

Шлапаков Никита Сергеевич

«Фоторедокс-каталитические системы для стерео- регио- и хемоселективного образования связи C(sp²)-S»

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. 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>

24 июля 2023 года

Дата приема к защите

26 июля 2023 года

Дата размещения автореферата (новая версия) на сайте ВАК

<https://vak.minobrnauki.gov.ru>

24 августа 2023 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



ШЛАПАКОВ
Никита Сергеевич

**ФОТОРЕДОКС-КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ СТЕРЕО- РЕГИО- И ХЕМОСЕ-
ЛЕКТИВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ СВЯЗИ C(sp²)-S**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва 2023

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

д.х.н., академик РАН, зав. Лабораторией металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Официальные
оппоненты

Федюшкин Игорь Леонидович

д.х.н., академик РАН, профессор, директор Института металлорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской Академии наук (ИМХ РАН, Нижний Новгород)

Антипин Игорь Сергеевич

д.х.н., член-корр. РАН, профессор кафедры органической и медицинской химии Института органической химии им. А.М. Бутлерова КФУ, Казань

Ведущая
организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН»

Защита состоится «25» ОКТЯБРЯ 2023 г. в «11:00» на заседании диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте <http://zioc.ru/>

Автореферат разослан « » СЕНТЯБРЯ 2023 года

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

Ученый секретарь
Диссертационного совета 24.1.092.01
доктор химических наук



Газиева Г.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности: Органические вещества, содержащие серу, нашли широкое применение в современной органической и полимерной химии, а также в химии природных, биологически активных и лекарственных соединений. Основные методы синтеза серосодержащих соединений – присоединение тиолов к ненасыщенным соединениям или кросс-сочетание тиолов и органических галогенидов.

Известные каталитические системы на основе металлов обладают наибольшей селективностью в реакции гидротииолирования алкинов. Они позволяют контролируемо получать как анти-марковниковские, так и марковниковские продукты гидротииолирования. При этом до настоящего момента отмечалось, что в результате радикальных и фотоиницируемых безметаллических процессов возможно получить только продукты присоединения против правила Марковникова, к тому же в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров.

Реакции кросс-сочетания арил- или винил-галогенидов с тиолами в условиях металлокомплексного катализа требуют использования сильных оснований, специфических лигандов и зачастую жестких условий, однако способны решать самые серьёзные синтетические задачи. Поэтому уменьшение загрузок катализаторов, отказ от использования сложных лигандов и, по возможности, оснований являются ключевыми задачами этой области.

Современные направления в органической химии дают возможность открыть новые грани реакционной способности серосодержащих соединений. Одним из наиболее бурно развивающихся многообещающих направлений в синтетической химии является фоторедокс-катализ (ФРК). Мягкость условий протекания реакции и использование энергии света позволяет запускать реакции, недоступные методам классической органической химии. Это в совокупности может позволить решать самые сложные синтетические задачи.

Цель. Целью данной работы является разработка эффективных и селективных ФРК методов синтеза продуктов, содержащих связь $C(sp^2)-S$, без использования комплексов благородных металлов.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость:

1) Была разработана эффективная методика синтеза α -винилсульфидов в рамках фоторедокс-катализа, что позволило эффективно получать данные важные синтетические блоки без примесей металлов и использовать их в последующих фотохимических превращениях. Подробно изученный механизм этого фотохимического превращения позволил теоретически и экспериментально описать поведение π^* -анион-радикалов, получающихся в ходе атаки винильных радикалов тиолят-анионами. Данное исследование представляет фундаментальную значимость для дизайна новых ион-радикальных фотохимических реакций с участием алкинов.

2) Разработка тримолекулярной ФРК реакции тиол-ин-ен сочетания, характеризующейся возможностью регио- и стерео-контроля структуры углеродного скелета финального продукта, создала предпосылки для направленного синтеза полифункционализированных диенов. С другой стороны, детальное исследование механизма реакции открыло новую веху в разработке и теоретическом обобщении многомолекулярных атом-экономичных фотохимических превращений алкинов и алкенов.

3) Была исследована эффективная металлофоторедокс-каталитическая (МФРК) система для осуществления реакции кросс-сочетания тиолов и арилбромидов. Данная методология отличается своей простотой на фоне существующих каталитических систем, так как в ней используется пара соль никеля (II)/фотокатализатор без применения лигандов и оснований. С одной стороны, система показала свою широкую практическую применимость в том числе и для функционализации сложных природных и лекарственных соединений, что делает её привлекательной для широкого использования в лабораторной практике. С другой стороны, было на практике продемонстрировано, что наличие лиганда и сильного основания в каталитической системе не является необходимым и достаточным условием для проявления активности в реакциях кросс-сочетания.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Используются 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.

Апробация результатов. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях и 4 тезиса в сборниках докладов всероссийских и международных научных конференций.

Структура диссертации. Данная диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, благодарности и список литературы. Материал диссертации изложен на 207 страницах, библиографический список включает в себя 177 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

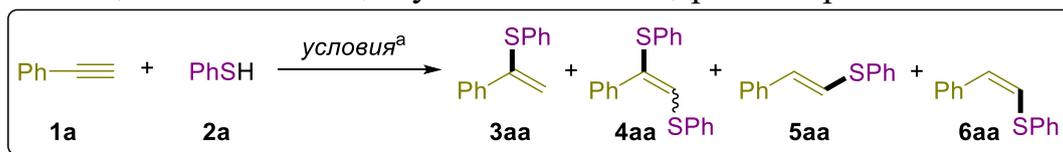
Хемо-, регио- и стереоселективный ФРК синтез винилсульфидов

В ранних работах нашей лаборатории было показано, что фотокаталитическое гидротииолирование алкинов, в виду их протекания по радикальному механизму, предполагает анти-Марковниковскую регио-селективность. Этот опыт был полезен для поиска оптимальных условий проведения подобного процесса с участием тиолов. В качестве модельных субстратов были выбраны фенилацетилен **1a** и тиофенол **2a**. В ходе анализа результатов оптимизационных экспериментов среди продуктов были найдены целевой α -винил сульфид **3aa**, продукт окислительного бисприсоединения **4aa**, а также линейные изомеры **5aa** и **6aa** (Таблица 1).

Примеры 1-7 из представленной таблицы демонстрируют ключевую роль силы основания в обращении селективности. Для получения преимущественно разветвлённого изомера винилсульфида **3aa** оказалось достаточным использование основания DBU (Таблица 1, пример 6).

По результатам анализа оптимизационных экспериментов, были сформулированы основные факторы, переключающие селективность между 4 возможными продуктами изучаемой реакции (наличие/отсутствие фотокаталитического цикла, слабое/сильное основание, аргоновая/воздушная атмосфера). Для подтверждения выдвинутых предположений о ключевых факторах селективности было проведено выделение всех возможных продуктов, которые можно получить из тиола **2b** и алкинов **1a-e** (Схема 1). Во всех случаях продукты были получены с хорошими выходами (58-98 %), что однозначно указывает на универсальность наблюдаемого явления.

Таблица 1. Оптимизация условий ФРК гидротииолирования алкинов



| № | Основание | 3aa, % | 4aa, % | 5aa, % | 6aa, % |
|---------------------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | Py | 0 | 0 | 90 | 10 |
| 2 | NaHCO ₃ | 29 | 2 | 62 | 7 |
| 3 | KOAc | 44 | 4 | 47 | 5 |
| 4 | K ₂ CO ₃ | 70 | 13 | 7 | 10 |
| 5 | KF | 81 | 7 | 10 | 2 |
| 6 | DBU | 85 | 10 | 1 | 4 |
| 7 ^б | ^t BuOK | 33 | 5 | 0 | 62 |
| 8 ^в | DBU | 10 | 77 | 0 | 0 |
| 9 ^г | DBU | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 10 ^д | DBU | 5 | 0 | 37 | 58 |
| 11 ^{в,г,е} | DBU | 0 | 0 | 7 | 93 |
| 12 ^ж | DBU | 0 | 0 | 0 | 5 |

^а Если специально не оговорено: 0.3 ммоль **1a**, 0.6 ммоль **2a**, 4 мл ДМФА, 0.66 моль основания, эозин Н (1.5 %), 40 °С, зелёные диоды мощностью 1.25 Вт, 24 часа, продуто аргоном в течение 10 мин; ^б Реакционная смесь была интенсивно окрашена; ^в В присутствии воздуха; ^г Реакция без эозина и зелёного света; ^д 0.25 мл ДМФА; ^е 80 °С, 72 часа; ^ж Добавка ТЕМРО.

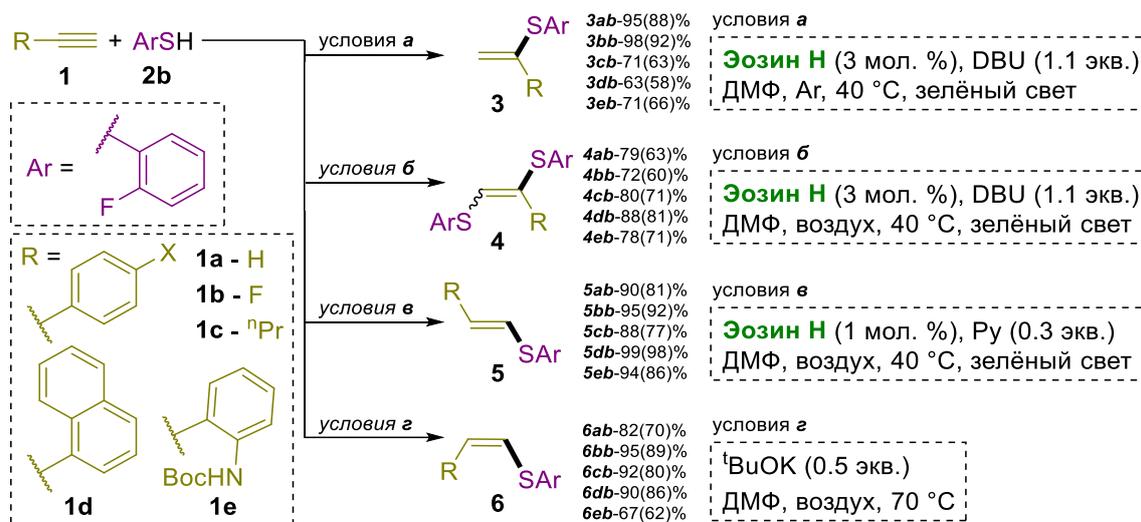
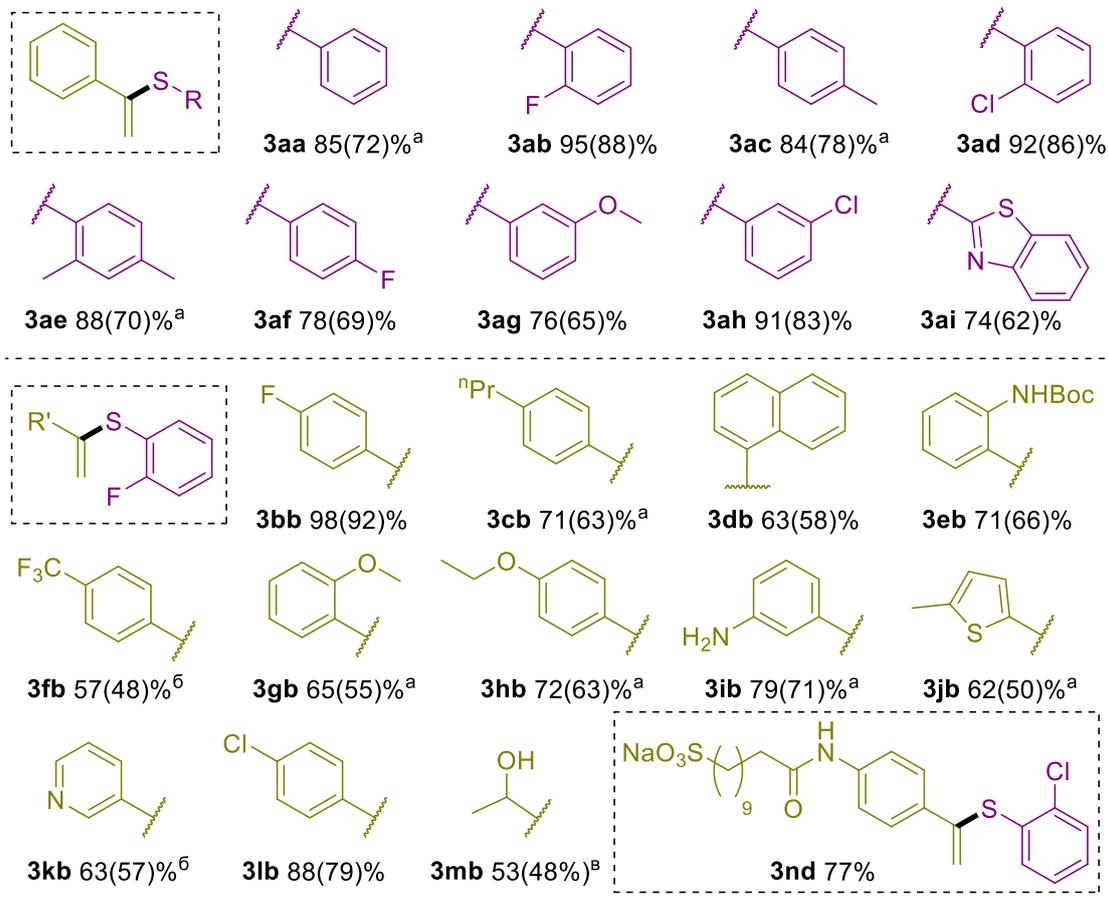
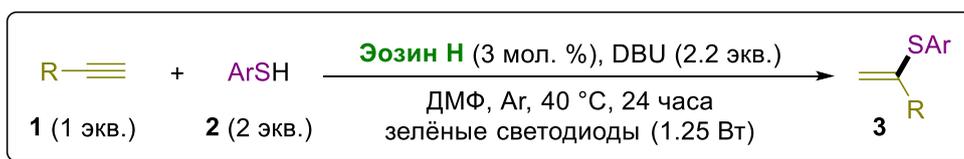


Схема 1. Переключение селективности ФРК реакции гидротииолирования алкинов

Основной задачей данной части работы являлось изучение возможности фотокаталитического получения α -винилсульфидов **3**, являющихся нехарактерными для радикальных реакций продуктами. В оптимизированных условиях был получен ряд продуктов **3** из тиолов и алкинов различного строения (Схема 2). Для достижения высоких выходов (74-95%) в рамках данной реакции подходят ароматические тиолы. Наиболее эффективным оказался тиол **2b**, поэтому с ним производились дальнейшие эксперименты по выявлению субстратного охвата алкинов.



Выходы определялись по спектрам ¹H ЯМР, в скобках указаны выделенные выходы.

^a48 часов; ^bмощные диоды (30 Вт), 2 часа; ^cмощные диоды (30 Вт), 24 часа

Схема 2. Варьирование субстратов ФРК реакции гидротииолирования алкинов

При попытке провести реакцию ФРК гидротииолирования алифатического алкина **1o** получается исключительно винилдисульфид **4oj** даже если в качестве партнёра взять тиол **2j** с выраженными акцепторными свойствами (Схема 3). Более того, в этом случае реакцию даже не удаётся довести до полной конверсии, по всей видимости, из-за того, что фотокатализатор дезактивируется в присутствии исключительно дестабилизированного интермедиата.

Похожая ситуация наблюдается и для интернального алкина **1p** (Схема 3). Вероятно, стерическое напряжение, возникающее в ключевом интермедиате изучаемой реакции, дестабилизирует его и также вызывает существенное замедление реакции, вместе с тем увеличивая вероятность образования продукта окисления – **4pa** наряду с целевым **3pa**.

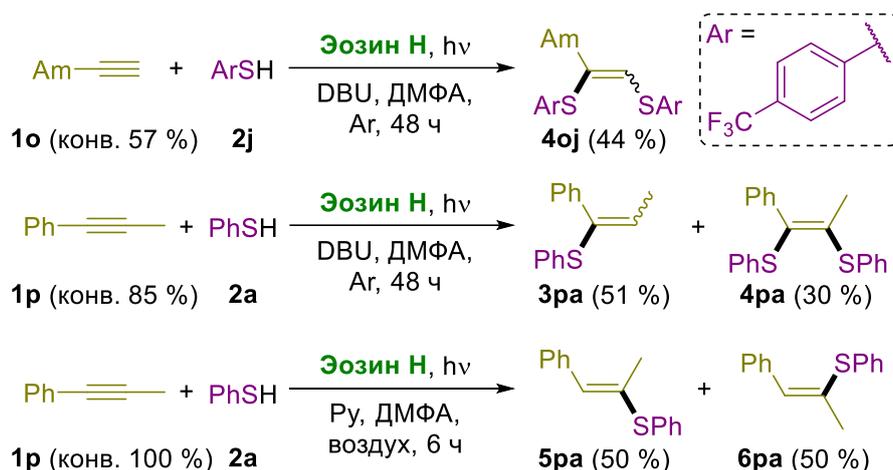


Схема 3. Результаты ФРК гидротиолирования алкинов в случае особых субстратов

Однако, образование **4** – не единственная причина снижения выхода целевого продукта в случае донорных алкинов. При проведении хроматографического разделения реакционной смеси, полученной в результате синтеза соединения **3hb**, было выделено значительное количество соединения **7hbhb** (Схема 4).

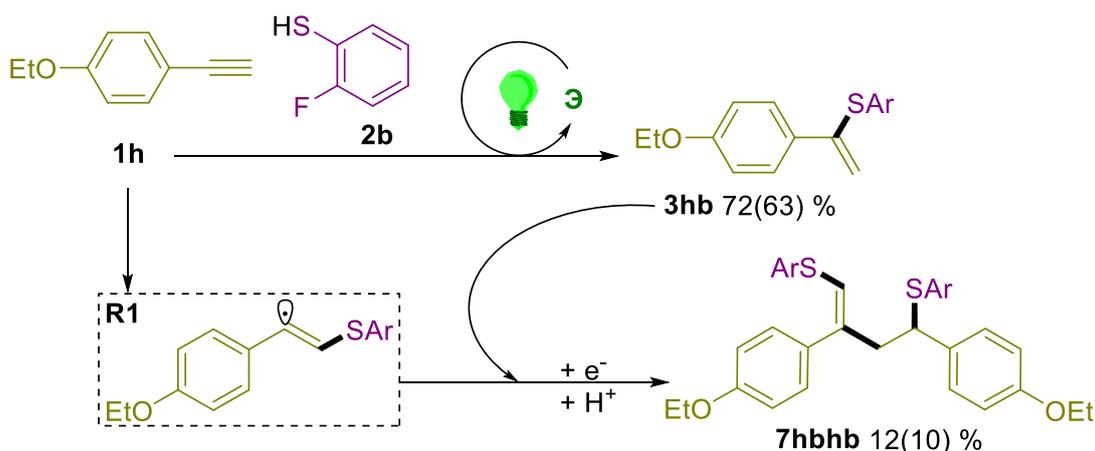


Схема 4. Побочный продукт тиол-ин-ен сочетания, образующийся в ходе ФРК гидротиолирования донорного алкина **1h**

Наиболее вероятным объяснением образования данного соединения может служить гипотеза о протекании реакции через радикальный интермедиат **R1** с последующей его атакой молекулой основного продукта реакции – **3hb** (Схема 4).

На следующем этапе работы был предложен возможный механизм реакции (Схема 5) и предпринята попытка его доказательства комплексом доступных методов. Как показал эксперимент с выделением побочного продукта **7hbhb** (Схема 4), первой вероятной стадией радикального цикла является присоединение тиол-радикала к алкину с образованием винил-радикала **R1**. Именно использование сильных основа-

ний подавляет развитие побочных радикальных цепей, ведущих к анти-марковниковским продуктам, что выводит на первый план иные, неизученные ранее процессы. На втором этапе в результате атаки радикала **R1** тиолят-анионом образуется ключевой интермедиат реакции – анион-радикал **R2** (Схема 5). Интермедиат **R2** преимущественно протонируется по вторичному атому углерода, в результате чего генерируется бензильный радикал **R3**, стабилизированный одновременно ароматическим и тиоильным заместителями (Схема 5). Завершающими представленный радикальный цикл стадиями могут быть либо элиминирование $\text{ArS}\cdot$, способного принять участие в следующем цикле, либо восстановление бензильного радикала **R3** до бензильного аниона **A3** восстановленной формой фотокатализатора.

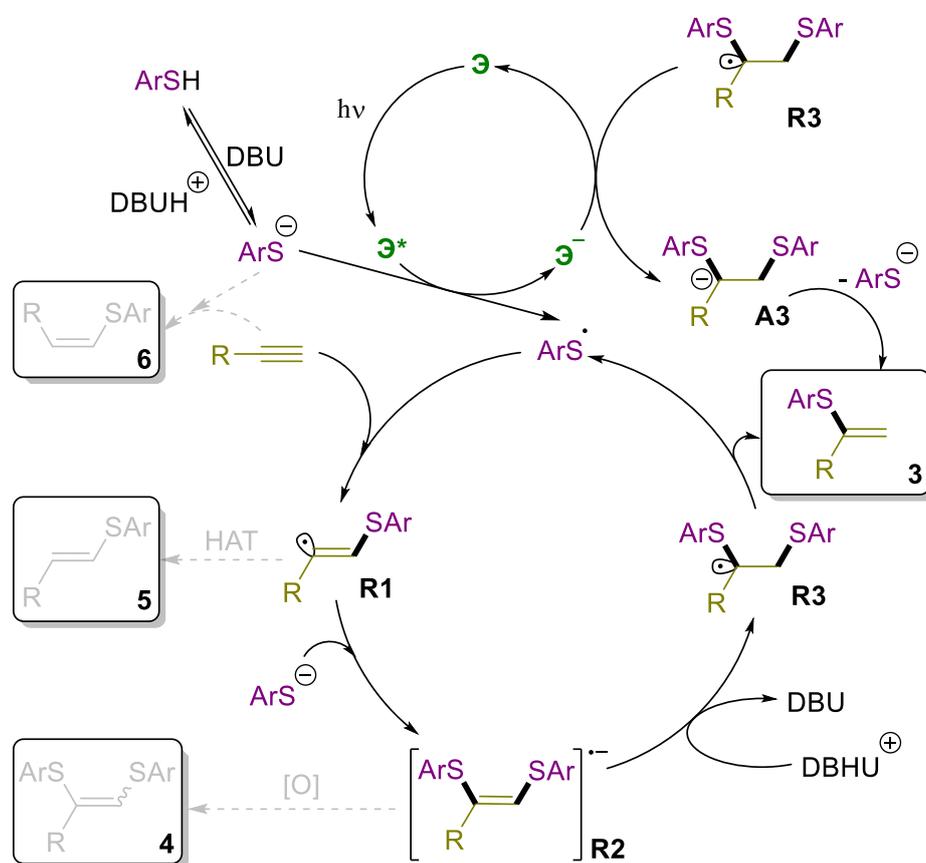


Схема 5. Предполагаемый механизм ФПК гидротиолирования алкинов

Чтобы получить представление о взаимопревращениях радикалов и объяснить региоселективность реакции, были проведены DFT-расчеты, моделирующие строение анион-радикала **R2**. Согласно результатам расчётов спиновая плотность, соответствующая неспаренному электрону анион-радикала **R2**, преимущественно локализована на атомах углерода $\text{C}=\text{C}$ (Рисунок 1, А). При этом отрицательный заряд со-

средоточен на вторичном атоме углерода (Рисунок 1, В), поэтому протонирование осуществляется именно по этому положению, что приводит к радикалу **R3**.

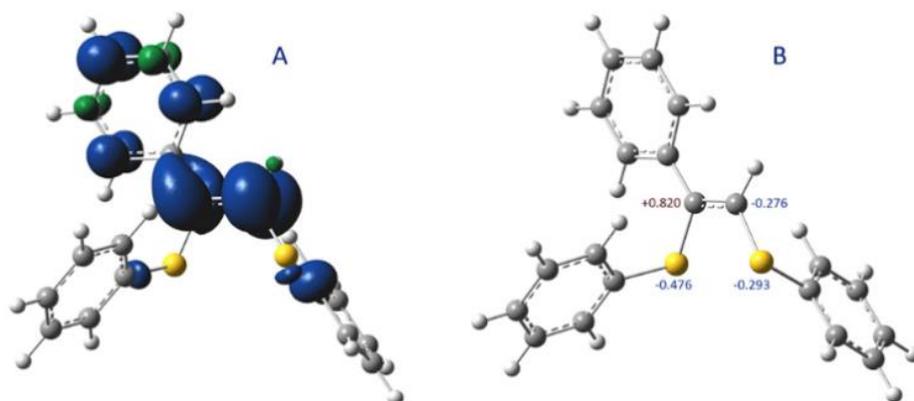


Рисунок 1. А) Распределение спиновой плотности в структуре **R2**; В) Распределение зарядов в структуре **R2**

При таком рассмотрении также возникает предположение, что алифатические алкины могут с трудом вступать в изучаемую реакцию по причине невозможности эффективно стабилизировать радикалы **R2** и **R3** в отсутствии ароматического заместителя. DFT-расчет энергии ВЗМО для различных **R2** показывает, что ароматический заместитель стабилизирует интермедиат значительно лучше, чем алифатический. Для $R = Ph$ энергия ВЗМО составляет -3,40 эВ, для $R = CH(OH)Me$ энергия ВЗМО составляет -3,27 эВ, а для $R = n-Hex$ энергия ВЗМО составляет -3,00 эВ, т. е. в случае алкильного заместителя интермедиат **R2** обладает значительно более выраженными электронодонорными свойствами и может легче терять активность из-за окисления (Рисунок 2). Это объясняет факт более низких выходов в случае **3mb** и образование исключительно **4oj** в случае алифатического алкина **1o**.

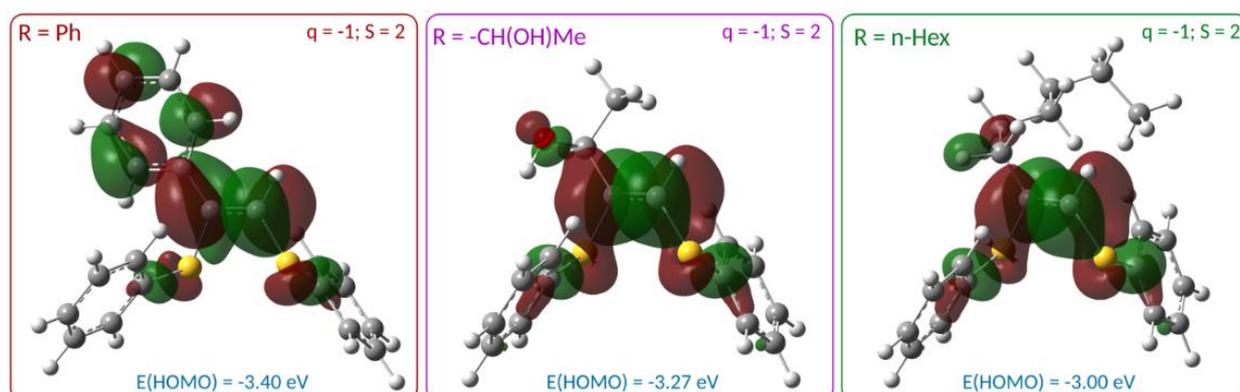


Рисунок 2. Результаты DFT-расчётов энергий ВЗМО для анион-радикалов **R2**, соответствующих разным алкинам (слева направо: **1a**, **1m**, **1o**)

Для подтверждения предложенного механизма были проведены дополнительные эксперименты, направленные на выявление образования ключевого анион-радикального интермедиата **R2** в ходе изучаемой реакции. Наиболее удобными для исследования гипотетической реакционноспособной частицы субстратами являются бромсодержащие алкины. В результате реакции *o*-бромфенилацетилена **1q** и тиофенола **2a** в качестве основного продукта был получен бензотиофен **8qa** (Схема 6) вместо предполагаемого **3qa**. Объяснением этому факту может служить образование анион-радикала **R2**, способного перераспределить электронную плотность на низколежащую $\sigma^*(\text{C-Br})$ орбиталь, что можно формализовать в рамках внутримолекулярного переноса электрона (intra ET). Дальнейший мезолитический разрыв связи C-Br приводит к образованию арил-радикала с последующими замыканием тиофенового кольца и элиминированием $\text{Ph}\cdot$ на пути к основному продукту.

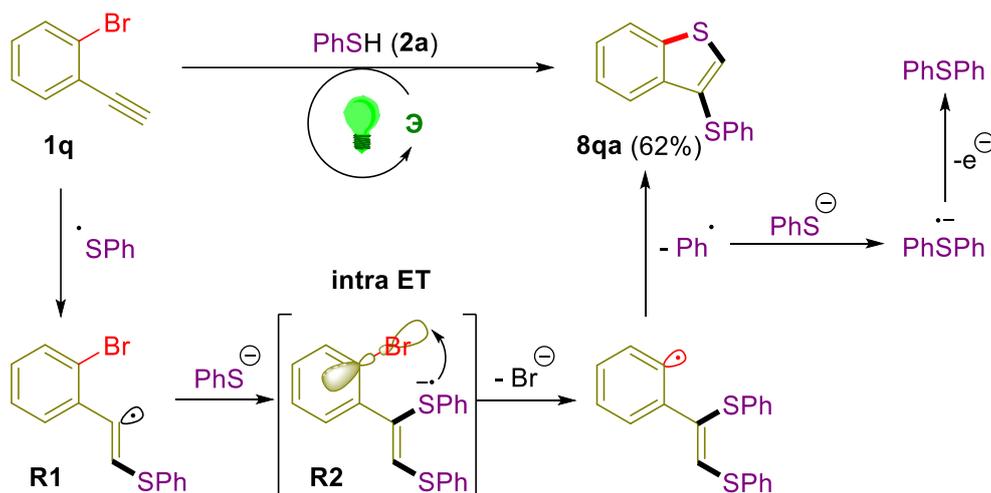


Схема 6. Образование бензотиофена **8qa** в условиях ФРК реакции гидротииолирования алкинов, подтверждающее природу анион-радикала **R2**

Для другого эксперимента были синтезированы алкин **1r**, имеющий сопряжение между тройной связью и бромзамещённым фенильным кольцом, и алкин **1s**, в котором такое сопряжение невозможно из-за объёмных заместителей в *периположениях* бифенильной системы (Схема 7). В том случае, когда в структуре анион-радикала электрон может быть перенесён по сопряжённой π -системе на $\sigma^*(\text{C-Br})$ орбиталь, происходит гомолитический разрыв связи и генерация соответствующего арильного радикала. Близлежащая двойная связь гомоаллильного фрагмента может быть атакована электрофильным арил-радикалом с образованием шесичленного

цикла в финальном продукте реакции **4rb'**. В случае алкина **1s** подобного внутримолекулярного переноса электрона не происходит и образуются обычные продукты **3sb** и **4sb**, где последний преобладает.

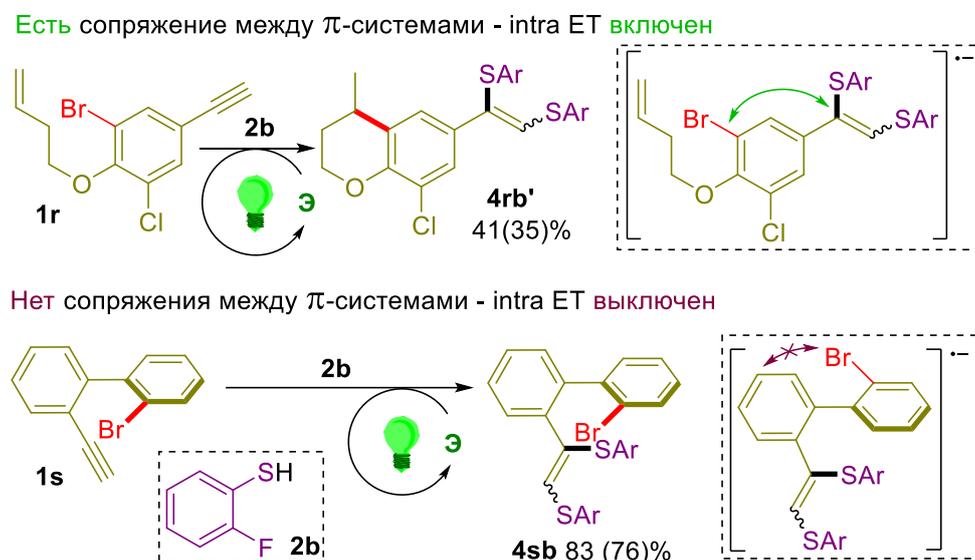


Схема 7. Эксперимент по выявлению π -сопряжения между двойной связью и бромосодержащим ароматическим кольцом в анион-радикале **R2**

С целью изучения механизма реакции ФРК гидротииолирования алкинов была разработана специальная методика, предполагающая лазерное облучение реакционной смеси непосредственно перед образованием капель электроспрея. Экспериментальная установка содержала зеленый лазер, направленный в ионизационную камеру. Луч лазера был сфокусирован на самый кончик распылителя, где образуются маленькие заряженные микрокапли реакционной смеси (Рисунок 3, А). Таким образом, освещается небольшая область, где реакционная смесь всё ещё находится внутри капилляра распылителя и где микрокапли только начинают формироваться. Тем самым обеспечивается запуск фотореакции в самый последний момент перед тем, как любое протекание реакций будет невозможным из-за образования изолированных ионов на входе в масс-спектрометр.

Для этого эксперимента был синтезирован алкин **1n** с ионизируемой сульфогруппой и проведена реакция ФРК гидротииолирования с 2-хлортиофенолом **2d** в стандартных условиях для проверки его реакционной способности (Схема 2, продукт **3nd**). При проведении масс-спектрометрического эксперимента разбавленная реакционная смесь была помещена в сосуд Шленка, откуда она подавалась в иони-

зационную камеру масс-спектрометра. В режиме отрицательных ионов в отсутствие облучения зеленым светом в масс-спектрах преобладали сигналы, соответствующие алкину **1n**, тиолу **2d** и фотокатализатору эозину Н.

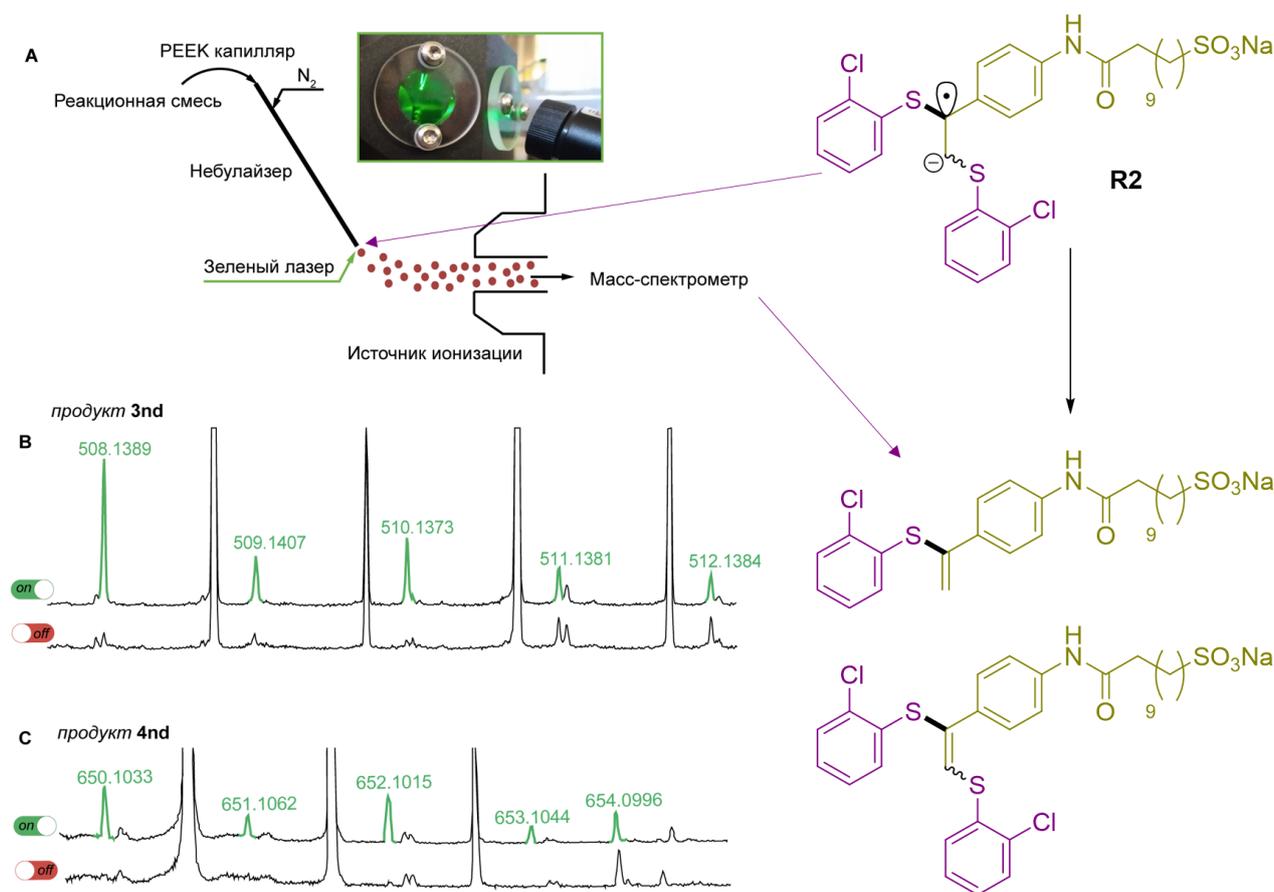


Рисунок 3. А) Экспериментальная установка для изучения фотореакций, запускаемых в ионизационной камере спектрометра; В), С) Экспериментальные масс-спектры ионов продуктов **3nd** и **4nd**, появляющихся при включении лазера

При облучении наконечника распылителя зеленым светом молекулярные ионы, соответствующие продуктам **3nd** (экспериментальное $m/z = 508.1389$; расчетное $m/z = 508.1389$ для $[C_{25}H_{31}NO_4S_2Cl]^-$) и **4nd** (экспериментальное $m/z = 650.1033$; расчетное $m/z = 650.1032$ для $[C_{31}H_{35}NO_4S_3Cl_2]^-$) мгновенно появились в масс-спектре (Рисунок 3, В, С). Одновременное появление или исчезновение этих пиков доказывает ключевую роль света в образовании реакционноспособного интермедиата (предположительно **R2**), способного превращаться либо в продукт **3nd**, либо в продукт **4nd**. Если бы продукт **4nd** не появлялся вместе с **3nd**, это бы означало реализацию последовательного механизма образования данного побочного продукта из основного, что исключало бы наличие общего интермедиата.

ФРК реакция межмолекулярного тиол-ин-ен сочетания

Основной задачей на данном этапе работы стал поиск условий, при которых побочный продукт **7** в реакции ФРК гидротиилирования алкинов стал бы основным на фоне α -винилсульфида **3** (Схема 4). Оптимизация условий реакции показала важность постепенного добавления тиола **2b**, чтобы свести к минимуму образование α -винилсульфида **3ab**. Выход желаемого продукта **7abbb** увеличился с 7% до 48% при постепенном добавлении раствора, содержащего тиол и DBU, в течение 6 часов (Таблица 2, пример 8). Однако использование метанола в качестве растворителя полностью подавляло образование продуктов **3** даже при одновременном добавлении тиола **2b**, что позволило достичь превосходной селективности с исключительным образованием **7abbb** (Таблица 2, пример 11).

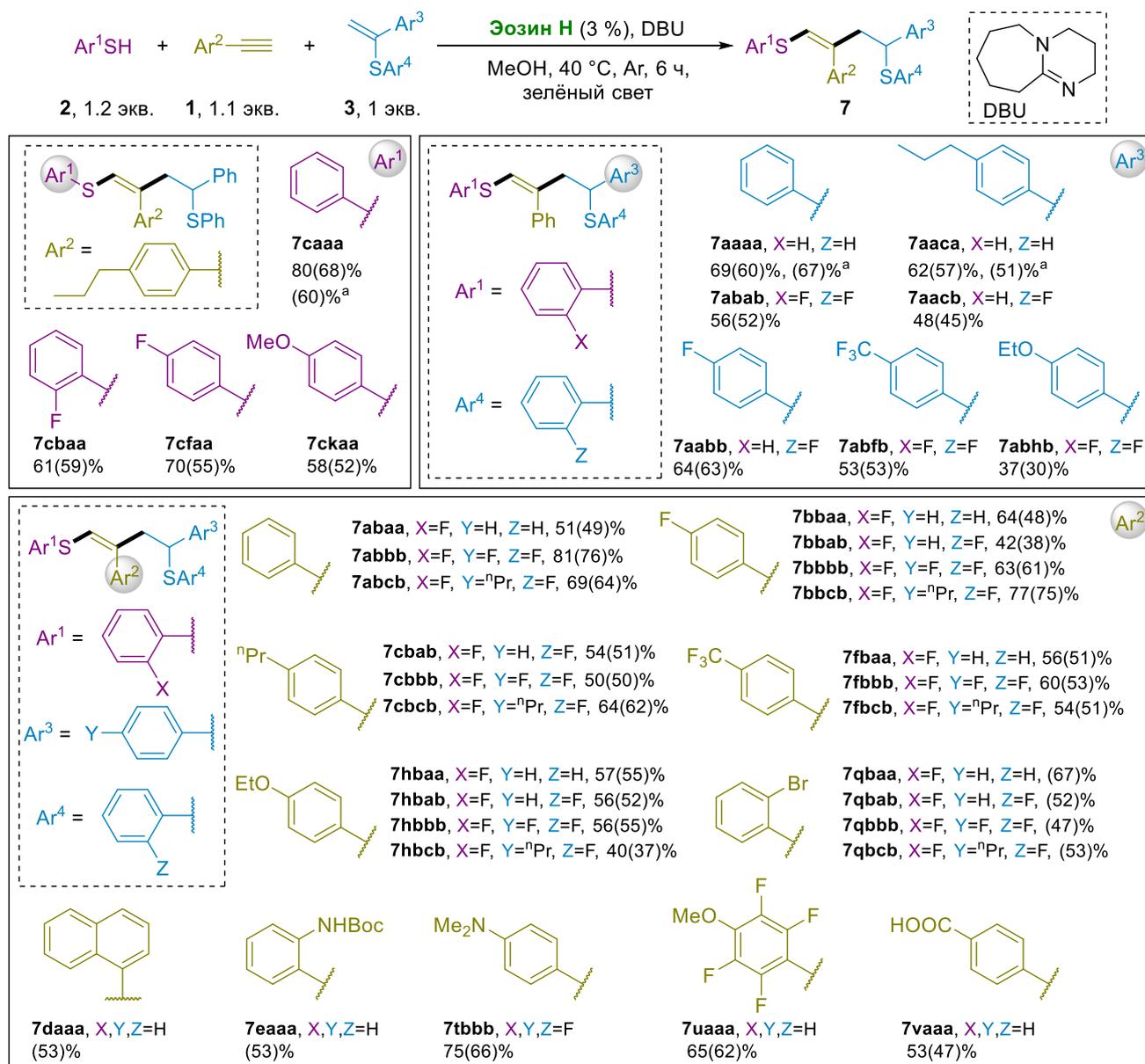
Таблица 2. Оптимизация условий ФРК реакции тиол-ин-ен сочетания



| № | Фотокатализатор | T, °C | Растворитель | Режим добавления 2b | Выход 7abbb/3ab , % |
|-----------------|-----------------------------|-------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | Эозин Н | 33 | ДМФА | в начале | 7/45 |
| 2 | Родамин Ж | 33 | ДМФА | в течение 6 ч | 5/5 |
| 3 ^б | [Ir(ppy) ₃] | 33 | ДМФА | в течение 6 ч | 26/2 |
| 4 ^б | [AcrMes][ClO ₄] | 33 | ДМФА | в течение 6 ч | 15/6 |
| 5 | Бенгальский розовый | 33 | ДМФА | в течение 6 ч | 54/6 |
| 6 ^б | Флуоресцеин | 33 | ДМФА | в течение 6 ч | 52/21 |
| 7 | Эозин Н | 25 | ДМФА | в течение 6 ч | 32/3 |
| 8 | Эозин Н | 33 | ДМФА | в течение 6 ч | 48/8 |
| 9 | Эозин Н | 40 | ДМФА | в течение 6 ч | 61/5 |
| 10 | Эозин Н | 50 | ДМФА | в течение 6 ч | 44/7 |
| 11 | Эозин Н | 33 | MeOH | в течение 6 ч | 59/0 |
| 12 | Эозин Н | 40 | MeOH | в начале | 81/0 |
| 13 | Эозин Н | 40 | EtOH | в начале | 73/0 |
| 14 | Бенгальский розовый | 40 | MeOH | в начале | 60/0 |
| 15 ^б | Флуоресцеин | 40 | MeOH | в начале | 75/0 |
| 16 | - | 40 | MeOH | в начале | 0/0 |
| 17 ^б | Эозин Н | 40 | MeOH | в начале | 0/0 |

^a **1a** (0.12 ммоль), **3bb** (0.1 ммоль) и 3 % фотокатализатора было растворено в 2 мл растворителя. Полученный раствор барбатировался аргоном в течение 10 минут. Если тиол добавляется в начале реакции, то **1a** (0.15 ммоль) и DBU (0.18 ммоль) добавлялись после барбатирования. В случае порционного добавления 400 мкл раствора **2b** (0.15 ммоль) и DBU (0.18 ммоль) в соответствующем растворителе также барбатировалось и добавлялось порциями по 1.33 мкл в течение 6 ч. Реакционная смесь облучалась зелёными диодами мощностью 30 Вт и рабочей длиной волны 525 нм; ^б рабочая длина волны диодов – 465 нм; ^в без света.

В оптимизированных условиях были проведены трехкомпонентные фотокаталитические реакции различных терминальных алкинов с тиолами и α -винилсульфидами (Схема 8). Выходы продуктов в основном варьируются от хороших до высоких (50-81%).



^a реакция проводилась по двухстадийной схеме one pot исходя из алкинов и тиолов

Схема 8. Варьирование субстратов ФРК реакции тиол-ин-ен сочетания

Особо следует отметить пять пар продуктов, перечисленных на схеме 8. Эти продукты имеют один и тот же набор арильных заместителей R^2 и R^3 , присоединенных к углеродному скелету, но в разном порядке (Схема 9). Этот факт открывает уникальные возможности по направленному конструированию углеродной цепи продуктов **7**. В развитие этой концепции был предпринят синтез трех продуктов тиол-ин-ен сочетания ис-

ходя из ограниченного набора исходных реагентов: тиофенола и двух разных алкинов. С использованием описанного в предыдущем блоке метода ФРК гидротиилирования алкинов были получены α -винилсульфидные партнёры трехкомпонентной реакции с отличными выходами (более 90%). Данные соединения без дополнительной очистки были использованы во второй стадии – ФРК реакции тиол-ин-ен сочетания. В результате были осуществлены двухстадийные фотохимические синтезы **7сааа**, **7ааса** и **7аааа** с высокими общими выходами (Схема 9). Среди возможных синтетических применений продуктов ФРК тиол-ин-ен сочетания было исследовано элиминирование тиола, приводящее к полизамещённым 1,3-диенам, активированным тиильным заместителем (Схема 9). Соединения **7сааа**, **7ааса** и **7аааа**, полученные в рамках описанной выше one pot методологии, были обработаны t BuOK в среде ДМФА при лёгком нагревании. Соответствующие диены **9саа**, **9аас** и **9ааа** были выделены с выходами 75-80%.

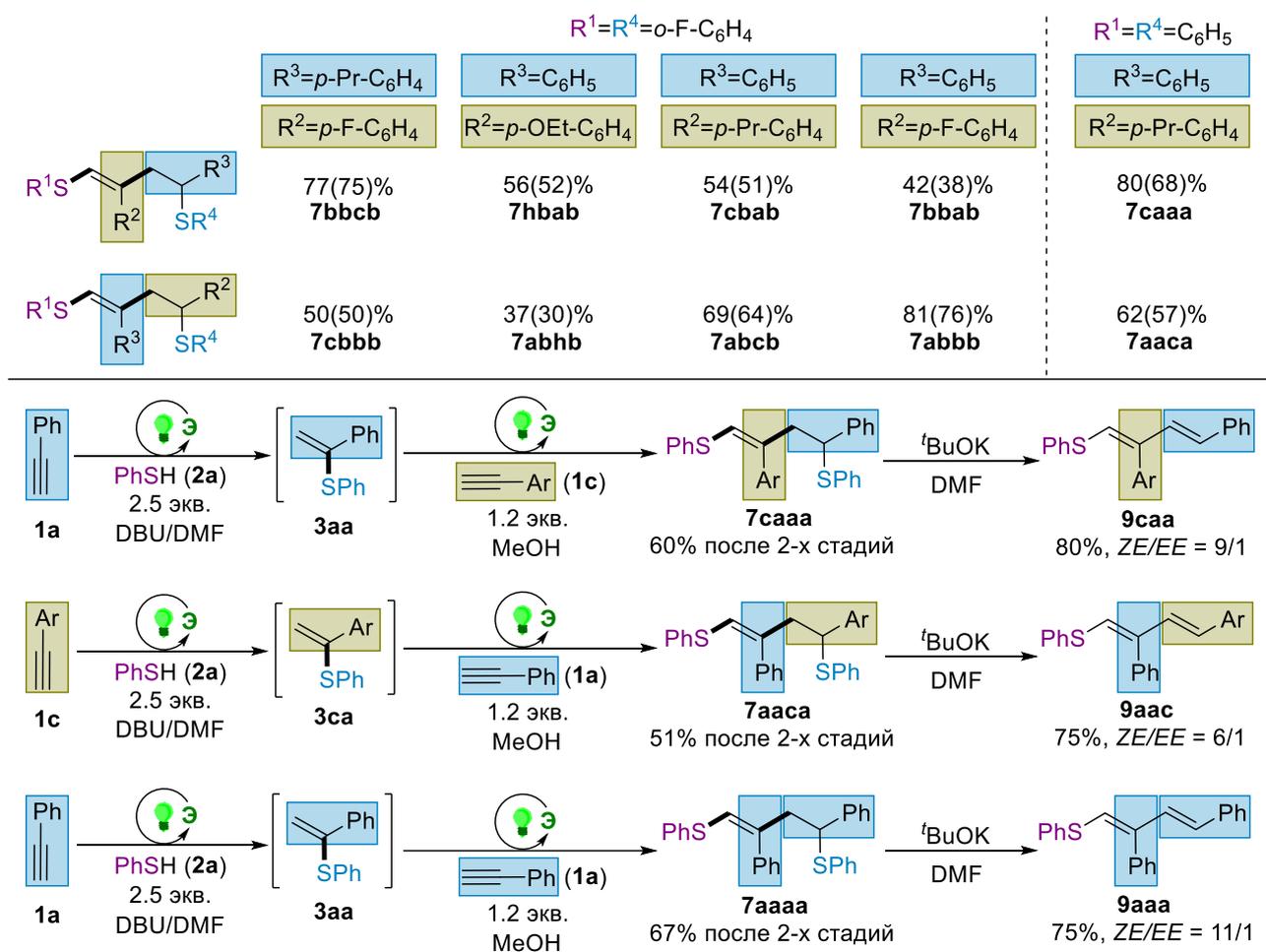


Схема 9. Пять пар продуктов **7**, отличающихся последовательностью расположения заместителей R^2 и R^4 (сверху) и описание one pot процедуры синтеза продуктов **7** и полизамещённых диенов **9** (снизу)

Для изучения влияния различных типов протонов метанола (ОН-кислотного и СН₃-гидридного) на ход реакции использовались дейтерированные растворители (CD₃OD и CD₃OH). Дейтерированный продукт **D-7baaa** был выделен с выходом 70% из реакционной смеси при проведении реакции в CD₃OD, при этом по данным спектроскопии ЯМР ¹H, ²H и ¹³C{¹H} изотопная метка проявилась не только в позиции D⁴ (степень дейтерирования 92%), но и в положении D¹ (степень дейтерирования 33%) (Схема 10, CD₃OD). Однако, осуществление реакции в среде CD₃OH в тех же условиях привело к обычному продукту **7baaa**, не содержащему атомов дейтерия (Схема 10, CD₃OH). Таким образом, атомы дейтерия внедряются посредством кислотно-основных взаимодействий с CD₃OD, а не через радикальный механизм переноса атома водорода. Высокая степень дейтерирования (92%) в четвертом положении в случае CD₃OD можно объяснить образованием углерод-центрированного бензил-аниона, отрицательный заряд которого локализован на углероде в положении 4. Появление частичного дейтерирования в положении 1 можно обосновать H/D обменом слабокислотного атома водорода в алкине в основных условиях реакции, скорость которого, по всей видимости, сравнима со скоростью фотокаталитической реакции.

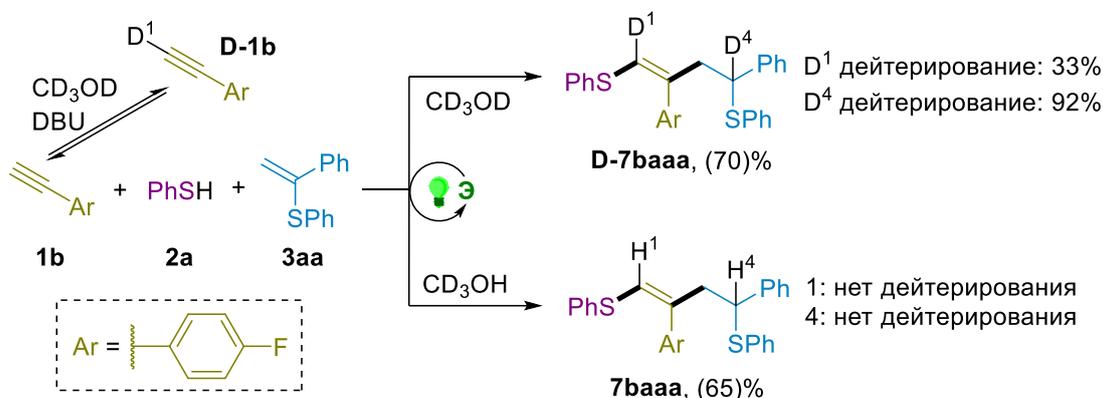


Схема 10. Эксперименты в дейтерированных растворителях

Комбинация метода МСВР (ЭРИ) и фотохимического облучения поступающей в камеру масс-спектрометра реакционной смеси позволила детектировать радикальные интермедиаты реакции тиол-ин-ен сочетания (Рисунок 4, А, В). Была предложена следующая комбинация субстратов: легко ионизирующийся алкин **1n**, 2-фтортиофенол **2b** и винилсульфид **3aa**. Для эффективной стабилизации радикальных интермедиатов помимо участников фотокаталитической реакции добавлялась радикальная ловушка (Схема 11).

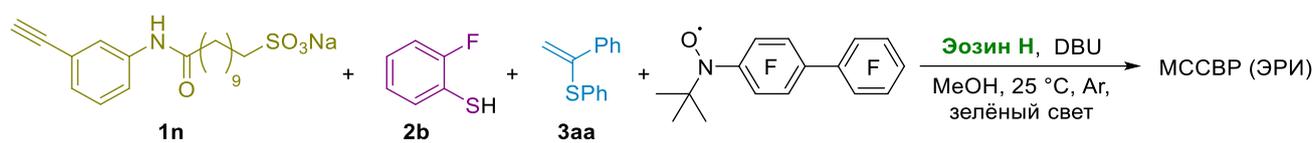


Схема 11. Участники ФРК реакции, проводимой в ионизационной камере МССВР (ЭРИ) масс-спектрометра

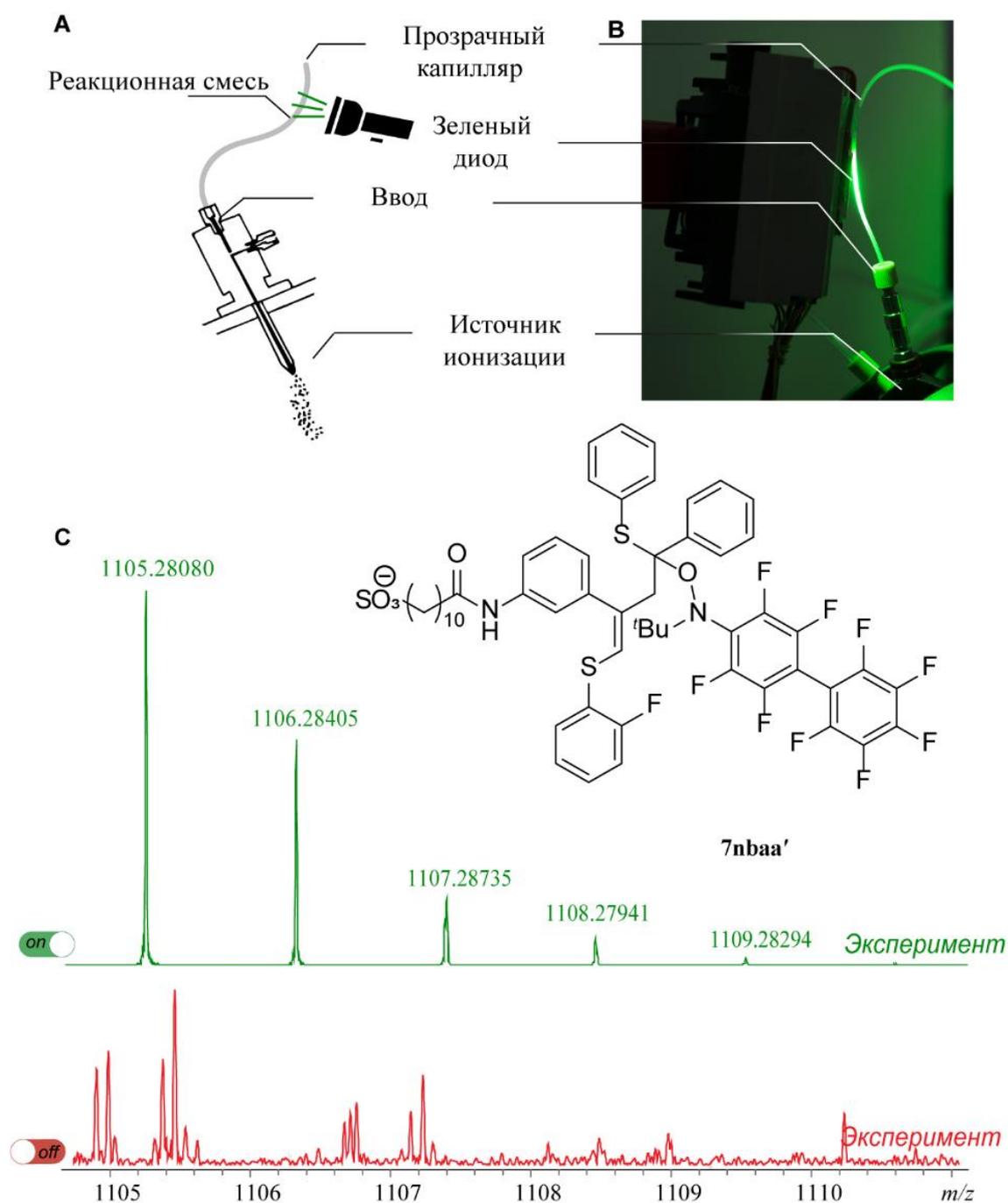


Рисунок 4. Схема (A) и фотография (B) экспериментальной установки для детектирования радикальных интермедиатов ФРК реакции; C) Масс-спектр аддукта ключевого радикального интермедиата с радикальной ловушкой при включенном свете (on) и аналогичная область спектра в отсутствии облучения (off)

При облучении капилляра зеленым светом среди прочих молекулярный ион, соответствующий аддукту **7nbaa'** гипотетического бензильного радикала с ловушкой (экспериментальное m/z 1105.28080; теоретическое m/z 1105.28059 для $[C_{55}H_{51}N_2O_5S_3F_{10}]^-$), мгновенно появлялся в масс-спектре (Рисунок 4, С).

Подводя итоги экспериментов по введению дейтериевых меток и масс-спектрометрических измерений, приходим к выводу, что данная фотокаталитическая реакция идёт по радикальному пути, однако продукт образуется в ходе протонирования гипотетического бензильного аниона молекулой метанола. Такую ситуацию можно описать в рамках механизма, представленного на схеме 12.

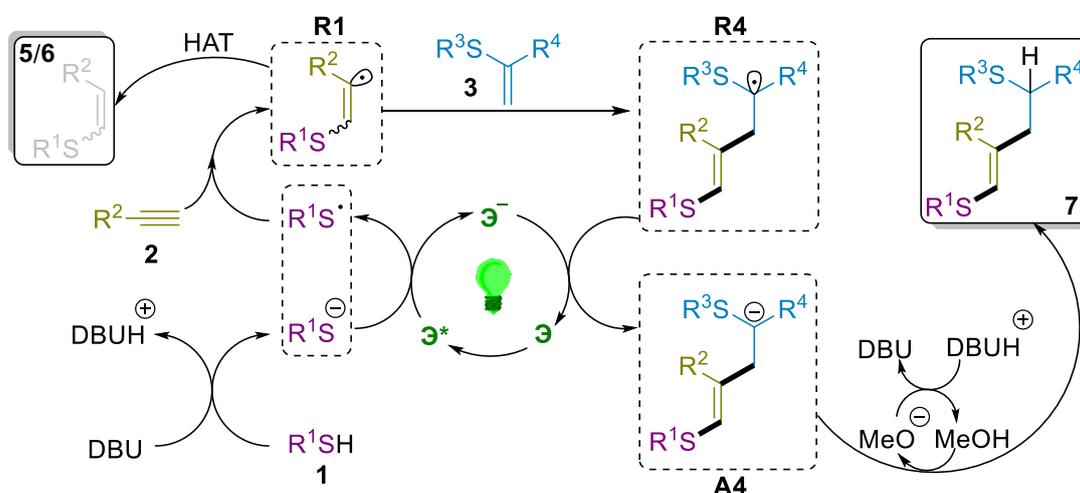


Схема 12. Предполагаемый механизм ФРК реакции тиол-ин-ен сочетания

Благодаря исследованию механизма данной реакции впоследствии удалось разработать универсальную методику фотокаталитического тиол-ин-ен сочетания, позволяющую проводить реакции с алкинами и алкенами, структура которых не ограничивается наличием только ароматических заместителей и тиольного фрагмента в составе алкена (Схема 13). Однако подробное рассмотрение данной универсальной реакции остаётся за пределами этого диссертационного исследования.

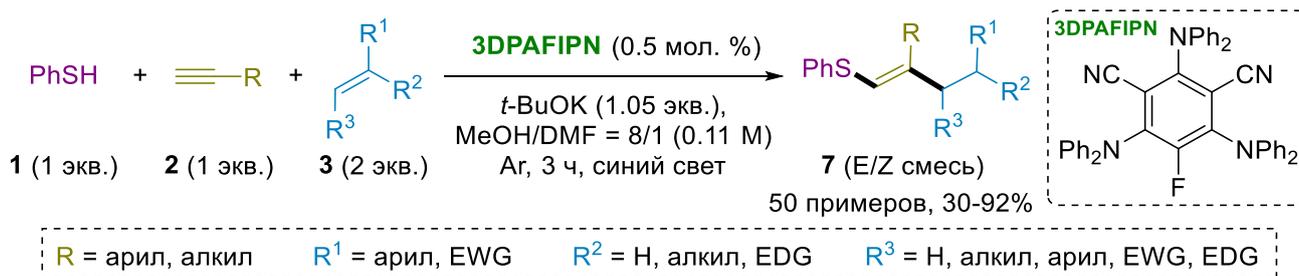


Схема 13. Универсальная ФРК реакция тиол-ин-ен сочетания

МФРК система для реакции кросс-сочетания арилгалогенидов и тиолов

В качестве отправной точки для поиска оптимальных условий реакции кросс-сочетания тиолов и арилбромидов были выбраны умеренно активированные субстраты **2q** и **10a**. Среди множества фотокатализаторов выбор пал на органический цианоареновый фотокатализатор **4CzIPN** (Схема 14), так как его рабочие редокс-потенциалы близки тем, что характерны для фотокатализаторов на основе иридия, чаще всего использующихся в дуальных МФРК системах. В ходе оптимизации условий были проварьированы соли двухвалентного никеля, растворители и температура фотореакции. При этом в реакционную смесь никогда не добавлялись какие-либо лиганды, а в качестве добавок были протестированы различные традиционно использующиеся основания, как минеральные, так и органические. Наиболее важные эксперименты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Оптимизация условий МФРК реакции тиолов и арилбромидов



| № | Соль Ni | 4CzIPN (мол. %) | Добавка | Растворитель | T (°C) | Время (ч) | Выход (%) 11aq/12a |
|-----------------|------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------|--------|-----------|---------------------------|
| 1 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | – | ДМАА | 25 | 1 | 95/2 |
| 2 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.2 | – | ДМАА | 25 | 1 | 95/1 |
| 3 ^b | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | – | ДМАА | 25 | 1 | 45/0 |
| 4 ^b | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | – | ДМАА | 25 | 1 | 1/0 |
| 5 | – | – | – | ДМАА | 25 | 1 | 1/0 |
| 6 | – | 0.5 | – | ДМАА | 25 | 1 | 2/1 |
| 7 | NiBr ₂ •DMЭ | – | – | ДМАА | 25 | 1 | 0/0 |
| 8 | NiBr ₂ •DMЭ | – | – | ДМАА | 60 | 1 | 0/0 |
| 9 | NiBr ₂ •3H ₂ O | 0.5 | – | ДМАА | 25 | 2.5 | 92/1 |
| 10 | NiCl ₂ •6H ₂ O | 0.5 | – | ДМАА | 25 | 2.5 | 93/2 |
| 11 | Ni(BF ₄) ₂ •6H ₂ O | 0.5 | – | ДМАА | 25 | 2.5 | 88/1 |
| 12 | Ni(OAc) ₂ •4H ₂ O | 0.5 | – | ДМАА | 25 | 16.5 | 87/1 |
| 13 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | – | DMФА | 25 | 12 | 5/5 |
| 14 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | – | DMCO | 25 | 12 | 24/4 |
| 15 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | – | MeCN | 25 | 12 | 0/0 |
| 16 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | DABCO | ДМАА | 25 | 12 | 4/1 |
| 17 ^r | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | DABCO | ДМАА | 25 | 1 | 96/1 |
| 18 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | TMG | ДМАА | 25 | 12 | 6/30 |
| 19 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | TMG | ДМАА | 60 | 12 | 14/15 |
| 20 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | K ₂ CO ₃ | ДМАА | 25 | 12 | 9/30 |
| 21 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | Cs ₂ CO ₃ | ДМАА | 25 | 12 | 57/34 |
| 22 | NiBr ₂ •DMЭ | 0.5 | Cs ₂ CO ₃ | ДМАА | 60 | 12 | 87/13 |

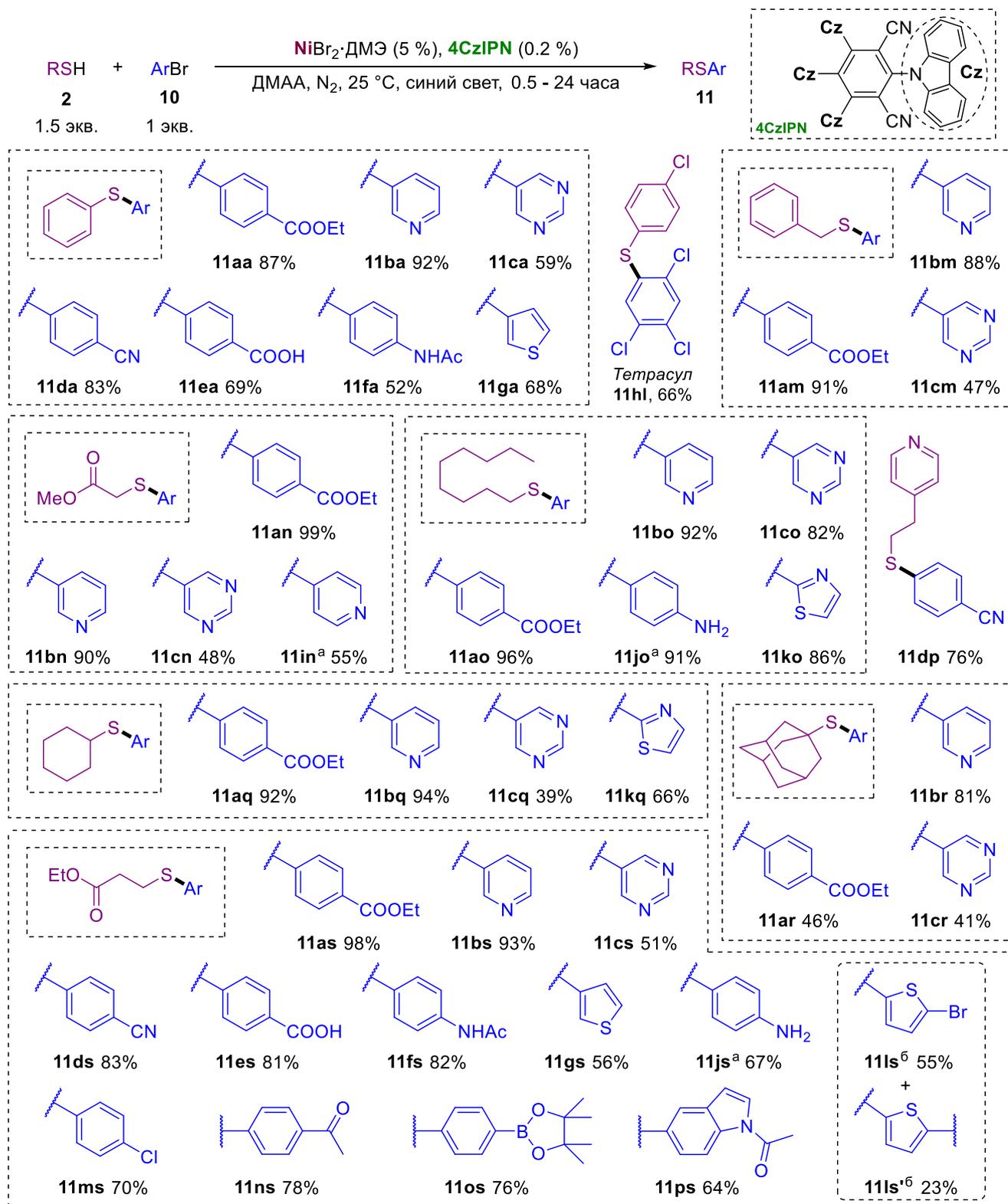
| | | | | | | | |
|-----------------|------------------------|-----|---------------------|------|----|----|------|
| 23 | NiBr ₂ •ДМЭ | 0.5 | Bu ₃ N | ДМАА | 25 | 12 | 10/5 |
| 24 | NiBr ₂ •ДМЭ | 0.5 | "HexNH ₂ | ДМАА | 25 | 12 | 1/2 |
| 25 [†] | NiBr ₂ •ДМЭ | 0.5 | "HexNH ₂ | ДМАА | 25 | 1 | 95/1 |
| 26 | NiBr ₂ •ДМЭ | 0.5 | Анилин | ДМАА | 25 | 12 | 2/1 |
| 27 [†] | NiBr ₂ •ДМЭ | 0.5 | Анилин | ДМАА | 25 | 1 | 98/1 |

^a **10a** (0.2 ммоль), **2q** (0.3 ммоль), 4CzIPN, соль никеля (0.01 ммоль) и добавку (0.2 ммоль, если требуется) растворили в 0.4 мл ДМАА. Реакционную смесь дегазировали трижды на вакуумной линии и заполнили N₂. Облучали смесь синим светом в термостатированном фотореакторе. Выход определяли по ГХ-ПВД с внутренним стандартом 1,3,5-триметоксибензолом. ^b Реакция проводилась на воздухе. ^c Реакция проводилась без света. [†] В реакционную смесь также добавлялся водный 47-% раствор HBr (0.4 ммоль).

На следующем этапе в идеальных условиях, не требующих использования каких-либо оснований или активирующих лигандов, были апробированы различные сочетания субстратов. С целью создания полной картины о применимости разработанной методики для каждого типа тиола тестировалось не менее 3 электрофилов (Схема 14). МФРК система продемонстрировала высокую активность как в случае ароматических тиолов (**2a**, продукты **11Xa**), так и алифатических – первичных (**2m**, **2n**, **2o**, **2p**, **2s** продукты **11Xm**, **11Xn**, **11Xo**, **11dp**, **11Xs** соответственно), вторичных (**2q**, продукты **11Xq**) и третичных (**2r**, продукты **11Xr**). Снижение выхода, как правило, всегда наблюдалось при использовании 3-бромопиримидина в качестве электрофила (**10c**, продукты **11cX**). На наш взгляд, это могло быть связано с комплексообразованием образующегося продукта с никелем на стадии выделения. В остальных же случаях выходы выделенных продуктов составляли 50-99%, даже если электрофилы обладали выраженной донорной природой (**10f**, **10g**, **10p**, продукты **11fa**, **11ga**, **11fs**, **11gs**, **11ps**) или содержали реакционноспособные функциональные группы (**10e**, **10g**, **10h**, **10j**, **10l**, **10o**, продукты **11hl**, **11jo**, **11es**, **11gs**, **11js**, **11ls**, **11os**).

В дальнейшем была изучена возможность приложения разработанной методологии к функционализации природных соединений и лекарств, содержащих большое количество незащищённых реакционноспособных групп как кислот, так и основной природы (Схема 15). Успешное арилирование защищённого по аминокислотной группе цистеина (**2t**, продукты **11Xt**) открыло путь к проверке синтетических возможностей арилирования более проблематичных субстратов – тиопропина (**2u**) и глутатиона (**2v**). Данные природные меркаптаны эффективно прореагировали с арилбромидом **10a** с образованием соответствующих сульфидов (**11au**, **11av**).

Наконец, была предпринята успешная попытка функционализации сложной лекарственной молекулы (ницерголина – **10q**), которая выступала в качестве электрофила (продукт **11qs**).



^a добавка 2 экв. 47%- водн. НВr, ^b получено из 2,5-дибромтиофена и 1.1 экв. тиола

Схема 14. Варьирование субстратов МФРК реакции тиолов и арилбромидов

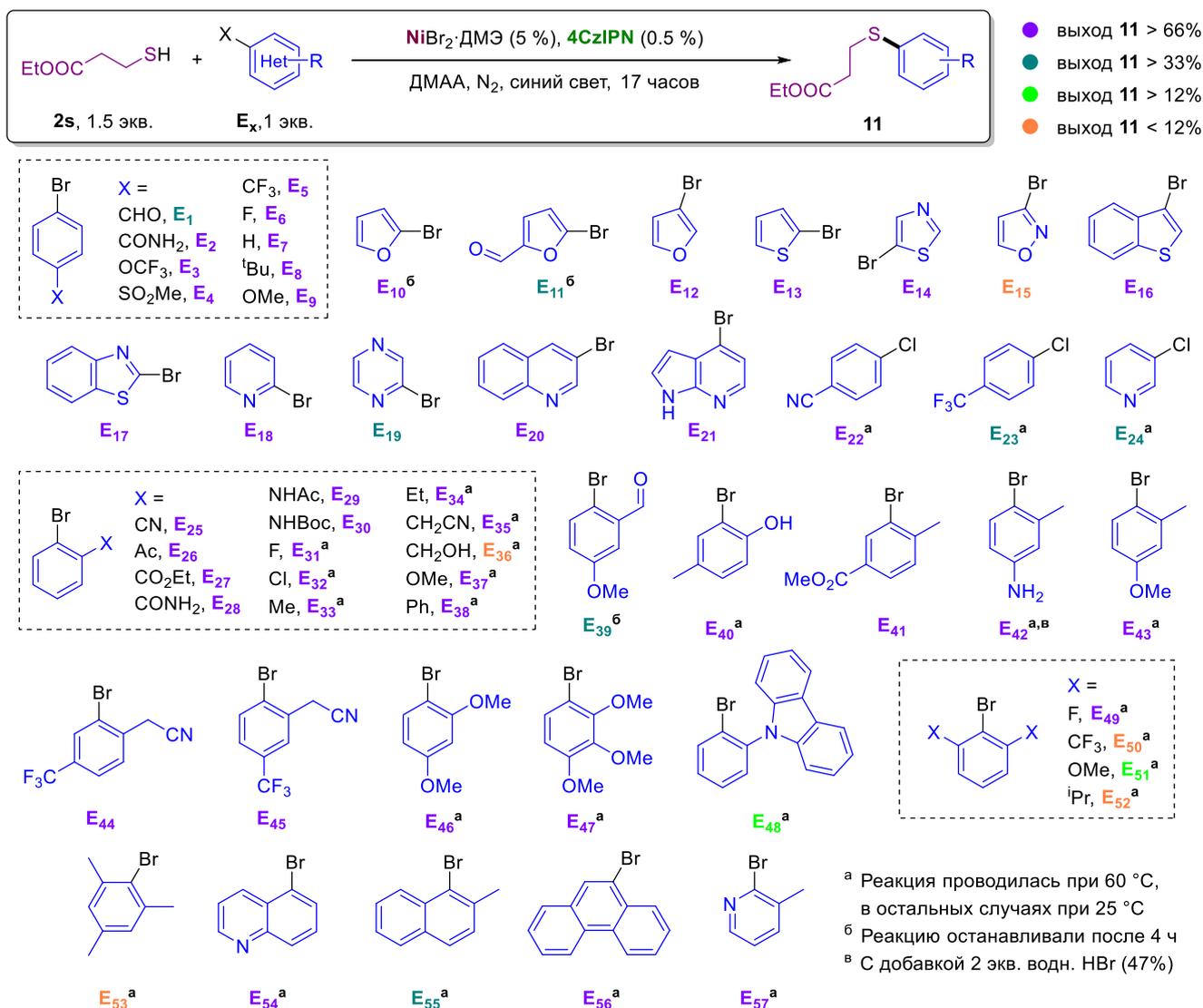


Схема 16. Детальное варьирование электрофилов для МФРК реакции кросс-сочетания тиолов и арилгалогенидов

Помимо реакции C-S сочетания, в рамках данного проекта были исследованы и другие варианты образования связей углерод-гетероатом (Схема 17). Все наиболее важные в синтетическом плане нуклеофилы были опытным путём поделены на 5 групп в зависимости от того, какие добавки необходимы для эффективного проведения реакции. Тиолы относятся к первой группе нуклеофилов, так как для их сочетания с арилбромидами не требуются никакие добавки. В противовес тиолам такие слабые нуклеофилы, как амиды, например, относятся к группе IV и требуют добавки сильноосновного TMG для образования активных комплексов никеля.

В рамках данного проекта, проведённого в международном сотрудничестве с лабораторией Буркхарда Кёнига (Университет Регенсбурга, Германия) было

выделено и охарактеризовано всего 282 соединения для демонстрации универсальности предложенного протокола. В качестве основной гипотезы, объясняющей универсальность и предложенной МФРК методологии, выдвигается идея о формировании адаптивной динамической системы каталитических частиц, содержащих ионы никеля, молекулы нуклеофилов и органических оснований (если требуется). Причем никель находится в различных степенях окисления по причине наличия фотокатализатора в системе, осуществляющего фотоиндуцированные переносы электрона. Проведённое масштабное исследование синтетических возможностей описанной МФРК методологии потребует в будущем не менее масштабных механистических исследований, которые далеко выходят за рамки данного диссертационного исследования.

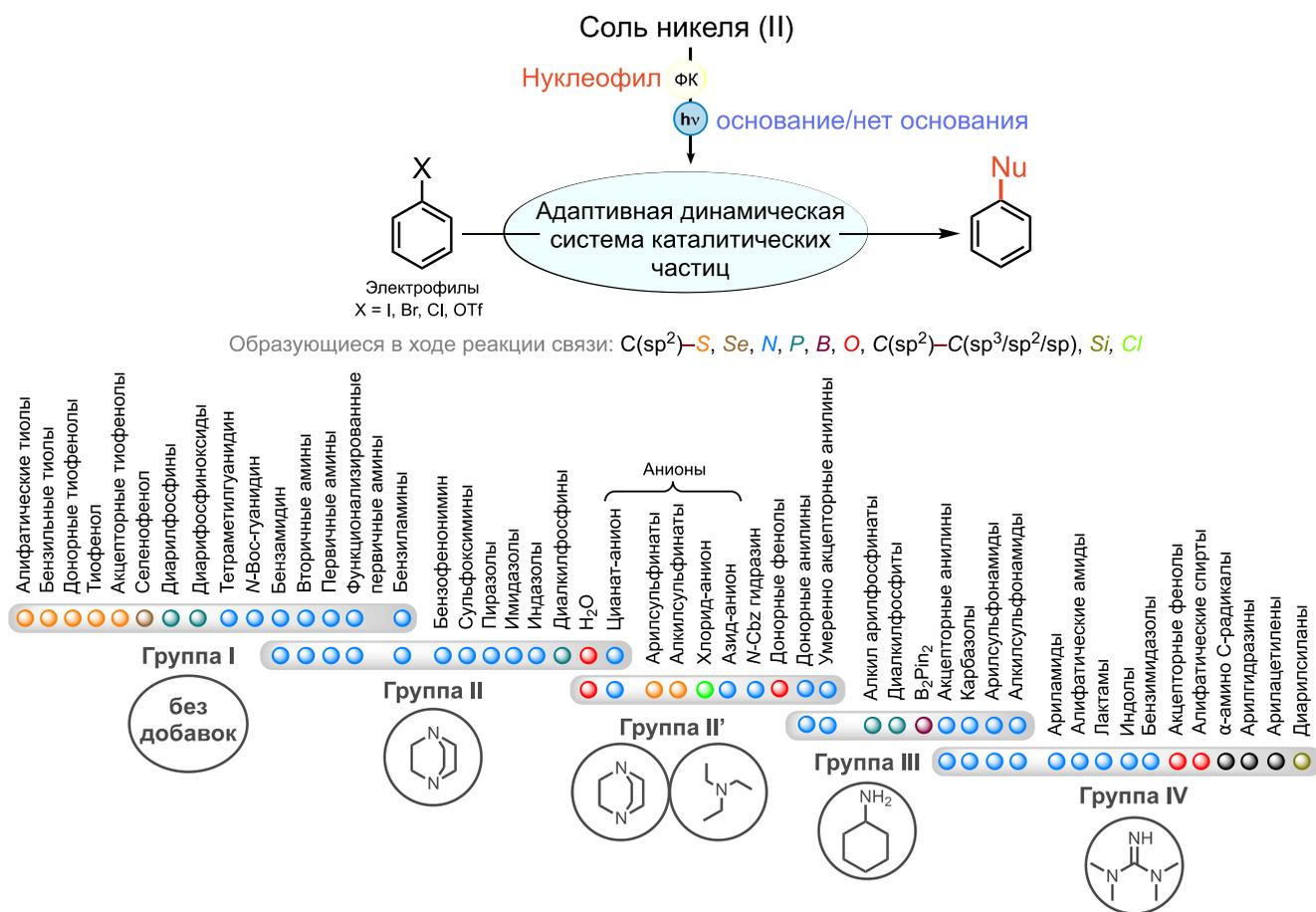


Схема 17. Классификация нуклеофилов по реакционной способности и необходимости применения добавок в рамках МФРК реакций кросс-сочетания

ВЫВОДЫ

1) Разработана эффективная ФРК система для регио- и стереоселективного гидротииолирования алкинов с образованием α -винилсульфидов. Методика отличается простотой исполнения и отсутствием необходимости использовать соединения благородных металлов, однако её область применимости ограничивается субстратами с ароматическими заместителями.

2) Установлены ключевые интермедиаты ФРК реакции гидротииолирования алкинов и закономерности, объясняющие образование побочных продуктов. Главную роль в переключении селективности в сторону α -винилсульфидов в условиях радикальной реакции выполняет фактор полного депротонирования тиола сильным органическим основанием DBU. Это выводит на первый план процесс образования реакционноспособного интермедиата – винильного анион-радикала, свойства которого были подробно изучены.

3) На основе анализа побочных продуктов ФРК реакции гидротииолирования алкинов была разработана методика межмолекулярного тиол-ин-ен сочетания и подробно изучен её механизм. Важнейшими факторами, определяющими высокую селективность данного радикального тримолекулярного процесса, является использование метанола в качестве растворителя, а также высокая эффективность перехвата $C(sp^2)$ -центрированных радикалов α -винилсульфидами.

4) Усовершенствованы методики детектирования интермедиатов фотокаталитических реакций в режиме реального времени с использованием МСВР (ЭРИ). В основе предложенных подходов лежит техника инициации фотореакций в непосредственной близости от ионизационной камеры масс-спектрометра (либо внутри неё). Сочетание данной методологии с применением ловушек радикалов позволяет повысить эффективность регистрации интермедиатов фотокаталитических реакций.

5) Была разработана высокоэффективная дуальная металлофоторедокс-каталитическая система для проведения реакции кросс-сочетания между арилбромидами и тиолами на основе солей никеля. Главной особенностью данной методики является отсутствие необходимости использования оснований и лигандов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1) Zaleskiy S., **Shlapakov N.**, Ananikov V. P. Visible light mediated metal-free thiol-yne click reaction // *Chem. Sci.* – 2016. – V. 7. – P. 6740-6745.

2) **Shlapakov N.**, Burykina J., Gordeev E., König B., Ananikov V. P. Selectivity control in thiol-yne click reactions via visible light induced associative electron upconversion // *Chem. Sci.* – 2020. – V. 37. – P. 10061-10070.

3) Burykina J., Kobelev A., **Shlapakov N.**, Kostyukovich A., Fakhrutdinov A., König B., Ananikov V. P. Intermolecular Photocatalytic Chemo-, Stereo- and Regioselective Thiol-Yne-Ene Coupling Reaction // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2022. – V. 61. – P. e202116888.

4) Ghosh I., **Shlapakov N.**, Karl T., Düker J., Nikitin M., Burykina J., Ananikov V. P., König B. General cross-coupling reactions with adaptive dynamic homogeneous catalysis // *Nature* – 2023 – V. 619. – P. 87-93.

5) **Shlapakov N. S.** Control of thiol-yne reaction selectivity: unexpected formation of Markovnikov products by visible light induced IntraET process / Shlapakov N. S., Burykina J. V., Gordeev E. G., Ananikov V. P. Book of abstracts of *International Conference “Catalysis and Organic Synthesis”* (ICCOS-2019), Moscow, Russia – 2019. – P. 226.

6) **Shlapakov N. S.** Switching factors in photocatalytic thiol-yne reactions: comprehensive mechanistic studies and selectivity rationalization / Shlapakov N. S., Burykina J. V., Kobelev A. D., König B., Ananikov V. P. Book of abstracts of *International Conference “European Symposium on Organic Chemistry”* (ESOC-2021), virtual – 2021. – P. 108.

7) **Shlapakov N. S.** Switching factors in photocatalytic thiol-yne reactions: comprehensive mechanistic studies and selectivity rationalization / Shlapakov N. S., Burykina J. V., Kobelev A. D., Ananikov V. P. Book of abstracts of *International Conference “Advances in Synthesis and Complexing”* (ESOC-2022), Moscow, Russia – 2022. – P. 122.

8) **Шлапаков Н. С.** Фотокаталитические реакции межмолекулярног тиол-ин-ен сочетания / Шлапаков Н.С., Кобелев А. Д., Бурькина Ю. В., Костюкович А. Ю., Анаников В. П. Сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», Санкт-Петербург – 2023. – С. 73. (устный доклад).