂) в арильном фрагменте субстрата приводит к небольшому снижению конверсии и выхода кетона (Схема 47). Однако, если субстрат содержит сильный электронодонорный заместитель, такой как *para*-метоксигруппа, то в качестве основных продуктов наблюдаются продукты окисления по ароматическому кольцу, такие как замещенные гидрохиноны (2-метокси-5-этилгидрохинон и 2-этилгидрохинон, оценочно <18% (1:1) по данным ГХ-МС). Вероятно, низкая селективность объясняется высокой активностью субстрата; невысокую конверсию же можно объяснить дезактивацией катализатора из-за взаимодействия с продуктами реакции (координацией по атому кислорода образующихся фенолов). В случае *изо*-бутилбензола

образование кетона (выход 52%) сопровождалось образованием минорного продукта окисления неактивированной третичной С-Н группы с образованием α,α -диметилфенетилового спирта (<4%). Окисление индана происходило с высоким выходом 2-инданона (84%), однако в случае тетралина наблюдалась значительно меньшая конверсия (Схема 47). Субстраты с двумя фенильными заместителями при метиленовой группе (дифенилметан, флуорен, ксантен) легко вступали в реакцию, давая высокие выходы кетонов (77-100%). В случае фталана реакция протекала с высоким выходом фталида (>99%); окисление 9,10-дигидроантрацена приводило к соответствующему diketону.

Таким образом, показано, что катализаторы на основе комплексов палладия(II) с N4-донорными лигандами серии ТРА катализируют окисление этилбензола до ацетофенона надуксусной кислотой с высокой селективностью при невысоких загрузках катализатора (< 1 мольн. %). В найденных условиях (0.6 мольн. % комплекса **1**, +60°C, 4 экв. окислителя) было проведено окисление ряда субстратов с выходами кетонов в диапазоне 33-100%.

2.2.2 Каталитическое бензильное С-Н окисление субстратов с третичными С-Н группами

При окислении субстратов с бензильными метиленовыми группами системой 1/АсООН в CH_3CN не удастся наблюдать образования значительных количеств вторичного спирта среди продуктов вследствие того, что получающийся спирт содержит менее прочную С-Н связь и поэтому окисляется легче исходного субстрата. В случае же соединений с третичными С-Н положениями (например, кумола) в качестве ожидаемого основного продукта должен получаться продукт гидроксирования – третичный спирт. В связи с этим было решено изучить окисление кумола надуксусной кислотой. В условиях, аналогичных найденным ранее для этилбензола (ацетонитрил, +60°C, 2 эквивалента АсООН), после 6 часов реакции наблюдалось образование смеси продуктов, причем не только окисления связи С-Н (α -метилстирол и кумиловый спирт), но также разрыва связи С-С (ацетофенон) (Схема 48).

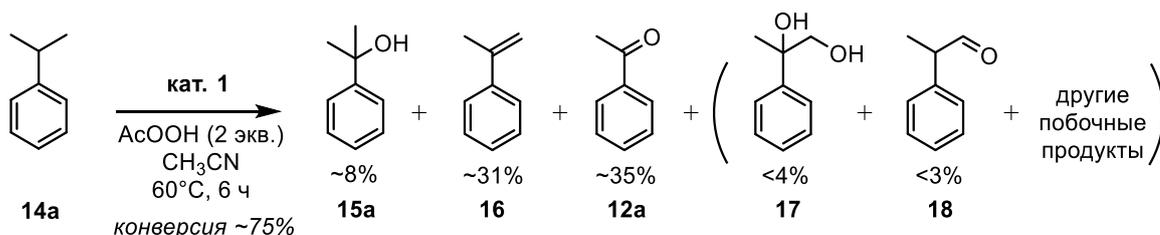


Схема 48. Окисление кумола АсООН при 60°C в присутствии комплекса **1**.

Наблюдение за ходом окисления при $+60^{\circ}\text{C}$ показывает, что концентрация кумилового спирта достигает своего максимального значения через 1 час после начала реакции (Рисунок 13). В то же время за этот период образование α -метилстирола не наблюдается, а конверсия кумола достигает постоянного значения, что свидетельствует о полном расходовании окислителя. После первого часа концентрация спирта начинает постепенно снижаться, при этом происходит накопление α -метилстирола. На концентрацию ацетофенона разложение спирта не оказывает значительного влияния. Большая часть кетона образуется *параллельно* с образованием спирта в течение 1 часа, после чего его концентрация также существенно не меняется (Рисунок 13).

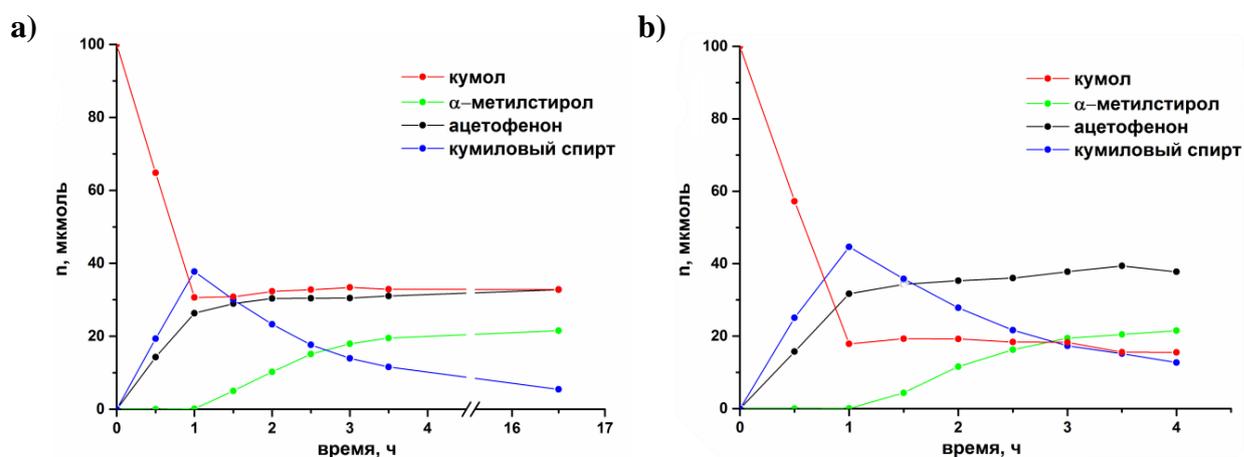


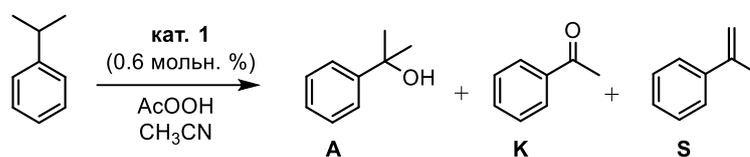
Рисунок 13. Зависимость количества продуктов окисления кумола AcOOH от времени при 60°C в присутствии **1**: а) при соотношении $[\text{кумол}] : [\text{AcOOH}] = 1:2$; б) при соотношении $[\text{кумол}] : [\text{AcOOH}] = 1:5$. Состав смеси определен при помощи ВЭЖХ.

Образование α -метилстирола среди продуктов реакции можно было бы объяснить простой кислотной дегидратацией в условиях реакции (коммерческая AcOOH поставляется в виде раствора в разбавленной AcOH), однако контрольные эксперименты это опровергают. Так, в отдельном эксперименте было показано, что при выдерживании кумилового спирта в течение 24 ч даже в 80% уксусной кислоте (в присутствии 0.6 мольных % **1**) выход алкена не превышает 6%. Вероятно, дегидратация спирта до α -метилстирола ускоряется соединениями палладия, образующимися при деградации катализатора под действием окислителя после завершения окисления кумола.

При снижении температуры происходит увеличение селективности окисления и уменьшение доли алкена среди продуктов реакции. Так, уже при 40°C спирт становится преобладающим продуктом (33% при 60%-ной конверсии), а при температуре ниже 20°C образование алкена практически не наблюдается (Таблица 4, №2-4). Использование

четырёхкратного избытка окислителя (вместо 2 экв.) позволяет достичь практически полной конверсии (Таблица 4, №5-6).

Таблица 4. Окисление кумола AcOOH в присутствии комплексов **1-4**.^[a]



№	Катализатор	T, °C	AcOOH, экв. ^[b]	t, ч	Конверсия, % ^[c]	Выход (A/K/S), % ^{[c],[d]}
1	1	60	2	16	68	5/32/21
2	1	40	2	16	60	33/15/6
3	1	20	2	30	78	55/18/2
4	1	0	2	120	81	62/15/0
5	1	10	4	44	98	82/12/1
6	1	0	4	120	99	85/12/0
7	2	0	4	120	53	35/16/0
8	3	0	4	120	99	84/15/0
9	4	0	4	120	34	21/10/0

^[a] Условия проведения: кумол (0.1 ммоль), AcOOH (35 масс. % раствор в разб. AcOH), катализатор (0.6 мольн. %), CH₃CN (0.2 мл); окислитель добавили одной порцией. Основные продукты: кумиловый спирт (A, **15a**), ацетофенон (K, **12a**), α-метилстирол (S, **16**). В качестве побочных продуктов наблюдалось образование 2-фенилпропан-1,2-диола (**17**), 2-фенилпропаноля (**18**) (не показаны на схеме). ^[b] относительно субстрата (кумола). ^[c] Конверсия и выход определены при помощи ВЭЖХ. ^[d] Выходы кумилового спирта/ацетофенона/α-метилстирола.

Наибольший выход спирта наблюдается при низких температурах (0...10°C), при этом соотношение кумиловый спирт:ацетофенон достигает 7:1. Помимо кетона, при низких температурах наблюдалось образование кумилацетата в качестве побочного продукта (выход 2–4%). При использовании других комплексов палладия (например, **2-4**) в качестве катализаторов при низких температурах основными продуктами также являлись спирт и ацетофенон. Комплекс **4**, как и при окислении этилбензола, оказался наименее активным в серии (среди **1-4**), демонстрируя при этом также наименьшую селективность по спирту (Таблица 3).

При низкой температуре процесс окисления имел длительный индукционный период (около 40 ч при 0 °C), в течение которого конверсия увеличивалась очень медленно (Рисунок 14a). Это может быть связано либо с автокаталитическим характером реакции, либо с медленным образованием каталитически активной частицы из пре-катализатора при данной температуре. Добавление в реакционную смесь продуктов реакции, таких как кумиловый спирт или ацетофенон (по 10 мольн.%), не приводило к изменению индукционного периода и ускорению реакции. С другой стороны, предварительное

перемешивание катализатора **1** и АсООН в течение 48 часов при 0 °С перед добавлением субстрата полностью устраняло индукционный период. Схожий эффект достигается предварительным перемешиванием катализатора и АсООН в течение 5 минут при +60°С. Эти данные свидетельствуют в пользу гипотезы о медленном образовании каталитически активной частицы из катализатора и окислителя при пониженной температуре.

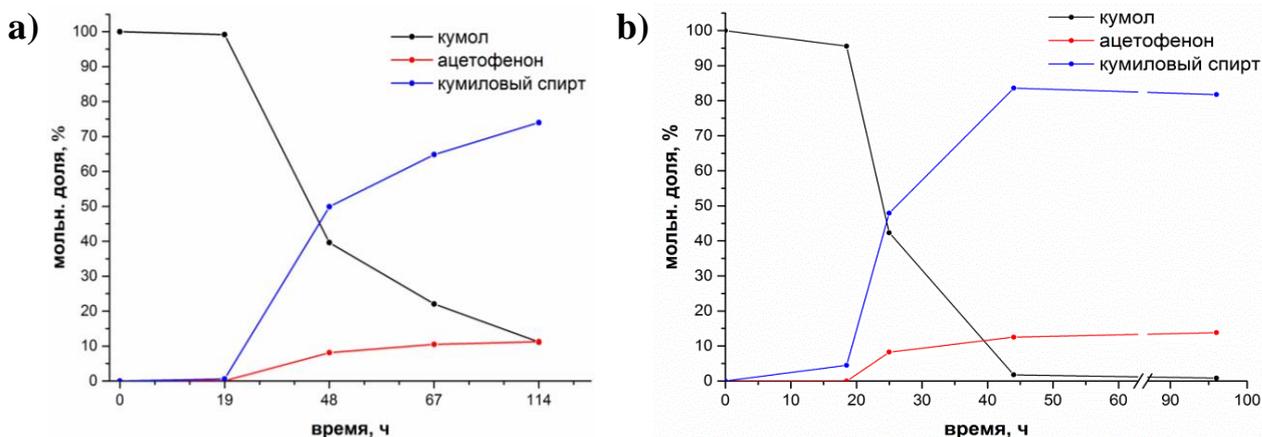


Рисунок 14. Зависимость продуктов окисления кумола АсООН в присутствии **1** от времени в аэробных условиях: а) при 0°С; б) при 10°С. Доли продуктов определены при помощи ВЭЖХ.

Присутствие кислорода не оказывает заметного влияния на процесс окисления в присутствии **1** (Таблица 4). Так, при проведении реакции в инертной, воздушной или кислородной атмосфере при 0 °С или 10 °С были получены практически идентичные результаты; присутствие кислорода не привело ни к снижению конверсии, ни к изменению соотношения основных продуктов. Таким образом, полученные результаты позволяют исключить значительный вклад свободнорадикального маршрута окисления кумола с участием растворенного молекулярного кислорода.

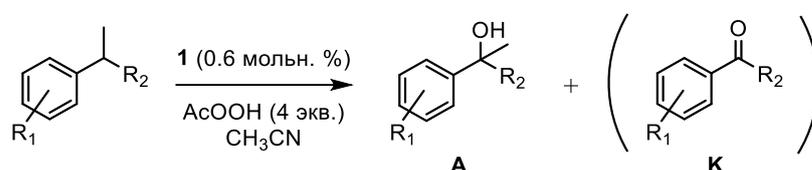
Таблица 4. Окисление кумола в различной атмосфере^[a]

№	Атмосфера	T, °С	t, ч	Конверсия (%) ^[b]	Выход (спирт/кетон), % ^[b]
1	аргон	10	48	98	82/13
2	воздух	10	48	96	76/16
3	аргон	0	120	98	83/12
4	воздух	0	120	98	84/12
5	кислород	0	120	97	84/12

^[a] Условия реакции: кумол (0.1 ммоль), АсООН (0.4 ммоль), катализатор **1** (0.6 мольн. %), CH₃CN (0.2 мл); окислитель добавили одной порцией; смесь перемешивали при заданной температуре в колбе Шленка в соответствующей атмосфере; ^[b] Конверсия и выход определены при помощи ВЭЖХ.

В найденных условиях (комплекс **1**, 0 °С или +10 °С, 4 экв. окислителя) был окислен ряд производных кумола и другие субстраты, содержащие третичные бензильные С-Н группы (Таблица 5). Для достижения удовлетворительной конверсии требуется более 96 часов при 0 °С или более 48 часов при +10 °С. Во всех случаях основным продуктом являлся соответствующий спирт с выходами от 38 до 85%. При окислении *para*-бромокумола выход спирта достигает 74% при 97%-ной конверсии субстрата (Таблица 5, №2). Влияние нитрогруппы, обладающей сильным электроноакцепторным эффектом, приводит к падению конверсии (до 71%) и небольшому снижению селективности образования спирта (Таблица 5, №3).

Таблица 5. Окисление субстратов с бензильными третичными С-Н положениями^[a]



№	Субстрат	T, °C	t, ч	Конверсия, % ^[b]	Выход (A/K), % ^[c]
1		0	120	99	85/12
2		0	96	97	74/16
3		0	96	71	53/17
4		0	96	92	77/5 ^[d]
5		10	48	65	38/24 ^[e]
6		10	48	76	56/10 ^[f]

^[a] Условия проведения: субстрат (0.1 ммоль), AcOOH (4 экв., 0.4 ммоль), катализатор (0.6 мольн. %), CH₃CN (0.2 мл); окислитель добавили одной порцией, после чего реакционную смесь перемешивали при указанной температуре; ^[b] Конверсия и выход определены при помощи ¹H ЯМР и ГХ-МС; ^[c] Выходы спирта/кетона; ^[d] Основные побочные продукты: 4-ацетилбензойная кислота (~3%) и 4-изопропилбензойная кислота (~4%); ^[e] Соотношение 2-фенил-2-бутанола и ацетофенона; ^[f] Соотношение 1-фенилциклогексанола и 6-оксо-6-фенилгексановой кислоты. Основными побочными продуктами являлись 2-, 3- и 4-фенилциклогексанолы (~4%).

Для *пара*-цимола наблюдается преимущественное окисление третичных С-Н центров (выход спирта 77% при конверсии цимола 92%), выход минорных продуктов окисления по метильной группе – 4-изопропил- и 4-ацетилбензойных кислот – не превышает 7% (Таблица 5, №4). В случае *втор*-бутилбензола выход спирта был невысок (38%), а преобладающим побочным продуктом разрыва связи С-С был ацетофенон (продукт отщепления этильного фрагмента), а не пропиофенон (продукт отщепления метильного фрагмента) (Таблица 5, №5). Для фенилциклогексана наблюдалось образование 1-фенилциклогексанола и 6-оксо-6-фенилгексановой кислоты, а также минорные продукты алифатического С-Н окисления циклогексильного фрагмента (Таблица 5, №6).

Образование ацетофенона в ходе окисления кумола может быть объяснено активацией связи О-Н кумилового спирта активными частицами, ответственными за С-Н окисление, с последующим β -расщеплением (*β -scission*) кумилокисьного интермедиата (Схема 49). С термодимической точки зрения активация О-Н связи выглядит осуществимой, поскольку типичные энергии гомолитического разрыва (BDE) связи ОН в 1,1-дизамещенных бензиловых спиртах (95-98 ккал/моль) лишь немного выше, чем BDE С-Н в *цис*-1,2-диметилциклогексане (94 ккал/моль) – субстрате, который подвергается С-Н окислению в условиях реакции [147].

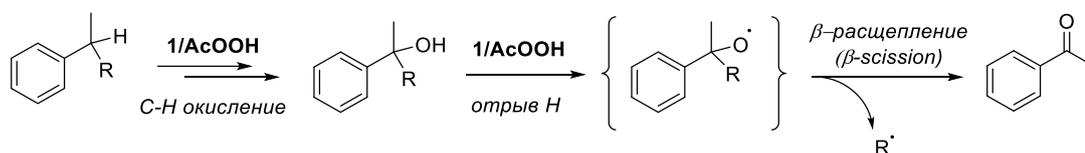


Схема 49. Предполагаемый путь образования ацетофенона при окислении кумола системой 1/AcOOH в CH_3CN .

Образование значительных количеств ацетофенона при окислении кумола и его производных в присутствии металлокомплексов ранее уже упоминалось в литературе [60; 148–152]. Авторами предполагались различные маршруты образования продуктов разрыва связи С-С, в том числе и через образование алкоксирадикала при окислении спирта. Другой предложенный путь образования кетона (при окислении кумола $[\text{Ru}^{\text{IV}}(\text{bpy})_2(\text{py})(\text{O})]^{2+}$) включает промежуточное образование α -метилстирола с его последующим окислением (Схема 50, маршрут а) [152]. В аэробных условиях авторами не исключалась также возможность образования ацетофенона из кумилокисьного радикала, полученного взаимодействием кумильного радикала с кислородом (Схема 50, маршрут б).

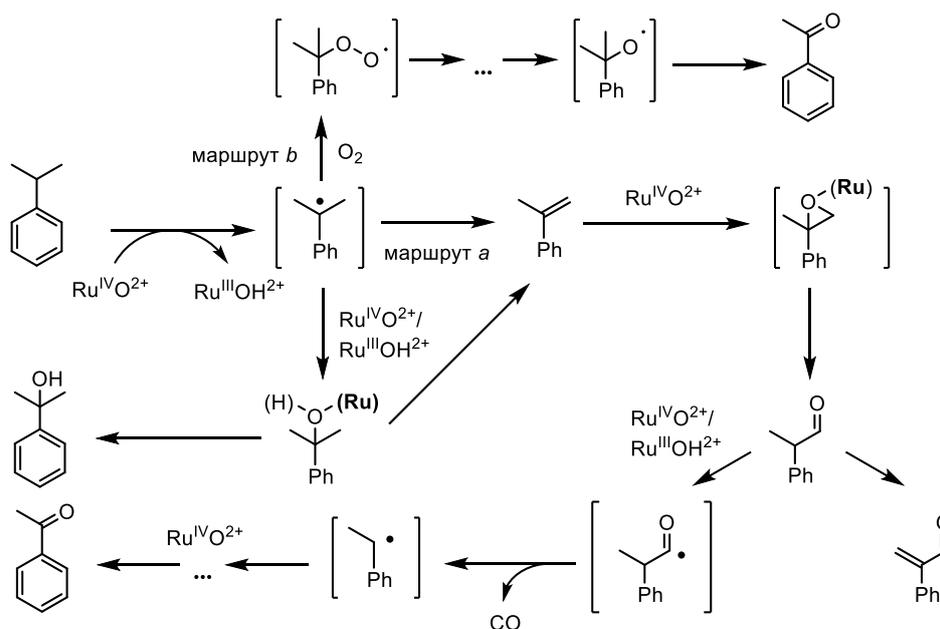


Схема 50. Возможные пути образования ацетофенона при окислении кумола с участием $[\text{Ru}^{\text{IV}}(\text{bpy})_2(\text{py})(\text{O})]^{2+}$ при $+40^\circ\text{C}$, предложенные Майером (J. Mayer) и сотр.

С другой стороны, если предположить, что в ходе окисления кумола могут образовываться пероксиэфиры или гидропероксиды, то они могли бы вступать в кислотно-катализируемые перегруппировки (перегруппировки Криге и Хока, соответственно) [153]. Однако в таком случае, исходя из способности заместителей к миграции, убывающей в ряду $^t\text{Bu} > \text{Ph} > \text{Et} > \text{Me}$, основными продуктами перегруппировок являлись бы ацетон и фенол, а образование ацетофенона было бы побочным процессом, что не согласуется с наблюдаемыми результатами.

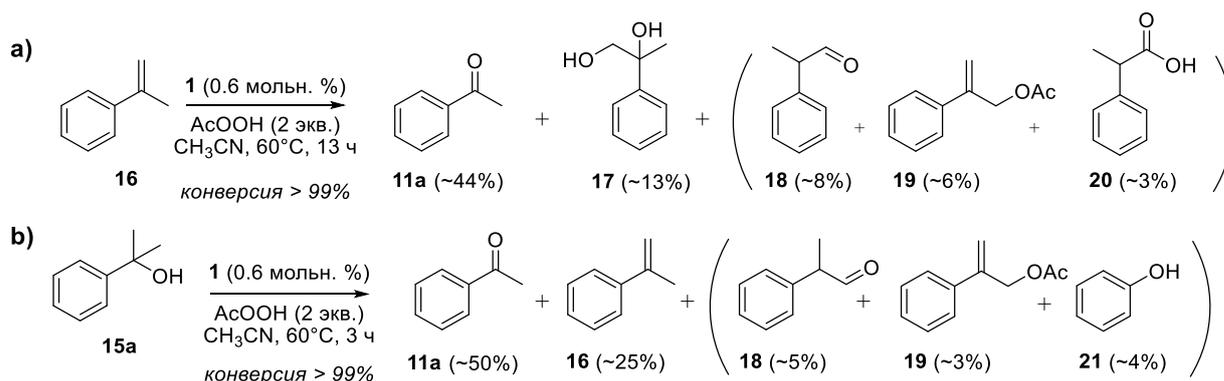


Схема 51. Окисление α -метилстирола (a) и кумилового спирта (b) надуксусной кислотой в присутствии **1** при 60°C .

Поэтому при низкой температуре, когда α -метилстирол практически не образуется, образование ацетофенона β -расщеплением кумилокисильного радикала, получающегося из соответствующего спирта, кажется наиболее вероятным. Однако при $+60^\circ\text{C}$ нельзя

исключать возможный вклад окисления α -метилстирола в образование ацетофенона. Так, в отдельных экспериментах было показано, что $\text{AcOOH}/\mathbf{1}$ при $+60^\circ\text{C}$ также окисляет α -метилстирол и кумиловый спирт до смеси различных продуктов, среди которых во всех случаях преобладает ацетофенон ($>50\%$) (Схема 51).

Таким образом, показано, что селективность окисления кумола надуксусной кислотой в присутствии катализаторов **1-4** определяется температурой, при которой ведется реакция. При повышенной температуре ($+60^\circ\text{C}$) в смеси продуктов преобладает ацетофенон, продукт разрыва связи C-C, тогда как при низких температурах (0°C или $+10^\circ\text{C}$) основным продуктом является кумиловый спирт (с хорошей селективностью и выходом до 85%). Окисление надуксусной кислотой при низких температурах происходит медленно и имеет продолжительный индукционный период. Предполагаемый путь образования ацетофенона в ходе реакции включает разрыв связи O-H в кумиловом спирте активными частицами палладия с последующим β -расщеплением кумилокисильного радикального интермедиата.

2.3. Селективное C-H окисление в полифторированных спиртах

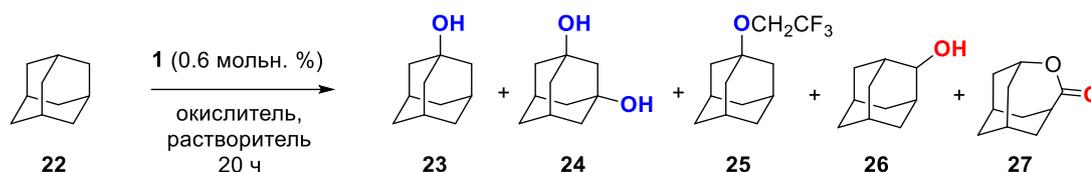
2.3.1. Окисление неактивированных алифатических C-H групп в полифторированных спиртах

Ранее было показано, что комплекс **1** эффективно катализирует C-H окисление бензильных положений органических субстратов надуксусной кислотой, приводя к кетону или третичному спирту. Бензильные C-H связи менее прочные (энергия гомолитической диссоциации $\sim 80\text{-}90$ ккал/моль), поэтому функционализируются легче неактивированных $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ связей. В связи с этим представляется интересным изучить возможность расширения реакционной способности каталитической системы $\mathbf{1}/\text{RCO}_2\text{H}$ на субстраты с неактивированными алифатическими положениями.

В качестве модельного процесса было выбрано гидроксирование адамантана. Такой субстрат содержит всего два типа неэквивалентных C-H связей (третичные C-H и метиленовые CH_2), поэтому удобен для изучения хемо- и региоселективности. Было обнаружено, что окисление адамантана AcOOH в смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (разбавление дихлорметаном необходимо для увеличения растворимости субстрата) при 10°C приводит к образованию 1-адамантанола, однако конверсия субстрата была невелика (16% за 44 часов, Таблица 6, №1). Замена AcOOH на *m*-CPBA приводит к некоторому росту скорости окисления (конверсия 21% достигается уже за 20 ч, Таблица 6, №2) и повышению региоселективности окисления ($3^\circ/2^\circ = 100$), однако требовались дальнейшие действия для повышения производительности изучаемой каталитической системы.

В последние годы наблюдается резкий рост использования β -полифторированных спиртов в качестве растворителей и соразтворителей в синтетической органической химии благодаря их уникальным свойствам, таким как способность выступать сильными донорами водородной связи, высокая диэлектрическая проницаемость, повышенная кислотность и пониженная нуклеофильность, что позволяет им содействовать протеканию ряда органических реакций [154; 155]. Ранее в литературе было показано, что 2,2,2-трифторэтанол (TFE) и гексафторизопропанол (HFIP) являются хорошими растворителями для окислительной C-H функционализации, значительно увеличивающими каталитическую активность комплексов на основе переходных металлов [156; 157]. Помимо этого, такие растворители препятствуют нежелательному переокислению образующихся при окислении метиленовых групп вторичных спиртов до кетонов за счет образования водородных связей (Схема 4), а также способны изменять региоселективность окисления сложных природных субстратов. В связи с этим было решено опробовать C-H окисление с использованием каталитической системы **1**/RCO₃H в β -полифторированных спиртах.

Таблица 6. Каталитическое окисление адамантана.^[a]



№	Окислитель (число экв.)	Растворитель	T , °C	Конверсия, % ^[b]	Выход, % ^[b] 23:24:25:26:27 ,	$3^\circ/2^\circ$ ^[c]
1 ^[d]	AcOOH (1.5)	CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂	10	16	14/-/-/1 ^[e]	44
2	<i>m</i> -CPBA (1.5)	CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂	10	21	20/-/-/0.3/- ^[f]	100
3	<i>m</i> -CPBA (1.5)	TFE/CH ₂ Cl ₂	10	94	93 ^[g] /-/1/-/-	–
4	<i>m</i> -CPBA(1.5)	HFIP/CH ₂ Cl ₂	10	92	66/21/3 ^[h] /1/-	333
5	AcOOH (2)	TFE/CH ₂ Cl ₂	10	98	80/14/0.6/1/2	109
6	AcOOH (1.5)	TFE/CH ₂ Cl ₂	10	91	82 /6/1/0.4/1.5	150
7	AcOOH (2)	TFE/CH ₂ Cl ₂	0	74	69/3/0.5/-/0.8	283
8 ^[i]	AcOOH (2)	TFE/CH ₂ Cl ₂	10	0	–	–
9 ^[i]	<i>m</i> -CPBA (1.5)	TFE/CH ₂ Cl ₂	10	1.1	0.8/-/-/0.3/-	8
10 ^[k]	AcOOH (2)	TFE/CH ₂ Cl ₂	10	16	14/-/-/2/-	21

^[a] Условия проведения: адамантан (0.2 ммоль), окислитель, катализатор **1** (0.6 мольн. %), растворитель (CH₃CN, TFE или HFIP, 600 мкл) + CH₂Cl₂ (300 мкл); окислитель добавили одной порцией, после этого реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 20 часов; ^[b] Конверсия и выход определены при помощи ¹H ЯМР и ГХ/МС; ^[c] $3^\circ/2^\circ = 3 \times \{[23] + [25] + 2 \times [24]\} / \{[26] + [27]\}$; ^[d] Время реакции 44 ч; ^[e] 0.8% N-(1-адамантил)ацетамида; ^[f] 0.3% адамантанона; ^[g] Выход выделенного продукта 82 % (при загрузке 0.5 ммоль); ^[h] Простой эфир HFIP и 1-адамнтанола; ^[i] Без добавления катализатора; ^[k] 0.6 мольн. % Pd(OAc)₂ вместо **1**.

Действительно, замена ацетонитрила на TFE или HFIP приводила к значительному увеличению конверсии адамантана (Таблица 6, №2-4). При окислении *мета*-хлорнадбензойной кислотой в TFE наблюдается образование 1-адамантола с выходом 93% и высокой селективностью (>98%) при 94% конверсии адамантана. В HFIP с использованием 1.5 экв. окислителя (*m*-CPBA) реакция протекает менее селективно: при 92%-ной конверсии наряду с 66% 1-адамантола образуется 21% 1,3-адамантандиола (продукт окисления 1-адамантанолола) (Таблица 6, №4). При использовании надуксусной кислоты (2 экв.) вместо *m*-CPBA в TFE также имеет место значительное переокисление с до 1,3-адамантандиола, однако конверсия и селективность окисления по третичным C-H связям по отношению к вторичным ($3^\circ/2^\circ$) остаются высокими. Долю диола в продуктах можно уменьшить либо за счет снижения загрузки окислителя (до 1.5 экв.), либо понижения температуры до 0 °C (Таблица 6, №5-6). В отдельном эксперименте было показано, что 1,3-адамантандиол может быть получен гидрокселированием 1-адамантанолола действием AcOOH с выходом 86% (Схема 52a). В целом, во всех случаях наблюдается окисление третичных центров с высоким отношением $3^\circ/2^\circ$ (до 333), которое является одним из самых высоких, когда-либо наблюдавшихся при окислении адамантана в присутствии металлокомплексных катализаторов. Контрольные эксперименты (в отсутствие катализатора или при замене **1** на Pd(OAc)₂) подчеркивают каталитический характер реакции окисления и демонстрируют ключевую роль лигандного окружения палладия в обеспечении успешного протекания реакции (Таблица 6, №7-9).

Окисление циклогексана, не содержащего третичных C-H положений, протекало с низкой конверсией. Применение **1**/AcOOH в TFE при 0°C приводило лишь к 5%-ной конверсии с образованием смеси кетона и спирта (2.3:1). При использовании *m*-CPBA (2 экв.) в TFE при 10°C конверсия циклогексана составила 12.5%, при этом в качестве основного продукта наблюдался ϵ -капролактон, образующийся, вероятно, в результате некаталитического окисления по Байеру-Виллигеру циклогексанона, получающегося в ходе реакции (Схема 52b).

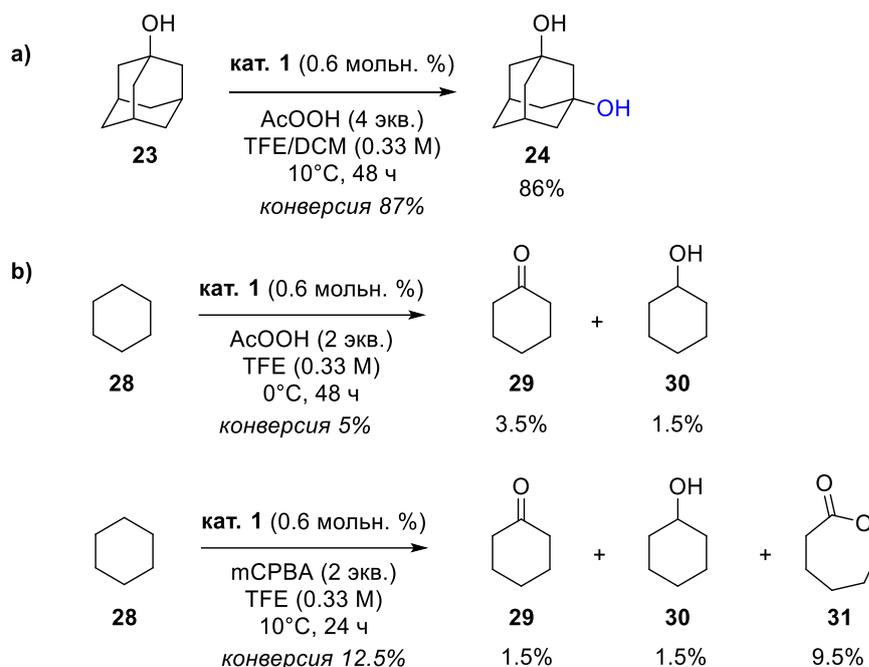
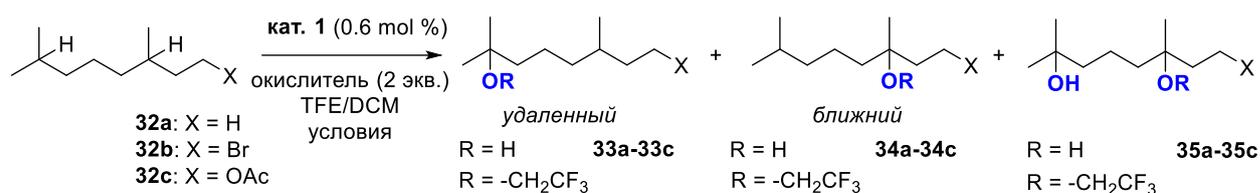


Схема 52. а) Окисление 1-адамтанола AcOOH ; б) Окисление циклогексана в TFE; выходы определены по ГХ-МС.

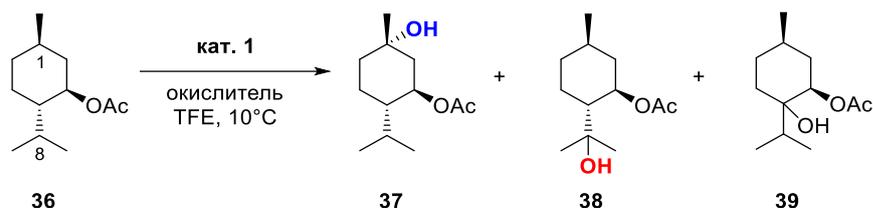
Для изучения влияния электронных эффектов заместителей на региоселективность реакции было решено провести окисление производных 2,6-диметилгектана, ранее неоднократно использовавшихся исследователями в качестве тестовых субстратов (Таблица 7) [18; 158; 159]. Окисление незамещенного 2,6-диметилгектана, катализируемое комплексом **1**, приводило к смеси продуктов окисления по третичным С-Н положениям приблизительно в соотношении $\approx 1 : 1.7$ (продукты по «удаленному» С7 и «ближнему» С3 центрам). При использовании *m*-CPBA в качестве окислителя наблюдается значительное переокисление продуктов до 1,6-диола и образование простых эфиров с 2,2,2-трифторэтанолом. Однако применение надуксусной кислоты вместо *m*-CPBA и смеси TFE/ H_2O в качестве растворителя позволяет снизить долю диолов среди продуктов и подавить образование трифторэтоксипроизводных. Присутствие электроноакцепторных заместителей (-Br, -OAc) приводит к дезактивации «ближнего» С-Н положения, приводя к тому, что окисление начинает преимущественно происходить по «удаленной» третичной С-Н группе. Наибольшее соотношение продуктов по «удаленному»/«ближнему» центрам наблюдается при окислении 3,7-диметилгектилбромида ($\approx 32:1$ в случае AcOOH), что схоже с результатами по гидроксированию алканов при катализе комплексами марганца с PDP-лигандами [158]. Для 3,7-диметилгектилацетата наблюдается меньшее соотношение продуктов окисления по центрам С7/С3 (около 6-8).

Таблица 7. Каталитическое окисление производных 2,6-диметилоктана **32a-32c**^{[a], [b]}

№	X	Окислитель	T, °C	t, ч	Конверсия %	Выход продуктов, % ^[c]		
						удалённый (A:E) ^[d]	ближний (A:E) ^[d]	3,7-диол (A:E) ^[e]
1	H	<i>m</i> -CPBA	10	44	92	18.5:6	18:18	21:11
2	H	AcOOH	10	44	98	27:3	42 (51) ^[f] :5	17 (10):2
3 ^[g]	H	AcOOH	10	24	99	31: -	56.5: -	12: -
4	OAc	<i>m</i> -CPBA	0	90	37	33:-	4:-	-
5	OAc	<i>m</i> -CPBA	10	44	81	61:10	10: -	-
6	OAc	<i>m</i> -CPBA	20	24	57	38:10	9:-	-
7	OAc	AcOOH	10	44	32	28 (22): -	3.9: -	-
9	Br	<i>m</i> -CPBA	10	44	66	57:5	3.5: -	-
10	Br	AcOOH	0	20	8.1	7.8:-	0.3:-	-
11	Br	AcOOH	10	44	47	45 (38): -	1.4: -	-
12	Br	AcOOH	30	19	30	24:-	3:-	-

^[a] Условия реакции: субстрат (0.1 ммоль), окислитель (0.2 ммоль), катализатор **1** (0.6 мольн. %), TFE (300 мкл + CH₂Cl₂ 30 мкл); окислитель добавили одной порцией, после этого реакционную смесь перемешивали при указанной температуре; ^[b] Конверсия и выход определены при помощи ¹H ЯМР. В скобках указаны выходы выделенных продуктов (при загрузке субстрата 0.3 ммоль); ^[c] Выходы спирта и 2,2,2-трифторэтоксипроизводного; ^[d] A:E = спирт:простой эфир; ^[e] A:E = 3,7-диол:моногидрокситрифторэтиловый эфир; ^[f] Выход выделенного продукта (смесь 1:1.4 удаленный:ближний), загрузка 0.4 ммоль; ^[g] Растворитель TFE/H₂O (1:1 мольн/мольн).

Для оценки влияния стерических эффектов на селективность гидроксирования было решено использовать в качестве тестового субстрата (-)-ментилацетат, содержащий два третичных C-H положения, C1 (в цикле) и C8 (вне цикла, при изопропильной группе), равноудаленных от электроноакцепторной группы OAc, однако различающихся по пространственной доступности. Окисление надкислотами в присутствии **1** в TFE предпочтительнее происходит по стерически менее затрудненному положению C1 (Таблица 8). Соотношение продуктов окисления C1-OH/C8-OH (**37/38**) варьируется в диапазоне 2.7-5.4, что заметно ниже, чем при окислении с участием комплексов железа и марганца с лигандами серии PDP, для которых сообщалось C1-OH/C8-OH = 7.7-57 [18; 158]. По-видимому, для катализатора **1** пространственные затруднения оказывают меньшее влияние на региоселективность вследствие меньшей стерической нагруженности незамещенного лиганда TPA.

Таблица 8. Каталитическое окисление (-)-ментилацетата^[a]

№	Окислитель (экв.)	Катализатор, мольн. %	<i>t</i> , ч	Конверсия, % ^[b]	Выходы 37/38/39 , % ^[b]	37/38
1	<i>m</i> -CPBA (2)	0.6	44	16.4	12.5/2.8/1.0	4.5
2	AcOOH (2)	0.6	44	23	18.5/3.4/1.0	5.4
3	AcOOH (4)	2	23	22	15.5/3.5/1.9	4.4
4	AcOOH (4)	2	76	63	41.4/15.1/5.9	2.7

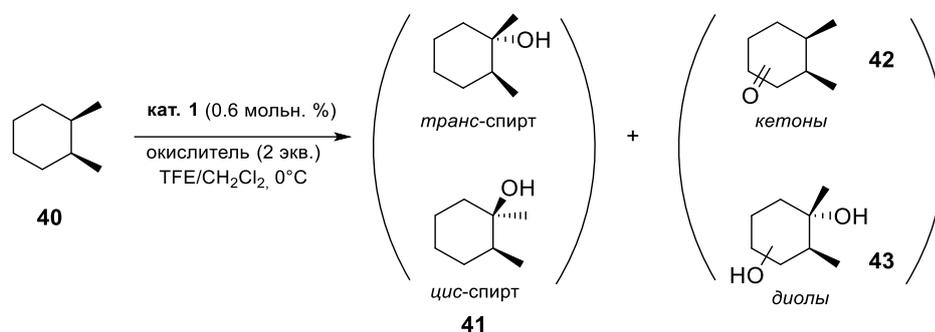
^[a] Условия реакции: субстрат (0.1 ммоль), окислитель, катализатор **1**, TFE (300 мкл); окислитель добавили одной порцией, после чего реакционную смесь перемешивали при +10°C; ^[b] Конверсию и выход определяли при помощи ¹H ЯМР и ГХ-МС.

При окислении *цис*-1,2-диметилциклогексана было показано, что в качестве основного продукта образуется *транс*-1,2-диметилциклогексанол, то есть окисление происходит преимущественно с сохранением стереоконфигурации третичного С-Н центра (параметр *RC* (*retention of configuration*) > 99%). Это исключает участие долгоживущих углерод-центрированных радикалов в процессе окисления, так как в таком случае происходила бы рацемизация радикального центра и образование смеси *цис*- и *транс*-спиртов [160; 161]. При этом в 2,2,2-трифторэтаноле наблюдаются бóльшие значения сохранения конфигурации *RC* и выхода третичного спирта, чем в ацетонитриле (Таблица 9).

При окислении декалинов в TFE, как и в случае *цис*-1,2-диметилциклогексана, наблюдаются высокие значения *RC*, достигающие > 99%. При этом в случае *цис*-декалина наблюдались более высокие значения *RC*, а также селективности по третичным центрам, по сравнению с *транс*-изомером. Так, при окислении *транс*-декалина *m*-CPBA в TFE при +10 °C доля продуктов окисления по метиленовым группам превышает 17%, тогда как для *цис*-изомера в этом случае наблюдаются лишь продукты окисления по третичным центрам. Полученные результаты объясняются тем, что для производных циклогексана третичные С-Н группы в экваториальных положениях более склонны к окислению из-за большей пространственной доступности, а также вследствие происходящего при отрыве атома Н «снятия напряжения» (*strain release*), вызванного 1,3-диаксиальным взаимодействием (Рисунок 15а) [162; 163]. В случае аксиальных атомов водорода снятия напряжения на скорость-определяющей стадии (разрыве связи С-Н) не происходит (Рисунок 15б). Таким образом, в случае *транс*-декалина сравнительно облегчается окисление 2° С-Н групп по

сравнению с (аксиальными) 3° группами [163], что приводит к более низким соотношениям 3°/2° (Схема 53b).

Таблица 9. Каталитическое окисление *цис*-1,2-диметилциклогексана ^[a]



№	Окислитель	Конверсия, % ^[b]	Выходы продуктов, %, спирты:кетоны:диолы	RC, % ^[c]
1	AcOOH	92	87.3 (73) ^[d] :0.2:3.9	>99
2	<i>m</i> -CPBA	>99	89.2:0.2: –	>99
3 ^[e]	<i>m</i> -CPBA	32	25.1:0.6: –	95.3

^[a] Условия реакции: субстрат (0.1 ммоль), окислитель (0.2 ммоль), катализатор (0.6 мольн. %), TFE/CH₂Cl₂ (320 мкл/80 мкл); окислитель добавили одной порцией, после чего смесь перемешивали при 0°C в течение 24 ч; ^[b] Конверсия и выходы были определены при помощи ГХ-МС; ^[c] RC = 100% × [(1*R*,2*R*)-*транс*-**41** + (1*S*,2*S*)-*транс*-**41** – ((1*R*,2*S*)-*цис*-**41** + (1*S*,2*R*)-*цис*-**41**)] / [(1*R*,2*R*)-*транс*-**41** + (1*S*,2*S*)-*транс*-**41** + (1*R*,2*S*)-*цис*-**41** + (1*S*,2*R*)-*цис*-**41**]; ^[d] выход выделенного продукта (при загрузке субстрата 1.5 ммоль); ^[e] в CH₃CN.

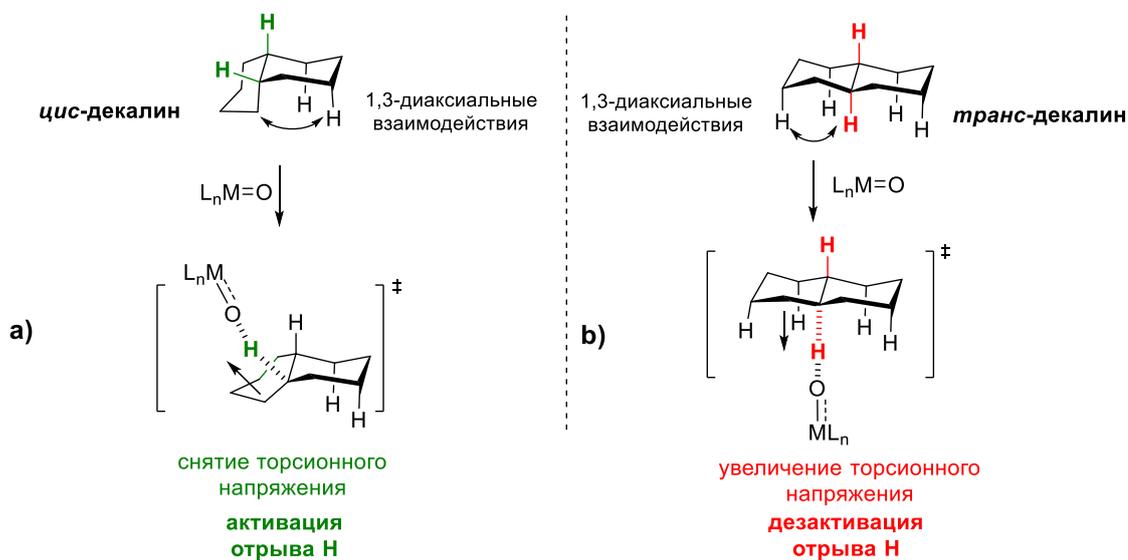


Рисунок 15. Влияние торсионного напряжения на процесс отрыва экваториального (а) или аксиального (б) атома Н в декалиновых системах.

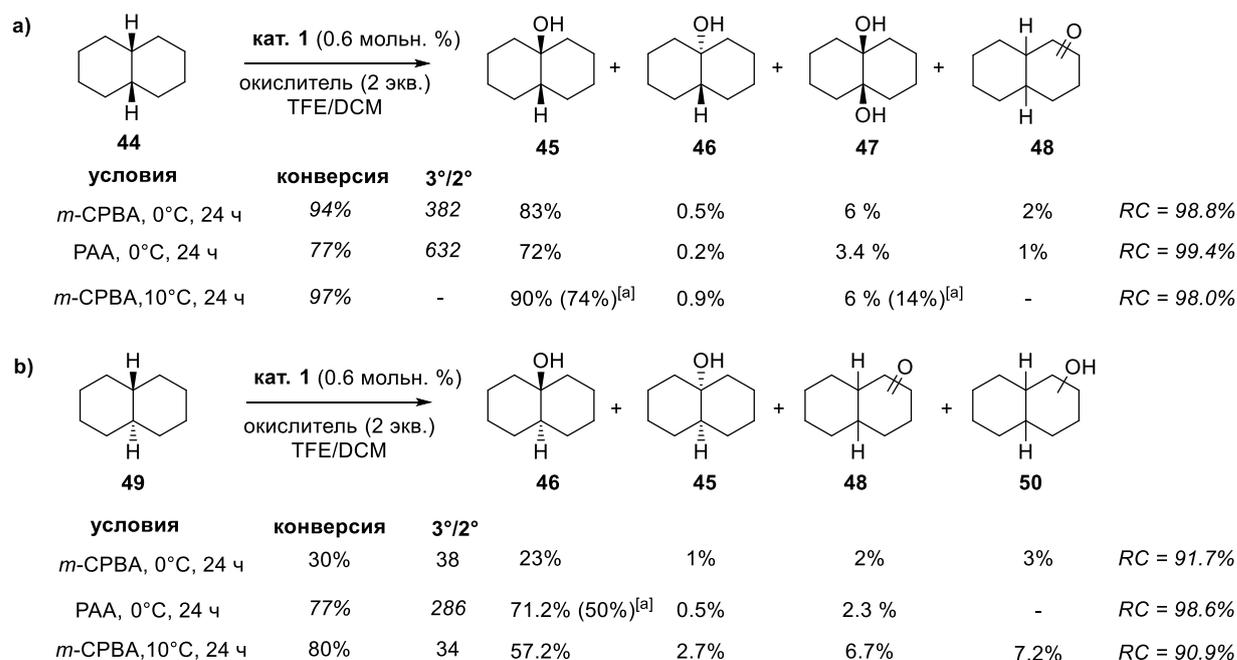


Схема 53. Каталитическое окисление *цис*-декалина (а) и *транс*-декалина (b). Условия проведения: субстрат (0.1 ммоль), окислитель (0.2 ммоль), катализатор (0.6 мольн. %), TFE (300 мкл) и CH₂Cl₂ (до растворения субстрата, ~50 мкл); конверсия и выходы определены при помощи ГХ-МС. ^[a] Выходы выделенных продуктов (при загрузке субстрата 0.5 ммоль). 3°/2° = 8 × {[45]+[46]+2×[47]}/{[48]+[50]}.

Интересно, что окисление метилциклопентана *m*-CPBA в TFE при 0 °C хотя и происходит по третичной С-Н группе, но приводит к смеси 1-метилциклопентанола (**52**) и простого эфира с 2,2,2-трифторэтанолом (**53**) в соотношении ≈1:1 (Схема 54а). Образование простых эфиров в качестве побочных продуктов окисления наблюдалось и ранее, однако их доля среди продуктов была значительно ниже (для адамантана или производных 2,6-диметиллоктана). В этом отношении метилциклопентан значительно отличается также и от производных циклогексана. Однако селективность по спирту можно повысить, если в качестве растворителя использовать смесь TFE/H₂O. При этом конверсия остается практически количественной, а выход спирта достигает 89% (Схема 54b).

Таким образом, была показана способность амино-*трис*-пиридилметильных комплексов палладия выступать в качестве катализаторов гидроксирования пероксикислотами алифатических субстратов с неактивированными третичными С-Н группами в среде полифторированных спиртов. Окисление происходит стереоспецифично, при этом каталитическая система показывает высокую селективность окисления по третичным С-Н группам и чувствительность к электронным эффектам заместителей.

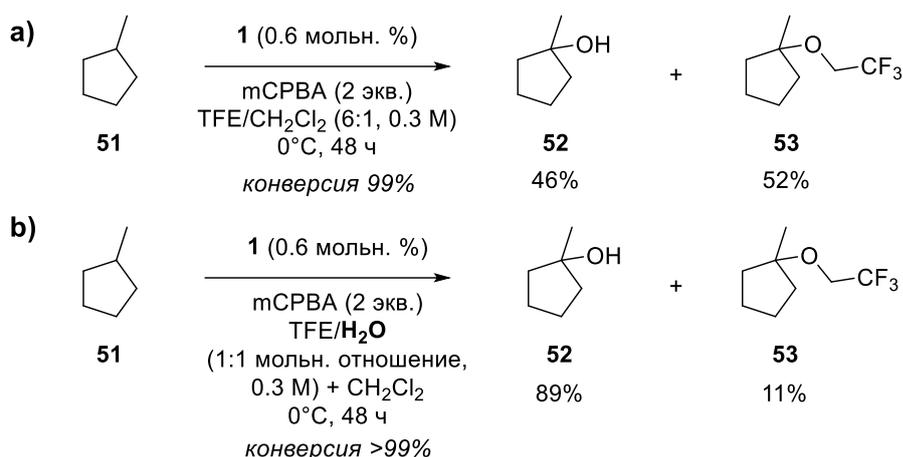
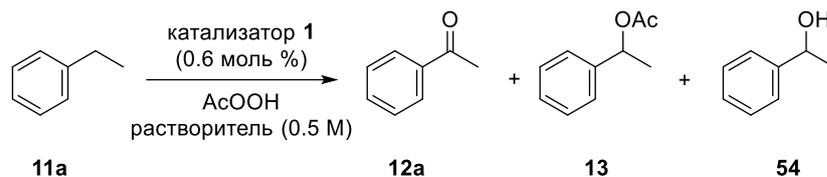


Схема 54. Окисление метилциклопентана: а) в TFE; б) в смеси TFE/H₂O. Конверсия и выход определены при помощи ГХ-МС.

2.3.2. Окисление этилбензола в полифторированных спиртах

После того как было обнаружено увеличение каталитической активности системы 1/RCO₃H в β-полифторированных спиртах, было решено изучить возможности её применения для окисления субстратов с бензильными С-Н положениями. Для начала в качестве субстрата был выбран этилбензол.

Ранее было показано, что система 1/RCO₃H в ацетонитриле при высокой температуре (+60 °С) способна окислять арилалканы до кетонов практически без образования спиртов в качестве побочных продуктов. При понижении температуры было обнаружено уменьшение скорости реакции и наличие некоторого индукционного периода. Так, в условиях, ранее подобранных для С-Н окисления кумола в присутствии комплекса 1 в среде ацетонитрила, окисление этилбензола надуксусной кислотой (4 экв.) при +10°С протекает медленно, демонстрируя лишь 12 % конверсии за 24 ч. (Таблица 10, №№ 1). При замене ацетонитрила на 2,2,2-трифторэтанол достигается полная конверсия субстрата, с образованием того же основного продукта - ацетофенона - с выходом более 90 %, а также небольших количеств 1-фенилэтанола и 1-фенилэтилацетата (Таблица 10, №№ 3, 4). Загрузку окислителя можно снизить до 3 эквивалентов без существенного падения конверсии и выхода кетона (Таблица 10, №4). При +60 °С окисление этилбензола происходит уже за 4 ч (до конверсии 98%), однако при этой температуре наблюдается некоторое снижение селективности и образование около 7 % 2,2,2,-трифторэтил 1-фенилэтилового эфира в качестве побочного продукта (Таблица 10, №5).

Таблица 10. Окисление этилбензола в присутствии комплекса **1**.^[a]

№	Растворитель	Окислитель (число экв.)	T , °C	t , ч	Конверсия, % ^[b]	Выход ^[b] , % (12a/13/54)
1	CH ₃ CN	4	10	24	12	6/0.5/3.5
2	CH ₃ CN	4	10	68	76	72/3/1
3	TFE	4	10	24	>99	92/5/-
4	TFE	3	10	24	>99	89 /5/-
5	TFE	4	60	4	98	84/3/0 ^[c]
6	HFIP	4	10	30	>99	91/8/0
7 ^[d]	HFIP	1.5	10	36	72	9/52/10
8 ^[d]	HFIP	1	10	36	46	2/38/4

^[a] Условия проведения: этилбензол (0.1 ммоль), окислитель (AcOOH), катализатор (0.6 мольн. %), растворитель (0.2 мл); окислитель добавляли одной порцией и после этого реакционную смесь перемешивали при указанной температуре; ^[b] Конверсия и выход были определены при помощи ВЭЖХ или ГХ/МС; ^[c] 7% 2,2,2-трифторэтил 1-фенилэтилового эфира образуется в качестве основного побочного продукта; ^[d] В присутствии 5 экв. AcOH (0.5 ммоль).

Окисление этилбензола в HFIP также происходит практически с полной конверсией, при этом выход ацетофенона достигает 91% (Таблица 10, № 6). Основным побочным продуктом является 1-фенилэтилацетат, доля которого в продуктах реакции увеличивается с уменьшением загрузки AcOOH (с 8% при 4 экв. AcOOH до 86% при использовании 1 экв. AcOOH и 5 экв. AcOH, Таблица 10, №№6, 8). Так, например, использование 1.5 экв. AcOOH с добавлением уксусной кислоты (5 экв. по отношению к субстрату) позволяет получить 1-фенилэтилацетат уже в качестве основного продукта с селективностью 72 % (выход ацетата 52 % против 10 % спирта при конверсии 72 %, Таблица 10, №7).

При окислении этилбензола в ацетонитриле вторичный спирт не удавалось получить в виде основного продукта даже при уменьшении загрузки окислителя, времени реакции или температуры из-за его способности к дальнейшему окислению в кетон. Однако применение полифторированных спиртов в качестве реакционной среды помогает замедлить стадию окисления спирта за счет способности выступать в качестве доноров водородной связи [20], поэтому было решено провести реакцию в TFE и HFIP с уменьшенной загрузкой окислителя. Действительно, окисление этилбензола 1 эквивалентом *m*-CPBA в HFIP при 0 °C приводит к образованию 49% 1-фенилэтанола при 75% конверсии субстрата (при этом также наблюдается образование 9% кетона) (Таблица

11, №1). Использование смеси HFIP с TFE позволяет добиться преобладания среди продуктов простого эфира 1-фенилэтанола с 2,2,2-трифторэтанолом. Так, окисление этилбензола в присутствии **4** в HFIP-TFE (1.5:1 мольн/мольн) приводит к получению 1-(2,2,2-трифторэтокси)этилбензола с выходом 49% (при 66% конверсии) (Таблица 11, №4).

Таблица 11. Окисление этилбензола с образованием спирта или простого эфира^[a]

№	Pd кат-р (мольн. %)	Растворитель	Окислитель (число экв.)	T, °C	t, ч	Конверсия, %	Выход, % (54/12a/55)
1	1 (0.6 %)	HFIP	<i>m</i> -CPBA (1)	0	18	75 ^[b]	49/9/- ^[b]
2	1 (0.6 %)	HFIP	<i>m</i> -CPBA (1.5)	0	18	85 ^[b]	48/17/- ^[b]
3	4 (1.0 %)	HFIP-TFE (1.5:1)	<i>m</i> -CPBA (1.5)	10	20	87 ^[c]	3/37/47 ^[c]
4	4 (1.0 %)	HFIP-TFE (1.5:1)	<i>m</i> -CPBA (1.2)	10	20	66 ^[c]	2/15/49 ^[c]

^[a] Условия проведения: этилбензол (0.1 ммоль), окислитель (*m*-CPBA), катализатор, растворитель (~0.2 мл); окислитель добавляли одной порцией и после этого реакционную смесь перемешивали при указанной температуре; ^[b] Конверсия и выход были определены при помощи ВЭЖХ; ^[c] Конверсия и выход были определены при помощи ¹H ЯМР.

Таким образом, окисление этилбензола в среде полифторированных спиртов происходит с более высокой конверсией по сравнению с ацетонитрилом и позволяет в зависимости от условий получать различные продукты окисления. В TFE и HFIP с использованием избытка окислителя получается ацетофенон с выходом до 91%, тогда как снижение количества надуксусной кислоты и добавление уксусной кислоты приводит к тому, что ацетат 1-фенилэтанола становится преобладающим продуктом реакции. Помимо этого, найдены условия, в которых 1-фенилэтанол или его простой эфир с 2,2,2-трифторэтанолом могут быть получены с выходами около 50% в среде HFIP при окислении этилбензола.

2.3.3. Трифторэтоксилирование кумола и его производных

Окисление кумола в TFE происходит значительно быстрее по сравнению с реакцией в ацетонитриле (Таблица 12, №1-2), так что полная конверсия субстрата достигается в течение 24 часов (по сравнению с 120 часами в ацетонитриле из-за длительного индукционного периода). Такое ускорение реакции согласуется с промотирующим действием поли-β-фторированных спиртов на реакционную способность катализаторов на

основе переходных металлов в реакциях окисления. Среди продуктов реакции помимо спирта (47%) наблюдалось образование значительных количеств 2,2,2-трифторэтилового эфира кумилового спирта (43%). Еще более высокий выход простого эфира (52 %) был зафиксирован при проведении окисления в 2,2-дифторэтанол (Таблица 12, №3). Напротив, замена растворителя на нефторированный аналог - этанол - приводит к более низкой конверсии (всего 24 %), но более высокой селективности по спирту (Таблица 12, №4). При использовании таких полифторированных спиртов, как HFIP и NFTB, при 0°C наблюдалась лишь незначительная конверсия кумола в продукты (Таблица 12, №№5-7). При повышении температуры до 10 °C в HFIP происходило неселективное окисление кумола, в том числе с образованием продуктов окисления по ароматическому кольцу. Поэтому было решено продолжить эксперименты в TFE и добиться получения либо простого эфира, либо спирта в качестве преобладающего продукта реакции.

Таблица 12. Окисление кумола в различных растворителях в присутствии комплекса **1**.^[a]



№	Растворитель	Окислитель (число экв.)	Т, °C	t, ч	Конверсия, ^[b] %	Выход, ^[b] % (спирт/эфир/кетон)
1	CH ₃ CN	AcOOH (4)	0	120	99	85/-/12
2	TFE	AcOOH (4)	0	24	99	47/43/8
3	DFE	AcOOH (4)	0	24	94	36/52/4
4	EtOH	AcOOH (4)	0	24	24	17/1/1
5	HFIP	AcOOH (4)	0	24	<2	<2/-/-
6	HFIP	AcOOH (2)	10	48	33	-/-/5 ^[c]
7	NFTB	AcOOH (4)	0	24	<1	<1/-/-
8	TFE	m-CPBA (2)	0	24	>99	6/85/6
9	TFE	m-CPBA (2)	10	5	>99	8/70/7
10 ^[d]	TFE	m-CPBA	0	44	>99	13/77/5
11	DFE	m-CPBA (2)	0	36	>99	8/82/5
12	EtOH	m-CPBA (2)	0	24	<4	<4/-/-
13	MeOH	m-CPBA (2)	0	24	20	12/6/-
14 ^[e]	TFE	AcOOH (2)	0	24	-	-/-/-
15 ^[e]	TFE	m-CPBA (2)	0	24	-	-/-/-

^[a] Условия проведения: кумол (0.1 ммоль), окислитель (0.2 или 0.4 ммоль), катализатор (0.6 мольн. %), растворитель (0.3 мл); окислитель добавляли одной порцией и после этого реакционную смесь перемешивали при указанной температуре; ^[b] Конверсия и выход были определены при помощи ВЭЖХ или ГХ/МС; ^[c] Неселективное окисление. Основные продукты – ацетат кумилового спирта (6%) и гидрохинон (10%); ^[d] Загрузка катализатора 0.14 мольн. %. ^[e] Эксперимент без добавления катализатора. DFE – 2,2-дифторэтанол, NFTB – перфтор-*трет*-бутанол.

Замена надуксусной кислоты на высушенную в вакууме *мета*-хлорнадбензойную кислоту (*m*-CPBA) позволяет получить из кумола в TFE при 0 °C в качестве основного продукта 2,2,2-трифторэтиловой эфир кумилового спирта с выходом 85% (Таблица 12, №8). При пятикратном уменьшении загрузки катализатора также удается добиться хорошего выхода простого эфира (77% при конверсии кумола >99%, то есть значение TON ~550) при увеличенном времени реакции (Таблица 12, №10). При окислении кумола *m*-CPBA в DFE также наблюдается высокий выход эфира (82 %, Таблица 12, №11). Реакция в нефторированных спиртах идёт плохо, без образования значительных количеств простых эфиров (Таблица 12, №12-13). Недавно было показано, что полифторированные спирты, особенно такие, как HFIP и NFTB, действуя как доноры сильных водородных связей, существенно повышают выходы спиртов при *некаталитическом* окислении циклических алифатических углеводородов с *m*-CPBA [164]. Однако в изучаемой нами системе в условиях реакции некаталитическое окисление не происходит (см. результаты контрольного эксперимента без добавления комплекса **1**, Таблица 12, №14-15), что свидетельствует о промотирующем влиянии полифторированных спиртов непосредственно на каталитическую реакцию.

Таким образом, обнаружено, что при окислении кумола *мета*-хлорнадбензойной кислотой в среде 2,2,2-трифторэтанола в присутствии комплекса **1** возможно получение простого эфира кумилового спирта в качестве основного продукта с выходом 85%.

Далее было проведено наблюдение за изменением концентрации кумола и продуктов реакции во времени (Рисунок 16). Было показано, что полная конверсия кумола происходит приблизительно за 3 часа при +10 °C (при 0 °C полная конверсия происходит за 7 часов). В начальный период увеличение концентрации простого эфира происходит одновременно с образованием спирта. Далее концентрация спирта проходит через максимум, после чего снижается, при этом происходит рост доли простого эфира. Спустя 5 часов количество спирта достигает постоянного значения, в то время как простой эфир начинает медленно разлагаться. При 0 °C наблюдаются качественно аналогичные кинетические кривые, однако превращения занимают больше времени (Рисунок 17а). Исходя из полученных кинетических кривых видно, что накопление значительной части эфира происходит уже после того, как кумол полностью израсходован.

В то же время при использовании **4** в качестве катализатора с самого начала реакции основным продуктом является простой эфир (через 7 часов его выход составляет около 80%), и его накопление параллельно со спиртом сохраняется на всем протяжении реакции (Рисунок 17б). Такая кинетика накопления эфира аналогична наблюдаемой при использовании каталитической системы на основе Ni(BPMEN) (BPMEN – N,N'-диметил-

N,N'-бис(2-пиридилметил)-1,2-диаминоэтан), для которой была выдвинута гипотеза о прямом переносе фрагмента OCH_2CF_3 с активного центра катализатора посредством механизма «альтернативного связывания» («*alternative rebound*») [165].

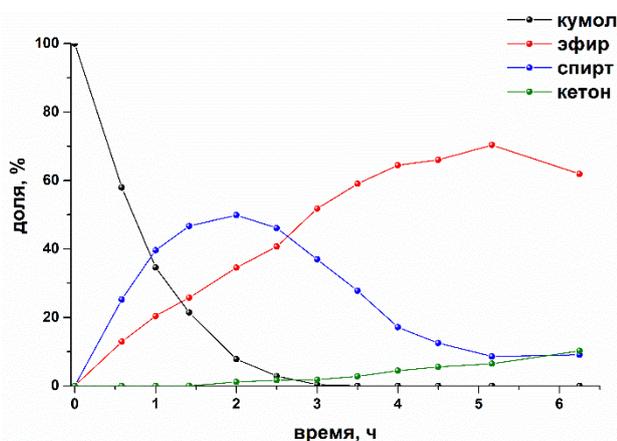


Рисунок 16. Зависимость доли продуктов окисления кумола *m*-CPBA (2 экв.) от времени в TFE при +10 °C в присутствии **1**. Доли продуктов определены при помощи ВЭЖХ.

Проведенные контрольные эксперименты показывают, что кумиловый спирт, способен превращаться в простой эфир в условиях реакции даже при 0°C. Однако этот процесс не является реакцией, катализируемой брэнстедовской кислотой, так как при замене *m*-CPBA на (более сильную) *мета*-хлорбензойную кислоту или проведении реакции без катализатора обнаруживаются лишь следовые количества простого эфира (Схема 55а). По-видимому, образование эфира из спирта способны катализировать некоторые катионные частицы Pd(II), полученные из **1**, причём для этой реакции требуется надкислота.

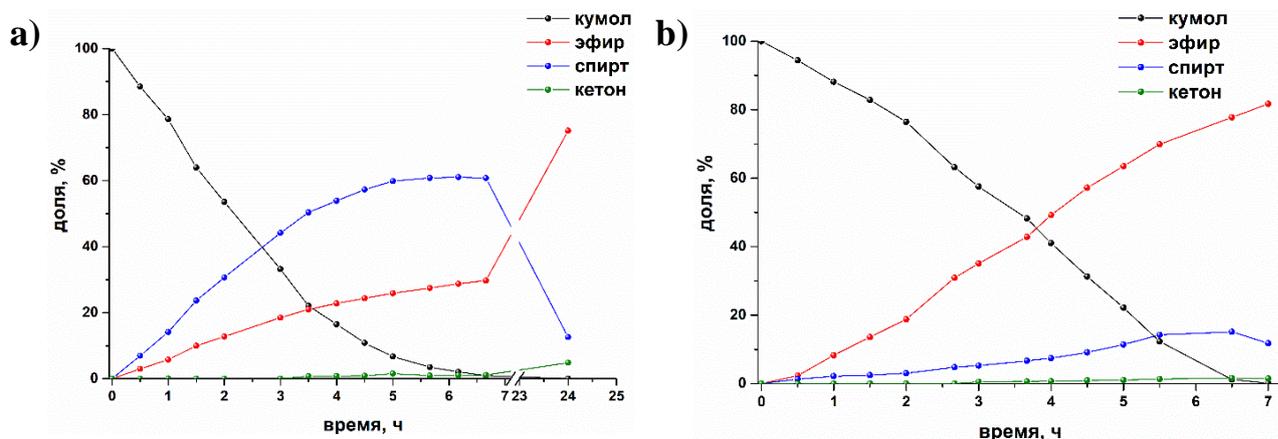


Рисунок 17. Зависимость доли продуктов окисления кумола *m*-CPBA (2 экв.) в TFE при 0°C от времени: а) в присутствии **1**; б) в присутствии **4**. Доли продуктов определены при помощи ВЭЖХ.

Pd(II)-катализируемое образование простых эфир ранее было описано в литературе, хотя и в значительно более жестких условиях [166–168]. В присутствии $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ или $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{OTf})_2$ (1 мольн. %) в TFE наблюдается конверсия кумилового спирта в простой эфир с хорошим выходом (77% при 0 °C), однако в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ конверсия была незначительной, что свидетельствует о влиянии лигандного окружения палладия на каталитическую активность комплексов (Схема 55b). Наличие воды (20 экв. по отношению к кумолу), более сильного нуклеофила, чем TFE, подавляло образование простого эфира при окислении кумола (72% спирта при 21% эфира, Схема 55с).

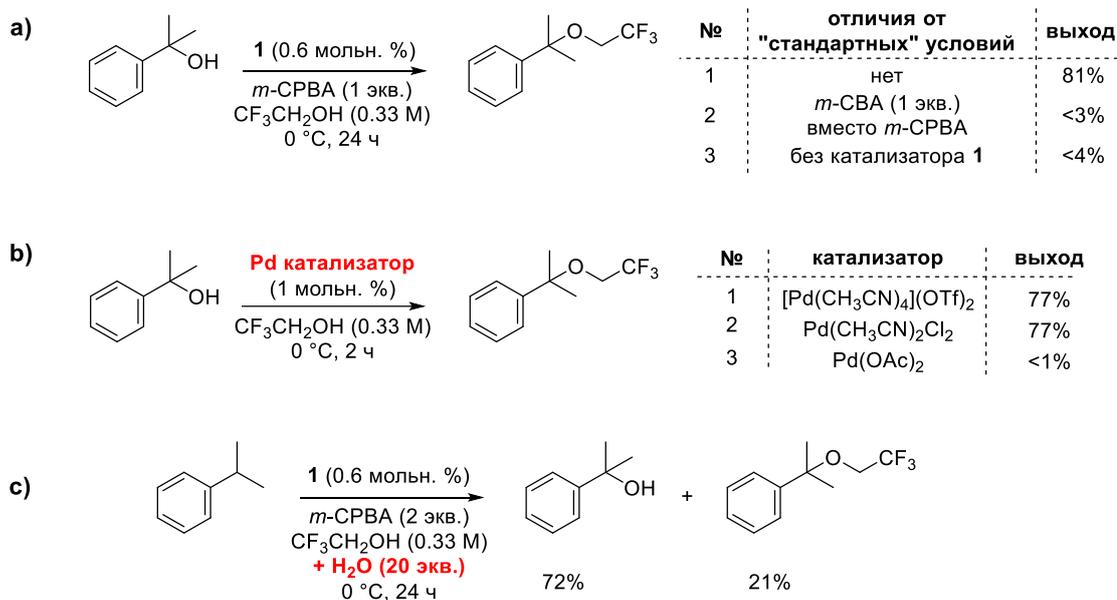


Схема 55. Контрольные эксперименты: а) Зависимость конверсии спирта в эфир от наличия окислителя и катализатора; б) Превращение спирта в эфир в присутствии соединений Pd(II); в) Эксперимент по окислению кумола в TFE в присутствии воды.

Таким образом, установлено, что при окислении кумола в TFE, катализируемом **1**, на начальном этапе накопление простого эфира происходит *параллельно* с образованием спирта. На поздней стадии реакции, когда исходный субстрат практически израсходован, происходит конверсия спирта в простой эфир под действием частиц Pd(II), образовавшихся из исходного катализатора под действием окислителя. В то же время для комплекса **4** наблюдается преобладание простого эфира на всем протяжении реакции окисления. Это позволяет в общем случае предположить независимую реализацию двух маршрутов образования простых эфиров: (1) прямого переноса фрагмента OCH_2CF_3 с активного центра катализатора после разрыва C–H связи кумола и (2) превращения образовавшегося в реакции кумилового спирта в простой эфир с участием катионных частиц палладия (Схема 56).

Далее были проведены эксперименты по окислению производных кумола действием *m*-CPBA в TFE. Было показано, что в результате алкоксилирования субстратов с третичными бензильными С-Н положениями в 2,2,2-трифторэтаноле могут быть получены соответствующие 2,2,2-трифторэтиловые эфиры с выходами 41–73% (Схема 57). Все полученные продукты были выделены в чистом виде при помощи препаративной тонкослойной хроматографии на SiO₂ и охарактеризованы методами ¹H, ¹³C, ¹⁹F ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

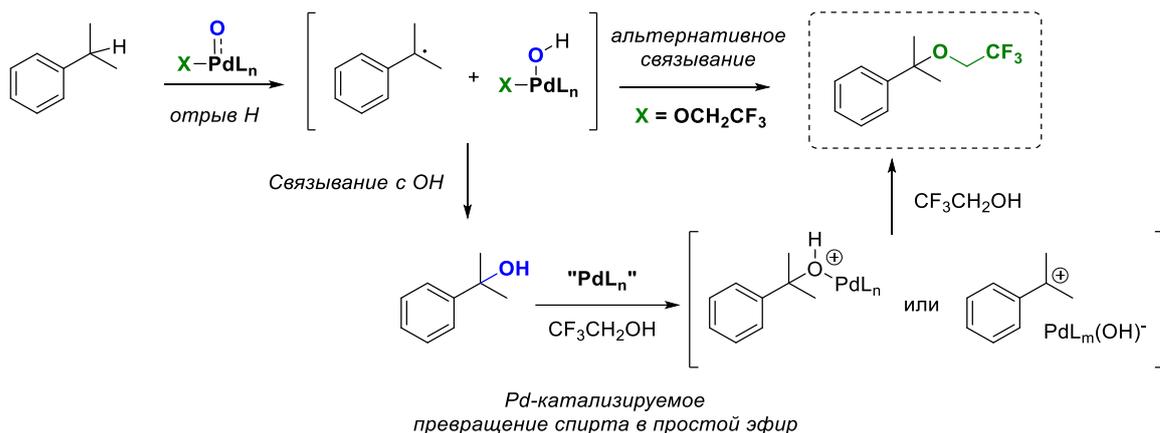


Схема 56. Возможные пути образования простого эфира в ходе С-Н окисления в присутствии комплексов палладия.

Субстраты, содержащие *para*-метильные и *para*-фенильные группы, а также *para*-галогензамещенные кумолы, продемонстрировали высокие выходы простых эфиров, сравнимые с выходом для незамещенного кумола (58–64%). Для *para*-метоксипроизводного наблюдалось снижение выхода эфира (до 51%) и увеличение доли кетона среди продуктов реакции. Выделенный эфир **55f** относительно нестабилен и постепенно разлагается до 4-метокси- α -метилстирола даже при хранении при температуре 4 °С. Для субстрата, содержащего сильную электроноакцепторную группу *para*-NO₂, не удалось добиться приемлемых выходов соответствующего эфира **55g** даже при увеличении времени реакции до 72 ч. В качестве основных продуктов при этом образовывались спирт (до 45 %) и кетон (до 20 %, в результате разрыва связи С–С). Для производных кумола, содержащих *para*-трифторметилсульфонатные и *para*-тозилатные группы, для завершения реакции требуется большее время реакции (до 72 часов при 0 °С), по-видимому, из-за влияния электроноакцепторных заместителей, затрудняющих превращение полученного первоначально спирта в эфир. Другие субстраты, содержащие бензильные третичные С–Н группы, также были испытаны в условиях реакции и дали соответствующие эфиры **55l–o**. В случае α -метилтетралина, содержащего как третичную бензильную С–Н группу, так и

бензильную метиленовую CH₂ группу, наряду с основным продуктом **55o** (41 %) наблюдалось образование 4-метил-1-тетралона (12 %).

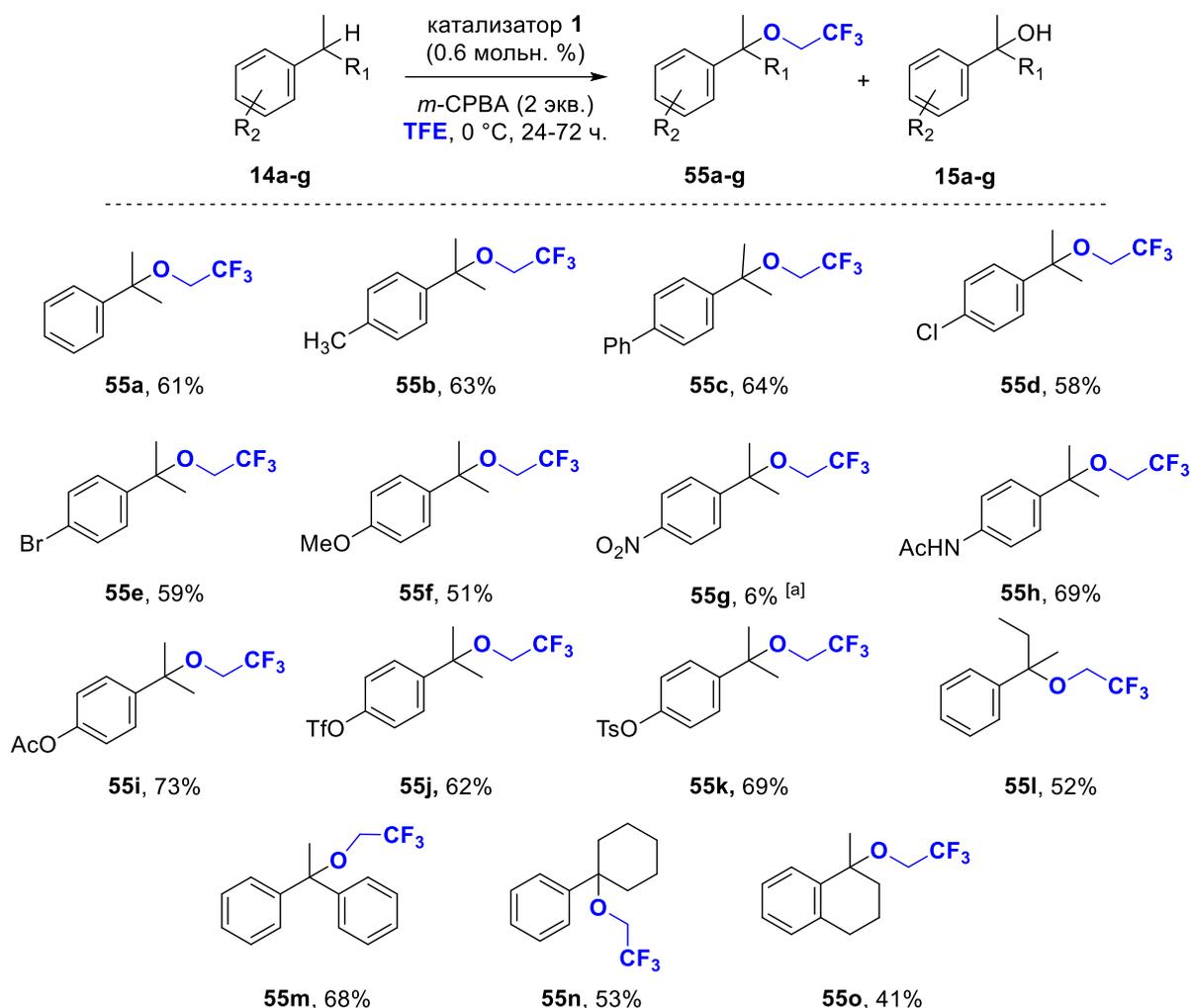


Схема 57. Трифторэтоксилирование производных кумола в присутствии комплекса **1**. Выходы указаны для выделенных продуктов. [a] Выход определен по ГХ-МС, основные продукты окисления - спирт (45%) и *n*-нитроацетофенон (20%).

Таким образом, показано, что при окислении производных кумола и других соединений, содержащих бензильные третичные С-Н группы, *мета*-хлорнадбензойной кислотой в среде 2,2,2-трифторэтанола в присутствии комплекса **1** возможно получать трифторэтиловые эфиры в качестве основных продуктов с хорошими выходами (41-73%).

2.3.4. Получение простых эфиров кумола в среде HFIP/первичный спирт

Выше было показано, что для образования простых эфиров с высоким выходом при окислении кумола системой **1**/RCO₃H в алифатических спиртах растворитель должен сочетать в себе свойства донора водородной связи (HBD), а также быть хорошим нуклеофилом. Исходя из этого, было решено проводить окисление в смеси двух спиртов,

один из которых является сильным донором водородной связи (TFE или HFIP), а другой – сильным нуклеофилом, например, метанол (для сравнения, нуклеофильность $N_{OTs}(MeOH) = -0.04$ против $N_{OTs}(TFE) = -2.78$) [155; 169]. Действительно, в смеси TFE с метанолом (1/1 мольн/мольн соотношение) преобладающим продуктом становится метиловый эфир кумилового спирта (Схема 58а, 31% метилового эфира против 10% эфира с TFE).

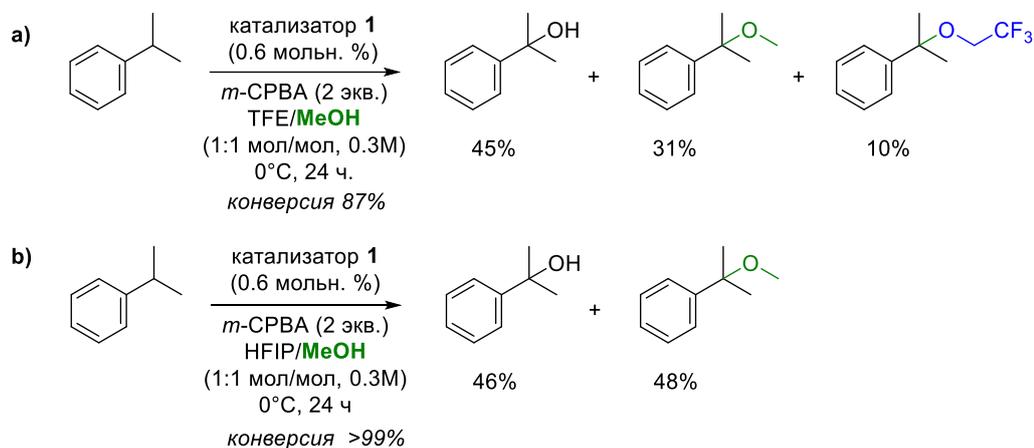
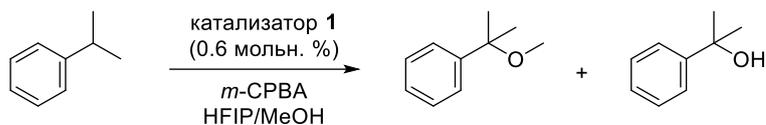


Схема 58. Окисление кумола в смеси фторированного спирта (TFE или HFIP) и MeOH (1:1 мольн/мольн соотношение).

Замена TFE на HFIP позволила получить метиловый эфир кумилового спирта в качестве основного продукта окисления (Схема 58b); повышением доли HFIP в смеси удалось повысить выход метилового эфира до 81 % (Таблица 13, №5). Выдерживание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 4-х часов после прекращения роста конверсии кумола приводит к дополнительному увеличению выхода эфира (Таблица 13, №7). Проведение окисления при более высокой температуре также способствуют повышению выхода эфира, однако приводит к образованию большего количества побочных продуктов. Наилучшие результаты были достигнуты при проведении реакции при +10 °С: в этом случае была достигнута полная конверсия кумола при пониженной загрузке окислителя (1.3 экв.), с выходом метилового эфира 95 % (Таблица 13, №8).

Для этилового эфира наибольший выход был получен при +10 °С с использованием 1.5 экв. *m*-CPBA и загрузке катализатора 1 мольн. %, (Таблица 14, №5). В этих условиях было проведено окисление с использованием других первичных алифатических спиртов. Для реакций с участием C2–C4 спиртов (EtOH, ⁿPrOH, ⁿBuOH) были получены соответствующие простые эфиры кумилового спирта с выходами 70–83% (Схема 59). Для *n*-амилового спирта и его высших гомологов выходы находились в диапазоне 62-73%. Также в качестве соразтворителя были использованы *i*-BuOH, TFE, 4,4,4-трифторбутанол и этиленгликоль; во всех случаях наблюдалось образование соответствующих простых эфиров с выходами >70% (по ГХ-МС).

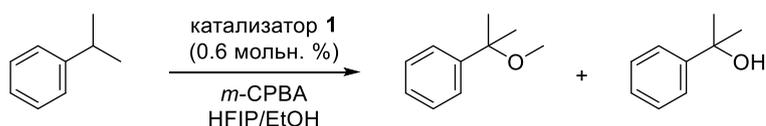
Таблица 13. Оптимизация реакционных условий для окисления кумола в смеси HFIP/MeOH^[a]



№	Растворитель (мольн. отношение)	<i>m</i> -CPBA, экв.	T, °C	<i>t</i> , ч	Конверсия кумола ^[b] , %	Выход (эфир/спирт) ^[b] , %
1	MeOH	2	0	24	20	6/12
2	HFIP: MeOH = 1:1	2	0	24	>99	48/46
3	HFIP: MeOH = 1:1	2	0	48	>99	67/28
4	HFIP: MeOH = 1:1.5	2	0	20	98	32/60
5	HFIP: MeOH = 1.5:1	2	0	26	>99	81/11
6	HFIP: MeOH = 2:1	2	0	26	>99	75/23
7 ^[c]	HFIP: MeOH = 1.5:1	1.3	0	24	>99	95/2
8	HFIP: MeOH = 1.5:1	1.3	10	21	>99	95/3
9 ^[d]	HFIP: MeOH = 1.5:1	1.3	10	21	0	-/-

[a] Условия реакции: кумол (0.1 ммоль), окислитель, катализатор **1** (0.6 мольн. %), растворитель (0.3 мл); окислитель добавляется одной порцией, после этого реакционная смесь перемешивалась при указанной температуре; [b] Конверсия и выход определены при помощи ВЭЖХ; [c] Реакция проводилась 20 ч при 0°C с последующим выдерживанием 4 часа при r.t. для увеличения доли эфира; [d] без катализатора.

Таблица 14. Оптимизация реакционных условий для окисления кумола в смеси HFIP/EtOH^[a]



№	Растворитель (мольн. отношение)	<i>m</i> -CPBA экв.	T, °C	<i>t</i> , ч	Конверсия, % ^[b]	Выход (эфир/спирт) ^[b] , %
1	HFIP: EtOH = 1.5:1	1.3	10	24	81%	60/19
2	HFIP: EtOH = 1.5:1	2	10	20	82%	52/27
3 ^[c]	HFIP: EtOH = 1.5:1	1.5	0	48	74%	56/10
4	HFIP: EtOH = 2:1	1.5	0	24	48%	12/34
5^[d]	HFIP: EtOH = 1.5:1	1.5	10	24	93%	73/17

[a] Условия реакции: кумол (0.1 ммоль), окислитель, катализатор **1**, растворитель (0.3-0.4 мл); окислитель добавляется одной порцией, после этого реакционная смесь перемешивалась при указанной температуре; [b] Конверсия и выход определены при помощи ВЭЖХ; [c] Реакция проводилась 24 ч при 0°C с последующим выдерживанием 24 часа при r.t. для увеличения доли эфира; [d] Загрузка катализатора повышена до 1.0 мольн. %.

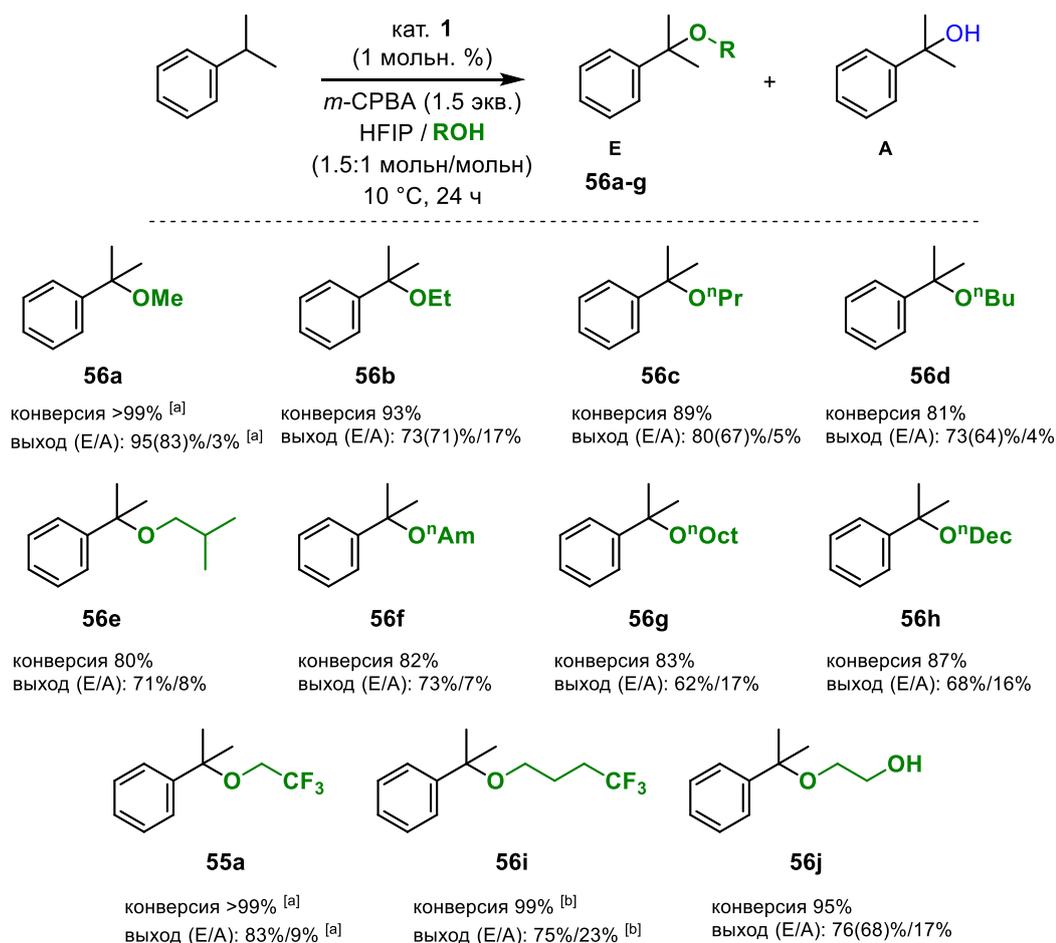


Схема 59. Каталитическое С-Н алкоксилирование кумола в системе HFIP:алифатический спирт. Условия: кумол (0.1 ммоль), окислитель (0.15 ммоль), катализатор (1 мольн. %), HFIP/ROH (1.5:1 мольн/мольн соотношение, ~0.3 мл); окислитель добавили одной порцией, после чего смесь перемешивали при +10 °С в течение 24 ч. Конверсия и выходы определены при помощи ГХ-МС или ¹Н ЯМР (для спиртов C1-C4). В скобках указаны выходы выделенных продуктов. ^[a] Загрузка катализатора 0.6 мольн. %, загрузка окислителя 1.3 экв. ^[b] T = 0 °С; ⁿPr – *n*-пропил, ⁿBu – *n*-бутил, ⁿAm – *n*-амил, ⁿOct- *n*-октил, ⁿDec- *n*-децил.

Как и в случае проведения реакции в 2,2,2-трифторэтаноле, контрольные эксперименты показывают, что для эффективного образования простого эфира из спирта в смеси HFIP/MeOH необходимо присутствие палладиевого катализатора (Схема 60а). Метилвый эфир может быть получен кумилового спирта с высоким выходом в присутствии **1** в условиях с уменьшенной загрузкой окислителя (до 0.25 экв. *m*-CPBA); при этом с увеличением длины углеродной цепи первичного спирта наблюдается падение выхода простого эфира (Схема 60b).

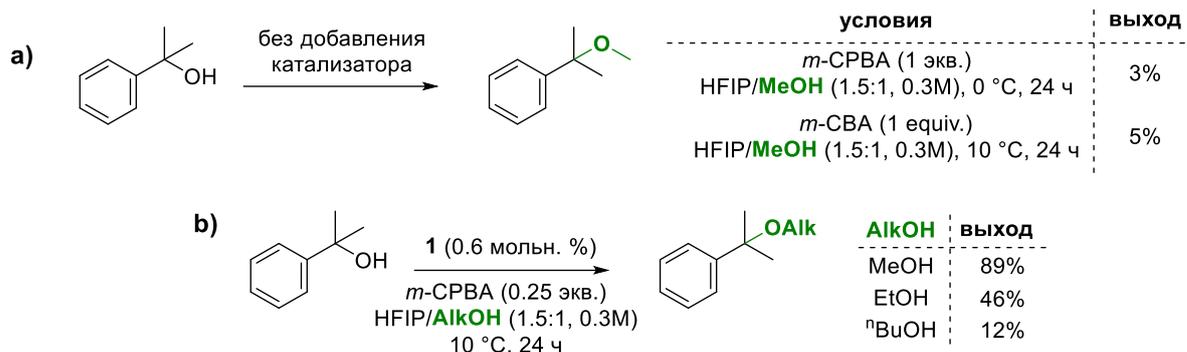
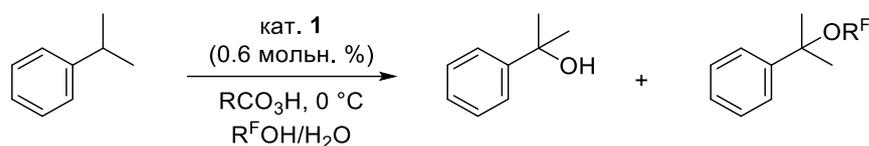


Схема 60. Контрольные эксперименты по окислению кумилового спирта в среде HFIP/AlkOH.

Использование в качестве реакционной среды смеси фторированный спирт/вода позволяет добиться лучших результатов в реакции гидроксирования кумола по сравнению с методом, разработанным ранее с использованием ацетонитрила в качестве растворителя. Таким образом удается сократить время реакции (со 120 часов в CH₃CN при 0 °C до 18 часов в TFE/H₂O) и уменьшить количество образующихся побочных продуктов разрыва связи C-C (Таблица 15).

Таблица 15. Окисление кумола в смеси полифторированный спирт/вода^[a]



№	Растворитель (мольн. отношение)	Окислитель (экв.)	Время, ч	Конверсия, % ^[b]	Выход (эфир/спирт) ^[b] , %
1	TFE	AcOOH (4)	24	>99	47 / 43
2	TFE:H ₂ O (1:1.25)	AcOOH (3)	18	>99	86 / 13
3	HFIP:H ₂ O (1:1)	AcOOH (2)	16	82	76 / –
4	HFIP:H ₂ O (1:1)	<i>m</i> -CPBA (1.25)	8	>99	91 / – ^[c]

[a] Условия реакции: кумол (0.1 ммоль), окислитель, катализатор **1** (0.6 мольн. %), растворитель (0.3 мл); окислитель добавляется одной порцией, после этого реакционная смесь перемешивалась при указанной температуре; [b] Конверсия и выход определены при помощи ВЭЖХ; [c] Основной побочный продукт – сложный эфир кумилового спирта и *m*-хлорбензойной кислоты (до 5%).

Так, в смеси TFE/H₂O (1:1.25 мольн/мольн.) кумиловый спирт образуется с выходом 86% за 18 ч при окислении кумола 3 экв. надуксусной кислоты (Таблица 15, №2). В смеси 1:1 HFIP/H₂O выход спирта достигает 91% после 8 часов с использованием 1.25 экв. *m*-CPBA (TON >150, Таблица 15, №4). По сравнению с палладий-катализируемым

гидроксилированием кумола в CH_3CN , практически не образуется ацетофенон (за счет разрыва связи C-C); кроме того, увеличивается эффективность расходования окислителя.

Таким образом, показано, что при окислении кумола в смеси HFIP и первичных алифатических спиртов в качестве продуктов могут быть получены различные простые эфиры кумилового спирта с выходами 62-95%. Подтверждено, что наличие воды, более сильного нуклеофила, в реакционной смеси подавляет образование простых эфиров, что было использовано для получения продукта гидроксилирования. Были подобраны условия для смесей TFE/ H_2O и HFIP/ H_2O , в которых кумиловый спирт образуется из кумола с выходом до 91%, причем окисление происходит быстрее и с меньшей загрузкой окислителя, чем при проведении реакции в ацетонитриле.

2.3.5. Окисление сложных субстратов с образованием продуктов гидроксилирования и кетонизации

Высокая региоселективность каталитического окисления алифатических групп (как бензильных, так и неактивированных 3° положений), обусловленная в первую очередь электронными эффектами, позволяет опробовать его применимость на сложных субстратах природного происхождения, содержащих большое количество различных 2° и 3° C-H групп. Ранее были определены факторы, влияющие на селективность окисления. В целом соблюдаются общие тенденции, характерные для реакций, в которых функционализация происходит через электрофильный отрыв атома водорода. Причем влияние на то, какая C-H связь будет разрываться, оказывают как электронные, так и стерические эффекты, однако влияние первых сказывается намного сильнее. На основании проделанных экспериментов можно сформулировать правила, позволяющие предсказать преимущественное направление окисления: 1) В первую очередь происходит окисление наиболее электроноизбыточных и стерически доступных C-H групп; 2) Бензильные C-H группы более склонны к окислению, чем неактивированные алифатические; 3) При прочих равных условиях 3° бензильные C-H группы легче вовлекаются в окисление, чем 2° бензильные; 4) Неактивированные 3° алифатические C-H группы более реакционноспособны, чем 2° алифатические; 5) Для производных циклогексана экваториальные C-H связи более склонны к разрыву, чем аксиальные (так, *цис*-декалин легче функционализируется по узловым C-H связям по сравнению с *транс*-декалином).

Разработанная каталитическая система была опробована в окислении стероидного производного **57**, полученного в две стадии из дезоксихолевой кислоты. Соединение **57** содержит 5 β -холановый остов и две AcO-группы в 3 α и 12 α -положениях, обладающие электроноакцепторным эффектом и дезактивирующие ближайшие C-H положения

(Рисунок 18). Было показано, что **57** окисляется системой **1**/*m*-CPBA в TFE по третичному C5(β)-положению с получением спирта **58** с выходом 48% (26% непрореагировавшего производного дезоксихолевой кислоты было выделено после колоночной хроматографии). При использовании AcOOH в качестве окислителя конверсия субстрата была ниже, однако основным продуктом по-прежнему был **58**.

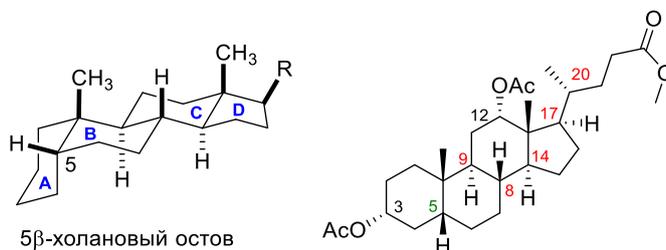


Рисунок 18. Строение метилового эфира 3α,12α-диацетокси-5β-холан-24-овой кислоты **57**

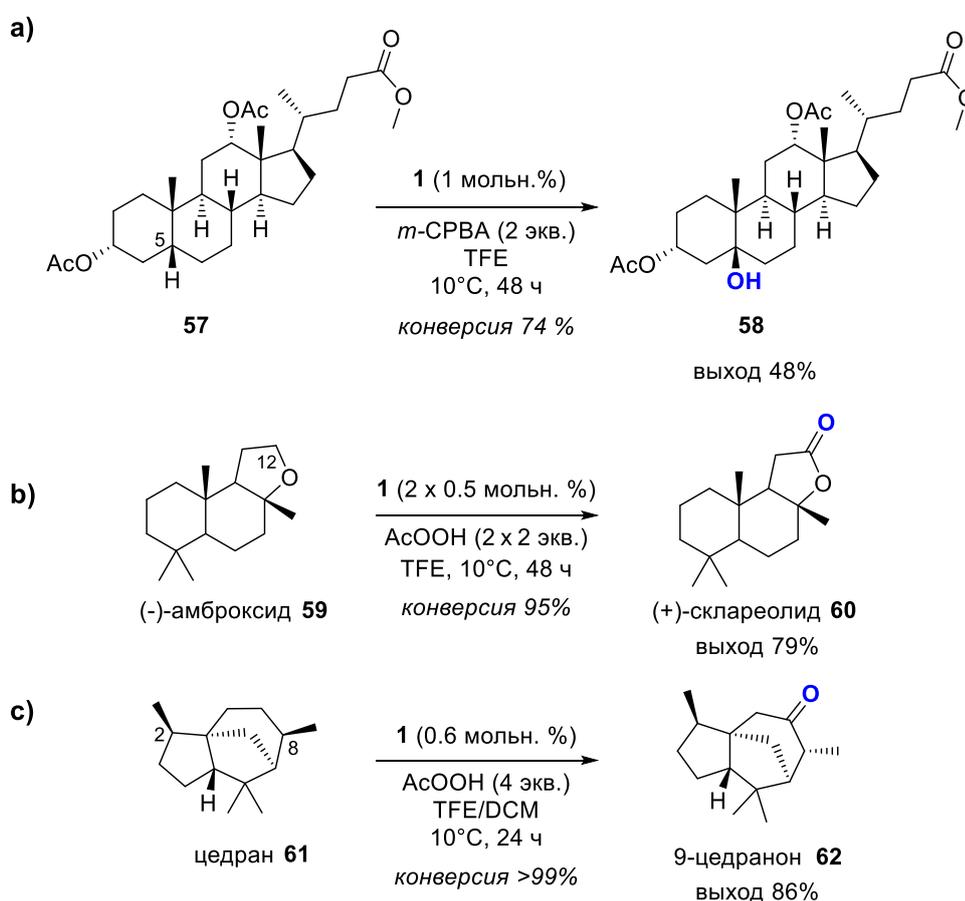


Схема 61. Окисление сложных субстратов системой **1**/ RCO_3H в TFE: а) окисление производного дезоксихолевой кислоты **57**; б) окисление (-)-амброксида **59**; в) окисление цедрана **61**. Указаны выходы выделенных продуктов.

Гидроксилирование именно по третичному C-H положению *цис*-декалиновой системы (образованной кольцами А и В стероидной структуры) можно было легко

предположить, исходя из знаний о влиянии стерических и электронных эффектов субстрата на направление окисления системой $1/RCO_3H$. Другие положения менее выгодны с точки зрения стерических (как, например, 3° положения C8 и C9 при *транс*-аннелированных циклах или положения C17 и C20) и/или электронных эффектов (2° C-H группы).

Окисление терпеноидного субстрата (-)-амброксида **59** предсказуемо происходит по α -положению C12 простого эфира, наиболее электрононасыщенному за счет стереоэлектронных эффектов, с образованием лактона склареолида **60** (Схема 61b) [3]. Наилучшие результаты были получены при использовании AcOOH и добавлении катализатора и окислителя двумя порциями (Таблица 16); в таком случае продукт может быть выделен с выходом 79%.

Таблица 16. Окисление (-)-амброксида^[a]



№	Окислитель (ммоль)	кат. 1, мольн. %	V(TFE), мл	Конверсия, %	Выход, % ^b
1	<i>m</i> -CPBA (0.3 + 0.3)	0.6 + 0.6	0.6	100	62
2	AcOOH (0.6 + 0.2)	0.6 + 0.4	0.6	98	71
3	AcOOH (0.4 + 0.4)	0.5 + 0.5	0.4	95	79
4	AcOOH (0.8)	1	0.4	96	69

^[a] Условия: загрузка субстрата 0.2 ммоль; окислитель и катализатор добавлены в две (№№ 1-3) или одну (№4) порции, после чего смесь перемешивали при +10°C. Следующую порцию окислителя и катализатора добавляли спустя 24 ч, после чего перемешивали еще 24 ч (до суммарного времени 48 ч). Протекание реакции контролировали при помощи ВЭЖХ; ^b Выход выделенного продукта после колоночной хроматографии (SiO₂, гексан/ацетон).

При окислении трициклического сесквитерпена цедрана **61**, несмотря на наличие третичных центров C2 и C8, неожиданно было найдено образование с высоким выходом 9-цедранона **62** (т.е. продукта формального окисления метиленовой группы) (Схема 61). Однако при анализе продукта было обнаружено, что в ходе реакции происходит изменение стереоконфигурации C8-центра, что, предположительно свидетельствует о протекании каскада реакций (Схема 62). На первой стадии, в соответствии с общими правилами, определяющими селективность (см. выше), происходит гидроксирование третичного центра C8, с образованием цедролы **63**. Его последующая дегидратация в условиях реакции

(растворитель с повышенной кислотностью, наличие карбоновой кислоты) приводит к образованию алкена α -цедрена **64**, способного образовывать эпоксид **65** в ходе некаталитического окисления надкислотой. На последней стадии оксид α -цедрена **65** претерпевает перегруппировку Мейнвальда [170], давая конечный продукт реакции 9-цедранон **62** (Схема 62).

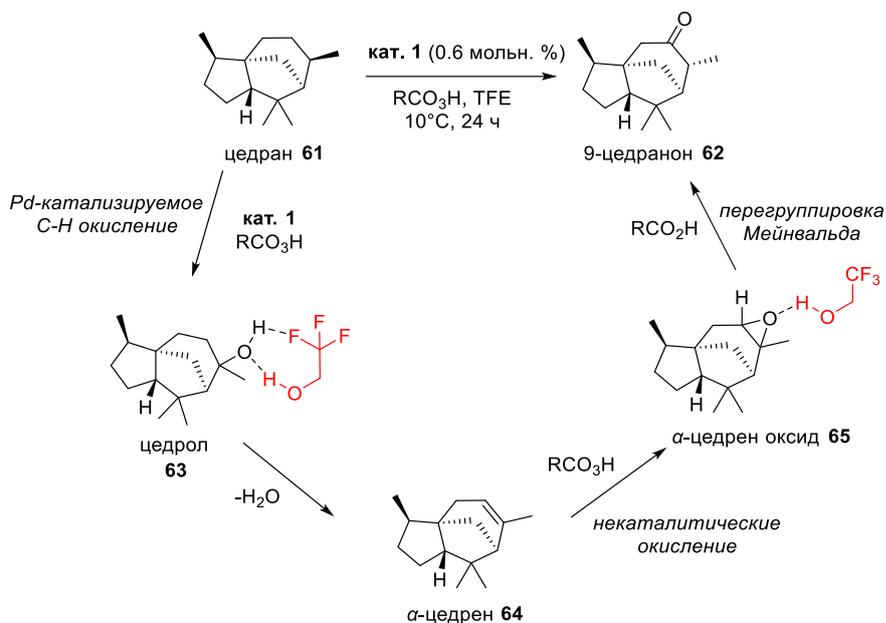


Схема 62. Предполагаемая схема превращения цедрана в 9-цедранон.

Предложенная схема согласуется с результатами проведенных контрольных экспериментов по окислению цедрола и α -цедрена (Схема 63).

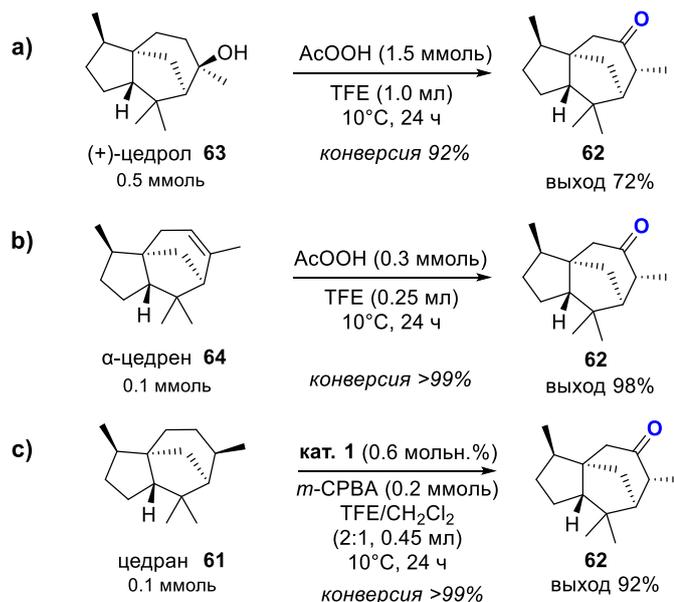


Схема 63. а) Некаталитическое окисление (+)-цедрола; б) Некаталитическое окисление α -цедрена; в) Окисление цедрана *m*-CPBA в TFE в присутствии **1**.

В отсутствие палладиевого катализатора в 2,2,2-трифторэтаноле цедрол и α -цедрен окисляются AcOOH до 9-цедранона с высокими выходами (Схема 63а-б). Для каталитического окисления цедрана может быть использована также *m*-CPBA, демонстрирующая схожие результаты при меньшей загрузке окислителя по сравнению с AcOOH (Схема 63с).

Ацетат эстрона **66**, содержащий 2° и 3° бензильные положения, в изучаемых каталитических условиях ($1/\text{RCO}_3\text{H}/\text{TFE}$) окисляется преимущественно с образованием С9(β)-спирта **67** с выходом 63%. Побочными продуктами реакции являются С6,С9-кетоспирт **68** (9%) и С6(β)-спирт **69** (8.5%) (Схема 64а).

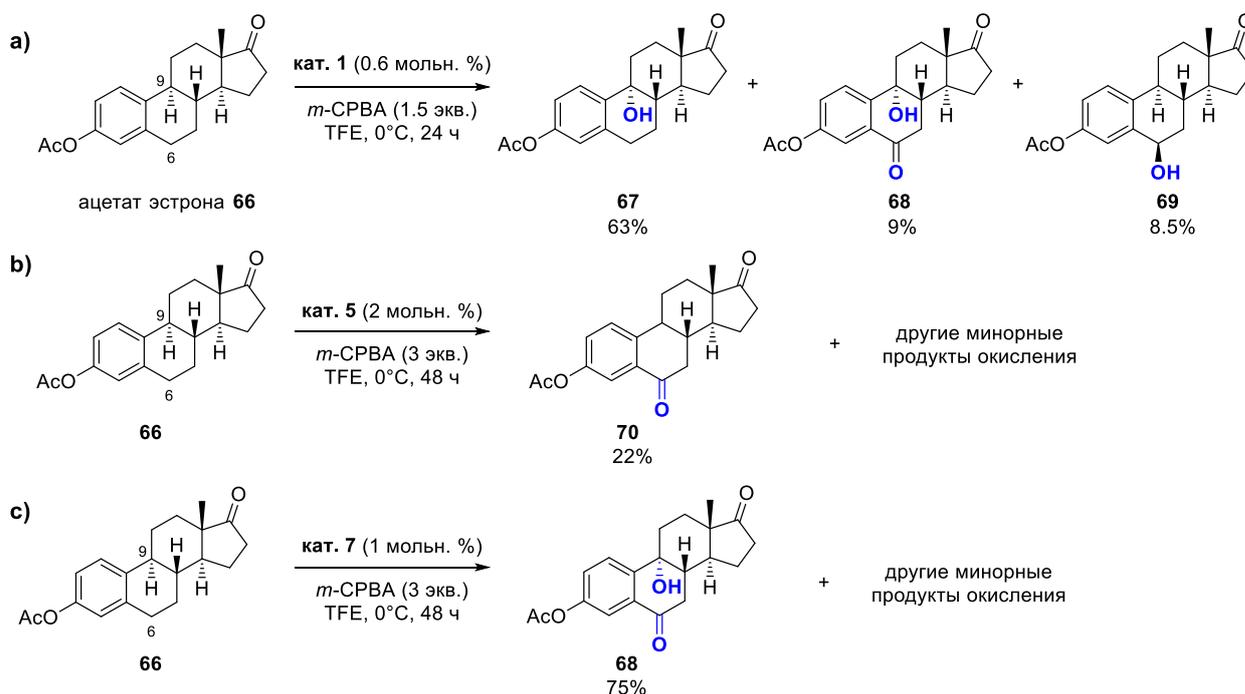


Схема 64. Окисление ацетата эстрона *m*-CPBA в TFE: а) в присутствии **1**; б) в присутствии **5**; в) в присутствии **6** и избытка окислителя. Указаны выходы выделенных продуктов.

При использовании вместо катализатора **1** комплекса палладия $\text{Pd}(5\text{-PhTPA})(\text{OTf})_2$ (**5**) с более стерически затрудненным лигандом удается получить в качестве основного продукта С6-кетон **70** (Схема 64б). Отметим, что такой продукт не наблюдался в заметных количествах (превышающих 5%) при окислении ацетата эстрона *m*-CPBA или AcOOH при катализе комплексом **1**. Так как катализатор **5** менее активен, чем **1**, даже при большей загрузке катализатора (2 мольн. %) и увеличенном времени реакции не удается достичь выхода С6-кетона **70** выше 22%. С6,С9-Кетоспирт **68** может быть получен при окислении эстрона ацетата в 2,2,2-трифторэтанол с использованием большего избытка окислителя. Например, при использовании 3 экв. *m*-CPBA и комплекса $\text{Pd}(\text{TMQA})(\text{OTf})_2$ (**7**) кетоспирт **68** был выделен из реакционной смеси с выходом 75% (Схема 64с).

В случае других субстратов с бензильными С-Н положениями гидроксирование в TFE осложняется протекающим алкоксилированием (как в случае кумола и его производных), которое можно подавить, используя смесь полифторированного спирта с водой. Так, при окислении N-ацетилдегидрабиетиламина **71** *m*-CPBA в смеси HFIP/H₂O (1.5:1 мольн/мольн) при 0 °С удается получить C7(α)-спирт **72** с выходом 61% в виде единственного диастереомера (Схема 65). Основным побочным продуктом при этом является C7-кетон **73**, образующийся в количестве 13%. Преимущественное протекание реакции окисления по C7-положению соответствует литературным данным [171–175].

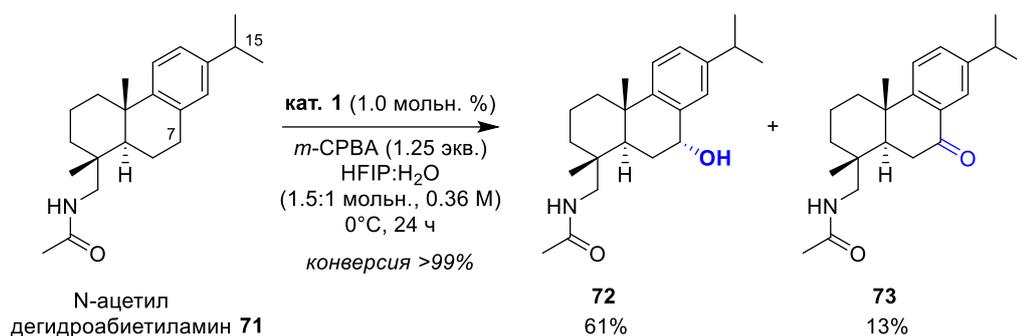


Схема 65. Окисление N-ацетилдегидрабиетиламина *m*-CPBA, катализируемое комплексом **1**, в среде HFIP/H₂O. Указаны выходы выделенных продуктов.

2.3.6. Алкоксилирование сложных субстратов в полифторированных спиртах

Как ранее было показано на примере производных кумола и этилбензола, использование TFE или HFIP в смеси с первичным алифатическим спиртом в качестве растворителя позволяет получать простые эфиры в качестве основных продуктов. Поэтому было решено опробовать найденный подход к получению трифторэтокси- и метоксипроизводных для сложных субстратов – стероидов и терпеноидов, таких как ацетат эстрона и производные дегидрабиетиновой кислоты, с использованием системы **1**/*m*-CPBA в среде TFE и HFIP/MeOH, соответственно.

В смеси растворителей HFIP/MeOH ацетат эстрона преимущественно окисляется по третичному C9-положению с получением метоксипроизводного **74** в виде смеси диастереомеров (C9α:C9β = 2.7:1), которые могут быть разделены при помощи колоночной хроматографии. Для получения C9-трифторэтоксипроизводного **75** катализатор **1** неприменим, так как ранее было показано, что в TFE при окислении ацетата эстрона системой **1**/*m*-CPBA основным продуктом является C9(β)-спирт (Схема 66а). Поэтому было решено опробовать другие амино-*трис*-пиридиновые комплексы палладия в качестве катализатора. Оказалось, что замена **1** на более стерически затрудненный катализатор **4** (1

мольн. %) позволяет получить простой эфир **75** с выходом 34% ($C9\alpha:C9\beta = 1.7:1$) наряду с 15% выходом алкена **76** (Схема 66b).

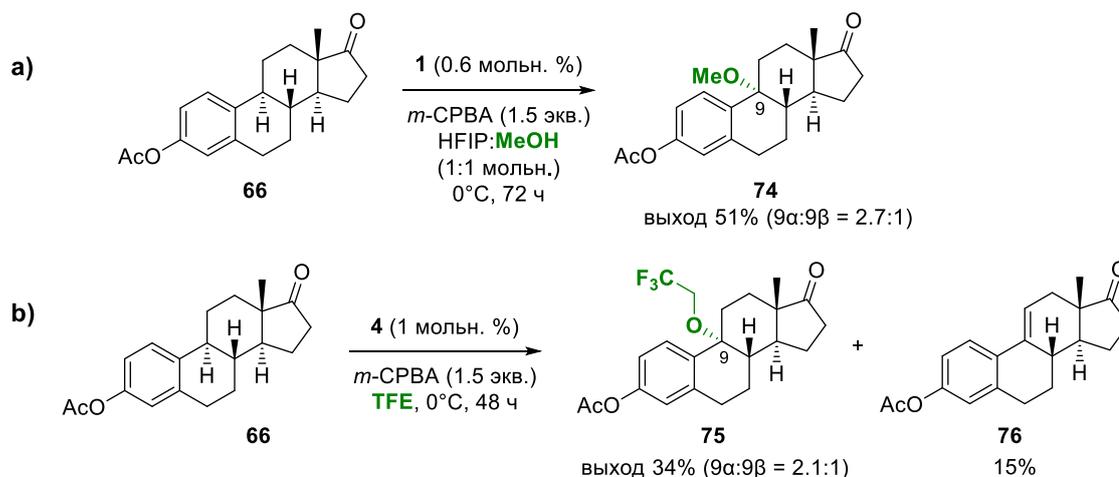


Схема 66. Алкоксилирование ацетата эстрона *m*-CPBA: а) в среде HFIP/MeOH; б) в среде TFE. Указаны выходы выделенных продуктов.

Метил дегидроабиеат **77**, содержащий 2° (C7) и 3° (C15) бензильные положения, в смеси HFIP/MeOH, окисляется 1.5 экв. *m*-CPBA по C7-положению, образуя метоксипроизводное **78** с выходом 50% в виде смеси двух диастереомеров ($C7\alpha:C7\beta = 2.5:1$) (Схема 67a). В качестве преобладающего побочного продукта выделяется продукт избыточного окисления – C7-кетон **79** (25%). При проведении окисления действием *m*-CPBA в TFE удается получить C7-(2,2,2)-трифторэтоксипроизводное **80** ($C7\alpha:C7\beta = 4.4:1$) (Схема 67b). Конфигурация C7-центра в полученных алкоксипроизводных была подтверждена при помощи метода двумерной спектроскопии ЯМР 1H - 1H NOESY.

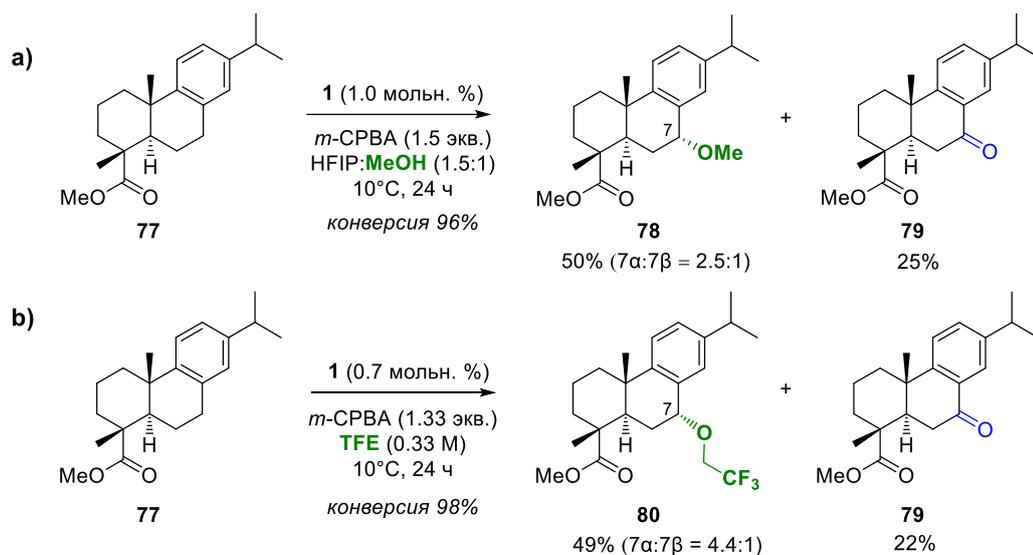


Схема 67. Алкоксилирование метилового эфира дегидроабиеиновой кислоты: а) в среде HFIP/MeOH; б) в среде TFE. Указаны выходы выделенных продуктов.

В случае N-ацетилдегидрабиетиламина **71**, другого производного дегидрабиетиновой кислоты, C7-метоксипроизводное **81** было получено с выходом, близким к выходу других субстратов (51%), однако с большей диастереоселективностью ($C7\alpha:C7\beta = 5.9:1$) (Схема 68а). В то же время при окислении N-ацетилдегидрабиетиламина в TFE в стандартных условиях (1/*m*-CPBA, TFE, +10 °C) в качестве основного продукта наблюдается C7 α -спирт, а C7-трифторэтоксипроизводное **83** образуется лишь с выходом 17%. Использование комплекса **4** вместо **1** позволяет повысить выход соединения **83** до 26% (Схема 68с). Отметим, что C7-трифторэтоксипроизводное N-ацетилдегидрабиетиламина удается выделить в виде единственного диастереомера.

Преимущественное образование C7 α -эпимера при окислении соединений с дегидрабиетановым остовом, вероятно, объясняется большей пространственной доступностью C7(α)-H связи. Возможным объяснением более высоких значений диастереоселективности, наблюдаемых при окислении N-ацетилдегидрабиетиламина может служить наличие ацетамидной группы, оказывающей некоторое направляющее влияние в ходе C-H функционализации.

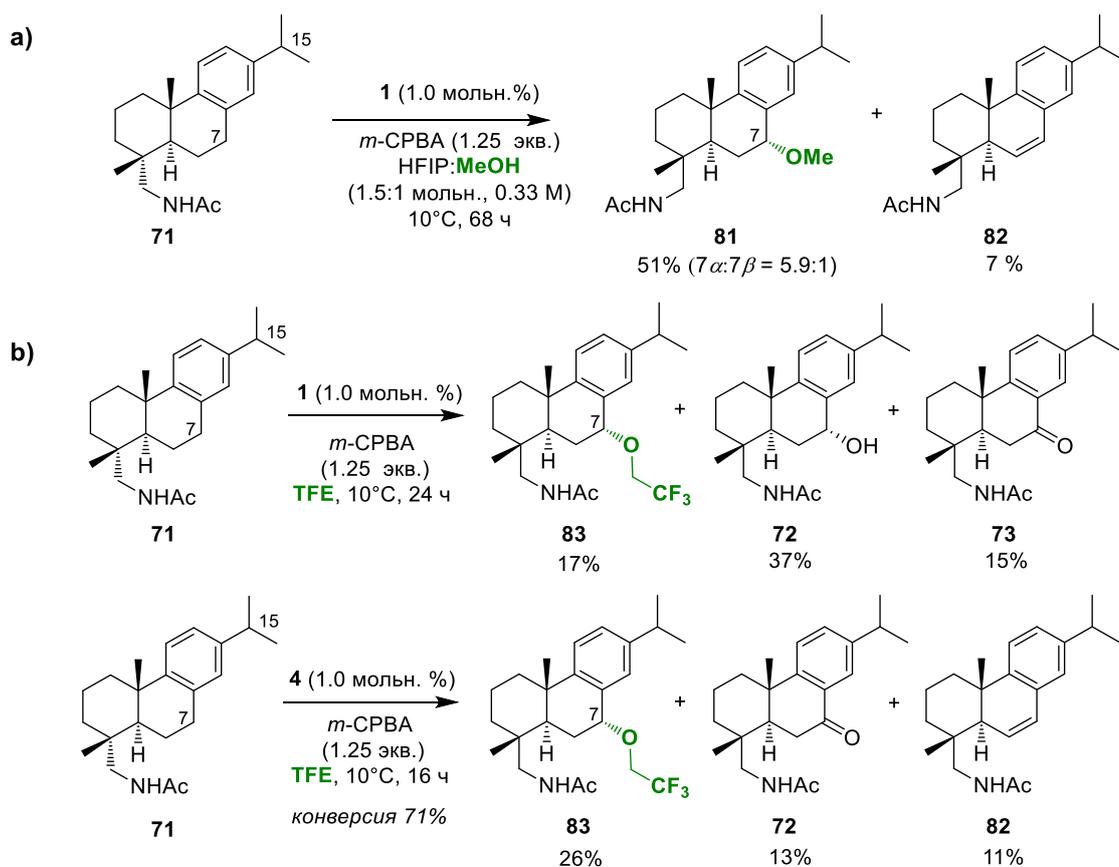


Схема 68. Алкоксилирование N-ацетилдегидрабиетиламина: а) в среде HFIP/MeOH; б) в среде TFE. Указаны выходы выделенных продуктов.

Таким образом, катализатор **1** был использован для окислительной функционализации сложных молекул природного происхождения. Были разработаны подходы к селективному гидроксигированию и алкоксилированию ряда сложных субстратов терпеноидной и стероидной природы. Все полученные производные были выделены в чистом виде и охарактеризованы при помощи стандартных физико-химических методов анализа.

2.4. Исследование механизма окисления и природы каталитически активных центров

2.4.1. Влияние несвязанного пиридилметильного фрагмента лиганда на каталитическую активность комплексов палладия

В изучаемых комплексах с лигандами серии ТРА один из трех 2-пиридилметильных фрагментов не связывается с атомом палладия, т.е. *трис*-(пиридилметил)аминовые лиганды выступают как тридентатные. В связи с этим логичным представляется установить природу возможного влияния свободного фрагмента лиганда на каталитическую активность в реакциях окисления. С этой целью были синтезированы комплексы палладия **84-86** с amino-*бис*-пиридиновыми лигандами, структура которых сходна с **1-8**, однако один 2-пиридилметильный фрагмент заменен на группу, заведомо не способную к координации к атому металла (на метильную группу в **bpma**, бензильную в **pba** и 4-пиридилметильную в **4-Py-dpa**) (Рисунок 19). Желаемые комплексы были получены взаимодействием соответствующего лиганда и $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{OTf})_2$ в ацетонитриле. При помощи медленной кристаллизации из $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ комплексы $\text{Pd}(\text{bpma})(\text{OTf})_2$ (**84**) и $\text{Pd}(\text{pba})(\text{OTf})_2$ (**85**) были получены в кристаллическом виде, так что их структура была дополнительно подтверждена при помощи рентгеноструктурного анализа (см. Приложение). Оба комплекса имеют плоско-квадратную геометрию, характерную для комплексов платиновых металлов с d^8 электронной конфигурацией (Приложение, Рисунок П-2).

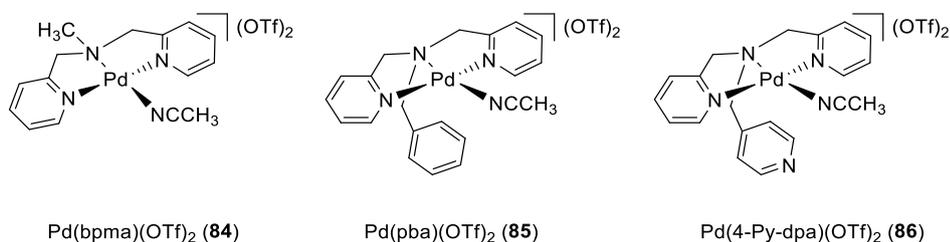
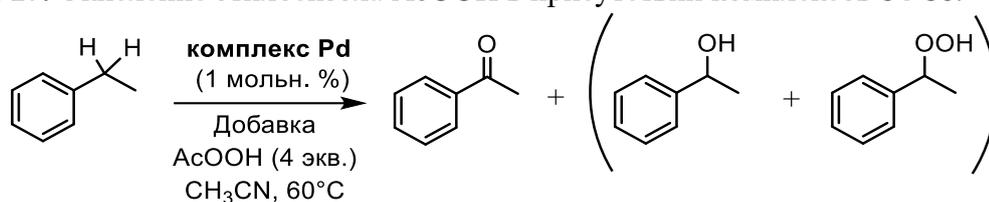


Рисунок 19. Структуры комплексов палладия **84-86** с тридентатными аминопиридиновыми лигандами.

Полученные комплексы были испытаны в ранее найденных условиях для окисления этилбензола в ацетонитриле в присутствии **1** (60 °С, 4 экв. AsOOH) и показали низкие

значения конверсии и селективности (Таблица 17, №1-3). Окисление в этих случаях сопровождалось образованием значительных количеств продукта радикального окисления – 1-фенилэтилгидропероксида. Однако реакционная способность таких комплексов резко изменялась при добавлении в реакцию 10 мольн. % пиридина. Оказалось, что в присутствии пиридина каталитическая активность системы **84**/AcOOH приближалась к активности **1**/AcOOH (Таблица 17, №4). Помимо пиридина были протестированы некоторые другие основания, которые также продемонстрировали промотирующее влияние на каталитическую активность **84**/AcOOH (Таблица 17, №6-10).

Таблица 17. Окисление этилбензола AcOOH в присутствии комплексов **84-86**.^[a]



№	Катализатор	Добавка (экв.) ^[b]	Конверсия, % ^[c]	Выход кетона, % ^[c]
1	84	-	9	1 ^[d]
2	85	-	11	4 ^[d]
3	86	-	16	8 ^[d]
4	84	пиридин (0.1)	81	72
5	84	пиридин (1)	53	38
6	84	DIPEA (0.1)	67	62
7	84	Et ₃ N (0.1)	72	67
8	84	NMO (0.1)	85	79
9	84	N-Me-Imd (0.1)	70	67
10	84	NaOAc (1)	45	40
11	85	пиридин (0.1)	35	18 ^[e]
12	86	пиридин (0.1)	72	65

^[a] Условия реакции: этилбензол (0.1 ммоль), AcOOH (35 масс. % р-р в разб. AcOH, 4 экв.), катализатор (1 мольн. %), добавка (0.1 или 1 экв.); CH₃CN (0.2 мл); окислитель добавили одной порцией, после чего реакционную смесь перемешивали 24 ч. ^[b] относительно этилбензола. ^[c] Конверсия и выход определены при помощи ВЭЖХ. ^[d] Основные побочные продукты 1-фенилэтилгидропероксид (~5 %) и 1-фенилэтанол (~2 %); ^[e] Также 1-фенилэтилгидропероксид (~12 %) и 1-фенилэтанол (~3 %); DIPEA – диизопропилэтилбензол; NMO – N-оксид N-метилморфолина; N-Me-Imd – 1-метилимидазол.

Такое промотирующее влияние добавок на процессы оксифункционализации в присутствии комплексов переходных металлов окислителями пероксидной природы достаточно распространено [176]. Вероятная природа данного эффекта заключается в облегчении гетеролиза O-O связи в промежуточных ацил-, алкил- или гидропероксокомплексах, образующихся при взаимодействии металла с окислителем, и

приводит к образованию активной частицы, являющейся переносчиком атома кислорода, например, терминального металл-оксо комплекса. То есть можно предположить, что в комплексах **1-4** пиридилметильный фрагмент выполняет роль внутреннего (а не внешнего) донорного лиганда, подобно тому, как это реализуется в некоторых каталитических системах на основе комплексов марганца [177; 178].

Добавление 1 экв. пиридина (вместо 10 мольн. %) к системе **84**/AcOOH/этилбензол приводит к ухудшению конверсии и селективности по кетону (Таблица 17, №5). Это может быть связано как с конкуренцией между пиридином и AcOOH за место в координационной сфере палладия, так и с расходом AcOOH на образование N-оксида пиридина, если такое имеет место в условиях реакции. Наилучшие конверсию и выход катализатор **84** показал при добавлении 10 мольн. % NMO в качестве внешнего основания (выход ацетофенона 79% при конверсии 85%).

Таким образом, было показано, что для эффективного катализа C-H окисления надуксусной кислотой аминопиридиновые комплексы палладия (II) должны содержать три 2-пиридилметильных фрагмента, способных координироваться к атому палладия. Предположительно, свободный пиколиновый фрагмент лиганда выполняет роль внутреннего основания при гетеролизе O-O связи промежуточно образующегося ацилпероксокомплекса.

2.4.2. Измерение кинетического изотопного эффекта

Широко распространенным методом изучения механизмов реакций, в том числе с участием металлокомплексных катализаторов, является измерение кинетических изотопных эффектов [179; 180]. Во многих случаях такие эксперименты позволяют получить информацию о том, какие связи разрываются или образуются на различных кинетических стадиях. Поэтому для изучаемых палладий-катализируемых процессов C-H окисления также было решено воспользоваться этим инструментом.

Окисление этилбензола в ацетофенон в присутствии комплексов палладия проходит через стадию образования спирта, который в дальнейшем быстро превращается в карбонильное соединение. Если окисление происходит путём прямой C-H активации, то скорость процесса в целом будет лимитироваться отрывом первого атома водорода электрофильной частицей, образующейся из комплекса металла, т.к. получающийся после гидроксирования спирт должен окисляться легче, чем исходное соединение. В связи с этим было решено измерить кинетический изотопный эффект (k_H/k_D) конкурентного окисления этилбензола AcOOH до ацетофенона при +60°C, а также стадии окисления 1-фенилэтанола до кетона в среде ацетонитрила (Схема 69).

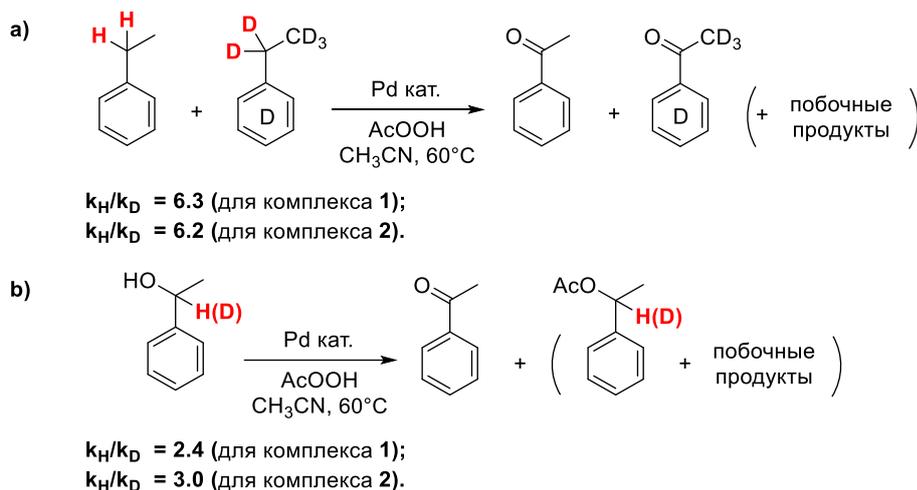


Схема 69. Измерение КИЭ при конкурентном С-Н окислении: а) этилбензола и d_{10} -этилбензола в CH_3CN при $+60^\circ\text{C}$; б) 1-фенилэтанола и 1- d -1-фенилэтанола в CH_3CN при $+60^\circ\text{C}$.

Для реакции окисления этилбензола КИЭ составил 6.3 для комплекса **1** и 6.2 для комплекса **2**, что является указанием на то, что атом Н действительно лежит на координате реакции в лимитирующей стадии. Полученные высокие значения $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ превышают характерные значения, получение для реакций отрыва атома водорода О-центрированными свободными радикалами (1-2 для $\cdot\text{OH}$ и 4 для $\cdot\text{OtBu}$) [181–183]. С другой стороны, эти значения КИЭ существенно ниже значений, полученных для отрыва бензильных атомов водорода менее реакционноспособными пероксильными радикалами $\text{ROO}\cdot$ (14-16). Таким образом, наблюдаемые значения $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ находятся в диапазоне значений (КИЭ = 3-10) [160], характерных для С-Н окисления электронодефицитными комплексами переходных металлов (Mn, Fe), включая оксокомплексы металлов платиновой группы (Ru) [42; 56; 184].

Также было проведено конкурентное окисление 1-фенилэтанола и 1- d -1-фенилэтанола при $+60^\circ\text{C}$ (Схема 69). Поскольку С-Н группа во вторичных спиртах «активирована» вследствие сверхсопряжения с соседним гетероатомом, они являются более реакционноспособными субстратами в отношении электрофильных окислителей. Были получены более низкие значения $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ (2.4 и 3.0) [185; 186], также указывающие на то, что разрыв связи С-Н лимитирует реакцию окисления и в этом случае.

Эксперимент по неконкурентному окислению этилбензола и d_{10} -этилбензола (две параллельных реакции в различных реакционных сосудах) позволил определить значение $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 4.2$ (рассчитано по значениям начальных скоростей после индукционного периода) (Схема 70). Полученные результаты указывают на то, что отрыв атома водорода является лимитирующей стадией [180].

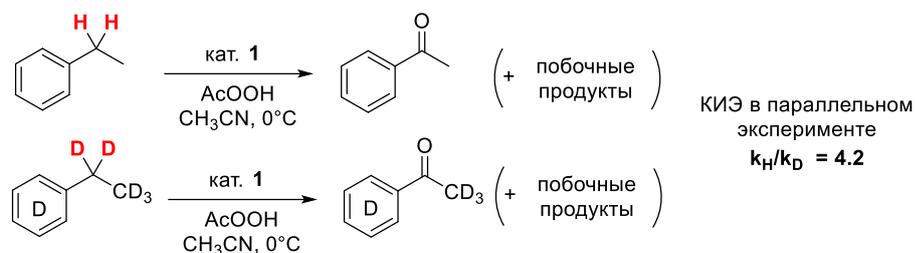


Схема 70. Измерение КИЭ для этилбензола и d_{10} -этилбензола в ацетонитриле при 0°C в параллельном эксперименте.

В среде полифторированных спиртов также наблюдаются значительные первичные кинетические изотопные эффекты при С-Н окислении надкислотами, катализируемом аминопиридиновыми комплексами палладия. Так, при конкурентном окислении кумола и α -D-кумола *m*-CPBA в 2,2,2-трифторэтаноле при $+10^\circ\text{C}$ получено значение КИЭ $k_H/k_D = 7.8$ (Схема 71).

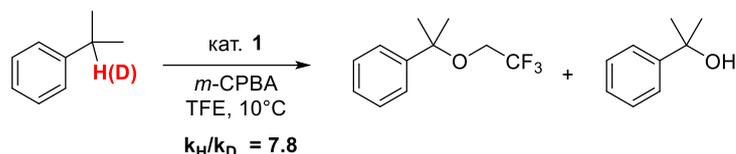


Схема 71. Измерение КИЭ при конкурентном С-Н окислении кумола и α -D-кумола в TFE.

2.4.3. Построение корреляционной зависимости линейности свободных энергий для окисления этилбензола надуксусной кислотой

Следующим шагом в изучении природы активной окисляющей частицы, участвующей в отрыве атома водорода, стало проведение конкурентного окисления замещенных этилбензолов надуксусной кислотой (при $+60^\circ\text{C}$) и построение корреляционной зависимости линейности свободных энергий (ЛСЭ). Полученные значения логарифма отношения констант скоростей $\lg(k_x/k_H)$ хорошо коррелирует с полярными константами заместителей Брауна-Окамото σ_p^+ , показывая небольшие отрицательные значения ρ^+ (-1.04 для **1**, -0.99 для **2**) (Рисунок 20). Это свидетельствует в пользу электродефицитного переходного состояния, возможно, предшествующему образованию С-центрированного радикала, в лимитирующей стадии окисления.

Наблюдаемые величины ρ^+ указывают на небольшое разделение заряда, сравнимое с тем, которое происходит при отрыве атома водорода радикалами брома (для сравнения можно привести большее по абсолютному значению ρ^+ -2.0 для С-Н окисления в присутствии высоковалентных частиц Ru). В то же время наблюдаемое ρ^+ близко к значениям, наблюдаемым при окислении электронодефицитными комплексами переходных металлов (-1.0 при окислении, катализируемом *бис*-амино-*бис*-пиридиновыми

комплексами марганца [160], -1.6 для цитохрома P450 [187], -1.4 для оксочастиц рутения [75]). Для сравнения, в случае реакций отрыва атома водорода оксоцентрированными свободными радикалами ($RO\cdot$, $ROO\cdot$) наблюдаемые значения ρ^+ ниже (от -0.3 до -0.6) [75].

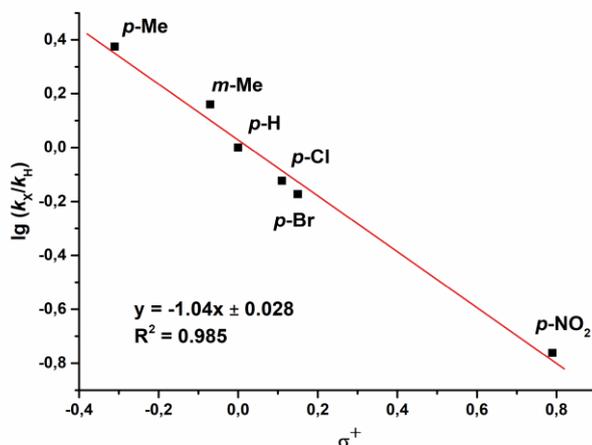


Рисунок 20. График корреляционной зависимости Брауна-Окамото для окисления замещенных этилбензолов $AsOON$ при $+60^\circ C$ в присутствии комплекса **1**.

Таким образом, на основании корреляции ЛСЭ можно сделать вывод об электрофильной природе активной частицы, ответственной за отрыв H, и об образовании электронодефицитного переходного состояния.

2.4.4. Изучение бензильного С-Н окисления в присутствии изотопно-меченой воды $H_2^{18}O$ и кислорода $^{18}O_2$

Исследования с использованием изотопно-меченых соединений (содержащих изотоп кислорода ^{18}O) помогают прояснить механизмы каталитических окислительных процессов, благодаря чему являются стандартным инструментом в руках исследователей, изучающих С-Н гидроксилирование в присутствии биомиметических комплексов переходных металлов. Исходя из этого, следующим шагом было решено провести каталитический эксперимент по окислению кумола с добавлением изотопно-меченой воды $H_2^{18}O$.

Коммерческая надуксусная кислота поставляется в виде 35% раствора в разбавленной (водной) уксусной кислоте, что делает невозможным ее использование для изотопных экспериментов с участием ^{18}O -меченой воды. Поэтому было решено использовать *мета*-хлорнадбензойную кислоту, которую предварительно обезвоживали высушиванием в вакууме. При окислении кумола 1 экв. безводной *m*-CPBA в присутствии **1** при $+30^\circ C$ в ацетонитриле с добавлением 10 экв. $H_2^{18}O$ в атмосфере аргона наблюдается внедрение 60% ^{18}O в кумиловый спирт и 58% ^{18}O в ацетофенон (Таблица 18, №1).

кислородом между переносящими кислород металлокомплексными частицами и H_2^{18}O происходит достаточно быстро (в масштабе времени окисления кумола) для достижения почти равновесного изотопного распределения. Снижение температуры реакции до $+10^\circ\text{C}$ приводит к падению степени внедрения ^{18}O в спирт (55% ^{18}O при $+10^\circ\text{C}$), что заметно ниже "равновесного" значения, отражаемого содержанием ^{18}O в кетоне для данного эксперимента (69% ^{18}O , Таблица 18). Это указывает на то, что при $+10^\circ\text{C}$ обмен $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ между активной частицей, переносящей атом кислорода в ходе окисления, и H_2^{18}O происходит недостаточно быстро для достижения равновесного изотопного $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ содержания в активной частице. Дальнейшее снижение температуры реакции до 0°C ожидаемо привело к дальнейшему падению содержания ^{18}O в спирте (43% ^{18}O при 0°C). Для фенилциклогексана сходным образом при окислении при $+10^\circ\text{C}$ наблюдается внедрение атомов ^{18}O в продукты (42% ^{18}O в спирте и 62% в кетоне).

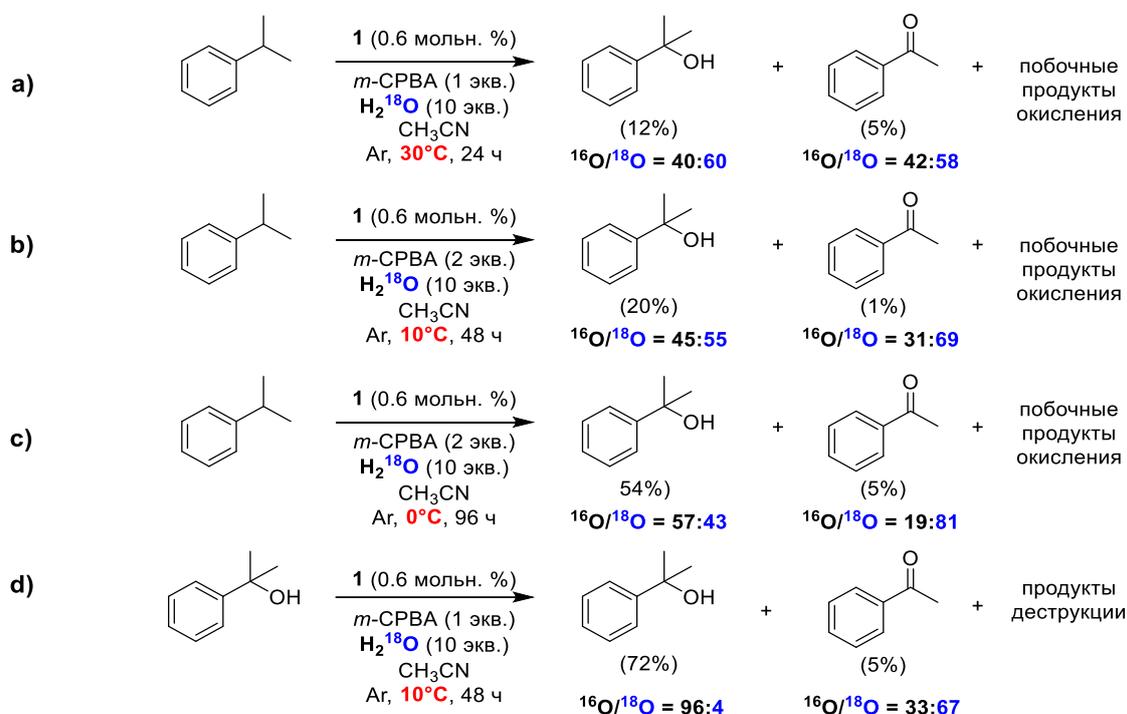


Схема 72. Окисление кумола *m*-CPBA в ацетонитриле, катализируемое комплексом **1**, в присутствии H_2^{18}O при $+30^\circ\text{C}$ (a), $+10^\circ\text{C}$ (b) и 0°C (c), а также контрольный эксперимент с кумиловым спиртом (d).

Если бы в ходе реакции образовывался карбокатион или радикал, реагирующий с водой, и реакции изотопного обмена были быстрыми, можно было бы ожидать одинакового соотношения изотопов кислорода в спирте и кетоне – как в эксперименте при $+30^\circ\text{C}$. Если же предположить, что равновесия для обмена воды $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ с кетоном устанавливаются сравнительно медленно, то вода в ходе реакции должна быть сравнительно обогащена ^{18}O изотопом. Это привело бы к преимущественному внедрению ^{18}O в молекулу спирта, то есть

доля тяжёлого изотопа в последнем была бы *выше*, чем "равновесное" содержание ^{18}O в кетоне. Таким образом, приходим к выводу, что в рамках второй гипотезы доля ^{18}O в спирте всегда должна быть больше либо равна доле ^{18}O в кетоне. Это не согласуется с экспериментальными наблюдениями (Таблица 18), в большинстве которых наблюдаемая доля ^{18}O в спирте *не превышала* долю ^{18}O в кетоне).

В отдельном эксперименте в качестве источника ^{18}O было решено опробовать $^{18}\text{O}_2$ вместо H_2^{18}O . В этом случае при окислении кумола наблюдалось лишь небольшое внедрение атомов меченого кислорода ^{18}O в кумиловый спирт ($^{16}\text{O}/^{18}\text{O} = 88:12$). Достаточно низкий уровень внедрения метки говорит о том, что растворённый кислород не является основным источником атомов кислорода (окислителем) в процессах С-Н окисления в присутствии комплекса **1**. Эти данные согласуются с наблюдениями о том, что влияние наличия/отсутствия кислородной атмосферы на выход и селективность реакции окисления невелико. Для растворенного молекулярного кислорода характерна реакция со свободными С-центрированными радикалами, и поэтому отсутствие преобладания атомов ^{18}O в основном продукте при проведении реакции в атмосфере $^{18}\text{O}_2$ позволяет исключить значительный вклад свободно-радикальных маршрутов в процессах С-Н окисления в присутствии рассматриваемых комплексов палладия. Нужно отметить, что в кетоне преобладает изотоп ^{18}O , единственный источник которого – $^{18}\text{O}_2$, что может говорить о том, что молекулярный кислород, возможно, в реакционной системе восстанавливается до изотопно-меченой воды, однако в случае катализатора **1** этот путь осуществляется в основном независимо от бензильного окисления субстратов.

Таким образом, было показано, что происходит внедрение атомов ^{18}O в образующийся кумиловый спирт в присутствии H_2^{18}O . Предположительно, активная частица, образующаяся из комплекса палладия, способна обмениваться в растворе атомом кислорода с водой. В то же время низкий уровень внедрения меченых атомов в спирт при окислении в атмосфере $^{18}\text{O}_2$ указывает на то, что свободнорадикальный цепной механизм С-Н окисления не вносит существенного вклада в реакцию в присутствии рассматриваемых комплексов палладия.

2.4.5. Предполагаемый механизм С-Н окисления надкислотами в присутствии изучаемых комплексов палладия

Для установления механизма каталитического окисления важно иметь представление о природе активных частиц, ответственных за разрыв С-Н связи и перенос атомов кислорода с окислителя на субстрат. Нами были предприняты попытки проследить за ходом реакции при помощи спектроскопии ЭПР X-диапазона в замороженном растворе,

однако образования ЭПР-активных частиц обнаружено не было. Далее было решено проследить за превращениями палладиевого катализатора в растворе CH_3CN при добавлении AcOOH (при $+60^\circ\text{C}$, чтобы избежать индукционного периода, связанного с образованием активных частиц) при помощи масс-спектрометрии с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI-MS). Для экспериментов был выбран комплекс **3** с лигандом ТРА, как и комплекс **1**, однако, в отличие от последнего, не содержащий ацетат-аниона в координационной сфере, чтобы упростить наблюдение.

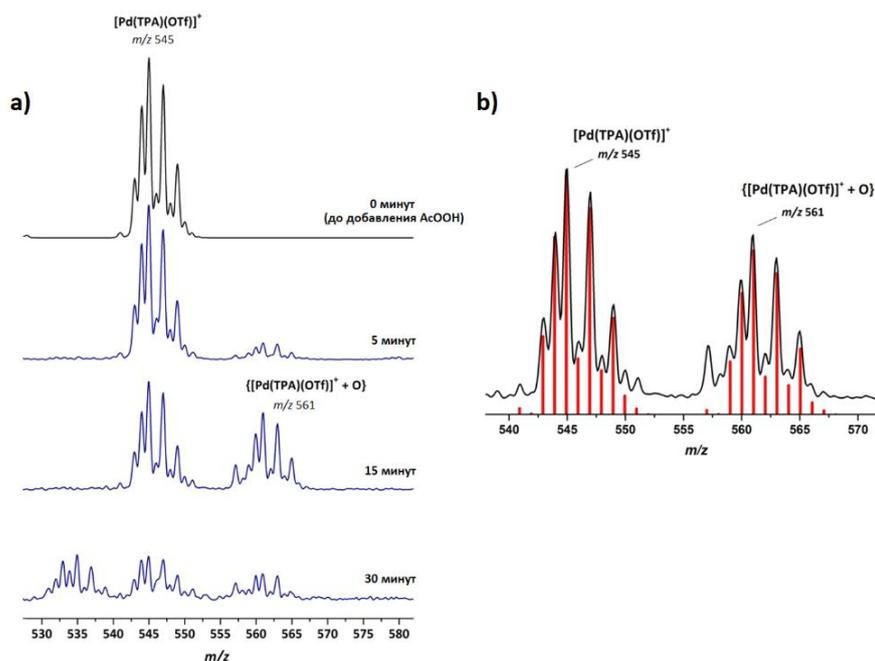


Рисунок 21. а) Зависимость ESI-MS спектра (m/z 530-580) от времени для комплекса **3** (~ 3 мМ в CH_3CN) при добавлении избытка AcOOH при $+60^\circ\text{C}$; б) Фрагмент ESI-MS спектра (после 15 мин; черная линия) с наложением смоделированной картины изотопного распределения (красным).

До добавления окислителя к раствору **3** в спектре ESI-MS преобладает единственный сигнал при m/z 545, отнесенный к частице $[\text{Pd}(\text{TRA})(\text{OTf})]^+$. Добавление 400-кратного избытка AcOOH к раствору **3** и перемешивание смеси в течение 5 минут при $+60^\circ\text{C}$ приводит к появлению сигнала при m/z 561, интенсивность которого возрастает, а затем начинает снижаться (Рисунок 21а). Этот сигнал соответствует $\{[\text{Pd}(\text{TRA})(\text{OTf})]^+ + \text{O}\}$, однако положение атома кислорода неясно: это может быть как продукт переноса атома кислорода на азот пиридинового фрагмента лиганда с образованием N-оксида, так и структура, содержащая фрагмент Pd-O. Через 30 минут после добавления надкислоты сигнал при m/z 561 (как и при m/z 545) практически исчезает, а в спектре начинают преобладать некоторые моноядерные частицы палладия, вероятно, продукты деградации

катализатора. К сожалению, исследование с помощью ИК-Фурье спектроскопии не позволило надёжно зафиксировать полосы поглощения в диапазоне $400\text{--}800\text{ см}^{-1}$, которые могли бы соответствовать валентным колебаниям Pd-O.

Тем не менее, на основании совокупности полученных экспериментальных данных можно сделать предположение об участии в изучаемых процессах активных частиц, подобных по реакционной способности оксочастицам металлов. Однако предположение о том, что в изучаемой системе образуются терминальные оксо-комплексы палладия (IV) сталкивается с так называемой «охо wall» проблемой [193–195]. Она заключается в том, что квантовохимически обоснована электронная дестабилизация терминальных оксо-комплексов поздних переходных металлов с тетрагональной геометрией. Такая теория служит объяснением неудачных попыток обнаружения оксо-комплексов металлов 9-11 групп на протяжении многих лет (сообщается лишь о редких примерах комплексов Co, Ir и Pt). Однако запрет, обусловленный «охо wall», не является строгим в случае иных типов симметрии (отличной от тетрагональной) или высокоспинового состояния, как в случае недавно обнаруженных частиц с фрагментами Ni-O и Co-O, способных к активации алифатических C-H связей. Считается, что металл-оксильные ($M^{n+}\text{-O}^{\bullet}$) частицы, являющиеся электронными эквивалентами оксо-частиц $M^{(n+1)+}=\text{O}$, широко участвуют в качестве активных частиц в различных процессах C-H окисления [196–199].

Используя гипотезу об участии оксильных комплексов палладия в изучаемых процессах C-H окисления, были проведены квантовохимические расчеты гипотетического пути образования активной частицы палладия методом DFT для различных спиновых состояний. Для расчётов был выбран метод, основанный на использовании двойного гибридного функционала B2PLYP с трипл-зета базисным набором def2-TZVPP, ранее продемонстрировавший удовлетворительную способность адекватно предсказывать разницу в энергиях между различными спиновыми состояниями комплексов палладия при приемлемых затратах машинного времени [200]. Результаты для ряда интермедиатов изображены на Рисунке 22. Среди трех возможных состояний наибольший интерес представляют синглетные и триплетные, в то время как для квинтетного ($S = 2$) состояния интермедиаты лежат значительно выше по энергии. Для комплекса $[(\text{TPA})\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^1\text{-OOAc})]^+$ (**Int1**) основное состояние является синглетным ($S = 0$), в то время как для интермедиата **Int3** предпочтительнее триплетное ($S = 1$). Для частицы со связью Pd-O предпочтительнее гексакоординированная структура во всех электронных состояниях, тогда как тетракоординированная структура с диссоциированным ацетатом располагаются выше по энергии.

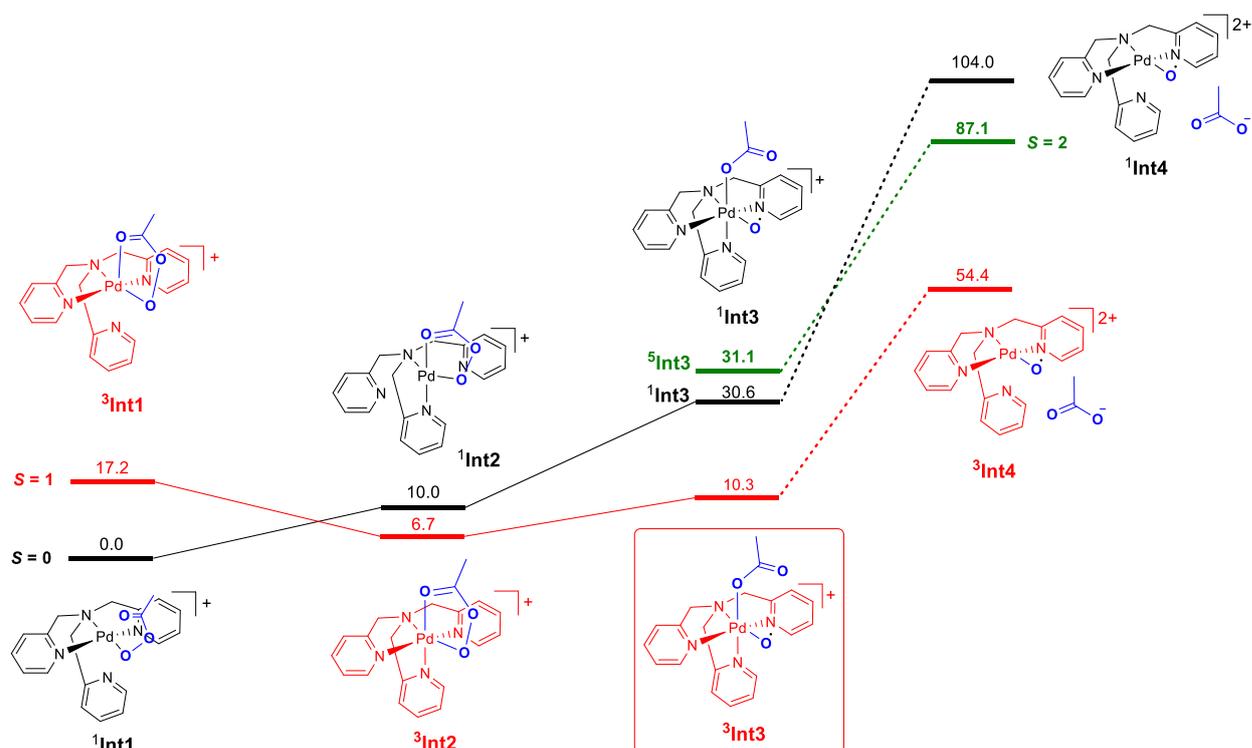


Рисунок 22. Рассчитанные методом DFT (B2PLYP/def2-TZVPP для Pd/6-311G(d) для остальных атомов) значения потенциальной энергии для предполагаемых интермедиатов на пути из $[(\text{TPA})\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OOAc})]^+$ в $[(\text{TPA})\text{Pd}^{\text{III}}(\text{O})]^+$ для синглетных (черным), триплетных (красным) и квинтетных (зеленым) состояний.

Для структуры с наименьшей потенциальной энергией 3Int3 ($S = 1$) длина связи $\text{Pd}^{\text{III}}\text{-O}$ составляет 1.908 Å. Это заметно короче, чем для наименьшей из связей $\text{Pd}^{\text{II}}\text{-O}$ (1.96–1.97 Å) из имеющихся в литературе экспериментальных данных [201], что отражает большую формальную степень окисления. Рассчитанные методом DDEC6 [202; 203] значения кратности связи (0.873) и спиновая плотность (рассчитанная с использованием анализа заселенностей по Малликену) на атомах O (1.07) и Pd (0.62), соответствуют металлоокисильной структуре $[(\text{TPA})\text{Pd}^{\text{III}}\text{-O}(\text{OAc})]^+$ с бирадикалоидным характером π -связывания в фрагменте Pd-O [200].

На основании полученных результатов может быть предложена следующая схема для C-H окисления в системе $1/\text{RCO}_2\text{H}/\text{субстрат}$ (Схема 73). На первой стадии экваториальный лиганд прекатализатора (ацетат-анион) замещается остатком пероксикарбоновой кислоты. Этот процесс является медленным и может быть вероятной причиной индукционного периода при окислении в ацетонитриле при 0 °C. После образования интермедиата $[(\text{TPA})\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^1\text{-OOC}(\text{O})\text{R})]^+$ происходит гетеролиз связи O-O через образование комплекса с η^2 -координированным пероксикарбоксилатом, чему, по-видимому, способствует аксиальная координация свободного пиридилметильного

фрагмента лиганда к атому палладия (в случае комплексов палладия с тридентатными amino-*bis*-пиридиновыми лигандами эту промотирующую роль могут выполнять добавки основания). При этом образуется гексакоординированная активная частица $[(\text{TPA})\text{Pd}^{\text{III}}-\text{O}(\text{OC}(\text{O})\text{R})]^+$, участвующая в отрыве атома водорода (НАТ) из бензильного положения субстрата (кумола). Последующая рекомбинация получившегося радикала с координированной к палладию гидроксильной группой приводит к образованию кумилового спирта. Получившаяся при этом частица палладия(II) $[(\text{TPA})\text{Pd}^{\text{II}}]^{2+}$ реагирует с надкислотой, завершая таким образом каталитический цикл (Схема 73).

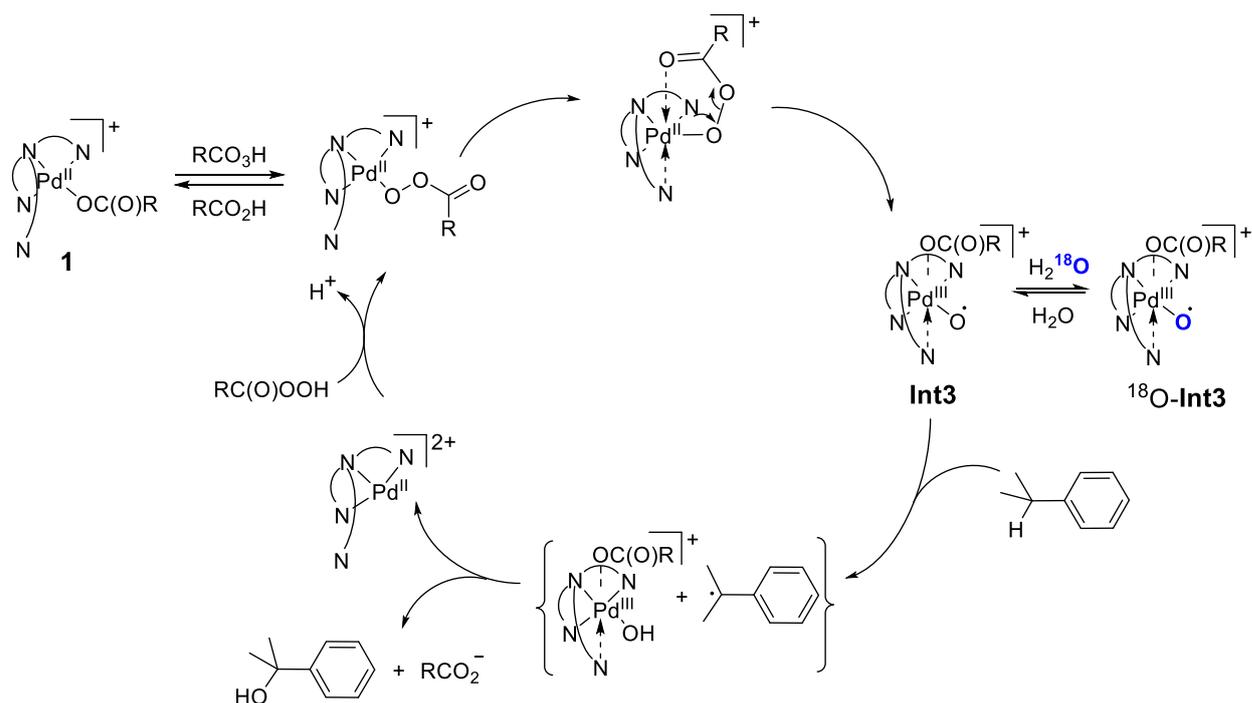


Схема 73. Предполагаемая схема реакции в системе **1**/ RCO_3H /кумол. ТРА-лиганд представлен схематично.

Таким образом, совокупность полученных экспериментальных и расчётных данных свидетельствует в пользу образования в исследуемых системах электрофильных оксильных комплексов палладия $[(\text{TPA})\text{Pd}^{\text{III}}-\text{O}^\bullet]^{2+}$, осуществляющих прямое ненаправленное окисление С-Н групп в соответствии с рекомбинационным (*oxygen rebound*) механизмом.

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1 Реактивы и оборудование

Материалы. В работе использовались следующие растворители: ацетонитрил (ос.ч.), 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 с бензофеноном в качестве индикатора и хранили в атмосфере Ar. Ацетонитрил перегоняли над P₂O₅, а затем над K₂CO₃ и хранили над молекулярными ситами (3 Å) в атмосфере Ar. Для проведения реакций окисления использовалась надуксусная кислота (Acros, 35 масс. % в разбавленной AcOH) и *мета*-хлорнадбензойная кислота (Acros Organics, 70-75%, баланс 3-хлорбензойная кислота и вода). В изотопных экспериментах использовались изотопно-обогащённые вода H₂¹⁸O (CMR, 98% ¹⁸O) и кислород ¹⁸O₂ (Sigma Aldrich, 97% ¹⁸O). Для записи спектров ЯМР в качестве растворителей были использованы CDCl₃ и CD₃CN. Ряд соединений были получены по адаптированным литературным методикам: [Pd(CH₃CN)₄](OTf)₂ [204], пиколилхлориды и пиколиламины для синтеза лигандов, N,N-бис-(2-пиридилметил)амин [205], лиганд tBu-PyBOX [206], субстраты с третичными C-H группами **14c**, **14d**, **14i-k**, **14o** для каталитического окисления [207–210], ацетат эстрона [211], N-ацетилдегидроабиетиламин [212], метилдегидроабиеат [213]. Все остальные реактивы были приобретены у Acros, Alfa Aesar, TCI, Sigma Aldrich и применялись без дополнительной очистки, если не указано иное.

Проведение каталитических экспериментов. Окисление при пониженной температуре (0°C или +10°C) проводилось в 5 мл цилиндрических круглодонных стеклянных реакторах. Реакторы термостатировали при соответствующей температуре (0°C или +10°C) в изопропанольной бане, соединенной с термостатом с внешней циркуляцией Huber CC-505. Каталитические эксперименты при повышенных температурах проводились в 7.5 мл стеклянных виалах, нагрев и контроль температуры производился с использованием масляной бани.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили с использованием 0.2 мм ТСХ пластин Sigma-Aldrich (60-F254), для визуализации использовали коротковолновое УФ-излучение (254 нм). Разделение реакционных смесей при помощи препаративной ТСХ проводили с использованием пластин с изготовленным вручную покрытием (20x20 см, 30 г силикагеля 60 Merck PF₂₅₄, содержащего гипс). Колоночную хроматографию выполняли

с использованием SiO₂ (Macherey-Nagel Silica gel 60, 63-200 мкм) и Al₂O₃ (Merck KGaA, оксид алюминия 90, 63-200 мкм, активный нейтральный).

Анализ реакционных смесей и характеристика соединений. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были зарегистрированы на спектрометрах Bruker DPX-250 (на рабочих частотах 250.13 МГц, 62.903 МГц, 235.330 МГц, 101.255 МГц для ядер ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P, соответственно), Bruker Avance 400 (на рабочих частотах 400.13 МГц и 100.613 МГц для ядер ¹H и ¹³C, соответственно), Bruker AVANCE III 500 (на рабочих частотах 500.03, 125.73 для ядер ¹H, ¹³C, соответственно). При анализе реакционных смесей получение спектров ¹³C проводилось в режиме обратной прерываемой развязки от протонов (inverse-gated decoupling). Химические сдвиги (δ , м.д.) отсчитывались относительно тетраметилсилана, калибровка проводилась по остаточным протонам растворителя (CHCl₃, 7.26 м.д. ¹H ЯМР, 77.16 м.д. ¹³C ЯМР). Химические сдвиги ¹⁹F и ³¹P отсчитывали относительно внешних эталонов 1,2-дифторбензола (δ -139.0) и трифенилфосфина (-6.00) в CD₃CN. Строение сложных продуктов было подтверждено с привлечением двумерных спектров гомоядерной (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY) и ¹³C-¹H гетероядерной (HSQC, HMBC) корреляции. Мультиплетность атомов углерода была установлена при помощи методов DEPT135 или JMOD.

За ходом реакции следили, отбирая 2 мкл аликвоты, при помощи ВЭЖХ (Shimadzu LC-20 с диодно-матричным детектором SPD M20A) с хиральными стационарными фазами Chiralpak OD-H, OJ-H or Chiralcel OD-3, 250×4.6 mm. Для количественного анализа модельные смеси арилалканов и продуктов окисления были проанализированы при помощи количественной ЯМР спектроскопии, а затем методом ВЭЖХ для определения чувствительности УФ-детектора к компонентам реакционной смеси.

Анализ реакционных смесей методом ГХ-МС 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) или установки ГХ-МС Agilent Technologies (хроматограф Agilent 6890N с колонкой HP5MS (30 м × 0.320 мм × 0.5 мкм) и автосамплером Agilent Technologies 7683 Series; квадрупольный масс-анализатор Agilent Technologies 5973 inert). Температурный режим: 50°C (5 мин), нагрев до 280°C с градиентом 10°/мин, 280°C (15 мин).

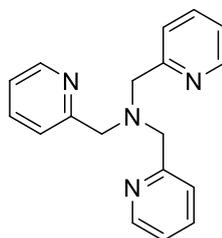
Для регистрации масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава для ряда соединений использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific, США (в режиме полного сканирования в диапазоне m/z 0-800, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод образца); температура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

Масс-спектрометрический анализ системы **3**/AcOOH проведен с использованием жидкостного хроматографа-масс-спектрометра (LC-МС) фирмы Agilent (6130 Quadrupole MS, 1260 infinity LC). Анализ проводили в диапазоне масс 250–2000 Da, смотрели отрицательно и положительно заряженные ионы в режиме SCAN. В качестве источника ионизации использовали ионизацию электрораспылением (ESI). Условия электрораспыления: температура газа-осушителя – 350 °C; скорость потока газа-осушителя – 7 л/мин; давление на распылителе – 60 фунтов на кв. дюйм; напряжение на капилляре – 4000 В. Подвижная фаза (ацетонитрил) подавалась на капилляр электрораспыления с объемной скоростью – 0.4 мл/мин. В подвижную фазу вводили 5 мкл 3 мМ раствора Pd(ТРА)(CH₃CN)](OTf)₂ (**3**) в ацетонитриле.

Кристаллографические измерения выполнены при 130 К (для **1**) и 140 К на дифрактометре Agilent Xcalibur, оснащенный CCD AtlasS2 детектором (MoK α , графитовый монохроматор). Интегрирование, коррекция адсорбции и определение параметров элементарной ячейки осуществлены с помощью программного пакета CrysAlisPro. Кристаллические структуры были определены с помощью программы ShelXT и уточнены при помощи ShelXL. Атомы водорода были расположены геометрически и уточнены в модели "наездника". Положения остальных атомов уточнены анизотропно. Все изученные структуры были депонированы в Кембриджскую базу кристаллографических данных (CCDC), уникальные идентификаторы указаны в экспериментальной части при соответствующих соединениях.

3.2. Методики синтезов лигандов

Синтез лиганда трис-(2-пиридилметил)амин (ТРА)



К раствору гидрохлорида 2-хлорметилпиридина (1.17 г, 7 ммоль) в воде (0.8 мл) добавили по каплям при перемешивании раствор карбоната калия (1.45 г, 10.5 ммоль) в 1.4 мл воды. Получившийся 2-хлорметилпиридин экстрагировали хлористым метиленом CH₂Cl₂ (10×7 мл). Органическую фазу упарили при пониженном давлении до ~10 мл, после чего добавили раствор 2-(аминометил)пиридина (350 мг, 3.2 ммоль) в 10 мл CH₂Cl₂, раствор NaOH (252 мг, 6.3 ммоль) в 10 мл H₂O; полученную двухфазную систему интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение пяти суток. После этого органическую

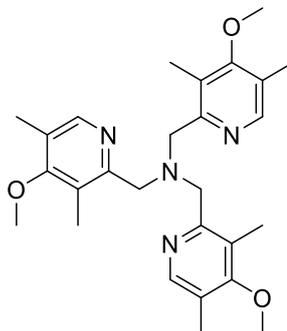
фазу отделили, водную фазу экстрагировали хлористым метиленом CH_2Cl_2 (2×20 мл). Экстракты объединили, осушили над прокаленным Na_2SO_4 , после чего растворитель отогнали при пониженном давлении, а остаток высушили в вакууме.

Полученное масло (неочищенный трис-(2-пиридилметил)амин) смешали с 0.6 мл воды, после чего при охлаждении до 0°C аккуратно добавили по каплям концентрированную хлорную кислоту (2.4 мл, 42 ммоль). После этого раствор оставили на сутки при температуре -20°C . Выпавший осадок соли лиганда отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром (4×10 мл) и высушили в вакууме. Полученный продукт $\text{TPA} \cdot 3\text{HClO}_4$ представляет собой бледно-розовый порошок. Выход составил 64 %.

^1H ЯМР спектр соли $\text{TPA} \cdot 3\text{HClO}_4$ (250.13 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 8.78 (д, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Гц, 3H, Py-H), 8.56 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц, 3H, Py-H), 8.07 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, 3H, Py-H), 8.04 – 7.96 (м, 3H, Py-H), 4.28 (с, 6H, $\text{CH}_2\text{-Py}$).

Лиганд в свободном виде был выделен непосредственно перед синтезом комплексов палладия (II) (см. ниже).

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

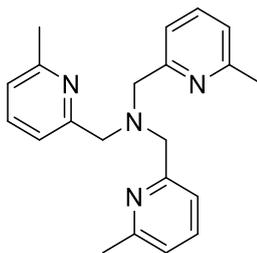


К раствору 2-аминометил-4-метокси-3,5-диметилпиридина (300 мг, 1.80 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавили гидрохлорид 2-хлорметил-4-метокси-3,5-диметилпиридина (842 мг, 3.79 ммоль), а затем 6.87 мл 1.1 М водного раствора NaOH (7.56 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение пяти суток. После этого органическую фазу отделили, а водную экстрагировали хлористым метиленом CH_2Cl_2 (2×20 мл). Экстракты объединили, сушили над прокаленным сульфатом натрия, после чего отогнали растворитель при пониженном давлении, а затем остаток высушили в вакууме. Полученный порошок осторожно промыли 2×1 мл ацетона и затем высушили в вакууме. Выход продукта составил 41% (342 мг).

^1H ЯМР (250.13 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 8.19 (с, 3H, Py-H), 3.75 (с, 6H, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 3.66 (с, 9H, $-\text{OCH}_3$), 2.23 (с, 9H, $\text{CH}_3\text{-Py}$), 1.62 (с, 9H, $\text{CH}_3\text{-Py}$).

^1H ЯМР спектр совпадает с описанным в литературе [214].

Синтез лиганда трис-((6-метилпиридин-2-ил)метил)амин (6-МеТРА)

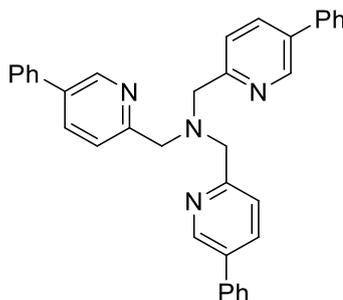


К раствору (6-метилпиридин-2-ил)метиламина (258 мг, 2.11 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавили по каплям раствор 2-хлорметил-6-метилпиридина (628.4 мг, 4.438 ммоль), 4.44 мл 1 М раствора NaOH и интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. После этого органическую фазу отделили, водную фазу экстрагировали хлористым метиленом CH_2Cl_2 (5×10 мл). Экстракты объединили, осушили над прокаленным сульфатом натрия, после чего отогнали растворитель при пониженном давлении, а затем высушили в вакууме. После перекристаллизации из гексана получили 375 мг белого кристаллического вещества. Выход 53%.

^1H ЯМР (250.13 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 7.58 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, 3H, Py-H), 7.39 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, 3H, Py-H), 7.04 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, 3H, Py-H), 3.75 (с, 6H, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 2.44 (с, 9H, $\text{CH}_3\text{-Py}$).

^1H ЯМР спектр совпадает с описанным в литературе [215].

Синтез лиганда трис-((5-фенилпиридин-2-ил)метил)амин (5-PhТРА)

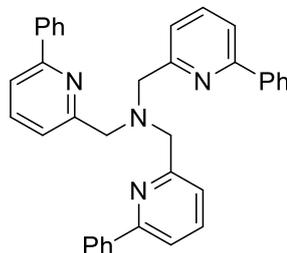


Получен из гидрохлорида 2-хлорметил-5-фенилпиридина (74.5 мг, 0.31 ммоль) и (5-фенилпиридин-2-ил)метиламина (28.6 мг, 0.155 ммоль) аналогично лиганду ТРА. Свободный лиганд получили в чистом виде после колоночной хроматографии на SiO_2 (100% ацетон). Выход 56% (45 мг).

^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 20°C), δ : 8.71 (д, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, 3H), 7.83 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, 3H), 7.55 – 7.47 (м, 6H), 7.45 – 7.40 (м, 6H), 7.38 – 7.35 (м, 6H), 4.80 (с, 6H, $\text{CH}_2\text{-Py}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, CDCl_3), δ : 158.8 (3С), 147.0 (3С), 137.7 (3С), 135.4 (3С), 135.2 (3С), 129.2 (6С), 128.1 (3С), 127.2 (6С), 120.7 (3С), 64.3, (3С, CH_2).

Синтез лиганда трис-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)амин (6-PhTPA)



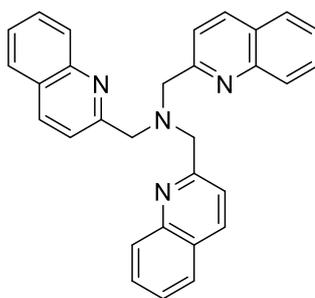
Получен из гидрохлорида 2-хлорметил-6-фенилпиридина (528.3 мг, 2.2 ммоль) и (6-фенилпиридин-2-ил)метиламина (184.2 мг, 1.0 ммоль) аналогично лиганду ТРА. Свободный лиганд очищен промывкой холодным ацетоном, и после перекристаллизации из ацетонитрила получили 364 мг белого кристаллического вещества. Выход 70%.

^1H ЯМР (250.13 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 8.11 – 7.94 (м, 6H), 7.81 – 7.69 (м, 3H), 7.69 – 7.54 (м, 6H), 7.53 – 7.34 (м, 9H), 4.11 (с, 6H, CH_2).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 159.9 (3С), 156.8 (3С), 139.7 (3С), 137.2 (3С), 128.9 (3С), 128.8 (6С), 127.1 (6С), 121.3 (3С), 118.8 (3С), 60.6 (3С, CH_2).

Спектры ЯМР совпадают с описанными в литературе [216].

Синтез лиганда трис-(хинолин-2-илметил)амин (TMQA)



Получен из гидрохлорида 2-хлорметилхинолина (551.6 мг, 2.53 ммоль) и 2-хинолин-2-илметиламина (181.9 мг, 1.15 ммоль) аналогично лиганду ТРА. Свободный лиганд очищен промывкой холодным ацетоном. Выход 62% (314 мг).

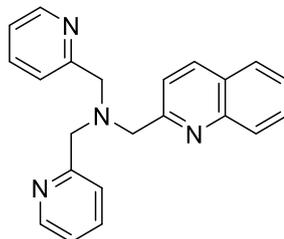
^1H ЯМР (250.13 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 8.13 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, 3H), 8.06 (д, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, 3H), 7.76 (т, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, 6H), 7.68 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, 3H), 7.50 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, 3H), 4.13 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 160.2 (3С, С), 147.8 (3С, С), 136.5 (3С, СН), 129.5 (3С, СН), 129.3 (3С, СН), 127.6 (3С, СН), 127.5 (3С, С), 126.3 (3С, СН), 121.3 (3С,

CH), 61.3 (3C, CH₂).

Спектры ЯМР совпадают с описанными в литературе [217].

Синтез лиганда бис-(пиридин-2-илметил)-(хинолин-2-илметил)амин (BPQA)



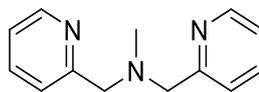
Получен из гидрохлорида 2-хлорметилхинолина (164 мг, 0.825 ммоль) и N,N-бис-(2-пиридилметил)амин (171.2 мг, 0.8 ммоль) аналогично лиганду ТРА. После колоночной хроматографии на SiO₂ (100% ацетон) получили желтое масло. Выход 66% (179 мг).

¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃, 20°C), δ: 8.53 (д, ³J_{HH} = 4.9 Гц, 2H), 8.09 (д, ³J_{HH} = 8.5 Гц, 1H), 8.03 (д, ³J_{HH} = 8.5 Гц, 1H), 7.80 – 7.70 (м, 2H), 7.69 – 7.60 (м, 3H), 7.57 (д, ³J_{HH} = 7.8 Гц, 2H), 7.47 (т, ³J_{HH} = 7.4 Гц, 1H), 7.12 (ддд, ³J_{HH} = 7.5 Гц, ⁴J_{HH} = 4.9 Гц, J_{HH} = 1.4 Гц, 2H), 4.03 (с, 2H), 3.91 (с, 4H).

¹³C{¹H} ЯМР (100.613 МГц, CDCl₃), δ: 160.1 (1C, C), 159.4 (2C, C), 149.1 (2C, CH), 147.7 (1C, C), 136.19 (2C, CH) перекрывается с 136.16 (1C, CH), 129.34 (1C, CH), 129.27 (1C, CH), 127.41 (1C, CH), 127.37 (1C, C), 126.1 (1C, CH), 123.1 (2C, CH), 121.9 (2C, CH), 121.0 (1C, CH), 60.8 (1C, CH₂), 60.2 (2C, CH₂).

Спектры ЯМР совпадают с описанными в литературе [217].

Синтез лиганда N,N-бис-(2-пиридилметил)метиламина (bpta)



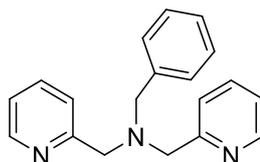
Получен согласно [218] с некоторыми изменениями.

К охлажденному до 0°C раствору гидрохлорида 2-хлорметилпиридина (600 мг, 3.66 ммоль) в 1.5 мл EtOH добавили по каплям при перемешивании насыщенный водный раствор K₂CO₃ до нейтрального pH. Полученный оранжево-красный раствор отфильтровали и добавили по каплям при перемешивании к раствору метиламина (40% водный р-р, 159 мкл, 1.83 ммоль) и триэтиламина (255 мкл, 1.83 ммоль) в 2 мл этилацетата. Перемешивали при 30°C в течение 5 дней. Полученный оранжевый раствор отфильтровали, осадок промыли 1 мл этилацетата. Органическую фазу высушили над прокаленным сульфатом натрия, растворитель отогнали. Полученное оранжево-красное масло очистили колоночной хроматографией на Al₂O₃

(элюент гексан : этилацетат = 1:1 v/v). Получили 168 мг светло-желтого воскообразного продукта. Выход 43%.

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ : 8.60 – 8.47 (м, 2H, Py-H), 7.66 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц, 2H, Py-H), 7.51 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 2H, Py-H), 7.21 – 7.09 (м, 2H, Py-H), 3.77 (с, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 2.32 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$).

Синтез лиганда N,N-бис-(2-пиридилметил)бензиламина (pba)

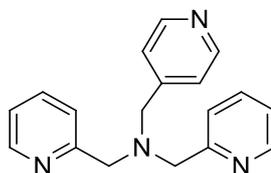


К раствору N,N-бис-(2-пиридилметил)амина (259 мг, 1.3 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавили раствор бензилхлорида (164.6 мг, 1.3 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) и диизопропилэтиламина (175 мг, 1.35 ммоль). Полученную смесь перешивали при комнатной температуре 72 часа, затем промыли H_2O (3×10 мл), высушили над сульфатом натрия, после чего растворитель отогнали. Полученное коричневое масло очистили колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент: смесь CH_2Cl_2 и от 0 до 10% EtOH). Выход 61% (230 мг).

^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ : 8.52 (ддд, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, $^5J_{\text{HH}} = 1.0$ Гц, 2H, Py-H), 7.66 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц, 2H, Py-H), 7.62 – 7.56 (м, 2H, Py-H), 7.45 – 7.38 (м, 2H, Ar-H), 7.35 – 7.28 (м, 2H, Py-H), 7.25 – 7.20 (м, 1H, Ar-H), 7.18 – 7.09 (м, 2H, Ar-H), 3.81 (с, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 3.69 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$).

^1H ЯМР спектр совпадает с описанным в литературе [219].

Синтез лиганда N,N-бис-(2-пиридилметил)-(4-пиридилметил)амина (4-Py-dba)



К раствору N,N-бис-(2-пиридилметил)амина (250 мг, 1.26 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили 4-пиридинкарбоксальдегид (134.4 мг, 1.26 ммоль) в MeOH (10 мл). После добавления ~3 капель уксусной кислоты кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем охладили на ледяной бане и небольшими порциями добавляли раствор NaBH_3CN в 4 мл MeOH. Оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. После этого упарили на вакуумном ротационном испарителе до половины объема и добавили 1 М раствор карбоната натрия (10 мл). Экстрагировали CH_2Cl_2 (4×15 мл),

высушили над прокаленным сульфатом натрия и отогнали растворитель. Полученное светло-оранжевое масло очистили колоночной хроматографией на Al_2O_3 (элюент гексан : этилацетат = 1:1). Выход 43%.

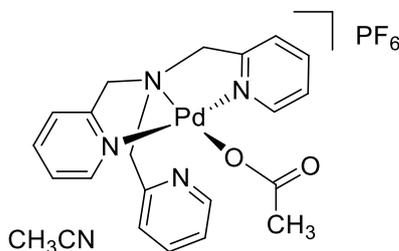
^1H ЯМР (250.13 МГц, CDCl_3 , 25°C), δ : 8.57 – 8.49 (м, 4H, Py-*H*), 7.67 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Гц, 2H, Py-*H*), 7.53 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц, 2H, Py-*H*), 7.38 – 7.31 (м, 2H, Py-*H*), 7.20 – 7.13 (м, 2H, Py-*H*), 3.82 (с, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 3.71 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-4-Py}$).

^1H ЯМР спектр совпадает с описанным в литературе [220]. Полученное масло смешали с небольшим количеством воды, затем при охлаждении до 0°C осторожно добавили по каплям 0.8 мл (14 ммоль) концентрированной хлорной кислоты HClO_4 . После этого раствор оставили на сутки при температуре -20°C. Выпавший осадок соли лиганда отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме.

^1H ЯМР спектр соли с HClO_4 (250.13 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 8.83 – 8.72 (м, 2H, Py-*H*), 8.66 (т, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, 2H, Py-*H*), 8.56 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, 2H), 8.09 (т, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, 4H, Py-*H*), 8.00 (т, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, 2H, Py-*H*), 4.24 (с, 4H, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 4.13 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-4-Py}$).

3.3. Методики синтезов комплексов палладия (II)

Получение комплекса палладия $[\text{Pd}(\text{TPA})(\text{OAc})]\text{PF}_6$ (1)



К раствору перхлората трис-(2-пиридилметил)амина $\text{TPA} \cdot 3\text{HClO}_4$ (135 мг, 0.228 ммоль) в воде (~0.2 мл) добавили по каплям при перемешивании раствор карбоната калия (189 мг, 1.37 ммоль) в H_2O (~0.2 мл). Образовавшийся в свободном виде лиганд экстрагировали CH_2Cl_2 (5×2 мл), органическую фазу высушили над прокаленным сульфатом натрия. После этого растворитель осторожно испарили током аргона, полученное масло высушили в вакууме. Получили 69.1 мг твердого розовато-оранжевого вещества.

Выделенный лиганд растворили в метаноле (4 мл). К полученному темно-оранжевому раствору добавили $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (53.5 мг, 0.238 ммоль), после чего перемешивали реакционную смесь при температуре 50 °C в течение 1 часа. К полученному раствору добавили NH_4PF_6 (77.6 мг, 0.476 ммоль) и оставили на ночь при перемешивании при

комнатной температуре. Затем выдержали в течение 6 часов при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выпавший зеленовато-серый осадок отфильтровали, промыли гексаном (2×1 мл) и высушили. К фильтрату (после отделения осадка) добавили 3 мл ацетонитрила, после чего осторожно упарили током воздуха до объема ~ 1.5 мл. К осадку на фильтре добавили 3 мл ацетонитрила, при этом почти весь осадок растворился с образованием ярко-желтого раствора. Фильтраты объединили, аккуратно наслоили диэтиловый эфир и оставили при температуре $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ для медленной кристаллизации комплекса. Полученный комплекс представляет собой желтоватое кристаллическое вещество (113 мг, выход 75%). Монокристаллы, пригодные для РСА, получили повторной кристаллизацией части продукта из $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$.

^1H ЯМР (250.13 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 8.13 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Гц, 3H, Py-H), 7.98 – 7.86 (м, 3H, Py-H), 7.56 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, 3H, Py-H), 7.41 – 7.26 (м, 3H, Py-H), 4.69 (уш. с, 6H, CH_2 -Py), 3.22 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$).

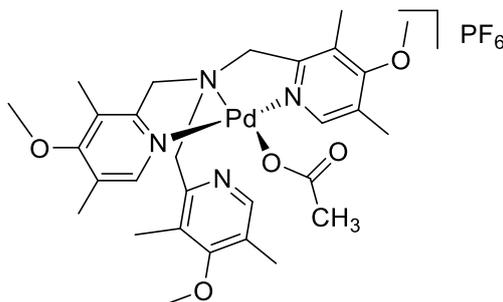
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 178.03 (1C, $\text{C}(\text{O})\text{O}$), 151.31 (3C, аром. C), 150.35 (3C, аром. CH), 141.33 (3C, аром C), 125.69 (3C, аром. CH), 125.36 (3C, аром. CH), 68.55 (3C, CH_2), 23.46 (1C, CH_3).

^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : -72.87 (д, $^1J_{\text{PF}} = 706.8$ Гц, PF_6).

^{31}P ЯМР (101.255 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : -144.66 (септет, $^1J_{\text{PF}} = 706.8$ Гц, PF_6).

Структура комплекса **1** была подтверждена данными РСА (файл CCDC-1994676 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Получение комплекса палладия $[\text{Pd}(\text{TPA}^*)(\text{OAc})]\text{PF}_6$ (**2**)



Комплекс **2** был получен аналогично **1** из ацетата палладия (II) (22.0 мг, 0.10 ммоль), трис-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил)амин (46.4 мг, 0.10 ммоль) и гексафторфосфата аммония (32.6 мг, 0.2 ммоль) в метаноле (1 мл). Выход после перекристаллизации из $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ составил 48% (37.5 мг).

^1H ЯМР (250.130 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 7.77 (с, 3H, Py-H), 4.65 (уш. с, 6H, CH_2 -Py),

3.80 (с, 9H, -OCH₃), 3.05 (уш. с, 3H, ацетат), 2.38 (с, 9H, CH₃-Py), 2.17 (с, 3H, CH₃-Py).

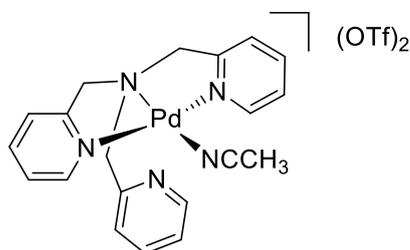
¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 177.73 (1C, C(O)O), 149.69 (3C, аром. CH), 128.88 (3C, аром. C), 128.37 (3C, аром. C), 67.04 (3C, CH₂), 61.30 (3C, CH₃O), 23.73 (1C, CH₃C(O)O), 13.71 (3C, CH₃), 13.09 (3C, CH₃).

¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: -72.97 (д, ¹J_{PF} = 706.8 Гц, PF₆).

³¹P ЯМР (101.255 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: -144.84 (септет, ¹J_{PF} = 706.8 Гц, PF₆).

Структура комплекса **2** была подтверждена данными РСА (файл CCDC-1994677 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Получение комплекса палладия [Pd(ТРА)(CH₃CN)](OTf)₂ (**3**)



К раствору перхлората трис-(2-пиридилметил)амина ТРА·3HClO₄ (135 мг, 0.228 ммоль) в воде (~0.2 мл) добавили по каплям при перемешивании раствор карбоната калия (189 мг, 1.37 ммоль) в ~0.2 мл H₂O. Образовавшийся в свободном виде лиганд экстрагировали CH₂Cl₂ (6×8 мл), органическую фазу высушили над прокаленным сульфатом натрия. После этого осторожно продули током аргона до почти полного испарения растворителя, остаток высушили в вакууме. Полученное твердое оранжевое вещество (68.6 мг, 0.237 ммоль) растворили в 2 мл сухого CH₃CN и добавили по каплям к раствору [Pd(CH₃CN)₄](OTf)₂ (134.5 мг, 0.237 ммоль) в сухом CH₃CN (2 мл). Перемешивали 1 час при температуре 45 °С, а затем при комнатной температуре в течение 5 дней. Затем осторожно упарили током воздуха до объема 1.5 мл, отфильтровали, наслоили диэтиловый эфир (~7 мл) и оставили при температуре 4 °С для кристаллизации комплекса. Выпавшие кристаллы отделили от масла, которое в свою очередь растворили в ацетонитриле и повторно наслоили диэтиловый эфир для кристаллизации комплекса. Полученный продукт представляет собой желтоватое кристаллическое вещество. Выход 64% (112 мг). Монокристаллы, пригодные для РСА, получили повторной кристаллизацией части продукта из CH₃CN/Et₂O.

¹H ЯМР (250.13 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 8.31 (д, ³J_{HH} = 4.4 Гц, 3H, Py-H), 7.94 – 7.86 (м, 3H, Py-H), 7.55 (д, ³J_{HH} = 7.5 Гц, 3H, Py-H), 7.42 – 7.29 (м, 3H, Py-H), 4.75 (с, 6H, CH₂-

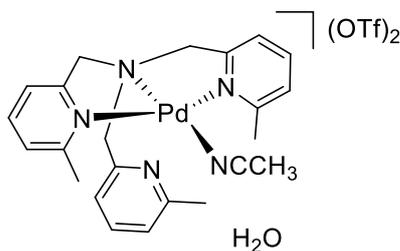
Py), 1.96 (с, 3H, CH₃CN).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 151.53 (аром. CH), 141.56 (аром. C), 125.85 (аром. CH), 122.15 (кв, CF₃SO₃⁻, ¹J_{CF} = 320.6 Гц), 69.75 (CH₂).

¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: -79.45 (с, CF₃SO₃⁻ анион).

Структура комплекса **3** была подтверждена данными РСА (файл CCDC-1992565 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Получение комплекса палладия [Pd(6-МеТРА)(CH₃CN)](OTf)₂ (**4**)



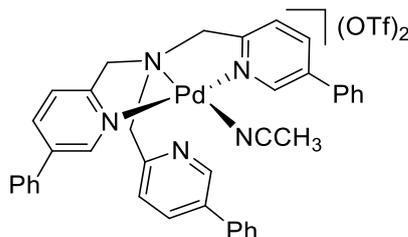
К раствору [Pd(CH₃CN)₄](OTf)₂ (96.3 мг, 0.169 ммоль) в безводном ацетонитриле (2 мл) добавили по каплям раствор *трис*-((6-метилпиридин-2-ил)метил)амин (56.3 мг, 0.169 ммоль) в 2 мл ацетонитрила. Перемешивали 1 час при температуре 40 °С, а затем при комнатной температуре в течение 5 дней. После этого осторожно упарили током воздуха до объема ~1.5 мл, отфильтровали, наслоили диэтиловый эфир (~7 мл) и оставили при температуре +4 °С на неделю для кристаллизации комплекса. Выпавшие кристаллы отфильтровали. Полученный комплекс представляет собой желтоватое кристаллическое вещество (129 мг, выход 93%). Монокристаллы, пригодные для РСА, получили повторной кристаллизацией части продукта из CH₃CN/Et₂O.

¹H ЯМР (250.13 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 7.74 (т, ³J_{HH} = 7.8 Гц, 3H, Py-H), 7.31 (д, ³J_{HH} = 7.8 Гц, 3H, Py-H), 7.22 (д, ³J_{HH} = 7.8 Гц, 3H, Py-H), 4.71 (с, 6H, CH₂-Py), 2.66 (с, 9H, CH₃-Py), 1.96 (с, 3H, CH₃CN).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 161.85 (аром. C), 160.05 (аром. C), 141.21 (аром. CH), 126.60 (аром. CH), 122.61 (аром. CH), 122.17 (кв, CF₃SO₃⁻, ¹J_{CF} = 320.6 Гц), 70.59 (CH₂), 26.12 (CH₃).

¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: -79.47 (с, CF₃SO₃⁻ анион).

Структура комплекса **4** была подтверждена данными РСА (файл CCDC-1992566 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

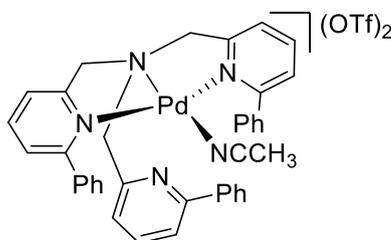
Комплекс [Pd(5-PhTPA)(CH₃CN)](OTf)₂ (5)

Комплекс **5** был получен аналогично **4** из [Pd(CH₃CN)₄](OTf)₂ (46.2 мг, 0.081 ммоль) и *трис*-((5-фенилпиридин-2-ил)метил)амин (42.1 мг, 0.081 ммоль) в 2 мл безводного ацетонитрила. Выход после кристаллизации из CH₃CN/Et₂O составил 58.5 мг (75%).

¹H ЯМР (250.13 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 9.67 (с, 2H, аром. H-*Py*), 9.31 (с, 1H, аром. H-*Py*), 8.46 (дд, *J* = 8.2 Гц, *J* = 2.1 Гц, 3H, аром. H-*Py*), 7.97 (д, *J* = 8.2 Гц, 3H, аром. H-*Py*), 7.94 – 7.81 (м, 6H, аром. H-*Ph*), 7.69 – 7.56 (м, 9H, аром. H-*Ph*), 5.55 (с, 6H, CH₂), 1.96 (с, 3H, CH₃CN).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 157.3 (1C), 157.0 (2C), 152.4 (2C), 151.8 (1C), 141.1 (3C), 140.4 (3C), 135.1 (3C), 131.0 (3C), 130.6 (6C), 129.4 (3C), 128.5 (6C), 122.14 (1C, кв, ³*J*_{CF} = 320.9 Гц, CF₃SO₃⁻), 46.7 (3C, CH₂).

¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: -79.47 (с, CF₃SO₃⁻ анион).

Комплекс Pd(6-PhTPA)(OTf)₂ (6)

Комплекс **6** был получен аналогично **4** из [Pd(CH₃CN)₄](OTf)₂ (77.0 мг, 0.135 ммоль) и *трис*-((6-фенилпиридин-2-ил)метил)амин (70.2 мг, 0.135 ммоль) в 2 мл безводного ацетонитрила. Выход после кристаллизации из CH₃CN/Et₂O составил 94.0 мг (72%).

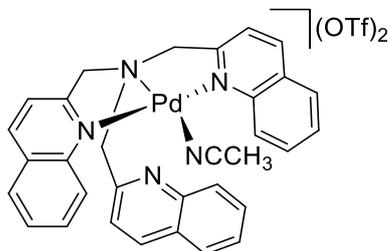
¹H ЯМР (250.13 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 7.96 (т, ³*J*_{HH} = 7.8 Гц, 3H), 7.75 – 7.54 (м, 9H), 7.52 – 7.17 (м, 12H), 5.07 (уш. с, 6H, CH₂-*Py*), 1.96 (с, 3H, CH₃CN).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 161.3 (3C), 141.8 (3C), 139.3(3C), 130.9 (3C), 130.4 (9C), 129.2 (6C), 126.1 (3C), 123.7 (3C), 122.08 (кв, ³*J*_{CF} = 320.9 Гц, CF₃SO₃⁻), 71.2 (3C, CH₂).

¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: -79.47 (с, CF₃SO₃⁻ анион).

Элементный анализ: вычислено для $C_{40}H_{37}F_6N_5O_8PdS_2 \cdot (6 \cdot 2H_2O)$: С, 48.03; Н, 3.73; N, 7.00; S, 6.41; найдено: С, 48.07; Н, 3.20; N, 7.07; S, 6.51.

Комплекс Pd(TMQA)(OTf)₂ (7)



Раствор $[Pd(CH_3CN)_4](OTf)_2$ (77.0 мг, 0.135 ммоль) в безводном ацетонитриле (2 мл) добавили по каплям при перемешивании к лиганду *трис*-(хинолин-2-илметил)амину (59.6 мг, 0.135 ммоль), частично растворенному в 2 мл ацетонитрила. При этом происходит растворение белой взвеси лиганда с образованием ярко-желтого раствора. Перемешивали 1.5 часа при температуре 50 °С, а затем при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого осторожно упарили током воздуха до объема ~1.5 мл, отфильтровали, наслоили диэтиловый эфир (~7 мл) и оставили при температуре +4 °С для кристаллизации комплекса. Получили оранжево-коричневые кристаллы с выходом 87% (104 мг).

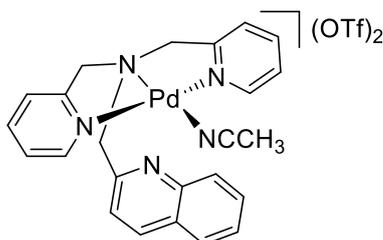
¹H ЯМР (250.13 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 8.39 – 8.27 (м, 3H), 8.21 (д, ³J = 8.6 Гц, 3H), 7.83 (т, ³J = 7.7 Гц, 3H), 7.78 – 7.70 (м, 3H), 7.67 (д, ³J = 8.4 Гц, 3H), 7.58 (т, ³J = 7.2 Гц, 3H), 5.17 (уш. с, 6H), 1.96 (с, 3H, CH₃CN).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 146.6 (3C), 142.1 (3C), 133.1 (3C), 129.4 (3C), 129.2 (6C), 128.6 (3C), 127.8 (3C), 122.1 (1C, кв, ³J_{CF} = 320.8 Гц, CF₃SO₃⁻), 121.2 (3C), 72.0 (3C, CH₂).

¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: -79.47 (с, CF₃SO₃⁻ анион).

Элементный анализ: вычислено для $C_{34}H_{29}F_6N_5O_7PdS_2 \cdot (7 \cdot H_2O)$: С, 45.17; Н, 3.23; N, 7.75; S, 7.09; найдено: С, 45.09; Н, 2.93; N, 7.66; S, 7.28.

Комплекс Pd(BPQA)(OTf)₂ (8)



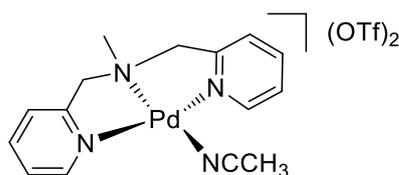
Комплекс **8** был получен аналогично **4** из $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{OTf})_2$ (123.6 мг, 0.217 ммоль) и *N,N*-бис-(2-пиридилметил)-*N*-(хинолин-2-илметил)амин (85.4 мг, 0.250 ммоль) в 4 мл безводного ацетонитрила. После перекристаллизации из $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ были получены бледно-желтые мелкие кристаллы с выходом 72% (122 мг).

^1H ЯМР (250.13 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 8.19 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц, 1H), 8.12 (дд, $J = 5.7$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 2H), 8.09 – 8.03 (м, 1H), 7.92 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 2H), 7.87 – 7.74 (м, 3H), 7.67 – 7.58 (м, 1H), 7.53 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 2H), 7.33 – 7.16 (м, 2H), 5.41 (д, $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ Гц, 2H), 4.74 (д, $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ Гц, 2H), 4.50 (с, 2H), 1.96 (с, 3H, CH_3CN).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 163.7 (2C), 152.1 (1C), 150.5 (2C), 147.2 (1C), 141.9 (2C), 138.2 (1C), 130.8 (1C), 128.9 (1C), 128.1 (1C), 127.9 (1C), 127.4 (1C), 124.9 (2C), 123.9 (2C), 123.4 (1C), 121.28 (1C, кв, $J = 321.0$ Гц, CF_3SO_3^-), 69.3 (2C, CH_2), 68.9 (1C, CH_2)

^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : -79.44 (с, CF_3SO_3^- анион).

Получение комплекса палладия $[\text{Pd}(\text{bprma})(\text{CH}_3\text{CN})(\text{OTf})_2]$ (**84**)



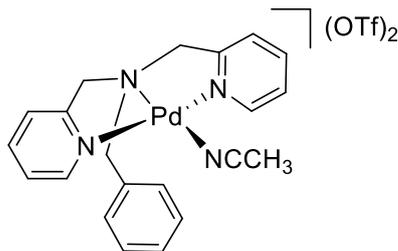
Комплекс **84** был получен аналогично **4** из $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{OTf})_2$ (152.8 мг, 0.269 ммоль) и *N,N*-бис-(2-пиридилметил)метиламина (57.3 мг, 0.269 ммоль) в 4 мл безводного ацетонитрила. Выход после кристаллизации из $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ составил 135.5 мг (81%).

^1H ЯМР (250.13 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 8.44 – 8.34 (м, 2H, *Py-H*), 8.20 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц, 2H, *Py-H*), 7.74 – 7.55 (м, 4H, *Py-H*), 5.25 (д, $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ Гц, 2H, *CHH-Py*), 4.26 (д, $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ Гц, 2H, *CHH-Py*), 2.99 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 1.96 (с, 3H, CH_3CN).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, CD_3CN , 25°C), δ : 164.11 (3C, арил C), 152.19 (3C, арил CH), 143.39 (3C, арил CH), 126.62 (3C, арил CH), 125.45 (3C, арил CH), 122.11 (1C, кв, CF_3SO_3^- , $^1J_{\text{CF}} = 320.7$ Гц), 70.55 (3C, CH_2), 51.71 (1C, CH_3).

Структура комплекса **84** была подтверждена данными РСА (файл CCDC-2061272 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Получение комплекса палладия [Pd(pba)(CH₃CN)](OTf)₂ (**85**)



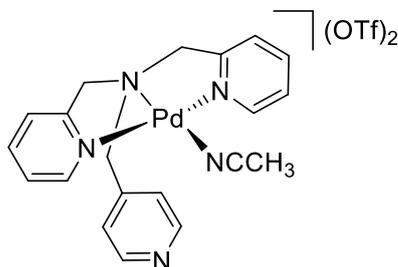
Комплекс **85** был получен аналогично **4** из [Pd(CH₃CN)₄](OTf)₂ (137.6 мг, 0.242 ммоль) и N,N-бис-(2-пиридилметил)бензиламина (70 мг, 0.242 ммоль) в виде бледно-желтого, почти бесцветного кристаллического вещества. Выход после перекристаллизации из CH₃CN/Et₂O составил 129.9 мг (73%).

¹H ЯМР (250.13 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 8.25 – 8.14 (м, 2H, Py-H), 8.05 (тд, ³J_{HH} = 7.8 Гц, ⁴J_{HH} = 1.5 Гц, 2H, Py-H), 7.89 – 7.74 (м, 2H, Py-H), 7.59 – 7.50 (м, 2H, Ar-H), 7.50 – 7.40 (м, 2H, Py-H), 7.25 – 7.14 (м, 3H, Ar-H), 5.34 (д, ²J_{HH} = 16.4 Гц, 2H, CHH-Py), 4.55 (д, ²J_{HH} = 16.4 Гц, 2H, CHH-Py), 4.25 (с, 2H, CH₂-Ar), 1.96 (с, 3H, CH₃CN).

¹³C{¹H} ЯМР (100.613 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 164.77 (2C, Py-C), 151.72 (2C, Py-CH), 143.12 (2C, Py-CH), 133.31 (2C, арил CH), 132.10 (1C, арил C), 130.89 (1C, арил C), 130.02 (2C, арил CH), 126.16 (2C, Py-CH), 124.76 (2C, Py-CH), 122.12 (кв, CF₃SO₃⁻, ¹J_{CF} = 320.7 Гц), 69.56 (CH₂-Py), 68.60 (CH₂-Ph).

Структура комплекса **85** была подтверждена данными PCA (файл CCDC-2061273 можно получить из Кембриджской базы структурных данных www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Получение комплекса палладия [Pd(4-Py-dba)(CH₃CN)](OTf)₂ (**86**)



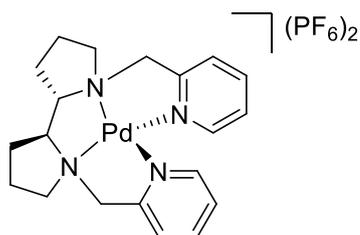
Комплекс **86** был получен аналогично **4** из [Pd(CH₃CN)₄](OTf)₂ (134.8 мг, 0.237 ммоль) и N,N-бис-(2-пиридилметил)-(4-пиридилметил)амин (68.8 мг, 0.237 ммоль) в виде светло-желтого порошка. Выход составил 131.1 мг (75%).

¹H ЯМР (250.13 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 9.76 – 9.41 (м, 2H, Py-H), 9.25 – 8.55 (м, 2H, Py-H), 8.06 (тд, ³J_{HH} = 7.8 Гц, ⁴J_{HH} = 1.5 Гц, 2H, Py-H), 7.61 (д, J = 7.8 Гц, 2H, Py-H), 7.50 –

7.38 (м, 2H, Py-H), 6.90 (д, $J = 4.7$ Гц, 2H, Py-H), 5.61 (д, $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ Гц, 2H, CHH-Py), 4.78 (д, $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ Гц, 2H, CHH-Py), 4.34 (с, 2H, CH₂-4-Py), 1.96 (с, 3H, CH₃CN).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CD₃CN, 25°C), δ : 164.67 (аром. C), 153.48 (аром. C), 150.42 (аром. CH), 147.12 (аром. CH), 143.25 (аром. CH), 126.65 (аром. CH), 126.08 (аром. CH), 125.42 (аром. CH), 122.20 (кв, CF₃SO₃⁻, $^1J_{\text{CF}} = 320.6$ Гц), 69.27 (CH₂-2-Py), 65.49 (CH₂-4-Py).

Получение комплекса палладия (S,S)-[Pd(PDP)](PF₆)₂ (9)



К раствору (S,S)-(бис(2-пиридилметил)-2,2'-бипирролидина (75.8 мг, 0.235 ммоль) в метаноле (5 мл) при 50°C добавляли небольшими порциями Pd(OAc)₂ (52.8 мг, 0.235 ммоль) в течение 15 минут. Полученный темно-желтый раствор перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После этого к раствору добавили NH₄PF₆ (77.6 мг, 0.476 ммоль) и перемешивали сначала при комнатной температуре, затем при 0°C в течение 1 часа. Выпавший мелкий осадок отфильтровали и высушили в токе воздуха. Получили 128.8 мг (71%) кремового осадка.

Полученный осадок перекристаллизовали из CH₃CN/Et₂O с получением светло-коричневых кристаллов, пригодных для PCA.

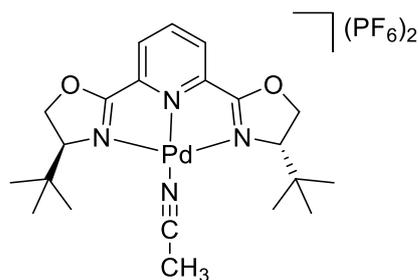
^1H ЯМР (250.13 МГц, CD₃CN, 25°C), δ : 8.36 (д, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, 2H), 8.21 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц, 2H), 7.77 – 7.56 (м, 4H), 4.76 (д, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ Гц, 2H, 2×CHH-Py), 4.26 – 4.07 (м, 4H, 2×CH-N, 2×CHH-N), перекрывается с 4.07 (д, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Гц, 2H, 2×CHH-Py), 3.18 – 2.97 (м, 2H, 2×CHH-N), 2.30 – 2.04 (м, 6H, 2×CH₂, 2×CHH), 1.88 – 1.67 (м, 2H, 2×CHH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CD₃CN, 25°C), δ : 163.2 (2C, C), 150.9 (2C, CH), 142.8 (2C, CH), 126.7 (2C, CH), 125.8 (2C, CH), 78.3 (2C, CH-N), 65.2 (2C, CH₂-Py), 58.4 (2C, CH₂-N), 24.9 (2C, CH₂), 20.9 (2C, CH₂).

^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CD₃CN, 25°C), δ : -71.34 (д, $^1J_{\text{PF}} = 706.7$ Гц, PF₆).

^{31}P ЯМР (101.255 МГц, CD₃CN, 25°C), δ : -144.84 (септет, $^2J_{\text{PF}} = 706.7$ Гц, PF₆).

Получение комплекса палладия (*S,S*)-Pd(*t*Bu-PyBOX)(PF₆)₂ (**10**)



К раствору Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (36.3 мг, 0.14 ммоль) в сухом ацетонитриле (6 мл) в атмосфере аргона добавили при перемешивании раствор AgPF₆·2CH₃CN (93.8 мг, 0.28 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут образовавшийся осадок отфильтровали. К фильтрату порциями добавили раствор (*S,S*)-*t*BuPyBOX (46.12 мг, 0.14 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), после чего оставили перемешиваться на ночь. На следующий день полученную реакционную смесь отфильтровали, фильтрат упарили до ~1 мл, снова отфильтровали от взвеси. На полученный раствор комплекса в ацетонитриле наслоили диэтиловый эфир и оставили при температуре +4 °С для кристаллизации комплекса. Получили бледно-желтые кристаллы (73.5 мг). Выход 68%.

¹H ЯМР (500.03 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 8.58 (т, ³J_{HH} = 8.1 Гц, 1H, аром. CH), 8.10 (д, ³J_{HH} = 8.1 Гц, 2H, аром. CH), 5.20 (дд, ²J_{HH} = 9.9 Гц, ³J_{HH} = 3.3 Гц, 2H, CHH-O), 4.95 (т, ²J_{HH} = 9.9 Гц, ³J_{HH} = 9.3 Гц, 2H, CHH-O), 4.14 (дд, ³J_{HH} = 9.3 Гц, ³J_{HH} = 3.2 Гц, 2H, CH-N), 1.96 (с, 3H, CH₃CN), 1.02 (с, 18H, CH₃-C).

¹³C{¹H} ЯМР (125.73 МГц, CD₃CN, 25°C), δ: 172.0 (C(=N)O), 147.2 (аром. C), 145.8 (аром. CH), 130.0 (аром. CH), 77.2 (CH₂-O), 72.6 (CH-N), 36.1 ((CH₃)₃C), 25.6 (CH₃-C)

Элементный анализ: вычислено для C₂₃H₃₅F₁₂N₅O₃P₂Pd (**10**·CH₃CN·H₂O): C, 33.45; H, 4.27; N, 8.48; S, 0; найдено: C, 33.77; H, 4.13; N, 8.17; S, 0.

3.4. Методики окисления субстратов

Общая методика окисления замещенных этилбензолов в ацетонитриле

К раствору соответствующего комплекса палладия (~0.60 мкмоль, 0.6 мольн. %) в 0.2 мл CH₃CN добавили ~100 мкмоль соответствующего этилбензола. Затем добавили одной порцией окислитель (400 мкмоль), после чего реакционную смесь перемешивали при температуре 60 °С в течение 24 часов. Смесь продуктов реакции проанализировали при помощи ВЭЖХ и спектроскопии ¹³C ЯМР для определения конверсии этилбензолов и выходов продуктов реакции.

Общая методика окисления кумола и его производных в ацетонитриле

Раствор катализатора (~0.60 мкмоль, 0.6 мольн. %) и субстрата (0.1 ммоль) в 0.2 мл CH_3CN термостатировали при 0°C или $+10^\circ\text{C}$, после чего добавили одной порцией окислитель (AcOOH или *m*-CPBA, 0.4 ммоль, 4 экв.). Перемешивали при заданной температуре в течение 48 (при $+10^\circ\text{C}$) или 120 часов (при 0°C). Степень протекания реакции контролировали методом ВЭЖХ. Полученную смесь продуктов реакции проанализировали при помощи ВЭЖХ и спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР для определения конверсии субстрата и выходов продуктов реакции.

Общая методика гидроксирования различных алканов в трифторэтаноле

Раствор субстрата (0.1 ммоль) и катализатора (0.6 мкмоль, 0.6 мольн. %) в 2,2,2-трифторэтаноле (0.3 мл) термостатировали при 0°C или $+10^\circ\text{C}$ (в случае субстратов с плохой растворимостью добавляется небольшое количество CH_2Cl_2). Затем, к раствору прибавляли окислитель (AcOOH или *m*-CPBA, 1.5-2 экв.) одной порцией. Полученную реакционную смесь перемешивали 24-48 часов при 0°C или 10°C . За ходом реакции следили при помощи ГХ-МС и ТСХ.

Реакционную смесь обработали 10% раствором Na_2SO_4 , после чего продукты экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенную органическую фазу промыли водным Na_2SO_4 (10% раствор), насыщенным раствором NaHCO_3 , высушили над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель осторожно отогнали на ротационном испарителе. Остаток анализировали при помощи ^1H ЯМР или ГХ-МС для определения конверсии и выходов.

Для измерения выходов выделенных продуктов гидроксирование проводили согласно общей методике, но в больших масштабах (загрузка субстрата 0.3-1.5 ммоль), с последующим выделением продуктов при помощи колоночной хроматографии на SiO_2 .

Общая методика 2,2,2-трифторэтоксилирования производных кумола

Раствор соответствующего субстрата с 3° бензильной C-H группой (0.1 ммоль, 1 экв.) и катализатора **1** (0.6 мкмоль, 0.6 мольн. %) в 2,2,2-трифторэтаноле (0.3 мл) термостатировали при 0°C (в случае субстратов с плохой растворимостью добавляли небольшое количество CH_2Cl_2 до растворения, около 10-30 мкл). Затем, к раствору прибавляли *m*-CPBA (0.2 ммоль, 2 экв., предварительно высушенный в вакууме) одной порцией. Полученную реакционную смесь перемешивали 24-72 часа при 0°C , протекание реакции мониторили при помощи ВЭЖХ.

Реакционную смесь обработали 10% раствором Na_2SO_4 , после чего продукты

экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенную органическую фазу промыли водным Na_2SO_4 (10% раствор), насыщенным раствором NaHCO_3 , высушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель *осторожно* отогнали потоком воздуха или при пониженном давлении. Остаток анализировали при помощи ^1H ЯМР или ГХ-МС для определения конверсии и выходов.

Для измерения выходов выделенных 2,2,2-трифторэтиловых простых эфиров окисление субстратов проводили согласно общей методике, но в больших масштабах (загрузка субстрата 0.3-0.5 ммоль), с последующим выделением продуктов при помощи препаративной тонкослойной хроматографии на SiO_2 .

Общая методика получения простых эфиров кумилового спирта C-H алкоксилированием кумола

К раствору катализатора **1** (1 мкмоль, 1 мольн. %) в смеси 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанола (2.0 ммоль) и соответствующего первичного спирта (1.33 ммоль; общий объем ~0.3 мл), был добавлен кумол (0.1 ммоль). Реакционную смесь термостатировали при $+10^\circ\text{C}$, после чего добавили *m*-CPBA (0.150 ммоль, предварительно высушенную в вакууме) одной порцией. Полученную реакцию смесь перемешивали 24 ч при $+10^\circ\text{C}$, за протеканием реакции следили при помощи ВЭЖХ.

Реакционную смесь обработали 10% раствором Na_2SO_4 , после чего продукты экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенную органическую фазу промыли водным Na_2SO_4 (10% раствор), насыщенным раствором NaHCO_3 , высушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель *осторожно* отогнали потоком воздуха или при пониженном давлении. Остаток анализировали при помощи ^1H ЯМР (для C1-C3 спиртов) или ГХ-МС для определения конверсии и выходов.

Для измерения выходов выделенных простых эфиров окисление проводили согласно общей методике, но в больших масштабах (загрузка кумола 0.6 ммоль) с последующим выделением продуктов при помощи препаративной тонкослойной хроматографии на SiO_2 .

3.5. Эксперименты для изучения механизма окисления и природы каталитически активных центров

Измерение КИЭ для окисления этилбензола в конкурентном эксперименте

К раствору соответствующего комплекса палладия (**1** или **2**, 1 мг, ~1.5 мкмоль) в 0.2 мл CH_3CN и 0.3 мл CD_3CN добавили этилбензол (12 мкл, ~100 мкмоль) и d_{10} -этилбензола (38 мкл, ~300 мкмоль), а затем надуксусную кислоту (300 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C . Через 0.5 часа добавили еще 54 мкл (300 мкмоль)

окислителя. Перемешивание продолжали в течение 24 часов. Смесь продуктов реакции проанализировали при помощи спектроскопии ^{13}C ЯМР (*inverse-gated decoupling*) для определения относительных интегральных интенсивностей дейтерированных и недейтерированных этилбензола и ацетофенона.

КИЭ для реакции окисления этилбензола был рассчитан по формуле (1):

$$\frac{k_{\text{H}}}{k_{\text{D}}} = \frac{\ln\left(\frac{[\text{этилбензол}]}{[\text{этилбензол}] + [\text{ацетофенон}]}\right)}{\ln\left(\frac{[\text{d}_{10}\text{-этилбензол}]}{[\text{d}_{10}\text{-этилбензол}] + [\text{d}_8\text{-ацетофенон}]}\right)} \quad (1)$$

Эксперимент был повторен несколько раз, полученные значения КИЭ были усреднены.

Измерение КИЭ для окисления этилбензола в параллельном эксперименте

К растворам катализатора **1** (0.6 мкмоль, 0.6 мольн. %) в CH_3CN (0.2 мл) в двух отдельных стеклянных реакторах добавили 0.1 ммоль соответствующего субстрата (этилбензола или d_{10} -этилбензола). Полученные растворы термостатировали при 0°C , после чего добавили AcOOH (72 мкл, 0.4 ммоль). Протекание реакции контролировали при помощи ВЭЖХ (отбирая аликвоты по 3-5 мкл) для определения конверсии.

По значениям концентраций субстрата в интервале ≈ 38 -60 часов (после индукционного периода) было определено значение кинетических констант (и, соответственно, отношение $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$) в приближении нулевого порядка (при конверсии, не превышающей 25%). Эксперимент повторяли три раза, полученные значения КИЭ (4.57, 4.02, 4.15) были усреднены.

Измерение КИЭ для окисления кумола в 2,2,2-трифторэтаноле

Смесь α -H-кумола и α -D-кумола (33.3%:67.7% согласно ^{13}C ЯМР) получена по литературной методике [160].

К раствору 0.5 ммоль смеси α -H-кумола и α -D-кумола (1:2) и комплекса **1** (0.6 мольн. %) в 2,2,2-трифторэтаноле (1.2 мл), термостатированному при 10°C , добавили *m*-CPBA (0.25 ммоль, предварительно высушенную в вакууме). Спустя 1.5 часа отобрали аликвоту смеси и проанализировали при помощи ВЭЖХ для определения суммарной конверсии и выхода продуктов. После этого реакционную смесь обработали 10% раствором Na_2SO_4 , экстрагировали CDCl_3 . Органическую фазу промыли водным Na_2SO_4 (10% раствор), насыщенным раствором NaHCO_3 , высушили над Na_2SO_4 . Полученный раствор проанализировали при помощи ВЭЖХ (для подтверждения идентичности состава смеси до и после экстракции), а затем при помощи спектроскопии ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР для определения интегральных интенсивностей исходных соединений и продуктов.

Конкурентное окисление замещенных этилбензолов для построения корреляционной зависимости Брауна-Окамото

К раствору комплекса палладия (~1.2 мкмоль) в 0.2 мл ацетонитрила добавили 200 мкмоль замещенного этилбензола и 200 мкмоль этилбензола (300 мкмоль для реакции с 4-этилтолуолом), а затем надуксусную кислоту (500 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60 °С в течение 24 часов. Глубину протекания реакции определили методом ВЭЖХ. Смесь продуктов реакции перенесли в 5 мм ампулу ЯМР, добавили CD₃CN и проанализировали при помощи спектроскопии ¹³C ЯМР (*inverse-gated decoupling*). Отношение констант скоростей окисления соответствующего субстрата к скорости окисления этилбензола k_x/k_0 рассчитывается по формуле (2):

$$\frac{k_x}{k_0} = \frac{\ln\left(\frac{[\text{ArCH}_2\text{CH}_3]}{[\text{ArCH}_2\text{CH}_3] + [\text{ArC}(\text{O})\text{CH}_3]}\right)}{\ln\left(\frac{[\text{Этилбензол}]}{[\text{Этилбензол}] + [\text{ацетофенон}]}\right)} \quad (2)$$

Вместо концентраций веществ использовались соответствующие интегральные интенсивности сигналов субстратов и продуктов окисления в спектре ¹³C ЯМР.

Окисление кумола и фенилциклогексана *m*-CPBA в присутствии H₂¹⁸O

К раствору комплекса **1** (0.4 мг) в 0.4 мл высушенного CH₃CN в колбе Шленка в атмосфере Ar добавили 100 мкмоль субстрата. После этого добавили *m*-CPBA (23 мг, 100 мкмоль), предварительно высушенную в вакууме. Перемешивали при постоянной температуре (0 °С, 10 °С или 30 °С) в течение времени, необходимого для протекания реакции (Таблица 18). Полученную смесь разбавили CH₂Cl₂, после чего проанализировали методом ГХ/МС для определения конверсии и содержания изотопа ¹⁸O в продуктах окисления.

Окисление кумола *m*-CPBA в атмосфере ¹⁸O₂

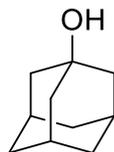
В колбу Шленка поместили *m*-CPBA (23 мг, ~100 мкмоль), после чего вакуумировали и сушили надкислоту в течение 1 часа. Затем колбу заполнили аргоном и добавили комплекс **1** (0.4 мг) и безводный CH₃CN (0.4 мл), при этом получается ярко-желтый раствор. Последним добавили кумол (14 мкл, ~100 мкмоль), после чего реакционную смесь дегазировали повторением нескольких циклов быстрого замораживания в жидком азоте с последующим вакуумированием и нагреванием до комнатной температуры (*freeze-pump-throw*). Колбу осторожно заполнили изотопно-меченым кислородом ¹⁸O₂. Реакционную смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 24 часов. Полученную смесь разбавили CH₂Cl₂, после чего анализировали при

помощи ГХ/МС для определения конверсии и содержания изотопа ^{18}O в продуктах реакции.

3.6. Анализ продуктов реакции

Продукты окисления неактивированных алифатических С-Н групп

1-адамантанол (23)



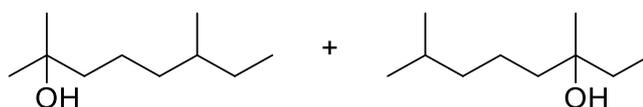
Соединение было получено окислением адамантана (загрузка 0.5 ммоль) при 10 °С с использованием катализатора **1** и *m*-CPBA (1.5 экв) и выделено при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент: *n*-гексан/ацетон, градиентно от 20:1 до 4:1). Выход 82 % (64.4 мг, белое твердое в-во).

ТСХ Rf: 0.37; элюент: *n*-гексан/ацетон = 4:1.

^1H ЯМР (250.13 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 2.18-2.05 (уш. с, 3H), 1.70 (д, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, 6H), 1.64 - 1.51 (м, 6H), 1.50 - 1.38 (м, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 68.3 (1C, COH), 45.5 (3C), 36.2 (3C), 30.9 (3C).

2,6-диметиллоктан-2-ол (33a) и 3,7-диметиллоктан-3-ол (34a)



2,6-диметиллоктан (0.4 ммоль, 56.9 мг) был окислен AcOOH (2 экв.) с использованием катализатора **1** при 10°C. После очистки при помощи колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , *n*-гексан/ацетон = от 4:1 до 100% ацетон), была получена смесь изомеров (remote:proximal = 1:1.4 согласно ^1H ЯМР) в виде бесцветного масла с выходом 51% (32 мг). Для установления соотношения изомеров в смеси использовались **выделенные сигналы** в спектре ^1H ЯМР.

2,6-диметиллоктан-2-ол (remote):

ТСХ Rf: 0.43; элюент: *n*-гексан/ацетон = 4:1.

^1H ЯМР (250.13 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 1.60-1.11 (м, 10H), **1.20 (с, 6H)**, 0.85 (т, 3H), 0.84 (д, 3H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 71.2, 44.5, 37.3, 34.6, 29.6, 29.42, 29.38, 22.0, 19.3, 11.5.

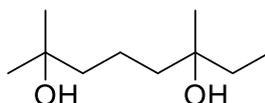
3,7-диметилоктан-3-ол (*proximal*):

ТСХ Rf: 0.47; элюент: *n*-гексан/ацетон = 4:1.

¹H ЯМР (250.13 МГц, CDCl₃, 20 °С), δ: δ 1.60-1.11 (м, 10H), **1.14 (с, 3H)**, 0.90 (т, 3H), 0.87 (д, 6H).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °С), δ: 73.1, 41.7, 39.7, 34.4, 28.1, 26.6, 22.8, 21.7, 8.3.

2,6-диметилоктан-2,6-диол (35a)



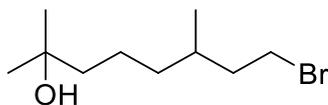
Соединение выделено в виде бесцветного твердого вещества из реакционной смеси при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, *n*-гексан/ацетон = 20:1 до 100% ацетон) после гидроксирования 2,6-диметилоктана AcOOH с использованием катализатора **1**. Выход 10 % (7.1 мг, бесцветное твердое в-во).

¹H ЯМР (250.13 МГц, CDCl₃, 20 °С), δ: 1.57 – 1.24 (м, 10H), 1.22 (с, 6H), 1.15 (с, 3H), 0.89 (т, ³J_{HH} = 7.5 Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °С), δ: 73.1, 71.2, 44.5, 41.9, 34.5, 29.5, 26.5, 18.7, 8.4.

Спектры ЯМР 2,6-диметилоктан-2,6-диола совпадают с литературными данными [87].

8-бром-2,6-диметилоктан-2-ол (33b)

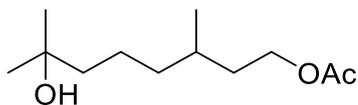


Соединение было получено окислением 1-бром-3,7-диметилоктана (0.3 ммоль) при 10°C с использованием AcOOH (2 экв.) как окислителя в присутствии **1** и выделено при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, *n*-гексан/ацетон = 24:1 до 9:1). Выход 38% (27 мг, бесцветное масло).

ТСХ Rf: 0.24; элюент: *n*-гексан/ацетон = 8:1.

¹H ЯМР (250.13 МГц, CDCl₃, 20 °С), δ: 3.53 – 3.30 (м, 2H), 1.97 – 1.78 (м, 1H), 1.76 – 1.60 (м, 2H), 1.51 – 1.23 (м, 6H), 1.23 – 1.12 (м, 6H), 0.89 (д, ³J_{HH} = 6.2 Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °С), δ: 71.1, 44.2, 40.1, 37.1, 32.3, 31.7, 29.5, 29.4, 21.7, 19.0.

7-гидрокси-3,7-диметилоктил ацетат (33с)

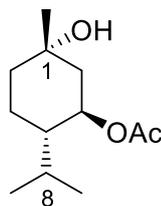
Соединение было получено окислением 3,7-диметилоктил ацетата (0.3 ммоль) при +10°C с использованием AcOOH (2 экв.) как окислителя в присутствии **1** и выделено при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, *n*-гексан/ацетон = 10:1 до 7:3). Выход 22% (14.4 мг, бесцветное масло).

TCX Rf: 0.38; элюент: *n*-гексан/ацетон = 3:1.

¹H ЯМР (250.13 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ : 4.17 – 3.99 (м, 2H), 2.04 (с, 3H), 1.74 – 1.24 (м, 10H), 1.21 (с, 3H), 0.91 (д, ³J_{HH} = 6.4 Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ : 171.4, 71.1, 63.2, 44.3, 37.5, 35.6, 30.0, 29.5, 29.4, 21.8, 21.2, 19.6.

1-гидрокси(-)-ацетокси-*n*-ментан (37) (Наименование по IUPAC: (1R,2S,5S)-5-гидрокси-2-изопропил-5-метилциклогексил ацетат):

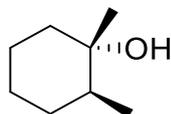


Соединение было получено окислением (-)-ацетокси-*n*-ментана (0.5 ммоль) при +10°C с использованием AcOOH (2 экв.) как окислителя в присутствии **1** и выделено при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, *n*-гексан/ацетон = 6:1). Выход 12 % (12.8 мг).

¹H ЯМР (250.13 МГц, CDCl₃/CCl₄, 20 °C), δ : 4.94 (тд, ³J_{HH} = 11.0 Гц, ³J_{HH} = 4.5 Гц, 1H), 2.11 (уш. с, 1H, OH), 2.10-2.00 (м, 1H), 2.02 (с, 3H), 1.92-1.82 (м, 1H), 1.71-1.64 (м, 1H), 1.55-1.48 (м, 2H), 1.40-1.26 (м, 3H), 1.23 (с, 3H), 0.93 (д, ³J_{HH} = 7.0 Гц, 3H), 0.81 (д, ³J_{HH} = 7.0 Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃/CCl₄, 20 °C), δ : 170.39, 72.05 (¹J_{CH} = 149.5 Гц), 71.05, 47.27, 44.98, 38.13, 31.73, 26.61, 21.47, 21.09, 19.62, 16.81.

(1S,2S)+(1R,2R)-1,2-диметилциклогексанол (41)



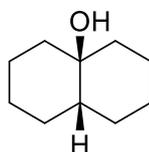
Соединение было получено окислением *цис*-1,2-диметилциклогексана (1.5 ммоль) при +10°C с использованием *m*-CPBA (2 экв.) в присутствии **1** и выделено при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, *n*-пентан/Et₂O = 10:1). Выход 73% (141 мг, бесцветная летучая жидкость).

ТСХ Rf: 0.35; элюент: *n*-пентан/Et₂O = 3:1.

¹H ЯМР (250.13 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ: 1.74-1.54 (м, 4H), 1.54-1.43 (м, 1H), 1.40-1.21 (м, 4H), 1.08 (с, 3H), 0.90 (д, ³J_{HH} = 6.7 Гц, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ: 73.2, 42.5, 41.5, 32.2, 25.5, 24.3, 21.0, 15.5.

***Цис*-9-декалинол (45)**



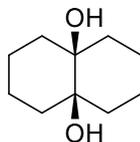
Соединение было получено окислением *цис*-декалина (0.5 ммоль) при +10°C с использованием *m*-CPBA в присутствии **1** и очищено при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, *n*-гексан /ацетон = 20:1 до 10:1). Выход 74% (57 мг, бесцветное твердое в-во).

ТСХ Rf: 0.60; элюент: *n*-гексан/ацетон = 7:3.

¹H ЯМР (250.13 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ: 1.96-1.13 (м, 18H).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ: 71.9, 43.0, 28.2 (уш. с), 23.1 (уш. с).

***Цис*-9,10-декалиндиол (47)**



Соединение было получено окислением *цис*-декалина (0.5 ммоль) при +10°C с использованием *m*-CPBA (2 экв.) в присутствии **1** и выделено при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, *n*-гексан/ацетон = 20:1 до 10:1). Выход 14% (11.9 мг, белое твердое в-во).

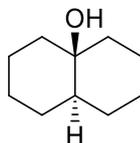
ТСХ Rf: 0.48; элюент: *n*-гексан/ацетон = 7:3.

¹H ЯМР (250.13 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ: 2.04 (с, 2H), 1.94-1.11 (м, 16H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 73.2, 36.6 (уш.), 33.1 (уш.), 23.4 (уш.), 21.0 (уш.).

ГХ-МС (EI, 70 эВ), m/z : M^+ ион: 170, основной ион: 113. t_r = 13.7 мин.

транс-9-Декалинол (46)



Соединение было получено окислением *транс*-декалина (0.5 ммоль) при +10°С с использованием AsOOH (2 экв.) в качестве окислителя в присутствии **1** и выделено при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , *n*-гексан /ацетон = 10:1). Выход 50% (39 мг, бесцветное твердое в-во).

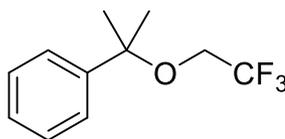
ТСХ Rf: 0.70; элюент: *n*-гексан/ацетон = 4:1.

^1H ЯМР (250.13 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 2.42 – 1.84 (м, 1H), 1.79 – 1.42 (м, 8H), 1.36 – 1.12 (м, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 70.3, 44.3, 39.9, 28.8, 26.4, 21.8.

Продукты алкоксилирования кумола и его производных

(2-(2,2,2-трифторэтокси)пропан-2-ил)бензол (55a)



Продукт выделен в виде бесцветного летучего масла с выходом 61% (40 мг, 0.183 ммоль) с помощью препаративной ТСХ на силикагеле.

ТСХ Rf: 0.58, элюент: гексан/DCM = 20/1.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 7.48 – 7.26 (м, 5H, арил H), 3.52 (кв, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц, 2H, H_2CCF_3), 1.60 (с, 6H, H_3C).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 144.44 (1C, арил C), 128.66 (2C, арил CH), 127.70 (1C, арил CH), 125.94 (2C, арил CH), 124.42 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 277.6$ Гц, CF_3), 78.56 (1C, C), 61.70 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 34.2$ Гц, CH_2), 28.08 (2C, CH_3).

^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : -74.5 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

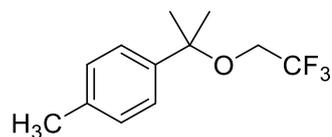
HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 218.0913; найдено m/z : 218.0915

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 (M^+ , 1), 204 (13), 203 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 100), 121 (9), 119

(62), 117 (9), 105 (11), 103 (11), 91 (43), 77 (11), 57 (11), 43 (15), 41 (15).

ВЭЖХ (OD-H, 20°C, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): *t*_R = 4.16 мин.

1-метил-4-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пропан-2-ил)бензол (55b)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 63% с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.73, элюент: гексан/Et₂O = 20/1.

¹H ЯМР (250.131 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ: 7.31 (д, ³J_{HH} = 8.2 Гц, 2H, арил H), 7.18 (д, ³J_{HH} = 8.2 Гц, 2H, арил H), 3.50 (кв, ³J_{HF} = 8.7 Гц, 2H, H₂CCF₃), 2.36 (с, 3H, CH₃-Ar), 1.58 (с, 6H).

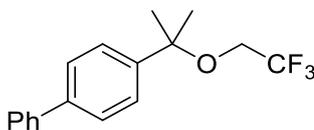
¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ: 141.37 (1C, арил C), 137.42 (1C, арил C), 129.33 (2C, арил CH), 125.94 (2C, арил CH), 124.47 (1C, кв, ¹J_{CF} = 277.6 Гц, CF₃), 78.44 (1C, C), 61.65 (1C, кв, ²J_{CF} = 34.2 Гц, CH₂), 28.10 (2C, CH₃), 21.12 (1C, Ar-CH₃).

¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CDCl₃, 20 °C), δ: -74.52 (т, ³J_{HF} = 8.7 Гц, CF₃CH₂O).

HRMS (EI): Вычислено для C₁₂H₁₅F₃O [M]⁺ 232.1070; найдено *m/z* 232.1066.

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 232 (M⁺, 10), 218 (12), 217 (100), 133 (25), 119 (29), 117 (11), 105 (18), 91 (25), 83 (15), 65 (9), 43 (19), 41 (9).

4-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пропан-2-ил)-1,1'-бифенил (55c)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 64% (38 мг, 0.129 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.70, элюент: гексан/DCM = 20/1.

¹H ЯМР (250.131 МГц, CDCl₃, 20 °C, 20°C) δ: 7.66 – 7.57 (м, 4H), 7.54 – 7.32 (м, 5H), 3.58 (кв, ³J_{HF} = 8.7 Гц, 2H), 1.65 (с, 6H)

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20°C) δ: 143.45 (1C, арил C), 140.72 (1C, арил C), 140.61 (1C, арил C), 128.96 (2C, арил CH), 127.56 (1C, арил CH), 127.37 (2C, арил CH), 127.22

(2C, арил CH), 126.42 (2C, арил CH), 124.44 (1C, кв, $^1J_{CF} = 277.6$ Гц, CF₃), 78.47 (1C, C), 61.74 (1C, кв, $^2J_{CF} = 34.2$ Гц, CH₂), 28.10 (2C, CH₃).

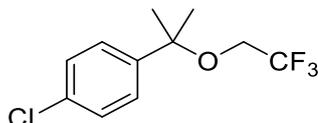
^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl₃, 20°C) δ : -74.46 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц, CF₃CH₂O).

HRMS (EI): Вычислено для C₁₇H₁₇F₃O [M]⁺ 294.1226; найдено m/z 294.1224.

Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 294 (M⁺, 35), 280 (17), 279 (100), 196 (7), 195 (37), 181 (27), 178 (8), 167 (9), 153 (9), 152 (14).

ВЭЖХ (OD-H, 20°C, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_R = 4.47$ мин.

1-хлор-4-(2-(2,2,2- трифторэтокси)пропан-2-ил)бензол (55d)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 58% (29 мг, 0.116 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.69, элюент: гексан/Et₂O = 10/1.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl₃, 20 °C) δ : 7.39 – 7.30 (м, 4H), 3.51 (кв, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Гц, 2H), 1.58 (с, 6H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °C) δ : 143.10 (1C, арил C), 133.63 (1C, арил C), 128.82 (2C, арил CH), 127.42 (2C, арил CH), 124.28 (1C, кв, $^1J_{CF} = 277.5$ Гц, CF₃), 78.18 (1C, C), 61.65 (1C, кв, $^2J_{CF} = 34.4$ Гц, CH₂), 28.00 (2C, CH₃)

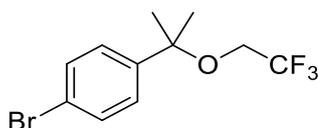
^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl₃, 20 °C) δ : -74.54 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Гц, CF₃CH₂O).

HRMS (EI): Вычислено для C₁₁H₁₂ClF₃O [M]⁺ 252.0523; найдено m/z 252.0521.

Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 252 (M⁺, 3), 239 (22), 237 (66), 153 (21), 149 (35), 141 (33), 139 (100), 111 (26), 71 (32), 69 (26), 57 (45), 55 (23), 43 (30).

ВЭЖХ (OD-H, 20°C, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_R = 3.56$ мин.

1-бром-4-(2-(2,2,2- трифторэтокси)пропан-2-ил)бензол (55e)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 59% (35 мг, 0.118 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.72, элюент: гексан/Et₂O = 10/1).

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ : 7.49 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, 2H), 7.30 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, 2H), 3.52 (кв, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Гц, 2H), 1.57 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ : 143.73 (1C, арил C), 131.83 (2C, арил CH), 127.76 (2C, арил CH), 124.29 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 277.5$ Гц, CF_3), 121.80 (1C, арил C), 78.24 (1C, C), 61.71 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 34.4$ Гц, CH_2), 27.95 (2C, CH_3).

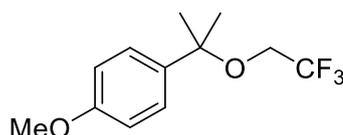
^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ : -74.53 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Гц, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 296.0018; найдено m/z 296.0020.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (M^+ , 7), 284 (10), 283 (91), 282 (9), 281 (100), 199 (12), 197 (14), 185 (11), 183 (14), 141 (7), 115 (6), 43 (12).

ВЭЖХ (OD-H, 20°C, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 3.81$ мин.

1-метокси-4-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пропан-2-ил)бензол (55f)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 51% с помощью препаративной ТСХ. Вещество относительно неустойчиво при хранении при 4°C и разлагается с образованием *n*-метокси- α -метилстирола.

ТСХ Rf: 0.53, элюент: гексан/ $\text{Et}_2\text{O} = 20/1$.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ : 7.34 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, 2H), 6.89 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.48 (кв, $^3J_{\text{HF}} = 8.8$ Гц, 2H), 1.57 (с, 6H).

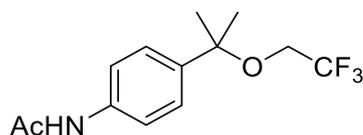
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ : 159.12 (1C, арил C), 136.34 (1C, арил C), 127.29 (2C, арил CH), 124.47 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 277.6$ Гц, CF_3), 113.92 (2C, арил CH), 78.25 (1C, C), 61.57 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 34.2$ Гц, CH_2), 55.41 (1C, OCH_3), 28.12 (2C, CH_3).

^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ : -74.57 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.8$ Гц, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$)

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 (M^+ , 15), 233 (100), 149 (58), 148 (75), 135 (31), 133 (51), 121 (10), 105 (8), 103 (8), 91 (7), 79 (7), 77 (13)

ВЭЖХ (OD-H, 20°C, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 3.88$ мин.

N-(4-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пропан-2-ил)фенил)ацетамид (55h)



Продукт выделен в виде белого твердого вещества с выходом 62% (34 мг, 0.123 ммоль).

^1H ЯМР (250.131 МГц, CD_3CN , 20 °С) δ : 8.38 (уш. с, 1H, NH), 7.54 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, 2H), 7.37 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, 2H), 3.60 (кв, $^3J_{\text{HF}} = 9.1$ Гц, 2H), 2.05 (с, 3H, CH_3CO), 1.54 (с, 6H).

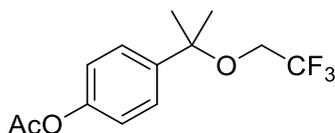
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CD_3CN , 20 °С) δ : 169.61 (1C, CH_3CO), 140.36 (1C, арил C), 139.33 (1C, арил C), 127.29 (2C, арил CH), 125.72 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 276.8$ Гц, CF_3), 120.09 (2C, арил CH), 79.00 (1C, C), 61.89 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 33.8$ Гц, CH_2), 28.02 (2C, CH_3), 24.26 (1C, CH_3CO).

^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : -74.52 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$ 275.1128; найдено m/z 275.1126.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 275 (M^+ , 35), 261 (13), 260 (100), 219 (18), 218 (70), 176 (65), 135 (22), 134 (66), 120 (32), 106 (20), 91 (10), 43 (21).

4-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пропан-2-ил)фенил ацетат (55i)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 73% (40 мг, 0.145 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.38, элюент: гексан/ацетон = 10/1.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CD_3CN , 20 °С) δ : 7.47 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, 2H), 7.10 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, 2H), 3.65 (кв, $^3J_{\text{HF}} = 9.0$ Гц, 2H), 2.24 (с, 3H), 1.57 (с, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CD_3CN , 20 °С) δ : 170.49 (1C, CH_3CO), 151.18 (1C, арил C), 143.20 (1C, арил C), 127.94 (2C, арил CH), 125.68 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 276.8$ Гц, CF_3), 122.62 (2C, арил CH), 79.04 (1C, C), 61.97 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 33.8$ Гц, CH_2), 28.10 (1C, CH_3), 21.21 (1C, CH_3CO).

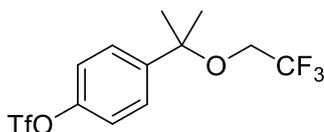
^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CD_3CN , 20 °С) δ : -74.52 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 276.0968; найдено m/z 276.0966.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 (M^+ , 8), 234 (23), 220 (11), 219 (100), 136 (4), 135 (34), 134 (4), 121 (15), 91 (6), 77 (3), (14).

ВЭЖХ (OD-H, 20 °С, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 5.19$ мин.

4-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пропан-2-ил)фенил трифторметансульфонат (55j)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 62% (34 мг, 0.093 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.48, элюент: гексан/Et₂O = 10/1.

¹H ЯМР (250.131 МГц, CDCl₃, 20°C) δ : 7.51 (д, ³J_{HH} = 8.9 Гц, 2H), 7.27 (д, ³J_{HH} = 8.9 Гц, 2H), 3.55 (кв, ³J_{HF} = 8.6 Гц, 2H), 1.59 (с, 6H).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20°C) δ : 148.94 (1C, арил C), 145.44 (1C, арил C), 127.85 (2C, арил CH), 124.36 (1C, кв, ¹J_{CF} = 278.8 Гц, CF₃CH₂), 121.54 (2C, арил CH), 118.91 (1C, кв, ¹J_{CF} = 320.5 Гц, CF₃SO₂-), 78.11 (1C, C), 61.70 (1C, кв, ²J_{CF} = 34.5 Гц, CH₂), 28.01 (2C, CH₃).

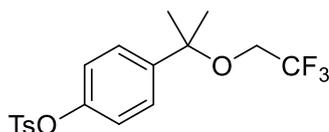
¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CDCl₃, 20°C) δ : -73.4 (с, CF₃SO₂-), -74.6 (т, ³J_{HF} = 8.6 Гц, CF₃CH₂O).

HRMS (EI): Вычислено для C₁₂H₁₂F₆O₄S [M]⁺: 366.0355; найдено *m/z* 366.0351.

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 366 (M⁺, 1), 353 (6), 352 (13), 351 (100), 267 (19), 218 (25), 134 (6), 91 (13), 79 (6), 77 (7), 69 (15), 43 (12), 41 (6).

ВЭЖХ (OD-H, 20°C, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): *t_r* = 3.76 мин.

4-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пропан-2-ил)фенил толуолсульфонат (55k)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 69% (54 мг, 0.139 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.38, элюент: гексан/Et₂O = 4/1.

¹H ЯМР (250.131 МГц, CDCl₃, 20°C) δ : 7.71 (д, ³J_{HH} = 8.3 Гц, 2H), 7.34 (д, ³J_{HH} = 8.8 Гц, 2H), 7.31 (д, ³J_{HH} = 8.3 Гц, 2H), 6.97 (д, ³J_{HH} = 8.8 Гц, 2H), 3.47 (кв, ³J_{HF} = 8.6 Гц, 2H), 2.45 (с, 3H), 1.54 (с, 6H).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20°C) δ : 149.01 (1C, арил C), 145.61 (1C, арил C), 143.55 (1C, арил C), 132.62 (1C, арил C), 129.89 (2C, арил CH), 128.59 (2C, арил CH), 127.25 (2C, арил CH), 124.22 (1C, кв, ¹J_{CF} = 277.6 Гц, CF₃), 122.46 (арил CH), 78.13 (1C, C), 61.56 (1C, кв, ²J_{CF} = 34.3 Гц, CH₂), 27.95 (2C, CH₃), 21.80 (1C, Ar-CH₃).

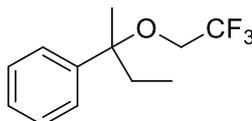
^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl_3 , 20°C) δ : -74.6 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Гц, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 388.0948; найдено m/z 388.0952.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 388 (M^+ , 22), 374 (21), 373 (100), 289 (31), 237 (9), 219 (31), 155 (29), 121 (8), 92 (11), 91 (50), 65 (8).

ВЭЖХ (OD-H, 20°C, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 8.76$ мин.

(2-(2,2,2-трифторэтокси)бутан-2-ил)бензол (55l)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 52% (24 мг, 0.103 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.79, элюент: гексан/DCM = 20/1.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °C) δ : 7.41 – 7.28 (м, 5H, арил H), 3.54 (д.д.кв., $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Гц, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц, 2H, CH_2CF_3), 1.86 (кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, 2H, CH_2), 1.57 (с, 3H, CCH_3), 0.80 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °C) δ : 143.62 (1C, арил C), 128.51 (2C, арил CH), 127.52 (1C, арил CH), 126.38 (2C, арил CH), 124.49 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 277.5$ Гц, CF_3), 81.08 (1C, C), 61.35 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 34.2$ Гц, CH_2CF_3), 35.40 (1C, CH_3), 22.46 (1C, CH_2), 8.38 (1C, CH_3).

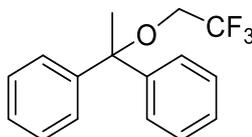
^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl_3 , 20 °C) δ : -74.2 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 232.1070 – не обнаружен; найдено m/z 217.0839, Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 217.0835.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232 (M^+ , 0.3), 217 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 3), 204 (11), 203 (100), 133 (3), 117 (7), 115 (4), 105 (11), 103 (5), 91 (11), 77 (8), 55 (3), 43 (9).

ВЭЖХ (OD-H, 20°C, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 3.63$ мин, 4.61 мин.

(1-трифторэтокси-1-фенилэтил)бензол (55m)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 68% (56.8 мг, 0.203 ммоль) с помощью препаративной ТСХ. Вещество относительно неустойчиво при хранении при 4°C

и разлагается с образованием алкена.

ТСХ Rf: 0.5, элюент: гексан/ацетон = 10/1.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 7.52 – 7.03 (м, 10H, арил H), 3.61 (кв, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Гц, 2H, H_2CCF_3), 1.90 (с, 3H, H_3C).

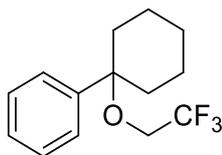
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : 145.1 (2C, арил C), 128.3 (4C, арил CH), 127.5 (2C, арил CH), 126.8 (4C, арил CH), 124.41 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 277.6$ Гц, CF_3), 82.1 (1C, C), 61.5 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 34.5$ Гц, CH_2), 25.7 (1C, CH_3).

^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl_3 , 20 °С), δ : -74.37 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Гц, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 280 (M^+ , 10), 265 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 100), 203 (26), 181 (18), 179 (5), 178 (6), 166 (6), 165 (12), 105 (15), 103 (7), 77 (10).

ВЭЖХ (OD-H, 20°С, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 4.3$ мин

(1-(2,2,2-трифторэтокси)циклогексил)бензол (55n)



Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 53% (27 мг, 0.105 ммоль) с помощью препаративной тонкослойной хроматографии.

ТСХ Rf: 0.61, элюент: гексан/DCM = 10/1.

^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 7.46 – 7.41 (м, 2H), 7.41 – 7.35 (м, 2H), 7.33 – 7.27 (м, 1H), 3.39 (кв, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц, 2H, H_2CCF_3), 2.22 – 1.97 (м, 2H), 1.84 – 1.69 (м, 6H), 1.67 – 1.57 (м, 2H).

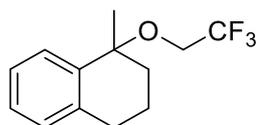
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 144.30 (1C, арил C), 128.66 (2C, арил CH), 127.69 (1C, арил CH), 126.19 (2C, арил CH), 124.54 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 277.6$ Гц, CF_3), 78.62 (1C, C), 60.54 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 34.1$ Гц, CH_2), 35.57 (1C, CH_2), 25.56 (1C, CH_2), 21.83 (1C, CH_2).

^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : -74.23 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.9$ Гц)

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}$ [$\text{M}]^+$ 258.1226; найдено m/z 258.1223.

Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 258 (M^+ , 50), 216 (13), 215 (100), 201 (12), 159 (12), 158 (13), 130 (10), 129 (16), 115 (26), 104 (9), 91 (30), 77 (14).

ВЭЖХ (OD-H, 20°С, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 3.99$ мин.

1-метил-1-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,3,4-тетрагидронафталин (55o)

Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 41% (20 мг, 0.082 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.61, элюент: гексан/DCM = 10/1.

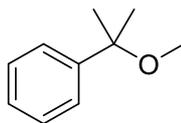
^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 7.50 – 7.40 (м, 1H), 7.25 – 7.13 (м, 2H), 7.14 – 7.03 (м, 1H), 3.55 (д.д.кв., $^2J_{\text{HH}} = 10.1$ Гц, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц, 2H, H_2CCF_3), 2.95 – 2.65 (м, 2H), 2.19 – 1.92 (м, 2H), 1.92 – 1.71 (м, 2H), 1.57 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 138.77 (1C, арил C), 138.17 (1C, арил C), 129.11 (1C, арил CH), 127.68 (1C, арил CH), 126.95 (1C, арил CH), 126.53 (1C, арил CH), 124.49 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 277.7$ Гц, CF_3), 78.27 (1C, C), 61.40 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 34.2$ Гц, CH_2), 34.01 (1C, CH_2), 30.35 (1C, CH_3), 29.81 (1C, CH_2), 21.01 (1C, CH_2).

^{19}F ЯМР (235.330 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : -74.5 (т, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Гц, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 244.1074; найдено m/z 244.1059.

Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 244 (M^+ , 2), 230 (7), 229 (47), 147 (35), 146 (14), 145 (100), 144 (26), 143 (5), 130 (6), 129 (29), 128 (14), 117 (5), 115 (6).

(2-метоксипропан-2-ил)бензол (56a)

Продукт выделен в виде летучего бесцветного масла с выходом 83% (75 мг, 0.499 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

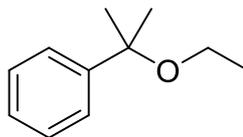
ТСХ Rf: 0.77, элюент: гексан/ацетон = 10/1.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 7.57 – 7.10 (м, 5H, арил H), 3.08 (с, 3H, OCH_3), 1.54 (с, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 146.1 (1C, арил C), 128.3 (2C, арил CH), 127.0 (1C, арил C), 125.9 (2C, арил CH), 76.9 (1C, C), 50.8 (1C, OCH_3), 28.1 (2C, CH_3).

Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 150 (M^+ , 0.5), 136 (10), 135 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 100), 119 (13), 115 (3), 105 (5), 103 (5), 91 (13), 77 (8), 73 (5), 43 (7).

ВЭЖХ (ОЖ-Н, 20 °С, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 8.13$ мин.

(2-этоксипропан-2-ил)бензол (56b)

Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 71% (70 мг, 0.426 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

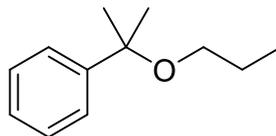
ТСХ Rf: 0.33, элюент: гексан/DCM = 10/1.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 7.53 – 7.10 (м, 5H, арил H), 3.22 (кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, 2H, CH_2), 1.54 (с, 6H, CH_3), 1.16 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 146.9 (1C, арил C), 128.3 (2C, арил CH), 126.8 (1C, арил C), 125.8 (2C, арил CH), 76.7 (1C, C), 58.3 (1C, OCH_2), 28.7 (2C, CH_3), 16.0 (1C, CH_3).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 150 (11), 149 ((M- CH_3)⁺, 100), 122 (4), 121 (50), 120 (8), 119 (37), 117 (5), 105 (9), 103 (5), 91 (24), 78 (4), 77 (11), 59 (6), 43 (19).

ВЭЖХ (ОJ-Н, 20°С, 0.7 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 6.1$ мин.

(2-пропоксипропан-2-ил)бензол (56c)

Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 67% (72 мг, 0.404 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

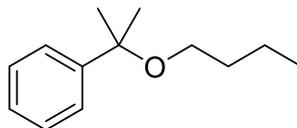
ТСХ Rf: 0.35, элюент: гексан/DCM = 10/1.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 7.69 – 6.85 (м, 5H, арил H), 3.12 (т, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, 2H, OCH_2), 1.57 (кв.т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, 2H, CH_2) перекрывается с 1.54 (с, 6H, CH_3), 0.89 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 146.9 (1C, арил C), 128.2 (2C, арил CH), 126.8 (1C, арил C), 125.9 (2C, арил CH), 76.3 (1C, C), 64.6 (1C, CH_2), 28.6 (2C, CH_3), 23.8 (1C, CH_2), 10.8 (1C, CH_3).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 178 (M^+ , 0.1), 164 (12), 163 ((M- CH_3)⁺, 100), 122 (9), 121 (99), 120 (15), 119 (75), 117 (6), 105 (11), 103 (8), 91 (38), 77 (12), 43 (17).

ВЭЖХ (ОJ-Н, 20°С, 0.7 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 98:2, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 5.4$ мин.

(2-бутоксипропан-2-ил)бензол (56d)

Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 64% (74 мг, 0.384 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.35, элюент: гексан/DCM = 10/1.

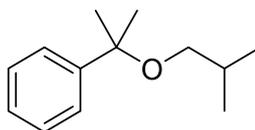
^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 7.57 – 7.01 (м, 5H, арил H), 3.15 (т, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц, 2H, OCH_2), 1.53 (с, 6H, CH_3) перекрывается с 1.61-1.46 (м, 2H, CH_2), 1.34 (кв.т., $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, 2H, CH_2), 0.88 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 146.9 (1C, арил C), 128.2 (2C, арил CH), 126.8 (1C, арил C), 125.9 (2C, арил CH), 76.3 (1C, C), 62.6 (1C, OCH_2), 32.8 (1C, CH_2), 28.6 (2C, CH_3), 19.6 (1C, CH_2), 14.1 (1C, CH_3).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 192.1509; найдено m/z 192.1512.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192 (M^+ , 0,2), 178 (10), 177 (69), 122 (8), 121 (100), 120 (19), 119 (80), 91 (35), 77 (10), 59 (9), 57 (11), 43 (28), 41 (22).

ВЭЖХ (ОЖ-Н, 20°С, 0.7 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 98:2, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 5.15$ мин.

(2-изобутоксипропан-2-ил)бензол (56e)

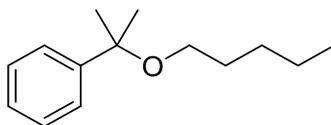
Продукт выделен из реакционной смеси при помощи препаративной ТСХ в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 7.53 – 7.17 (м, 5H, арил H), 2.92 (д, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Гц, 2H, OCH_2), 1.80 (м, 1H, CH), 1.53 (с, 6H, CH_3), 0.89 (д, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 147.0 (1C, арил C), 128.2 (2C, арил CH), 126.8, (1C, арил C), 126.0 (2C, арил CH), 76.1 (1C, C), 69.5 (1C, OCH_2), 29.2 (1C, CH), 28.5 (2C, CH_3), 19.8 (2C, CH_3).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 192.1509; найдено m/z 192.1512.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192 (M^+ , 0,6), 178 (7), 177 (50), 122 (6), 121 (68), 120 (21), 119 (100), 103 (6), 91 (29), 77 (9), 57 (10), 43 (13), 41 (15).

(2-(амилокси)пропан-2-ил)бензол (56f)

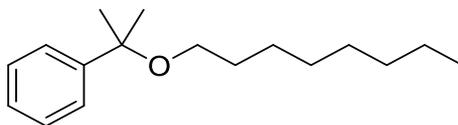
Продукт выделен в виде смеси с 1-пентанолом (~20% по ^1H ЯМР) с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.28, элюент: 100% гексан.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 7.45 – 7.39 (м, 2H), 7.37 – 7.30 (м, 2H), 7.28 – 7.21 (м, 1H), 3.14 (т, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, 2H), 1.64 – 1.50 (м, 8H), 1.39 – 1.21 (м, 4H), 0.88 (т, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 146.8 (1C, арил C), 128.2 (2C, арил CH), 126.8 (1C, арил C), 125.8, (2C, арил CH) 76.3 (1C, C), 62.9 (1C, OCH_2), 30.2 (1C, CH_2), 28.5 (2C, CH_3), 22.7 (1C, CH_2), 14.1 (1C, CH_3).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192 (8), 191 ($(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 53), 122 (9), 121 (100), 120 (17), 119 (75), 117 (7), 105 (12), 91 (30), 77 (9), 43 (18), 41 (8).

(2-(октилокси)пропан-2-ил)бензол (56g)

Продукт выделен в виде смеси с 1-октанолом (<10% согласно ^1H ЯМР) с помощью препаративной ТСХ.

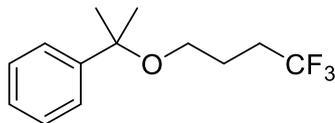
ТСХ Rf: 0.25, элюент: гексан.

^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 7.46 – 7.37 (м, 2H, арил H), 7.37 – 7.28 (м, 2H, арил H), 7.28 – 7.20 (м, 1H, арил H), 3.14 (т, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, 2H, OCH_2), 1.70 – 1.41 (м, 8H, CH_2 и $2 \times \text{CH}_3$), 1.41 – 1.10 (м, 10H, $5 \times \text{CH}_2$), 0.88 (т, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3 , 20 °С) δ : 146.9 (1C, арил C), 128.2 (2C, арил CH), 126.8(1C, арил C), 125.9 (2C, арил CH), 76.4 (1C, C), 62.9 (1C, OCH_2), 32.0 (1C, CH_2), 30.6 (1C, CH_2), 29.6 (1C, CH_2), 29.4 (1C, CH_2), 28.6 (2C, CH_3), 26.4 (1C, CH_2), 22.8 (1C, CH_2), 14.2 (1C, CH_3).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 248.2135; найдено m/z 248.2138.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 (M^+ , 0,3), 234 (9), 233 (59), 122 (8), 121 (100), 120 (16), 119 (70), 105 (6), 91 (21), 57 (7), 43 (11), 41 (11).

(2-(4,4,4-трифторбутоксипропан-2-ил)бензол (56i)

Продукт выделен в виде бесцветного масла с помощью препаративной ТСХ.

ТСХ Rf: 0.81, элюент: гексан/ацетон = 10/1.

¹H ЯМР (250.131 МГц, CDCl₃, 20 °С) δ : 7.49 – 7.11 (м, 5H, арил H), 3.21 (т, ³J_{HH} = 6.1 Гц, 2H, OCH₂), 2.30 – 2.07 (м, 2H, CH₂), 1.78 (м, 2H, CH₂), 1.55 (с, 6H, CH₃).

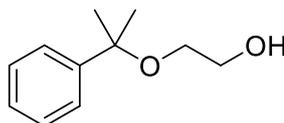
¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °С) δ : 146.3 (1C, арил C), 128.3 (2C, арил CH), 127.5 (1C, кв, ³J_{HH} = 275.9 Гц, CF₃), 127.1 (1C, арил C), 125.8 (2C, арил CH), 76.6 (1C, C), 60.9 (1C, OCH₂), 31.1 (1C, кв, ³J_{HH} = 28.8 Гц, CH₂CF₃), 28.3 (2C, CH₃), 23.1 (1C, CH₂).

¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CDCl₃, 20 °С) δ : -66.79 (т, ³J_{HF} = 11.0 Гц).

HRMS (EI): Вычислено для C₁₃H₁₇F₃O [M]⁺ 246.1226 – не обнаружен; найдено *m/z* 231.0988, Вычислено для C₁₂H₁₄F₃O [M-CH₃]⁺ 231.0991.

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 246 (M⁺, 0.4), 232 (11), 231 (100), 122 (3), 121 (35), 120 (4), 119 (25), 117 (2), 103 (2), 91 (9), 77 (3), 59 (3), 43 (7).

ВЭЖХ (ОJ-Н, 20 °С, 0.7 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): t_R = 5.55 мин.

2-((2-фенилпропан-2-ил)окси)этанол (56j)

Продукт выделен в виде бесцветного масла с выходом 68% (49 мг, 0.27 ммоль) с помощью препаративной ТСХ.

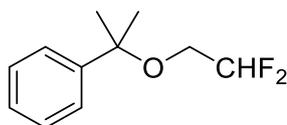
¹H ЯМР (250.131 МГц, CDCl₃, 20 °С) δ : 7.57 – 7.11 (м, 1H), 3.78 – 3.56 (м, 2H, H₂CO), 3.37 – 3.20 (м, 2H, OCH₂), 2.23 (т, ³J_{HH} = 5.8 Гц, 1H, OH), 1.57 (с, 6H, CH₃).

¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °С) δ : 146.0 (1C, арил C), 128.4 (2C, арил CH), 127.1 (1C, арил C), 125.8 (2C, арил CH), 76.8 (1C, C), 63.9 (1C, CH₂), 62.5 (1C, CH₂), 28.4 (2C, CH₃).

HRMS (EI): Вычислено для C₁₁H₁₆O₂ [M]⁺ 180.1145; найдено *m/z* 180.1149.

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 180 (M⁺, 0.7), 166 (10), 165 (91), 121 (51), 120 (11), 119 (100), 103 (12), 91 (55), 78 (9), 77 (17), 45 (10), 43 (47), 41 (16).

ВЭЖХ (OD-Н, 20 °С, 1.0 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): t_R = 13.9 мин.

(2-(2,2-дифторэтокси)пропан-2-ил)бензол

Продукт выделен с помощью препаративной ТСХ в виде бесцветного масла с выходом 57% (34 мг, 0.170 ммоль) из реакционной смеси после окисления кумола в 2,2-дифторэтаноле.

ТСХ Rf: 0.68, элюент: гексан/Et₂O = 10/1.

¹H ЯМР (250.131 МГц, CDCl₃, 20 °С) δ : 7.46 – 7.25 (м, 5H, арил H), 5.83 (т.т., ²J_{HF} = 55.7 Гц, ³J_{HH} = 4.2 Гц, 1H, CHF₂), 3.39 (тд, ³J_{HF} = 14.0 Гц, ³J_{HH} = 4.2 Гц, 2H, OCH₂), 1.59 (с, 6H, CH₃).

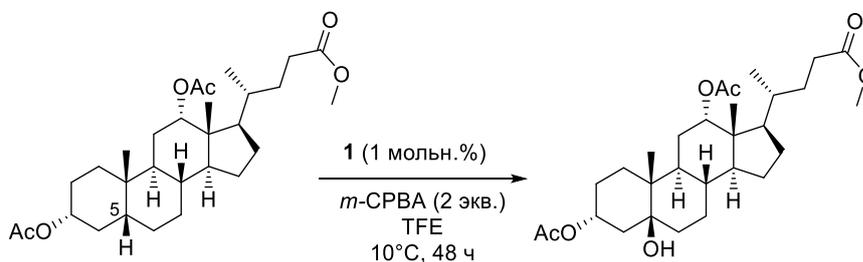
¹³C{¹H} ЯМР (62.903 МГц, CDCl₃, 20 °С) δ : 145.03 (1C, арил C), 128.56 (1C, арил CH), 127.49 (1C, арил C), 125.90 (1C, арил CH), 115.10 (1C, т, ¹J_{CF} = 240.5 Гц, CHF₂), 77.88 (1C, C), 63.17 (1C, т, ²J_{CF} = 28.1 Гц, CH₂), 28.17 (2C, CH₃).

¹⁹F ЯМР (235.330 МГц, CDCl₃, 20 °С) δ : -125.33 (дт, ²J_{HF} = 55.7 Гц, ³J_{HF} = 14.0 Гц).

HRMS (EI): Вычислено для C₁₁H₁₄F₂O [M]⁺ 200.1007; найдено *m/z* 200.1006.

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 200 (M⁺, 2), 186 (10), 185 (100), 123 (3), 119 (19), 105 (3), 103 (4), 91 (19), 78 (4), 77 (8), 65 (8), 43 (25), 41 (5).

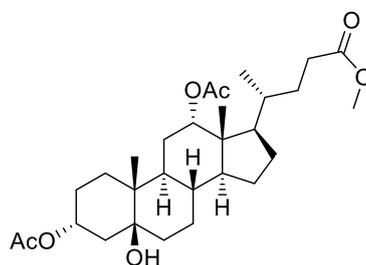
ВЭЖХ (OD-H, 20°С, 1 мл/мин, гексан:*i*-PrOH 97:3, λ 206 нм): *t_R* = 4.31 мин.

Продукты окисления сложных субстратов**Окисление метилового эфира 3,12-диацетилдеоксихолевой кислоты (57)**

К раствору метилового эфира 3,12-диацетилдеоксихолевой кислоты (98.1 мг, 0.2 ммоль) и комплекса палладия (2.0 мкмоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (0.5 мл) при 10°С добавили одной порцией *m*-CPBA (2 экв., 0.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 10 °С. Протекание реакции контролировали при помощи ВЭЖХ (Chiralcel OD-3, гексан: *i*-PrOH = 90:10, 30°С, 1 мл/мин, детектор RID). После окончания окисления

смесь обработали 10% раствором Na_2SO_4 , продукты экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенную органическую фазу промыли водным Na_2SO_4 (10% раствор), насыщенным раствором NaHCO_3 , высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель отогнали на ротационном испарителе. После колоночной хроматографии (колонка 150 мм×10 мм, SiO_2 , *n*-гексан/ацетон, градиентно с 48:2 до 0:1) были выделены С5-спирт (выход 49%, 49.1 мг) и непрореагировавший субстрат (25.5%, 25 мг).

С5-спирт (58) (наименование по IUPAC: (3R,5S,8S,9S,10R,12S,13R,14S,17R)-5-гидрокси-17-((R)-5-метокси-5-оксопентан-2-ил)-10,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3,12-диил диацетат):



Выделен в виде белого твердого вещества после колоночной хроматографии с выходом 49%.

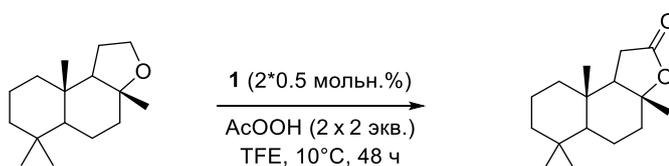
^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 5.11 – 4.95 (м, 2H), 3.63 (с, 3H), 2.39 – 2.14 (м, 2H), 2.08 (с, 3H), 1.99 (с, 3H), 1.89 – 0.98 (м, 24H), 0.85 (с, 3H), 0.79 (д, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц, 3H), 0.71 (с, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 174.3, 170.2, 170.1, 75.6, 75.1, 71.3, 51.6, 49.7, 47.7, 45.1, 39.2, 38.5, 37.3, 36.9, 35.0, 34.9, 31.1, 31.0, 29.3, 28.4, 27.5, 26.4, 26.1, 23.6, 21.5, 21.4, 17.7, 16.2, 12.6.

ВЭЖХ (Chiralcel OD-3, гексан: *i*-PrOH = 90:10, 30°С, 1 мл/мин, детектор RID): $t_{\text{R}} = 8.6$ мин.

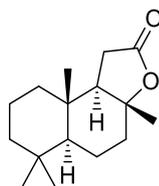
HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$ 506.3238 - не найдено. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{NOAc} - \text{H}_2\text{O}]^+$ 428.2921, найдено m/z 428.2928. Полученный результат согласуется с литературными данными [221].

Окисление (-)-амброксида (59):



К раствору (-)-амброксида (47.3 мг, 0.2 ммоль) и катализатора **1** (1 мкмоль, 0.5 мольн. %) в 2,2,2-трифторэтанол (0.4 мл) при 10°C добавили надуксусную кислоту (0.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при 10 °C. Затем добавили дополнительную порцию надуксусной кислоты (0.2 ммоль) и катализатора (1 мкмоль, 0.5 мольн. %). После перемешивания еще в течение 24 часов (суммарно 48 часов), летучие компоненты осторожно отдули током воздуха. Остаток разделили при помощи колоночной хроматографии (колонок 150 мм×10 мм, SiO₂, *n*-гексан/ацетон, градиентно от 24:1 до 1:1). Полученные фракции были взвешены и проанализированы при помощи ВЭЖХ и ЯМР. (+)-Склареолит (39.4 мг, 78.8 %) был получен в качестве основного продукта, также был выделен непрореагировавший субстрат (4.6%, 2.2 мг).

(+)-Склареолит (**60**) (наименование по IUPAC: (3aR,5aS,9aS,9bR)-3a,6,6,9a-тетраметилдекагидронафто[2,1-b]фуран-2(1H)-он):



Получен в виде белого твердого вещества с выходом 78.8% (39.4 мг) после колоночной хроматографии на силикагеле.

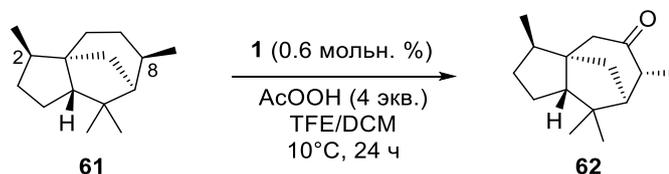
¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃/CCl₄, 20 °C), δ: 2.39 (ABX система, ²J_{HH} = 16.3 Гц, ³J_{HH} = 14.8 Гц, 1H), 2.22 (ABX система, ²J_{HH} = 16.3 Гц, ³J_{HH} = 6.5 Гц, 1H), 2.10 (дт, ²J_{HH} = 12.0 Гц, ³J_{HH} = 3.3 Гц, 1H), 1.97 (ABX система, ²J_{HH} = 14.8 Гц, ³J_{HH} = 6.5 Гц, 1H), 1.90 (д.кв., ²J_{HH} = 14.1 Гц, ³J_{HH} = 3.4 Гц, 1H), 1.77 – 1.63 (м, 2H), 1.54 – 1.38 (м, 4H), 1.35 (с, 3H), 1.22 (тд, ²J_{HH} = 13.6 Гц, ³J_{HH} = 4.4 Гц, 1H), 1.14 – 1.03 (м, 2H), 0.94 (с, 3H), 0.91 (с, 3H), 0.86 (с, 3H).

¹³C{¹H} ЯМР (100.613 МГц, CDCl₃/CCl₄, 20 °C), δ: 176.55, 86.23, 59.36, 56.94, 42.44, 39.77, 38.98, 36.29, 33.42, 33.36, 28.84, 21.80, 21.16, 20.79, 18.32, 15.30.

HRMS (EI): Вычислено для C₁₆H₂₆O₂ [M⁺]: 250.1927, найдено *m/z* 250.1926.

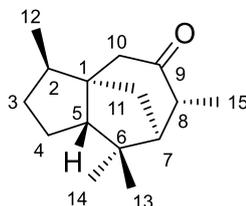
ВЭЖХ (Chiralcel IA, *n*-гексан: *i*-PrOH = 96:4, 30°C, 1 мл/мин, детектор RID): t_R = 8.8 мин.

Окисление цедрана (**61**)



К раствору цедрана (41.2 мг, 0.2 ммоль) и катализатора (1.2 мкмоль) в смеси 2,2,2-трифторэтанола (0.5 мл) и дихлорметана (0.2 мл) при 10 °С добавили одной порцией надуксусную кислоту (35% р-р, 0.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при 10 °С. После этого обработали 10% водным Na₂SO₄, продукты экстрагировали при помощи CH₂Cl₂. Объединенную органическую фазу промыли последовательно 10 % водным Na₂SO₄, насыщенным водным NaHCO₃, высушили над безводным Na₂SO₄, после чего растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток очистили при помощи колоночной хроматографии (колонка 150 мм×10 мм, SiO₂, *n*-гексан/ацетон = 10:1).

Цедрен-9-он (62) (наименование по IUPAC: (3R,3aR,6R,7S,8aS)-3,6,8,8-тетрамethylгексагидро-1H-3a,7-метаноазулен-5(4H)-он):



Выделен в виде бесцветной жидкости с выходом 85.6% (38 мг) после колоночной хроматографии реакционной смеси окисления цедрана.

TCX Rf: 0.70, элюент: *n*-гексан/ацетон = 10/1.

¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃, 20 °С), δ: 2.66 (кв.д, ³J = 7.4 Гц, ³J_{HH} = 1.8 Гц, 1H, H-C8), 2.36 (д, ²J_{HH} = 16.0 Гц, 1H, H_α-C10), 2.19 (ддд, ²J_{HH} = 16.0 Гц, ⁴J_{HH} = 2.9 Гц, ⁴J_{HH} = 1.5 Гц, 1H, H_β-C10), 1.95 – 1.78 (м, 3H, H-C2, H-C3, H-C11), 1.76 – 1.63 (м, 2H, H-C11, H-C7), 1.63 – 1.49 (м, 2H, H-C4, H-C5), 1.47 – 1.24 (м, 2H, H-C3, H-C4), 1.12 (д, ³J_{HH} = 7.4 Гц, 3H, H-C15), 0.98 (с, 3H, H-C13), 0.96 (с, 3H, H-C14), 0.83 (д, ³J_{HH} = 7.4 Гц, 3H, H-C12).

¹³C{¹H} ЯМР (100.613 МГц, CDCl₃, 20 °С), δ: 216.9 (1C, C=O, C9), 58.7 (1C, CH₂, C5), 55.9 (1C, CH, C7), 55.3 (1C, C, C1), 49.9 (1C, CH₂, C10), 47.0 (1C, CH, C8), 42.9 (1C, C, C6), 41.8 (1C, CH, C2), 37.8 (1C, CH₂, C11), 36.9 (1C, CH₂, C3), 27.1 (1C, CH₃, C13), 27.0 (1C, CH₃, C14), 25.9 (1C, CH₂, C4), 18.3 (1C, CH₃, C15), 15.5 (1C, CH₃, C12).

HRMS (EI): Вычислено для C₁₅H₂₄O [M]⁺ 220.1822; найдено *m/z* 220.1819.

Конфигурация C8 центра была установлена при помощи ¹H и ¹³C ЯМР, используя литературные значения для сравнения [222; 223], а также дополнительно подтверждена при помощи ¹H, ¹H-NOESY, в спектре наблюдались кросс-пики между C8-H и H₃C13 с одной стороны, а также между C7-H и H₃C14 с другой (Рисунок 23).

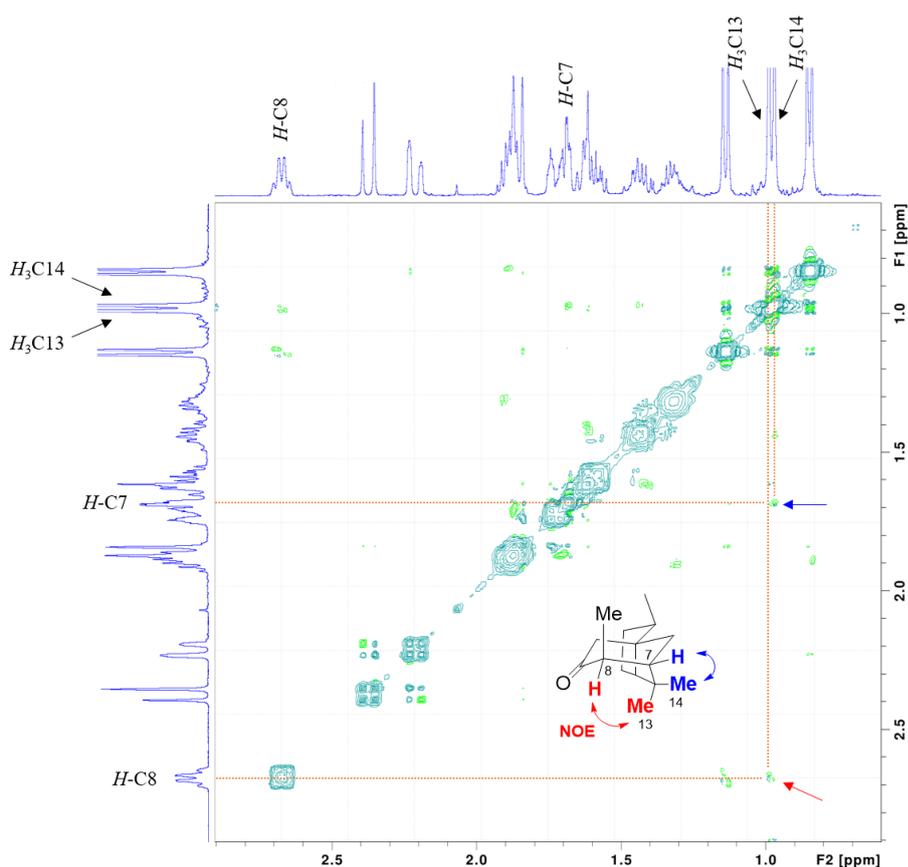
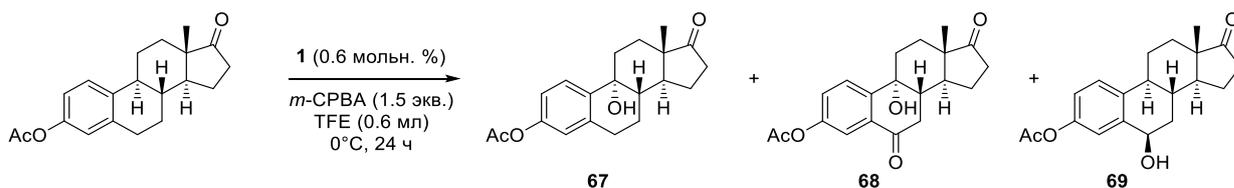


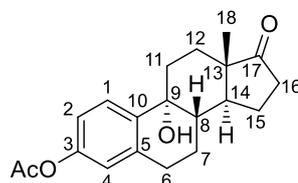
Рисунок 23. Спектр $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (δ , 400.13 МГц, $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$, 20 °С) 9-эстранона. NOE контакт между $\text{C}8\text{-H}$ и $\text{H}_3\text{C}13$ показаны красными стрелками, NOE контакт между $\text{C}7\text{-H}$ и $\text{H}_3\text{C}14$ показан синей стрелкой.

Окисление ацетата эстрона с получением $\text{C}9$ -спирта (67)



К раствору ацетата эстрона (62.5 мг, 0.2 ммоль) и катализатора (1.2 мкмоль) в 2,2,2-трифторэтанол (0.6 мл) при 0 °С добавили одной порцией *m*-CPBA (1.5 экв., 0.3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 часов при 0 °С, после чего смесь проанализировали при помощи ВЭЖХ (Chiralcel OD-3, гексан: *i*-PrOH = 90:10, 30 °С, 1 мл/мин, λ 206 нм) для того, чтобы проконтролировать конверсию субстрата. Летучие компоненты осторожно отогнали током воздуха, после чего остаток разделили при помощи колоночной хроматографии (колонок 150 мм×10 мм, SiO_2 , *n*-гексан/ацетон, градиентно от 24:1 до 1:1). Полученные фракции были взвешены и проанализированы при помощи ВЭЖХ и ЯМР.

9 α -гидроксиэстрона 3-ацетат (67) (наименование по IUPAC: (8S,9R,13S,14S)-9-гидрокси-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат):



Выделен при помощи колоночной хроматографии в виде белого твердого вещества с выходом 63.3% (41.5 мг).

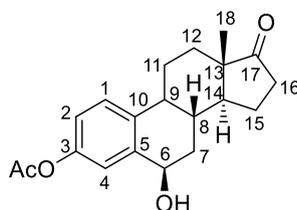
^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 7.51 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, 1H, H-C1), 6.89 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, 1H, H-C2), 6.84 (д, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, 1H, H-C4), 3.00 – 2.81 (м, 2H, H-C6), 2.54 – 2.40 (м, 2H, H-C11, H-C16), 2.32 (с, 3H, H-C20), 2.21 – 2.08 (м, 2H, H-C14, H-C12), 2.02 – 1.94 (м, 1H, H-C15), 1.85 – 1.71 (м, 6H, 2 \times H-C7, H-C12, H-C8, H-C11, H-C16), 1.66 – 1.53 (м, 1H, H-C15), 0.90 (с, 3H, H-C18).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 219.7 (1C, C=O, C17), 169.2 (1C, C=O, AcO), 150.2 (1C, C, C3), 139.4 (1C, C, C10), 138.4 (1C, C, C5), 126.6 (1C, CH, C1), 122.5 (1C, CH, C4), 119.7 (1C, CH, C2), 70.1 (1C, CH, C9), 47.7 (1C, C, C13), 43.3 (1C, CH, C14), 41.4 (1C, CH, C8), 35.98 (1C, CH₂, C16), 32.4 (1C, CH₂, C1), 29.6 (1C, CH₂, C6), 27.9 (1C, CH₂, C12), 21.7 (1C, CH₂, C15), 21.3 (1C, CH₃, AcO), 20.2 (1C, CH₂, C7), 13.1 (1C, CH₃, C18).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 328.1669; найдено m/z 328.1667.

ВЭЖХ (Chiralcel OD-3, *n*-гексан: *i*-PrOH = 90:10, 30°C, 1 мл/мин, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 15.2$ мин.

6 β -гидрокси-эстрон 3-ацетат (69) (наименование по IUPAC: (6R,8R,13S,14S)-6-гидрокси-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат):



Выделен из реакционной смеси при помощи колоночной хроматографии после окисления ацетата эстрона в TFE в присутствии комплекса **1**.

^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 7.31 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, 1H, H-C1), 7.07 (д, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, 1H, H-C4), 6.96 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, 1H, H-C2), 4.79 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, 1H, H α -C6), 2.50 (дд, $^2J_{\text{HH}} = 18.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, 1H, H-C12), 2.55-2.40 (м,

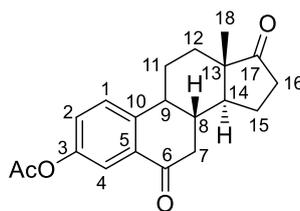
1H, H-C11), 2.29 (с, 3H, H-C20), 2.23 – 1.91 (м, 6H, H-C7, H-C8, H-C9, H-C12, H-C15, H-C16), 1.77-1.42 (м, 5H, H-C14, H-C7, H-C16, H-C11, H-C5), 0.96 (с, 3H, H-C18).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 219.0 (1C, C=O, C17), 169.0 (1C, C=O, AcO), 149.4 (1C, C, C3), 139.5 (1C, C, C10 или C5), 137.4 (1C, C, C5 или C10), 126.7 (1C, CH, C1), 122.7 (1C, CH, C4), 121.6 (1C, CH, C2), 67.3 (1C, CH, C6), 50.4 (1C, CH, C14), 48.2 (1C, C, C13), 44.7 (1C, CH, C9), 35.9 (1C, CH₂, C12), 35.5 (1C, CH₂, C7), 32.7 (1C, CH, C8), 31.9 (1C, CH₂, C16), 25.7 (1C, CH₂, C11), 21.8 (1C, CH₂, C15), 21.3 (1C, CH₂, AcO), 14.1 (1C, CH₃, C18).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 328.1669; найдено m/z 328.1666.

ВЭЖХ (Chiralcel OD-3, *n*-гексан: *i*-PrOH = 90:10, 30°С, 1 мл/мин, λ 206 нм): t_R = 22.1 мин.

6-оксо-эстрон 3-ацетат (70) (наименование по IUPAC: (6R,8R,13S,14S)-13-метил-6,17-диоксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат):



Выделен при помощи колоночной хроматографии из реакционной смеси после окисления ацетата эстрона *m*-CPBA в присутствии комплекса **5**. Выход 22%.

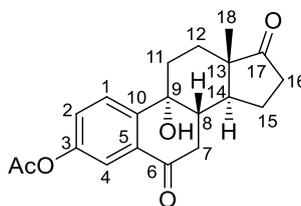
^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 7.76 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, H-C4), 7.45 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, H-C1), 7.27 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, H-C2), 2.87 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Гц, H-C7), 2.66 – 2.49 (м, 3H, H-C9, H-C11, H-C16), 2.36 (с, 3H, CH₃-C(O)) перекрывается с 2.41 – 2.25 (м, 1H, H-C7), 2.25 – 2.09 (м, 2H, H-C8, H-C16), 2.09 – 2.00 (м, 2H, H-C12, H-C15), 1.72 – 1.49 (м, 4H, H-C14, H-C12, H-C11, H-C15), 0.95 (с, 3H, H-C18).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 218.6 (1C, C=O, C17), 195.7 (1C, C=O, C6), 167.0 (1C, C=O, AcO), 149.5 (1C, C, C3), 143.6 (1C, C, C10), 133.7 (1C, C, C5), 127.1 (1C, CH, C2), 126.5 (1C, CH, C1), 120.3 (1C, CH, C4), 50.3 (1C, CH, C17), 47.6 (1C, C, C13), 43.3 (1C, CH, C9), 43.1 (1C, CH, C7), 39.3 (1C, CH₂, C8), 35.6 (1C, CH₂, C16), 30.3 (1C, CH₂, C12), 25.2 (1C, CH₂, C11), 21.5 (1C, CH₂, C15), 21.1 (1C, CH₃, AcO), 13.7 (1C, CH₃, C18).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 326.1513; найдено m/z 326.1514.

ВЭЖХ (Chiralcel OD-3, *n*-гексан: *i*-PrOH = 90:10, 30°С, 1 мл/мин, λ 206 нм): t_R = 44 мин.

9 α -гидрокси-6-оксо-эстрон 3-ацетат (68) (наименование по IUPAC: (8S,9R,13S,14S)-9-гидрокси-13-метил-6,17-диоксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат):



Выделен из реакционной смеси при помощи колоночной хроматографии

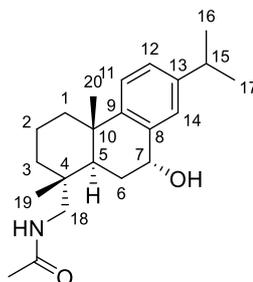
^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 7.75 (д, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, 1H, H-C4), 7.60 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, 1H, H-C1), 7.29 (дд, $^3J = 8.5$ Гц, $^4J = 2.3$ Гц, 1H, H-C2), 2.88 (дд, $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 12.6$ Гц, 1H, H β -C7), 2.60 (дд, $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Гц, 1H, H α -C7), 2.60-2.45 (м, 2H), 2.37 (м, 1H), 2.32 (с, 3H, H-C20), 2.25 – 2.10 (м, 2H), 2.05 – 1.92 (м, 2H), 1.88 – 1.80 (м, 2H), 1.66 – 1.53 (м, 1H), 0.91 (с, 3H, H-C18).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, 20 °С), δ : 219.2 (1C, C=O, AcO), 196.4 (1C, C=O, C6), 169.2 (1C, C=O, C19), 151.0 (1C, C, C3), 144.6 (1C, C, C10), 133.4 (1C, C, C5), 127.4 (1C, CH, C2), 125.7 (1C, CH, C1), 121.1 (1C, CH, C4), 69.5 (1C, CH, C9), 47.6 (1C, CH, C13), 43.7 (1C, CH, C14), 41.1 (1C, CH, C8), 36.8 (1C, CH $_2$, C7 или C16), 35.9 (1C, CH $_2$, C7 или C16), 32.2 (1C, CH $_2$, C11), 27.6 (1C, CH $_2$, C12), 21.4 (1C, CH $_2$, C15), 21.2 (1C, CH $_3$, AcO), 13.0 (1C, CH $_3$, C18).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 342.1464; найдено m/z 342.1463.

ВЭЖХ (Chiralcel OD-3, *n*-гексан: *i*-PrOH = 90:10, 30°C, 1 мл/мин, λ 206 нм): $t_{\text{R}} = 36.8$ мин.

N-ацетил-7 α -гидрокси-дегидроабиетиламин (72) (наименование по IUPAC: N-(((1R,4aS,9R,10aR)-9-гидрокси-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метил)ацетамид)



Получен в виде белого порошка окислением N-ацетилдегидроабиетиламина (0.2 ммоль) в HFIP/H $_2$ O (1.5/1) согласно общей методике с последующим выделением из реакционной смеси при помощи препаративной ТСХ (SiO_2 , элюент: гексан:ацетон = 2:1).

Растворитель для ЯМР ($CDCl_3$) должен быть предварительно выдержан над K_2CO_3 для удаления следов HCl , вызывающих разложение спирта с образованием алкена

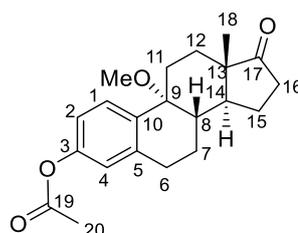
1H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ : 7.22 (д, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц, 1H), 7.15 (д, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц, 1H) перекрывается с 7.14 (с, 1H, $H-C14$), 6.08 (уш. с, 1H, NH), 4.85 (с, 1H, $H_\beta-C7$), 3.16 (д, $^3J_{HH} = 6.7$ Гц, 2H, $H-C18$), 2.88 (гепт, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, 1H, $H-C15$), 2.30 – 2.18 (м, 2H, $H_\beta-C1$ и OH), 2.01 – 1.94 (м, 2H), 1.94 – 1.85 (м, 1H) перекрывается с 1.93 (с, 3H, CH_3CO), 1.84 – 1.72 (м, 1H), 1.71 – 1.60 (м, 1H), 1.43 – 1.30 (м, 3H), 1.25 (д, $^3J_{HH} = 6.9$ Гц, 6H, $H-C16$, $H-C17$), 1.18 (с, 3H), 0.92 (с, 3H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (100.613 МГц, $CDCl_3$, 25°C), δ : 170.9 (1C, C, $HN-C=O$), 147.4 (1C, C), 146.8 (1C, C), 136.1 (1C, C), 127.8 (1C, CH), 127.0 (1C, CH), 125.1 (1C, CH), 68.9 (1C, CH, C7), 48.8 (1C, CH_2 , C18), 38.5 (1C, CH), 38.4 (1C, CH_2), 38.2 (1C, C), 37.4 (1C, C), 35.7 (1C, CH_2), 33.7 (1C, CH), 27.6 (1C, CH_2), 24.3 (1C, CH_3), 24.2 (1C, CH_3), 24.0 (1C, CH_3), 23.9 (1C, CH_3), 19.6 (1C, CH_3), 18.9 (1C, CH_2).

Данные 1H и ^{13}C ЯМР N-ацетил 7 α -гидроксидегидроабиетиламина согласуются с представленными в литературе [224].

Продукты этерификации сложных продуктов

9 α -метокси-эстрона 3-ацетат (74a) (наименование по IUPAC: (8S,9R,13S,14S)-9-метокси-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат):



Получен в виде белого твердого вещества окислением эстрона ацетата в смеси HFIP/MeOH согласно общей методике с последующим выделением из реакционной смеси при помощи колоночной хроматографии (колонок 150 мм×10 мм, SiO_2 , элюент: гексан:ацетон = от 48:2 до 3:2).

1H ЯМР (400.13 МГц, $CCl_4/CDCl_3$, 20 °C), δ : 7.39 (д, $^3J_{HH} = 8.2$ Гц, 1H, $H-C1$), 6.98 – 6.80 (м, 2H, $H-C2$, $H-C4$), 3.02 (ддд, $^2J_{HH} = 17.5$ Гц, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц, $^3J_{HH} = 2.5$ Гц, 1H, $H-C6$), 2.94 (с, 3H, OCH_3), 2.88 (дд, $^2J_{HH} = 17.5$ Гц, $^3J_{HH} = 8.6$ Гц, 1H, $H_\alpha-C6$), 2.78 – 2.68 (м, 1H, $H-C11$), 2.50 (дд, $^2J_{HH} = 19.1$ Гц, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц, 1H, $H-C16$), 2.34 (с, 3H, $H-C20$), 2.29 – 2.12 (м, 2H, $H-C14$, $H-C16$), 2.10 – 1.96 (м, 2H, $H-C7$, $H-C12$), 1.85 (тд, $^3J_{HH} = 11.7$ Гц, $^3J_{HH} = 4.0$ Гц,

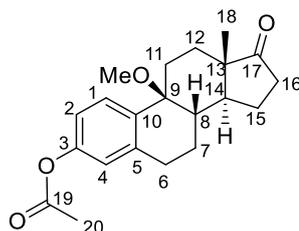
1H, H-C8), 1.78 – 1.68 (м, 2H, H-C7, H-C15), 1.66 – 1.53 (м, 3H, H-C11, H-C12, H-C15), 0.93 (с, 3H, H-C18).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$, 20 °С), δ : 219.2 (1С, C=O, C17), 168.9 (1С, C=O, C19), 150.2 (1С, С, C3), 139.7 (1С, С, C5), 135.0 (1С, С, C10), 127.6 (1С, СН, C1), 122.7 (1С, СН, C4), 117.9 (1С, СН, C2), 73.8 (1С, С, C9), 49.2 (1С, СН₃, OMe), 47.5 (1С, С, C13), 43.7 (1С, СН, C14), 41.7 (1С, СН, C8), 35.9 (1С, СН₂, C16), 28.6 (1С, СН₂, C6), 27.7 (1С, СН₂, C15), 25.1 (1С, СН₂, C11), 21.9 (1С, СН₂, C12), 21.3 (1С, СН₃, C20), 19.8 (1С, СН₂, C7), 13.2 (1С, СН₃, C18).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 342.1826; найдено m/z 342.1825.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342 (M^+ , 9), 311 (71), 310 (88), 269 (100), 268 (52), 176 (35), 97 (27), 83 (22), 57 (48), 56 (19), 43 (28), 41 (25).

9 β -метокси-эстрона ацетат (74 β) (наименование по IUPAC: (8S,9S,13S,14S)-9-метокси-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат):



Получен окислением эстрона ацетата в смеси HFIP/MeOH согласно общей методике и выделен в виде белого порошка из реакционной смеси при помощи колоночной хроматографии (колонка 150 мм × 10 мм, SiO_2 , *n*-гексан:ацетон, градиентно с 48:2 до 3:2).

^1H ЯМР (400.13 МГц, $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$, 20 °С), δ : 7.44 – 7.37 (м, 1H, H-C1), 6.93 – 6.86 (м, 2H, H-C4, H-C2), 3.03 (с, 3H, OMe), 2.89 – 2.68 (м, 3H, H-C11, H-C11, H-C15), 2.49 – 2.37 (м, 2H, H-C16, H-C7), 2.30 (с, 3H, H-C20), 2.22 (дт, $^3J_{\text{HH}} = 12.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Гц, 1H, H-C8), 2.05 (дт, $^2J_{\text{HH}} = 19.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, 1H, H-C16), 1.91 (ддд, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц, 1H, H-C12), 1.81 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 14.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Гц, 1H, H-C15), 1.75 – 1.60 (м, 3H, H-C6, H-C12, H-C7), 1.49 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 12.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 12.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц, 1H, H-C14), 1.12 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 13.8$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Гц, 1H, H-C6), 1.04 (с, 3H, H-C18).

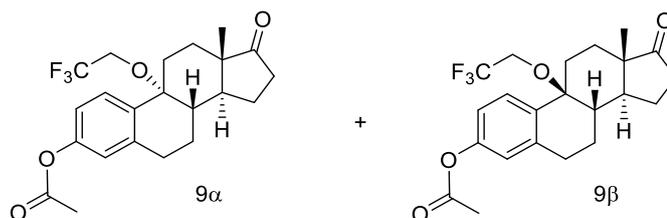
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100.613 МГц, $\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$, 20 °С), δ : 218.6 (1С, C=O, C17), 169.0 (1С, C=O, C19), 150.2 (1С, С, C3), 140.0 (1С, С, C5), 131.3 (1С, С, C10), 128.7 (1С, СН, C1), 122.8 (1С, СН, C4), 118.5 (1С, СН, C2), 77.0 (1С, С, C9), 50.0 (1С, СН₃, OMe), 48.0 (1С, С, C13), 44.0 (1С, СН, C14), 39.8 (1С, СН, C8), 35.9 (1С, СН₂, C16), 28.6 (1С, СН₂, C6), 27.6 (1С, СН₂,

C15), 25.9 (1C, CH₂, C11), 22.1 (1C, CH₂, C12), 21.4 (1C, CH₃, C20), 18.9 (1C, CH₂, C7), 13.9 (1C, CH₃, C18).

HRMS (EI): Вычислено для C₂₁H₂₆O₄ [M]⁺ 342.1826; найдено *m/z* 342.1823.

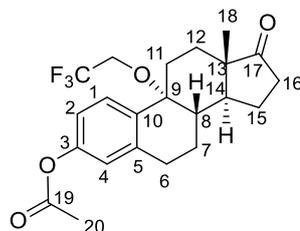
Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 342 (M⁺, 23), 311 (74), 310 (100), 269 (95), 268 (46), 257 (21), 215 (24), 176 (86), 157 (22), 97 (25), 57 (22), 43 (41).

9-(2,2,2-трифторэтокс)эстрона ацетат (75)



Получен в виде смеси эпимеров (9α:9β = 1.8:1) окислением эстрона ацетата в TFE согласно общей процедуре (используя катализатор **4** вместо **1**) с последующим выделением из реакционной смеси при помощи колоночной хроматографии (колонка 150×10 мм, SiO₂, *n*-гексан:ацетон, градиентно с 48:2 до 3:2).

9α-эпимер (наименование по IUPAC: (8S,9R,13S,14S)-13-метил-17-оксо-9-(2,2,2-трифторэтокс)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат):



¹H ЯМР (400.13 МГц, CCl₄/CDCl₃, 20 °С), δ: 7.33 (д, ³J_{HH} = 9.1 Гц, 1H), 6.96 – 6.87 (м, 2H), 3.55 (д.кв., ²J_{HH} = 10.9 Гц, ³J_{HF} = 8.4 Гц, 1H, CHNCF₃), 3.13 (д.кв., ²J_{HH} = 10.9 Гц, ³J_{HF} = 8.4 Гц, 1H, CHNCF₃), 2.99 (ддд, J_{HH} = 17.6 Гц, J_{HH} = 8.2 Гц, J_{HH} = 2.6 Гц, 1H), 2.91-2.81 (м, 1H), 2.58 – 2.52 (м, 1H), 2.51-2.38 (м, 1H), 2.29 (с, 3H), 2.23-1.95 (м, 4H), 1.95-1.80 (м, 1H), 1.80-1.50 (м, 5H), 0.88 (с, 3H, с, 3H, H-C18)

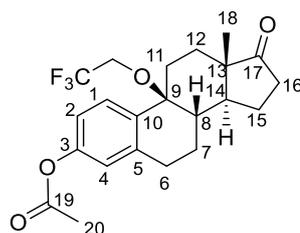
¹³C{¹H} ЯМР (100.613 МГц, CCl₄/CDCl₃, 20 °С), δ: 218.8 (1C, C=O, C17), 168.9 (1C, C=O, C19), 150.9 (1C, C, C3), 140.3 (1C, C, C5), 133.7 (1C, C, C10), 127.1 (1C, CH, C1), 124.3 (1C, кв, ¹J_{CF} = 277.8 Гц), 123.0 (1C, CH, C4), 118.5 (1C, CH, C2), 75.5 (1C, C, C9), 60.7 (1C, кв, ²J_{CF} = 34.4 Гц, OCH₂), 47.4 (1C, C, C13), 43.7 (1C, CH, C14), 41.5 (1C, CH, C8), 35.83 (1C, CH₂, C16), 28.2 (1C, CH₂, C6), 27.5 (1C, CH₂, C15), 26.3 (1C, CH₂, C11), 21.9 (1C, CH₂, C12),

21.31 (1C, CH₃, C20), 19.6 (1C, CH₂, C7), 13.1 (1C, CH₃, C18).

HRMS (EI): Вычислено для C₂₂H₂₅F₃O₄ [M]⁺ 410.1700; найдено *m/z* 410.1696.

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 410 (M⁺, 10), 368 (16), 311 (32), 310 (16), 270 (22), 269 (100), 268 (14), 244 (12), 237 (10), 173 (10), 97 (16), 83 (14), 43 (15).

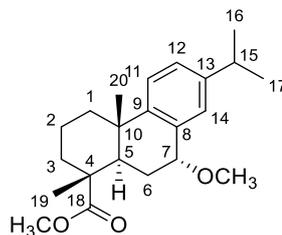
9β-эпимер (наименование по IUPAC: (8S,9S,13S,14S)-13-метил-17-оксо-9-(2,2,2-трифторэтокси)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат):



¹H ЯМР (400.13 МГц, CCl₄/CDCl₃, 20 °C), δ: 7.36 (д, ³J_{HH} = 9.3 Гц, 1H), 6.96-6.87 (м, 2H), 3.66 (д.кв., ²J_{HH} = 10.9 Гц, ³J_{HF} = 8.3 Гц, 1H), 3.22 (д.кв., ²J_{HH} = 10.9 Гц, ³J_{HF} = 8.3 Гц, 1H), 2.91-2.81 (м, 1H), 2.81 – 2.71 (м, 1H), 2.70 – 2.62 (м, 1H), 2.51-2.38 (м, 2H), 2.35-2.24 (м, 1H) перекрывается с 2.29 (с, 3H), 2.23-1.95 (м, 1H), 1.95-1.80 (м, 2H), 1.80-1.50 (м, 3H), 1.44 (тд, ²J_{HH} = 12.5 Гц, ³J_{HH} = 5.7 Гц, 1H), 1.12 (тд, ²J_{HH} = 13.8 Гц, ³J_{HH} = 3.5 Гц, 1H), 1.04 (с, 3H, с, 3H, H-C18)

¹³C{¹H} ЯМР (100.613 МГц, CCl₄/CDCl₃, 20 °C), δ: 217.8 (1C, C=O, C17), 168.7 (1C, C=O, C19), 150.8 (1C, C, C3), 140.6 (1C, C, C5), 129.8 (1C, C, C10), 128.2 (1C, CH, C1), 124.3 (кв, ¹J_{CF} = 277.8 Гц), 123.2 (1C, CH, C4), 119.0 (1C, CH, C2), 78.7 (1C, C, C9), 61.2 (1C, кв, ²J_{CF} = 34.3 Гц, OCH₂), 47.9 (1C, C, C13), 44.2 (1C, CH, C14), 40.1 (1C, CH, C8), 35.79 (1C, CH₂, C16), 28.5 (1C, CH₂, C6), 28.4 (1C, CH₂, C15), 25.9 (1C, CH₂, C11), 22.0 (1C, CH₂, C12), 21.27 (1C, CH₃, C20), 18.9 (1C, CH₂, C7), 13.9 (1C, CH₃, C18).

Метил 7α-метоксидегидроабиеат (78a) (наименование по IUPAC: метил (1R,4aS,9R,10aR)-7-изопропил-9-метокси-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбоксилат):



Получен в виде белого порошка окислением метил дегидроабиетата в смеси HFIP/MeOH согласно общей процедуре с последующим выделением из реакционной смеси при помощи препаративной ТСХ (SiO_2 , *n*-гексан:ацетон = 10:1).

^1H ЯМР (400.13 МГц, CDCl_3 , 20°C), δ : 7.20 – 7.16 (м, 1H, *H*-C11), 7.14 – 7.08 (м, 2H, *H*-C12, *H*-C14), 4.24 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц, 1H, *H* $_{\beta}$ -C7), 3.68 (с, 3H, CO_2CH_3), 3.41 (с, 3H, OCH_3), 2.86 (гепт, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, 1H, *H*-C15), 2.51 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 12.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, 1H, *H* $_{\alpha}$ -C5), 2.34 – 2.23 (м, 1H, *H* $_{\beta}$ -C1), 1.95 – 1.85 (м, 1H, *H* $_{\alpha}$ -C3), 1.84 – 1.79 (м, 1H, *H* $_{\beta}$ -C6), 1.79 – 1.68 (м, 3H, *H* $_{\alpha}$ -C6, 2×*H*-C2), 1.66 – 1.59 (м, 1H, *H*-C3), 1.50 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц, 4.2 Гц, 1H, *H* $_{\alpha}$ -C1), 1.29 (с, 3H, *H*-C19), 1.23 (д, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, 6H, *H*-C16, *H*-C17), 1.17 (с, 3H, *H*-C20).

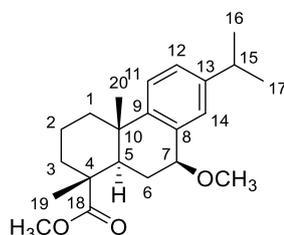
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (62.903 МГц, CDCl_3), δ : 178.9 (1C, C=O, C18), 147.0 (1C, C, C9), 146.2 (1C, C, C13), 134.1 (1C, C, C8), 128.7 (1C, CH, C14), 126.6 (1C, CH, C12), 124.2 (1C, CH, C11), 77.1 (1C, CH, C7), 56.3 (1C, OCH_3), 52.0 (1C, CO_2CH_3), 47.6 (1C, C, C4), 40.1 (1C, CH, C5), 37.8 (1C, CH_2 , C1), 37.5 (1C, C, C10), 36.1 (1C, CH_2 , C3), 33.6 (1C, CH, C15), 25.1 (1C, CH_2 , C6), 24.4 (1C, CH_3 , C20), 24.2 (1C, CH_3 , C16/C17), 23.9 (1C, CH_3 , C16/C17), 18.7 (1C, CH_2 , C2), 16.8 (1C, CH_3 , C19).

HRMS (EI): HR-MS: Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 344.2346; найдено m/z 344.2344.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 (M^+ , 21), 329 (15), 314 (11), 313 (16), 312 (21), 301 (14), 253 (23), 238 (18), 237 (100), 197 (9), 195 (15), 176 (22).

Конфигурация C7 центра была определена сопоставлением ^1H и ^{13}C ЯМР спектров с литературными данными [225; 226].

Метил 7 β -метоксидегидроабиеатат (78 β) (наименование по IUPAC: метил (1R,4aS,9S,10aR)-7-изопропил-9-метокси-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбоксилат):



Получен в виде светло-желтого масла окислением метилдегидроабиетата в смеси HFIP/MeOH согласно общей методике с последующим выделением из реакционной смеси при помощи препаративной ТСХ (SiO_2 , элюент:гексан:ацетон = 10:1).

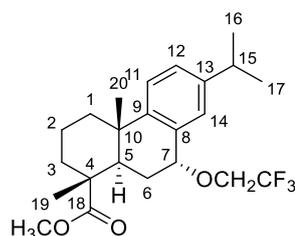
^1H ЯМР (250.131 МГц, CDCl_3 , 20 °C) δ : 7.29 (д, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц, 1H, *H*-C14), 7.15 (д,

(1C, CH, C15), 24.0 (1C, CH₃, C20), 23.9 (1C, CH₃, C16/C17), 23.8 (1C, CH₃, C16/C17), 18.3 (1C, CH₂, C2), 16.5 (1C, CH₃, C19).

HRMS (EI): Вычислено для C₂₁H₂₈O₃ [M]⁺ 328.2033; найдено *m/z*: 328.2034.

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 329 ((M+1)⁺, 12), 328 (M⁺, 49), 296 (9), 269 (15), 268 (11), 254 (21), 253 (100), 213 (12), 187 (18), 123 (12), 86 (11), 84 (17).

Метил 7α-(2,2,2-трифторэтокси)дегидроабиеат (80) (наименование по IUPAC: метил (1R,4aS,9R,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбоксилат):



Получен в виде белого порошка (выход 40%) окислением метилдегидроабиеата **15** в TFE согласно общей методике с последующим выделением из реакционной смеси при помощи препаративной ТСХ (SiO₂, элюент: гексан:ацетон = 10:1).

¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃), δ: 7.23 – 7.18 (м, 1H, H-C11), 7.18 – 7.12 (м, 2H, H-C12, H-C14), 4.59 (дд, ³J_{HH} = 4.4 Гц, ³J_{HH} < 2.0 Гц, 1H, H_β-C7), 3.88 (кв, ³J_{HF} = 8.7 Гц, 2H, OCH₂CF₃), 3.66 (с, 3H, OCH₃), 2.88 (гепт, ³J_{HH} = 6.8 Гц, 1H, H-C15), 2.53 (дд, ³J_{HH} = 13.1 Гц, ³J_{HH} = 1.7 Гц, 1H, H_α-C5), 2.32 – 2.26 (м, 1H, H_β-C1), 1.97 (ддд, ²J_{HH} = 14.6 Гц, ³J_{HH} = 13.1 Гц, ³J_{HH} = 4.4 Гц, 1H, H_β-C6), 1.91 – 1.80 (м, 1H, H_α-C3), 1.81 – 1.59 (м, 4H, H_α-C2, H_β-C2, H_α-C6, H_α-C3), 1.55 – 1.45 (м, 1H, H_α-C1), 1.28 (с, 3H, H-C19), 1.23 (д, ³J_{HH} = 6.8 Гц, 6H, H-C16, H-C17), 1.16 (с, 3H, H-C20).

¹³C{¹H} ЯМР (100.613 МГц, CDCl₃), δ: 178.7 (1C, C=O, C18), 147.3 (1C, C, C9), 146.6 (1C, C, C13), 132.5 (1C, C, C8), 128.5 (1C, CH, C14), 127.3 (1C, CH, C12), 124.5 (1C, кв, ¹J_{CF} = 279.1 Гц, CF₃), 124.3 (1C, CH, C11), 77.4 (1C, CH, C7), 65.8 (1C, кв, ²J_{CF} = 33.7 Гц, OCH₂), 52.1 (1C, OCH₃), 47.4 (1C, C, C4), 39.8 (1C, CH, C5), 37.7 (1C, CH₂, C1), 37.5 (1C, C, C10), 36.3 (1C, CH₂, C3), 33.6 (1C, CH, C15), 26.7 (1C, CH₂, C6), 24.5 (1C, CH₃, C20), 24.0 (2C, CH₃, C16, C17), 18.7 (1C, CH₂, C2), 16.8 (1C, CH₃, C19).

HRMS (EI): Вычислено для C₂₃H₃₁F₃O₃ [M]⁺ 412.2222; найдено *m/z*: 412.2221.

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 412 (M⁺, 16), 380 (15), 373 (16), 337 (14), 312 (21), 253 (10), 238 (21), 237 (100), 195 (17), 91 (12), 44 (8), 43 (11).

Конфигурация центра *C7* была подтверждена при помощи данных $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY, в которых наблюдались кросс-пики между сигналами *C7-H β* и *C6-H β* , а также между *C6-H β* и *H $_3$ C20* (Рисунок 24). В то же время корреляций NOE между *C6-H β* и *H $_2$ CCF $_3$* не наблюдалось, и напротив, наблюдается кросс-пики между *C6-H α* и *H $_2$ CCF $_3$* .

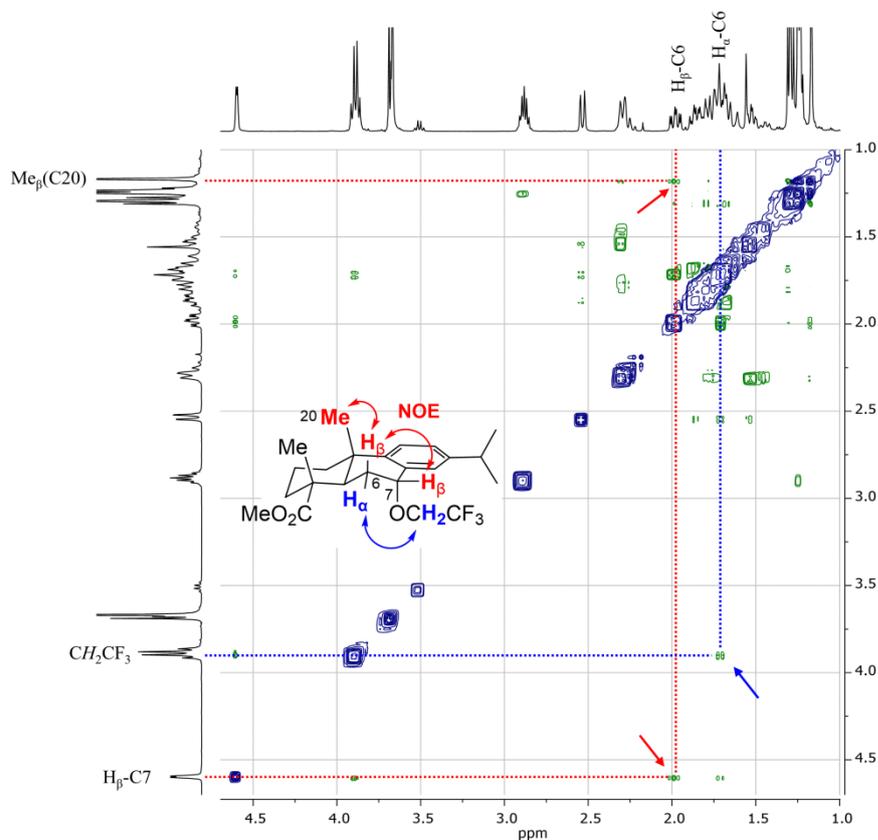
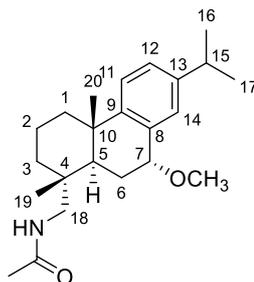


Рисунок 24. Спектр $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (δ , 500.13 МГц, CDCl_3 , 20 °С) метил 7-(2,2,2-трифторэтокси)дегидроабиетата ($7\alpha:7\beta = 4.4:1$). NOE контакты между *C7-H β* и *C6-H β* , а также между *C6-H β* и *H $_3$ C20* показаны красными стрелками, NOE контакт между *C6-H α* и *H $_2$ CCF $_3$* показан синей стрелкой.

N-ацетил-7 α -метоксидегидроабиетиламин (81) (наименование по IUPAC: N-(((1R,4aS,9R,10aR)-7-изопропил-9-метокси-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофентантрен-1-ил)метил)ацетамид):



Получен в виде белого порошка (выход 44%) окислением N-ацетилдегидроабиетиламина (**71**) в HFIP/MeOH согласно общей методике с последующим выделением из реакционной смеси при помощи препаративной ТСХ (SiO₂, элюент: гексан:ацетон = 1:1).

¹H ЯМР (400.13 МГц, CDCl₃, 20°C), δ: 7.23 (д., ³J_{HH} = 8.2 Гц, 1H, H-C11), 7.16 (дд, ³J_{HH} = 8.2 Гц, ⁴J_{HH} = 2.0 Гц, 1H, H-C12), 7.07 (д, ⁴J_{HH} = 2.0 Гц, 1H, H-C14), 6.11 (д, ³J_{HH} = 9.5 Гц, 1H, NH), 4.25 (м, 1H, H_β-C7), 3.49 (дд, ²J_{HH} = 14.4 Гц, ³J_{HH} = 9.5 Гц, 1H, NCHH), 2.88 (гепт, ³J_{HH} = 6.7 Гц, 1H, H-C15), 2.84 (дд, ²J_{HH} = 14.4 Гц, ³J_{HH} = 3.1 Гц, 1H, NCHH), 2.24 (дт, ²J_{HH} = 13.0 Гц, ³J_{HH} = 3.5 Гц, 1H, H_β-C1), 2.02 – 1.90 (м, 2H, H_α-C6 и другой H) перекрывается с 1.94 (с, 3H, CH₃CO), 1.84 – 1.73 (м, 2H, H_β-C6 и другой H), 1.73 – 1.59 (м, 2H) 1.41 – 1.30 (м, 3H), 1.25 (д, ³J_{HH} = 6.7 Гц, 6H, H-C16, H-C17), 1.18 (с, 3H, H-C20), 0.92 (с, 3H, H-C19).

¹³C{¹H} ЯМР (100.613 МГц, CDCl₃), δ: 170.4 (1C, C, C=O), 147.6 (1C, C), 146.0 (1C, C), 133.3 (1C, C), 128.7 (1C, CH), 127.0 (1C, CH), 125.4 (1C, CH), 78.7 (1C, CH), 57.2 (1C, CH₃), 48.7 (1C, CH₂), 39.7 (1C, CH₃), 38.5 (1C, CH₂), 38.4 (1C, C), 36.9 (1C, C), 35.4 (1C, CH₂), 33.6 (1C, CH), 24.7 (1C, CH₂), 24.2 (1C, CH₃), 24.1 (1C, CH₃), 24.0 (1C, CH₃), 23.7 (1C, CH₃), 19.5 (1C, CH₃), 18.8 (1C, CH₂).

HRMS (EI): Вычислено для C₂₃H₃₅NO₂ [M]⁺ 357.2662; найдено *m/z*: 357.2659.

Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 357 (M⁺, 4), 327 (45), 326 (34), 325 (35), 311 (26), 310 (100), 254 (35), 253 (89), 251 (57), 211 (41), 197 (35), 155 (34), 73 (22).

Конфигурация C7 центра была предположена исходя из химического сдвига и величин констант ССВ сигнала от H_β-C7 (δ 4.25 м.д., дд (проявляется как м) с малыми константами *J* (*J* < 4 Гц), по сравнению с H_α-C7 в 7β-эпимере с большим хим. сдвигом δ 4.42 м.д. и большими величинами констант ССВ (дд, ³J_{HH} = 9.4 Гц, ³J_{HH} = 7.3 Гц)) [226]. Конфигурация была подтверждена при помощи данных ¹H,¹H-NOESY, в котором наблюдались кросс-пики между сигналами протонов C7-H_β и C6-H_β, а также между C6-H_β и H₃C19, H₃C20 (Рисунок 25). В то же время корреляций NOE между C6-H_β и H₃CO не наблюдалось.

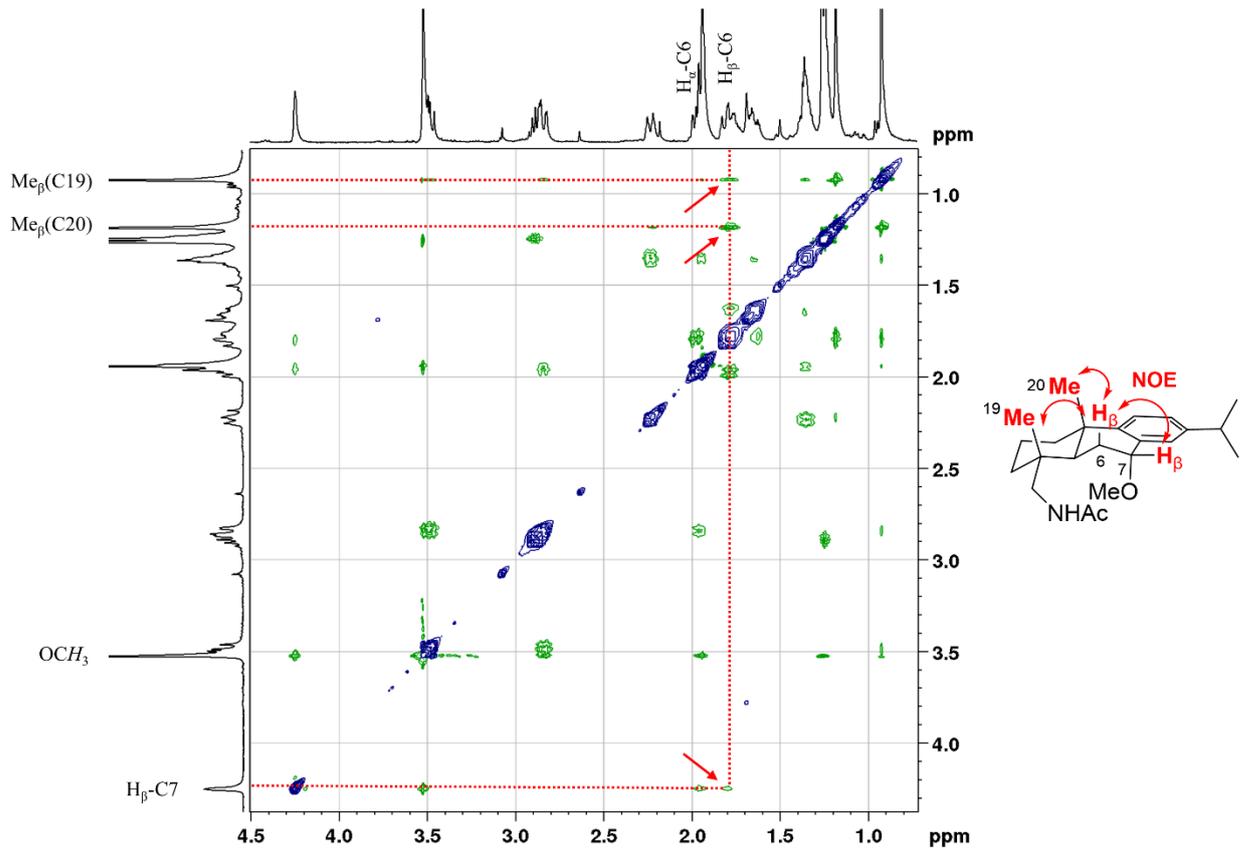
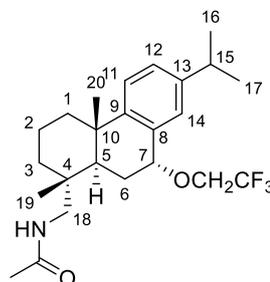


Рисунок 25. Спектр $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (δ , 400.03 МГц, CDCl_3 , 20 °С) N-ацетил-7 α -метоксидегидроабетиламина. NOE контакты между C7- H_β и C6- H_β , а также между C6- H_β и $\text{H}_3\text{C}19$, $\text{H}_3\text{C}20$ показаны красными стрелками.

N-ацетил-7 α -(2,2,2-трифторэтоксидегидроабетиламин (83) (наименование по IUPAC: N-(((1R,4aS,9R,10aR)-7-изопропил-1,4a-диметил-9-(2,2,2-трифторэтоксидегидроабетиламин)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)ацетамид)



Получен в виде белого порошка окислением N-ацетилдегидроабетиламина (0.2 ммоль) в TFE согласно общей методике (с катализатором **4** вместо **1**) с последующим выделением из реакционной смеси при помощи препаративной ТСХ (SiO_2 , элюент: гексан:ацетон = 1:1).

Растворитель для ЯМР (CDCl_3) должен быть предварительно выдержан над K_2CO_3 для удаления следов HCl , вызывающих разложение простого эфира с образованием алкена.

^1H ЯМР (500.03 МГц, CDCl_3 , 20°C), δ : 7.26 – 7.22 (м, 1H, $H\text{-C11}$), 7.19 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, 1H, $H\text{-C12}$), 7.05 (с, 1H, $H\text{-C14}$), 5.87 – 5.60 (м, 1H, NH), 4.54 (уш.с, 1H, $H_\beta\text{-C7}$), 4.04 (м, 2H, АВ часть АВХ₃ системы (X = F), CH_aH_b : H_a при 4.025, H_b при 4.046, $^3J_{\text{HF}} = 8.75$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ Гц, OCH_2CF_3), 3.45 (дд, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Гц, 1H, HNC18), 2.96 – 2.82 (м, 2H, HNC18 и $H\text{-C15}$), 2.26 (дт, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Гц, 1H, $H_\beta\text{-C1}$), 2.05 – 1.96 (м, 1H, $H_\alpha\text{-C6}$), 1.94 – 1.85 (м, 2H, $H_\alpha\text{-C5}$ и $H_\beta\text{-C6}$) перекрывается с 1.92 (с, 3H, CH_3CO), 1.84 – 1.71 (м, 1H, $H\text{-C2}$), 1.71 – 1.62 (м, 1H, $H\text{-C2}$), 1.44 – 1.31 (м, 3H, $H_\alpha\text{-C1}$, $2\times H\text{-C3}$), 1.25 (д, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, 6H, $H\text{-C16}$, $H\text{-C17}$), 1.16 (с, 3H, $H\text{-C20}$), 0.92 (с, 3H, $H\text{-C19}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125.73 МГц, CDCl_3 , 20°C), δ : 170.6 (1C, HN-C=O), 147.8 (1C, C), 146.3 (1C, C, C13), 132.0 (1C), 128.3 (1C, CH, C14), 127.6 (1C, CH, C12), 125.3 (1C, CH, C11), 124.3 (1C, кв, $^1J_{\text{CF}} = 278.9$ Гц, CF_3), 79.4 (1C, CH, C7), 67.2 (1C, кв, $^2J_{\text{CF}} = 33.8$ Гц, OCH_2), 48.4 (1C, CH_2 , C18), 39.1 (1C, CH, C5), 38.2 (1C, C, C10), 38.1 (1C, CH_2 , C1), 37.2 (1C, C, C4), 35.3 (1C, CH_2 , C3), 33.6 (1C, CH, C15), 25.5 (1C, CH_2 , C6), 24.4 (1C, CH_3 , C20), 24.04 (1C, CH_3 , C16/C17), 24.02 (1C, CH_3 , C16/C17), 23.4 (1C, CH_3 , $\text{CH}_3\text{C=O}$), 19.3 (1C, CH_3 , C19), 18.7 (1C, CH_2 , C2).

Конфигурация центра C7 была предположена по аналогии со структурно схожими соединениями (C7-производные метил дегидроабиетата) исходя из величин констант спин-спинового взаимодействия $H_\beta\text{-C7}$ (δ 4.54, дд с малой величиной J (< 3 Гц), проявляющийся как уширенный синглет, по сравнению с $H_\alpha\text{-C7}$ в 7β -эпимере с большей константой J ($^3J_{\text{HH}} > 7$ Гц) и формой «триплета»). Данные ^1H , ^1H -NOESY, в которых наблюдаются корреляции NOE между C7- H_β и C6- H_β , а также между C6- H_β и $\text{H}_3\text{C19}$ и $\text{H}_3\text{C20}$, подтверждают конфигурацию центра C7 (Рисунок 26).

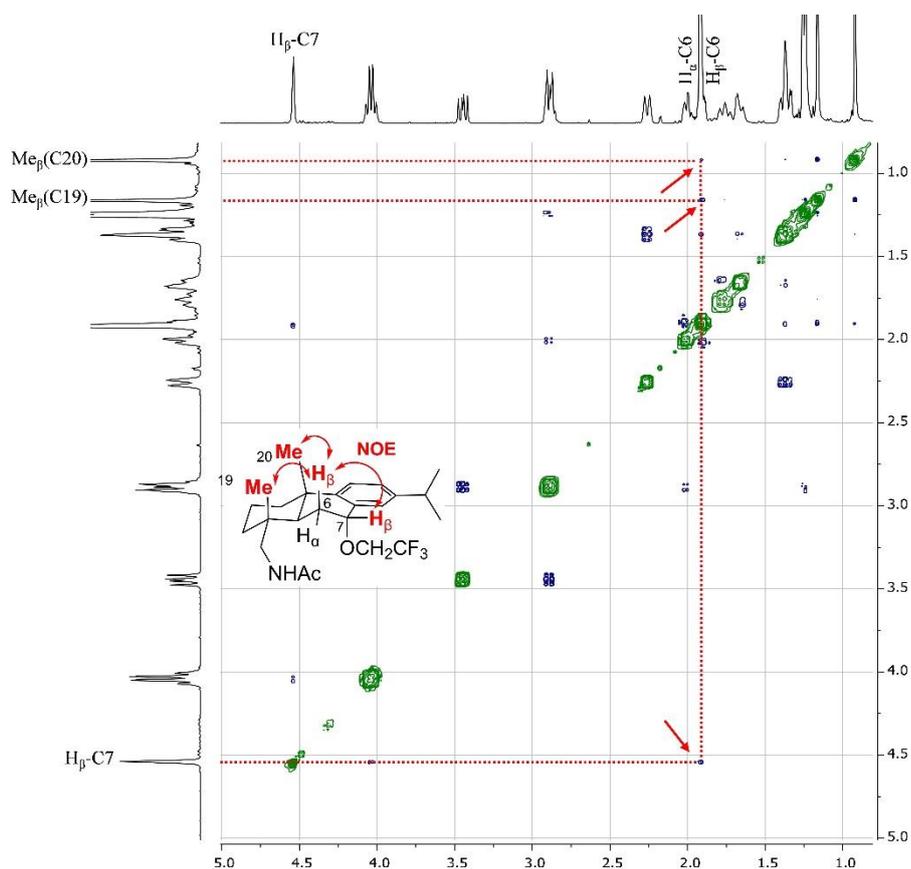
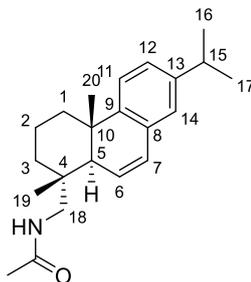


Рисунок 26. Спектр $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (δ , 400.13 МГц, CDCl_3 , 25 °С) N-ацетил-7 α -(2,2,2-трифторэтоксидегидроабетиламина. NOE контакты между C7- H_β и C6- H_β и между C6- H_β и $\text{H}_3\text{C19}$ и $\text{H}_3\text{C20}$ показаны красными стрелками.

Алкен 82 (наименование по IUPAC: N-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,10а-гексагидрофенантрен-1-ил)метил)ацетамид):



Получен в виде бесцветного липкого вещества (выход 7%) окислением N-ацетилдегидроабетиламина в HFIP/MeOH согласно общей методике с последующим выделением из реакционной смеси при помощи препаративной ТСХ (SiO_2 , элюент: гексан:ацетон = 1:1).

^1H ЯМР (500.03 МГц, CDCl_3 , 20°C), δ : 7.13 – 7.06 (м, 2H, H-C11, H-C12), 6.94 (уш. с, 1H, H-C14), 6.57 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Гц, 1H, H-C7), 5.97 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} =$

2.8 Гц, 1H, *H*-C6), 5.39 (уш. с, 1H, *HN*), 3.42 (дд, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, 1H, *H*-C18), 2.97 (дд, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц, 1H, *H*-C18), 2.87 (гепт, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, 1H, *H*-C15), 2.22 – 2.14 (м, 2H, *H*-C5, *H_β*-C1), 1.94 (с, 3H, *CH₃CO*), 1.81 – 1.70 (м, 2H, 2× *H*-C2), 1.58 (тд, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц, 1H, *H_α*-C1), 1.49 – 1.42 (дт, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} < 3$ Гц, 1H, *H*-C3), 1.29 (дд, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц, 1H, *H*-C3), 1.25 (дд, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц, $J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц, 6H, *H*-C16, *H*-C17), 1.07 (с, 3H, *H*-C20), 1.06 (с, 3H, *H*-C19).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125.73 МГц, CDCl_3 , 20°C), δ : 170.4 (1C, C, C=O), 146.6 (1C, C, C13), 145.7 (1C, C, C9), 132.7 (1C, C, C8), 129.1 (1C, CH, C7), 128.3 (1C, CH, C6), 126.0 (1C, CH, C12), 124.9 (1C, CH, C14), 121.9 (1C, CH, C11), 49.2 (1C, CH₂, C18), 46.5 (1C, CH, C5), 37.8 (1C, C, C10), 36.9 (1C, C, C4), 35.8 (1C, CH₂, C1), 35.6 (1C, CH₂, C3), 33.7 (1C, CH, C15), 24.1 (2C, CH₃, C16/C17), 23.7 (1C, CH₃, *CH₃CO*), 20.9 (1C, CH₃, C20), 19.6 (1C, CH₃, C19), 18.5 (1C, CH₂, C2).

HRMS (EI): Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$ 325.2400; найдено m/z 325.2401

Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 325 (M^+ , 27), 311 (27), 310 (100), 253 (13), 252 (19), 251 (88), 209 (21), 197 (17), 195 (19), 183 (12), 167 (21), 155 (18).

Выводы

1. Синтезирован и охарактеризован ряд новых комплексов палладия(II) с амино-трис-пиридилметильными лигандами, способных катализировать процессы окисления вторичных и третичных бензильных С-Н групп органических соединений пероксикарбоновыми кислотами (AcOOH, *m*-CPBA) с высокой производительностью (>140 TON), регио- и хемоселективностью (до 100%) и стереоспецифичностью (>99%).
2. Установлено, что замена наиболее распространённого реакционного растворителя - ацетонитрила – на β-полифторированные спирты позволяет существенно ускорить протекание реакции и одновременно повысить её хемо- и региоселективность, а также расширить круг возможных субстратов за счет соединений с неактивированными алифатическими С-Н группами. Найдены подходы к управлению хемоселективностью окисления, позволяющие, в зависимости от условий реакции, получать продукты гидроксилирования либо алкоксилирования по бензильным 2° и 3° С-Н группам.
3. Показана возможность применения каталитических систем на основе трис-пиридилметиламиновых комплексов палладия и пероксикарбоновых кислот для окислительной функционализации как сравнительно простых молекул углеводов, так и сложных молекул природного происхождения. Разработаны подходы к региоселективному гидроксилированию и алкоксилированию ряда биологически активных субстратов терпеноидной и стероидной природы.
4. С помощью ряда химических, кинетических, спектроскопических и квантовохимических расчётных методов изучены особенности механизма С-Н гидроксилирования в присутствии трис-пиридилметиламиновых комплексов палладия. Полученные данные свидетельствуют в пользу прямого отрыва атома водорода бензильной С-Н группы субстрата активной частицей - оксильным комплексом палладия $[(\text{TPA})\text{Pd}^{\text{III}}-\text{O}^\cdot]^{2+}$, за которым следует повторное связывание образовавшегося С-центрированного радикала координированной к палладию гидроксильной группой в клетке растворителя.

Список литературы

1. Guillemard L. et al. Late-stage C–H functionalization offers new opportunities in drug discovery // *Nature Reviews Chemistry*. – 2021. – V. 5. – № 8. – P. 522-545.
2. Hartwig J.F., Larsen M.A. Undirected, homogeneous C-H bond functionalization: Challenges and opportunities // *ACS Central Science*. – 2016. – V. 2. – № 5. – P. 281-292.
3. 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.
4. White M.C., Zhao J. Aliphatic C-H Oxidations for Late-Stage Functionalization // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – V. 140. – № 43. – P. 13988-14009.
5. Vicens L., Olivo G., Costas M. Rational Design of Bioinspired Catalysts for Selective Oxidations // *ACS Catalysis*. – 2020. – V. 10. – № 15. – P. 8611-8631.
6. Ackermann L. Carboxylate-assisted transition-metal-catalyzed C-H bond functionalizations: Mechanism and scope // *Chemical Reviews*. – 2011. – V. 111. – № 3. – P. 1315-1345.
7. Doyle M.P. et al. Catalytic carbene insertion into C-H bonds // *Chemical Reviews*. – 2010. – V. 110. – № 2. – P. 704-724.
8. Elwell C.E. et al. Copper-Oxygen Complexes Revisited: Structures, Spectroscopy, and Reactivity // *Chemical Reviews*. – 2017. – V. 117. – № 3. – P. 2059-2107.
9. Liu B. et al. Transition-Metal-Catalyzed, Coordination-Assisted Functionalization of Nonactivated C(sp³)-H Bonds // *Chemical Reviews*. – 2021. – V. 121. – № 24. – P. 14957-15074.
10. Costas M. Remote Oxidation of Aliphatic C-H Bonds with Biologically Inspired Catalysts / M. Costas // *Remote C-H Bond Functionalizations*. – Wiley, 2021. – P. 383-421.
11. Bryliakov K.P. Mechanisms of C(sp³)-H and C=C selective oxidative heterofunctionalizations by non-heme Fe and Mn mimics of oxygenase enzymes // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2024. – V. 508. – P. 215793.
12. Huang X., Groves J.T. Beyond ferryl-mediated hydroxylation: 40 years of the rebound mechanism and C–H activation // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. – 2017. – V. 22. – № 2-3. – P. 185-207.
13. Groves J.T., Nemo T.E., Myers R.S. Hydroxylation and epoxidation catalyzed by iron-porphine complexes. Oxygen transfer from iododisylbenzene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1979. – V. 101. – № 4. – P. 1032-1033.
14. Pereira M.M., Dias L.D., Calvete M.J.F. Metalloporphyrins: Bioinspired Oxidation Catalysts // *ACS Catalysis*. – 2018. – V. 8. – № 11. – P. 10784-10808.
15. Costas M. Selective C-H oxidation catalyzed by metalloporphyrins // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2011. – V. 255. – № 23-24. – P. 2912-2932.

16. Bryliakov K.P. Asymmetric C-H Oxygenation Reactions / K.P. Bryliakov // Handbook of CH-Functionalization Biocatalysis and Asymmetric Catalysis / ed. D. Maiti. – Wiley, 2022. – P. 1-39.
17. Bryliakov K.P., Talsi E.P. Active sites and mechanisms of bioinspired oxidation with H₂O₂, catalyzed by non-heme Fe and related Mn complexes // Coordination Chemistry Reviews. – 2014. – V. 276. – P. 73-96.
18. 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.
19. Howell J.M. et al. Remote Oxidation of Aliphatic C-H Bonds in Nitrogen-Containing Molecules // Journal of the American Chemical Society. – 2015. – V. 137. – № 46. – P. 14590-14593.
20. Dantignana V. et al. Chemoselective Aliphatic C-H Bond Oxidation Enabled by Polarity Reversal // ACS Central Science. – 2017. – V. 3. – № 12. – P. 1350-1358.
21. 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.
22. Chan S.-C. et al. tert-Butyl as a Functional Group: Non-Directed Catalytic Hydroxylation of Sterically Congested Primary C-H Bonds // Angewandte Chemie International Edition. – 2024. – P. e202402858.
23. Alkane C-H Activation by Single-Site Metal Catalysis : Catalysis by Metal Complexes. V. 38 / ed. P.J. Pérez. – Dordrecht: Springer Netherlands, 2012.
24. Carlsen P.H.J. et al. A Greatly Improved Procedure for Ruthenium Tetraoxide Catalyzed Oxidations of Organic Compounds // Journal of Organic Chemistry. – 1981. – V. 46. – № 19. – P. 3936-3938.
25. Schuda P.F., Cichowicz M.B., Heimann M.R. A facile method for the oxidative removal of benzyl ethers: the oxidation of benzyl ethers to benzoates by ruthenium tetraoxide // Tetrahedron Letters. – 1983. – V. 24. – № 36. – P. 3829-3830.
26. Bakke J.M. et al. The RuO₄ Oxidation of Cyclic Saturated Hydrocarbons. Formation of Alcohols. // Acta Chemica Scandinavica. – 1986. – V. 40. – P. 430-433.
27. Tenaglia A., Terranova E., Waegell B. Ruthenium-catalyzed carbon-hydrogen bond activation. Oxyfunctionalization of nonactivated carbon-hydrogen bonds in the cedrane series with ruthenium tetraoxide generated in situ // The Journal of Organic Chemistry. – 1992. – V. 57. – № 20. – P. 5523-5528.
28. Tenaglia A., Terranova E., Waegell B. Ruthenium-catalyzed C-H bond activation oxidation of bridged bicyclic and tricyclic alkanes // Tetrahedron Letters. – 1989. – V. 30. – № 39. – P. 5271-5274.

29. Coudret J.L. et al. Role of cyclopropanes as activating groups during oxidation reactions with RuO₄ generated in situ // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – V. 37. – № 14. – P. 2425-2428.
30. Kawai T., Ooi T., Kusumi T. Oxidation of cyclopropane terpenoids with ruthenium tetraoxide // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2003. – V. 51. – № 3. – P. 291-294.
31. Lee J.S., Cao H., Fuchs P.L. Ruthenium-Catalyzed Mild C–H Oxyfunctionalization of Cyclic Steroidal Ethers // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – V. 72. – № 15. – P. 5820-5823.
32. McNeill E., Bois J. Du. Ruthenium-Catalyzed Hydroxylation of Unactivated Tertiary C–H Bonds // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – V. 132. – № 29. – P. 10202-10204.
33. Sasson Y., Zappi G.D., Neumann R. Liquid-Phase Oxidation of Deactivated Methylbenzenes by Aqueous Sodium Hypochlorite Catalyzed by Ruthenium Salts under Phase-Transfer Catalytic Conditions // *Journal of Organic Chemistry*. – 1986. – V. 51. – № 15. – P. 2880-2883.
34. Tyagi S. et al. Bioinspired Synthesis of Pinoxaden Metabolites Using a Site-Selective C–H Oxidation Strategy // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – V. 87. – № 9. – P. 6202-6211.
35. Bakke J.M., Frøhaug A.E. Mechanism of RuO₄-mediated oxidations of saturated hydrocarbons, isotope effects, solvent effects and substituent effects // *Journal of Physical Organic Chemistry*. – 1996. – V. 9. – № 7. – P. 507-513.
36. Drees M., Strassner T. Ruthenium tetraoxide oxidations of alkanes: DFT calculations of barrier heights and kinetic isotope effects // *Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – V. 71. – № 5. – P. 1755-1760.
37. Ishizuka T., Kotani H., Kojima T. Characteristics and reactivity of ruthenium-oxo complexes // *Dalton Transactions*. – 2016. – V. 45. – № 42. – P. 16727-16750.
38. Lu H., Zhang X.P. Catalytic C–H functionalization by metalloporphyrins: Recent developments and future directions // *Chemical Society Reviews*. – 2011. – V. 40. – № 4. – P. 1899-1909.
39. Costas M. Selective C–H oxidation catalyzed by metalloporphyrins // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2011. – V. 255. – № 23-24. – P. 2912-2932.
40. Ohtake H., Higuchi T., Hirobe M. Highly Efficient Oxidation of Alkanes and Alkyl Alcohols with Heteroaromatic N-Oxides Catalyzed by Ruthenium Porphyrins // *Journal of the American Chemical Society*. – 1992. – V. 114. – № 26. – P. 10660-10662.
41. Groves J.T. et al. Rapid Catalytic Oxygenation of Hydrocarbons by Ruthenium Pentafluorophenylporphyrin Complexes: Evidence for the Involvement of a Ru(III) Intermediate // *Journal of the American Chemical Society*. – 1996. – V. 118. – № 37. – P. 8961-8962.
42. Wang C. et al. Fast catalytic hydroxylation of hydrocarbons with ruthenium porphyrins // *Inorganic Chemistry*. – 2006. – V. 45. – № 12. – P. 4769-4782.
43. Shing K.P. et al. Arylruthenium(III) Porphyrin-Catalyzed C-H Oxidation and Epoxidation at

- Room Temperature and [Ru^V(Por)(O)(Ph)] Intermediate by Spectroscopic Analysis and Density Functional Theory Calculations // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – V. 140. – № 22. – P. 7032-7042.
44. Shingaki T. et al. Regio- and stereo-selective oxidation of steroids using 2,6-dichloropyridine N-oxide catalysed by ruthenium porphyrins // *Chemical Communications*. – 1997. – № 9. – P. 861-862.
45. Zhang J.L., Che C.M. Dichlororuthenium(IV) complex of meso-Tetrakis(2,6-dichlorophenyl) porphyrin: Active and robust catalyst for highly selective oxidation of arenes, Unsaturated steroids, and electron-deficient alkenes by using 2,6-dichloropyridine N-oxide // *Chemistry - A European Journal*. – 2005. – V. 11. – № 13. – P. 3899-3914.
46. Che C.-M., Huang J.-S. Metalloporphyrin-based oxidation systems: from biomimetic reactions to application in organic synthesis // *Chemical Communications*. – 2009. – V. 27. – № 27. – P. 3996-4015.
47. Chen L. et al. Ruthenium-Catalyzed, Chemoselective and Regioselective Oxidation of Polyisobutene // *Journal of the American Chemical Society*. – 2021. – V. 143. – № 12. – P. 4531-4535.
48. Zhang R. et al. Enantioselective hydroxylation of benzylic C-H bonds by D₄-symmetric chiral oxoruthenium porphyrins // *Chemical Communications*. – 1999. – № 18. – P. 1791-1792.
49. Zhang R., Yu W., Che C. Catalytic enantioselective oxidation of aromatic hydrocarbons with D₄-symmetric chiral ruthenium porphyrin catalysts // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2005. – V. 16. – № 21. – P. 3520-3526.
50. Gross Z., Ini S. Asymmetric catalysis by a chiral ruthenium porphyrin: Epoxidation, hydroxylation, and partial kinetic resolution of hydrocarbons // *Organic Letters*. – 1999. – V. 1. – № 13. – P. 2077-2080.
51. Frost J.R. et al. Enantiotopos-selective C-H oxygenation catalyzed by a supramolecular ruthenium complex // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2015. – V. 54. – № 2. – P. 691-695.
52. Teramae S. et al. Methylene chain ruler for evaluating the regioselectivity of a substrate-recognising oxidation catalyst // *Chemical Communications*. – 2019. – V. 55. – № 58. – P. 8378-8381.
53. Chan S.L.F. et al. Ruthenium complexes of 1,4,7-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane for atom and group transfer reactions // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2011. – V. 255. – № 7-8. – P. 899-919.
54. Li C.-K. et al. Synthesis, structure, reactivity and electrochemistry of cis-dioxoruthenium-(VI) and -(V) complexes containing N,N,N',N',3,6-hexamethyl-3,6-diazaoctane-1,8-diamine // *J.*

Chem. Soc., Dalton Trans. – 1992. – № 13. – P. 2109-2116.

55. Cheng W. et al. A novel cis-dioxoruthenium(VI) complex of N,N',N''-trimethyl-1,4,7-triazacyclononane (Me3tacn) for organic oxidation // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1994. – № 9. – P. 1063-1064.

56. McNeill E., Bois J. Du. Catalytic C–H oxidation by a triazamacrocyclic ruthenium complex // Chemical Science. – 2012. – V. 3. – № 6. – P. 1810.

57. Kim K.E. et al. Cyanthiwigin Natural Product Core as a Complex Molecular Scaffold for Comparative Late-Stage C-H Functionalization Studies // Journal of Organic Chemistry. – 2018. – V. 83. – № 6. – P. 3023-3033.

58. Lau T.C. et al. Ruthenium catalysed oxidation of alkanes with alkylhydroperoxides // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1988. – № 21. – P. 1406-1407.

59. Goldstein A.S., Drago R.S. Hydroxylation of methane by a sterically hindered ruthenium complex // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1991. – № 1. – P. 21.

60. Yi C.S., Kwon K.-H., Lee D.W. Aqueous Phase C–H Bond Oxidation Reaction of Arylalkanes Catalyzed by a Water-Soluble Cationic Ru(III) Complex [(pymox-Me₂)₂RuCl₂]⁺BF₄⁻ // Organic Letters. – 2009. – V. 11. – № 7. – P. 1567-1569.

61. Mack J.B.C. et al. Ruthenium-Catalyzed C-H Hydroxylation in Aqueous Acid Enables Selective Functionalization of Amine Derivatives // Journal of the American Chemical Society. – 2017. – V. 139. – № 28. – P. 9503-9506.

62. Mack J.B.C. et al. Mechanistic Study of Ruthenium-Catalyzed C-H Hydroxylation Reveals an Unexpected Pathway for Catalyst Arrest // Journal of the American Chemical Society. – 2019. – V. 141. – № 2. – P. 972-980.

63. Robinson S.G. et al. Electrochemical Ruthenium-Catalyzed C-H Hydroxylation of Amine Derivatives in Aqueous Acid // Organic Letters. – 2020. – V. 22. – № 18. – P. 7060-7063.

64. Griffin J.D. et al. Mechanistic Guidance Leads to Enhanced Site-Selectivity in C-H Oxidation Reactions Catalyzed by Ruthenium bis(Bipyridine) Complexes // ACS Catalysis. – 2021. – V. 11. – P. 10479-10486.

65. Gupta S.K., Choudhury J. A Mixed N-Heterocyclic Carbene/2,2'-Bipyridine-Supported Robust Ruthenium(II) Oxidation Precatalyst for Benzylic C–H Oxidation // ChemCatChem. – 2017. – V. 9. – № 11. – P. 1979-1984.

66. Bo C.B. et al. Highly Active and Robust Ruthenium Complexes Based on Hemilability of Hybrid Ligands for C-H Oxidation // Journal of Organic Chemistry. – 2020. – V. 85. – № 6. – P. 4324-4334.

67. Dutta M., Bania K.K., Pratihar S. A Remote 'Imidazole'-Based Ruthenium(II) Para-Cymene Pre-catalyst for the Selective Oxidation Reaction of Alkyl Arenes and Alcohols // Chemistry - An

Asian Journal. – 2020. – V. 15. – № 6. – P. 926-932.

68. Davis S., Drago R.S. Alkane oxidations by a novel μ_3 -Oxo trinuclear ruthenium carboxylate complex // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1990. – V. 30. – № 3. – P. 250-251.

69. Nunes G.S., Alexiou A.D.P., Toma H.E. Catalytic oxidation of hydrocarbons by trinuclear μ -oxo-bridged ruthenium-acetate clusters: Radical versus non-radical mechanisms // Journal of Catalysis. – 2008. – V. 260. – № 1. – P. 188-192.

70. Khan M.M.T., Shukla R.S. Homogeneous oxidation of cyclohexane by a Ru(III) analogue of the model peroxidase system Ru(III)-EDTA-ascorbate- H_2O_2 // Journal of Molecular Catalysis. – 1988. – V. 44. – № 1. – P. 73-83.

71. Chatterjee D., Mukherjee S., Roy B.C. Oxidation of organic substrates catalyzed by novel mixed-ligand manganese(III) complexes // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. – 2001. – V. 169. – № 1-2. – P. 41-45.

72. Chatterjee D., Mitra A., Mukherjee S. Selective oxo-functionalisation of C-H bond with t-BuOOH catalysed by $[Ru^{III}(amp)(bipy)Cl]$ complex ($H_2amp=N$ -(hydroxyphenyl)salicyldimine; Bipy=2,2'-bipyridyl) // Polyhedron. – 1999. – V. 18. – № 20. – P. 2659-2663.

73. Kong S. et al. Ruthenium(II) carbonyl complexes bearing schiff-base ligands: Syntheses, characterization, and their catalytic activities for benzylic C-H oxidation // Journal of Molecular Structure. – 2024. – V. 1296. – № P1. – P. 136870.

74. Zhang Y. et al. Oxidation of alkanes and secondary alcohols to ketones with tert-butyl hydroperoxide catalyzed by a water-soluble ruthenium complex under solvent-free conditions // Applied Organometallic Chemistry. – 2017. – V. 31. – № 9. – P. 1-8.

75. Murahashi S.I. et al. Ruthenium-catalyzed oxidation of alkanes with tert-butyl hydroperoxide and peracetic acid // Journal of Organic Chemistry. – 2000. – V. 65. – № 26. – P. 9186-9193.

76. Murahashi S.-I. et al. Ruthenium-catalyzed cytochrome P-450 type oxidation of alkanes with alkyl hydroperoxides // Tetrahedron Letters. – 1993. – V. 34. – № 8. – P. 1299-1302.

77. Hsu S.F., Plietker B. PNNP-Ligated Ru^{II} Complexes as Efficient Catalysts for Mild Benzylic C-H Oxidation // ChemCatChem. – 2013. – V. 5. – № 1. – P. 126-129.

78. Kojima T. Synthesis and Characterization of $[Ru^{III}Cl_2(TPA)]^+$ (TPA = Tris(2-pyridylmethyl)amine) and Its Reactivity toward Alkane Functionalization // Chemistry Letters. – 1996. – V. 25. – № 2. – P. 121-122.

79. Kojima T. et al. Synthesis and Characterization of Mononuclear and Dinuclear Ruthenium Complexes with Tris(2-pyridylmethyl)amine and Tris(5-methyl-2-pyridylmethyl)amine // Inorganic Chemistry. – 1998. – V. 37. – № 16. – P. 4076-4085.

80. Yamaguchi M. et al. Syntheses, characterization, and catalytic ability in alkane oxygenation of chloro(dimethyl sulfoxide)ruthenium(II) complexes with tris(2-pyridylmethyl) amine and its

derivatives // *Inorganic Chemistry*. – 2006. – V. 45. – № 20. – P. 8342-8354.

81. Kojima T. et al. Synthesis and characterization of mononuclear ruthenium(III) pyridylamine complexes and mechanistic insights into their catalytic alkane functionalization with *m*-chloroperbenzoic acid // *Chemistry - A European Journal*. – 2007. – V. 13. – № 29. – P. 8212-8222.

82. Weisser F. et al. Tailoring RuII pyridine/triazole oxygenation catalysts and using photoreactivity to probe their electronic properties // *Chemistry - A European Journal*. – 2015. – V. 21. – № 24. – P. 8926-8938.

83. Murali M., Mayilmurugan R., Palaniandavar M. Synthesis, structure and spectral, and electrochemical properties of new mononuclear ruthenium(III) complexes of tris[(benzimidazol-2-yl)-methyl] amine: Role of steric hindrance in tuning the catalytic oxidation activity // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2009. – № 22. – P. 3238-3249.

84. Ishizuka T. et al. Recent progress in oxidation chemistry of high-valent ruthenium-oxo and osmium-oxo complexes and related species // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2022. – V. 466. – P. 214536.

85. Hirai Y. et al. Ruthenium-catalyzed selective and efficient oxygenation of hydrocarbons with water as an oxygen source // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2008. – V. 47. – № 31. – P. 5772-5776.

86. Tse C.W. et al. Cis -Oxoruthenium complexes supported by chiral tetradentate amine (N4) ligands for hydrocarbon oxidations // *Chemical Science*. – 2018. – V. 9. – № 10. – P. 2803-2816.

87. Doiuchi D. et al. Non-Heme-Type Ruthenium Catalyzed Chemo- and Site-Selective C–H Oxidation // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2020. – V. 15. – № 6. – P. 762-765.

88. Uchida T. Development of Catalytic Site-Selective C–H Oxidation // *The Chemical Record*. – 2023. – V. 23. – № 11. – P. e202300156.

89. Doiuchi D., Uchida T. Catalytic Highly Regioselective C-H Oxygenation Using Water as the Oxygen Source: Preparation of ¹⁷O/¹⁸O-Isotope-Labeled Compounds // *Organic Letters*. – 2021. – V. 23. – № 18. – P. 7301-7305.

90. Qing Z. et al. Asymmetric Total Syntheses of Cephalotane-Type Diterpenoids Cephanolides A-D // *Journal of the American Chemical Society*. – 2022. – V. 144. – № 23. – P. 10640-10646.

91. Doiuchi D. et al. Acid-Cooperative Transition Metal-Catalysed Oxygen-Atom-Transfer: Ruthenium-Catalysed C–H Oxygenation // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2024. – V. 366.

92. Morimoto Y. et al. Metal ion-coupled electron transfer of a nonheme oxoiron(IV) complex: Remarkable enhancement of electron-transfer rates by Sc³⁺ // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – V. 133. – № 3. – P. 403-405.

93. Park J. et al. Metal ion effect on the switch of mechanism from direct oxygen transfer to metal

- ion-coupled electron transfer in the sulfoxidation of thioanisoles by a non-heme iron(IV)-oxo complex // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – V. 133. – № 14. – P. 5236-5239.
94. Lee Y.M. et al. A mononuclear nonheme iron(III)-peroxo complex binding redox-inactive metal ions // *Chemical Science*. – 2013. – V. 4. – № 10. – P. 3917-3923.
95. Kojima T. et al. Mechanistic insight into concerted proton-electron transfer of a Ru(IV)-oxo complex: A possible oxidative asynchronicity // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – V. 142. – № 40. – P. 16982-16989.
96. Chatani N. Rhodium-Catalyzed C(sp³)-H Functionalization / N. Chatani // *Handbook of CH-Functionalization*. – Wiley, 2022. – V. 2. – P. 1-34.
97. Uemura S., Patil S.R. Rhodium(II) Acetate: an Effective Homogeneous Catalyst for Selective Allylic Oxidation and Carbon–Carbon Bond Fission of Olefins // *Chemistry Letters*. – 1982. – V. 11. – № 11. – P. 1743-1746.
98. Catino A.J., Forslund R.E., Doyle M.P. Dirhodium(II) Caprolactamate: An Exceptional Catalyst for Allylic Oxidation // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – V. 126. – № 42. – P. 13622-13623.
99. McLaughlin E.C., Doyle M.P. Propargylic Oxidations Catalyzed by Dirhodium Caprolactamate in Water: Efficient Access to α,β -Acetylenic Ketones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – V. 73. – № 11. – P. 4317-4319.
100. Yu Y. et al. Catalytic Allylic Oxidation of Cyclic Enamides and 3,4-Dihydro-2H-Pyrans by TBHP // *Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – V. 82. – № 16. – P. 8506-8513.
101. Choi H., Doyle M.P. Optimal TBHP allylic oxidation of Δ^5 - Steroids catalyzed by dirhodium caprolactamate // *Organic Letters*. – 2007. – V. 9. – № 26. – P. 5349-5352.
102. McLaughlin E.C. et al. Allylic Oxidations Catalyzed by Dirhodium Caprolactamate via Aqueous tert -Butyl Hydroperoxide: The Role of the tert -Butylperoxy Radical // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – V. 74. – № 2. – P. 730-738.
103. Wusiman A., Tusun X., Lu C.D. Dirhodium(II) complexes of 2-(sulfonylimino)pyrrolidine: Synthesis and application in catalytic benzylic oxidation // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – V. 2. – № 16. – P. 3088-3092.
104. Wang Y., Wang Y., Kuang Y. Rh₂(esp)₂-catalyzed allylic and benzylic oxidations // *Chemical Communications*. – 2015. – V. 51. – № 27. – P. 5852-5855.
105. Coelho J.A.S. et al. N-heterocyclic carbene dirhodium(II) complexes as catalysts for allylic and benzylic oxidations // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – № 8. – P. 1471-1478.
106. Tietze L.F. et al. The paecilin puzzle - Enantioselective syntheses of the proposed structures of paecilin A and B // *Heterocycles*. – 2014. – V. 88. – № 2. – P. 1101-1119.
107. Senthilkumar S. et al. Enantioselective Total Synthesis of the Fungal Metabolite Blennolide

- D and the Enantiomers of Blennolide e and F // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – № 8. – P. 2186-2189.
108. Riehl P.S. et al. Eight-Step Enantiodivergent Synthesis of (+)- And (-)-Lingzhiol // *Organic Letters*. – 2020. – V. 22. – № 1. – P. 290-294.
109. Yang J., Breslow R. Regioselective oxidations of equilenin derivatives catalyzed by a rhodium(III) porphyrin complex—contrast with the manganese(III) porphyrin // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – V. 41. – № 42. – P. 8063-8067.
110. Lin Y. et al. Development of a Rhodium(II)-Catalyzed Chemoselective C(sp³)-H Oxygenation // *Chemistry – A European Journal*. – 2015. – V. 21. – № 42. – P. 14937-14942.
111. Chen Y.K. et al. Rh(III)-Catalyzed C(sp³)-H Acetoxylation of 8-Methylquinolines // *Organic Letters*. – 2020. – V. 22. – № 14. – P. 5390-5395.
112. Nelson T.A.F., Blakey S.B. Intermolecular Allylic C–H Etherification of Internal Olefins // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – V. 57. – № 45. – P. 14911-14915.
113. Chen M.S. et al. Serial ligand catalysis: A highly selective allylic C-H oxidation // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – V. 127. – № 19. – P. 6970-6971.
114. Fraunhoffer K.J. et al. Macrolactonization via hydrocarbon oxidation // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – V. 128. – № 28. – P. 9032-9033.
115. Santana V.C.S. et al. Metal-Catalyzed C-H Bond Oxidation in the Total Synthesis of Natural and Unnatural Products // *Synthesis (Germany)*. – 2022. – V. 54. – № 24. – P. 5337-5359.
116. Covell D.J., White M.C. A chiral Lewis acid strategy for enantioselective allylic C-H oxidation // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2008. – V. 47. – № 34. – P. 6448-6451.
117. Ammann S.E., Liu W., White M.C. Enantioselective Allylic C–H Oxidation of Terminal Olefins to Isochromans by Palladium(II)/Chiral Sulfoxide Catalysis // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2016. – V. 55. – № 33. – P. 9571-9575.
118. Su B. et al. Palladium-Catalyzed Oxidation of β-C(sp³)-H Bonds of Primary Alkylamines through a Rare Four-Membered Palladacycle Intermediate // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – V. 142. – № 17. – P. 7912-7919.
119. Desai L. V., Hull K.L., Sanford M.S. Palladium-catalyzed oxygenation of unactivated sp³ C-H bonds // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – V. 126. – № 31. – P. 9542-9543.
120. Dick A.R., Hull K.L., Sanford M.S. A Highly Selective Catalytic Method for the Oxidative Functionalization of C-H Bonds // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – V. 126. – № 8. – P. 2300-2301.
121. Trotta A.H. Total Synthesis of Oridamycins A and B // *Organic Letters*. – 2015. – V. 17. – № 13. – P. 3358-3361.
122. Meng Z. et al. Total synthesis and antiviral activity of indolosesquiterpenoids from the

- xiamycin and oridamycin families // *Nature Communications*. – 2015. – V. 6. – P. 4-11.
123. Novák P. et al. Synergistic Palladium-Catalyzed C(sp³)-H Activation/C(sp³)-O Bond Formation: A Direct, Step-Economical Route to Benzolactones // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – V. 50. – № 51. – P. 12236-12239.
124. Qian S. et al. Ligand-Enabled Pd(II)-Catalyzed C(sp³)-H Lactonization Using Molecular Oxygen as Oxidant // *Organic Letters*. – 2020. – V. 22. – № 10. – P. 3960-3963.
125. Giri R. et al. Pd-catalyzed stereoselective oxidation of methyl groups by inexpensive oxidants under mild conditions: A dual role for carboxylic anhydrides in catalytic C-H bond oxidation // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2005. – V. 44. – № 45. – P. 7420-7424.
126. Stowers K.J., Kubota A., Sanford M.S. Nitrate as a redox co-catalyst for the aerobic Pd-catalyzed oxidation of unactivated sp³-C-H bonds // *Chemical Science*. – 2012. – V. 3. – № 11. – P. 3192-3195.
127. Yang Q.L. et al. Palladium-Catalyzed C(sp³)-H Oxygenation via Electrochemical Oxidation // *Journal of the American Chemical Society*. – 2017. – V. 139. – № 8. – P. 3293-3298.
128. Bras J. Le, Muzart J. C-O Bonds from Pd-Catalyzed C(sp³)-H Reactions Mediated by Heteroatomic Groups // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – V. 2018. – № 10. – P. 1176-1203.
129. Chen Y.Q. et al. Transient Directing Group Enabled Pd-Catalyzed γ -C(sp³)-H Oxygenation of Alkyl Amines // *ACS Catalysis*. – 2020. – V. 10. – № 10. – P. 5657-5662.
130. Li Z., Yu J.-Q. Ligand-Enabled γ -C(sp³)-H Hydroxylation of Free Amines with Aqueous Hydrogen Peroxide // *Journal of the American Chemical Society*. – 2023. – V. 145. – № 48. – P. 25948-25953.
131. Reddy B.V.S., Reddy L.R., Corey E.J. Novel acetoxylation and C-C coupling reactions at unactivated positions in α -amino acid derivatives // *Organic Letters*. – 2006. – V. 8. – № 15. – P. 3391-3394.
132. Zaitsev V.G., Shabashov D., Daugulis O. Highly regioselective arylation of sp³ C-H bonds catalyzed by palladium acetate // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – V. 127. – № 38. – P. 13154-13155.
133. Zhang Q., Shi B.F. 2-(Pyridin-2-yl)isopropyl (PIP) Amine: An Enabling Directing Group for Divergent and Asymmetric Functionalization of Unactivated Methylene C(sp³)-H Bonds // *Accounts of Chemical Research*. – 2021. – V. 54. – № 12. – P. 2750-2763.
134. Wu K. et al. Palladium (II)-Catalyzed C-H Activation with Bifunctional Ligands: From Curiosity to Industrialization // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2024. – V. 202400509.
135. Jung M.E., Piizzi G. gem-Disubstituent effect: Theoretical basis and synthetic applications //

Chemical Reviews. – 2005. – V. 105. – № 5. – P. 1735-1766.

136. Chen F.-J. et al. Pd(II)-catalyzed alkoxylation of unactivated C(sp³)-H and C(sp²)-H bonds using a removable directing group: efficient synthesis of alkyl ethers // *Chemical Science*. – 2013. – V. 4. – № 11. – P. 4187.

137. Ren Z., Mo F., Dong G. Catalytic functionalization of unactivated sp³ C-H bonds via exo-directing groups: Synthesis of chemically differentiated 1,2-Diols // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – V. 134. – № 41. – P. 16991-16994.

138. Liu B., Shi B.F. γ -Lactone Synthesis via Palladium(II)-Catalyzed Lactonization of Unactivated Methylene C(sp³)-H Bonds // *Synlett*. – 2016. – V. 27. – № 16. – P. 2396-2400.

139. Wang H. et al. A unified synthesis of cyclic ethers or lactones via Pd-catalyzed intramolecular O-functionalization of sp³ C-H bonds // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – V. 57. – № 41. – P. 4544-4548.

140. Zhu R.Y. et al. Ligand-Enabled γ -C(sp³)-H Activation of Ketones // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – V. 140. – № 10. – P. 3564-3568.

141. 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.

142. 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.

143. Kim Y. et al. Stereoselective construction of sterically hindered oxaspirocycles via chiral bidentate directing group-mediated C(sp³)-O bond formation // *Chemical Science*. – 2018. – V. 9. – № 6. – P. 1473-1480.

144. McClymont K.S. et al. Total Synthesis of (-)-Maximiscin // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – V. 142. – № 19. – P. 8608-8613.

145. Park H. et al. Controlling Pd(IV) reductive elimination pathways enables Pd(II)-catalysed enantioselective C(sp³)-H fluorination // *Nature Chemistry*. – 2018. – V. 10. – № 7. – P. 755-762.

146. Lonnon D.G., Craig D.C., Colbran S.B. Rhodium, palladium and platinum complexes of tris(pyridylalkyl)amine and tris(benzimidazolylmethyl)amine N⁴-tripodal ligands // *Dalton Transactions*. – 2006. – № 31. – P. 3785-3797.

147. Luo Y.-R. *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies* / Y.-R. Luo. – CRC Press, 2007.

148. Tembe G.L., Ganeshpure P.A., Satish S. Oxidation of alkanes by tert-butyl hydroperoxide catalyzed by polynuclear manganese Schiff base complexes // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 1997. – V. 121. – № 1. – P. 17-23.

149. Evans S., Lindsay Smith J.R. The oxidation of ethylbenzene and other alkylaromatics by

- dioxygen catalysed by iron(III) tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin and related iron porphyrins // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2.* – 2000. – № 7. – P. 1541-1552.
150. Shul'pin G.B., Lindsay-Smith J.R. Oxidation with the “H₂O₂-manganese(IV) complex-carboxylic acid” reagent // *Russian Chemical Bulletin.* – 1998. – V. 47. – № 12. – P. 2379-2386.
151. Lee N.H., Byun J.C., Oh T.H. (Schiff Base)Mn(III)-Catalyzed Oxidation of Benzylic Hydrocarbons Using Iodosobenzene as the Oxidant // *Bulletin of the Korean Chemical Society.* – 2005. – V. 26. – № 3. – P. 454-456.
152. Bryant J.R., Matsuo T., Mayer J.M. Cumene Oxidation by cis-[Ru^{IV}(bpy)₂(py)(O)]²⁺, Revisited // *Inorganic Chemistry.* – 2004. – V. 43. – № 4. – P. 1587-1592.
153. Yaremenko I.A. et al. Rearrangements of organic peroxides and related processes // *Beilstein Journal of Organic Chemistry.* – 2016. – V. 12. – P. 1647-1748.
154. Colomer I. et al. Hexafluoroisopropanol as a highly versatile solvent // *Nature Reviews Chemistry.* – 2017. – V. 1. – № 11.
155. Bégué J.P., Bonnet-Delpon D., Crousse B. Fluorinated Alcohols: A New Medium for Selective and Clean Reaction // *Synlett.* – 2004. – № 1. – P. 18-29.
156. Bhattacharya T., Ghosh A., Maiti D. Hexafluoroisopropanol: The magical solvent for Pd-catalyzed C-H activation // *Chemical Science.* – 2021. – V. 12. – № 11. – P. 3857-3870.
157. Sinha S.K., Bhattacharya T., Maiti D. Role of hexafluoroisopropanol in C-H activation // *Reaction Chemistry and Engineering.* – 2019. – V. 4. – № 2. – P. 244-253.
158. Ottenbacher R. V. et al. Highly Efficient, Regioselective, and Stereospecific Oxidation of Aliphatic C–H Groups with H₂O₂, Catalyzed by Aminopyridine Manganese Complexes // *Organic Letters.* – 2012. – V. 14. – № 17. – P. 4310-4313.
159. Canta M. et al. The iron(II) complex [Fe(CF₃SO₃)₂(mcp)] as a convenient, readily available catalyst for the selective oxidation of methylenic sites in alkanes // *Advanced Synthesis and Catalysis.* – 2014. – V. 356. – № 4. – P. 818-830.
160. 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.
161. Qiu Y., Hartwig J.F. Mechanism of Ni-catalyzed oxidations of unactivated C(sp³)-H Bonds // *Journal of the American Chemical Society.* – 2020. – V. 142. – № 45. – P. 19239-19248.
162. Salamone M., Ortega V.B., Bietti M. Enhanced reactivity in hydrogen atom transfer from tertiary sites of cyclohexanes and decalins via strain release: Equatorial C-H activation vs axial C-H deactivation // *Journal of Organic Chemistry.* – 2015. – V. 80. – № 9. – P. 4710-4715.
163. Gómez L. et al. Regioselective oxidation of nonactivated alkyl C-H groups using highly structured non-heme iron catalysts // *Journal of Organic Chemistry.* – 2013. – V. 78. – № 4. –

P. 1421-1433.

164. Maciuk S. et al. Peracid Oxidation of Unactivated sp^3 C–H Bonds: An Important Solvent Effect // *Chemistry – A European Journal*. – 2023. – V. 29. – № 31.

165. Bushmin D.S. et al. Diverting Ni-Catalyzed Direct Benzylic C–H Hydroxylation towards Trifluoroethoxylation // *ChemCatChem*. – 2024. – V. 16. – № 7.

166. Muzart J. Palladium-catalysed reactions of alcohols. Part C: Formation of ether linkages // *Tetrahedron*. – 2005. – V. 61. – № 25. – P. 5955-6008.

167. Miller K.J., Abu-Omar M.M. Palladium-catalyzed S_N1 reactions of secondary benzylic alcohols: Etherification, amination, and thioetherification // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – № 7. – P. 1294-1299.

168. Bouquillon S., Hénin F., Muzart J. Critical Role of the Coordination Environment of Palladium Dichloride on the Course of Its Reaction with Secondary Benzylic Alcohols: Selective Oxidation or Etherification Catalysts // *Organometallics*. – 2000. – V. 19. – № 7. – P. 1434-1437.

169. Shuklov I.A., Dubrovina N. V., Börner A. Fluorinated alcohols as solvents, cosolvents and additives in homogeneous catalysis // *Synthesis*. – 2007. – № 19. – P. 2925-2943.

170. Mamedova V.L. et al. Epoxides: methods of synthesis, reactivity, practical significance // *Russian Chemical Reviews*. – 2022. – V. 91. – № 11.

171. Ritchie P.F., Sanderson T.F., McBurney L.F. The Preparation and Reactions of Methyl 9-Oxo-14-hydroperoxydehydroabietate // *Journal of the American Chemical Society*. – 1954. – V. 76. – № 3. – P. 723-726.

172. Uneyama K., Katayama T., Torii S. Electrooxidative Functionalizations of Dehydroabietic Acid // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1987. – V. 60. – № 8. – P. 3043-3044.

173. Cavaleiro J.S. et al. Oxidation of natural compounds catalyzed by Mn(III) porphyrin complexes // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – V. 37. – № 11. – P. 1893-1896.

174. Kolsi L.E. et al. Regioselective Benzylic Oxidation of Aromatic Abietanes: Application to the Semisynthesis of the Naturally Occurring Picealactones A, B and C // *ChemistrySelect*. – 2017. – V. 2. – № 24. – P. 7008-7012.

175. Lu Z. et al. Regioselective aliphatic C–H functionalization using frustrated radical pairs // *Nature*. – 2023. – V. 619. – № 7970. – P. 514-520.

176. 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.

177. Berkessel A. et al. Pentacoordinated manganese(III) dihydrosalen complexes as biomimetic oxidation catalysts // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 1996. – V. 113. – № 1-2. – P. 321-342.

178. Shitama H., Katsuki T. Synthesis of metal-(pentadentate-salen) complexes: Asymmetric

epoxidation with aqueous hydrogen peroxide and asymmetric cyclopropanation (salenH₂: N,N'-bis(salicylidene)ethylene-1,2-diamine) // *Chemistry - A European Journal*. – 2007. – V. 13. – № 17. – P. 4849-4858.

179. Gómez-Gallego M., Sierra M.A. Kinetic isotope effects in the study of organometallic reaction mechanisms // *Chemical Reviews*. – 2011. – V. 111. – № 8. – P. 4857-4963.

180. Simmons E.M., Hartwig J.F. On the interpretation of deuterium kinetic isotope effects in C-H bond functionalizations by transition-metal complexes // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2012. – V. 51. – № 13. – P. 3066-3072.

181. Buxton G. V. et al. Critical Review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals ([•]OH/[•]O⁻) in Aqueous Solution // *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. – 1988. – V. 17. – № 2. – P. 513-886.

182. Miyajima S., Simamura O. The Stereochemistry of Autoxidation of Methylcyclohexanes // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1975. – V. 48. – № 2. – P. 526-530.

183. Kim J. et al. Fe(TPA)-Catalyzed Alkane Hydroxylation. Metal-Based Oxidation vs Radical Chain Autoxidation // *Journal of the American Chemical Society*. – 1996. – V. 118. – № 18. – P. 4373-4379.

184. Che C.M. et al. Stoichiometric and catalytic oxidations of alkanes and alcohols mediated by highly oxidizing ruthenium-oxo complexes bearing 6,6'-dichloro-2,2'-bipyridine // *Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – V. 65. – № 23. – P. 7996-8000.

185. 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.

186. Miao C. et al. Manganese complex-catalyzed oxidation and oxidative kinetic resolution of secondary alcohols by hydrogen peroxide // *Chemical Science*. – 2017. – V. 8. – № 11. – P. 7476-7482.

187. Blake R.C., Coon M.J. On the mechanism of action of cytochrome P-450. Evaluation of homolytic and heterolytic mechanisms of oxygen-oxygen bond cleavage during substrate hydroxylation by peroxides. // *Journal of Biological Chemistry*. – 1981. – V. 256. – № 23. – P. 12127-12133.

188. Wang B. et al. Mononuclear Nonheme High-Spin Iron(III)-Acylperoxo Complexes in Olefin Epoxidation and Alkane Hydroxylation Reactions // *Journal of the American Chemical Society*. – 2016. – V. 138. – № 7. – P. 2426-2436.

189. Bernadou J. et al. "Redox Tautomerism" in High-Valent Metal-oxo-aquo Complexes. Origin of the Oxygen Atom in Epoxidation Reactions Catalyzed by Water-Soluble Metalloporphyrins // *Journal of the American Chemical Society*. – 1994. – V. 116. – № 20. – P. 9375-9376.

190. Groves J.T., Lee J., Marla S.S. Detection and characterization of an oxomanganese(V) porphyrin complex by rapid-mixing stopped-flow spectrophotometry // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – V. 119. – № 27. – P. 6269-6273.
191. Yang S.J., Nam W. Water-Soluble Iron Porphyrin Complex-Catalyzed Epoxidation of Olefins with Hydrogen Peroxide and tert-Butyl Hydroperoxide in Aqueous Solution // *Inorganic Chemistry*. – 1998. – V. 37. – № 4. – P. 606-607.
192. 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.
193. O’Halloran K.P. et al. Revisiting the polyoxometalate-based late-transition-metal-oxo complexes: The “Oxo Wall” stands // *Inorganic Chemistry*. – 2012. – V. 51. – № 13. – P. 7025-7031.
194. Gray H.B., Winkler J.R. Living with Oxygen // *Accounts of Chemical Research*. – 2018. – V. 51. – № 8. – P. 1850-1857.
195. Larson V.A. et al. Iron and manganese oxo complexes, oxo wall and beyond // *Nature Reviews Chemistry*. – 2020. – V. 4. – № 8. – P. 404-419.
196. Corona T. et al. Reactivity of a Nickel(II) Bis(amidate) Complex with meta-Chloroperbenzoic Acid: Formation of a Potent Oxidizing Species // *Chemistry - A European Journal*. – 2015. – V. 21. – № 42. – P. 15029-15038.
197. Corona T. et al. Rapid Hydrogen and Oxygen Atom Transfer by a High-Valent Nickel-Oxygen Species // *Journal of the American Chemical Society*. – 2016. – V. 138. – № 39. – P. 12987-12996.
198. Andris E. et al. M–O Bonding Beyond the Oxo Wall: Spectroscopy and Reactivity of Cobalt(III)-Oxyl and Cobalt(III)-Oxo Complexes // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2019. – V. 58. – № 28. – P. 9619-9624.
199. Shimoyama Y., Kojima T. Metal-Oxyl Species and Their Possible Roles in Chemical Oxidations // *Inorganic Chemistry*. – 2019. – V. 58. – № 15. – P. 9517-9542.
200. Munz D. How to tame a palladium terminal oxo // *Chemical Science*. – 2018. – V. 9. – № 5. – P. 1155-1167.
201. Fallon G.D., Gatehouse B.M. The crystal and molecular structures of N,N'-o-phenylenebis(salicylaldiminato)palladium(II) and μ -N,N'-o-phenylenebis(salicylaldiminato) {bis[(2-C,N-acetophenone oxime)palladium(II)]} // *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. – 1976. – V. 32. – № 9. – P. 2591-2597.
202. Manz T.A. Introducing DDEC6 atomic population analysis: part 3. Comprehensive method to compute bond orders // *RSC Adv*. – 2017. – V. 7. – № 72. – P. 45552-45581.

203. Manz T.A., Limas N.G. Introducing DDEC6 atomic population analysis: part 1. Charge partitioning theory and methodology // *RSC Advances*. – 2016. – V. 6. – № 53. – P. 47771-47801.
204. Xu C., Shen Q. Palladium-Catalyzed Trifluoromethylthiolation of Aryl C–H Bonds // *Organic Letters*. – 2014. – V. 16. – № 7. – P. 2046-2049.
205. Hamann J.N., Rolff M., Tuzek F. Monooxygenation of an appended phenol in a model system of tyrosinase: implications on the enzymatic reaction mechanism // *Dalton Transactions*. – 2015. – V. 44. – № 7. – P. 3251-3258.
206. Davies I.W. et al. Concise Synthesis of Conformationally Constrained Pybox Ligands // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1996. – V. 61. – № 26. – P. 9629-9630.
207. Kubota Y., Nakada S., Sugi Y. Palladium-Catalyzed Alkoxyacylation of Aryl *p*-Toluenesulfonate // *Synlett*. – 1998. – V. 1998. – № 2. – P. 183-185.
208. Fan Y. et al. Room-temperature Cu(II)-catalyzed aromatic C–H azidation for the synthesis of ortho-azido anilines with excellent regioselectivity // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – № 43. – P. 5733-5736.
209. Nielsen C.D.-T. et al. Hydroarylation of Alkenes by Protonation/Friedel–Crafts Trapping: HFIP-Mediated Access to Per-aryl Quaternary Stereocenters // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 84. – № 22. – P. 14965-14973.
210. Seong C. et al. Total Synthesis of 1-Oxomiltirone and Arucadiol // *Synlett*. – 2020. – V. 31. – № 19. – P. 1953-1956.
211. Ottenbacher R. V. et al. Direct regio- and stereoselective mono- and polyoxyfunctionalization of estrone derivatives at C(sp³)-H bonds // *Journal of Catalysis*. – 2022. – V. 415. – P. 12-18.
212. Dea-Ayuela M.A. et al. Synthesis and antileishmanial activity of C7- and C12-functionalized dehydroabietylamine derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – V. 121. – P. 445-450.
213. Cui Y.-M. et al. Design, synthesis, and characterization of BK channel openers based on oximation of abietane diterpene derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 18. – № 24. – P. 8642-8659.
214. Lee J.Y. et al. Mechanistic Insights into the Oxidation of Substituted Phenols via Hydrogen Atom Abstraction by a Cupric–Superoxo Complex // *Journal of the American Chemical Society*. – 2014. – V. 136. – № 28. – P. 9925-9937.
215. Thorarinsdottir A.E., Bjornsson R., Harris T.D. Insensitivity of Magnetic Coupling to Ligand Substitution in a Series of Tetraoxolene Radical-Bridged Fe₂ Complexes // *Inorganic Chemistry*. – 2020. – V. 59. – № 7. – P. 4634-4649.
216. Chuang C.L. et al. Synthesis, Cyclic Voltammetry, and X-ray Crystal Structures of Copper(I) and Copper(II) Complexes of Tris((6-phenyl-2-pyridyl)methyl)amine (TPPA) // *Inorganic*

Chemistry. – 1995. – V. 34. – № 10. – P. 2562-2568.

217. Wei N. et al. Copper(I)/Dioxygen Reactivity of Mononuclear Complexes with Pyridyl and Quinolyl Tripodal Tetradentate Ligands: Reversible Formation of Cu:O₂ = 1:1 and 2:1 Adducts // *Inorganic Chemistry*. – 1994. – V. 33. – № 9. – P. 1953-1965.

218. Pal S. et al. Cobalt-Catalyzed Reductive Cross-Coupling Between Benzyl Chlorides and Aryl Halides // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2016. – V. 358. – № 15. – P. 2431-2435.

219. Hamann J.N., Rolff M., Tuczek F. Monooxygenation of an appended phenol in a model system of tyrosinase: implications on the enzymatic reaction mechanism // *Dalton Transactions*. – 2015. – V. 44. – № 7. – P. 3251-3258.

220. Antonioli B. et al. Interaction of an extended series of N-substituted di(2-picoly)amine derivatives with copper(II). Synthetic, structural, magnetic and solution studies // *Dalton Transactions*. – 2009. – № 24. – P. 4795.

221. Ogawa S. et al. Osmiumporphyrin-Catalyzed Oxyfunctionalization and Isomerization of Natural (5β)-Bile Acids with tert -Butyl Hydroperoxide // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – V. 2007. – № 21. – P. 3555-3563.

222. Perez-Hernandez N. et al. Complete ¹H NMR assignment of cedranolides // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 2017. – V. 55. – № 3. – P. 169-176.

223. Brun P. et al. Structural studies in the cedrane series by ¹³C NMR // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 1987. – V. 25. – № 7. – P. 619-627.

224. Fan H. et al. Synthesis and Characterization of Bimetallic Nanoclusters Stabilized by Chiral and Achiral Polyvinylpyrrolidinones. Catalytic C(sp³)-H Oxidation // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – V. 87. – № 10. – P. 6742-6759.

225. Corral J.M.M. Del et al. ¹³C NMR Data for abieta-8,11,13-triene diterpenoids // *Magnetic Resonance in Chemistry*. – 1994. – V. 32. – № 12. – P. 774-781.

226. Feliciano A.S. et al. Selenium oxide oxidation of abieta-7,13-dienes in methanol // *Organic Preparations and Procedures International*. – 1993. – V. 25. – № 2. – P. 215-222.

Приложение

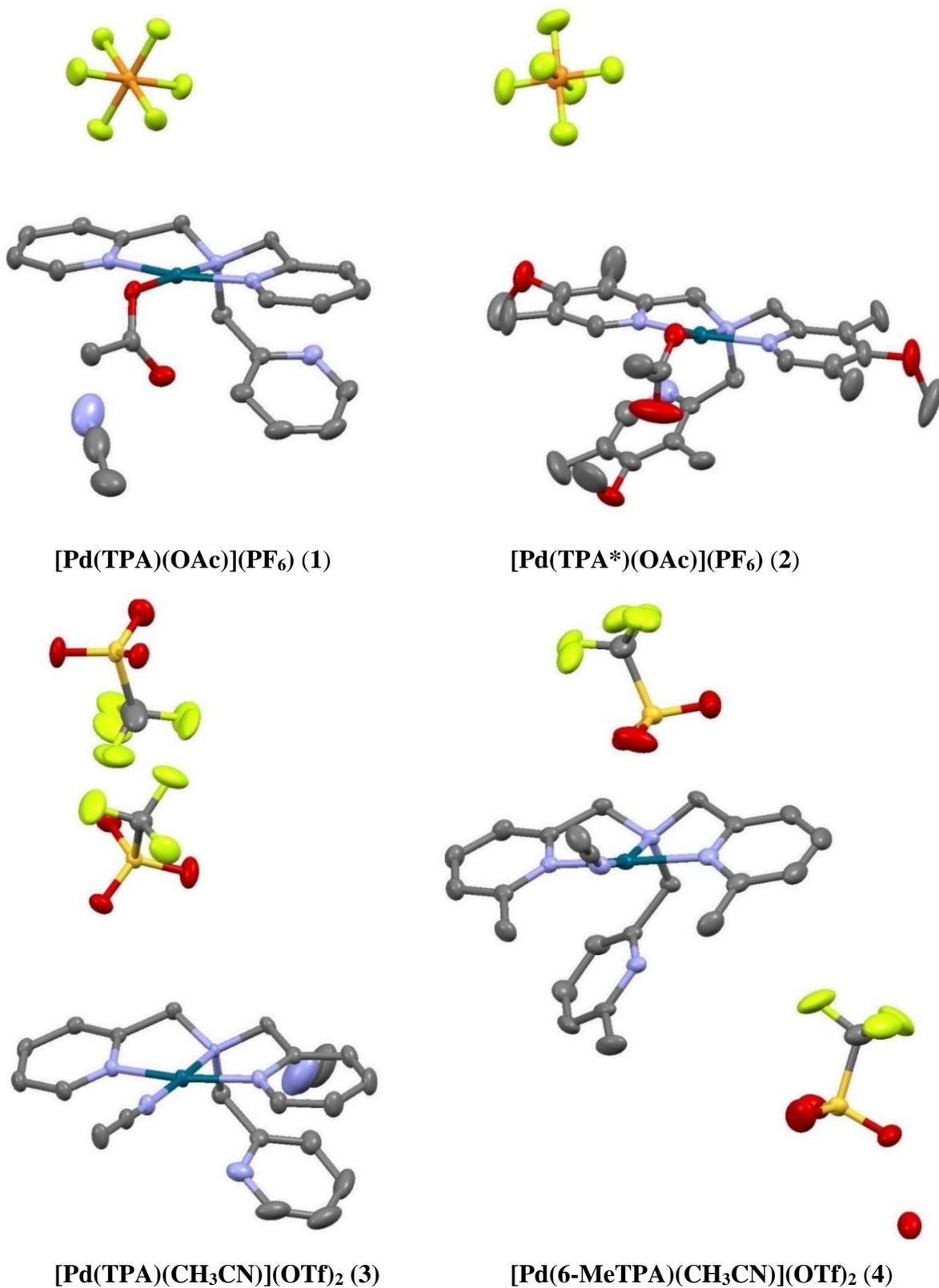
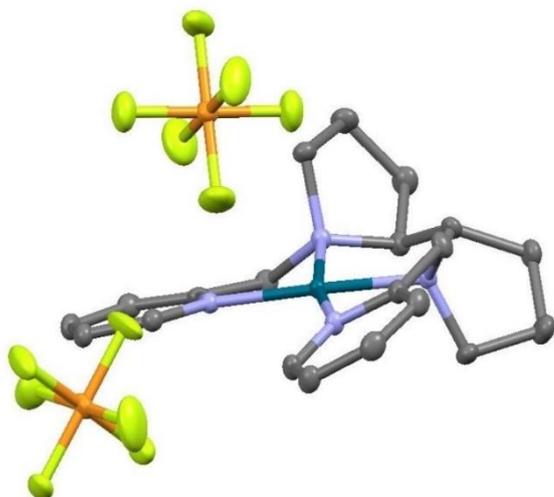
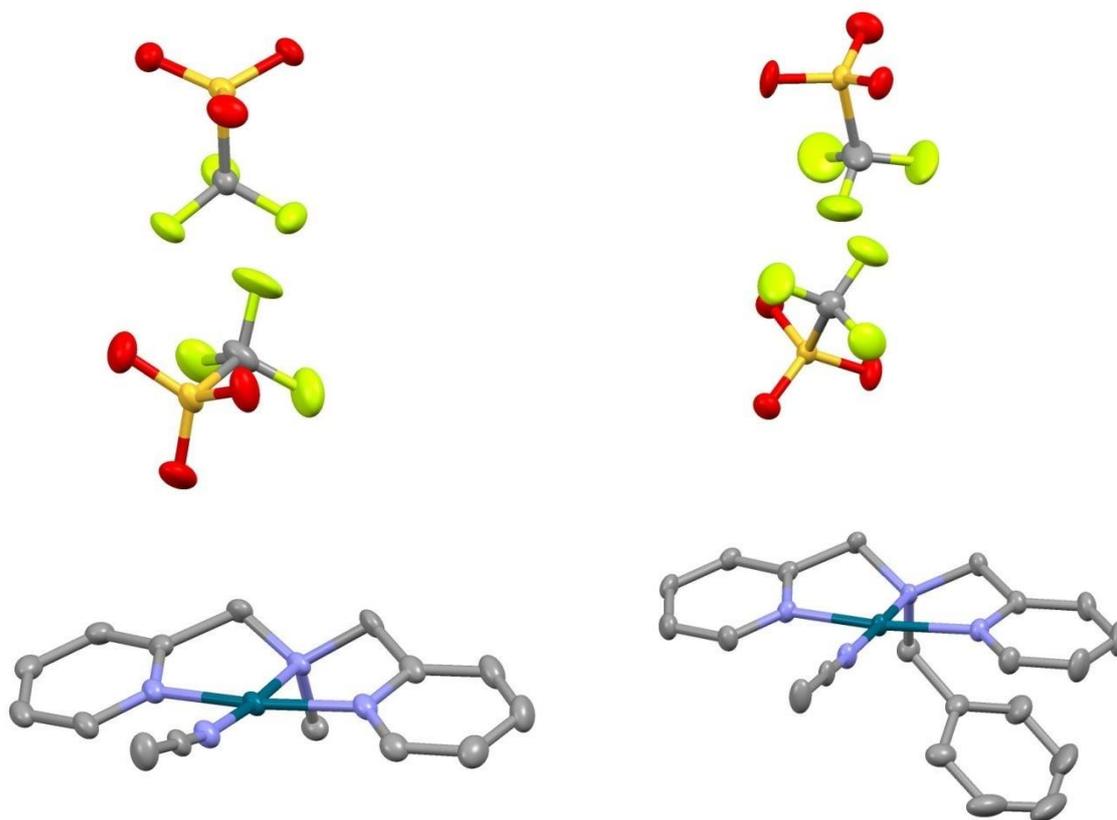


Рисунок П-1. Строение изучаемых комплексов палладия по данным монокристаллической рентгеновской дифрактометрии. Приведены тепловые эллипсоиды 50%-ной вероятности. Атомы водорода не показаны. Pd - синий, O - красный, N - голубой, C - серый, P - оранжевый, S - светло-оранжевый, F - желтый. Для 2 представлен только один из двух атомов Pd в элементарной ячейке.



(*S,S*)-[Pd(PDP)](PF₆)₂ (10)

Рисунок П-1 (Продолжение). Строение изучаемых комплексов палладия по данным монокристаллической рентгеновской дифрактометрии.



[Pd(bpma)(CH₃CN)](OTf)₂

[Pd(pba)(CH₃CN)](OTf)₂

Рисунок П-2. Строение комплексов по данным монокристаллической рентгеновской дифрактометрии. Приведены тепловые эллипсоиды 50%-ной вероятности. Атомы водорода не показаны. Pd - синий, O - красный, N - голубой, C - серый, S – светло-оранжевый, F - желтый. Сокристаллизовавшийся ацетонитрил в структуре [Pd(pba)(CH₃CN)](OTf)₂ не показан.