

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

**Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-квалификационной
работы (диссертации) по теме**

**«Исследование гетерогенных и гомогенных каталитических систем селективного
гидроотиолирования алкинов с целью разработки экологически чистых методик»**

04.06.01 – «Химические науки»

02.00.15 – «Кинетика и катализ», 02.00.03 – «Органическая химия»

Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Исполнитель:

Борковская Евгения Владимировна



(подпись)

Научный руководитель:

член-корр. РАН, д.х.н., Анаников В.П.



(подпись)

Заведующий лабораторией:

член-корр. РАН, д.х.н., Анаников В.П.



(подпись)

Москва 2018 г.

Одним из важных примеров реакций образования связи C-S является присоединение тиолов к алкинам – реакция гидротиолирования. Основное преимущество этой реакции заключается в ее 100 % атом-экономичности. Присоединение одной молекулы тиола к терминальному алкину может проходить по правилу Марковникова с образованием разветвленного винилсульфида или против с образованием линейных винилсульфидов (Схема 1). Продукты присоединения по правилу Марковникова образуются с высокой селективностью и высокими выходами только с использованием катализатора. В представленной работе основное внимание уделено именно получению винилсульфидов разветвленного строения с использованием комплексов Ni и Pd.

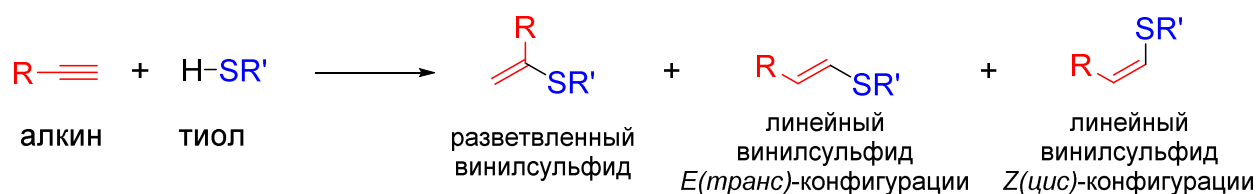


Схема 1

Ключевой особенностью большинства реакций гидротиолирования алкинов с использованием соединений палладия и никеля является активная форма катализатора, представляющая собой халькогенидный комплекс металла, образующийся замещением лигандов в исходных комплексах на сульфидную группу (Схема 2). Данные комплексы могут участвовать в гомогенном катализе, либо в гетерогенном катализе.

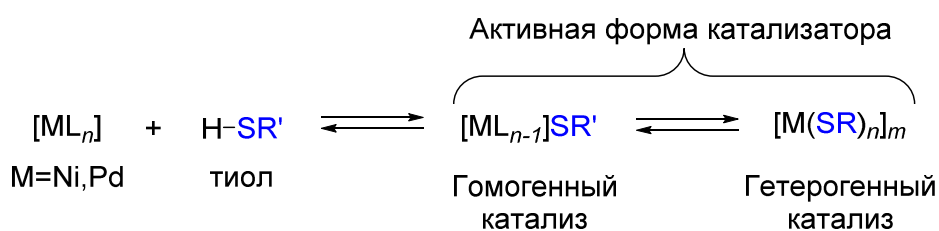


Схема 2

Присоединение тиолов к алкинам по правилу Марковникова протекает в гомогенной среде только с использованием с фосфиновых или N-гетероциклических карбеновых лигандов.

Если говорить про гетерогенный катализ, то каталитически активными частицами являются наноразмерные гетерогенные полимерные халькогенидные комплексы никеля и палладия. Однако, данные катализаторы не были регенерируемыми, что, вероятно, связано с агломерацией частиц в процессе выделения катализатора. Решением проблемы могли бы стать

нанесенные каталитические системы благодаря дополнительной стабилизации каталитически активных частиц.

В настоящее время, для того чтобы каталитическая реакция была привлекательна для использования в органическом синтезе и в промышленности, необходимо, чтобы она удовлетворяла ряду критериев:

- ✓ Высокая селективность
- ✓ Высокие выходы
- ✗ Высокая эффективность (количество катализатора)
- ✗ Низкий E-фактор.

На данный момент существуют каталитические системы, которые приводят к высоким выходам и селективности в реакции гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова. Но несмотря на все достижения, остаются два критерия, улучшению которых было уделено меньше внимания. Это количество катализатора и фактор окружающей среды.

Количество используемого катализатора является важной характеристикой, демонстрирующей эффективность системы. А также, многие комплексы металлов являются довольно токсичными соединениями. По этой причине снижение загрузок катализатора является важным шагом с точки зрения эффективности процесса и с экологической стороны. В настоящий момент наиболее эффективные системы для гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова основаны на комплексах Pd, Ni и Rh с загрузками в 1 мол. % (**Таблица 1**). Также есть единственная работа, где используют 0.5 мол. % палладия на графене, однако реакция проводилась лишь с фенилацетиленом и не расширялась на другие субстраты. Невозможность понижения количества катализатора в случае гомогенных металлкализуемых реакций гидротииолирования объясняют образованием нерастворимых халькогенидов металлов, которые менее активны, чем гомогенные комплексы, либо не активны совсем. Таким образом, поиск более эффективных каталитических систем, а также способов препятствовать дезактивации катализаторов остается крайне актуальной задачей.

Таблица 1 Наиболее эффективные каталитические системы для гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова.

Катализатор	Максимальный выделенный выход, %	TON ($n_{\text{продукта}}/n_{\text{катализатора}}$)
(IMes)Pd(acac)Cl 1 мол. %	98	98
CpNi(IMes)Cl 1 мол. %	87	87
Rh(CNC-princer)O ₂ 1 мол. %	98	98
Pd/graphene 0.5 мол. %	91	182

Кроме того, в последнее время все больше внимания уделяется оценке прямого и опосредованного отрицательного воздействию на окружающую среду химических процессов и поиску возможных путей его уменьшения. Для первичной оценки влияния химического процесса на экологию было введено понятие фактор окружающей среды (*E-фактор*), демонстрирующий степень использования сырья и количество образующихся отходов.

$$E\text{-фактор} = \frac{\text{Масса отходов производства}}{\text{Масса целевого продукта}} \quad (1)$$

Таким образом, целью данной работы являлось исследование гомогенных и гетерогенных каталитических систем на основе комплексов переходных металлов для атом-экономичного селективного присоединения ароматических тиолов к алкинам по правилу Марковникова, а также анализ экологических характеристик процесса. Данный анализ позволяет оценить применимость реакции гидротииолирования в органическом синтезе для получения перспективных синтетических блоков – тиозамещенных сопряженных диенов.

Как уже отмечалось, тиофенолятные комплексы никеля и палладия проявляют каталитическую активность в гидротииолировании алкинов по правилу Марковникова. Поэтому на первом этапе стояла задача получить различные тиофенолятные комплексы металлов с целью дальнейшего изучения их применимости в гидротииолировании алкинов. В качестве исходных соединений металлов были выбраны доступные ацетилацетонатные соли, которые в большинстве случаев хорошо растворяются в органических растворителях (**Таблица 2**).

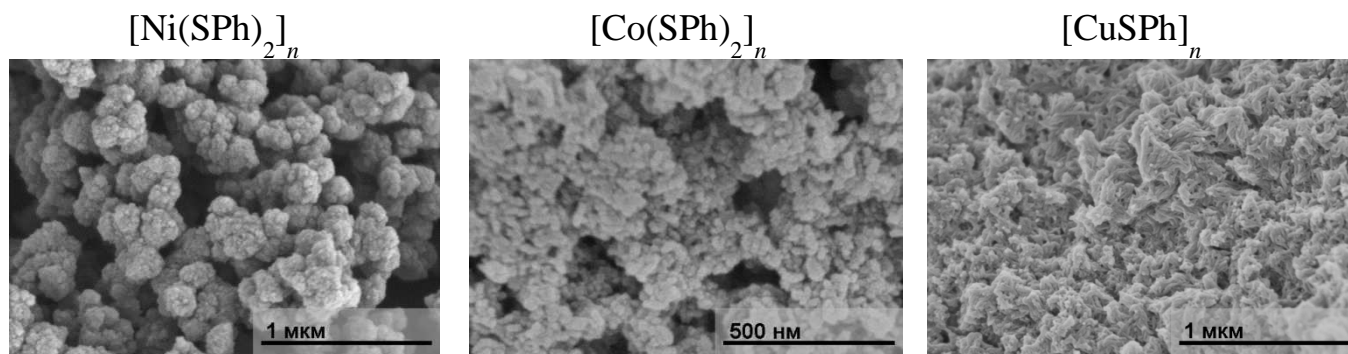
Таблица 2 Взаимодействие ацетилацетонатов металлов с тиофенолом.

$M(\text{acac})_x + \text{PhSH} \xrightarrow[\text{ДХМ}]{100 \text{ экв.}} [M(\text{SPh})_x]_n$		
Исходное соединение металла	Продукт	Выход продукта, %
$\text{Ni}(\text{acac})_2$	$[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$	95
$\text{Cu}(\text{acac})_2$	$[\text{CuSPh}]_n$	45
$\text{Co}(\text{acac})_2$	$[\text{Co}(\text{SPh})_2]_n$	59

Ранее был проведен простой синтез $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ по реакции взаимодействия ацетилацетоната никеля с избытком тиофенола. После добавления тиофенола к раствору ацетилацетоната никеля в хлористом метиле при комнатной температуре сразу выпадает осадок.

Аналогичная методика была использована с ацетилацетонатами других металлов. Выпадение осадков наблюдалось лишь с использованием солей Ni, Co и Cu, которые в дальнейшем были выделены из реакционной смеси (**Таблица 2**). Реакция с ацетилацетонатами других металлов не привела к видимым изменениям реакционной смеси.

На микрофотографиях $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ можно явно наблюдать структуры размером в несколько сотен нанометров, которые образуют более крупные агломераты. Тиофенолят кобальта не обладает единообразной морфологией, можно выделить несколько типов различных структур, диаметр которых от 200 до 400 нм, а также более мелкие фрагменты порядка 100 нм. На микрофотографиях $[\text{CuSPh}]_n$ наблюдается аморфная форма полученного соединения, нельзя выделить субъединицы определенной морфологии или структуры. Однако на поверхности можно отметить присутствие фрагментов, размеры которых сотни нанометров (Рисунок 1).

**Рисунок 1**

Далее с ацетилацетонатами Ni, Co и Cu была проведена реакция присоединения тиофенола (**2a**) к алкину (**1a**) для сравнения каталитической активности соответствующих тиофенолятных комплексов, образующихся *in situ* (Таблица 3).

Таблица 3 Катализируемая $[M(SPh)_m]_n$ реакция гидротииолирования алкина.

$\text{≡C-C(OH)(R)-C≡C} + \text{PhS-H} \xrightarrow{2 \text{ мол. \% } M(\text{acac})_2} \text{H-C=C(OH)(R)-C(SPh)-C≡C} + \text{PhS-C=C(OH)(R)-C≡C-H}$			
		3a	3a'
1a 1 экв.	2a 2 экв.		
Предшественник катализатора	Условия реакции	Выход продуктов (¹ H ЯМР), %	
		3a	3a'
Ni(acac)₂^a	40 °C; 30 мин	80	0
Cu(acac)₂	40 °C; 30 мин	0	0
Co(acac)₂	40 °C; 30 мин	0	0
Cu(acac)₂	100 °C; 4 ч	0	15
Co(acac)₂	100 °C; 4 ч	58	10

Ранее реакция была проведена с использованием 2 мол. % Ni(acac)₂ и двукратного избытка тиофенола: было показано что активной формой катализатора действительно является именно тиофенолят никеля, продукт присоединения по правилу Марковникова образуется с выходом 80 % при проведении реакции при 40 °C 30 мин. Соединения Co и Cu не проявили каталитическую активность в аналогичных условиях. При повышении температуры до 100 °C и увеличении времени реакции до 4 ч, соединение кобальта проявило каталитическую активность в реакции присоединения тиофенола к алкину и привело к образованию разветвленного винилсульфида с выходом 58 %. В данном случае также происходило образование линейных винилсульфидов, выход которых составил 10 % (Таблица 3).

Несмотря на то, что соединение кобальта впервые было использовано в каталитическом присоединении тиола к алкину, селективность реакции невысока, поэтому в качестве перспективной системы для получения регенерируемого нанесенного на подложку катализатора в дальнейшем использовали комплекс никеля.

Для определения подходящего носителя проведена оценка влияния соединений, которые рассматривались как потенциальные подложки для получения нанесенных тиолятных

комплексов металлов, на выходы продуктов в реакции присоединения тиофенола к алкину. В качестве подложек рассматривали диатомит, активированный уголь, микрокристаллическую целлюлозу, сульфид молибдена, графит, оксид алюминия и силикагель. Перечисленные соединения были добавлены в количестве 20 мг в реакцию гидротииолирования с комплексом никеля в качестве катализатора (Таблица 4).

Таблица 4 Катализируемая $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ реакция гидротииолирования алкина в присутствии различных подложек.

$ \begin{array}{c} \equiv\text{C}-\text{C}(\text{OH})-\text{R} + \text{PhS}-\text{H} \xrightarrow[\text{CHCl}_3, 40^\circ\text{C}, 30 \text{ мин}]{2 \text{ мол. \% Ni}(\text{acac})_2, \text{ подложка } 20 \text{ мг}} \\ \text{1a} \quad \quad \quad \text{2a} \quad \quad \quad \text{3a} \quad \quad \quad \text{3a}' \\ \text{1 экв.} \quad \quad \quad \text{2 экв.} \end{array} $		
Подложка	Селективность 3a:3a' (Н ЯМР)	Выход (ГХМС), %
— ^a	97:3	100
Диатомит	87:13	87
Акт. уголь	63:37	100
Целлюлоза 90 мкм	90:10	84
MoS ₂	83:17	90
Графит	100:0	84
Al ₂ O ₃	64:36	80
Силикагель (15-40 мкм)	98:2	86
Целлюлоза 50 мкм	94:6	70

^a Реакция проводилась без растворителя.

При проведении реакции без добавления подложки основным продуктом является разветвленный винилсульфид с селективностью 97:3, при полной конверсии алкина. Присутствие в реакционной смеси активированного угля и оксида алюминия существенно снижает селективность реакции до 63:37 и 64:36 соответственно. Наилучшая селективность присоединения тиофенола к алкину наблюдается в реакциях с добавлением графита и силикагеля, поэтому данные соединения были выбраны для дальнейшего нанесения

тиофенолята никеля с целью получения регенируемого катализатора для гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова (Таблица 4).

Процесс нанесения тиофенолята никеля можно представить в следующей последовательности: ацетилацетонат никеля растворяется в хлороформе, добавляется алкин и подложка, все тщательно перемешивается и только потом добавляется тиофенол. Данный процесс считали нулевым циклом реакции, а выделенный нанесенный комплекс $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ был использован в последующих циклах реакции с новыми порциями реагентов (Таблица 5). При повторном использовании тиофенолята никеля как без присутствия подложек, так и с ними конверсия алкина в реакции гидротииолирования снижается в 3 раза и далее еще сильнее (Таблица 5).

Таблица 5 Проверка регенируемости катализатора $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ в реакции гидротииолирования алкина в присутствии различных подложек.

$ \begin{array}{c} \text{≡C-C(OH)(CH}_3\text{)} + \text{PhS-H} \xrightarrow[40^\circ\text{C 30 мин}]{\substack{5 \text{ мол. \% Ni(асас)}_2 \\ \text{подложка} \\ (10 \text{ мол. \% Ni(асас)}_2)} \\ \text{1a} \quad \text{2a} \quad \quad \quad \text{3a} + \text{3a}' \\ \text{1 экв.} \quad \text{2 экв.} \end{array} $				
Подложка (10 мас. % кат.)	Выход 3a + 3a' (¹ H ЯМР), %			
	0 цикл	1 цикл	2 цикл	3 цикл
–	100	30	17	13
SiO ₂	100	33	5	9
Graphite	100	29	9	6

Тиофенолят никеля в системе с силикагелем и графитом после всех циклов был исследован сканирующей электронной микроскопией с целью изучения изменения морфологии. Анализ микрофотографий образцов показал, что средний размер частиц тиофенолятных комплексов никеля остается неизменным и составляет в случае присутствия силикагеля ~170 нм, а для графита ~150 нм. Средний размер частиц тиофенолята никеля в системах без подложек порядка 250 нм (Рисунок 2).

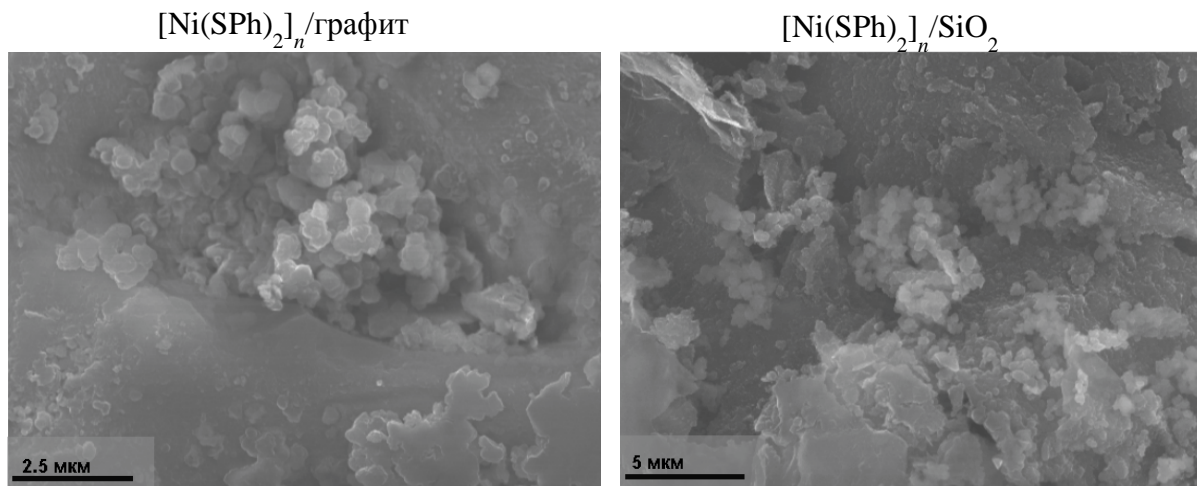


Рисунок 2

Стоит отметить, что свободные частицы тиофенолята никеля присутствуют во всех образцах, как без наличия подложек, так и с ними, что вероятно связано со слабым взаимодействием тиофенолята никеля с силикагелем и графитом. Вследствие отсутствия связывания тиофенолятных комплексов с поверхностью носителей не произошла необходимая стабилизация каталитически активных гетерогенных частиц для осуществления регенерации каталитической системы.

На следующем этапе мы акцентировали внимание на создании эффективной гомогенной каталитической системы, которая позволила бы снизить используемое количество металла.

В литературе есть много примеров, подтверждающих «коктейльную природу катализатора», при которой в системе в равновесии находится несколько форм и только одна из форм каталитически активна. В данной части работы было решено подобрать лиганд, который будет стабилизировать активную форму катализатора на основе палладия в гомогенной реакции, предотвращая образование гетерогенных малоактивных тиофенолятных комплексов и повышая эффективность системы.

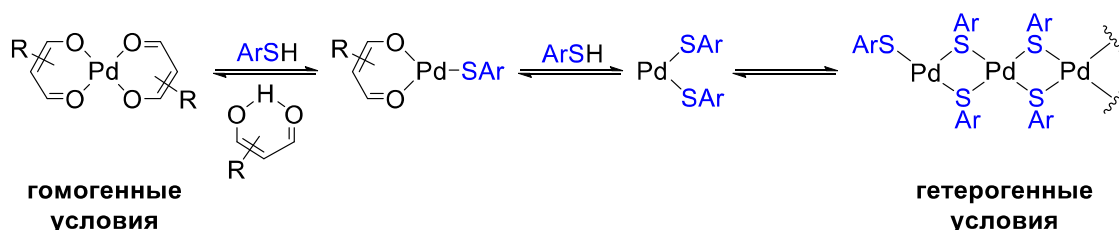


Рисунок 3

В качестве лигандов в комплексах палладия было решено использовать 1,3-дикетонаты. Данные лиганды могут быть функционализированы различными группами с целью изменения электронных свойств. Введение электроноакцепторных заместителей в хелатный

ацетилацетонатный фрагмент комплексов палладия может усилить связь металл–лиганд, тем самым предотвращая образование нерастворимых полимерных тиолятных комплексов (Рисунок 3).

Реакции присоединения ароматических тиолов к алкинам проведены с комплексами Pd^{II} с ацетилацетонатом (acac), 3-ацетил-(ацетилацетонатом) (acpd), трифторацетилацетонатом (tfpd) и гексафторацетилацетонатом (hfpd) (Рисунок 4).

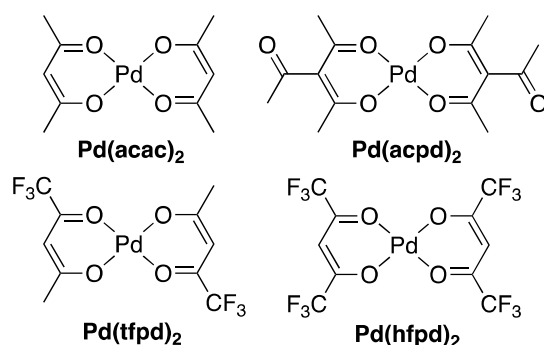


Рисунок 4

В качестве модельной реакции было выбрано присоединение тиофенола **2a** алкину **1a**. С использованием в качестве катализаторов ацетилацетонатных комплексов палладия и ацетата палладия проведен ЯМР-мониторинг модельной реакции в дейтерированном толуоле при 90 °С. Сравнение выходов продукта в модельной реакции через 20 минут и через 3 часа показало, что наиболее эффективным катализатором является Pd(hfpd)₂, с использованием которого за 3 часа достигается выход 90 % (Таблица 6).

Таблица 6 Выход продукта **3a** в модельной реакции гидротиолирования.

$ \begin{array}{c} \text{≡C-C(OH)(CH}_3\text{)}_2 + \text{PhS-H} \xrightarrow[\text{толуол-}d^8 \text{ 90 }^\circ\text{C}]{\substack{0.1 \text{ мол. \% [Pd]} \\ \gamma\text{-терпинен 1 экв.}}} \\ \text{1a} \quad \quad \quad \text{2a} \quad \quad \quad \text{3a} \quad \quad \quad \text{3a}' \\ \text{1 экв.} \quad \quad \quad \text{1 экв.} \end{array} $		
[Pd]	Выход 3a	
	20 мин	3 ч
Pd(acac)₂	12 %	72 %
Pd(acpd)₂	7 %	57 %
Pd(tfpd)₂	7 %	65 %
Pd(hfpd)₂	14 %	90 %
Pd(OAc)₂	7 %	9 %

Рассмотрение реакционных смесей во время проведения и после окончания модельной реакции гидротииолирования алкинов показало, что только реакция катализируемая $\text{Pd}(\text{hfpd})_2$ проходит без образования осадка. В остальных случаях образуются тиофенолятные комплексы (Рисунок 5).

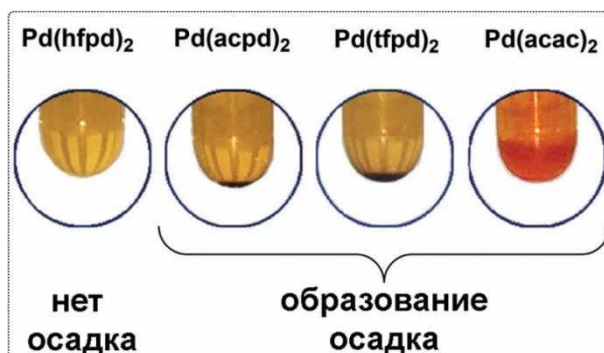


Рисунок 5

В следующих экспериментах гексафторпентадион палладия предварительно нагревали при перемешивании с одним из реагентов алкином или тиофенолом в ТГФ при 70 °С в течении 1 часа (Таблица 7). Образующийся тиофенолятный комплекс палладия в первом случае после взаимодействия с алкином приводит к конверсии равной 46 % с выходом продукта лишь 14 %. При обратном добавлении реагентов на первом этапе предположительно происходит образование промежуточного комплекса в результате координации алкина к палладию, взаимодействие которого с тиофенолом приводит к лучшей селективности: выход продукта составил 35 % при конверсии алкина равной 39 % (Рисунок 6). Таким образом, предварительное взаимодействие комплекса палладия с алкином приводит к активации металла, что было использовано во всех последующих экспериментах.

Таблица 7 Конверсия реагентов и выходы продукта **3a** в катализируемой $\text{Pd}(\text{hfpd})_2$ реакции гидротииолирования при разной последовательности добавления реагентов.

$\text{A} \xrightarrow[\text{ТГФ } 70^\circ\text{C } 1\text{ч}]{1 \text{ мол. \% Pd}(\text{hfpd})_2} \xrightarrow[\text{ТГФ } 70^\circ\text{C } 1\text{ч}]{+ \text{B } 1 \text{ экв.}}$			
$1 \text{ экв.} \quad \text{H} \text{---} \text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3) \text{---} \text{C}(\text{SPh}) \text{---} \text{H} \quad + \quad \text{PhS} \text{---} \text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3) \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}$			
3a 3a'			
А/В	Конверсия, %	Выход 3a, %	Селективность, 3a:3a'
PhSH / 2-метилбут-2-ин-2-ол	46	14	7:16
2-метилбут-2-ин-2-ол / PhSH	39	35	9:1

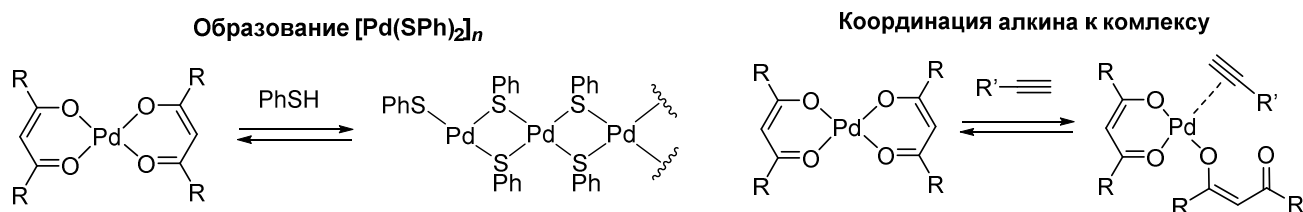


Рисунок 6

На следующем этапе были протестированы различные растворители. Реакция в толуоле привела к наилучшим результатам, выход продукта составил 95 % с селективностью 32:1 при проведении реакции 1 ч при 90 °С, поэтому для дальнейшей оптимизации был выбран именно толуол (Таблица 8).

Таблица 8 Влияние растворителя на выход продукта **3a** и селективность в катализируемой Pd(hfpd)₂ реакции гидротииолирования при 90 °С^a.

Растворитель	Конверсия, %	Выход 3a , %	Селективность, 3a:3a'
Хлороформ	91	87	23:1
Толуол	98	95	32:1
Пентан	95	89	15:1
ДХМ	67	65	30:1
ТГФ	49	46	18:1

^a Соотношение **1a:2a**=1:1, 1 мол. % Pd(hfpd)₂, 90 °С, 1 ч.

Уменьшение загрузок катализатора до 0.1 мол. % приводит к уменьшению выхода каталитического продукта присоединения по правилу Марковникова и соответственно увеличению выходов продуктов присоединения против правила Марковникова. Учитывая чувствительность реакции присоединения тиолов к алкинам к присутствию радикалов, было принято решение добавлять в реакционную смесь радикальную ловушку – γ -терпинен. При использовании 0.1 мол.% Pd(hfpd)₂ с добавкой одного экв. γ -терпинена за 1 час выход продукта составил 58 % с высокой селективностью. Повышение времени реакции до 24 часов позволяет достигнуть более высокой конверсии алкина 94 % с соотношением продуктов 93:1 (Таблица 9).

Таблица 9 Влияние времени реакции и добавки γ -терпинена на выход продукта **3a** и селективность в катализируемой $\text{Pd}(\text{hfpd})_2$ реакции гидротииолирования^a.

Время, ч	γ -терпинен	Конверсия, %	Выход 3a , %	Селективность, 3a:3a'
1	–	74	13	1:5
1	+	60	58	29:1
3	+	93	90	30:1
24	+	94	93	93:1

^a Соотношение **1a:2a**=1:1, 0.1 мол. % $\text{Pd}(\text{hfpd})_2$, толуол 90 °C

При уменьшении загрузки катализатора до 0.05 мол. % гидротииолирование проходит с хорошей селективностью, высокого выхода продукта 83 % удается достигнуть за 24 часа при высоких температурах. При минимальных загрузках 0.01 мол. % образование продукта присоединения по правилу Марковникова наблюдалось с использованием добавки 10 мол. % Et_3N . При 90 °C выходы реакции достаточно низкие, но повышение температуры до 110 °C и далее до 140 °C приводит к хорошим выходам продукта 60 % и 50 % соответственно (Таблица 10).

Таблица 10 Выходы продукта **3a** в реакции гидротииолирования с различными загрузками катализатора $\text{Pd}(\text{hfpd})_2$ ^a.

№ п/п	Мол. % $\text{Pd}(\text{hfpd})_2$	Выход 3a , %		
		90 °C 24 ч	110 °C 24 ч	140 °C 24 ч
1	0.1	93	94	95
2	0.05	31	84	83
3	0.01 ^b	16	60 ^b	50 ^г

^a Соотношение **1a:2a**=1:1, 1 экв. γ -терпинена, толуол. ^b Добавка 10 мол. % Et_3N .
^в Селективность 2 : 1 (**3a** : **4a**). ^г Селективность 5 : 2 (**3a** : **4a**).

На данный момент загрузки катализатора 0.01 мол. % – наименьшие для реакции присоединения тиола к алкину, в которой доминирующим продуктом является продукт присоединения по правилу Марковникова.

Для подтверждения практической применимости гидротииолирования алкинов реакция проведена с различными тиолами и алкинами с загрузками катализатора 0.1 мол. % при

температуре 140 °С и времени реакции 24 часа с добавкой 1 экв. γ -терпинена в толуоле. Большая часть реакций приводит к хорошим или даже отличным выходам продукта присоединения по правилу Марковникова с высокой селективностью.

Метильная группа в арилтиоле в основном уменьшает выходы винилсульфидов. Электроноакцепторные галогеновые заместители в разных положениях бензольного кольца арилтиола обеспечивают хорошие выходы соответствующих винилсульфидов. Напротив, электронодонорные метоксильные заместители в бензольном кольце арилтиола отрицательно влияют на выходы винилсульфидов. Присоединение строго не ограничивается только тиолами, например, фенилселенол также реагирует с алкином с образованием винилселенида с выделенным выходом 79 % (Схема 3).

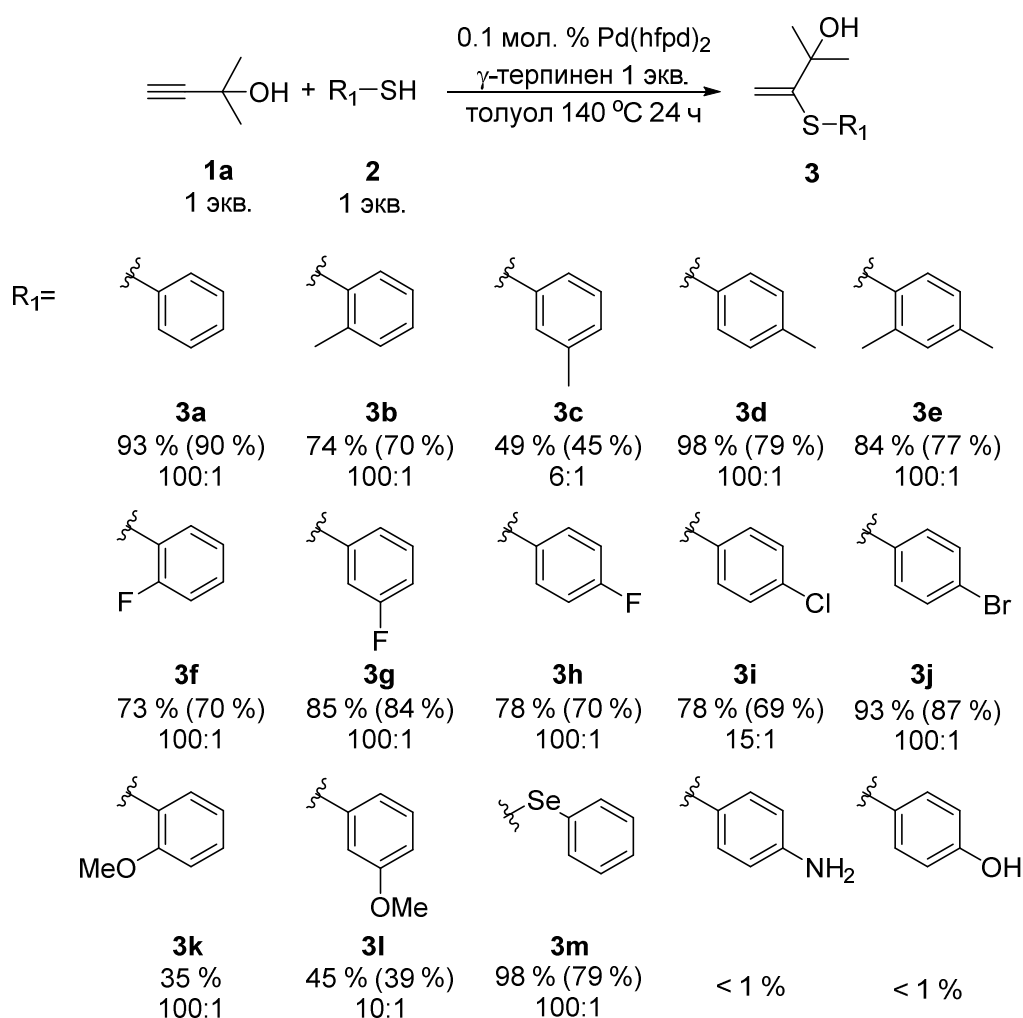


Схема 3

Использование алкинов с объемными заместителями с третичной спиртовой группой в реакции гидротииолирования с гексафторпентадионом палладия привели к почти количественным выходам. Гидротииолирование фенилацетилена и триметилсилилацетилена

проходит с умеренными выходами 57 % и 31 % и более низкой селективностью. Основная часть винилсульфидов была выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы набором физико-химических методов (Схема 4).

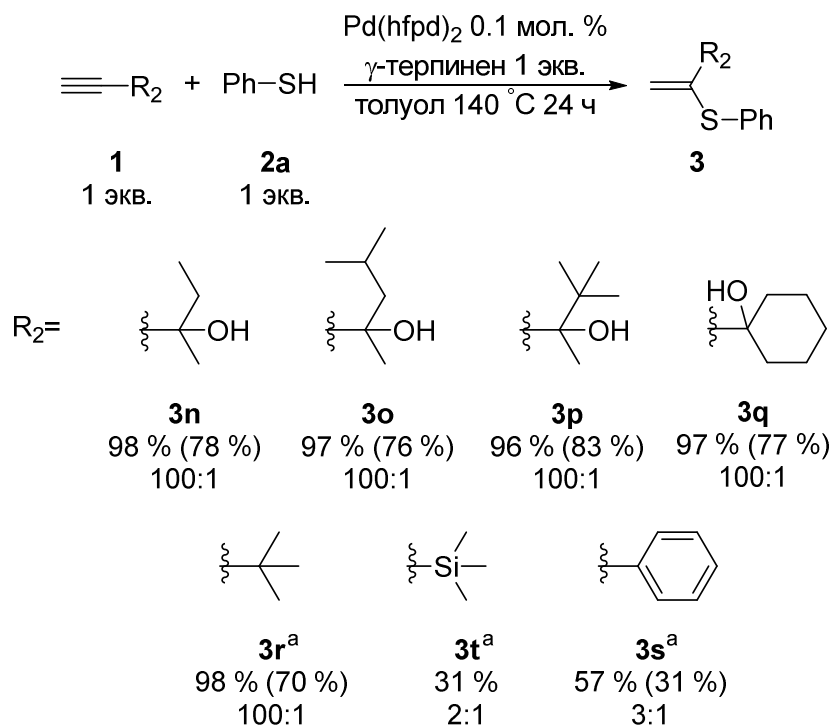


Схема 4^a Добавка 10 мол. % Et₃N.

Описанные превращения, вероятно, начинаются с активации 1,3-дикетонатного комплекса палладия за счет координации алкина. Добавление тиофенола к координированному комплексу инициирует каталитический цикл путем замещения ацетилацетонатного фрагмента на сульфидную группу. На следующем этапе происходит внедрение алкина по связи Pd-S, после чего следует протонолиз по связи Pd-C интермедиата еще одной молекулой тиола с образованием продукта присоединения по правилу Марковникова и регенерацией активного комплекса. В то же время замещение 1,3-дикетонатного лиганда в комплексе может привести к образованию нерастворимых полимерных частиц тиофенолятного комплекса палладия (Схема 5).

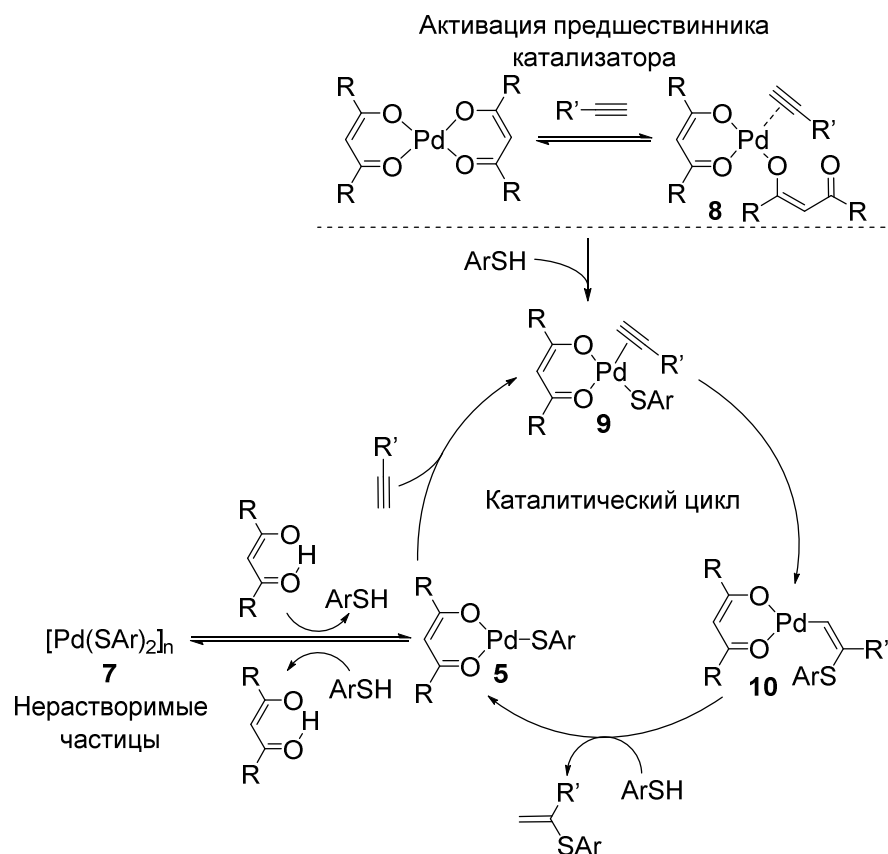


Схема 5

Ранее было отмечено, что для количественной оценки экологичности химических процессов используется величина фактор окружающей среды Е-фактор. Расчет значения Е-фактора для процесса позволяет оценить степень использования сырья и количество образующихся отходов.

Основные расчеты Е-фактора (EF) учитывают загрузки сырья и реагентов, но исключают воду и подразумевают регенерацию растворителей на 90 % (2). Дополнительно можно рассчитать полный Е-фактор (сEF), который включает все компоненты (3).

$$EF = \frac{\sum m_{\text{исходных материалов}} + \sum m_{\text{реагентов}} + \sum m_{\text{растворителей}} - m_{\text{продукта}} - \sum m_{\text{реген. растворителей}}}{m_{\text{продукта}}} \quad (2)$$

$$сEF = \frac{\sum m_{\text{исходных материалов}} + \sum m_{\text{реагентов}} + \sum m_{\text{растворителей}} + \sum m_{\text{воды}} - m_{\text{продукта}}}{m_{\text{продукта}}} \quad (3)$$

Проведя грубую оценку значений Е-фактора для различных методик выделения веществ в чистом виде, можно утверждать, что выбор метода сильно влияет на значения Е-фактора и наиболее предпочтительным является дистилляция, использование которой позволяет минимизировать количество отходов в процессе очистки.

Высокая селективность и высокие выходы в модельной реакции наблюдаются для каталитических систем на основе Ni(acac)₂, Pd(OAc)₂, (IMes)Pd(acac)Cl и Pd(hfpd)₂. Основываясь на описанных методиках синтеза и выделения винилсульфида для упомянутых систем были рассчитаны EF и cEF с целью определения наиболее предпочтительной методики с точки зрения минимизации отходов (Таблица 11).

Таблица 11 Сравнение значений E-фактора для методик синтеза **3a**.

$\text{≡C-C(OH)-R} + \text{PhS-H} \xrightarrow{[\text{Pd}] \text{ или } [\text{Ni}]} \text{H-C=C(OH)-R-SPh}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> 1a 2a 3a </div>				
Катализатор	Метод очистки 3a	Выход 3a , %	EF	cEF
Ni(acac) ₂ ^a	Экстракция + дистиляция	55	~15	~99
Ni(acac) ₂ ^a	Хроматография	78	~101	~433
Pd(OAc) ₂ ^a		85	~117	~629
(IMes)Pd(acac)Cl ^a		91	~270	~1162
Pd(hfpd) ₂		90	~136	~587
Ni(acac) ₂		Дистиляция	43	~2.7
Pd(OAc) ₂	66		~0.6	~0.8
(IMes)Pd(acac)Cl	75		~1.4	~1.5
Pd(hfpd) ₂	75		~1.3	~1.5

^a Литературные методики.

Несмотря на наименьший выход продукта 55 %, такой методикой является катализируемая Ni(acac)₂ реакция, где винилсульфид выделяют экстракцией и дистиляцией. Более высокие выходы чистого продукта при выделении хроматографией в остальных случаях не компенсируют отрицательный экологический эффект.

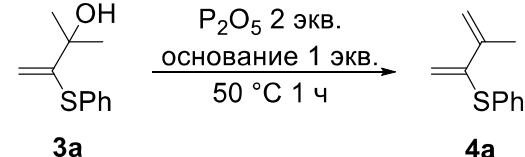
На следующем этапе, чтобы избежать чрезмерного потребления растворителей, была проведена модельная реакция с упомянутыми системами с дистиляцией реакционной смеси без дополнительных манипуляций. Однако не все каталитические системы устойчивы к

сильному нагреву. Например, дополнительный нагрев реакционной смеси с $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$, снижает выход продукта до 43 %. В остальных случаях выходы целевого продукта **3a** в чистом виде после дистилляции составили 66 - 75 %. Использование дистилляции вместо хроматографии резко уменьшает значения сЕF для всех исследованных каталитических систем (Таблица 11).

Разветвленные винилсульфиды, содержащие третичную спиртовую группу могут быть использованы для получения перспективных синтетических блоков – тиозамещенных сопряженных диенов путем дегидратации.

Для определения приемлемой системы для дегидратации были опробованы различные соединения, используемые в литературе. Лучшие результаты достигнуты с использованием пентаоксида фосфора, реакция с которым в ДМФА приводит к селективному образованию диена с выходом 61 % (Таблица 12).

Таблица 12 Влияние основания и растворителя на дегидратацию **3a** с P_2O_5 .

			
Растворитель	Основание	Конверсия 3a , %	Выход 4a ^a , % ^a
ДМФА	–	61	61
ДМФА	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	6	6
ДМФА	ДБУ	50	43
ДМФА	Et_3N	100	98
ДМСО	Et_3N	80	25
N-метилпирролидон	Et_3N	0	0

^a Выход **4a** определен по спектрам ^1H ЯМР

На следующем этапе было изучено влияние основания в реакции дегидратации с P_2O_5 в ДМФА. Использование в качестве основания Et_3N позволило увеличить выход целевого продукта **4a** до 98 %. В реакции с P_2O_5 и Et_3N были опробованы несколько растворителей. Использование ДМСО приводит к сложной смеси побочных продуктов, а реакция в N-метилпирролидоне не приводит к образованию диена (Таблица 12).

Таким образом, оптимальными условиями для проведения дегидратации винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу, можно считать проведение реакции в ДМФА при 50 °С 1 час с оксидом фосфора (V) и триэтиламино.

С подобранными оптимальными условиями была проведена дегидратация различных винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу (Схема 6).

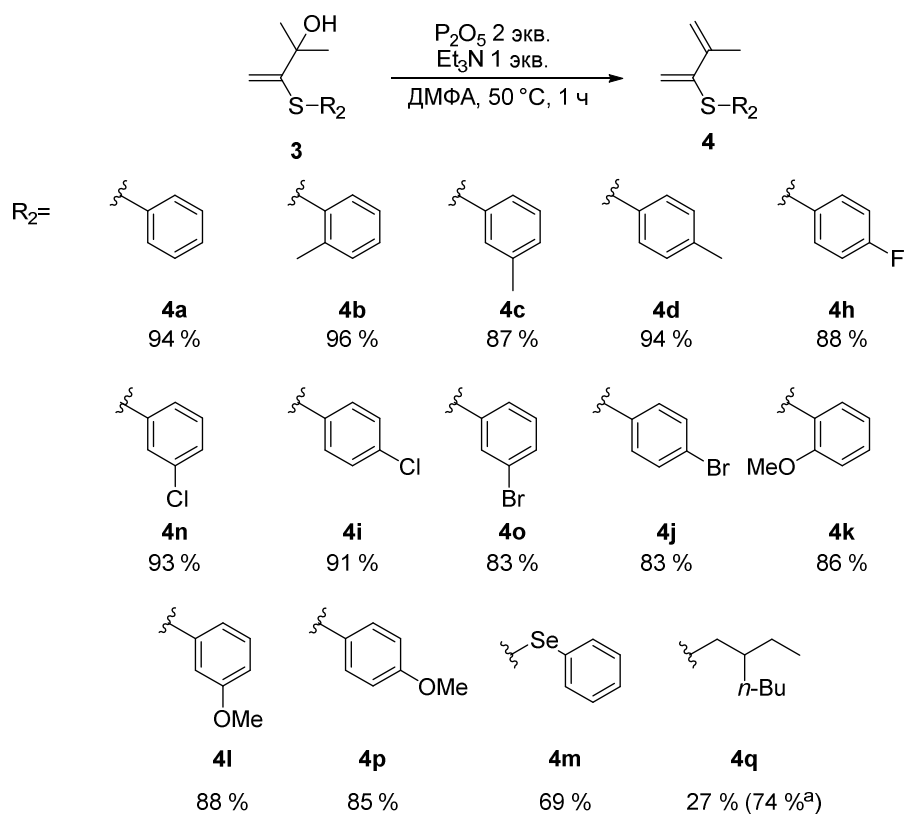


Схема 6^a Дополнительная очистка ВЭЖХ.

Различные заместители в ароматическом кольце при сере, такие как метил, метоксильная группа и галогены в *орто*- *мета*- и *пара*- позициях не оказывают значительного влияния на выходы в реакции дегидратации винилсульфидов **3**, диены были получены с выходами 83-96 % с использованием экстракции на стадии очистки. В отличие от арилзамещенных диенов, диен с алифатическим заместителем образовался с выходом 74 % при полной конверсии исходного винилсульфида, а дополнительная очистка диена колоночной хроматографией привела к резкому уменьшению выхода до 27 %. Данное наблюдение подтверждает данные о неустойчивости диенов. Кроме того, была проведена дегидратация винилселенида.

Сопряженные диены с сульфидным заместителем представляют собой полезные синтетические блоки для построения шестичленного цикла по реакции Дильса-Альдера. Один из вариантов упрощения проведения реакции дегидратации винилсульфидов и последующей

реакции циклоприсоединения состоит в исключении выделения диена на промежуточной стадии в чистом виде, т.е. проведении двух стадий в одном реакционном сосуде.

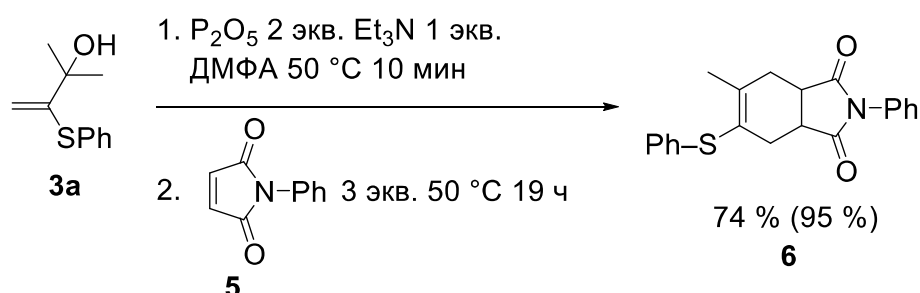


Схема 7

Описанный подход был успешно осуществлен. Вся процедура включала в себя на первой стадии описанную ранее дегидратацию с последующим добавлением диенофила. Выход продукта **6** после выделения колоночной хроматографией составил 74 % (Схема 7).

На основании проделанной работы можно выделить следующие результаты:

1. Соединение кобальта впервые использовано в качестве катализатора в реакции гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова. Выход разветвленного винилсульфида с $[Co(SPh)_2]_n$ составил 58 %.
2. Продемонстрировано влияние заместителей в ацетилацетонатных фрагментах комплексов палладия на эффективность присоединения тиолов к алкинам по правилу Марковникова. Реакция с использованием комплекса палладия с гексафторацетилацетонатными лигандами проходит в гомогенной среде, стабилизация лигандами активной формы катализатора препятствует образованию нерастворимых тиофенолятных комплексов $[Pd(SPh)_2]_n$.
3. Использование в качестве катализатора $Pd(hfpd)_2$ позволяет в 10 раз снизить загрузки катализатора до 0.1 мол. % с сохранением высоких выходов до 95 % и высокой селективности. В результате были синтезированы 20 винилсульфидов из различных алкинов и тиолов с использованием 0.1 мол. % $Pd(hfpd)_2$.
4. Проанализирован E-фактор литературных методик гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова, а также методов очистки веществ. С применением модифицированных методик проведено гидротииолирование алкинов с использованием $Ni(acac)_2$, $Pd(OAc)_2$, $(IMes)Pd(acac)Cl$ и $Pd(hfpd)_2$. Продемонстрировано, что наиболее предпочтительным методом выделения винилсульфидов в чистом виде с точки зрения минимизации отходов является дистилляция.

5. Разработан метод синтеза 2-тиозамещенных сопряженных диенов из винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу, по реакции дегидратации с оксидом фосфора (V); выходы диенов с различными ароматическими заместителями при сере составили 83-96 %. Проведены дегидратация винилсульфида и реакция Дильса-Альдера в одну реакцию стадию, выход продукта составил 74 %.