

Сахарова Лилия Тимерхановна

«Мономерные и димерные комплексы Pd/NHC в каталитическом хемо- и региоселективном гидротиировании тройной связи углерод-углерод»

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/>

23 октября 2023 года

Дата приема к защите

25 октября 2023 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru/>

27 октября 2023 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи



САХАРОВА ЛИЛИЯ ТИМЕРХАНОВНА

Мономерные и димерные комплексы Pd/NHC в каталитическом хемо- и региоселективном гидротииолировании тройной связи углерод-углерод

1.4.3 – Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической
химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ
РУКОВОДИТЕЛЬ

доктор химических наук, академик РАН

Анаников Валентин Павлович

заведующий лабораторией металлокомплексных и
наноразмерных катализаторов ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ
ОППОНЕНТЫ

Чусов Денис Александрович доктор химических наук,
заведующий лабораторией стереохимии металлоорганических
соединений (ЛСТЕМОС), №103 Института
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

Постников Павел Сергеевич доктор химических наук,
профессор исследовательской школы химических и
биомедицинских технологий ФГАОУ ВО «Национальный
исследовательский Томский политехнический университет»

ВЕДУЩАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева,
Российской академии наук.

Защита диссертации состоится «27» ДЕКАБРЯ 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 официальном сайте института:
<http://zioc.ru/>

Автореферат разослан « » НОЯБРЯ 2023 г.

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 ИОХ РАН

д.х.н. Газиева Г. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности:

Винилсульфиды являются важным классом серосодержащих соединений. Интерес к ним связан с тем, что они широко применяются в органическом синтезе, в получении биологически активных соединений, в радикальных процессах, а также в полимерной химии. Наличие циклопропанового трехчленного цикла в структуре винилсульфидов позволяет использовать их в радикальных превращениях, приводящих к трансформации или раскрытию цикла, в синтезе фармацевтических препаратов, лекарств и фото-активных материалов.

Среди большого количества методов получения винилсульфидов самым удобным и простым способом является реакция гидротииолирования алкинов. Ценными веществами для дальнейших трансформаций являются продукты присоединения по правилу Марковникова. Данные продукты могут быть получены с высокой региоселективностью в каталитических реакциях с использованием комплексов переходных металлов. Управлять стерео- и региоселективностью можно, изменяя металл или лиганд. Например, каталитические системы на основе комплексов палладия и никеля позволяют получать винилсульфиды по правилу Марковникова, а продукты присоединения против правила Марковникова могут быть получены в присутствии каталитических систем на основе родия, меди, индия и других металлов.

Реакции, катализируемые палладием, считаются наиболее удобными, предсказуемыми, надежными и простыми в осуществлении синтеза винилсульфидов. Несмотря на активное практическое использование атом-экономичных реакций присоединения, механизмы каталитических процессов остаются малоизученными. С целью понимания факторов, контролирующих стерео- и региоселективность реакции и создания универсального катализатора, работающего для широкого круга субстратов в мягких условиях проводятся исследования, посвященные изучению механизма реакции гидротииолирования.

Подобные исследования необходимы для обнаружения наиболее активных форм катализаторов. При этом важность этих исследований выходит далеко за рамки реакции гидротииолирования. Эти результаты позволяют идентифицировать новые возможные механизмические пути и предсказывать промежуточные продукты для широкого круга субстратов в различных каталитических процессах.

Цель работы. Разработка эффективной методики для селективного образования связи C-S в реакциях присоединения ароматических и алифатических тиолов к циклопропилацетилену и его производным. Изучение механизма реакции, для установления роли димерных комплексов палладия, образующихся в ходе реакции и анализа факторов, влияющих на хемо- и региоселективность процесса.

Научная новизна.

1. Разработан высокоэффективный способ для селективного гидротииолирования производных циклопропилацетилена с использованием комплексов палладия с N-гетероциклическими карбеновыми лигандами (NHC). В результате практического приложения подобранной методики синтезирован широкий спектр новых соединений с селективностью 99% и с выходами от 50% до 99%.

2. Установлено, что димерные комплексы палладия с NHC лигандами более эффективны в реакциях гидротииолирования по сравнению с системами, работающими в мономерном режиме. Высокая селективность биядерных комплексов связана с их устойчивостью к дисульфидным примесям в исходных тиолах.

3. Показано, что природа карбеновых лигандов определяет тип катализа. Комплексы с объемными NHC лигандами, такими как IPr, направляют реакцию по мономерному пути, в то время как соединения с менее объемными лигандами (IMes) способствуют димерному пути реакции гидротииолирования.

4. Теоретически и экспериментально доказано, что реакция присоединения тиолов к алкинам идет через стадию внедрения по связи Pd-S. Впервые с помощью молекулярной динамики были выявлены ключевые особенности стадии внедрения

алкина. Моделирование процесса показало, что внедрение происходит по асинхронному механизму.

5. Изучено влияние атома серы на реакции винилциклопропанов с радикалами различной природы, проводящим к раскрытию или трансформации циклопропанового кольца.

Практическая значимость работы заключается в подборе условий реакции для синтеза циклопропилзамещенных производных винилсульфидов, являющихся значимыми субстратами для органического синтеза, получения биологически активных соединений и для материаловедения. Детально изучена стадия внедрения алкина и определены ключевые факторы влияющие на селективность реакции. На примере реакции гидротииолирования описана роль димерных комплексов палладия в каталитическом цикле. Объяснено, как природа ННС лиганда влияет на возможность образования биядерных каталитических систем. Показано, что димерные комплексы участвуют в каталитическом цикле и являются более эффективными в реакциях гидротииолирования по сравнению с мономерными формами катализатора.

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 5 тезисов в сборниках докладов научных конференций.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 138 страницах. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Библиография насчитывает 219 наименования.

Благодарность. Автор выражает особую благодарность научному руководителю Ананикову В.П., а также коллегам Еремину Д. Б., Бурькиной Ю. В., Гордееву Е. Г., Костюковичу А. Ю., Фахрутдинову А. Н. и Бойко Д. А. за поддержку, помощь в работе и конструктивную критику исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Каталитическое гидротииолирование производных циклопропилацетилен

С целью решения поставленной задачи было проведено варьирование предшественников катализатора в модельной реакции гидротииолирования циклопропилацетилен тиофенолом (Схема 1).

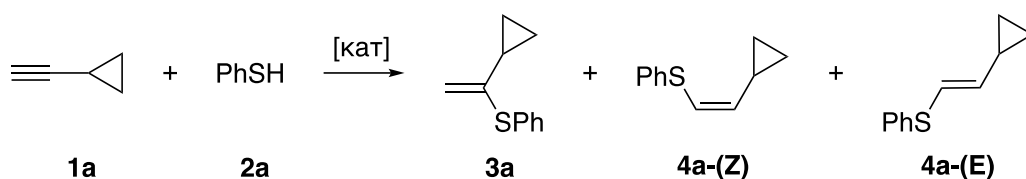


Схема 1. Каталитический синтез винилсульфидов из циклопропилацетилен.

На первом этапе работы для получения целевого продукта **3a** были воспроизведены описанные методики с участием различных каталитических систем для получения винилсульфидов по реакции гидротииолирования. В ходе оптимизации условий реакции было обнаружено, что реакция может эффективно катализироваться комплексами палладия с N-гетероциклическими карбеновыми лигандами (NHC). Комплекс (IMes)Pd(acac)Cl (IMes = N,N'-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиден) оказался наиболее активным. С ним была проведена оптимизация условий реакции.

Важную роль в данной реакции сыграло добавление радикальной ловушки (γ -терпинена). Это позволило подавить побочные реакции и повысить общую селективность процесса присоединения. Значительное влияние на повышение выхода продукта оказывал триэтиламин, добавки которого были необходимы для связывания ацетилацетоната образующегося в ходе активации предшественника катализатора. Оптимальное количество триэтиламина для реакции гидротииолирования составило 4 моль%.

На первом этапе оптимизации условий реакции оказалось, что использование ДМФА в качестве растворителя не приводит к образованию продукта

присоединения **3a** (пример 1, Таблица 1). При замене ДМФА на ацетонитрил целевой продукт был получен с выходом 13% (пример 2, Таблица 1). Использование дихлорметана (пример 3, Таблица 1) привело к увеличению выхода продукта **3a** до 38%.

Таблица 1. Оптимизация условий реакции.

Растворитель			Выход 3a
1	ДМФА	3 ч; 70 °С	-
2	Ацетонитрил	3 ч; 70 °С	13%
3	CH ₂ Cl ₂	3 ч; 30 °С	38%
4	ТГФ	3 ч; 60 °С	68%
5	Бензол	3 ч; 70 °С	81%
6	Толуол	3 ч; 70 °С	83%
Температура			Выход 3a
7	Толуол	3 ч; 50 °С	80%
8	Толуол	3 ч; 60 °С	80%
9	Толуол	3 ч; 70 °С	83%
10	Толуол	3 ч; 100 °С	54%
Время			Выход 3a
11	Толуол	1 ч; 70 °С	93%
12	Толуол	3 ч; 70 °С	83%
13	Толуол	4 ч; 70 °С	87%
14	Толуол	10 ч; 70 °С	62%

Условия реакции: **1a** (0.5 ммоль), **2a** (0.5 ммоль), (IMes)Pd(acac)Cl (1 моль%), γ -терпинен (0.5 ммоль), Et₃N (4 моль%), растворитель 1 мл. Выход определен по спектрам ¹H ЯМР.

Использование тетрагидрофурана в качестве растворителя увеличило выход до 68% (пример 4, Таблица 1). Наилучшие результаты были получены в бензоле (81%, пример 5, Таблица 1) и толуоле (83%, пример 6, Таблица 1). Для дальнейшей оптимизации использовался толуол как менее токсичный растворитель по сравнению с бензолом.

Реакция при температурах 50 или 60 °С давала хорошие выходы целевого продукта **3а** (~80%) со значительным количеством побочных продуктов (примеры 7 и 8, Таблица 1). Проведение реакции при 70 °С в течение 3 ч привело к незначительному повешению выхода целевого продукта (83%, пример 9, Таблица 1). При дальнейшем повышении температуры наблюдалось снижение выхода до 54% (пример 10, Таблица 1).

Варьирование времени процесса показало, что наибольший выход целевого продукта **3а** (93%) был достигнут при 70 °С в течение 1 ч в толуоле (пример 11, Таблица 1). При этом увеличение времени от 3 до 10 часов приводило к снижению выхода продукта **3а** (примеры 12-14, Таблица 1). Побочным продуктом этой реакции является дифенилдисульфид, образующийся в результате окисления тиофенола. Чтобы свести к минимуму влияние побочных процессов был использован γ -терпинен в качестве радикальной ловушки и перед реакцией смесь тщательно продувалась аргоном.

Каталитическая активность комплекса Pd-NHC (NHC = IMes) в оптимизированных условиях была проверена в реакциях циклопропилацетилена с различными тиолами. Система оказалась эффективной для широкого круга тиолов (Схема 2). Для субстратов с электроноакцепторными заместителями (**3д-м**, **3р** Схема 2) и электронодонорными заместителями в ароматическом кольце (**3б-г**, **3н-п**, **3с** Схема 2) выходы оказались более 70%. Разработанная каталитическая система оказалась эффективной для реакции с алифатическими тиолами, причем высокий выход наблюдался в том числе и для продуктов **3у-3ц** (Схема 2). Продукты **3а-3с**, **3у-3ф**, **3ц-3ы** были выделены с помощью колоночной хроматографии. Подобный метод очистки оказался не применим только для двух продуктов, **3т** и **3х**, из-за нестабильности на силикагеле и высокой летучести.

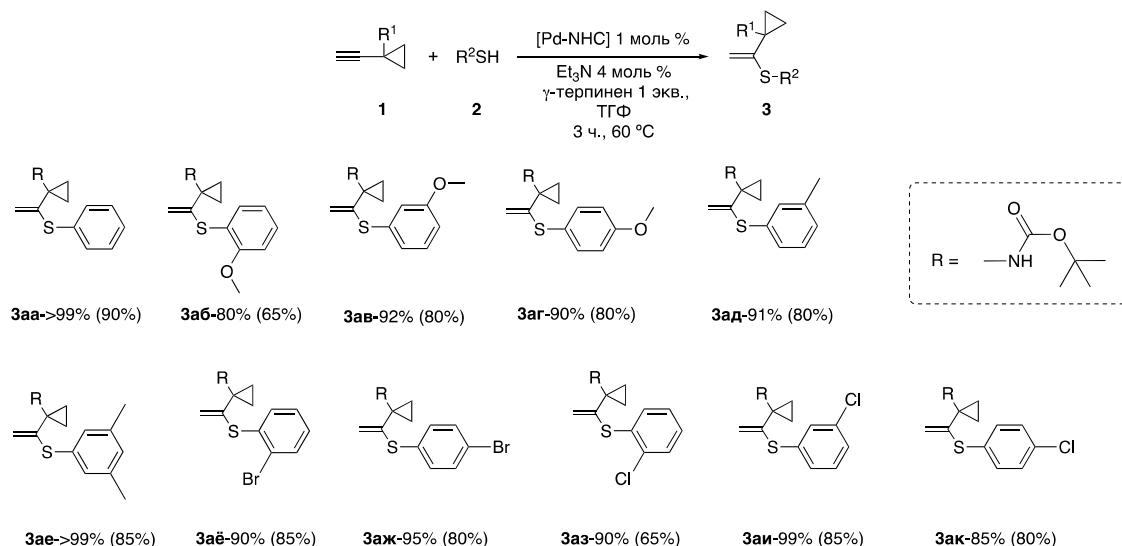
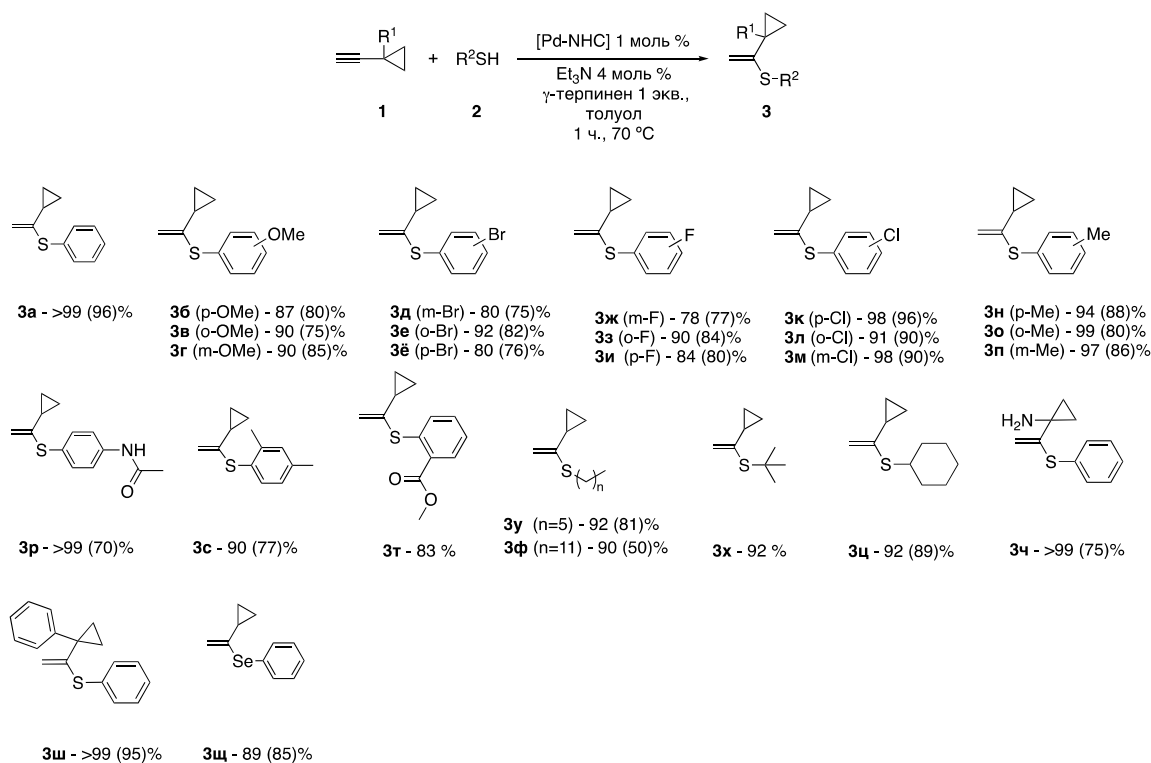


Схема 2. Каталитическое региоселективное присоединение тиолов к циклопропилацетилену и его производным.

На следующем этапе были проварьированы производные циклопропилацетилена в реакции гидротииолирования тиофенолом (**3ч**, **3ш** Схема 2), а также проведено гидроселенирование на примере фенилселенола (**3щ** Схема 2). Использование объемных заместителей в циклопропановом кольце не оказывало влияния на выход целевых продуктов. Предшественник катализатора (IMes)Pd(acac)Cl оказался эффективным в реакции присоединения ароматических

тиолов к производным циклопропилацетилена. Выходы выделенных продуктов **3аа-3ак** составили 65-90% (Схема 2).

2. Изучение природы комплексов палладия в реакции гидротииолирования

С целью изучения трансформаций комплексов палладия в ходе каталитической реакции образования C-S связи было проведено детальное изучение механизма реакции. В качестве модельной реакции было выбрано присоединение тиофенола к гептину-1 (**5**) в присутствии различных предшественников катализаторов на основе палладия. Стоит отметить, что многие тиолы легко образуют дисульфиды. Наличие дисульфидов в системе приводит к образованию побочного продукта **9** и снижению выхода целевого продукта **7**. Соответственно, одним из требований к катализаторам в реакции гидротииолирования является устойчивость к дисульфидам. Для оценки этого свойства в реакционную систему вместе с исходными субстратами добавляли дисульфид. Соединения **5**, PhSH и Ph₂S₂ брали в соотношении 2:1:1 соответственно (Схема 3).

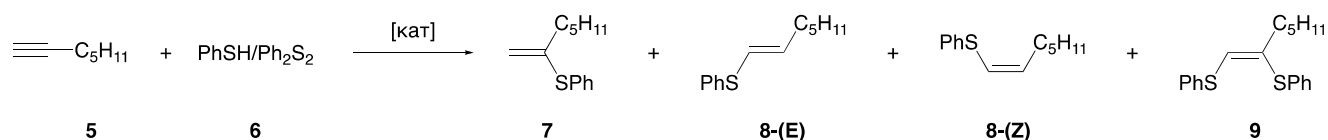
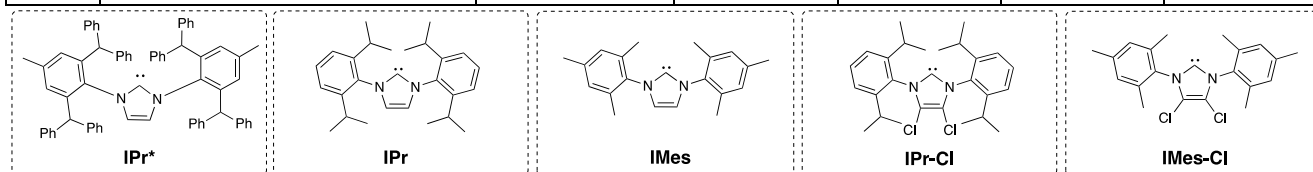


Схема 3. Модельная реакция гидротииолирования в присутствии Ph₂S₂.

В качестве предшественника катализатора были использованы комплексы палладия с NHC лигандами различного строения (Таблица 2). Эксперименты с комплексами Pd/NHC показали, что эффективность процесса зависит от заместителей при атомах азота в NHC лигандах. Предшественники катализатора, содержащие лиганды IPr* (пример 1, Таблица 2), IPr (примеры 2 и 3, Таблица 2) и IPr-Cl (пример 4, Таблица 2), проявляли низкую каталитическую активность и селективность.

Таблица 2. Гидротиирование гептина-1 (**5**) с использованием карбеновых комплексов палладия.

	Предшественник катализатора	Конверсия 5 , %	Выход, %			
			7	8-(E)	8-(Z)	9
1	(IPr*)Pd(Py)Cl ₂	75	10	5	10	50
2	(IPr)Pd(Py)Cl ₂	69	24	0	0	45
3	(IPr)Pd(acac)Cl	86	31	2	5	48
4	(IPr-Cl)Pd(Py)Cl ₂	94	19	5	10	60
5	(IMes)Pd(Py)Cl ₂	45	45	0	0	0
6	(IMes-Cl)Pd(Py)Cl ₂	41	41	0	0	0
7	(IMes)Pd(acac)Cl	50	50	0	0	0



Условия реакции: **5** (0.5 ммоль), **6** (0.25 ммоль/0.25 ммоль) предшественник катализатора (1 мол. %), Et₃N (4 мол. %), γ-терпинен (0.5 ммоль), толуол, 1 ч, 70 °С.

В реакции с предшественником катализатора (IPr-Cl)Pd(Py)Cl₂ выход соединения **9** превысил 50% (пример 4, Таблица 2), что свидетельствовало об образовании дисульфида из тиола в реакционной системе. Замена IPr на IMes в структуре комплексов палладия привела к улучшению характеристик системы. Комплексы (IMes)Pd(Py)Cl₂ (пример 5, Таблица 2), (IMes-Cl)Pd(Py)Cl₂ (пример 6, Таблица 2) и (IMes)Pd(acac)Cl (пример 7, Таблица 2) показали высокую селективность и выход продукта **7**. Комплекс (IMes)Pd(acac)Cl проявил в данной реакции наибольшую каталитическую активность (пример 7, Таблица 2). Продукт реакции **7** был получен с высоким выходом, образования побочных продуктов не наблюдалось.

С целью определения, сохраняются ли наблюдаемые закономерности для других субстратов были проведены реакции с различными исходными алкинами и

тиолами. В качестве предшественника катализатора использовали комплексы (IPr)Pd(acac)Cl и (IMes)Pd(acac)Cl (Схема 4).

Использование (IMes)Pd(acac)Cl привело к селективному присоединению тиолов к алкинам. С хорошими выходами (до 85%) было получено 15 новых соединений (**12а-12п**, Схема 4). Образование продуктов дисульфидного присоединения **13** наблюдалось в небольших количествах (<5%) для **13з**, **13о**, **13п** или не наблюдалось совсем (**13а-13ж**, **13и-13н**, Схема 4). Реакции, катализируемые комплексом (IPr)Pd(acac)Cl со стерически более объемным лигандом IPr, протекали с низкой селективностью и давали смесь продуктов **12** и **13**.

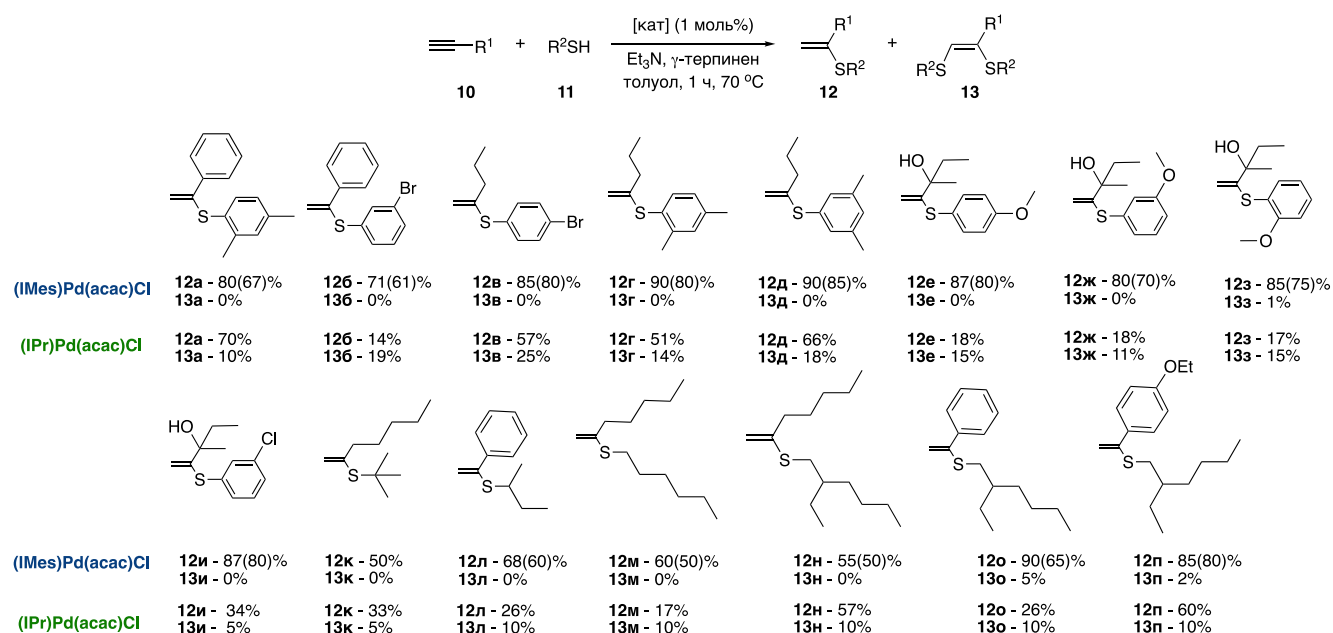


Схема 4. Реакция гидротиолирования для различных субстратов (Et₃N (4 моль%), γ -терпинен (0.5 ммоль)).

На следующем этапе была проведена серия масс-спектрометрических экспериментов для идентификации комплексов палладия, образующихся в ходе реакции. Отбор проб проводили в начальный момент времени и сразу после нагревания смеси до 100 °С. В масс-спектрах образцов наблюдались сигналы мономерных [(NHC)Pd(SPh)]⁺ и димерных [(NHC)₂Pd₂(SPh)₃]⁺ комплексов палладия. При использовании комплексов палладия, содержащих лиганды IPr, IPr-Cl и IPr* в масс-спектрах были зарегистрированы сигналы относящиеся к

моноядерным структурам $[(\text{NHC})\text{Pd}(\text{SPh})]^+$. При этом комплексы палладия с $\text{NHC} = \text{IMes}$, IMes-Cl образовывали смеси моноядерных и биядерных комплексов $[(\text{NHC})\text{Pd}(\text{SPh})]^+$ и $[(\text{NHC})_2\text{Pd}_2(\text{SPh})_3]^+$. Было предположено, что на эффективность катализаторов оказывает влияние нуклеарность образующихся интермедиатов. То есть высокая селективность реакции, при использовании Pd/IMes связана с наличием димерных комплексов в системе.

Дальнейшие исследования показали, что причина высокой селективности димерного катализатора кроется в его устойчивости к дисульфиду. Активация предкатализатора **14** приводит к образованию монометаллического комплекса с двумя сульфидными лигандами **15** (Схема 5). В случае лиганда $\text{NHC} = \text{IMes}$, комплекс **15** димеризуется с образованием **18**. Комплексы со стерически затрудненными NHC лигандами (такие как IPr) не склонны к димеризации. После активации предшественника катализатора алкин координируется к палладию **15**→**16** (или **18**→**19** для димерного катализа) и внедряется по связи Pd-S **16**→**17** (**19**→**20**). В мономерном интермедиате **17** возможны две конкурирующие реакции: протонолиз связи Pd-C с образованием целевого продукта **7** или C-S -восстановительное элиминирование с образованием дисульфидного продукта **9**. В последнем случае образуется $\text{Pd}(0)$ и в результате последующего окислительного присоединения происходит регенерация соединения **15**.

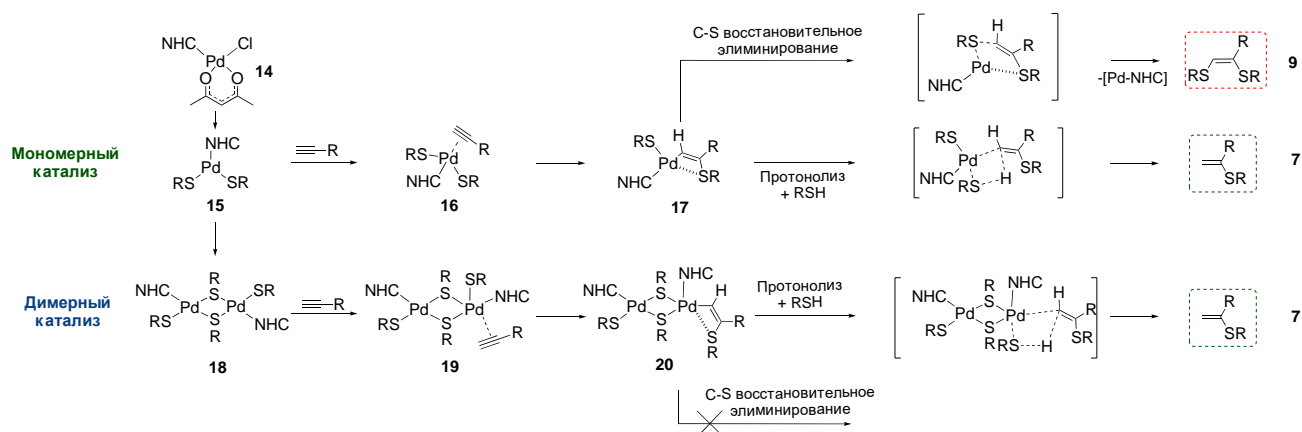


Схема 5. Селективность реакции гидратиолирования, протекающей по мономерному и димерному пути.

Стадия восстановительного элиминирования не происходит в димерном интермедиате **20**, поскольку необходимо разрушить мостиковую связь Pd-SR-Pd, что требует значительно большей энергии. Таким образом, при работе катализатора в димерном режиме может образоваться только продукт **7**.

По данным масс-спектрометрии, активация (IMes)Pd(acac)Cl приводит к образованию смеси мономерных и димерных комплексов палладия. Для выявления преобладающего типа катализатора (мономерный или димерный) необходимо было определить: 1) количественное соотношение комплексов палладия и 2) относительную активность моноядерной и биядерной форм каталитических частиц. Для решения первой задачи был проведен мониторинг реакции алкина **1aa** с тиофенолом методами ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением. В качестве предшественника катализатора использовался ^{13}C -меченый (IMes)Pd(acac)Cl с изотопно-обогащенным карбеновым углеродом лиганда [^{13}C]-IMes.

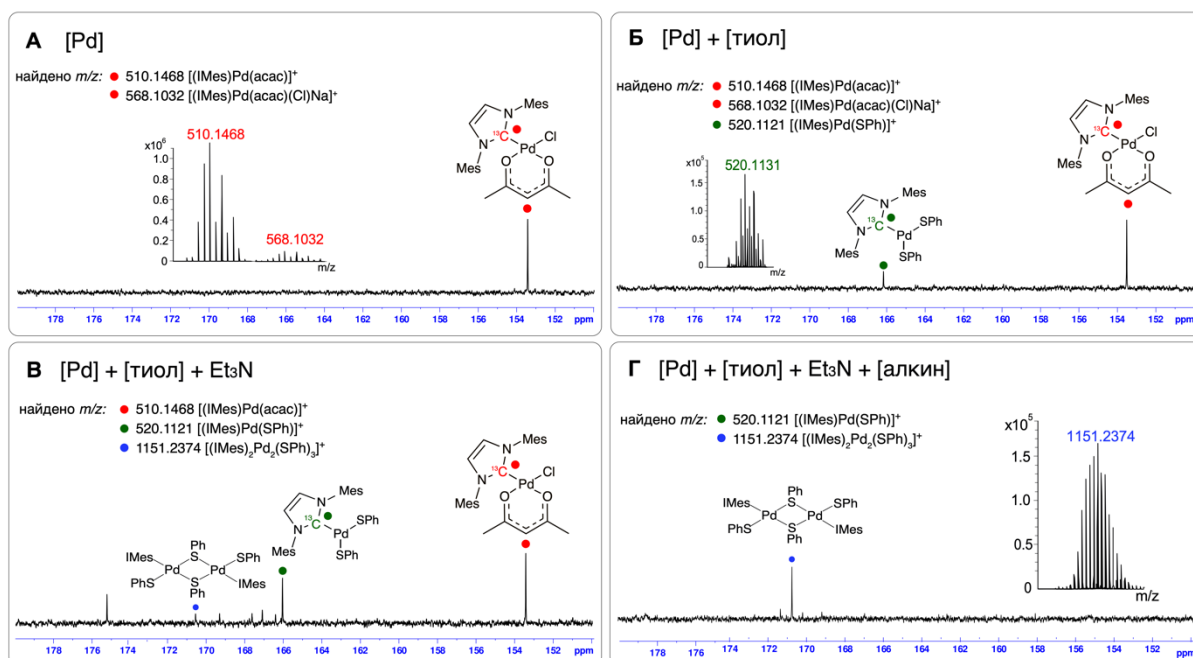


Рисунок 1. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР и ИЭР-МС мониторинг реакции гидротииолирования алкина **1aa** тиофенолом с использованием комплекса (^{13}C -IMes)Pd(acac)Cl в качестве катализатора; [Pd] = (^{13}C -IMes)Pd(acac)Cl, [тиол] = PhSH, [алкин] = **1aa**.

В спектрах раствора предшественника катализатора (^{13}C)-IMes)Pd(acac)Cl посторонних сигналов не наблюдалось (Рисунок 1А). После добавления тиола началось образование мономерного комплекса (^{13}C)-IMes)Pd(SPh)₂. Добавление триэтиламина значительно ускорило это превращение. В реакционной системе появился димерный комплекс ((^{13}C)-IMes)Pd(SPh)₂)₂ (Рисунок 1В). После добавления алкина и нагревания до 30 °С в ЯМР спектре реакционной смеси присутствовал только сигнал димерного комплекса ((^{13}C)-IMes)Pd(SPh)₂)₂. В масс-спектре, кроме сигнала димерного комплекса, наблюдался малоинтенсивный сигнал (^{13}C)-IMes)Pd(SPh)₂ (Рисунок 1Г). Уже к начальному моменту реакции почти весь предшественник катализатора трансформировался в ((^{13}C)-IMes)Pd(SPh)₂)₂. В течение следующих трех часов в спектрах ЯМР реакционной смеси наблюдался только один сигнал ((^{13}C)-IMes)Pd(SPh)₂)₂.

Аналогичный мониторинг проводили с использованием ((^{13}C)-IMes)Pd(SPh)₂)₂ в качестве предшественника катализатора. Реакцию контролировали в течение 12 часов. Никаких превращений каталитической системы при этом не происходило. В спектрах $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ в течение всего периода мониторинга наблюдался только сигнал димерного комплекса палладия. Таким образом, предшественник катализатора (^{13}C)-IMes)Pd(acac)Cl практически полностью трансформировался в димерную структуру сразу после смешения реагентов. В то же время биядерный комплекс ((^{13}C)-IMes)Pd(SPh)₂)₂ диссоциации в аналогичных условиях не подвергался.

В ходе каталитических реакций для биядерных комплексов палладия возможны три пути превращения в зависимости от того, происходит ли диссоциация, разрывается или нет мостиковая связь Pd-S-Pd (Схема 6).

Чтобы установить, какой из этих путей предпочтительнее, были проведены квантово-химические расчеты на примере модельной реакции гидротииолирования для трех различных каталитических форм. Оказалось, что общий механизм реакции гидротииолирования является смешанным.



Схема 6. Возможный механизм образования активных частиц из димерного комплекса $((\text{NHC})\text{Pd}(\text{SPh})_2)_2$.

Координация и внедрение ацетилена происходит по механизму **В** (то есть происходит раскрытие одной мостиковой связи в структуре димера), а атом водорода мигрирует по пути **Б** (в результате димерный комплекс замыкается).

Мономерный путь реакции, протекающий через диссоциацию димерного комплекса, не реализуется. Расчетные данные в сочетании с экспериментальными позволяют объяснить селективность гидротииолирования строением активной формы катализатора. Комплексы с объемными лигандами NHC (IPr, IPr-Cl и IPr*) присутствуют в реакционной системе в мономерной форме и катализируют как гидротииолирование, так и побочную реакцию с дисульфидом - восстановительное элиминирование. Комплексы Pd/NHC с менее стерически затрудненными лигандами (IMes и IMes-Cl) катализируют целевую реакцию в димерной форме и поэтому устойчивы к дисульфидам.

Предполагаемый общий каталитический цикл с участием мономерных и димерных комплексов представлен на схеме 7. Димерный путь реакции начинается с открытия одной координационной вакансии путем разрыва связи между атомом палладия и мостиковой группой SR (Схема 7). Вторая мостиковая связь между металлами остается, что обеспечивает сохранение димерной структуры катализатора. Затем алкин координируется к палладию с последующим внедрением по связи Pd-S. После этого концевой лиганд SR может вернуться в мостиковое положение, поскольку следующая стадия (перенос протона от тиола к винильному карбаниону) не обязательно требует присутствия тиола RSH в координационной сфере металла.

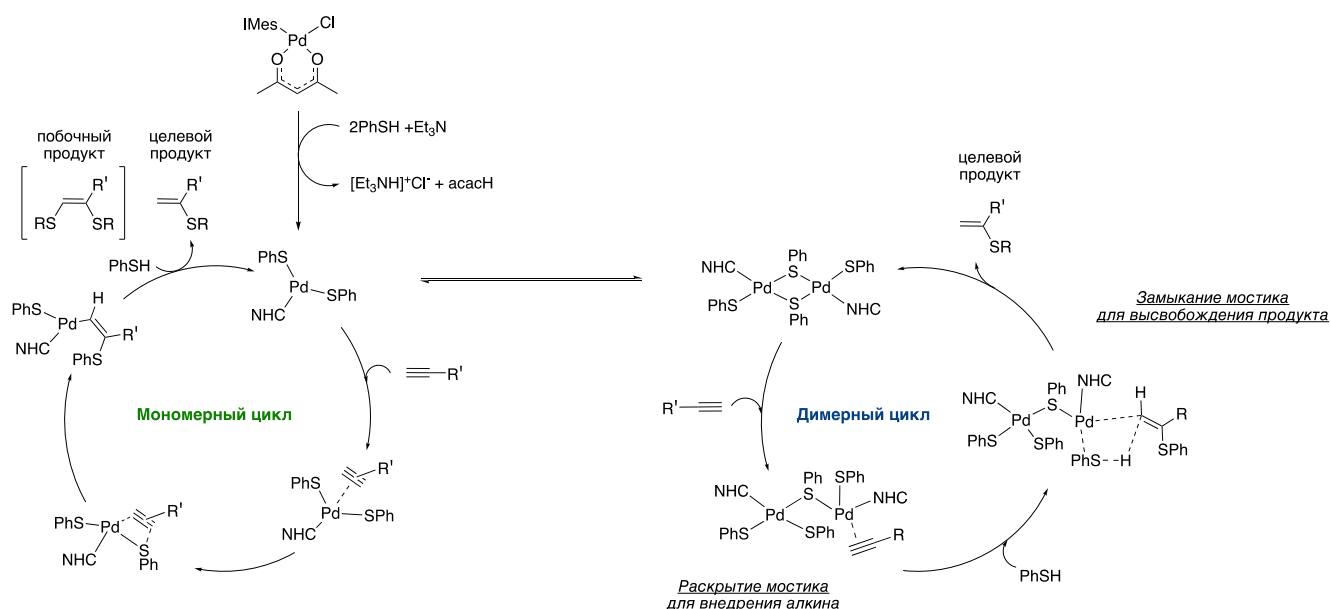


Схема 7. Предполагаемый каталитический цикл реакции гидротиолирования.

В случае димерного пути восстановительное элиминирование не происходит из-за низкой подвижности мостиковой тиольной группы. Это приводит к селективному образованию продукта присоединения по правилу Марковникова.

3. Экспериментальное исследование стадии активации алкина

Активация предшественника катализатора [Pd-NHC] в реакции гидротиолирования приводит к образованию каталитически активных мономерных или димерных комплексов палладия в зависимости от природы заместителей в лиганде. В обоих случаях реализуются следующие элементарные стадии: координация алкина, внедрение алкина и образование продукта путем протолиза. Теоретически вместо стадии внедрения по связи Pd-S может происходить нуклеофильное присоединение тиолят аниона. С целью определения того, какой из маршрутов каталитического процесса реализуется в исследуемых реакциях (через нуклеофильное присоединение или через внедрение), использовался меченый дейтерием алкин.

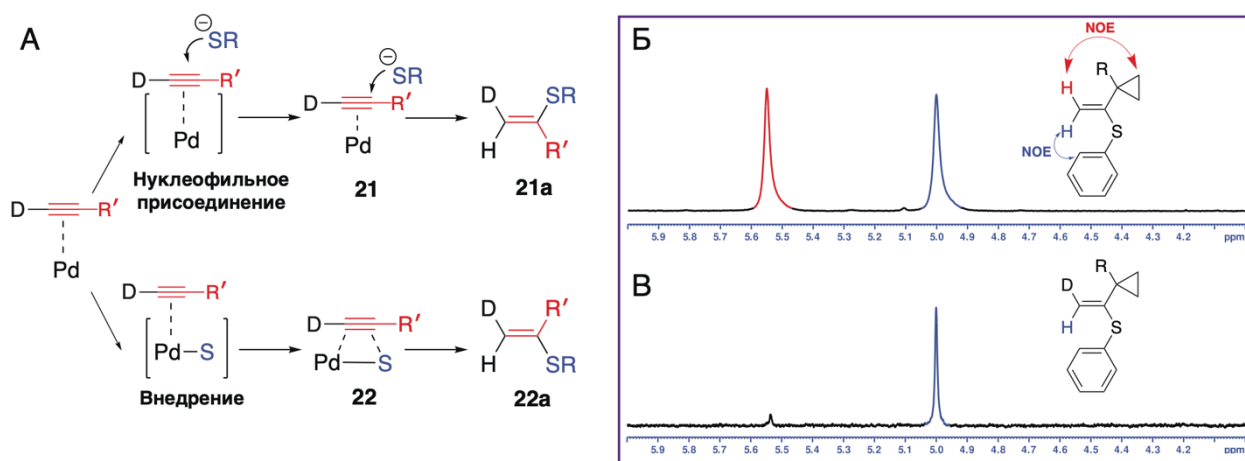


Рисунок 2. Возможные пути катализируемого палладием гидротиирования дейтерированного алкина (А); ^1H ЯМР спектры продуктов присоединения по правилу Марковникова с использованием недейтерированного (Б) и дейтерированного (В) алкина

Предполагалось, что в результате нуклеофильного присоединения может образовываться дейтерированный продукт **21a**, а в результате внедрения алкина по связи Pd-S образуется дейтерированный продукт **22a** (Рисунок 2А). На рисунке 2Б показана винильная область ^1H ЯМР спектра смеси после реакции с недейтерированным циклопропилацетиленом. Сигналы были отнесены с помощью эксперимента ЯМР NOESY. В спектре продукта реакции с дейтерированным алкином (Рисунок 2В) сигнал, соответствующий протону в *цис*-положении к циклопропановому кольцу отсутствовал, следовательно, образовывался продукт **22a**. Данный эксперимент показал, что исследуемая реакция протекает через стадию внедрения алкина по связи Pd-S.

4. Теоретическое моделирование стадии активации алкина

С целью понимания причины высокой региоселективности процесса гидротиирования было проведено изучение механизма реакции с помощью молекулярного моделирования методами функционала плотности (DFT). Комплекс **I** был выбран в качестве исходного соединения (Рисунок 3). Комплекс **I** может находиться как в *цис*-, так и в *транс*-конфигурации, в зависимости от взаимного

расположения заместителей SPh. Оба изомера могут способствовать образованию как продуктов присоединения по правилу Марковникова, так и продуктов присоединения против правила Марковникова.

Энергия продукта присоединения по правилу Марковникова меньше, чем энергия продукта присоединения против правила Марковникова. Однако разница в энергиях активации на стадии образования связи C-S слишком мала для объяснения высокой региоселективности процесса: $\Delta\Delta E^\ddagger = 1.2$ ккал/моль для *транс*-изомера и $\Delta\Delta E^\ddagger = 3.1$ ккал/моль для *цис*-изомера. Таким образом, для изучаемой системы причины высокой региоселективности не могут быть однозначно установлены с помощью анализа стационарных точек поверхности потенциальной энергии.

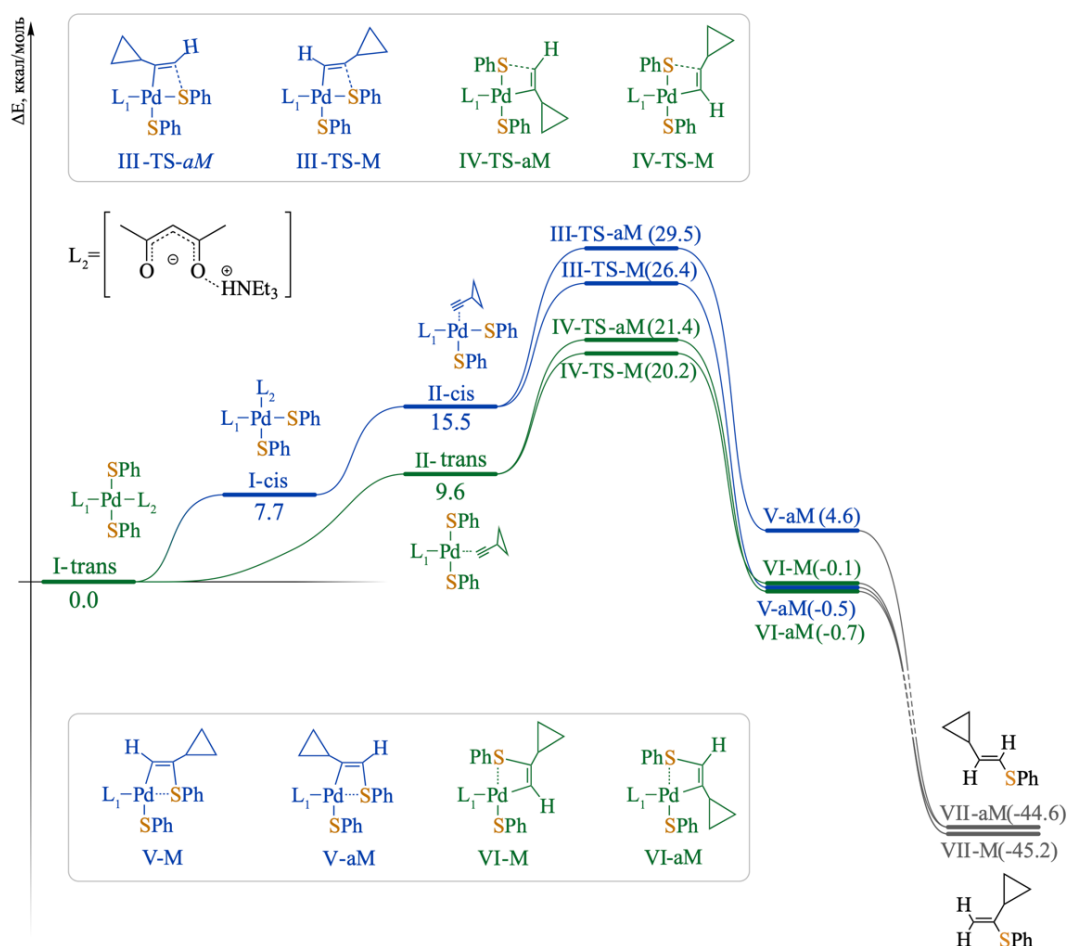


Рисунок 3. Профиль потенциальной энергии реакции гидротиирования циклопропилацетилена.

На следующем этапе моделирования был использован метод DFT-молекулярной динамики (МД) для анализа факторов, ответственных за высокую селективность процесса, несмотря на незначительные различия в энергиях активации.

5. Моделирование стадии активации алкина методами квантово - химического моделирования

Методом VP86 была смоделирована молекулярная динамика (МД) комплекса II, представляющего собой π -комплекс алкина и дисульфидного комплекса палладия. Данное исследование показало, что процесс внедрения происходит по асинхронному механизму: сначала образуется связь между атомом металла и терминальным атомом углерода, некоторое время система существует как промежуточный комплекс с одной связью Pd-C. После этого образуется связь C-S, что приводит к образованию продукта внедрения. Таким образом, интермедиат, в котором образуется только одна связь Pd-CH, может существовать некоторое время, пока интернальный атом углерода CR не приблизится к атому серы в пространстве. Строение промежуточного соединения с одной связью Pd-CH, может быть описано различными электронными структурами (Схема 8).

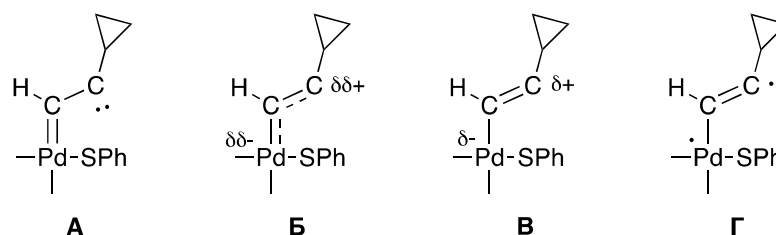


Схема 8. Возможные электронные структуры промежуточной частицы, образующейся в процессе асинхронного внедрения алкинов.

Анализ электронных структур интермедиатов в результате сканирования межатомного расстояния между атомом палладия и терминальным атомом углерода алкина показал, что из четырех возможных структур наименее вероятен комплекс

(Г). Вдоль координаты сканирования наблюдалось увеличение положительного заряда на интернальном атоме углерода алкина. Это обусловлено переносом электронов от молекулы алкина к атому металла. Однако такой перенос заряда не являлся полным и приводил к частичному разделению зарядов. Таким образом, комплекс с разделением зарядов (В) (Схема 8) можно рассматривать как наиболее вероятный при описании интермедиата асинхронного внедрения алкина.

В большинстве полученных траекторий молекулярной динамики комплекса II алкин вначале присоединялся к атому палладия именно терминальным атомом углерода, что в результате приводило к формированию продукта присоединения по правилу Марковникова.

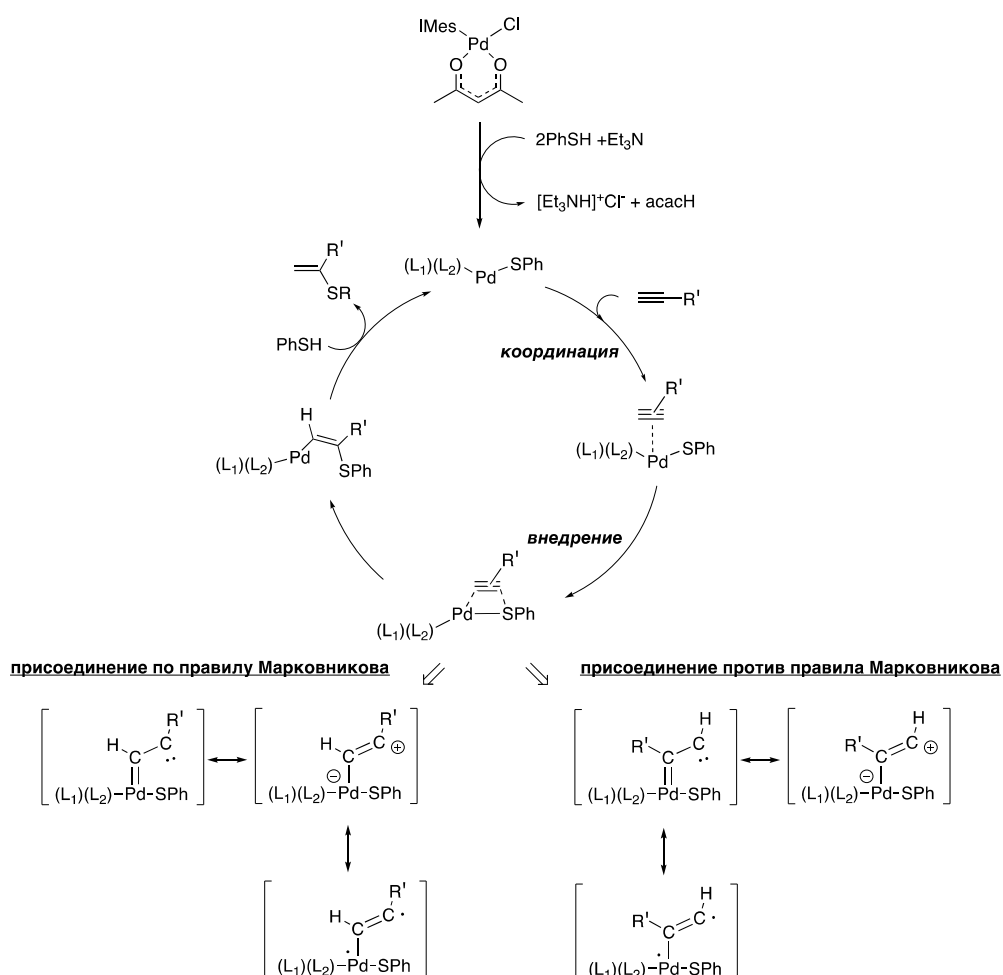


Схема 9. Предполагаемый механизм катализируемого палладием гидратиолирования алкинов.

Селективность стадии внедрения может быть объяснена различной стабильностью первичных и вторичных углерод-центрированных катионов: более стабильным является вторичный катион (детальное сравнение представлено на схеме 9), что способствует протеканию реакции по правилу Марковникова. Предлагаемый механизм реакции состоит из следующих стадий: координация алкина, внедрение алкина и элиминирование продукта путем протонолиза (Схема 9).

Молекулярно динамическим моделированием показано, что внедрение имеет асинхронный характер. Электронная структура образующегося интермедиата формально может быть описана несколькими вариантами (Схема 8, 9). Во всех возможных структурах, из-за различий в стабильности первичных и вторичных катионов, радикалов и карбенов положение заместителя имеет важное значение (схема 9). Таким образом, именно стабилизация определенных интермедиатов является причиной высокой селективности каталитического процесса.

6. Исследование циклопропилвинилсульфидов в радикальных реакциях

Синтезированные циклопропилзамещенные винилсульфиды были изучены в радикальных реакциях. Для определения влияния атома серы на реакционную способность соединений, было выбрано три исходных субстрата **3a**, **23** и **24** (Схема 10). Взаимодействие этих соединений с такими радикалами как: $\text{Alk}\cdot$, $\text{Ar}\cdot$ или $\text{Hal}\cdot$ приводило к раскрытию циклопропанового кольца.

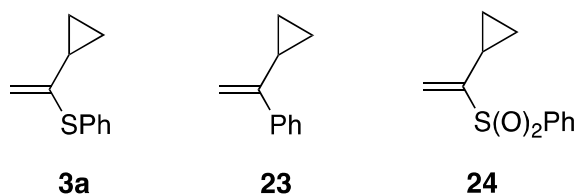


Схема 10. Модельные исходные субстраты для изучения радикальных реакций.

На первом этапе было проведено квантово-химическое моделирование реакций соединений **3a**, **23** и **24** с $\text{Me}\cdot$, $\text{Ph}\cdot$ и $\text{I}\cdot$ (Рисунок 4). Самые значительные экзергонические эффекты характерны для процессов присоединения алкильных и арильных радикалов, тогда как экзергонический эффект присоединения йод-радикала намного меньше (Рисунок 4).

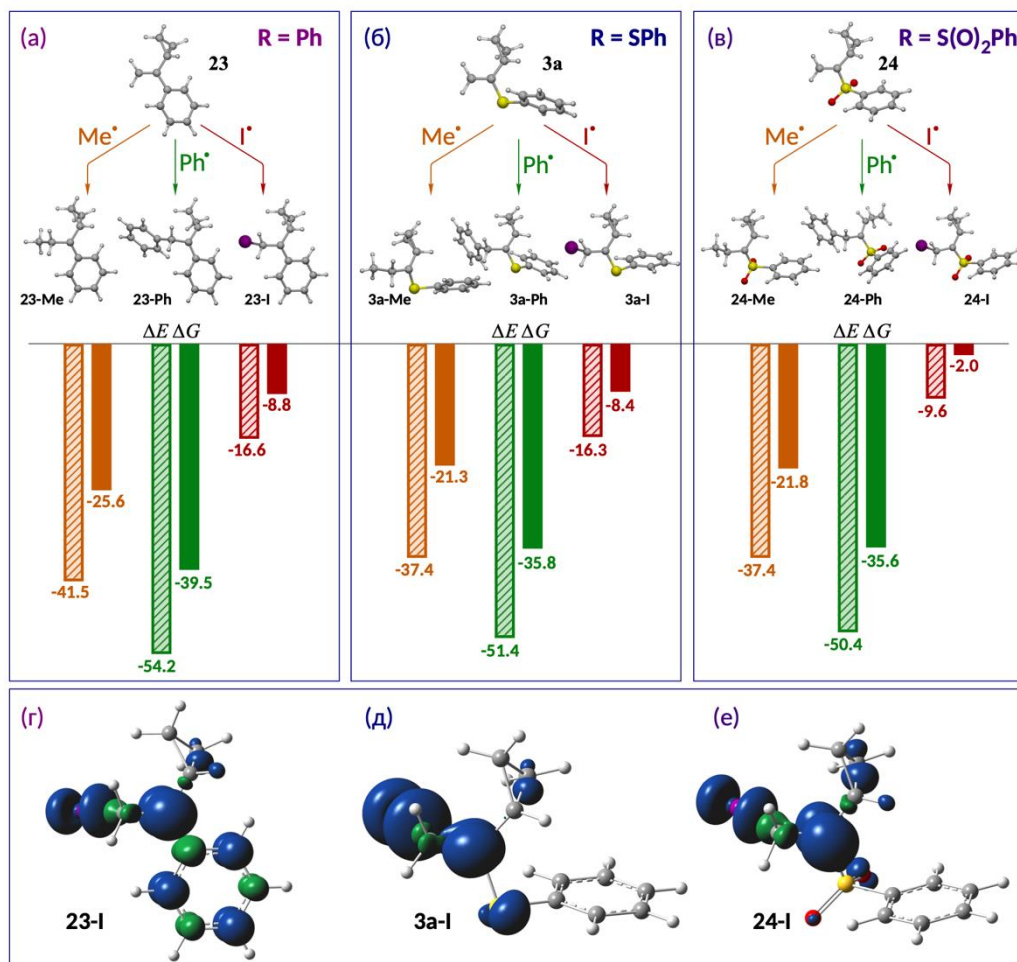


Рисунок 4. (а–в) Значения полной энергии реакции ΔE и свободной энергии реакции ΔG для соединений **3a**, **23** и **24** с различными радикалами. (г–е) Пространственное распределение спиновой плотности продуктов взаимодействия **3a**, **23** и **24** с йод-радикалом.

Это хорошо согласуется с высокой активностью углерод-центрированных радикалов, наблюдаемой в экспериментах. Активности $\text{I}\cdot$ недостаточно для инициирования разрыва связи $\text{C}-\text{H}$ или образования связи с фенильным заместителем (поскольку присоединение к фенильному заместителю

сопровождается нарушением его ароматичности). Однако эффективность связывания радикала определяется не только активностью радикальных частиц, но и природой исходных циклопропилвинилов. Рассмотренные винилсульфиды и винилсульфоны существенно различаются по способности связывать радикалы. Фенильная группа активно участвует в делокализации неспаренных электронов в продукте реакции. Введение атома серы в молекулу алкена блокирует делокализацию неспаренного электрона на фенильный заместитель и приводит к большей локализации неспаренного электрона на атоме углерода двойной связи (Рисунок 4д). Локализация неспаренного электрона на группе SO₂ в соединениях **24-Me**, **24-Ph** и **24-I** значительно меньше, чем на атоме серы в соединениях **3a-Me**, **3a-Ph** и **3a-I** (Рисунок 4е). Таким образом, более выраженный экзергонический эффект реакции с соединением **23** можно объяснить дополнительной стабилизацией продукта реакции за счет делокализации неспаренного электрона с участием фенильной группы. Соединение **24** демонстрирует наименее эффективное взаимодействие с I•, что соответствует экспериментальным данным (Рисунок 4).

7. Экспериментальное изучение реакционной способности винилсульфидов в радикальных реакциях

На следующем этапе были синтезированы соединения **3a**, **23**, **24** и была изучена их активность в присутствии радикалов Alk•, Ar• или I•. На первом этапе было изучено взаимодействие с Alk• (Схема 11). В качестве источника Alk• использовался (йодметил)триметилсилан. Соединения **3a**, **23**, **24** показали сравнимую реакционную способность по отношению к Alk• в этой реакции. Наиболее активным из трех соединений было соединение **3a** с выходом продукта раскрытия цикла 30%.

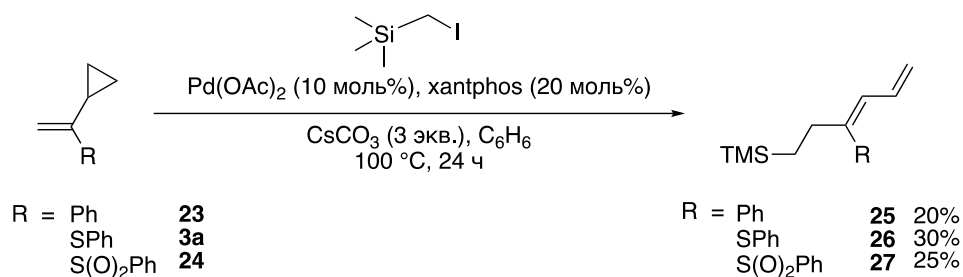


Схема 11. Раскрытие циклопропанового кольца в соединениях **3a**, **23**, **24** под действием $\text{Alk}\cdot$ радикала.

На следующем этапе были изучены те же соединения в реакции с $\text{Ar}\cdot$, источником которого служил пара-йодотолуол (Схема 12). Реакция **3a** с $\text{Ar}\cdot$ показала наименьший выход продукта раскрытия циклопропанового кольца, что является противоположным результатом, полученным в реакции с $\text{Alk}\cdot$ радикалом в предыдущем эксперименте (Схема 12).

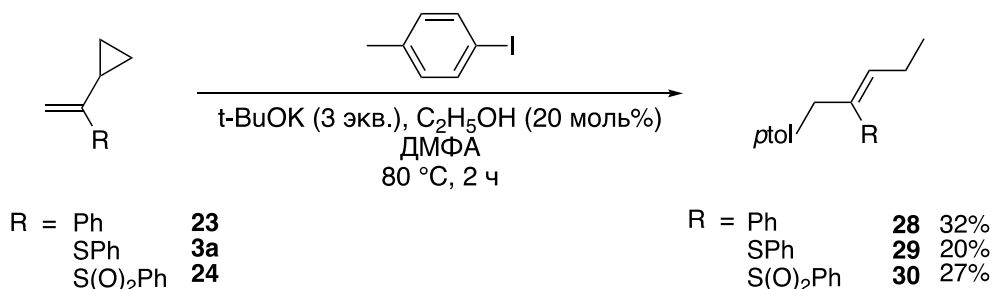


Схема 12. Раскрытие циклопропанового кольца в соединениях **3a**, **23**, **24** под действием $\text{Ar}\cdot$ радикала.

На заключительном этапе была изучена реакционная способность соединений **3a**, **23**, **24** по отношению к $\text{I}\cdot$ радикалу. В этой серии экспериментов каждое из соединений обрабатывали N-йодсукцинимидом под действием УФ-облучения в течение 30 мин. Зафиксировать продукты присоединения йод-радикала не удалось, так как они оказались не стабильными и вступали во вторичные процессы полимеризации. Соединение **24** оказалось наиболее устойчивым к $\text{I}\cdot$, его конверсия составила всего 10%. При этом конверсия соединений **3a** и **23** составила 43% и 40% соответственно.

Таким образом в зависимости от природы радикалов наблюдалась различная реакционная способность соединений **3a**, **23** и **24** по отношению к активным

частицам. Сопоставляя экспериментальные и расчетные данные, было показано, что введение атома серы в молекулу винилциклопропана не оказывает существенного влияния на активность по отношению к алифатическим, ароматическим и йод-радикалам. Введение сульфоновой группы в то же положение приводит к снижению реакционной способности молекулы по отношению к йод радикалу при сохранении реакционной способности по отношению к углерод-центрированным радикалам.

ВЫВОДЫ

1. Предложена эффективная каталитическая система на основе карбенового комплекса палладия для региоселективного присоединения тиолов к производным циклопропилацетилена, по правилу Марковникова. В ходе реакции наблюдалось сохранение циклопропанового кольца. Также разработанная каталитическая система оказалась эффективной для широкого круга тиолов и алкинов (ароматических, алифатических). Синтезирован широкий спектр новых соединений, все продукты были выделены с высокими выходами и региоселективностью.

2. Проведено детальное исследование механизма реакции, определившее роль димерных комплексов палладия, образующихся из предшественника катализатора Pd/NHC в реакции гидротиолирования. Было показано, что на возможность образования подобных биядерных комплексов влияет природа NHC лигандов. Согласно проведенному экспериментальному исследованию, была предложена новая концепция участия димерных частиц в каталитическом цикле.

3. Было показано, что димерный путь реакции предпочтителен поскольку позволяет селективно получать продукты присоединения по правилу Марковникова, без образования побочного продукта присоединения дисульфида. С помощью квантово-химического моделирования реакции было обнаружено, что димерный комплекс претерпевает раскрытие одной связи между атомом палладия и мостиковой тиольной группой для координации алкина. Вторая мостиковая связь остается, что обеспечивает сохранение димерной структуры катализатора. При образовании продукта реакции мостиковая связь замыкается, с образованием продукта реакции и исходного димерного комплекса.

4. Впервые детально изучены динамические эффекты на стадии внедрения алкина. Экспериментально было показано, что реакция идет по пути внедрения алкина по связи Pd-S. Анализ реакции с помощью молекулярно-динамического моделирования подтвердил, что внедрение происходит по асинхронному механизму. В результате возможно образование различных

интермедиатов. Стабилизация образующихся интермедиатов влияет на селективность каталитического процесса.

5. Была изучена активность полученных циклопропилзамещенных винилсульфидов в радикальных реакциях и проведен сравнительный анализ реакционной способности в зависимости от типа радикальных частиц. С помощью квантово-химического моделирования было обнаружено, что атом серы может блокировать делокализацию неспаренных электронов в молекуле и тем самым может влиять на ход радикального процесса.

Список публикаций:

1. **Sahharova L. T.**, Burykina J. V., Kostyukovich A. Yu., Eremin D. B., Boiko D. A., Fakhrutdinov A. N., Ananikov V. P. Expanding the Role of Dimeric Species: On-Cycle Involvement, Improved Stability, and Control of Stereo-Specificity. A Case Study of Atom-Economic Catalytic Hydrothiolation // *ACS Catal.* – 2023 – Т. 13. – С. 3591 – 3604 (IF=13,7; **Q1 WoS, Q1 SJR**).
2. **Sahharova L. T.**, Gordeev E. G., Eremin D. B., Ananikov V. P. Pd-Catalyzed Synthesis of Densely Functionalized Cyclopropyl Vinyl Sulfides Reveals the Origin of High Selectivity in a Fundamental Alkyne Insertion Step // *ACS Catal.* – 2020 – Т. 10. – С. 9872 – 9888 (IF=13,7; **Q1 WoS, Q1 SJR**).
3. **Sahharova L. T.**, Gordeev E. G., Eremin D. B., Ananikov V. P. The Concept of Radical Recognition Assay with the Possible Application of Cyclopropyl Vinyl Sulfides as Tunable Sensors // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021 – Т. 22. – С. 7637 – 7645 (IF=5,6; **Q1 WoS, Q1 SJR**).
4. **Sahharova L. T.**, Eremin D. B., Ananikov V. P. The first example of regioselective hydrothiolation of cyclopropyl acetylene // Book of Abstracts of the International scientific conference 2018, Москва. - 2018. – С. 89.
5. **Сахарова Л. Т.**, Еремин Д. Б., Анаников В. П. Региоселективное гидротиирование циклопропилацетилена // Сборник тезисов Научной конференции «Марковниковские чтения». Органическая химия: от Марковникова до наших дней, Пансионат МГУ Красновидово, Москва. - 2019. – С. 79.
6. **Sahharova L. T.**, Gordeev E. G., Eremin D. B., Ananikov V. P. Catalytic regioselective synthesis of cyclopropyl vinyl sulfides and possible practical applications // Book of Abstracts Markovnikov Congress on Organic Chemistry 2019, Moscow – Kazan – 2019. – С. 205.
7. **Sahharova L. T.**, Burykina J. V., Eremin D. B., Kostyukovich A. Y., Boiko D. A., Fakhrutdinov A. N., Ananikov V. P. Re-thinking the Role of Dimeric Species in Catalysis // Book of Abstracts 2nd International Symposium «Noncovalent Interactions in Synthesis, Catalysis and Crystal Engineering», Moscow -2022. – С. 101.
8. **Sahharova L. T.**, Burykina J. V., Eremin D. B., Kostyukovich A. Y., Boiko D. A., Fakhrutdinov A. N., Ananikov V. P. Базовая концепция каталитического присоединения связи Е-Н (E = S) к алкинам // Научная конференция-школа «Фундаментальные открытия, формирующие химию сегодня», Москва – 2022.