

Борковская Евгения Владимировна

«Исследование каталитических систем селективного гидротииолирования алкинов с целью разработки экологически чистых методик»

Шифр специальности 02.00.15

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 02

Федеральное государственное бюджетное учреждение наука Институт органической химии им. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте института <http://zioc.ru/>

26 декабря 2019 года

Дата приема к защите 13 января 2020 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru 16 января 2020 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН**

На правах рукописи



БОРКОВСКАЯ
Евгения Владимировна

**Исследование каталитических систем селективного
гидротииолирования алкинов с целью разработки экологически
чистых методик**

02.00.15 – Кинетика и катализ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва 2020

Работа выполнена в Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов № 30 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Научный руководитель:

Анаников Валентин Павлович
академик РАН, заведующий лабораторией
металлокомплексных и наноразмерных
катализаторов № 30 ИОХ РАН

Официальные оппоненты:

Филиппов Олег Андреевич
доктор химических наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории гидридов металлов
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт
элементоорганических соединений им.
А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Сидоров Алексей Анатольевич
доктор химических наук, главный научный
сотрудник лаборатории химии
координационных полиядерных соединений
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Институт
общей и неорганической химии им.
Н.С. Курнакова Российской академии наук

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Северо-Кавказский
федеральный университет»

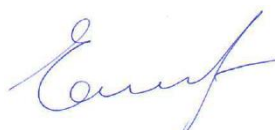
Защита диссертации состоится "17" марта 2020 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета Д 002.222.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на сайте <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан 30 января 2020 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.222.02
доктор химических наук



О.Л. Елисеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Реакции формирования связи C-S являются важнейшим способом синтеза серасодержащих молекул различной сложности, которые находят широкое применение во многих сферах человеческой жизнедеятельности. В области органической химии ключевая роль сераорганических соединений заключается в их использовании в качестве лигандов, катализаторов и реагентов.

Одной из наиболее перспективных реакций образования связи C-S является присоединение тиолов к алкинам – реакция гидротиолирования. Основное преимущество этой реакции заключается в 100 % атомной эффективности. Продуктами присоединения одной молекулы тиола к терминальному алкину являются винилсульфиды различного строения. Многие биологически активные молекулы и важные синтетические интермедиаты содержат в себе винилсульфидный фрагмент. Кроме того, винилсульфиды используют для построения полимерных материалов с уникальными свойствами.

Винилсульфиды со спиртовой группой являются удобными предшественниками для синтеза серазамещенных сопряженных диенов, что открывает возможность построения более сложных молекул по реакциям циклоприсоединения и циклизации. Причем, наличие тиоэфирной группы в ряде случаев приводит к повышению селективности. По этой причине актуальным направлением является поиск эффективных методов синтеза винилсульфидов и тиозамещенных диенов.

Атом-экономичные реакции имеют важное значение для разработки экологически чистых методик, но в полной мере воспользоваться потенциалом атом-экономичной реакции можно только при достижении высокой селективности.

Присоединение тиолов к алкинам может проходить селективно по правилу Марковникова или против него с использованием комплексов металлов в качестве гомогенных и гетерогенных катализаторов. Большинство исследований сосредоточено на гомогенном катализе, в котором катализатор проявляет высокую активность и селективность, но трудоемко отделяется от целевого продукта и не подвергается регенерации.

Альтернативой гомогенному катализу является гетерогенный катализ. Катализатор в данном случае может быть легко отделен от реакционной смеси фильтрованием. Дизайн гетерогенных катализаторов, сохраняющих свою активность после выделения, является востребованным направлением современной химии.

Количество катализатора является важной характеристикой каталитической реакции. Так как комплексы металлов обладают довольно высокой токсичностью, снижение загрузок катализатора является необходимым шагом не только с точки зрения экономичности и эффективности процесса, но и с экологической стороны.

Широкое применения реакции гидротииолирования в различных областях и постоянное развитие ее приложений в последние десятилетия делают ее привлекательной для дальнейшего анализа с точки зрения экологически безопасного, рационального и рассчитанного на долгосрочную перспективу использования природных ресурсов.

В последнее время не только для анализа экологических рисков химических производств, но и при разработке новых синтетических подходов необходимо задумываться над последствиями прямого и опосредованного воздействия на окружающую среду. Для оценки оптимальности процесса с экологической точки зрения используют общепринятые величины: *атом-экономичность* и *фактор окружающей среды (E-фактор)*. Эти показатели помогают оценить воздействие химического процесса на окружающую среду с точки зрения количества отходов.

Цель и задачи работы

Целью данной работы является создание каталитической системы для селективного гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова с минимальной экологической нагрузкой.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- Создание высокоэффективной гомогенной каталитической системы на основе тиофенолятных комплексов палладия;
- Дизайн и исследование регенерации гетерогенных каталитических систем на основе тиофенолятных комплексов переходных металлов;
- Анализ и оптимизация экологических характеристик процессов получения винилсульфидов и тиозамещенных диенов.

Научная новизна и практическая значимость работы

Впервые исследована каталитическая активность тиофенолятных комплексов кобальта и меди в реакции присоединения тиолов к алкинам. Показано, что соединение кобальта, а именно $[\text{CoSPh}]_n$, способно катализировать образование продукта присоединения по правилу Марковникова.

Продемонстрировано изменение селективности и выходов продуктов присоединения тиолов к алкинам с использованием комплекса $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ в качестве катализатора при добавлении в систему материалов, которые используются в качестве подложек для получения нанесенных гетерогенных катализаторов. Присутствие в реакционной смеси подложек увеличивает образование продуктов присоединения против правила Марковникова по некаталитическому пути.

Изучена активность палладиевых комплексов с 1,3-дикетонатными лигандами в реакции гидротииолирования алкинов. Показано, что гексафторацетилацетонатные лиганды стабилизируют каталитически активные частицы, что позволяет проводить присоединения тиолов к алкинам по правилу Марковникова с высокой селективностью в гомогенном режиме. Проведение реакции в растворе повышает активность каталитической системы и позволяет снизить загрузки катализатора до 0.01 мол. %.

С целью реализации синтетического потенциала атом-экономичной методологии впервые произведена оценка средних величин E-фактора для исследованных процессов, включая различные методы очистки продуктов: колоночной хроматографии, флэш-хроматографии, экстракции и перегонки.

Оптимизированы условия гидротииолирования алкинов, что привело к значительному снижению отходов, образующихся в процессе синтеза. Для оптимизированных методик величины E-фактора оказались снижены на несколько порядков.

Разработан новый путь синтеза перспективных синтетических блоков – 2-тиозамещенных сопряженных диенов. Они могут быть получены дегидратацией винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу. С использованием оксида фосфора (V) в качестве дегидрирующего агента получены диены с различными ароматическими заместителями при сере, многие из которых не были

описаны ранее. Кроме того, проведены реакции дегидратации/Дильс-Альдера с винилсульфидом в одну реакционную стадию.

Личный вклад соискателя

Автор диссертации Борковская Е.В. принимала участие в постановке цели и задач диссертационной работы, самостоятельно проводила каталитические реакции, выделение продуктов в индивидуальном виде, обрабатывала результаты, полученные набором физико-химических методов анализа, представляла полученные результаты в форме устных и стендовых докладов на российских конференциях и российских конференциях с международным участием. Также автор принимал активное участие в подготовке материала статей к публикации в рецензируемых научных журналах.

Степень достоверности и апробация работы

Строение и состав соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS) и химической ионизацией (CI-MS). Морфология гетерогенных катализаторов была исследована сканирующей электронной микроскопией с полевой эмиссией (FE-SEM), элементный состав подтвержден энергодисперсионным рентгеновским микроанализом (EDX) и элементным анализом. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analytics), а также полные тексты статей и книг.

По результатам работы опубликовано 2 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК (1 статья в журнале «Catalysis Science and Technology» IF=5.73, 1 статья в журнале «ACS Sustainable Chemistry & Engeneering» IF=6.97). Отдельные части работы были представлены в виде 5 докладов на конференциях: Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSCO-2016 (д. Красновидово, январь 2016 г.), Молодежной конференции ИОХ РАН (г. Москва, май 2017 г), Актуальные проблемы органической химии АПОХ-2018 (г. Шерегеш, март 2018 г), Научная конференция грантодержателей РНФ «Современные тенденции в химии, биологии, медицине «От молекулы к лекарству» (г. Казань, ноябрь 2018 г.), Четвертый

междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (г. Москва ноябрь 2018 г.).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 138 страницах, включает 27 таблиц, 8 рисунков, 34 схемы. Работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Библиография насчитывает 141 литературный источник.

Благодарности

Автор благодарит к.х.н. Дегтярёву Е.С., к.х.н. Ерёмина Д.Б. и к.х.н. Пенцака Е.О., Кислицина П.Г. за ценные консультации и всестороннюю помощь в исследовании каталитических систем для гидротииолирования алкинов. Автор благодарит за поддержку свою семью и друзей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Катализируемое халькогенидными комплексами металлов присоединение ароматических тиолов к алкинам

Первая часть работы посвящена созданию регенерируемой гетерогенной каталитической системы на основе халькогенидных комплексов переходных металлов для гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова. На основании проведенных ранее исследований известно, что каталитически активная форма для исследуемого процесса представлена координационным полимером $[M(SR)_x]_y$, который не удалось использовать в качестве катализатора в нескольких циклах реакции гидротииолирования. В данной работе использован один из способов создания регенерируемой каталитической системы: нанесение активной формы катализатора на подложку. Предположительно, в этом случае создается дополнительная стабилизация за счет взаимодействия с подложкой.

Модельная реакция присоединения тиофенола (**2a**) к 2-метилбут-3-ин-2-олу (**1a**) проведена с ацетилацетонатами Ni, Co и Cu для сравнения каталитической активности соответствующих тиофенолятных комплексов, образующихся *in situ*. Продуктами реакции являются разветвленный винилсульфид (**3a**) и линейные винилсульфиды *Z* и *E*-конфигураций (**3a'**) (Схема 1).

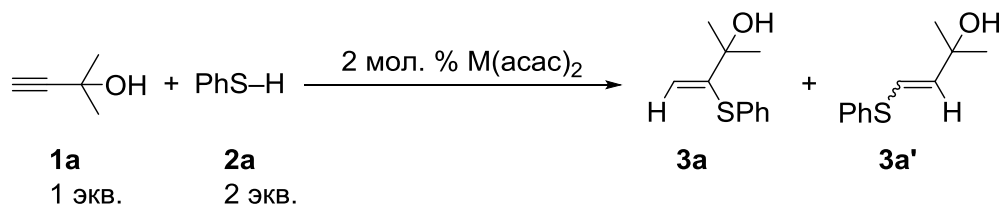


Схема 1. Присоединение тиофенола к алкину **1a** с $M(\text{acac})_2$

Продукт присоединения по правилу Марковникова **3a** образуется с выходом 80 % при использовании $\text{Ni}(\text{acac})_2$. Соединение меди не проявило каталитическую активность, а соединение кобальта привело к образованию разветвленного винилсульфида с выходом 58 % и селективностью 6:1 (**3a:3a'**) в реакции присоединения тиофенола к алкину **1a** в более жестких условиях по сравнению с соединением никеля.

Несмотря на то, что соединение кобальта впервые было использовано в каталитическом присоединении тиола к алкину, селективность реакции невысокая для рассмотрения данной системы в качестве перспективного нанесенного на подложку катализатора, поэтому дальнейшие исследования проводились с комплексом никеля. В качестве подложек были использованы графит и силикагель.

Нанесенный комплекс никеля $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ на силикагель и графит, а также сам комплекс без подложки были использованы в нескольких циклах реакции присоединения тиофенола к алкину **1a**. Однако данный подход оказался неэффективным, так как уже при втором использовании тиофенолята никеля как в отсутствие подложек, так и с ними конверсия алкина в реакции гидротиолирования снижается в 3 раза.

Для исследования причин невозможности регенерации проведен анализ микрофотографий нанесенных катализаторов, который 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 системе без подложек ~ 250 нм.

Основываясь на данных сканирующей электронной микроскопии и картах распределения элементов, можно сделать вывод, что системы $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n/\text{графит}$ и $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n/\text{силикагель}$ представляют собой механическую смесь. Вероятно, вследствие отсутствия связывания тиофенолятных комплексов с поверхностью

носителей, не произошла необходимая стабилизация каталитически активных гетерогенных частиц для осуществления регенерации каталитической системы. По-видимому, невозможность создания нанесенных катализаторов связана с тем, что металлические частицы находятся не в форме наночастиц M^0 , а в форме координационного полимера.

2 Катализируемое дикетонатными комплексами палладия присоединение ароматических тиолов к алкинам

Ключевой особенностью большинства реакций гидротииолирования алкинов с использованием соединений палладия является активная форма катализатора, представляющая собой халькогенидный комплекс металла. В литературе выдвигались предположения о «коктейльной природе катализатора», при которой в системе находится несколько форм катализатора. В разных случаях активной формой могут выступать молекулярные комплексы, кластеры металла или наночастицы определенных размеров и морфологии.

В данной части работы было решено подобрать лиганд, который будет стабилизировать активную форму катализатора на основе палладия в гомогенной реакции, предотвращая образование нерастворимых тиофенолятных комплексов $[Pd(SR)_2]_n$. Проведение реакции с комплексами палладия в гомогенной среде может позволить увеличить эффективность процесса гидротииолирования алкинов и снизить загрузки катализатора. Для этого в качестве лигандов в комплексах палладия было решено опробовать различные 1,3-дикетонатные производные. Было показано, что введение электроноакцепторных заместителей в хелатный ацетилацетонатный фрагмент комплексов палладия усиливает взаимодействие металл-лиганд, тем самым способствуя лучшей координации алкина к металлу и предотвращению образования нерастворимых полимерных тиолятных комплексов $[Pd(SR)_2]_n$.

2.1 Сравнение катализаторов на основе 1,3-дикетонатных комплексов Pd в модельной реакции

Модельная реакция присоединения тиофенола к алкину **1a** проведена с комплексами Pd^{II} с ацетилацетонатом (acac), 3-ацетил-(ацетилацетонатом) (acpd), трифторацетилацетонатом (tfpd) и гексафторацетилацетонатом (hfpd) для

определения зависимости каталитической активности от структуры комплекса (Рисунок 1).

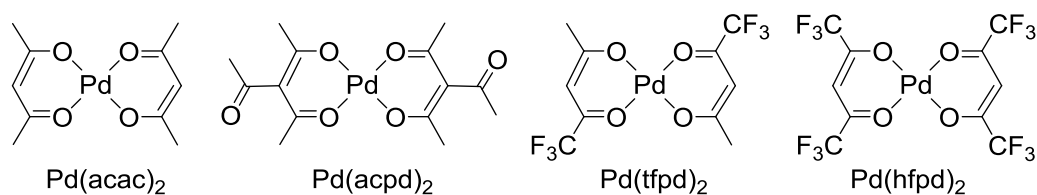


Рисунок 1. Структура 1,3-дикетонатных комплексов Pd^{II}.

С использованием в качестве катализаторов Pd(acac)₂, Pd(acpd)₂, Pd(tfpd)₂, Pd(hfpd)₂ и Pd(OAc)₂ проведен ¹H ЯМР-мониторинг модельной реакции в толуоле-*d*₈. Начальные скорости реакции рассчитывали, учитывая образование продукта **3a**. Лучшие каталитические характеристики наблюдались для комплекса Pd(hfpd)₂ с начальной скоростью 7.92 мкмоль/мин. Сравнение выходов продукта **3a** в модельной реакции через 20 минут и через 3 часа показало, что наиболее эффективным катализатором также является Pd(hfpd)₂, с использованием которого за 3 часа достигается выход 90 % (Таблица 1).

Таблица 1. Выход продукта **3a** в модельной реакции гидротииолирования.

№ п/п	Время	Выход 3a , %				
		Pd(acac) ₂	Pd(acpd) ₂	Pd(tfpd) ₂	Pd(hfpd) ₂	Pd(OAc) ₂
1	20 мин	12	7	7	14	7
2	3 ч	72	57	65	90	9

2.2 Оптимизация условий для катализируемого Pd(hfpd)₂ присоединения тиолов к алкинам

Для оптимизации условий реакции гидротииолирования алкинов был выбран комплекс Pd(hfpd)₂, содержащий 1,3-дикетонатный фрагмент с наиболее выраженными электроноакцепторными свойствами.

Было установлено, что для достижения высоких выходов разветвленного винилсульфида с высокой селективностью необходима активация катализатора. Предварительный нагрев при перемешивании Pd(hfpd)₂ (1 мол. %) с алкином в ТГФ при 70 °С в течении 1 часа позволил достичь выход продукта **3a** 35 % при конверсии алкина 39 %. В данном случае на первом этапе предположительно происходит образование промежуточного комплекса в результате координации 2-метилбут-3-ин-2-ола (**1a**) к палладию, взаимодействие которого с тиофенолом (**2a**)

приводит к лучшей селективности. С другой стороны, если в системе сразу присутствует тиофенол, образуются агломераты $[Pd(SPh)_2]_n$, взаимодействие которых с алкином привело к конверсии равной 46 % с выходом продукта **3a** лишь 14 % (Таблица 2). Таким образом, предварительное взаимодействие комплекса палладия с алкином приводит к активации металла, что было использовано во всех последующих экспериментах с $Pd(hfpd)_2$.

Таблица 2. Конверсия реагентов и выходы продукта **3a** в катализируемой $Pd(hfpd)_2$ реакции гидротиолирования при разной последовательности добавления реагентов.

№ п/п	A/B	Конверсия, %	Выход 3a , %	Селективность, 3a:3a'
1	PhSH (2a) / 2-метилбут-3-ин-2-ол (1a)	46	14	7:16
2	2-метилбут-3-ин-2-ол (1a) / PhSH (2a)	39	35	9:1

На следующем этапе были протестированы различные растворители в тех же условиях: 1 мол. % $Pd(hfpd)_2$, 70 °C, 1 ч. Было обнаружено, что образование продукта присоединения по правилу Марковникова **3a** с высокой селективностью наблюдаются при использовании ТГФ, толуола, дихлорметана, хлороформа и пентана. Повышение температуры реакции до 90 °C приводит к более высоким выходам и улучшению селективности. Для дальнейшей оптимизации загрузок катализатора в качестве растворителя был выбран толуол, использование которого привело к наилучшим результатам, а именно выход продукта **3a** составил 95 % с селективностью 32:1.

Уменьшение количества катализатора до 0.1 мол. % приводит к уменьшению выхода каталитического продукта присоединения по правилу Марковникова **3a** и соответственно увеличению выходов продуктов присоединения против правила Марковникова **3a'** (Таблица 3). 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 эквивалента γ -терпинена за 1 час выход продукта **3a** составил 58 % с высокой

селективностью (29:1). Увеличение времени реакции до 24 часов позволяет достигнуть более высокой конверсии алкина 94 % с соотношением продуктов **3a:3a'** = 93:1 (Таблица 3).

Таблица 3. Влияние времени реакции и добавки γ -терпинена на выход продукта **3a** и селективность катализируемой Pd(hfpd)₂ реакции гидротииолирования^a.

№ п/п	Время, ч	γ -терпинен	Конверсия, %	Выход 3a , %	Селективность, 3a:3a'
1	1	–	74	13	1:5
2	1	+	60	58	29:1
3	3	+	93	90	30:1
4	24	+	94	93	93:1

^aСоотношение **1a:2a**=1:1, 0.1 мол. % Pd(hfpd)₂, толуол 90 °С

Стоит отметить, что использование низких загрузок катализатора в комбинации с электронно-акцепторными лигандами позволяет сохранять реакционную смесь в гомогенном состоянии, после завершения реакции не наблюдается выпадение осадка. С загрузкой 0.05 мол. % Pd(hfpd)₂ гидротииолирование проходит с хорошей селективностью, но хорошего выхода продукта **3a** (а именно 83 %) удастся достигнуть только за 24 часа при высоких температурах (Таблица 4). При минимальных загрузках 0.01 мол. % образование продукта присоединения по правилу Марковникова **3a** наблюдалось с использованием добавки 10 мол. % Et₃N. Вероятно, что амин участвует в процессе депротонирования тиола, а протонированный аммониевый катион [Et₃NH]⁺ может облегчать стадию протонолиза (механизм каталитического цикла обсуждается ниже). Оба фактора стимулируют обмен лигандами в координационной сфере металла, тем самым увеличивая скорость реакции и делая каталитическую систему более эффективной. При 90 °С выходы реакции достаточно низкие, но повышение температуры до 110 °С и далее до 140 °С приводит к хорошим выходам продукта **3a** (60 % и 50 % соответственно). При проведении реакции в атмосфере аргона при 140 °С, селективность повышалась до 50:1 с выходом продукта **3a** 40%. Несмотря на жесткие условия реакции и низкие загрузки катализатора, основным продуктом реакции является продукт присоединения по правилу Марковникова (соотношение **3a:3a'** = 5:2) (Таблица 4).

Таблица 4. Выходы продукта **3a** в реакции гидротииолирования с различными загрузками катализатора Pd(hfpd)₂^a.

№ п/п	Мол. % Pd(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. % Et₃N. ^г Селективность 2 : 1 (**3a** : **4a**). ^г Селективность 5 : 2 (**3a** : **4a**).

На данный момент загрузки катализатора 0.01 мол. % – наименьший показатель количества катализатора из описанных в литературе реакций присоединения тиола к алкину, в которых доминирующим продуктом является продукт присоединения по правилу Марковникова.

2.3 Исследование синтетического потенциала катализируемого Pd(hfpd)₂ присоединения тиолов к алкинам

Для подтверждения практической применимости реакции гидротииолирования алкинов с Pd(hfpd)₂ в качестве катализатора использовали загрузки 0.1 мол. %, что является существенным улучшением за счет десятикратного уменьшения обычных загрузок катализатора в данных реакциях. В оптимизированных условиях при температуре 140 °C и времени реакции 24 часа с добавкой 1 экв. γ -терпинена в толуоле было проведено присоединение различных тиолов к алкинам. Было получено 14 винилсульфидов с различными заместителями в бензольном кольце (-CH₃, -Cl, -F, -Br, -OMe) с выходами по ¹H ЯМР до 98 %. Присоединение не ограничивается только тиолами, например, фенилселенол также реагирует с алкином **1a** с образованием продукта с выходом 98 % .

Использование алкинов с объемными заместителями с пропаргильной спиртовой группой привели к почти количественным выходам разветвленных винилсульфидов. Присоединение тиофенола к *трет*-бутилацетилену приводит к выходу 98 % винилсульфида с добавкой 10 мол. % Et₃N. Гидротииолирование фенилацетилена и триметилсилилацетилена проходит с умеренными выходами 57 % и 31 % и более низкой селективностью 3:1 и 2:1 соответственно. Таким

образом, разработанная каталитическая система показала отличную селективность в большинстве превращений с незначительным или низким содержанием побочных продуктов присоединения против правила Марковникова.

2.4 Изучение механизма катализируемого $Pd(hfpd)_2$ присоединения тиолов к алкинам

Исследование реакционных смесей во время проведения и после окончания модельной реакции гидротииолирования алкинов с использованием 1,3-дикетонатных комплексов палладия в качестве катализаторов показало, что только катализируемая $Pd(hfpd)_2$ реакция проходит без образования осадка.

Использование комплексов $Pd(acpd)_2$, $Pd(tfpd)_2$, и $Pd(acac)_2$ приводит к образованию агломератов тиофенолятных производных вида $[Pd(SPh)_2]_n$, которые были исследованы методом сканирующей электронной микроскопией (Рисунок 2). Элементный состав комплексов $[Pd(SPh)_2]_n$ был подтвержден энергодисперсионным рентгеновским микроанализом (EDX) (Рисунок 2). Образование осадка при использовании $Pd(acac)_2$ происходит мгновенно, в то время как в реакциях с $Pd(acpd)_2$ и $Pd(tfpd)_2$ осадок выпадает значительно медленнее. Массы осадков после реакций одинаковые и состав соответствует формуле $[Pd(SPh)_2]_n$.

Описанный процесс свидетельствует о каталитической системе «коктейльного» типа, для которой характерно образование различных типов металлосодержащих частиц. Имеется в виду, что молекулярные комплексы могут катализировать реакцию в гомогенной фазе, а после замещения 1,3-дикетонатных фрагментов (**5** и **6**) агломерируют в нерастворимые тиолятные комплексы (**7**) (Схема 2).

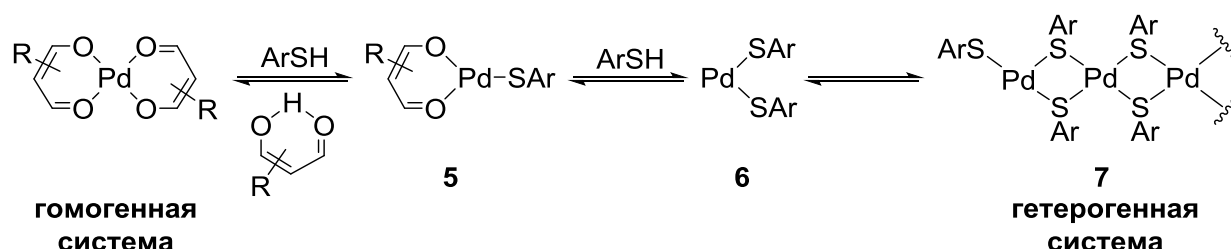


Схема 2. Равновесие между различными формами $[Pd]$ в реакционной смеси.

Отсутствие нерастворимых частиц указывает на предпочтительное протекание реакции по гомогенному маршруту. Предположительно, комплексы палладия с гексафторацетилацетонатными лигандами катализируют

присоединение тиолов к алкинам в гомогенных условиях за счет регулирования растворимости металлсодержащих частиц.

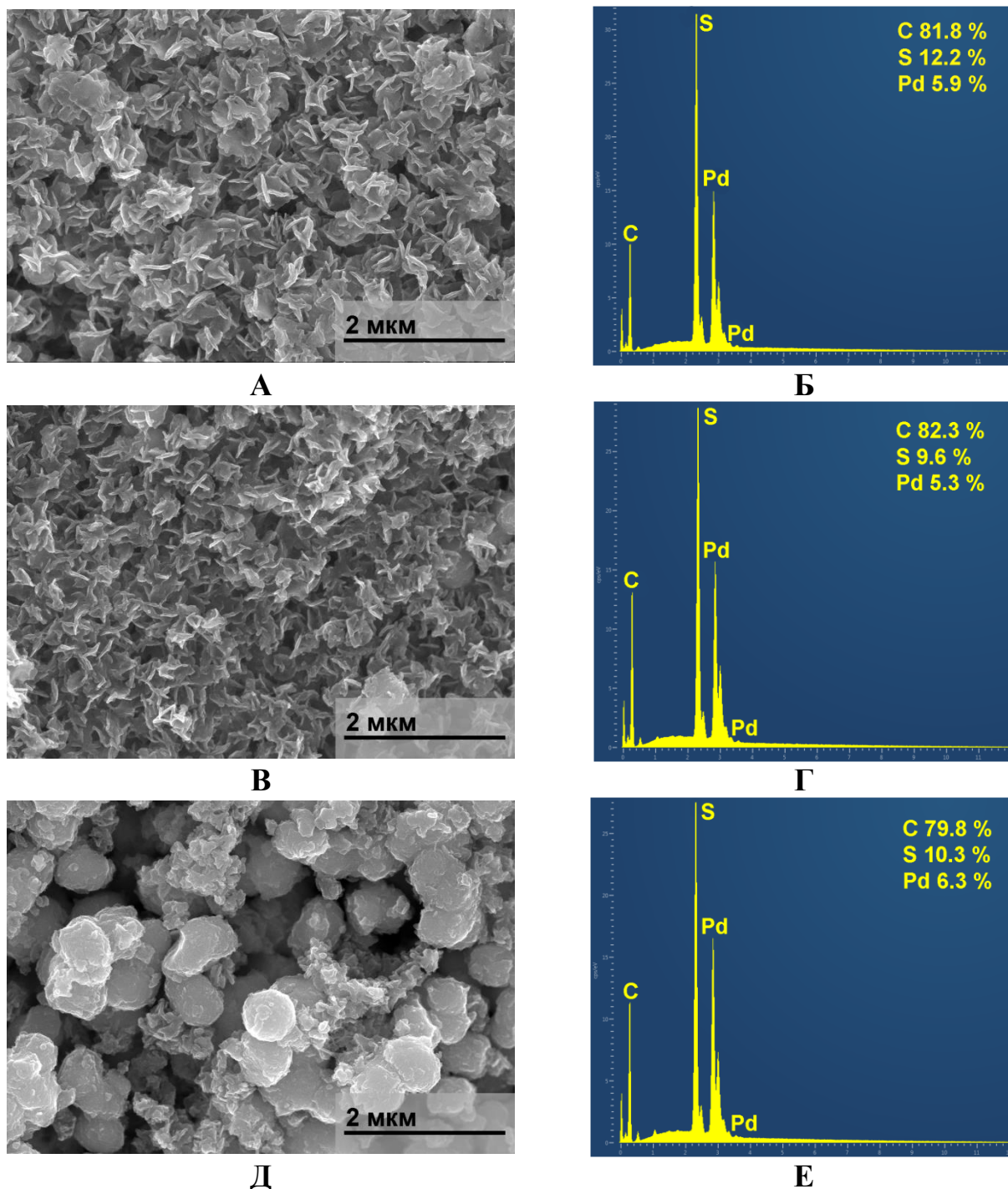


Рисунок 2. Полученные SEM микрофотографии и данные EDX осадков $[\text{Pd}(\text{SPh})_2]_n$, образующихся из $\text{Pd}(\text{асас})_2$ (А и Б), $\text{Pd}(\text{асрpd})_2$ (В и Г), $\text{Pd}(\text{tfpd})_2$ (Д и Е).

Вероятнее всего, реакция начинается с активации предшественника каталитически активной формы, а именно, 1,3-дикетонатного комплекса палладия за счет координации алкина (Схема 3). Добавление тиофенола к координированному комплексу **8** инициирует каталитический цикл путем

замещения ацетилацетонатного фрагмента на группу SAr (**9**). На следующем этапе происходит внедрение алкина по связи Pd–S (**10**), после чего следует протонолиз по связи Pd–C интермедиата **10** еще одной молекулой тиола с образованием продукта присоединения по правилу Марковникова **3** и регенерацией активного комплекса **9**. В то же время замещение 1,3-дикетонатного лиганда в комплексе **5** может привести к образованию нерастворимых полимерных частиц $[\text{Pd}(\text{SAr})_2]_n$ (**7**) (Схема 3).

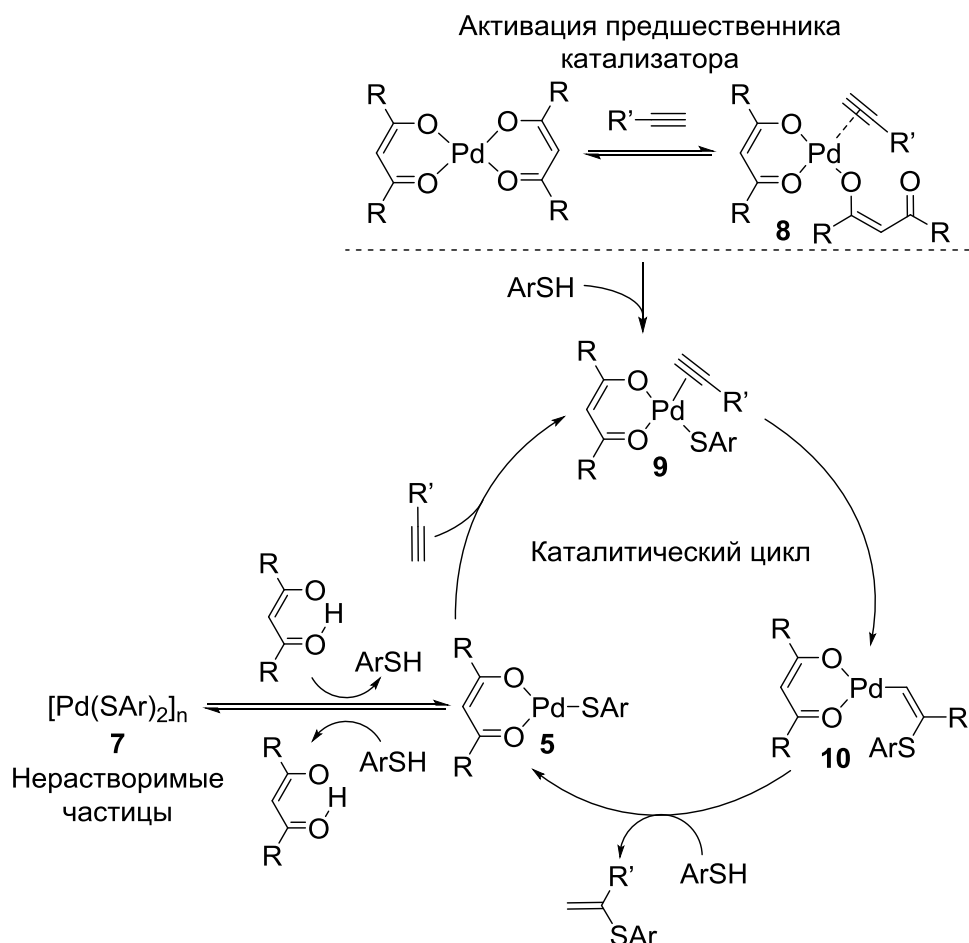


Схема 3. Предполагаемый механизм катализируемого 1,3-дикетонатными комплексами палладия присоединения ароматических тиолов к алкинам.

Характер системы сильно зависит от используемого 1,3-дикетонатного лиганда. Применение в качестве лигандов асас, асрд и тфрд приводит к осаждению палладиевых частиц **7** и протеканию реакции в гетерогенных условиях. По сравнению с другими лигандами hfрd обладает более высоким сродством к палладию в комплексах и смещает динамическое равновесие в гомогенные условия. Несмотря на то, что частицы $[\text{Pd}(\text{SAr})_2]_n$ не были обнаружены в видимых количествах для системы с использованием $\text{Pd}(\text{hfрd})_2$, образование некоторого

количества кластеров/агломератов нельзя исключать полностью. Тем не менее, стабилизация гомогенных условий реакции оказала положительный эффект на эффективность каталитической системы.

3 Разработка экологически чистой методики гидротииолирования алкинов

Основные расчеты E-фактора (EF) учитывают загрузки сырья и реагентов, но исключают воду и подразумевают регенерацию растворителей на 90 % (1). Для оценки эффективности процессов, отходы которых не подвергались рециклингу, используют дополнительно значения полного E-фактора (сEF) и простого E-фактора (sEF), которые рассчитывают по уравнениям (2) и (3). При расчете sEF учитываются все компоненты, используемые для полного синтеза, кроме растворителей и воды, в то время как значение сEF учитывает абсолютно все отходы процесса.

$$EF = \frac{\sum m_{\text{исходных материалов}} + \sum m_{\text{реагентов}} + \sum m_{\text{растворителей}} - m_{\text{продукта}} - \sum m_{\text{реген. растворителей}}}{m_{\text{продукта}}} \quad (1)$$

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

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

Расчеты для опубликованных в литературе методик в большинстве случаев невозможны из-за неполного описания экспериментальных данных, особенно стадии выделения продуктов в чистом виде. Так, в случае получения винилсульфидов по реакции гидротииолирования алкинов и их очистки колоночной хроматографией, авторы могут не упомянуть количество силикагеля и растворителей, полагаясь на распространенность данного метода разделения веществ в лабораторной практике. Однако, подобные опущения делают расчет E-фактора литературных методик неточным. Поэтому важным этапом определения экологически предпочтительного метода выделения веществ в чистом виде является оценка E-фактора для различных методов.

3.1 Оценка E-фактора различных методов очистки веществ

Наиболее распространенными методами очистки веществ являются колоночная хроматография и флэш-хроматография, экстракция и перегонка. Для оценки значений E-фактора были проанализированы стандартные

экспериментальные процедуры. Естественно, что величины Е-фактора могут отличаться в зависимости от использованных растворителей, типа силикагеля и др., поэтому более корректное значение должно быть вычислено отдельно для конкретного случая.

Колоночная хроматография чаще всего используется для выделения продуктов реакции гидротииолирования алкинов, так как позволяет получить чистые продукты из сложных смесей с минимальными потерями. С другой стороны, в хроматографии используется большое количество растворителей и силикагеля, что резко увеличивает общее количество отходов. Значение сЕF колоночной хроматографии зависит от массы наполнителя колонки, а именно силикагеля, и массы растворителей.

Масса силикагеля обычно в 20-100 раз превышает массу образца, а масса элюента меняется и во многом зависит от выбранного растворителя и его плотности. Согласно положениям зеленой химии, предпочтение стоит отдавать наименее токсичным растворителям, которые способны нанести наименьший вред окружающей среде. Анализ результатов показал, что сЕF колоночной хроматографии будет находиться в диапазоне от 304 до 960 (Рисунок 3), нижний предел соответствует использованию чистого ПЭ (плотность 0.65 г/мл), верхний предел – чистого ЭА (плотность 0.90 г/мл). Представленные значения рассчитаны для образцов массой от 100 мг до 2.5 г, приняв массу продукта равной массе исходной смеси.

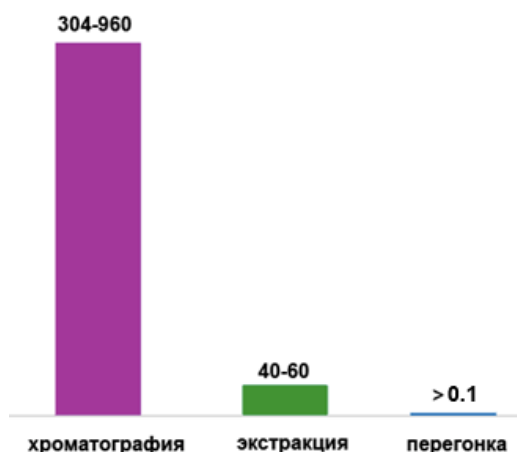


Рисунок 3. Оценка сЕF для различных способов очистки веществ.

Представленные значения следует рассматривать как грубую первичную оценку количества отходов входе выделения вещества в чистом виде.

Выделение продукта из реакционной смеси в некоторых случаях может проходить путем экстракции органических соединений, хотя чаще всего ее комбинируют с другими методами. Экстракция требует избытка органического растворителя, например, для экстракции 1 г соединения из 20 мл воды необходимо 30 мл растворителя, в котором данное соединение имеет растворимость в 10 раз больше, чем в воде. Соответственно для рассматриваемого примера сЕF экстракции варьируется от 40 для ПЭ до 60 для дихлорметана (плотность 1.33 г/мл) (Рисунок 3).

Перегонка является еще одним эффективным методом разделения веществ, который позволяет получать чистые вещества в разных количествах без использования дополнительных веществ. В данном случае единственными отходами, вносящими вклад в сЕF, являются потери продукта при перегонке. В идеальном случае сЕF перегонки стремится к нулю.

Проведя оценку значений Е-фактора для различных методик выделения веществ в чистом виде, можно утверждать, что наиболее предпочтительной является перегонка, использование которой позволяет минимизировать количество отходов в процессе очистки.

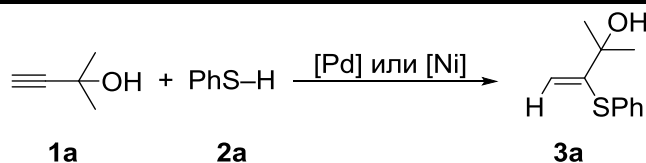
3.2 Оценка Е-фактора различных методик катализируемого комплексами переходных металлов присоединения тиолов к алкинам

Согласно литературным данным и проведенным исследованиям разветвленный винилсульфид **3a** может быть синтезирован по атом-экономичной катализируемой комплексами переходных металлов реакции присоединения тиола **2a** к алкину **1a**. Высокая селективность присоединения по правилу Марковникова и высокие выходы в данной реакции наблюдаются для четырех каталитических систем: Ni(acac)₂, Pd(OAc)₂, (IMes)Pd(acac)Cl и Pd(hfpd)₂. Основываясь на описанных методиках синтеза и выделения винилсульфида **3a** с упомянутыми каталитическими системами, были рассчитаны значения sЕF и сЕF для различных процедур получения продукта (Таблица 5).

Использование хроматографии для выделения винилсульфида **3a** приводит к высоким значениям сЕF от 506 в случае использования Ni(acac)₂ до 1667 при проведении гидротиолирования с (IMes)Pd(acac)Cl (Таблица 5, строки 2-5). Проведенный расчет показал, что несмотря на наименьший выход продукта (55 %

по сравнению с 78-91 %), наиболее экологически предпочтительной методикой из опубликованных в литературе является катализируемая Ni(acac)₂ реакция (сEF ≈ 94), где винилсульфид **3a** выделяют экстракцией и перегонкой (Таблица 5, строка 1). Причины такого различия заключаются в методе выделения продукта: при хроматографии выделяется больше отходов по сравнению с экстракцией и перегонкой, и даже более высокие выходы чистого продукта не компенсируют отрицательный экологический эффект. Для дальнейшей оценки эффективности каталитической системы рассчитаны значения sEF, которые не учитывают используемые растворители и воду. Значительная разница между сEF и sEF подчеркивает негативный вклад от использования растворителей (Таблица 5).

Таблица 5. Сравнение значений E-фактора для методик синтеза **3a** с использованием хроматографии или экстракции/перегонки для очистки продукта.



№ п/п	Катализатор	Метод очистки 3a	Выход 3a , %	sEF (г/г) ^a	cEF (г/г) ^a
1	Ni(acac) ₂	Экстракция + перегонка	55	~1.0	~94
2	Ni(acac) ₂		78	~0.3	~506
3	Pd(OAc) ₂	Хроматография	85	~0.2	~688
4	(IMes)Pd(acac)Cl		91	~0.8	~1667
5	Pd(hfpd) ₂		90	~1.3	~901

^aЗначения EF и сEF для Ni(acac)₂, Pd(OAc)₂, и (IMes)Pd(acac)Cl были рассчитаны согласно опубликованным литературным методикам.

Для уменьшения потребления растворителей были проведены оптимизированные реакции присоединения тиола **2a** к алкину **1a** с упомянутыми системами, в которых для выделения продукта **3a** была использована перегонка реакционной смеси без дополнительных манипуляций, таких как фильтрование катализатора или экстракция. Такая оптимизация процесса очистки позволила значительно уменьшить значения сEF (Таблица 6). Однако не все каталитические системы устойчивы к сильному нагреву в процессе перегонки. Например, дополнительный нагрев реакционной смеси после реакции с использованием Ni(acac)₂, приводит к полимеризации винилсульфида, что снижает выход продукта

3a (Таблица 6, строка 1). В остальных случаях выходы целевого продукта **3a** в чистом виде после перегонки составили 66-75 %. Полученные значения немного ниже значений, полученных с использованием хроматографии, что связано с потерями продукта в процессе перегонки. Тем не менее, благодаря изменению метода выделения продукта удалось значительно снизить количество используемых веществ для получения соединения **3a** в индивидуальном виде и тем самым снизить значения сЕF, что делает данные процедуры предпочтительными с точки зрения экологических характеристик. Использование перегонки вместо хроматографии резко уменьшает значения сЕF для всех исследованных каталитических систем (сравнение Таблица 5 и Таблица 6).

Таблица 6. Сравнение значений Е-фактора для методик синтеза **3a** с использованием перегонки для очистки продукта.

№ п/п	Катализатор	Выход 3a , %	sEF (г/г)	cEF (г/г)
1	Ni(acac) ₂	43	~2.7	~3.1
2	Pd(OAc) ₂	66	~0.6	~0.8
3	(IMes)Pd(acac)Cl	75	~1.3	~1.5
4	Pd(hfpd) ₂	75	~0.8	~1.5

Выбранная каталитическая система должна сочетать высокий выход продукта, низкий Е-фактор, а также соответствовать экологическим стандартам, демонстрирующим воздействие на окружающую среду всех этапов производства продукта: от добычи сырья до процессов утилизации и переработки. Использование металлсодержащих катализаторов оказывает существенное влияние на экологические показатели процесса синтеза винилсульфидов. С помощью потенциала глобального потепления GWP (количество CO₂, выделяющееся в ходе получения 1 г продукта из сырья) и общего потребления энергии CED для Ni и Pd можно продемонстрировать разный вклад в оценку жизненного цикла продукта. Для сравнения GWP(Ni) = 6.5 кг CO₂/кг и CED(Ni) = 111 МДж/кг, в то время как GWP(Pd) = 3880 кг CO₂/кг и CED(Pd) = 72700 МДж/кг. Исходя из показателей GWP и CED можно отметить преимущество никелевых катализаторов.

Важно обратить внимание на воздействие катализаторов на биологические системы. Стоит учитывать, что итоговая токсичность каталитической системы

зависит от лигандов и других факторов и должна измеряться для каждого отдельного случая, но, как правило, соединения никеля и палладия имеют сходную токсичность для человека.

Несмотря на высокую экологическую выгоду от использования никеля, палладий остается наиболее широко используемым металлом для катализа, поскольку он является более предсказуемым и толерантным для функциональных групп. Недостатком никелевых каталитических систем является сложность в использовании за счет склонности к инициализации многочисленных побочных процессов.

4 Дегидратация винилсульфидов для получения тиозамещенных сопряженных диенов

Сопряженные диены – перспективный класс соединений, которые используются как синтетические блоки для построения более сложных имеющих практическую важность молекул. В работе предлагается способ получения 2-тиозамещенных 1,3-диенов из винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу, по реакции дегидратации.

4.1 Подбор условий для дегидратации винилсульфида с третичной спиртовой группой

Для определения приемлемой системы для дегидратации винилсульфидов, использованы классические дегидратирующие агенты. Применение фосфорил-, тионил- и метансульфонилхлоридов, органических и неорганических кислот и амберлист-15 приводит к высокой конверсии исходного винилсульфида **3a**, однако диен **4a** с выходом 27 % удалось получить при использовании мезилхлорида (MsCl) в Et₃N. Хорошую дегидратирующую способность проявил пентаоксид фосфора, реакция с которым в ДМФА приводит к селективному образованию диена **4a** с выходом 61 %.

На следующем этапе было изучено влияние основания в реакции дегидратации **3a** с P₂O₅ в ДМФА (Схема 4). Использование в качестве основания Et₃N позволило увеличить выход целевого продукта **4a** до 98 % при количественной конверсии исходного винилсульфида **3a**.

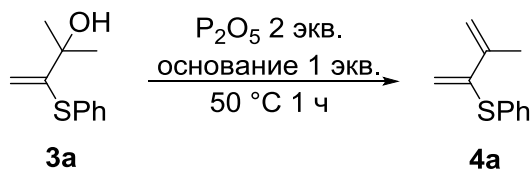


Схема 4. Дегидратация винилсульфида **3a** с оксидом фосфора (V).

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

4.2 Дегидратация винилсульфидов с третичной спиртовой группой и различными заместителями при сере

С подобранными оптимальными условиями была проведена дегидратация винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу. 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, диены были получены с выходами 83-96 % с использованием экстракции на стадии очистки.

В отличие от арилзамещенных диенов, диен с алифатическим 2-этилгексильным 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 неустойчивость диенов и их высокую реакционную способность. Также, была проведена дегидратация винилселенида, выход диена составил 69 %.

4.3 Дегидратация и реакция Дильса-Альдера в одной реакционной колбе (one-pot)

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. Такой способ является крайне удобным ввиду неустойчивости 2-тиозамещенных 1,4-диенов.

Описанный подход был успешно осуществлен с использованием винилсульфида **3a** и диенофила **5** (Схема 5). Вся процедура включала в себя на первой стадии описанную ранее дегидратацию с последующим добавлением диенофила. Выход продукта **6** после выделения колоночной хроматографией составил 74 %.

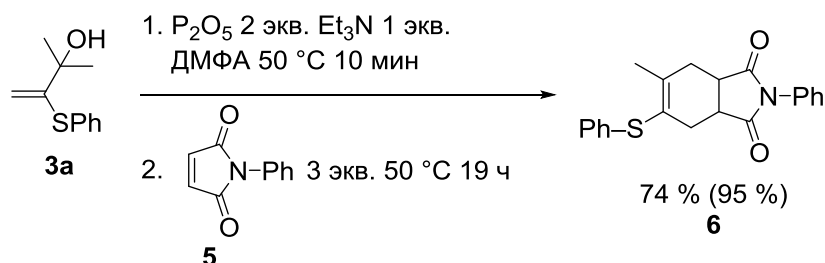


Схема 5. Дегидратация винилсульфида и реакция Дильса-Альдера без выделения продукта на промежуточной стадии. На схеме указан выделенный выход продукта и выход по спектру ¹Н ЯМР в скобках.

ВЫВОДЫ

1. Полученные по реакции тиофенола с ацетилацетонатными солями металлов комплексы $[\text{Co}(\text{SPh})_2]_n$ и $[\text{CuSPh}]_n$ использованы в качестве гетерогенных катализаторов для присоединения тиолов к алкинам. Соединение кобальта впервые использовано в качестве катализатора в реакции гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова, разветвленный винилсульфид получен с хорошим выходом.
2. Продемонстрировано влияние материалов, широко используемых в качестве подложек, на селективность и выход реакции гидротииолирования алкинов, катализируемой $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$. Высокий выход разветвленного винилсульфида сохраняется только при добавлении в систему графита и силикагеля.
3. Предложена новая каталитическая система на основе $\text{Pd}(\text{hfpd})_2$ для селективного гидротииолирования по правилу Марковникова, с использованием которой синтезирован ряд разветвленных винилсульфидов с выходами до 95 %. Продемонстрировано влияние заместителей в ацетилацетонатных фрагментах комплексов палладия на эффективность присоединения тиолов к алкинам. Стабилизация лигандами активной формы катализатора препятствует образованию нерастворимых тиофенолятных комплексов $[\text{Pd}(\text{SPh})_2]_n$, в результате удалось достичь минимальной на сегодняшний день загрузки комплекса палладия 0.01-0.1 мол. % за счет протекания реакции в гомогенном режиме.
4. Проанализирован E-фактор различных методик гидротииолирования алкинов по правилу Марковникова. С применением модифицированных методик проведено гидротииолирование алкинов с использованием катализаторов $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}$ и $\text{Pd}(\text{hfpd})_2$. Продемонстрировано, что наиболее предпочтительным методом выделения винилсульфидов в чистом виде с точки зрения минимизации отходов является перегонка (E-фактор ~ 0.8).
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 реакционную стадию, выход продукта составил 74 %.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Eremin D.B., Boiko D.A., **Borkovskaya E.V.**, Khrustalev V.N., Chernyshev V.M., Ananikov V.P. / Ten-fold boost of catalytic performance in thiol-yen click reaction enabled by a palladium diketonate complex with a hexafluoroacetylacetonate ligand // *Catalysis Science and Technology*. – 2018. – p. 3073-3080. (IF=5.73)
2. Degtyareva E.S., **Borkovskaya E.V.**, Ananikov V.P. / Applying green metrics to ecofriendly synthesis of sulfur-substituted conjugated dienes based on atom-economic hydrothiolation // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. – 2019. – p. 9680-9689. (IF=6.97)
3. **Борковская Е.В.**, Анаников В.П. / Синтез активированных диенов на основе атом-экономичной Ni-катализируемой реакции // Сборник тезисов *Зимней конференции молодых ученых по органической химии (WSCO-2016)*, д. Красновидово – январь 2016 г. – с. 64.
4. **Борковская Е.В.**, Кислицин П.Г., Анаников В.П. / Эффективный синтез сопряженных диенов с активирующей сульфидной группой из простых исходных веществ // Сборник тезисов докладов *VII Молодежной конференции ИОХ РАН*, г. Москва – май 2017 г. – с. 61.
5. **Борковская Е.В.**, Анаников В.П. / Эффективный синтез сопряженных диенов с активирующей сульфидной группой из простых исходных соединений // Сборник тезисов «Актуальные проблемы органической химии АПОХ-2018», г. Шерегеш – март 2018 г. – с. 108.
6. Еремин Д.Б., Бойко Д.А., **Борковская Е.В.**, Анаников В.П. / Увеличение эффективности каталитической системы на основе 1,3-дикетонатных комплексов палладия для гидротииолирования алкинов // Тезисы докладов Научной конференции грантодержателей РФ «Современные тенденции в химии, биологии, медицине «От молекулы к лекарству», г. Казань – ноябрь 2018 г. – с. 25.
7. Еремин Д.Б., Бойко Д.А., **Борковская Е.В.**, Анаников В.П. / Разработка высокоэффективной каталитической системы для гидротииолирования алкинов на основе дикетонатных комплексов палладия // Сборник материалов Четвертого междисциплинарного научного форума с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии», г. Москва – ноябрь 2018 г. – Том 1 – с. 179.