

Дегтярёва Евгения Сергеевна

Название диссертации: «Разработка универсальной каталитической системы для образования связи C-S в реакциях с участием ароматических и алифатических тиолов».

02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 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/>

29 марта 2017 года

Дата приема к защите

04 апреля 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru

11 апреля 2017 года

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

На правах рукописи



ДЕГТЯРЁВА

Евгения Сергеевна

**Разработка универсальной каталитической системы для образования
связи C-S в реакциях с участием ароматических и алифатических
тиолов**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2017

Работа выполнена в лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Научный руководитель:

Анаников Валентин Павлович

Член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией металлокомплексных и наноразмерных катализаторов № 30 ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Официальные оппоненты:

Халилов Леонард Мухибович

Доктор химических наук,
Заведующий лабораторией структурных исследований
Института нефтехимии и катализа РАН

Чусов Денис Александрович

Кандидат химических наук,
старший научный сотрудник ИНЭОС
им. А.Н. Несмеянова РАН

Ведущая организация:

ФГБУН

Институт катализа им. Г.К. Борескова
Сибирского отделения РАН

Защита диссертации состоится "13" июня 2017 г. в 12 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 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 20 апреля 2017 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 002.222.01
доктор химических наук,
профессор РАН

А.Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности:

Серосодержащие соединения широко применяются как в традиционном химическом производстве, так и в новейших отраслях, связанных с синтезом органических веществ, полимеров и биологически активных соединений. Уникальные свойства сераорганических соединений являются основной причиной динамичного развития области химии органических производных серы. Конструирование связи углерод-сера с высокой регио- и стереоселективностью возможно осуществить при участии катализаторов на основе комплексов переходных металлов. Однако практическое применение имеющихся синтетических методик осложнено отсутствием высокоактивных универсальных каталитических систем, эффективных одновременно в реакциях с ароматическими и алифатическими тиолами. Среди способов образования связи углерод-сера (C-S) важное место занимают реакции кросс-сочетания и гидротииолирования. Преимущество реакции присоединения тиолов к кратным связям в том, что это атом-экономичный процесс, проходящий без образования побочных продуктов. Ввиду достижения высокой селективности реакция гидротииолирования соответствует требованиям «зеленой» химии в разработке экологически безопасных методов органического синтеза.

Цель работы. Целью данного исследования было создание универсальной методики для селективного образования связи C-S в реакциях с участием как ароматических, так и алифатических тиолов, а также изучение механизма реакции. Достижение поставленной цели открывает возможность использования природного тиол-содержащего сырья в реакции образования связи C-S для извлечения сераорганических соединений в виде готовых органических «строительных блоков».

Научная новизна.

1. Предложена новая высокоэффективная методика селективного гидротииолирования алкинов с использованием каталитической системы на основе N-гетероциклических карбеновых комплексов палладия (Pd-NHC).

2. Разработанная методика позволила осуществить присоединения тиолов различной природы к терминальным алкинам. В результате были получены продукты присоединения по правилу Марковникова со 100% селективностью и с выходами от 46 % до 98 % в расчете на выделенный продукт.

3. Впервые осуществлена реакция гидротиилирования в среде нефти при концентрации тиолов $\approx 0,01 - 1$ %. Для анализа многокомпонентных реакционных смесей с низкой концентрацией реагентов предложен масс-спектрометрический метод, основанный на применении легкоионизирующихся алкинов.

4. Впервые обнаружена возможность синтеза арилсульфидов с использованием оксида никеля в реакциях образования связи углерод-сера.

5. Проведено сравнительное исследование каталитической активности соединений Pd, Ni и Cu в реакциях гидротиилирования и C-S кросс-сочетания. Детально изучены механизмы этих процессов, особое внимание уделено роли тиолятных комплексов.

Практическая значимость работы заключается в создании универсальной каталитической системы, позволяющей проводить присоединение ароматических и алифатических, в том числе вторичных и третичных, тиолов к алкинам с высокой селективностью. Каталитическая система устойчива по отношению к воздуху и влаге и позволяет осуществлять гидротиилирование в различных средах. Эффективность разработанной синтетической методики проверена в реакции гидротиилирования с использованием 0,1 % раствора пентантиола-1 в нефти. Анализ реакционной смеси проводился методом ESI-HRMS (масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением). Для повышения интенсивности сигнала продукта реакции в качестве алкина был использован легко ионизирующийся 1-(пент-4-ин-1-ил)-1*H*-имидазол.

Для модельных реакций гидротиилирования алкинов и C-S кросс-сочетания арилйодидов с тиолами было проведено комплексное исследование каталитической активности соединений Pd, Ni и Cu. Для каталитических систем на основе Pd-NHC и оксидов меди (I и II) изучены механизмы реакций.

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 6 тезисов в сборниках докладов научных конференций.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 131 странице. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Библиография насчитывает 127 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Каталитическое гидротиолирование алкинов

Для решения поставленной цели было проведено варьирование предшественников катализатора в модельной реакции присоединения пентантиола-1 (**1a**) к гептину-1 (**2a**) (Схема 1). На основе результатов предыдущих исследований реакции гидротиолирования ароматическими тиолами, в качестве каталитических предшественников были протестированы $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Ni}(\text{P}(\text{OPh})_3)_4$, $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{Br}$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{Co}(\text{acac})_2$, $\text{Co}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$. Однако образование продукта не наблюдалось ни в одном случае. Дополнительно была проведена серия экспериментов с $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и добавкой различных фосфиновых лигандов. В большинстве случаев не было зарегистрировано образования продуктов реакции.

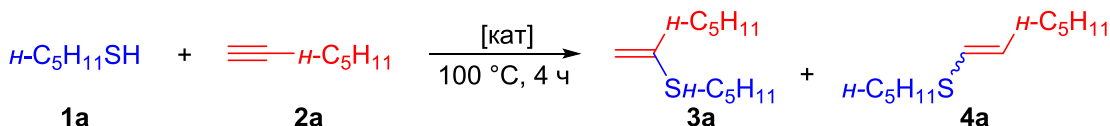


Схема 1. Модельная реакция присоединения тиола (**1a**) к алкину (**2a**).

Палладиевые комплексы, содержащие более прочно связанные N-гетероциклические карбеновые лиганды (NHC), были апробированы в данной модельной реакции. Применение ненасыщенных NHC лигандов увеличивало активность катализатора по сравнению с насыщенными. Селективность гидротиолирования зависела от типа используемого NHC лиганда: IMes (N,N'-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазо-2-илиден) обладал лучшей селективностью в отношении продукта присоединения по правилу Марковникова, а применение более объемного IPr (N,N'-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазо-2-илидена) давало

смесь продуктов **3a** и **4a**. Наилучший результат был достигнут в случае с (IMes)Pd(асас)Cl, поэтому этот комплекс использовался в дальнейших исследованиях. После выбора катализатора была проведена оптимизация условий реакции с целью улучшения селективности реакции и увеличения выхода продукта **3a** (Таблица 1). При взаимодействии **1a** и **2a** в присутствии (IMes)Pd(асас)Cl в качестве катализатора без каких-либо добавок и растворителя (в среде реагентов) образуется 9 % целевого продукта **3a** и 30 % побочных продуктов **4a** (Таблица 1, строка 1). Смесь продуктов присоединения против правила Марковникова (**4a**) образуется по радикальному механизму, и для подавления этого процесса к реакционной массе был добавлен 1 эквивалент γ -терпинена в качестве ловушки радикалов, что позволило практически полностью подавить образование линейных винилсульфидов **4a** (Таблица 1, строка 2). Сильное влияние на увеличение выхода продукта оказывает триэтиламин: добавка 1 моль% Et₃N увеличила выход целевого продукта до 54 % (Таблица 1, строка 3). Для определения наилучшего соотношения Et₃N:[Pd] количество амина было проварьировано от 1 до 100 моль%. Наилучшего результата (88 % целевого продукта **3a**) удалось добиться при использовании одновременно 4 моль% Et₃N и 1 экв. γ -терпинена (Таблица 1, строка 4).

В реакциях с твердыми реагентами необходимо использовать растворитель, поэтому модельная реакция была проведена в бензоле, ТГФ и 1,2-дихлорэтане (Таблица 1, строки 5 – 7). В ДХЭ наблюдалось значительное падение эффективности катализа, выход **3a** уменьшился до 32 %, в то время как в C₆H₆ и ТГФ зарегистрировано незначительное снижение эффективности катализа, вызванное, скорее всего, концентрационным эффектом.

Изменение температуры проведения реакции от комнатной до 120 °C выявило важное преимущество изучаемой каталитической системы: при уменьшении температуры наблюдалось снижение скорости процесса, без падения активности катализатора (Таблица 1, строки 8 – 12). Проводить реакцию при температуре выше 100 °C нецелесообразно, т.к. в реакции начинают образовываться побочные продукты (Таблица 1, строка 8). Для исследуемой

комбинации реагентов наилучшие результаты были достигнуты при температуре 100 °С (Таблица 1, строка 9). При использовании легколетучих веществ для достижения максимального выхода целевого продукта возможно снижение температуры реакции одновременно с увеличением продолжительности реакции.

Таблица 1. Оптимизация условий модельной реакции.^a

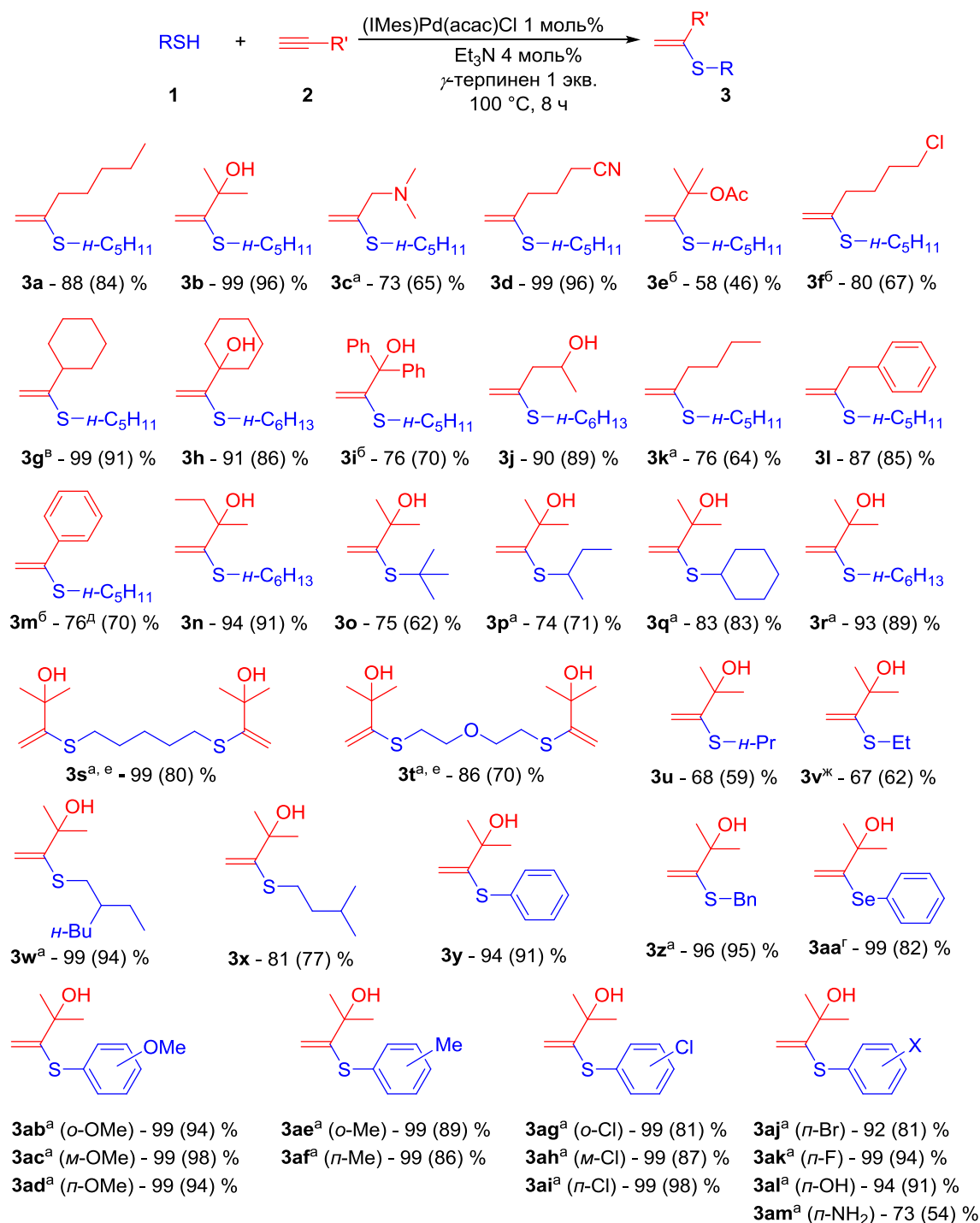
№ п/п	Параметр	Количество	Выход, % ^б	
			3а	4а
Добавки ^в				
1	Без добавок		9	30
2	γ-терпинен	1 экв.	26	<1
3	Et ₃ N	1 моль%	54	22
4	Et ₃ N + γ-терпинен	4 моль% + 1 экв.	88	<1
Растворители ^г				
5	Бензол	0,5 мл	75	<1
6	Тетрагидрофуран, ТГФ	0,5 мл	73	<1
7	1,2-дихлорэтан, ДХЭ	0,5 мл	32	<1
Температура ^д				
8	120 °С		86	4 ^е
9	100 °С		88	<1
10	80 °С		81	<1
11	50 °С		47	<1
12	Комнатная температура		36	<1

^a Условия реакции: 1 моль% (IMes)Pd(acac)Cl, добавки, растворитель, 0,5 ммоль **2а** и 0,5 ммоль **1а**, 4 часа. ^б Выход определен по спектрам ¹H ЯМР в расчете на количество тиола. ^в 100 °С, без растворителя. ^г 100 °С, использовались добавки Et₃N (4 моль%) и γ-терпинена (1 экв.). ^д без растворителя, использовались добавки Et₃N (4 моль%) и γ-терпинена (1 экв.). ^е Образуются неизвестные побочные продукты.

После определения оптимальных условий протекания реакции была проверена каталитическая активность комплекса (IMes)Pd(acac)Cl в реакциях с тиолами и алкинами различной природы (Схема 2).

Все превращения протекали с высокой селективностью и со средними или отличными выходами. Разработанная каталитическая система проявляла активность для широкого круга алкинов и тиолов. Присоединение алифатических (**3а – 3х**), бензильных (**3z**) и ароматических (**3у, 3аб – 3ам**) тиолов к различным алкинам также не вызывало трудностей: выходы продуктов варьировались от 46 % до 99 %. Наибольшую сложность представляет присоединение третичных и

вторичных алкантиолов к алкинам: (IMes)Pd(acac)Cl хорошо катализировал реакцию с третичным и вторичным бутантиолом (**3p**, **3o**) и циклогексантиолом (**3q**), соответствующие винилсульфиды были получены с выходами 74 – 83 %.



Выход продуктов определен по спектрам ¹H ЯМР, в скобках приведен выход выделенных продуктов. Условия реакции: ^a 50 °C, 18 ч; ^b 100 °C, 4 ч; ^c 50 °C, 8 ч; ^r 35 °C, 24 ч.

^d Соотношение **3m**:**4m** = 5:1. ^e Было использовано 2 экв. алкина.

^{*} PhSeH был использован вместо тиола.

Схема 2. Продукты присоединения тиолов к алкинам, полученные с использованием комплекса (IMes)Pd(acac)Cl в качестве катализатора.

Для исследования механизма реакции гидротииолирования было проведено постадийное моделирование реакции (**Схема 3**). При помощи ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (ESI-HRMS) был проанализирован результат последовательного стехиометрического взаимодействия реагентов с $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}$. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что на первой стадии не происходит активации алкина катализатором, а вместо этого образуется тиофенолятный комплекс палладия. Серия аналогичных экспериментов была проведена с различными тиолами (тиофенолом (**1b**), пентантиолом-1 (**1a**), *трет*-бутантиолом (**1c**)).

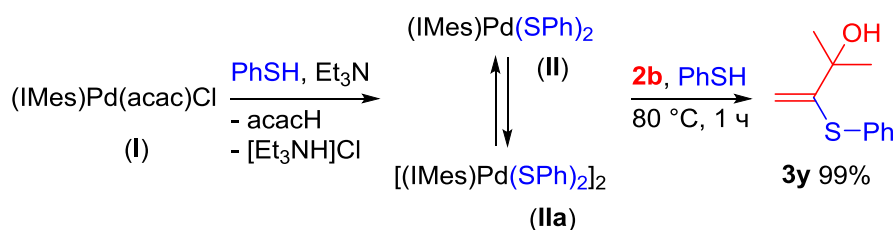


Схема 3. Стехиометрическое Pd-катализируемое взаимодействие PhSH (**1b**) и 2-метилбут-3-ин-2-ола (**2b**).

При эквимольном взаимодействии тиофенола, $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}$ и Et_3N половина исходного палладиевого комплекса превратилась в новый дитиолятный Pd-NHC-содержащий комплекс (**Рисунок 1**). Наблюдаемое превращение обусловлено замещением ацетилацетонатного (acac) и хлоридного лигандов на тиолятные с выделением свободного ацетилаcetона. После добавления второй порции тиофенола весь исходный $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}$ переходит в $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_n$. Полученная была проанализирована методом ESI-HRMS (**Рисунок 2**), при этом в масс-спектрах высокого разрешения наблюдался ряд сигналов, соответствующих ионам, содержащим фрагменты $(\text{IMes})\text{Pd}$: $[\text{Pd}(\text{IMes})(\text{SPh})]^+$, $[\text{Pd}_2(\text{IMes})(\text{SPh})]^+$, $[\text{Pd}_2(\text{IMes})_2(\text{SPh})_2]^+$, $[\text{Pd}_2(\text{IMes})_2(\text{SPh})_2\text{Cl}]^+$, $[\text{Pd}_2(\text{IMes})_2(\text{SPh})_3]^+$ и $[\text{Pd}_2(\text{IMes})_2(\text{SPh})_4]^+$.

На последнем этапе пошагового моделирования реакции к полученному $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_n$ был добавлен эквивалент алкина (**2b**) и тиола (**1a**), в результате образовался винилсульфид **3y** с выходом 99 % (**Схема 3**). Следует отметить, что при смешении комплекса $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_n$ только с алкином (**2b**) образование

продукта не происходило.

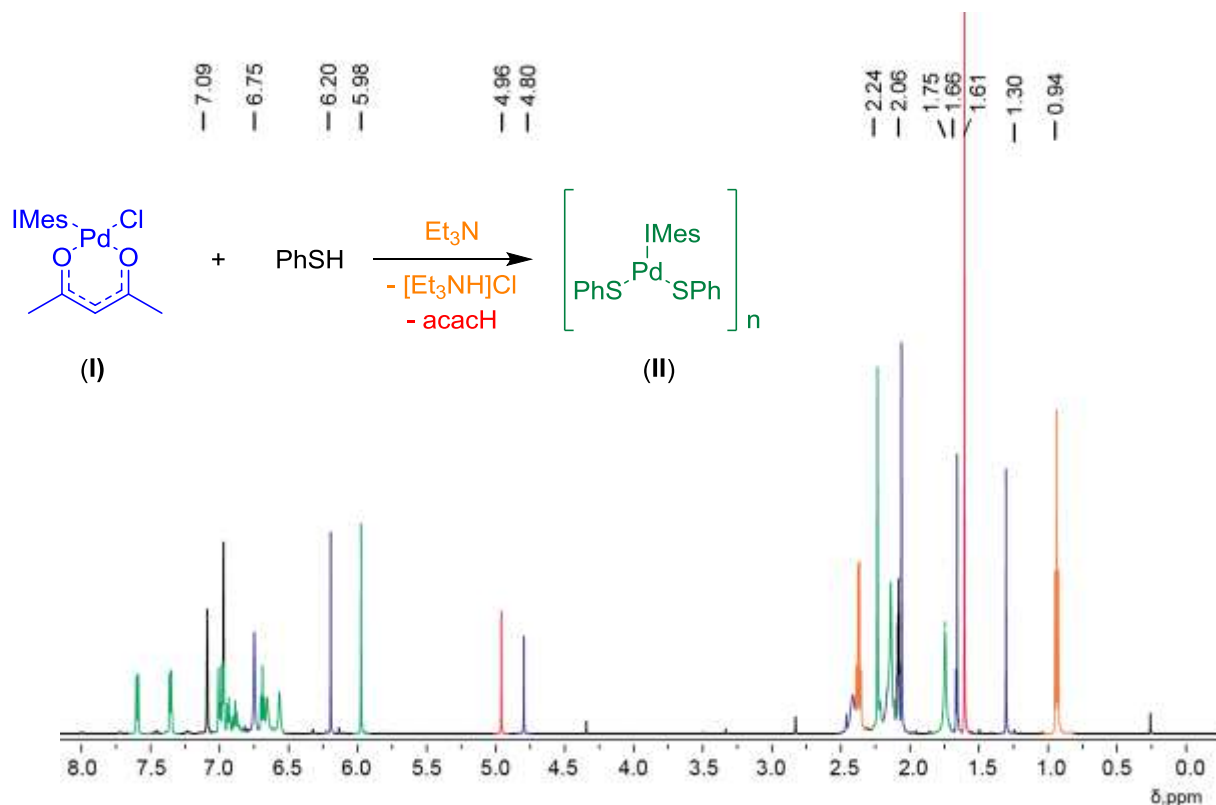


Рисунок 1. Спектр ^1H ЯМР (толуол- d_8 , 500,1 МГц) эквимольной реакции $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl} + \text{PhSH} \rightarrow [(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_n$.

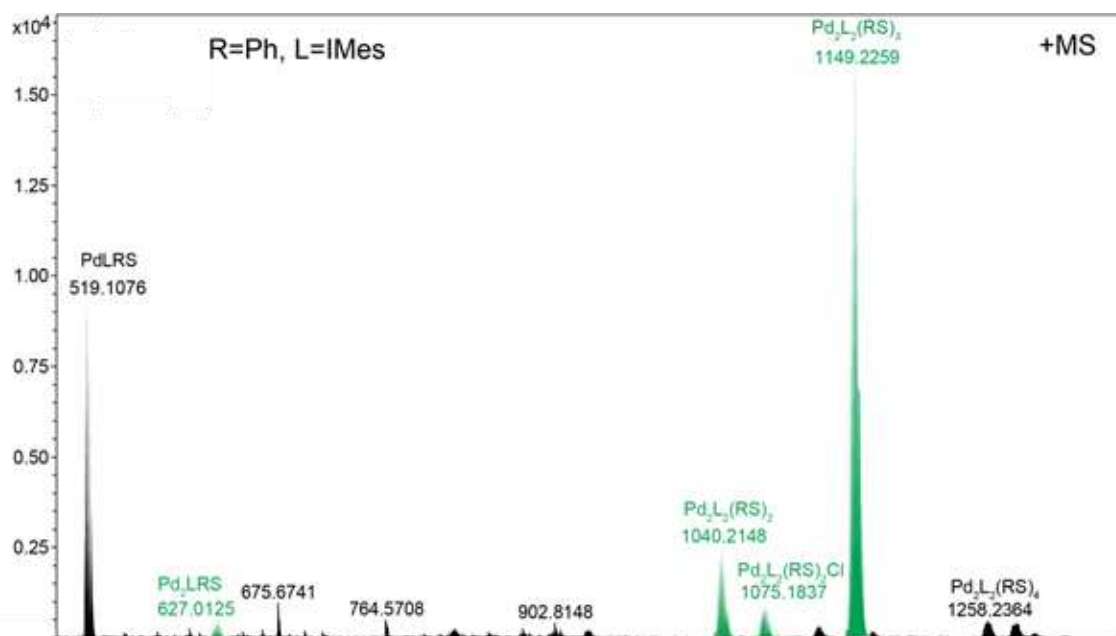
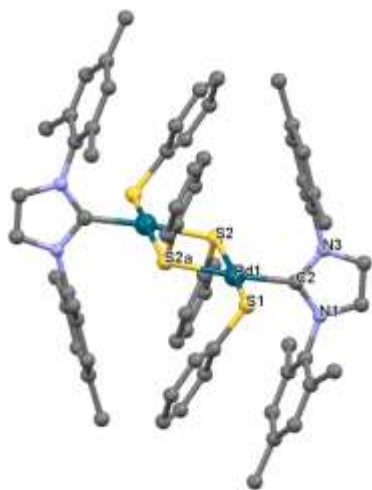


Рисунок 2. Спектр ESI-HRMS полученный для смеси $2\text{PhSH} + \text{Et}_3\text{N} + (\text{IMes})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}$. Зеленым цветом отмечены Pd-содержащие ионы, схожие по составу с наблюдаемыми в масс-спектре для реакции с $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{SH}$.

Структура $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_2$ была определена при помощи РСА (**Рисунок 3**). В твердом состоянии комплекс существует в виде димера, однако предполагается, что возможна его диссоциация на мономеры в растворе.



Pd1–C2 2,0212(17) Å,	C2–Pd1–S1 91,22(5)°
Pd1–S1 2,3190(5) Å	C2–Pd1–S2 95,93(5)°
Pd1–S2 2,3431(4) Å	C2–Pd1–S2a 174,92(5)°
Pd1–S2a 2,3648(4) Å	S1–Pd1–S2 170,822(18)°
N1–C2 1,362(2) Å	S1–Pd1–S2a 88,665(17)°
C2–N3 1,360(2) Å	S2–Pd1–S2a 83,699(16)°
	Pd1–S2–Pd1a 96,303(16)°
	N1–C2–N3 103,73(15)°

Рисунок 3. Структура комплекса $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_2$, полученная методом монокристаллической рентгеновской дифракции.

Каталитическая активность выделенного димерного комплекса (**IIa**) была проверена в реакции гидротиирования. Добавление алкина **2b** и PhSH к каталитическому количеству (**IIa**) с последующим нагревом реакционной массы в течение 3 часов при 50 °C привело к образованию продукта **3y** с выходом 90 %.

Аналогичное моделирование эквимольного последовательного взаимодействия $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}$ было осуществлено для реакции с алифатическими тиолами. В эксперименте с пентантиолом-1 (**1a**) спектр ^1H ЯМР не удалось интерпретировать, но зарегистрированные в ходе масс-спектрометрического исследования ионы по составу схожи с полученными для системы с тифенолом. Из реакционной массы удалось вырастить монокристалл $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{Sn-C}_5\text{H}_{11})_2]_2$, строение которого было определено методом РСА, показавшем, что это симметричная биядерная структура, в которой геометрия атомов палладия соответствует плоскому квадрату. Полученный комплекс очень похож по строению на $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_2$ (**Рисунок 3**). Основное отличие структур в том, что мостиковые и терминальные тиолятные группы $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{Sn-C}_5\text{H}_{11})_2]_2$ находятся в *анти*-положении, в результате чего происходит искажение центрального четырехчленного кольца Pd_2S_2 .

Анализ результатов стехиометрической реакции показал, что на первой стадии происходит активация исходного комплекса (IMes)Pd(acac)Cl тиолом, в ходе которой лиганды Cl и acac замещаются на тиолятные группы с образованием мономерного (**II**) или димерного (**IIa**) комплекса типа $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SR})_2]_n$ ($n = 1 - 2$).

Чтобы определить природу каталитической частицы, были проведены кинетические исследования. В подобных случаях порядок реакции – это важный индикатор вклада мономерной и димерной форм в каталитическую реакцию. Значение порядка реакции, близкое к 1, означает, что большая часть катализатора существует в мономерном виде. Порядок, близкий к 0,5, свидетельствует, что большая часть катализатора существует в форме димера, который служит источником активной мономерной формы [Pd] в реакции. Методом начальных скоростей был определен порядок реакции по катализатору для случаев использования (IMes)Pd(acac)Cl или $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_2$ в качестве предшественника катализатора. Количество исходного комплекса варьировалось от 0,2 моль% до 8 моль% в случае (IMes)Pd(acac)Cl и от 0,2 моль% до 1,3 моль% для $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_2$, дальнейшее увеличение количества комплекса было невозможно из-за его низкой растворимости. В исследуемом превращении экспериментально полученное значение порядка реакции по предшественнику катализатора составляло в случае (IMes)Pd(acac)Cl – 0,69, а в случае димерного комплекса $[(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SPh})_2]_2$ – 0,60. Из полученных результатов следует, что мономерный комплекс (IMes)Pd(SPh)₂ вовлечен в каталитический цикл и является действующим катализатором, а выделенный димерный комплекс – его стабильной формой. Следует отметить, что атомы палладия в димерном комплексе (**IIa**) четырехкоординированные, и, следовательно, у Pd отсутствует координационная вакансия для связывания алкина и активации тройной связи.

Дополнительно было проведено квантово-химическое моделирование стадии внедрения метилацетилена по концевой связи Pd-S димера в приближении PBE1PBE/6-311G(d)&SDD. На основании расчетов было показано, что координации молекулы алкина с димерным комплексом **IIa** с образованием π -

комплекса не происходит: молекула алкина вытесняется из координационной сферы металла, и оба атома палладия приобретают плоско-квадратную геометрию координационной сферы.

Конфигурация продукта стадии внедрения была подтверждена экспериментально с использованием изотопно-меченого тиофенола (PhSD) (**Рисунок 4**). В результате взаимодействия алкина и дейтерированного тиола наблюдалось образование разветвленного винилсульфида (**Z-3y-d**) с атомом дейтерия в *цис*-положении по отношению к атому серы.

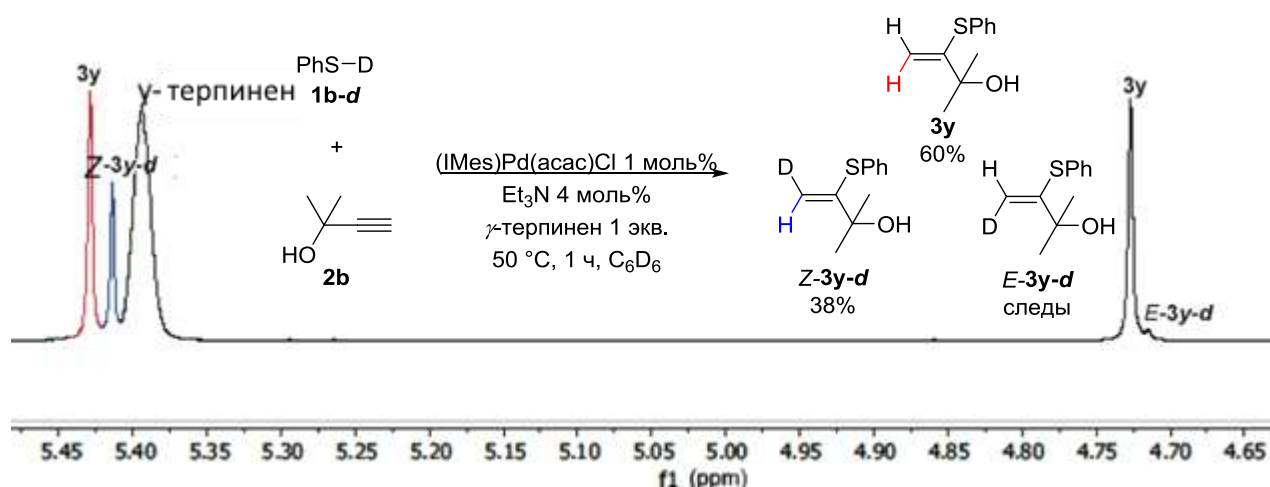


Рисунок 4. ¹H ЯМР спектр реакционной смеси для реакции гидротииолирования алкина **2b** дейтерий-меченым тиофенолом (**1b-d**) в C₆D₆ через 1 час при 50 °C.

Исходя из полученных данных, был предложен каталитический цикл реакции гидротииолирования (**Схема 4**). На первой стадии происходит активация каталитического предшественника (IMes)Pd(acac)Cl (**I**) в результате замещения Cl и acac лигандов на SR группы с образованием тиолятного палладиевого комплекса, который может существовать в двух формах: мономерной (**II**) или димерной (**IIa**). После образования тиолята палладия происходит координация алкина (с образованием π-комплекса **III**), с последующим его внедрением по связи Pd-S, что приводит к образованию **IV**. Расположение заместителя в алкине R' в β-положении по отношению к атому Pd в комплексе **IV** объясняет высокую толерантность исследуемой системы к функциональным группам в алкине, поскольку R' расположен далеко от металлического центра, и взаимное влияние

Pd и R' минимально. Взаимодействие комплекса **IV** и тиола приводит к образованию винилсульфида и регенерации комплекса **II**.

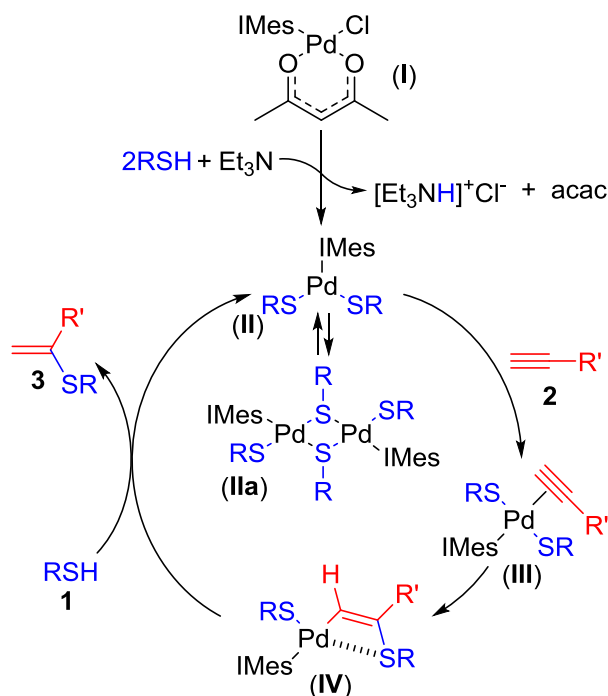


Схема 4. Предполагаемый механизм гидротиирования алкинов.

2. Оценка потенциала реакции гидротиирования в среде нефти

Нефть представляет собой сложную многокомпонентную систему, и при проведении реакции в нефти анализ реакционной массы является первой проблемой, возникающей при реализации идеи получения винилсульфидов напрямую из нефти. Концентрация тиолов в нефти обычно составляет 2 – 10 % от общего содержания серы (от сотых долей процента (бакинские, туркменские, сахалинские нефти) до 5 – 6 % (нефти Урало-Поволжья и Сибири)). Вначале исследования общая концентрация тиолов в модельной системе была принята равной 0,2 %, что соответствует 10 % тиолов от общей серы в высокосернистой нефти с 2 % серы.

Удобным аналитическим методом для решения поставленной задачи является ESI-HRMS. Достоинством данного метода является его высокая чувствительность, что позволяет регистрировать даже самые низкие концентрации продуктов, а благодаря тому, что углеводороды плохо ионизируются, получаемый масс-спектр лёгок в интерпретации.

Для обеспечения высокой степени ионизации продуктов гидротиирования были использованы алкины, содержащие масс-спектрометрические метки – хорошо ионизирующиеся группы (**Рисунок 5**). Синтезированные алкины были испытаны в модельной реакции с 0,1 М раствором пентантиола-1 (**1a**) в петролейном эфире.

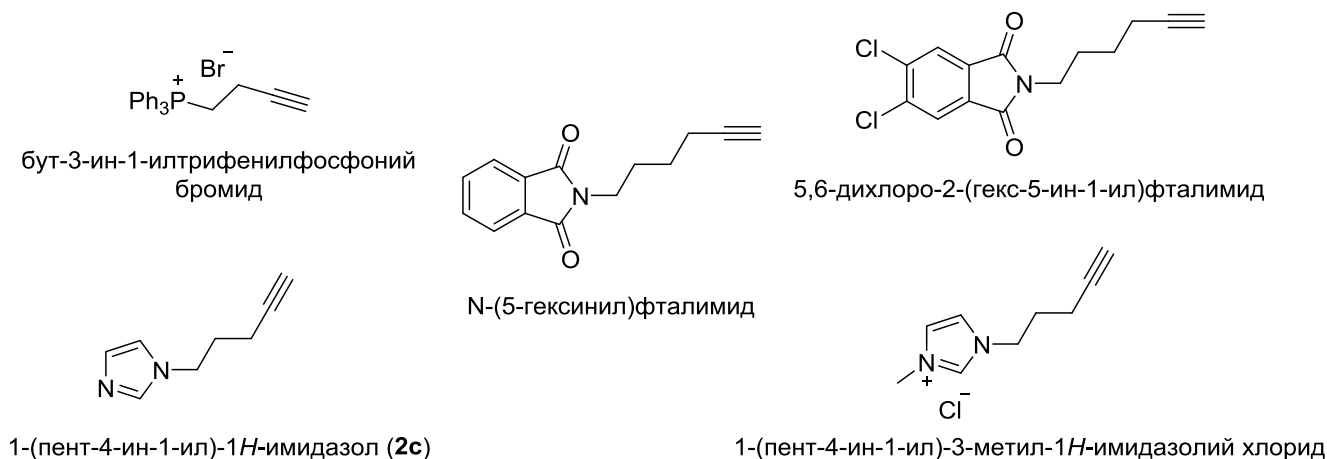


Рисунок 5. Алкины, содержащие легко ионизирующиеся в ESI-HRMS группы.

Наилучшие результаты были получены в реакции с 1-(пент-4-ин-1-ил)-1H-имидазолом (**2с**), наличие имидазола не оказывало негативного влияния на активность катализатора, но позволяло получить высокоинтенсивные сигналы в масс-спектре.

Затем было проведено определение порога реакционной способности системы. Для этого были подготовлены растворы пентантиола-1 (**1b**) в нефти с концентрацией от 1 % до 0,01 %, в которые были добавлены алкин **2с** (соотношение тиол:алкин = 1:1) и 1 моль% (IMes)Pd(acac)Cl. Полученные результаты в выбранном диапазоне концентраций были удовлетворительны, что говорит о возможности применения данного алкина в будущих исследованиях.

Дополнительно был проведен мониторинг модельной реакции с 0,1 % пентантиола-1 (**Рисунок 6**). Масс-спектр исходной нефти, используемой в реакции, представлен на **Рисунке 6А**. В полученном спектре зарегистрировано большое количество сигналов низкой интенсивности (до 4000 отн. ед.). Затем в образце нефти была проведена модельная каталитическая реакция

гидротииолирования (2с) пентантиолом-1 (1а).

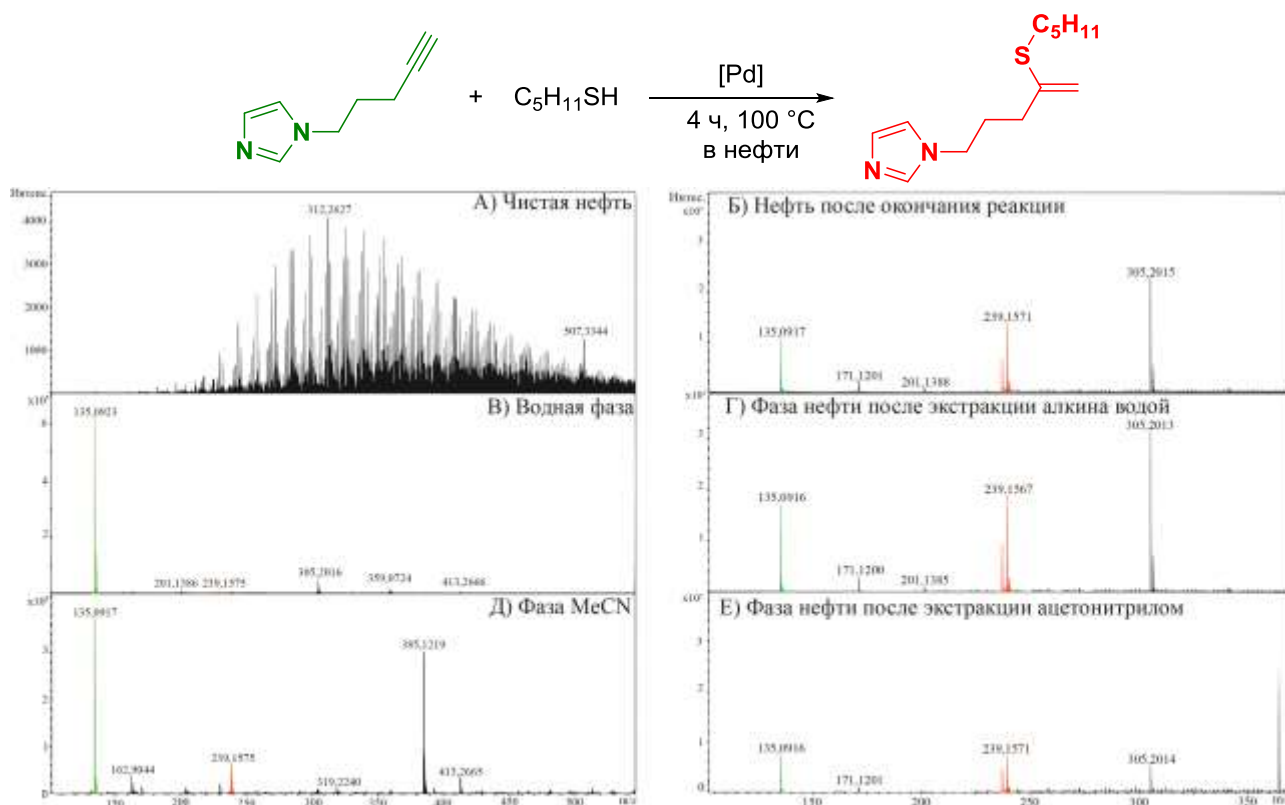


Рисунок 6. Результаты ESI-HRMS исследования для модельной реакции в нефти и последующих экстракций алкина (2с) и винилсульфида.

По окончании реакции для образца повторно был зарегистрирован масс-спектр (**Рисунок 6Б**). В полученном спектре, благодаря использованию хорошо ионизирующегося алкина, удается с легкостью идентифицировать образующийся винилсульфид, поскольку интенсивность сигнала продукта реакции ($\approx 10^5$ отн. ед.) значительно превосходит интенсивность сигналов нефти (4000 отн. ед.). В дальнейшем была предпринята попытка выделения полученных продуктов с помощью экстракции. При использовании в качестве экстрагента воды образовывалась стойкая эмульсия, разделение которой производилось при помощи центрифугирования. В масс-спектре, полученном из водной фазы (**Рисунок 6В**), зарегистрирован исключительно сигнал исходного алкина, в то время как целевой винилсульфид оставался в нефтяной фракции (**Рисунок 6Г**). Применении ацетонитрила в качестве экстрагирующего агента позволяет извлечь алкин (2с) и винилсульфид из нефти (**Рисунок 6Д**). При этом в масс-спектре, зарегистрированном после экстракции, наблюдается значительное снижение интенсивности сигнала винилсульфида (**Рисунок 6Е**) по сравнению с исходным

образцом (**Рисунок 6Б**). Полученные результаты позволили выработать стратегию по выделению винилсульфида из нефти: по окончании реакции проводится экстракция непрореагировавшего алкина водой, а затем продукт реакции экстрагируется из нефти ацетонитрилом.

Несмотря на невысокий выход продукта и модельный характер исследованной системы, в работе получены важные результаты о потенциальной применимости каталитической реакции в нефти. Основной задачей этой работы было показать возможность протекания такой реакции и разработать аналитический подход для её изучения. Прямые атом-экономичные каталитические превращения в среде нефти ранее не были описаны в литературе.

3. Образование связи C-S в реакции кросс-сочетания галогенидов с тиолами, катализируемой простыми солями и оксидами Pd, Ni и Cu

Кросс-сочетание органических галогенидов с тиолами является эффективным методом создания связи углерод-сера. Эта реакция, как и реакция гидротиолирования алкинов, катализируется комплексами переходных металлов. В ходе исследования реакции гидротиолирования было отмечено участие тиолов в формировании каталитически активных частиц. Очевидно, что в реакции кросс-сочетания при взаимодействии тиола и сильного основания происходит образование тиолят-аниона, который, в свою очередь, способен взаимодействовать с предшественником катализатора. Поэтому было важно детально изучить влияние *in situ* образующихся тиолятов металлов на процесс получения тиоэфиров.

В качестве модельных реакций для сравнения активности простых солей и оксидов Cu, Ni и Pd были выбраны реакции кросс-сочетания 2-метилфенилйодида и тиофенола (**1b**) и гидротиолирование алкина (**2b**) тиофенолом (**1b**) (**Схема 5**).

Соли и оксиды Cu, Ni и Pd были испытаны самостоятельно и с добавлением часто используемых лигандов: PPh_3 и $\text{IMes}\cdot\text{HCl}$. Наиболее репрезентативные данные были получены с применением распространенных в практике

органической химии солей и оксидов металлов: $M(OAc)_2$, $M(acac)_2$, M_xO_y (Таблица 2).

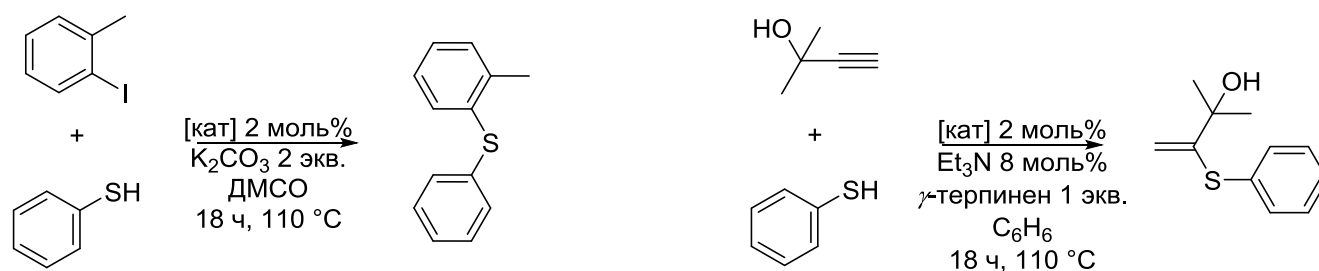


Схема 5. Модельные реакции образования связи C-S.

Таблица 2. Сравнение каталитической активности солей и оксидов Ni, Cu и Pd в реакциях образования связи C-S.

Катализатор	Выход продукта реакции C-S сочетания, % ^a			Выход продуктов реакции гидротиилирования, % ^a		
	Ni	Cu	Pd	Ni	Cu	Pd
$M(acac)_2$	25	94	0	40	8 ^б	80
$M(OAc)_2$	68	94	9	33	0	66
M_xO_y	80	89	9	14	<1 ^б	59/(4/15) ^б

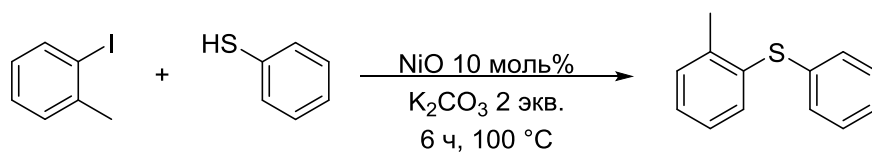
^a Выход продуктов определен методом 1H ЯМР. ^б Образовывалась смесь продуктов при 50 % конверсии исходного алкина. ^в Соотношение продуктов присоединения по правилу/(против правила *E/Z*) Марковникова.

Кросс-сочетание галогенидов и тиолов очень чувствительно к условиям протекания реакции. В соответствии с литературными данными в качестве растворителя был выбран ДМСО, а в качестве основания - K_2CO_3 . Из результатов, представленных в Таблице 2, можно сделать вывод, что в модельной реакции кросс-сочетания в выбранных условиях наилучшими каталитическими свойствами обладают соединения меди. Особенное внимание привлек тот факт, что на выход продукта реакции не оказывал влияние источник меди, что побудило провести более детальные исследования катализа с использованием медных предшественников катализаторов. В реакции гидротиилирования медь инициирует протекание побочных процессов: в результате была получена смесь продуктов. Применение палладия дает обратную картину - с высокой селективностью и хорошими выходами протекает реакция гидротиилирования, однако кросс-сочетание проходит с низким выходом целевого сульфида. Результаты, полученные при использовании различных

источников никеля, существенно различались (выход дифенилсульфида 25 – 92 %, выход винилсульфида 14 – 40 %). С этой точки зрения, соли и оксиды никеля проявляют уникальные свойства: они хорошо катализируют обе изучаемые реакции образования связи C-S.

NiO в качестве катализатора реакции кросс-сочетания тиолов с арилйодидами

В связи с высоким значением выхода целевого сульфида в ходе S-ариллирования и наблюдаемой активностью в реакции гидротиилирования (Таблица 2) каталитические свойства оксида никеля были исследованы более детально. Анализ литературных данных показал, что на момент написания данной работы гидротиилирование с использованием NiO не описано, а C-S сочетание известно лишь для смешанных оксидов. В наших исследованиях была выбрана реакция кросс-сочетания 2-метил(фенил)йодида с тиофенолом в качестве модельной. В качестве каталитических предшественников были испытаны оксиды никеля, синтезированные из различных солей (образцы Ni-1 и Ni-2 из $\text{Ni}(\text{NH}_3)_6(\text{NO}_3)_2$, Ni-3 из NiC_2O_4 , Ni-4 из $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$). Тестирование их эффективности в модельной реакции позволило установить, что при использовании образца Ni-3 достигается самое высокое значение выхода целевого продукта (Схема 6).



Ni-1	18 %	Ni-3	38 %
Ni-2	11 %	Ni-4	5 %

Схема 6. Сравнение различных образцов NiO в модельной реакции C-S сочетания.

В реакциях C-S сочетания очень важную роль играет выбор основания и растворителя, поэтому для модельной системы была проведена оптимизация условий реакции. В числе проверенных растворителей были ДМСО, ДМФА,

толуол, 1,4-диоксан, *трет*-бутанол и вода. Наилучший результат был получен в ДМСО.

После выбора растворителя были протестированы различные основания. Без использования основания образование продукта не наблюдалось, аналогичная ситуация была и в случае Et₃N. Максимальный выход продукта был достигнут при использовании *трет*-бутилата калия, однако продуктами реакции являлась смесь двух изомерных (*орто*- и *мета*-замещенных) сульфидов. Максимальный выход и селективность достигались при использовании K₂CO₃. Как показали эксперименты, применение более 1 эквивалента K₂CO₃ необоснованно, поскольку не приводит к увеличению выхода продукта.

Каталитическая активность NiO была проверена на ряде субстратов (Схема 7). К сожалению, эффективность катализа оксидом никеля значительно уступала ранее опубликованным системам на основе меди.

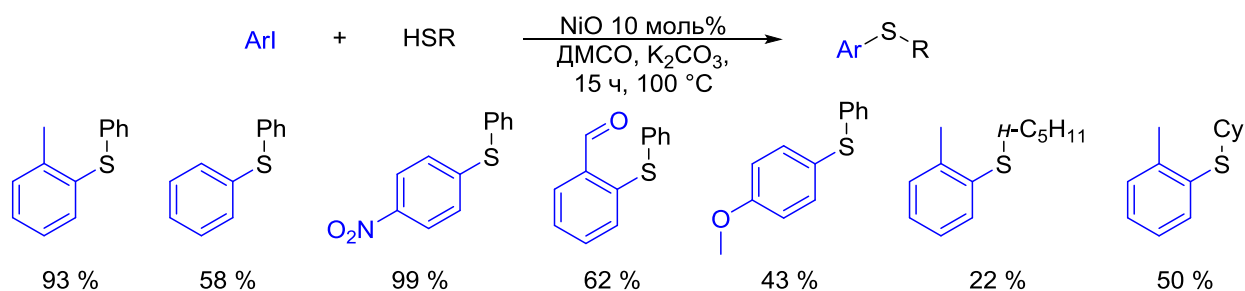


Схема 7. C-S кросс-сочетание, катализируемое NiO.

Кросс-сочетание тиолов с арилйодидами с использованием оксидов меди (I) и (II) в качестве предшественников катализатора

В настоящее время известно большое количество каталитических систем на основе соединений меди, что объясняется высокой эффективностью меди в реакции C-S кросс-сочетания (некоторые из систем требуют наличия лигандов, другие же возможно использовать в чистом виде). Несмотря на столь обширные исследования в этой области, не существует единого мнения насчет механизма данной реакции.

В литературе часто встречаются утверждения, что реакция кросс-сочетания галогенидов и тиолов на оксиде меди носит гетерогенный характер, а наночастицы оксида меди являются непосредственными участниками

каталитического цикла. Такое явление очень необычно и интересно для подробного изучения.

Кросс-сочетание тиюфенола с 4-йодтолуолом в присутствии Cs_2CO_3 в роли основания было выбрано в качестве модельной реакции (**Схема 8**). Если природа активной фазы гетерогенная, то на результат реакции большое влияние должны оказывать форма и размер частиц катализатора. Для проверки влияния морфологии Cu_xO на его активность в исследуемой реакции была синтезирована серия оксидов меди (I) и (II) с различной формой частиц (**Рисунок 7**). Полученные оксиды были протестированы в модельной реакции. Оказалось что, выходы продукта мало отличались друг от друга и составляли $(95 \pm 4) \%$. Степень окисления меди также не оказывает влияния на результат реакции. Следует отметить, что без использования катализатора и/или основания реакция не протекает.

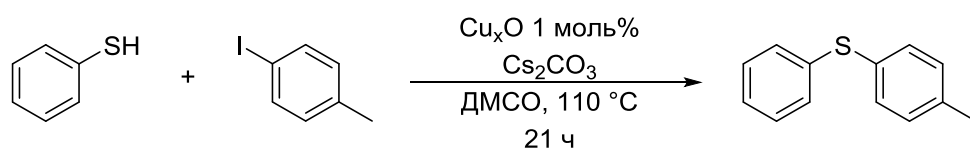


Схема 8. Модельная реакция кросс-сочетания тиюфенола и 4-йодтолуола.

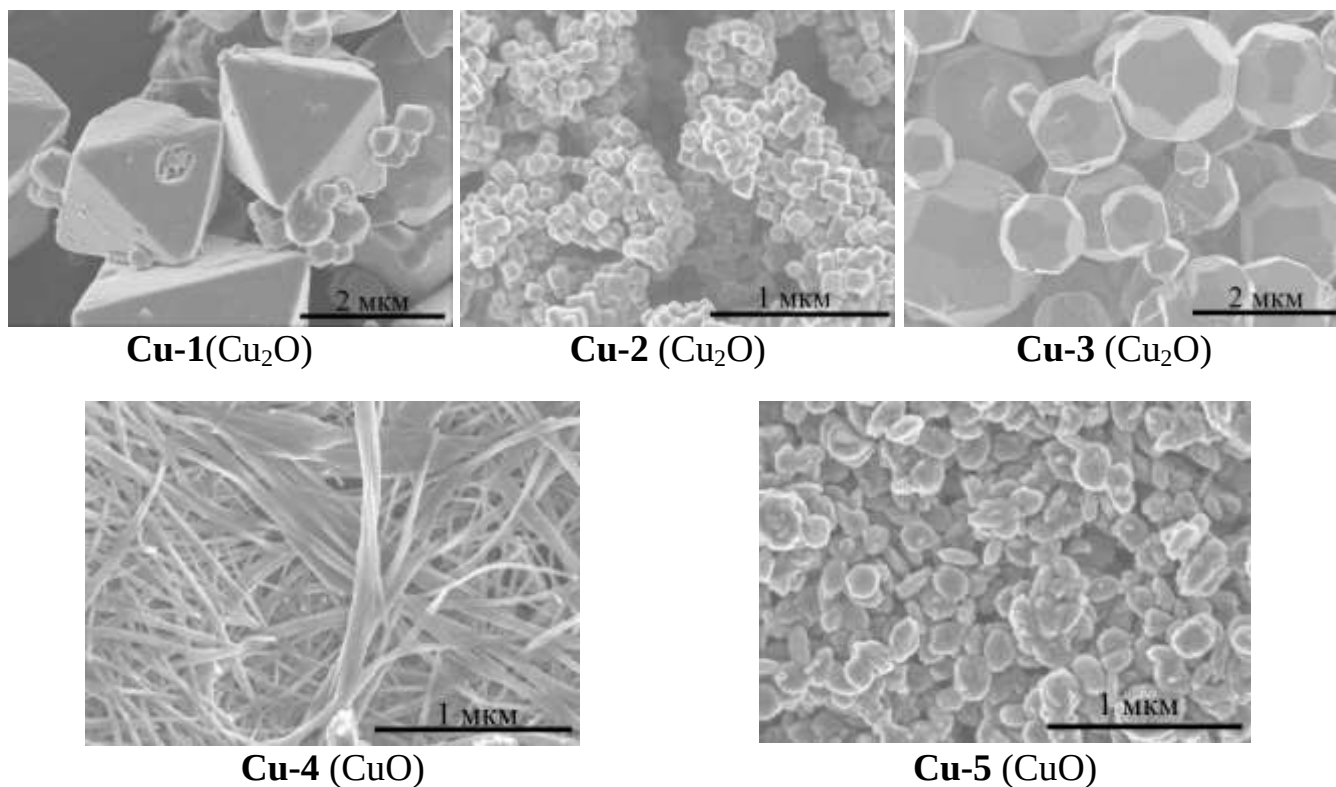


Рисунок 7. Микрофотографии использованных оксидов меди.

На основании полученных данных гетерогенный вариант протекания реакции кажется нам очень маловероятным. Отсутствие зависимости активности катализаторов от морфологии чаще всего означает наличие вымывания катализатора и протекание реакции в гомогенном варианте.

Для проверки выдвинутого предположения были проведены тесты на наличие процесса вымывания катализатора: горячее центрифугирование и горячее фильтрование. Наличие вымывания катализатора было проверено не только в модельной системе с ДМСО, но и в других растворителях, часто применяемых в реакциях C-S сочетания (Таблица 3): переход катализатора в жидкую фазу наблюдался в ДМСО, ДМФА и этаноле; в 1,4-диоксане реакция носила гетерогенный характер; в толуоле реакция не проходила.

Таблица 3. Влияние природы растворителя на вымывание катализатора.

Растворитель	Выход сульфида через 2 ч, % ^a	Выход сульфида через 7 ч, % ^{a,б}	Вымывание катализатора
ДМСО	23	63	+
ДМФА	24	60	+
EtOH	22	49	+
1,4-диоксан	20	22	-
Толуол	Не зарегистрировано	-	

^a Выход сульфида определен методом ¹H ЯМР. ^б Через 2 ч после начала реакции осадок был отделен от реакционной массы, затем к реакционной массе было добавлено основание и реакцию проводили еще 5 ч.

Состав соединений меди в растворе был определен методом ESI-HRMS. В масс-спектре раствора, полученном в режиме отрицательных ионов, были зарегистрированы тиоляты состава [Cu(SPh)₂]⁻ (*m/z* = 280,9514) и [CuI(SPh)]⁻ (*m/z* = 298,8446). Интермедиат стадии окислительного присоединения типа [CuIAr(SPh)₂]⁻ не был обнаружен.

При изучении реакции было замечено, что оксиды меди (I) и (II) легко вступают в реакцию с тиофенолом с образованием тиофенолята меди (I) в обоих случаях, даже в отсутствие основания (Схема 9). Строение полученного тиолята подтверждено элементным анализом, а морфология изучена методом SEM (сканирующей электронной микроскопии). Проверка каталитической активности

выделенного тиофенолята меди в реакции кросс-сочетания арилгалогенидов и тиолов показала, что активность 1 моль% $[\text{CuSPh}]_n$ не уступает активности оксида меди. На основании этого очевидно, что в начале реакции происходит активация оксида меди с образованием тиофенолята меди.

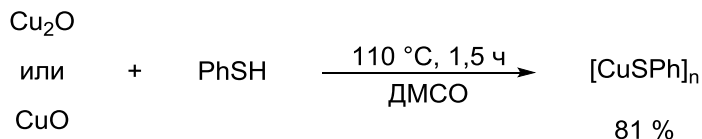


Схема 9. Образование тиофенолята меди.

В результате был предложен каталитический цикл реакции C-S кросс-сочетания, основанный на полученных экспериментальных и литературных данных (**Схема 10**). Взаимодействие оксида меди с тиофенолом ведет к образованию тиофенолята меди и выделению воды. Под воздействием тиола и основания тиофенолят меди переходит в растворимую форму $[\text{Cu}(\text{SR})_2]^-$ (стадия А). Данный анионный комплекс реагирует с ArI , в результате образуется целевой сульфид и интермедиат $[\text{Cu}(\text{SR})\text{I}]^-$ (стадия Б). Реакция комплекса $[\text{Cu}(\text{SR})\text{I}]^-$ с основанием и тиолом приводит к регенерации $[\text{Cu}(\text{SR})_2]^-$ (стадия В).

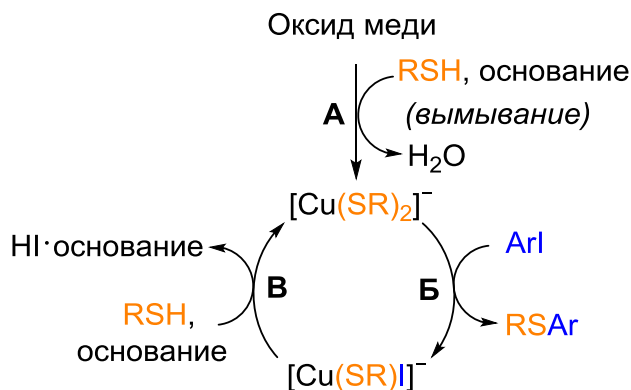


Схема 10. Предполагаемый механизм реакции C-S кросс-сочетания на оксиде меди.

Результаты проведенного исследования показывают важную роль тиолятов металлов в реакции кросс-сочетания. Эта стадия очень схожа с первым этапом реакции гидротиолирования – активацией предшественника катализатора (обычно это соли $[\text{Ni}]$ и $[\text{Pd}]$) тиолом с образованием тиолята металла, участвующего непосредственно в каталитическом цикле.

4. Сравнение исследованных реакций гидротиилирования и C-S кросс-сочетания

Важное преимущество реакции гидротиилирования по сравнению с реакцией C-S кросс-сочетания в том, что это атом-экономичный процесс, в котором все атомы исходных реагентов входят в состав целевого продукта. Высокая селективность процесса при использовании разработанной каталитической системы позволяет синтезировать исключительно винилсульфиды разветвленного строения, без каких-либо побочных продуктов. На основе ряда экспериментальных и теоретических данных был предположен механизм протекания реакции. Предполагается, что действующей каталитической частицей является палладиевый тиолятный комплекс $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SR})_2$, наличие в котором N-гетероциклического карбенового лиганда препятствует «отравлению» катализатора алифатическими тиолами.

В ходе исследования механизма реакции C-S кросс-сочетания было обнаружено принципиальное значение тиолятных комплексов металлов для реакции сочетания арилйодидов с тиолами. Изучение этого процесса было начато с использования легкодоступных солей и оксидов металлов, особое внимание было уделено оксидам меди (I) и (II). В результате было обнаружено, что в условиях, типичных для этой реакции, происходит вымывание исходного оксида меди и образование растворимого тиолята меди. Координационный полимер $[\text{CuSPh}]_n$ был выделен в чистом виде и проявлял каталитическую активность в исследуемой реакции на широком ряде субстратов.

Несмотря на то, что в обеих реакциях на первом этапе происходит образование тиолятных комплексов, последующие стадии каталитического цикла значительно отличаются: для реакции C-S кросс-сочетания характерно присоединение арилгалогенида, а для реакции гидротиилирования – образование π -комплекса и последующее внедрение алкина.

ВЫВОДЫ

1. Найдена универсальная каталитическая система на основе комплекса палладия $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}$, позволяющая проводить селективное присоединение

алифатических и ароматических тиолов к терминальным алкинам с образованием винилсульфидов разветвленного строения. Разработанный катализатор отличается толерантностью по отношению к функциональным группам в субстратах и устойчивостью к воздействию влаги и кислорода воздуха.

2. Механизм образования винилсульфидов был предположен на основании экспериментальных данных и квантово-химических расчетов. Показано, что $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{acac})\text{Cl}$ является каталитическим предшественником, из которого образуется тиолятный комплекс палладия $(\text{IMes})\text{Pd}(\text{SR})_2$, принимающий непосредственное участие в каталитическом цикле.

3. Продемонстрирована возможность использования разработанной каталитической системы для проведения реакции гидротиолирования в среде нефти при концентрации тиолов от 0,01 %. Для анализа подобных многокомпонентных реакционных смесей с низкой концентрацией реагентов был предложен масс-спектрометрический метод, основанный на применении легкоионизирующихся алкинов.

4. Было проведено сравнительное исследование активности солей и оксидов Cu, Ni, Pd в реакциях образования связи углерод-сера. Установлено, что оксиды никеля могут служить катализаторами в синтезе арилсульфидов по реакции кросс-сочетания.

5. При помощи ряда физико-химических методов анализа установлена природа каталитически активных частиц в реакции кросс-сочетания с участием оксидов меди. Механистические исследования показали, что катализатором реакции является анионный тиолятный комплекс меди, который образуется из исходного оксида в процессе вымывания.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. **Degtyareva, E. S.** Pd-NHC Catalytic System for the Efficient Atom-Economic Synthesis of Vinyl Sulfides from Tertiary, Secondary, or Primary Thiols / E. S. Degtyareva, J. V. Burykina, A. N. Fakhrutdinov, E. G. Gordeev, V. N. Khrustalev, V. P. Ananikov // ACS Catal. - **2015**. - V.5. - pp.7208–7213.
2. Panova, Yu. S. Nature of the Copper-Oxide-Mediated C–S Cross-Coupling

Reaction: Leaching of Catalytically Active Species from the Metal Oxide Surface / Yu. S. Panova, A. S. Kashin, M. G. Vorobev, **E. S. Degtyareva**, V. P. Ananikov // *ACS Catal.* – **2016**. – V.6. – pp.3637 – 3643.

3. Astakhov, A. V. Facile Hydrolysis of Nickel(II) Complexes with N-Heterocyclic Carbene Ligands / A. V. Astakhov, O. V. Khazipov, **E. S. Degtyareva**, V. N. Khrustalev, V. M. Chernyshev, V. P. Ananikov // *Organometallics* – **2015**. – V.34. pp.5759–5766.

4. **Degtyareva, E. S.** Versatile Catalytic System for Selective Markovnikov-Type Hydrothiolation / E. S. Degtyareva, E. G. Gordeev, A. N. Fakhrutdinov, V. P. Ananikov // Book of abstracts of *International Conference «Modern Trends in Organic Chemistry»* (DOCC-2016), Домбай – **2016**. – p.122. (Устный доклад).

5. **Degtyareva, E. S.** Pd-NHC as Universal Catalytic System for Alkynes Hydrothiolation / E. S. Degtyareva, E. G. Gordeev, A. N. Fakhrutdinov, V. P. Ananikov // Book of abstracts of *42nd International Conference on Coordination Chemistry* (ICCC-2016), Brest, France – **2016**. – p.470.

6. **Degtyareva, E. S.** Palladium-Catalyzed Synthesis of Markovnikov Vinyl Sulphides with Aliphatic and Aromatic thiols / E. S. Degtyareva, V. P. Ananikov // Book of abstracts of *12th European Congress on Catalysis – EuropaCat-XII*, Казань – **2015**. – p.31.

7. **Дегтярёва Е. С.** Каталитическое гидротиирование алкинов с ковалентно-связанными остатками ионных жидкостей / Е. С. Дегтярёва, В. П. Анаников // Сборник тезисов *II Российского конгресса по катализу "РОСКАТАЛИЗ"*, Самара – **2014**. - № СЗ СД-16; 1 USB-флеш-накопитель, ISBN 978-5-906376-07-7.

8. **Degtyareva, E. S.** Selective functionalization of alkynes with naturally occurring organosulfur compounds / E. S. Degtyareva, V. P. Ananikov // Book of abstracts of *International Conference "Molecular Complexity in Modern Chemistry"* (MCMC-2014), Москва – 2014. – p.138.

9. **Дегтярёва Е. С.** Селективная функционализация алкинов на основе каталитических реакций присоединения природных сераорганических соединений / Е. С. Дегтярёва, В. П. Анаников // Сборник тезисов VI Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва – **2014**. с.123.