

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи



ЕРОХИН
Кирилл Сергеевич

**Селективный синтез серазамещенных алкенов и диенов из ацетилена с
применением металлокомплексного катализа и 3D-печати**

1.4.3 – Органическая химия (химические науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
На соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
Академик РАН, д.х.н.
В. П. Анаников

Москва – 2022

Оглавление

Оглавление	2
ВВЕДЕНИЕ	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Синтез 1,2-дитиозамещенных алкенов	11
1.1.1. Реакции радикального присоединения	12
1.1.2. Реакции нуклеофильного присоединения и замещения	15
1.1.3. Реакции, катализируемые кислотами Льюиса, и другие методы синтеза ..	23
1.1.4. Реакции, катализируемые переходными металлами	26
1.2. Синтез 1,4-дитиозамещенных 1,3-бутадиенов.....	37
1.3. Аддитивные технологии.....	44
1.3.1. Обзор методов аддитивного производства	45
1.3.2. Применение 3D-печати в органическом синтезе.....	48
1.4. Заключение	62
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	63
2.1. Селективный синтез 1,2-бис(арилтио)этен	и
1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3	63
2.1.1. Оптимизация условий получения 1,2-бис(арилтио)этен	63
2.1.2. Оптимизация условий получения 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3.....	68
2.1.3. Селективный синтез 1,2-бис(арилтио)этен	70
2.1.4. Селективный синтез 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3.....	72
2.1.5. Исследование механизма реакции селективного синтеза	Z-1,2-бис(арилтио)этен
.....	75
2.1.6. Изучение механизма реакции селективного синтеза	Z,Z-1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3
.....	82
2.2. Применение металлоорганических каркасов как гетерогенных катализаторов	присоединения диарилдисульфидов к ацетилену
.....	86
2.3. Разработка реактора для генерирования газов органического синтеза.....	93

2.3.1. Анализ влияния технологии производства изделия на его устойчивость в растворителе	94
2.3.2. Анализ устойчивости материалов, применяемых в FFF печати, к воздействию растворителей	96
2.3.3. Анализ воздействия растворителей на микроструктуру изделий из устойчивых термопластов	101
2.3.4. Дизайн реактора	103
2.3.5. Анализ эффективности и возможности модификации реактора.	105
2.3.6. Применение реактора для синтеза 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 и 1,2-бис(арилтио)этенев	109
2.3.7. Применение реактора для проведения синтезов с другими газами.....	111
2.3.8. Изучение возможности многократного использования реактора.....	113
2.4. Разработка металлического фотореактора	116
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	121
3.1. Общая информация.....	121
3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.1	122
3.3. Экспериментальная часть к разделу 2.2	134
3.4. Экспериментальная часть к разделу 2.3	139
3.5. Экспериментальная часть к разделу 2.4	146
ВЫВОДЫ	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	149
БЛАГОДАРНОСТИ	152
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Селективный синтез функционализированных алкенов и диенов является одним из важнейших направлений современной органической химии. На протяжении последних лет ведутся активные исследования по разработке методов введения серасодержащих функциональных групп. Сераорганические соединения находят широкое применение в материаловедении, фармацевтике и промышленности [1,2,3,4,5]. Наиболее распространенными способами формирования связи C-S являются реакции кросс-сочетания, а также реакции гетерофункционализации кратных связей с участием тиолов, дисульфидов и ряда других сераорганических молекул [6,7,8]. В обоих случаях высокие выходы продуктов и максимальная селективность обеспечиваются при применении металлокомплексного катализа. С точки зрения атомной эффективности реакции присоединения являются более предпочтительными, поскольку все атомы реагентов входят в состав продукта.

Ацетилен – простейший представитель в ряду алкинов – имеет важное значение для органического синтеза. Это обусловлено его доступностью: он может быть получен как промышленным способом из углеводородного сырья, так и в лабораторных условиях. В то же время в литературе крайне редко встречаются работы, посвященные его S-функционализации. Одной из причин этого является сложность работы с ацетиленом в условиях лаборатории, обусловленная его потенциальной взрывоопасностью, газообразным состоянием и необходимостью дополнительного оборудования. Безопасной и удобной альтернативой газообразному ацетилену для применения в органическом синтезе является карбид кальция, который рассматривается в качестве его твердого источника. Для получения ацетилена *in situ* CaC_2 часто добавляется в реакционный раствор вместе с другими реагентами и водой. Однако присутствие воды и гидроксида кальция (второй продукт реакции генерирования ацетилена) недопустимо для некоторых химических процессов. По этой причине реакция карбида кальция с водой и синтез с участием ацетилена должны быть отделены в пространстве, для чего

целесообразной является разработка специализированного устройства для генерирования ацетилена. Перспективным способом изготовления химических реакторов являются аддитивные технологии, применение которых в практике органического синтеза является одним из инновационных и бурно развивающихся направлений современной химии. В ряде работ показано, что 3D-печать открывает возможность создания индивидуализированных и оптимизированных под конкретные процессы химических реакторов и устройств, которые позволяют проводить как отдельные органические реакции, так и многостадийные синтезы с высокой эффективностью [9,10,11].

Цель работы. Разработка новых подходов к получению непредельных серасодержащих соединений по реакции селективного присоединения ароматических дисульфидов к ацетилену.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- 1) поиск каталитической системы для присоединения диарилдисульфидов к ацетилену;
- 2) разработка рециклизуемого катализатора на основе никельсодержащего металлоорганического каркаса для проведения реакции присоединения диарилдисульфидов к ацетилену;
- 3) изучение механизмов указанных реакций с целью выявления факторов, обуславливающих различную селективность реакций образования продуктов;
- 4) разработка реакторов, оптимизированных для проведения синтезов с участием ацетилена.

Научная новизна. Исследована каталитическая система на основе ацетилацетоната никеля (II), которая впервые позволила эффективно проводить присоединение ароматических дисульфидов к ацетилену. Показано, что правильный подбор лиганда и растворителя позволяет направить процесс в сторону селективного образования одного из двух продуктов: Z-1,2-бис(арилтио)этена или

Z,Z-1,4-бис(арилтио)бутадиена-1,3. С использованием разработанной каталитической системы был синтезирован ряд бис(арилтио)замещенных этиленов и бутадиенов, ранее не описанных в литературе. Разработан новый гетерогенный катализатор на основе никельсодержащего металлоорганического каркаса для селективного получения Z-1,2-бис(арилтио)этенев. Показана возможность применения аддитивных технологий для изготовления реактора генерирования газообразных реагентов непосредственно в объеме реакционного сосуда для применения в органическом синтезе, который позволяет избежать загрязнения реакционного раствора побочными продуктами реакции образования газа.

Теоретическая и практическая значимость. Создана каталитическая система, позволяющая осуществлять присоединение ароматических дисульфидов к ацетилену в одну стадию. Это открывает новый способ функционализации ацетилена, а также синтезов на его основе. Показано, что для молекулы ацетилена возможен контроль процессов образования связей C-C и C-S на уровне каталитической системы. Разработан гетерогенный катализатор для селективного получения Z-1,2-бис(арилтио)этенев, который может быть рециклизован многократно без потери эффективности катализа.

Проведено систематическое изучение устойчивости изделий, созданных посредством 3D-печати методом послойного наплавления из различных материалов, в среде различных органических и неорганических растворителей. При помощи 3D-печати создан компактный реактор для проведения химических превращений ацетилена с использованием карбида кальция в качестве его источника. Показано, что 3D-печать дает возможность изменения конструкции и тиражирования реакторов в условиях химической лаборатории. Применение реактора позволяет повысить безопасность экспериментальной работы с участием ацетилена. При помощи 3D-печати методом селективного лазерного спекания изготовлен универсальный фотореактор для проведения фотохимических реакций с возможностью контроля температуры.

Степень достоверности работы. Достоверность полученных данных обеспечивается применением комплекса современных физико-химических методов анализа. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, ^1H - ^{13}C HSQC, масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР), газовой хроматографией с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС), рентгеноструктурного анализа (РСА), рентгенофазового анализа (РФА), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС). Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analysis), а также полные тексты статей и книг.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018); международной конференции ChemTrends-2018 (Москва, 2018), научной конференции грантодержателей РНФ «Современные тенденции в химии, биологии, медицине «От молекулы к лекарству» (Казань, 2018); четвертом междисциплинарном научном форуме с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (Москва, 2018); международной конференции «Catalysis and Organic Synthesis» ICCOS-2019 (Москва, 2019); XXVIII международной Чугаевской конференции по координационной химии (Туапсе, 2021).

Публикации. По результатам работы были опубликованы 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, и 6 тезисов докладов в сборниках научных конференций.

Опубликованы статьи в журналах:

1. Degtyareva E. S. *, **Erokhin K. S. ***, Kashin A. S., Ananikov V. P. Switchable Ni-catalyzed bis-thiolation of acetylene with aryl disulfides as an access to functionalized

alkenes and 1,3-dienes // Appl. Catal. A Gen. - 2019 - T. 571. - C. 170-179 (IF=5,7; **Q1 WoS, Q1 SJR**).

2. **Erokhin K. S.**, Gordeev E. G., Ananikov V. P. Revealing interactions of layered polymeric materials at solid-liquid interface for building solvent compatibility charts for 3D printing applications // Sci. Rep. - 2019 - T. 9. - № 1. - C. 20177 (IF=4,4; **Q1 WoS, Q1 SJR**).

3. Degtyareva E. S.^{*}, **Erokhin K. S.**^{*}, Ananikov V. P. Application of Ni-based metal-organic framework as heterogeneous catalyst for disulfide addition to acetylene // Catal. Commun. - 2020 - T. 146. - C. 106119 (IF=3,6; **Q2 WoS, Q1 SJR**).

4. **Erokhin K. S.**, Gordeev E. G., Samoylenko D. E., Rodygin K. S., Ananikov V. P. 3D Printing to Increase the Flexibility of the Chemical Synthesis of Biologically Active Molecules: Design of On-Demand Gas Generation Reactors // Int. J. Mol. Sci. - 2021 - T. 22. - C. 9919 (IF=5,9; **Q1 WoS, Q1 SJR**).

5. Gordeev E. G., **Erokhin K. S.**, Kobelev A.D., Burykina J. V., Ananikov V.P. Exploring Metallic and Plastic 3D Printed Photochemical Reactors for Customizing Chemical Synthesis // Sci. Rep. - 2022 - 10.1038/s41598-022-07583-9 (IF=4,4; **Q1 WoS, Q1 SJR**).

* – авторы внесли равный вклад.

Положения, выносимые на защиту.

1) Разработана методика селективного синтеза серазамещенных этенов и бутадиенов посредством реакции металл-катализируемого присоединения диарилдисульфидов к ацетилену.

2) Разработан гетерогенный рециклизуемый катализатор на основе никельсодержащих металлоорганических каркасов, позволяющий получать Z-1,2-бис(арилтио)этенy с высокой селективностью.

3) Показано, что 3D-печать методом послойного наплавления может быть использована для изготовления лабораторного оборудования, сформулированы рекомендации по учету устойчивости используемого термопластичного материала по отношению к конкретному растворителю. Была

проанализирована устойчивость ряда термопластов к органическим и неорганическим растворителям.

4) Разработан реактор, изготовленный при помощи 3D-печати, для генерирования газообразных реагентов, который позволяет значительно упростить экспериментальную работу с их участием и повысить безопасность процесса. Разработан металлический фотореактор для проведения фотохимических реакций со стабилизацией температуры.

Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и систематизации литературных данных, планировании и проведении описанных экспериментов, а также интерпретации полученных результатов; очистке и подтверждении строения полученных соединений; представлении результатов на конференциях и подготовке материалов к публикации.

Структура диссертации. Представленная диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка сокращений и условных обозначений, благодарностей и списка использованной литературы. Материал диссертации изложен на 174 страницах машинописного текста и включает 35 рисунков, 90 схем и 15 таблиц.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Соединения со связью C-S находят широкое применение в фармацевтике и материаловедении. Особенностью 1,2-дитиозамещенных этиленов является их способность реагировать с синглетным кислородом, что приводит к разрыву двойной связи с образованием нетоксичных сульфоксидов, которые в присутствии воды и первичных аминов превращаются в тиолы (Схема 1) [12].

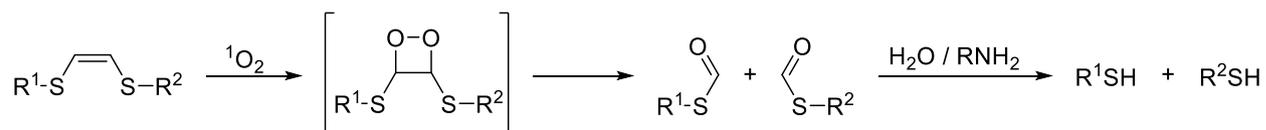


Схема 1. Механизм диссоциации связи C=C в 1,2-дитиозамещенных этиленах под действием ${}^1\text{O}_2$.

Это делает 1,2-дитиозамещенные этилены перспективными в качестве связующих фрагментов в лекарственных препаратах, в особенности в случае применения в фотодинамической терапии рака [13,14,15], а также системах доставки лекарств [16,17,18,19,20]. Кроме этого, соединения с 1,2-дитиозэтиновым фрагментом изучаются на предмет противогрибковой [21,22] и противораковой активности [23].

1,2-Дитиозамещенные этилены обладают синтетическим потенциалом и могут вступать в реакции переметаллирования (Схема 2а) [24], кросс-сочетания [25] (Схема 2б). В работе [26] показано, что неароматичный (5,6-дигидро-1,4-дитиин-2-ил)метанол способен выступать в качестве диенофила в реакции [3+2]-циклоприсоединения (Схема 2в). 1,2-Дитиозамещенные этилены могут применяться в качестве исходного вещества для синтеза лекарственных препаратов [25].

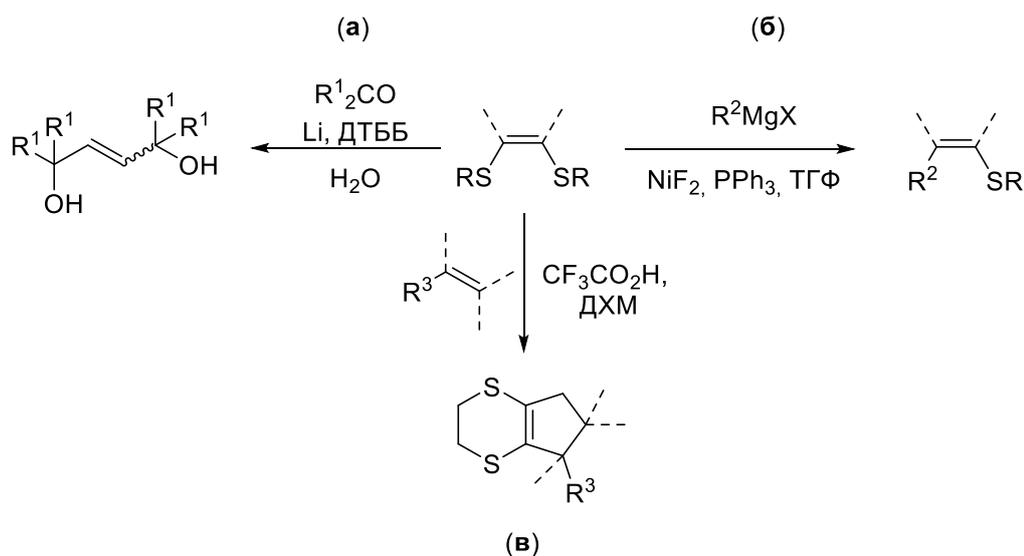


Схема 2. Примеры реакций 1,2-дитиозамещенных этиленов.

Соединения с 1,2-дитиоэтиновым фрагментом находят применение в координационной химии в качестве лигандов [27,28]. Показано, что комплексы Mo и Ni с дитиоленовыми лигандами способны катализировать фото- и электровосстановление CO₂ соответственно [29,30].

В данном литературном обзоре рассмотрены существующие на данный момент методы синтеза 1,2-дитиозамещенных этиленов и 1,4-дитиозамещенных бутадиенов-1,3. Ввиду разнообразия методов синтеза этиленов, все они сгруппированы по типам реагирующих частиц (радикалы, нуклеофилы и т.д.).

Поскольку развитие химии предполагает усовершенствование химического оборудования, то необходимы методы быстрого создания и оптимизации устройств для проведения химических операций. Одним из таких методов является 3D-печать. Во второй части обзора рассмотрены методы 3D-печати, а также примеры их применения в органическом синтезе.

1.1. Синтез 1,2-дитиозамещенных алкенов

К настоящему времени разработан ряд методов получения 1,2-дитиозамещенных алкенов, которые можно разделить на 4 группы:

- 1) Реакции радикального присоединения;
- 2) Реакции нуклеофильного присоединения и замещения;
- 3) Реакции, катализируемые кислотами Льюиса;

4) Реакции, катализируемые переходными металлами.

В общем случае металл-катализируемые реакции позволяют достичь более высоких выходов и стереоселективности.

1.1.1. Реакции радикального присоединения

В реакциях радикального присоединения дисульфидов к алкинам для инициирования процесса применяют либо УФ-излучение, либо вещества-инициаторы, которые при нагревании образуют радикалы, атакующие молекулу дисульфида. В обоих случаях происходит гомолитический разрыв связи S-S, приводящий к образованию тиольных радикалов SR, которые впоследствии атакуют молекулу алкина (Схема 3).

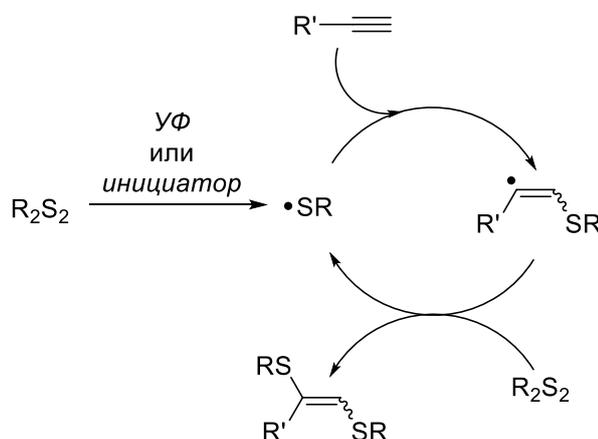


Схема 3. Механизм радикального присоединения дисульфидов.

Одной из первых работ, посвященных получению дитиозамещенных алкенов посредством радикальных реакций, является исследование Хейба и Дессау [31]. В их работе разработана и изучена реакция присоединения алифатических дисульфидов к терминальным ацетиленам на примере пропина (Схема 4). Для инициирования реакции использовалось УФ-излучение или нагревание с радикальными инициаторами. В результате реакции наблюдалось образование смеси *Z*- и *E*-алкенов с преобладанием *E*-продукта. Соотношение изомерных продуктов не зависело от природы реагирующих субстратов.

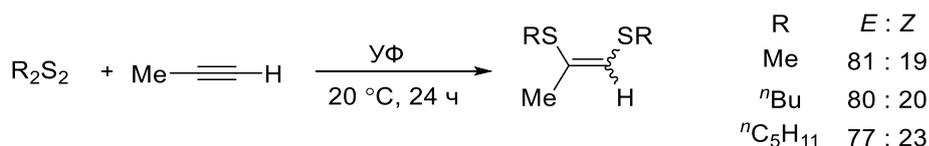


Схема 4. Радикальное присоединение алифатических дисульфидов к пропину.

Бенати и коллеги [32] проводили изучение влияния заместителей в реакции свободно-радикального присоединения дифенилдисульфида к различным интернальным и терминальным ацетиленам. Показано, что нагревание дифенилдисульфида в системе алкин/анилин/*n*-пентилнитрил в бензоле при 100 °С позволяет получить соответствующие дитиоэтенy с хорошими выходами. Соотношение *Z*- и *E*-изомеров варьируется от 30 : 70 до 10 : 90. Реакция инициируется образованием фенильного радикала в ходе диазотирования анилина с *n*-пентилнитрилом. В качестве побочного продукта в реакции наблюдается образование бензотиофена.

М. Воронков с коллегами изучили присоединение дифенилдисульфида к триметилсилилацетилену в присутствии диметилдиселенида (Схема 5) [33]. Предполагается, что на первом этапе образуется промежуточный продукт тиоселенирования, который впоследствии превращается в более термодинамически стабильный 1,2-бис(фенилтио)-1-триметилсилилэтен.

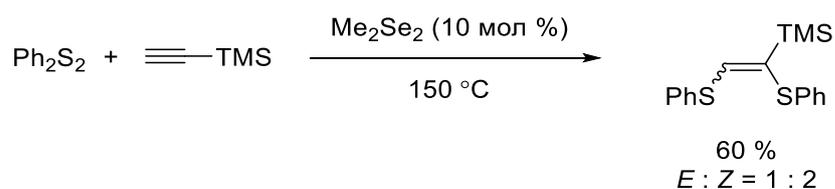


Схема 5. Присоединение дифенилдисульфида к триметилсилилацетилену.

1,2-бис(фенилтио)этенy могут быть получены в радикальных условиях и при взаимодействии тиофенола с хлоралленами. В работе [34] проведен анализ двух способов инициирования радикальной цепи (Схема 6). При использовании AIBN в качестве инициатора и нагревании наблюдалось образование побочных неидентифицируемых продуктов. Использование УФ-излучения при отсутствии

нагревания позволило повысить селективность образования бис-аддукта. Недостатком данного метода является отсутствие стереоселективности.

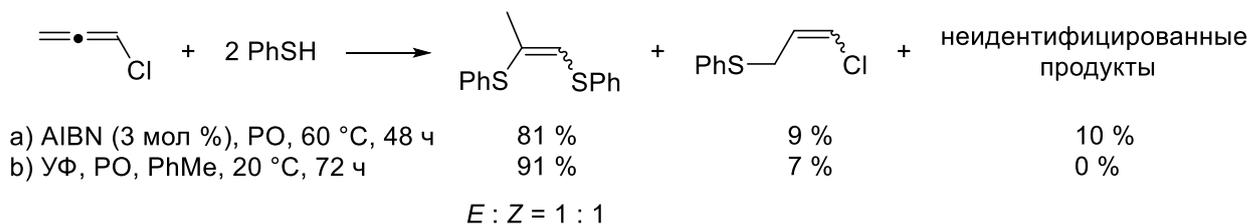


Схема 6. Радикальное присоединение тиофенола к хлоралленам.

Вокентин с коллегами показали [35], что 1,2-дитиозамещенные алкены образуются при димеризации *in situ* образующихся тиозамещенных карбенов (Схема 7), однако данный процесс протекает с низкими выходами (20 - 27 %) и стереоселективностью ($E : Z = 1,2 : 1 - 1,8 : 1$).

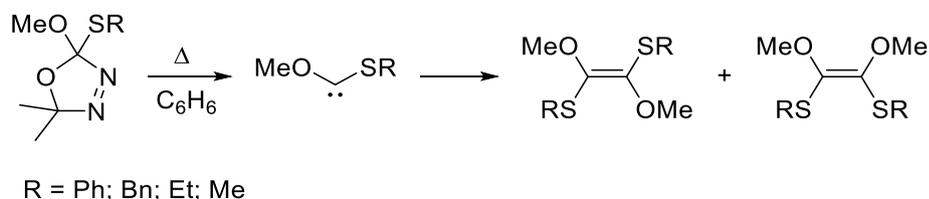


Схема 7. Образование и димеризация тиозамещенных карбенов.

В ряде работ предложены варианты электрохимического присоединения органических дисульфидов к алкенам и алкинам. Авторы работ [36,37,38] разработали метод электрохимического присоединения диарилдисульфидов с использованием каталитических количеств кислоты, образованной посредством электролиза $[Bu_4N][B(C_6F_5)_4]/CH_2Cl_2$. В работе [36] изучено влияние нуклеофилов для прекращения электрохимического процесса на выходы целевых этиленов. Показано, что применение мягких нуклеофилов позволяет повысить выходы, наилучшими оказались циклогексенил-2-триметилсилан и триэтиламин. Их применение позволяет проводить электрохимическое анти-присоединение ароматических дисульфидов к терминальным и интернальным ацетиленам с выходами от средних до количественных (34 - 99 %). Данная реакция начинается с образования катиона **1** в результате анодного окисления диарилдисульфидов, который впоследствии атакует тройную связь ацетиленов (Схема 8) [38].

Одна из первых работ, посвященных реакции хлоралкенов с тиолятами натрия с целью получения 1,2-дитиозамещенных алкенов, выполнена Трюсом с коллегами [39]. В качестве исходных субстратов использовались 1,1- и 1,2-дихлорэтенны (Схема 10). В случае винилиденхлорида выход составлял 56 %. Применение же *Z*-1,2-дихлорэтена приводило к образованию *Z*-продукта (выход 49 %). В случае *E*-субстрата наблюдалось образование смеси *Z*- и *E*-продуктов с низким выходом (5 %).

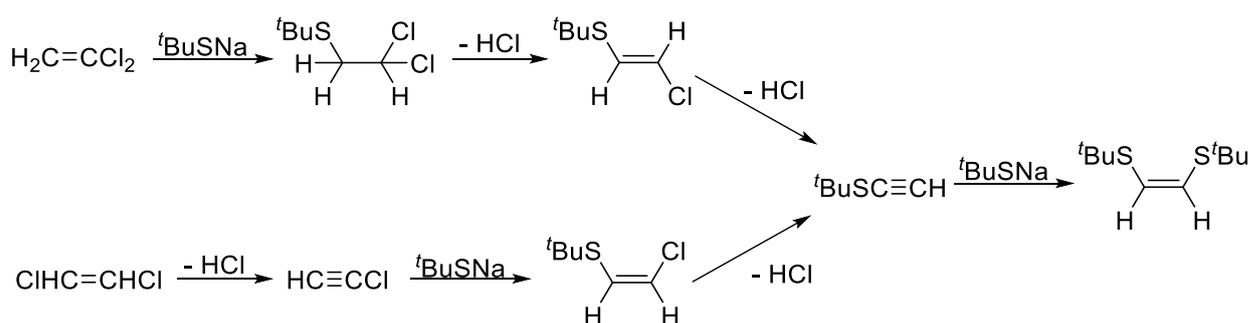
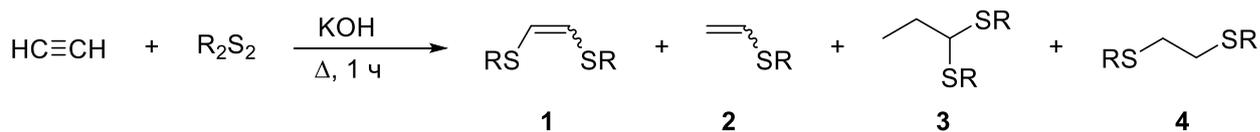


Схема 10. Взаимодействие 1,1- и 1,2-дихлорэтиленов с тиотретбутилатом натрия.

Большой вклад в области исследований нуклеофильного присоединения органических дисульфидов к ацетиленам был сделан группой Б.А.Трофимова [40]. На примере реакции ацетилена с диизобутилдисульфидом в присутствии гидроксида калия показано, что повышение температуры реакции со 110 до 180 °С приводит к повышению конверсии дисульфида и в то же время к снижению стереоселективности образования 1,2-бис(алкилтио)этена *Z* : *E* с 91 : 9 до 50 : 50 (Схема 11) [41]. Изучение влияния строения дисульфида позволило установить, что в реакцию с ацетиленом лучше всего вступают диалкилдисульфиды нормального строения. Увеличение стерической нагрузки в дисульфиде значительно снижает их реакционную способность [42]. В случае терминальных алкинов реакционная способность снижается в ряду заместителей $\text{H} > \text{Ph} > {}^n\text{Bu} > {}^i\text{Pr} > {}^t\text{Bu}$.



R=Me; Et; ⁿPr; ⁱPr; ⁿBu; ^tBu; Ph

110-120 °C: выход (1) 5 - 28%; Z : E от 88 : 12 до 92 : 8

170-180 °C: выход (1) 5 - 22%; Z : E от 47 : 53 до 80 : 20

Схема 11. Реакция ацетилена с органическими дисульфидами в основных условиях.

В реакцию присоединения к алкинам вступают алифатические и ароматические дисульфиды в присутствии KOH и гидразин-гидрата [43]. При этом происходит разрыв связи S-S, в результате чего образуется тиолят калия. Впоследствии происходит дегидрохлорирование дихлоралкенов, после чего образовавшийся хлорацетилен подвергается атаке тиолятом, приводя к образованию 1,2-дитиозамещенного этена. Согласно работе [44], стабилизирующее влияние группы SR на образующийся винил-анион уменьшается в ряду Ph > Bn > ⁱPr, что объясняет низкий выход и селективность в случае R = ⁱPr (E : Z = 8 и 13 %) в отличие от R = Ph, где получен только Z-изомер с выходом 76 %.

Один из первых методов C-S функционализации пропаргиловых спиртов с использованием дисульфидов был предложен Зени с сотрудниками [45]. Данный способ позволяет получать Z-дитиозамещенные алкены как из алифатических (R = Me, C₁₂H₂₅), так и ароматических дисульфидов (R = Ph, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄) с высокой стереоселективностью (Схема 12). Выходы варьировались от средних до количественных (52 - 97 %).

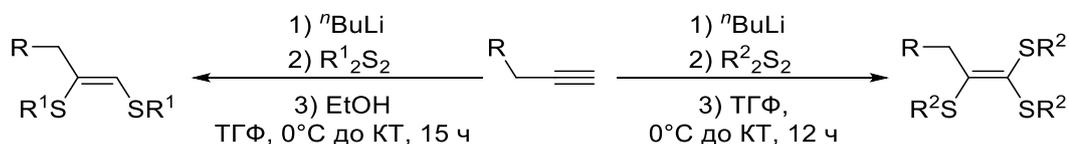


Схема 12. Реакция пропаргиловых ацетиленов с диалкил- или арилдисульфидами.

Изучение механизма реакции методом ЯМР-спектроскопии показало, что в ходе реакции происходит образование серазамещенного алкина, который впоследствии подвергается нуклеофильной атаке RSLi, в результате чего генерируется винил-анион. Впоследствии происходит миграция протона

гидроксильной группы в винильное положение. (Схема 13). При проведении реакции в CD_3OD положение дейтериевой метки подтвердило предложенный механизм.

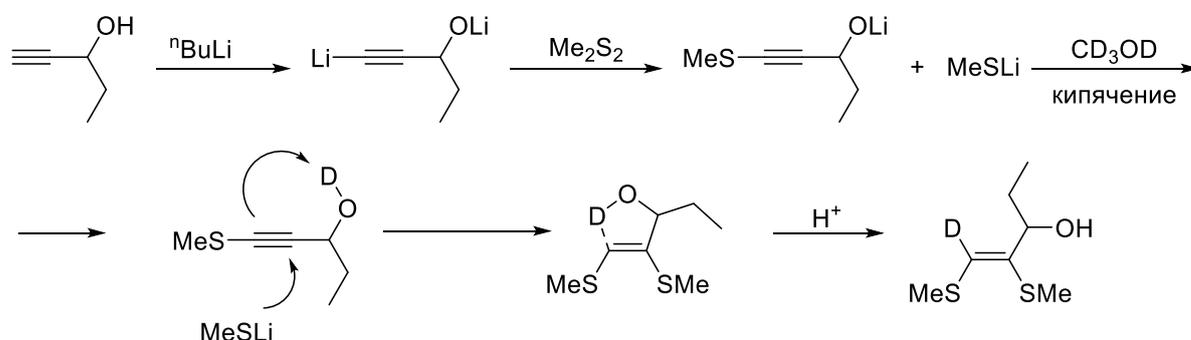
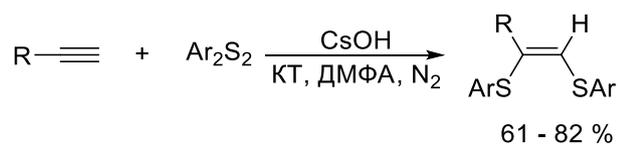


Схема 13. Механизм присоединения диметилдисульфида к 3-гидроксипентину-1.

В данную реакцию также вступают и не OH -замещенные ацетилены ($R^2 = Ph, CH_2OEt, CH(Et)OEt$), однако в данном случае наблюдалась тенденция к образованию тритиозамещенных алкенов (Схема 12). К недостаткам данного метода можно отнести недоступность исходных реагентов.

Помимо работ, в которых основание выступает в качестве реагента, в литературе встречаются способы $C-S$ функционализации алкинов с использованием нуклеофильного катализа, в которых используется основание в каталитических количествах (до 10 %). В работах [46,47] предложен метод стереоселективного нуклеофильного присоединения ароматических дисульфидов к терминальным алкинам, катализируемого гидроксидом цезия (Схема 14). Механизм данной реакции следующий (Схема 15): на первом этапе $CsOH$ атакует молекулу ацетилена, что приводит к образованию ацетиленида цезия, в результате взаимодействия которого с дисульфидом генерируется алкинилсульфид. Последний подвергается атаке тиолятом цезия, что приводит к образованию 1,2-ди(тиоалкил)винильного аниона, взаимодействие которого с водой дает 1,2-дитиолакил-замещенный алкен и $CsOH$, т.е. каталитический цикл замыкается.

Интересно, что в атмосфере воздуха наблюдалось образование смеси Z - и E -изомеров.



R = CMe₂OH; CH₂OH; CH₂OMe; CH₂OPh; Ph

Ar = Ph; 4-Tol

Схема 14. Присоединение диарилдисульфидов к терминальным ацетиленам, катализируемое CsOH.

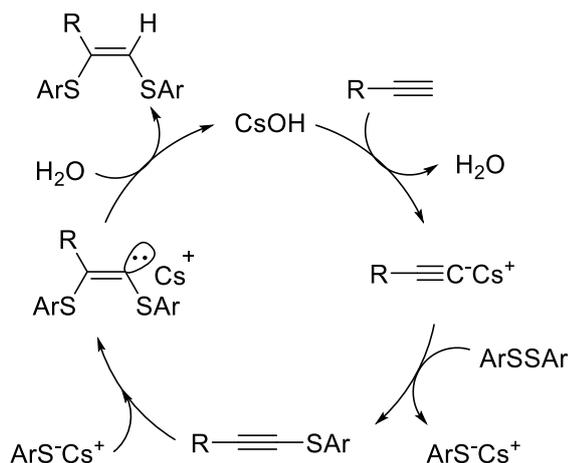


Схема 15. Механизм присоединения диарилдисульфидов к терминальным ацетиленам, катализируемого CsOH.

В работе [48] предложено в аналогичной реакции использовать вместо гидроксида цезия карбонат. Однако в данном случае наблюдалось образование смеси *Z*- и *E*-изомеров с преимущественным образованием *Z*-продуктов (Схема 16).

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C} + \text{Ph}_2\text{S}_2 \xrightarrow[67^\circ\text{C, ДМАА, 5 ч}]{\text{Cs}_2\text{CO}_3} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{PhS} \quad \text{SPh} \end{array}$		
R	Выход, %	<i>Z</i> : <i>E</i>
COOEt	73	77 : 23
COOMe	73	75 : 25
Ph	89	97 : 3

Схема 16. Присоединение дифенилдисульфида к терминальным ацетиленам, катализируемое Cs₂CO₃.

Тазаки с сотрудниками предложили метод нуклеофильного присоединения циклических дисульфидов к терминальным ацетиленам в присутствии

tert-бутилата калия, что приводило к расширению цикла (Схема 17) [49]. В данной реакции наблюдались высокие выходы как для ароматических, так и для алифатических алкинов.

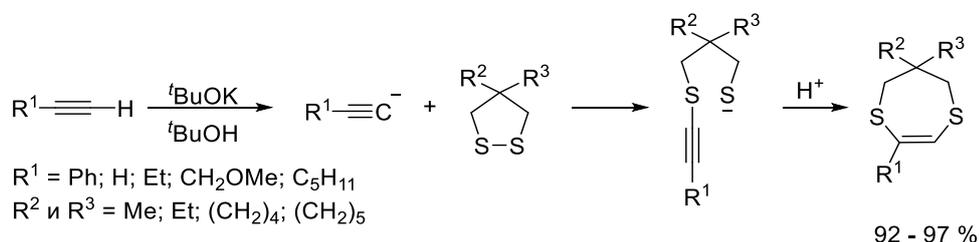


Схема 17. Присоединение циклических дисульфидов к терминальным ацетиленам.

Одним из способов получения дитиозамещенных алкенов является присоединение тиолов к тиоэфирам ацетиленов. В работе [50] описана реакция присоединения ароматических тиолов к алкинилсульфидам, катализируемая гидроксидом цезия. Данная реакция позволяет получать с высокими выходами *Z*-1,2-дитиозамещенные алкены как с одинаковыми, так и с разными заместителями при атомах серы (Схема 18).

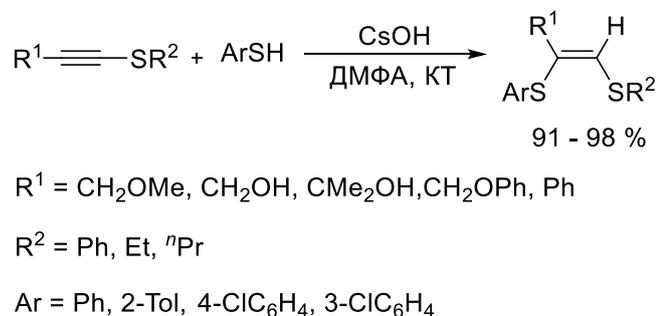


Схема 18. Присоединение ароматических тиолов к этинилсульфидам, катализируемое CsOH.

При нуклеофильном присоединении этил- и бензилтиолов в присутствии каталитических количеств триэтиламина введение электроноакцепторного CF₂H-заместителя в алкинилсульфидах обуславливает селективное образование *E*-1,2-дитиоэтена с выходом 55 % [51].

Еще одним вариантом модификации реакции получения *Z*-1,2-дитиолакенов по нуклеофильному пути является применение катализатора межфазного переноса. В работе [52] в реакции присоединения алифатических тиолятов к

В качестве исходных веществ для синтеза 1,2-дитиозамещенных алкенов могут быть использованы этинилбензойдоксолоны (ЭБК). Лю и коллеги разработали методику синтеза целевых алкенов посредством нуклеофильного присоединения алкил- и арилтиолов к замещенным ЭБК [55]. Преимуществом данной методики является высокая толерантность к заместителям и функциональным группам как в тиоле, так и в ЭБК. Реакция является селективной и приводит к образованию продукта *Z*-конфигурации (Схема 21). Исключение составляют тиогликозиды (Ac₄Glk), реакция с которыми приводит к образованию смеси *Z*- и *E*-изомеров с соотношением от 72 : 28 до 87 : 13.

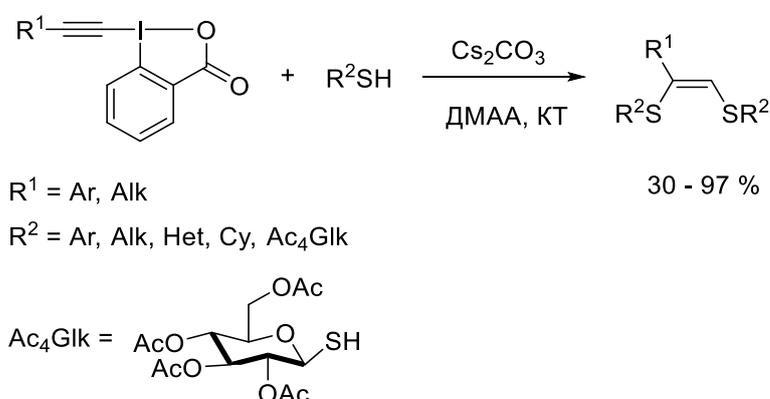


Схема 21. Синтез 1,2-дитиозамещенных этиленов на основе этинилбензойдоксолонов.

В работе [56] приведен интересный пример синтеза *Z*-1,2-бис[(1,5-*R*-1*H*-имидазол-2-ил)сульфанил]этинилфосфонатов посредством реакции хлорэтилфосфонатов и 1,5-замещенных имидазол-2-тионов (Схема 22). Предполагается, что на первом этапе происходит нуклеофильное замещение атома Cl на S, приводящее к образованию сульфениевого катиона, в котором обращена поляризация тройной связи, что делает возможным присоединение второй молекулы имидазол-2-тиона.

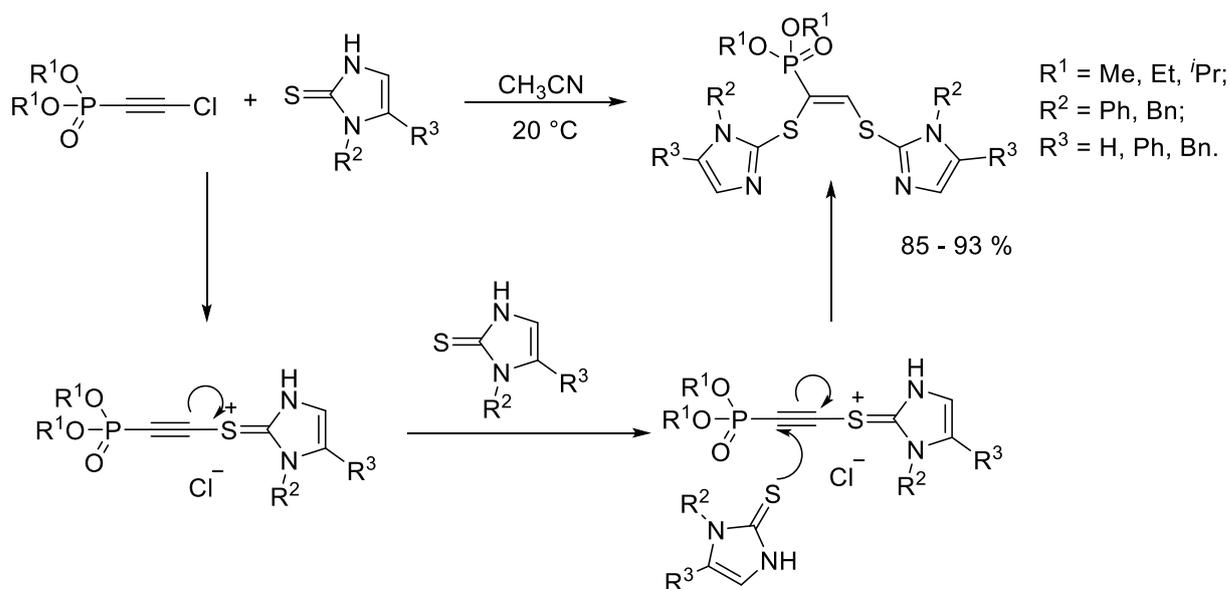


Схема 22. Механизм реакции хлорэтилфосфонатов и 1,5-замещенных имидазол-2-тионов.

В данном разделе приведены наиболее характерные реакции, необходимые для понимания данной работы.

1.1.3. Реакции, катализируемые кислотами Льюиса, и другие методы синтеза

В ряде работ предложены методы синтеза *E*-1,2-дитиоэтеннов посредством реакций электрофильного присоединения [57,58]. Ошима с коллегами показали [57], что использование GaCl_3 в реакции диарилдисульфидов с терминальными ацетиленами позволяет получать соответствующий *E*-продукт с высокими выходами и стереоселективностью (Схема 23). В случае алифатических дисульфидов выходы были значительно ниже.

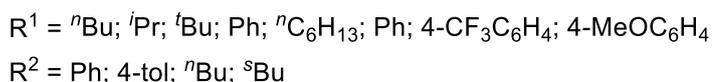
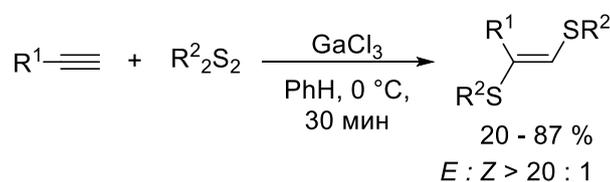


Схема 23. Присоединение дисульфидов к терминальным ацетиленам, катализируемое GaCl_3 .

В работе [58] установлено, что FeCl_3 способен катализировать реакцию присоединения дифенилдисульфида как к терминальным, так и к интернальным ацетиленам, приводя к образованию *E*-продуктов со средними выходами (Схема 24).

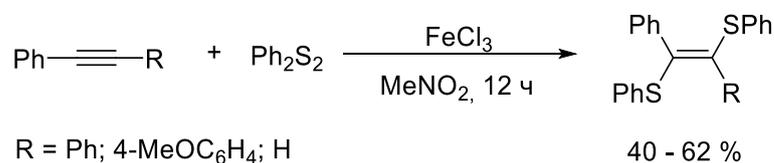


Схема 24. Присоединение дифенилдисульфида к ацетиленам, катализируемое FeCl_3 .

Образование *E*-продукта обусловлено механизмом протекания реакции (Схема 25). Хлорид металла (Ga или Fe) координируется к дисульфиду, в результате чего образуется тиосульфониевый комплекс **1**, из которого при взаимодействии с ацетиленом образуются ионы **2** и **3**. Последний атакует ион **2** в анти-положение, приводя к формированию *E*-алкена.

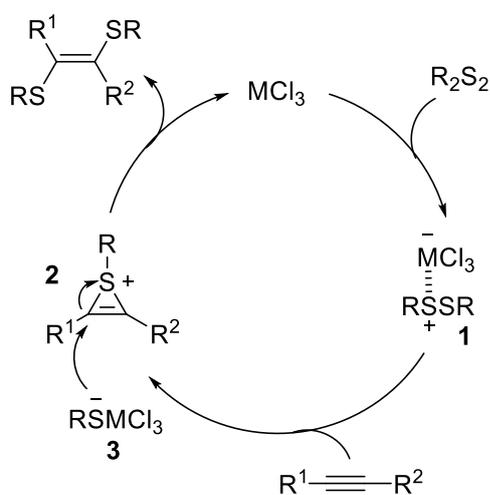


Схема 25. Механизм присоединения дисульфидов к ацетиленам, катализируемого GaCl_3 и FeCl_3 .

Хлорид алюминия также способен катализировать реакцию присоединения дифенилдисульфида к алкинам. Так в работе [59] описана методика присоединения Ph_2S_2 к гексину-1 с выходом 90 % и соотношением *E* : *Z* = 5,4 : 1.

Зени и коллеги показали, что похожая реакция диарилдисульфидов с 1,4-бутиндиолами, катализируемая хлоридом железа (III), сопровождается

циклизацией и приводит к образованию 2,5-дигидрофуранов (Схема 26) [60]. В ходе реакции происходит последовательное внутримолекулярное образование связей C-O и C-S. В случае дифенилдисульфида выход продуктов составлял 55 – 65 %. При использовании 4-аминобутинола-1 авторам удалось получить 2,5-дигидропиррол с выходом 35 %.

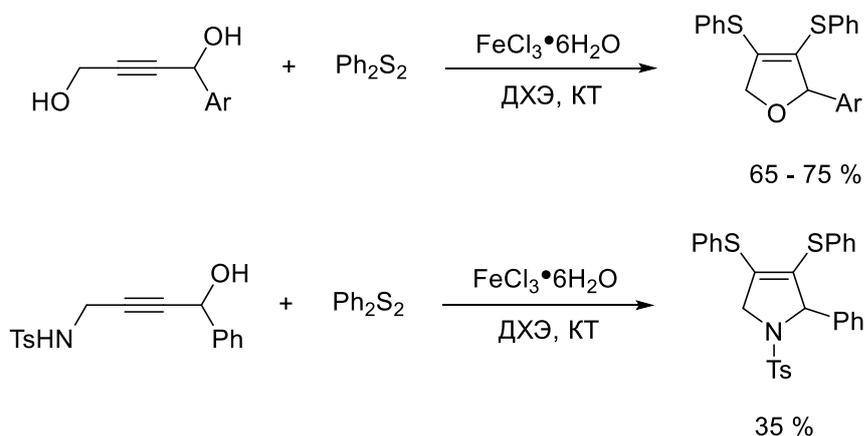


Схема 26. Реакция диарилдисульфидов с 1,4-бутиндиолами.

Виэйра с коллегами предложили метод получения тетразамещенных 1,2-дихалькогензамещенных этиленов, основанный на синтезе титанильного производного интернального алкина (Схема 27) с последующей обработкой электрофильным халькогенсодержащим агентом [61]. Данный процесс с высокой стереоселективностью позволяет получить *Z*-продукт.

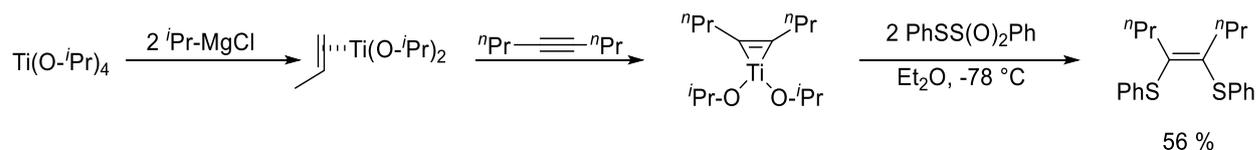


Схема 27. Синтез 1,2-бис(фенилтио)октена-4.

На основании аналогичной стратегии был синтезирован полимер, содержащий 1,4-дитиозамещенный бутадиен-1,3 (Схема 28), перспективный для использования в хемосенсорах [62].

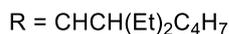
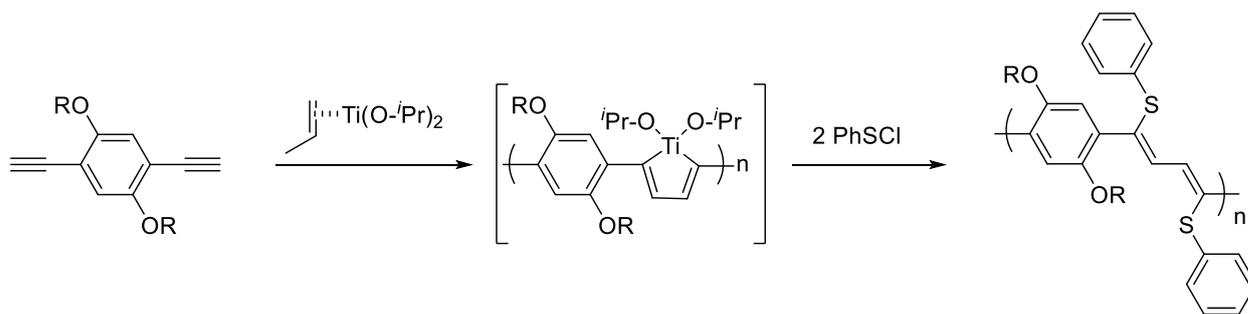


Схема 28. Синтез полимера с фрагментом 1,4-бис(арилтио)бутадиена-1,3.

В работе [63] разработан метод получения 1,2-дитиозамещенных алкенов с участием фенилйодид диацетата. На первом этапе происходит его взаимодействие с 2,3,5,6-тетрафтортиофенолом, что приводит к формированию фенилйодид дитиофенолята в результате лигандного обмена (Схема 29). Данный интермедиат взаимодействует с алкинами с образованием целевого аддукта.

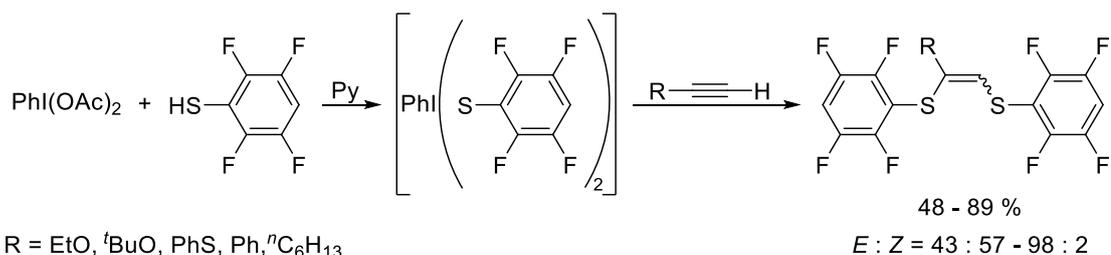


Схема 29. Образование 1,2-бис(арилтио)этена в присутствии $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.

В работе [64] предложено использовать фенилселенилбромид в качестве катализатора в реакции присоединения арилтиолов к алкилтиозамещенным алкинам, что позволяет селективно получать целевые несимметричные Z-продукты с выходами от средних до высоких (30 - 87 %).

1.1.4. Реакции, катализируемые переходными металлами

Настоящую революцию в области C-S функционализации органических соединений совершил катализ переходными металлами. Одним из широко развитых направлений является гидротиирование алкинов и алкенов, приводящее к образованию монотиозамещенных алкенов и алканов соответственно. Разработано большое количество эффективных катализаторов на основе Cu [65,66], Pd [67,68], Rh [69,70], Ni [71,72]. Вторым направлением C-S

функционализации является кросс-сочетание арилгалогенидов с тиолами, где также применяется широкий ряд металлокомплексных катализаторов [73,74].

В то же время количество работ, посвященных реакции присоединения органических дисульфидов к алкенам и алкинам, значительно меньше. Это обусловлено меньшей энергией связи S-H по сравнению с S-S [75].

В одной из первых работ [76] изучена реакция нуклеофильного замещения между различными моно- и дибромэтиленами и тиофенолятом или тиоселенолятом натрия, катализируемая комплексом никеля. Данный процесс позволял получить как 1,1-, так и 1,2-бис(фенилтио)замещенные этилены (Схема 30). Установлено, что применение протонных растворителей приводит к образованию смеси побочных продуктов. Этого можно избежать использованием апротонных растворителей (толуол, 1,2-диметоксиэтан).

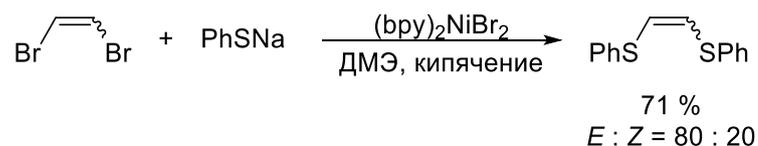


Схема 30. Никель-катализируемое взаимодействие 1,2-дибромэтена и тиофенолята натрия.

Основополагающие работы, которые породили целое направление в области C-S-функционализации ацетиленовых углеводородов с целью получения 1,2-дитиозамещенных алкенов, были выполнены группой Огавы [77,78]. В работе [77] предложен метод присоединения диарилдисульфидов и диарилдиселенидов к терминальным ацетиленам (Схема 31). Авторами проведен анализ различных катализаторов на основе Pd, Pt, Ru, Rh, Ni и показано, что наиболее эффективным является Pd(PPh)₃. В результате реакции наблюдалось образование исключительно Z-изомера. Кроме того, при наличии в молекуле одновременно двойной и тройной связи присоединение дисульфида осуществлялось исключительно по последней. В случае интернального алкина (4-октин) выход продукта был низким (5%).

ЯМР-спектроскопии было показано, что в результате окислительного присоединения формируется биядерный комплекс Pd (Схема 34) [79]. Кроме того, реакция данного комплекса с терминальным алкином приводит к образованию целевого 1,2-бис(фенилтио)этена с количественным выходом.

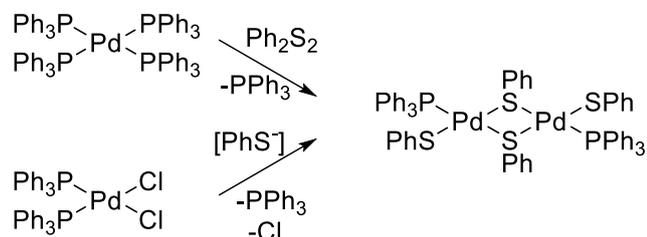


Схема 34. Формирование биядерных комплексов [Pd].

Хотя в работе Огавы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ не катализировал реакцию присоединения дисульфидов к ацетиленам, было показано, что тиофенолят PhS^- , образованный *in situ* из дисульфида обработкой NaBH_4 , способен замещать Cl, приводя к аналогичным биядерным комплексам [80]. В результате оптимизации реакции синтеза комплекса определены наиболее эффективные условия: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{PhSH}/\text{Et}_3\text{N}/\text{PPh}_3$. Анализ влияния фосфиновых лигандов показал, что наиболее эффективным является PPh_3 [81]. Также было установлено, что ни внедрение алкина по связи Pd-S, ни восстановительное элиминирование не являются лимитирующими стадиями процесса.

Впоследствии была предложена модификация реакции присоединения диарилдисульфидов к терминальным алкинам, которая заключается в проведении реакции без растворителя [82,83]. В условиях реакции, т.е. при $80\text{ }^\circ\text{C}$, фосфин и диарилдисульфид переходят в расплав, в котором и растворяется катализатор. Это позволяет проводить реакцию за меньшее время благодаря концентрационному эффекту. Ключевым моментом является использование избытка лиганда PPh_3 , что препятствует полимеризации катализатора, приводящей к его дезактивации. Кроме того, отсутствие растворителя делает возможным проведение реакции при более высоких температурах без дезактивации катализатора, свойственной реакции в растворе, что приводит к ее ускорению настолько, что при $140\text{ }^\circ\text{C}$ реакция заканчивается уже через 3 минуты (Схема 35). В качестве доказательства высокой

стабильности катализатора в условиях без растворителя авторы провели его регенерацию с последующим проведением реакции с ним, что показало сохранение активности катализатора.

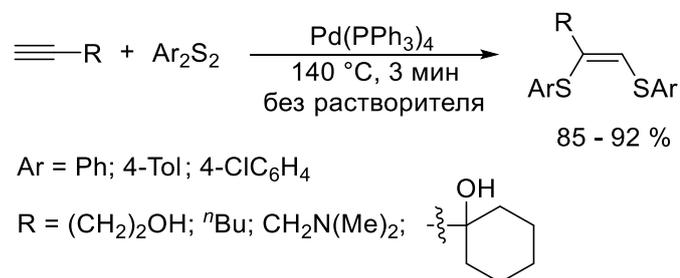


Схема 35. Присоединение дифенилдисульфида к терминальным ацетиленам в расплаве, катализируемое Pd(PPh₃)₄.

В качестве альтернативы нагреванию авторы работы [84] предложили использовать микроволновое излучение при отсутствии растворителя. В качестве катализатора в данной методике использовался более дешевый и стабильный Pd(OAc)₂.

В работе [85] показано, что в качестве замены фосфиновых лигандов можно использовать более дешевый (PrO)₃P, который в комбинации с Pd₂dba₃ обеспечивает высокие выходы в реакции присоединения диарилдисульфидов к ацетиленам. Авторами были выделены и охарактеризованы биядерные [Pd] комплексы и показано, что равновесие [Pd] комплекса «мономер-димер» в растворе определяется соотношением [Pd] : [лиганд]. При соотношении >30 [Pd] комплекс существует только в виде мономера.

С целью упрощения процедуры выделения конечного продукта авторы работы [86] предложили использовать иммобилизованный PPh₃ в комбинации с Pd₂dba₃. В процессе реакции [Pd] катализатор адсорбируется на полимере, что приводит к формированию иммобилизованного катализатора, который может быть рециклизован не менее 3 раз. В работе [87] в качестве носителя для иммобилизованного [Pd]-[P]-катализатора предложено использовать MCM-41. Данный катализатор показал высокие выходы Z-1,2-бис(арилтио)этиленов в реакции

присоединения диарилдисульфидов к терминальным ацетиленам (85 – 93 %) (Схема 36).

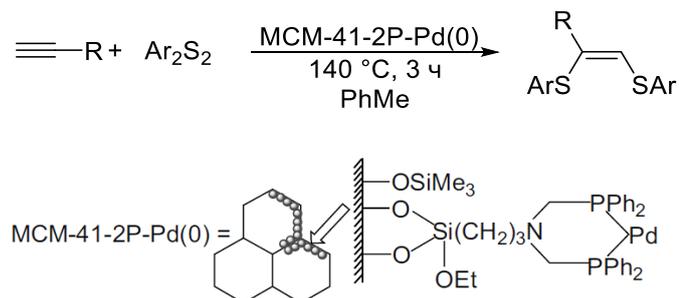


Схема 36. Присоединение диарилдисульфидов к ацетиленам на иммобилизованном [Pd] катализаторе.

Хао с коллегами оценили возможность использования в качестве растворителя ионной жидкости [BMIM][PF₆] в реакции присоединения диарилдисульфидов к терминальным ацетиленам [88]. Это значительно упрощает процедуру выделения продукта, которая в данном случае заключается в экстракции петролейным эфиром. Кроме того, показано, что использование [BMIM][PF₆] позволяет значительно сократить время и понизить температуру реакции (2 ч, 60 °С) при сохранении высоких выходов (93-98 %) и региоселективности (*Z* : *E* > 99 : 1) реакции.

Присоединение алифатических дисульфидов является более сложной задачей по сравнению с ароматическими. Это обусловлено тем, что в диалкилдисульфидах энергия разрыва связи S-S (74 ± 2 ккал/моль) больше таковой для связи C-S (55 ± 2 ккал/моль) [89]. В ароматических дисульфидах наблюдается обратная ситуация (энергии разрыва связей S-S и C-S равны 55 ± 2 и 75 ± 2 ккал/моль соответственно). Таким образом, для присоединения диалкилдисульфидов к алкинам нужен катализатор, который селективно разрывает более прочную связь S-S.

Изыщный подход к синтезу *Z*-1,2-бис(алкилтио)алкенов был предложен Гаро с коллегами [90]. Он заключается в использовании трис(изопропил)силилдисульфида (Схема 37). На первом этапе происходит

палладий-катализируемое присоединение дисульфида. Обработка аддукта MeI и TBAF приводит к образованию бис(метилтио)замещенного алкена.

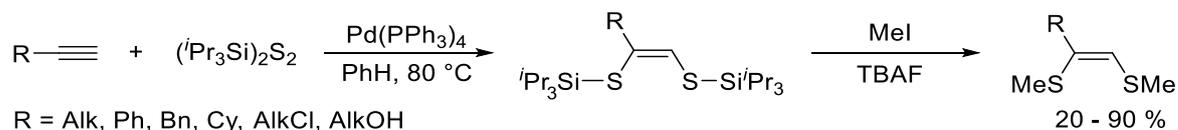


Схема 37. Синтез замещенных Z-1,2-бисметилтиоэтиленов.

Также было показано, что обработка силильного аддукта другими алкилгалогенидами и хлорангидридами позволяет получить целевой Z-1,2-дитиозамещенный алкен с хорошими выходами (54 - 87 %) [91]. Интересно, что в реакции с 1,3-дийодпропаном образуется циклический продукт.

В работе [92] для присоединения диалкилдисульфидов к терминальным ацетиленам использовался катализатор на основе родия $RhH(PPh_3)_4$, что позволило получить соответствующие дитиоэтенy с хорошими выходами (Схема 38). Варьирование фосфинов, используемых в качестве лигандов, показало наибольшую эффективность трифенилфосфинов с донорными заместителями в кольце.

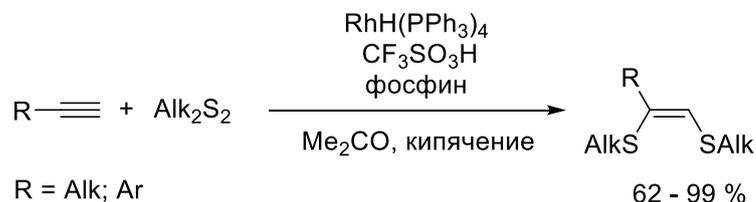


Схема 38. Присоединение диалкилдисульфидов к терминальным ацетиленам, катализируемое $RhH(PPh_3)_4$.

Этими же авторами показано, что в системе алкин-диарилдисульфид-дифенилдиселенид в аналогичной реакции образуется смешанный 1-фенилселено-2-арилтиоалкен (Схема 39) [93]. В случае алифатических дисульфидов и диселенидов наблюдалась меньшая селективность.

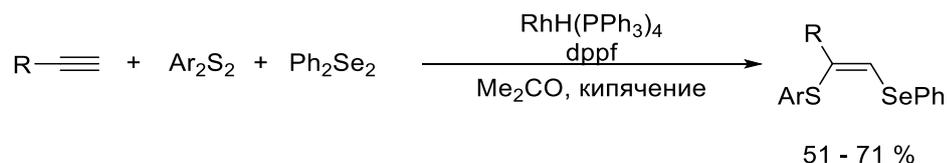


Схема 39. Синтез замещенных 1-фенилселено-2-арилтиоэтиленов.

Авторам работы [94] удалось разработать каталитическую систему для присоединения диалкилдисульфидов к терминальным ацетиленам на основе [Ni] и [Pd], более дешевых по сравнению с [Rh]. Ключевым моментом оказался подбор фосфинового лиганда. Показано, что система Ni(acac)₂/PPh₂Me в отсутствие растворителя позволяет проводить указанное присоединение с хорошими выходами для широкого ряда субстратов (Схема 40).

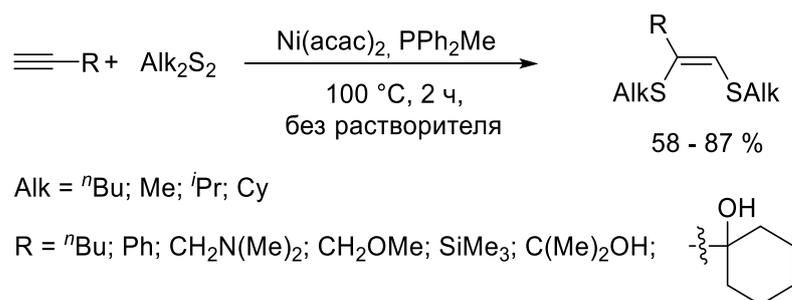


Схема 40. Никель-катализируемое присоединение диалкилдисульфидов к терминальным ацетиленам.

Изучение механизма никель-катализируемого присоединения показало [71], что на первом этапе происходит восстановление Ni(II) до нульвалентного состояния фосфином, после чего начинается окислительное присоединение. Ввиду этого необходимо использовать количество фосфина, большее по сравнению с эквимолярным [Ni] : [P].

В случае Pd₂dba₃ наилучшим фосфином оказался PPhCu₂. Данная каталитическая система также позволяет получать 1,2-бис(алкилтио)этенy с высокими выходами. Однако палладиевый катализатор менее активен по сравнению с никелевым, поэтому для реакции с Pd₂dba₃ требуется большее время (12 ч) и более высокая температура (140 °C).

В работе [95] показано, что ранее упоминавшаяся каталитическая система Ni(acac)₂/PPh₂Me эффективно катализирует присоединение ароматических дисульфидов к интернальным алкинам (Схема 41), что являлось первым примером вовлечения данного класса ацетиленов в реакцию. Это позволяет получать 1,2-бис(фенилтио)алкены с тетразамещенной двойной связью с хорошими выходами.

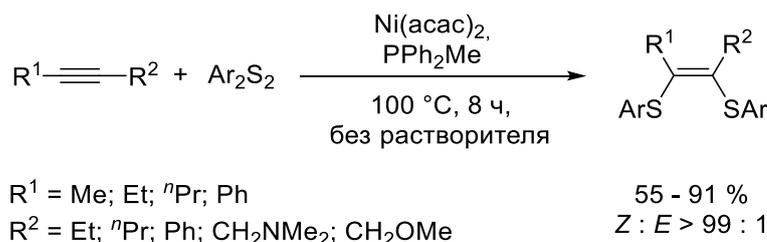


Схема 41. Никель-катализируемое присоединение диарилдисульфидов к интернальным ацетиленам.

Механизм никель-катализируемого присоединения (Схема 42) аналогичен [Pd], однако авторы показали, что при координации алкина и последующем внедрении не происходит диссоциации лигандов, как считалось ранее.

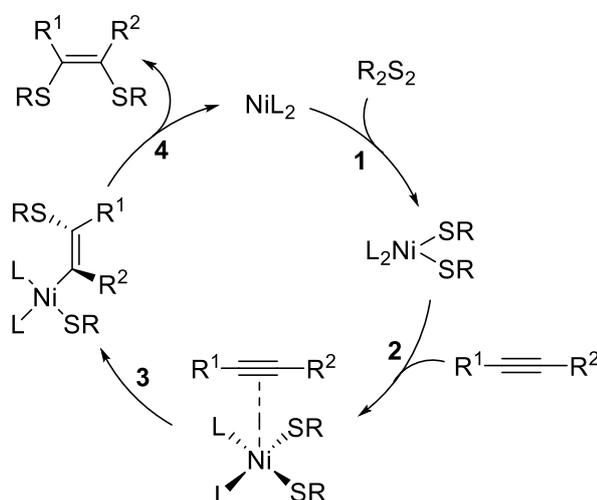


Схема 42. Механизм никель-катализируемого присоединения органических дисульфидов к ацетиленам: 1) S-S окислительное присоединение, 2) координация; 3) внедрение; 4) C-S восстановительное элиминирование.

Бабашкина с коллегами показали, что в качестве катализатора присоединения диарилдисульфидов к терминальным и интернальным алкинам можно использовать наночастицы Ni [96,97]. В работе их получали путем термолиза комплекса $[Ni\{2\text{-PyNHC(S)NP(S)(OiPr)}_2\text{-}1,5,7\text{-}N,N',S\}_2]$ в три-*n*-октилфосфине, который в качестве растворителя и стабилизирующего наночастицы агента, препятствующего их агрегации. В реакции фенилдисульфида с 1-, 2- и 3-гексином данный катализатор показал высокую эффективность: выходы составляли 99%.

В работе [98] разработан метод присоединения терминальных ацетиленов к циклическим дисульфидам, что приводило к расширению цикла (Схема 43). Было показано, что как Pd_2dba_3 в комбинации с PPhCu_2 , так $\text{Ni}(\text{acac})_2$ в комбинации с PPhMe_2 , эффективно катализируют данную реакцию. Особенностью процесса является образование в ходе реакции наночастиц катализатора, представляющих его неактивную форму, однако под воздействием фосфиновых лигандов происходит «вымывание» катализатора. Впоследствии в системе *in situ* образуется активная форма катализатора. Авторы изучили широкий ряд алкинов и циклических дисульфидов в реакции с использованием каталитической системы $\text{Ni}(\text{acac})_2 - \text{PPhMe}_2$. Это позволило получить циклоалкены с хорошими выходами.

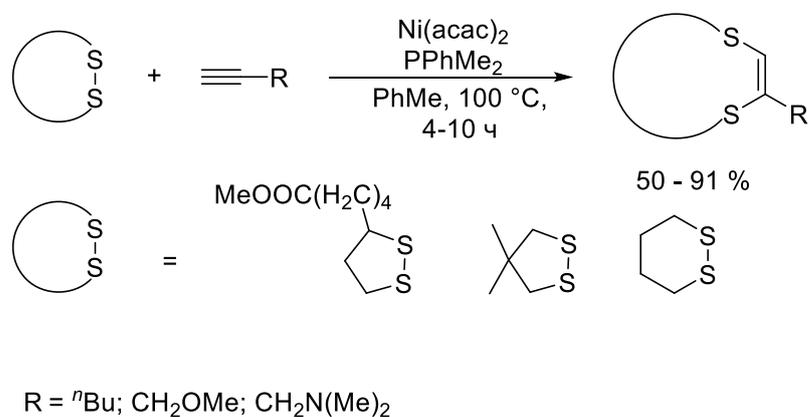


Схема 43. Никель-катализируемое присоединение циклических дисульфидов к терминальным алкинам.

В 2018 году впервые была предложена каталитическая система на основе относительно нового класса комплексов $[\text{Pd}]$ с N-гетероциклическими карбенами [99]. Данный катализатор обладает высокой толерантностью к функциональным группам ацетилена и позволяет получать *Z*-1,2-дитиоалкены с высокими выходами и стереоселективностью (Схема 44). Стоит отметить, что в качестве источника серы в данном методе используется не органическое производное, а K_2S .

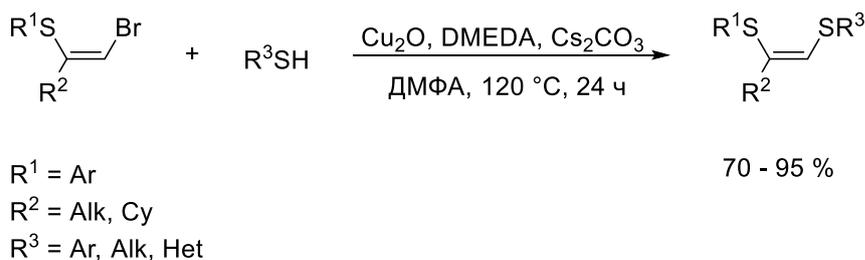


Схема 46. Синтез 1,2-дитиозамещенных алкенов на основе Z-2-бромвинилсульфидов.

Следует отметить, что в данном обзоре рассмотрены репрезентативные реакции, сфокусированные на синтезе серазамещенных соединений. Если говорить о данной области в целом, то в литературе имеется заметное количество работ по синтезу дихалькогензамещенных этенов, которые обобщены в ряде обзоров [103,104].

1.2. Синтез 1,4-дитиозамещенных 1,3-бутадиенов

Одним из первых дитиозамещенный бутадиен получил Шостаковский М.Ф. с коллегами в ходе изучения реакционной способности диацетилена. Было показано, что взаимодействие диацетилена с этилмеркаптаном протекает ступенчато: на первой стадии образуется продукт моноприсоединения – этинилвинилтиоэтиловый эфир, на второй – продукт диприсоединения 1,4-бис(этилтио)бутадиен-1,3 [105]. Ввиду этого появляется возможность синтеза несимметричных диенов (Схема 47). Ускорению реакции на первом этапе способствовало добавление щелочи, а на втором – AIBN.

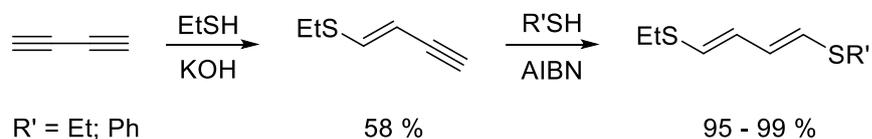


Схема 47. Синтез 1,4-дитиозамещенных бутадиенов-1,3 из бутадиина.

В работах Корида, Бирера и Шрота было показано, что в основных условиях к замещенным диацетиленам могут присоединяться с хорошими выходами не только бензилтиильный фрагмент, но и ряд других (Схема 48) [106,107,108,109,110].

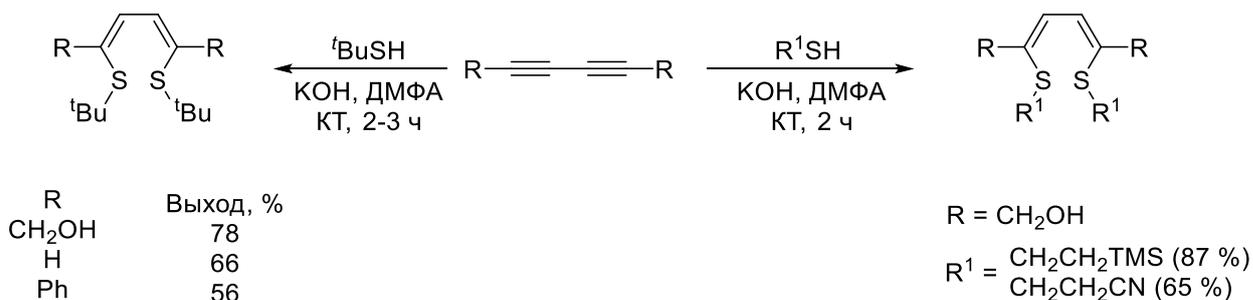


Схема 48. Нуклеофильное присоединение тиолов к замещенным бутадиенам.

В дальнейшем была предложена методика синтеза *Z,Z*-1,4-дителиобутадиена-1,3 из бутандиона-1,2 путем образования тетрамеркаптана с последующей обработкой *n*-толуолсульфоновой кислотой (Схема 49) [111]. При использовании бензилмеркаптана в данном случае образуется соответствующий тиофен.

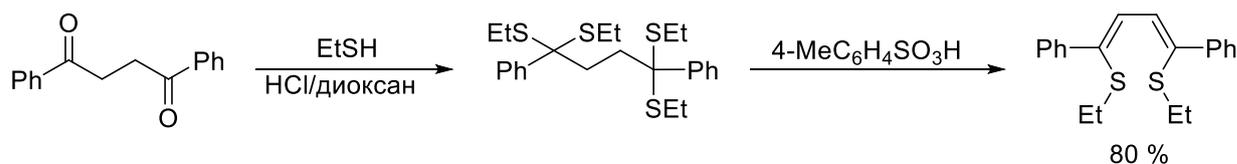
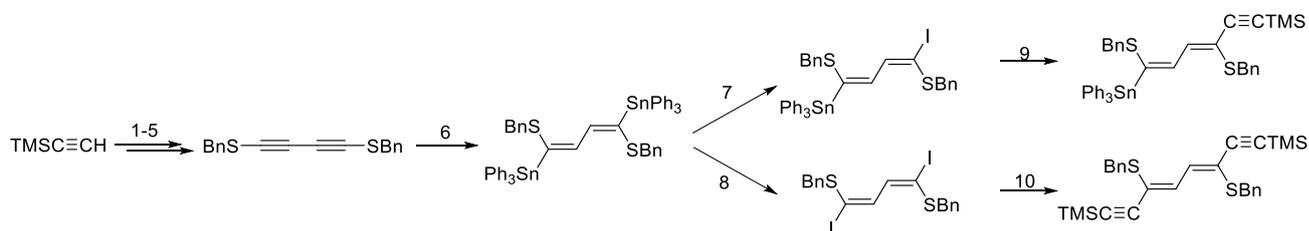


Схема 49. Синтез *Z,Z*-1,4-дителиобутадиена-1,3 из бутандиона-1,2.

Блок с коллегами на пути синтеза дитиана синтезировали 1,4-бис(бензилтио)диацетилен, который при обработке Ph₃SnH давал станильное производное [112]. Посредством замещения SnPh₃-группы на йод и последующего кросс-сочетания образовывался 1,4-дизамещенный 1,4-бис(бензилтио)бутадиен-1,3 (Схема 50).



- 1) ⁿBuLi, Et₂O; 2) S₈, -78 °C; 3) BnBr; 4) ⁿBu₄NF; 5) Cu₂Cl₂, TMEDA, O₂, Me₂CO, 93 % за 5 стадий;
6) 2Ph₃SnH, (Ph₃P)₄Pd, Et₃B, PhMe; от -30 до 0 °C, 56 %; 7) I₂, ДХМ, 0 °C, 2 ч, 95-97 %; 8) 2I₂, ДХМ, 25 °C, 16 ч, 100 %;
9) TMS-ацетилен, CuI-(Ph₃P)₂PdCl₂, Et₂NH, PhH, 86 %; 10) 3TMS-ацетилен, CuI-(Ph₃P)₂PdCl₂, Et₂NH, PhH, 73 %.

Схема 50. Синтез 1,4-бис(бензилтио)бутадиена-1,3 из триметилсилилацетилена.

В работе [117] предложено использовать в аналогичной реакции ронгалит (гидроксиметансульфинат натрия) в качестве восстановительного агента для диссоциации связи S-S. Это позволяет селективно получать *Z,Z*-1,4-бис(арилтио)бутадиены-1,3 как симметричного, так и несимметричного строения (в случае исходного несимметричного бутадиина) (Схема 54). Аналогично температура реакции определяла образование продукта моно- (50 °С) или дитиолирования (70 °С).

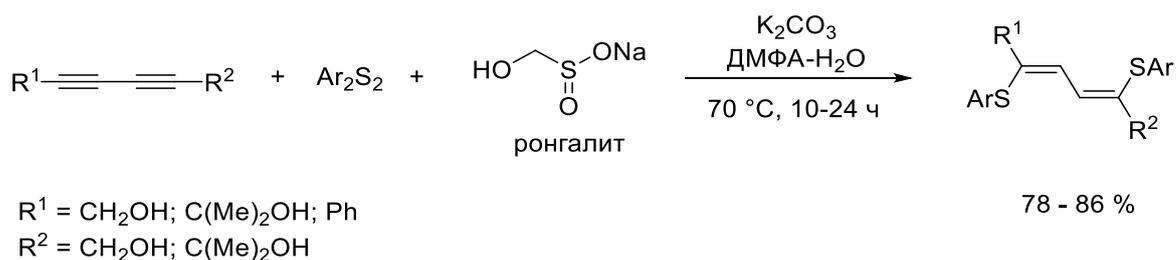


Схема 54. Присоединение диарилдисульфидов к замещенным бутадиинам в присутствии ронгалита.

Для синтеза 1,4-дитиобутадиенов с разными заместителями при атоме серы авторы разработали метод, заключающийся в получении и выделении на первом этапе продукта моноотиолирования – *Z*-арилтиоенина – и последующей его обработке диарилдисульфидом, отличным от используемого на первой стадии (Схема 55).

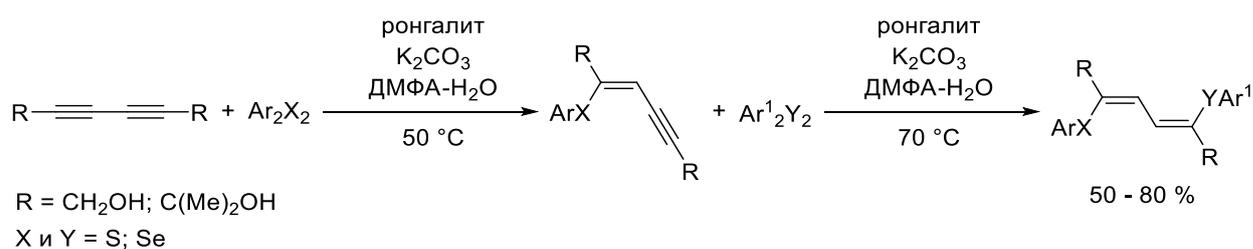


Схема 55. Синтез несимметричных 1,4-арилтиобутадиенов-1,3 из симметричных бутадиенов.

Ли с коллегами продемонстрировали возможность синтеза 1,4-дитиобутадиенов из 1,4-триметилсилилбутадиена-1,3 посредством кооперативного металлокомплексного катализа Pd(II) / Cu(I) [118]. Данная методика обладает высокой толерантностью к функциональным группам реагентов и позволяет получать целевые *Z,Z*-продукты с высокой стереоселективностью и

выходами от средних до хороших (Схема 56). На первом этапе происходит реакция двойного кросс-сочетания Соногаширы, после чего протекает двойное гидротииолирование.

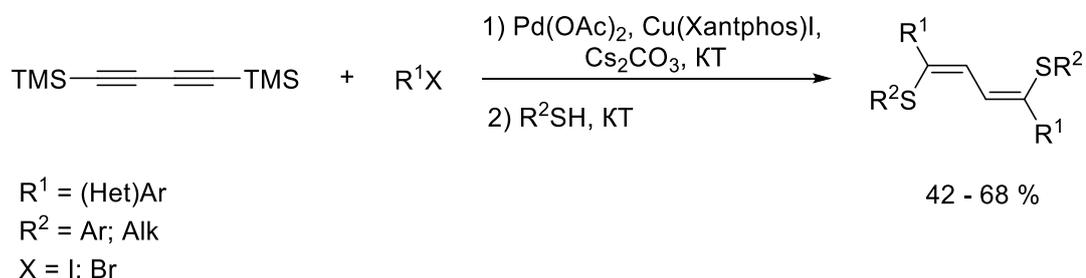


Схема 56. Синтез 1,4-дитиобутадиенов на основе 1,4-триметилсилилбутадина-1,3

Первый пример получения 1,4-дитиобутадиенов-1,3 с помощью реакции металл-катализируемого присоединения дисульфида к алкину был описан в работе Кунияшу с коллегами [119], который был приведен авторами в качестве доказательства больших устойчивости и времени жизни [Pt] комплексов по сравнению с [Pd] в процессе каталитического цикла. «Дитиолирование-димеризация» ацетилена проходило стереоселективно с образованием *Z,Z*-изомера (Схема 57).



Схема 57. Присоединение дифенилдисульфида к октину-1, катализируемое $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$.

В последующей работе [120] авторы проварьировали терминальные алкины $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CH}$ ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{13}; \text{CH}_2\text{OCH}_3; (\text{CH}_2)_4\text{OH}; (\text{CH}_2)_3\text{CN}; 1\text{-циклогексенил}$) и ароматические дисульфиды Ar_2S_2 ($\text{Ar} = \text{Ph}; 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4; 4\text{-BrC}_6\text{H}_4; 2\text{-BrC}_6\text{H}_4; 2,4,5\text{-Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2$), что позволило получить целевые диены с хорошими выходами (62-86 %). В случае интернального алкина $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Et}$ выход реакции с Ph_2S_2 был ниже (38 %).

Предполагаемый механизм реакции включает следующие стадии (Схема 58): окислительное присоединение, два последовательных внедрения алкина по связи Pt-S и восстановительное элиминирование, приводящее к бис(арилтио)бутадиену.

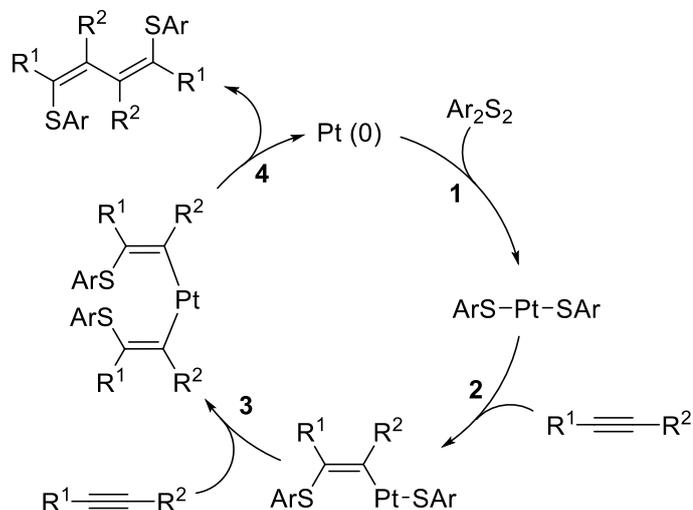
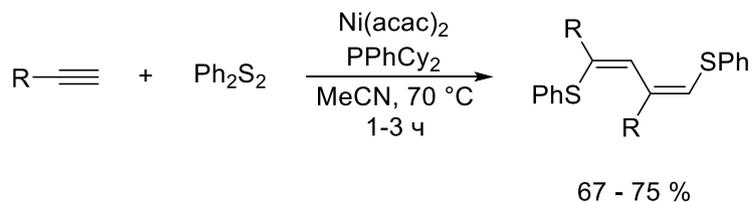


Схема 58. Механизм реакции образования бутадиена при [Pt]-катализируемом присоединении диарилдисульфидов к ацетиленам: 1) S-S окислительное присоединение, 2) координация и внедрение первой молекулы алкина; 3) координация и внедрение второй молекулы алкина; 4) C-C восстановительное элиминирование.

Анаников с сотрудниками разработали каталитическую систему на основе $\text{Ni}(\text{acac})_2$ [121], которая позволяет селективно получать несимметричные 1,4-бис(арилтио)-1,3-алкилбутадиены-1,3 из терминальных ацетиленов при присоединении диарилдисульфидов. Наиболее эффективным лигандом, показывающим высокие выходы и селективность, был PPhCy_2 . Как и в предыдущем случае, продукт имел *Z,Z*-конфигурацию (Схема 59).



R = ⁿBu; C(Me)₂OH; (CH₂)₂OH; CH₂NMe₂; ⁿC₅H₁₁

Схема 59. Образование 1,4-дитиозамещенных бутадиенов по реакции никель-катализируемое присоединение Ph_2S_2 к терминальным алкинам.

Согласно теоретическим расчетам внедрение второй молекулы алкина с большей вероятностью происходит по связи Ni-C. Несимметричность конечного продукта обусловлена обратной региоселективностью внедрения второй молекулы ацетилена (Схема 60).

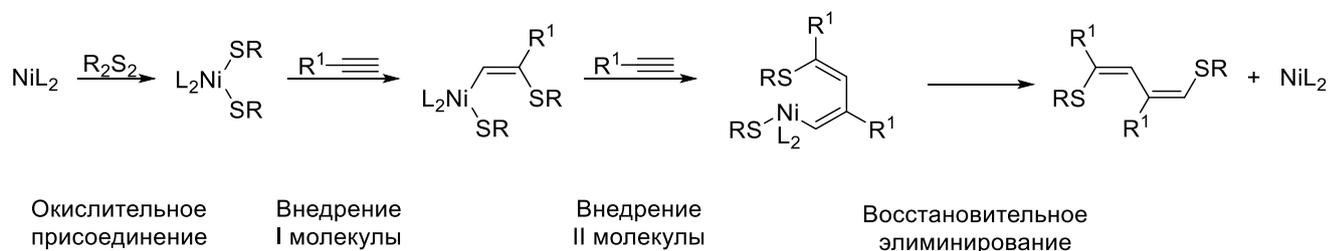


Схема 60. Механизм реакции образования бутадиена при никель-катализируемом присоединении диарилдисульфидов к ацетиленам.

Для получения 1,4-дитиозамещенных бутадиенов-1,3 *E,E*-конфигурации группой И.П. Белецкой предложено использовать в качестве исходного субстрата вещество с заранее заданной конфигурацией - *E,E*-1,4-дийодбутадиен-1,3 [122]. Его взаимодействие с тиофенолятом лития в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ приводило к образованию целевого диена с хорошим выходом (Схема 61) [123].

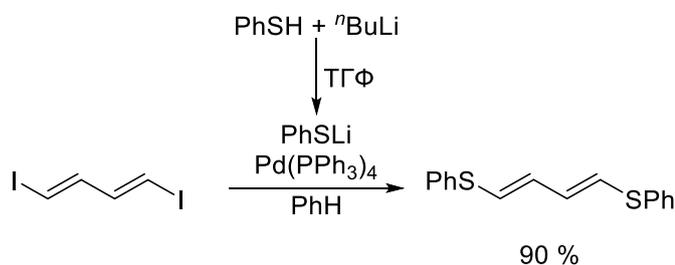


Схема 61. Синтез *E,E*-1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3 из *E,E*-1,4-дийодбутадиена-1,3.

В дальнейшем было показано, что не только $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, но и $\text{Ni}(\text{acac})_2$, а также система CuI-этиленгликоль способны катализировать кросс-сочетание *E,E*- и *Z,Z*-1,4-дийодбутадиена-1,3 с тиолами в присутствии основания [124]. Важной особенностью процесса является сохранение углеродного скелета в ходе реакции, что приводит к сохранению конфигурации исходной молекулы в конечном продукте. Это продемонстрировано на ряде субстратов. Данный метод позволил

получить продукты кросс-сочетания *E,E*- и *Z,Z*-дийодбутадиена с бензил- и гексил-тиолом с хорошими выходами.

В работе [125] в качестве источника SAr-групп использовались предварительно синтезированные наноструктурированные тиоляты никеля (II). Их реакция с *E,E*-1,4-дийодбутадиеном-1,3, катализируемая системой Cu(OAc)₂-PPh₃, позволяет получить соответствующие *E,E*-1,4-бис(арилтио)бутадиены-1,3 с хорошими выходами (Схема 62).

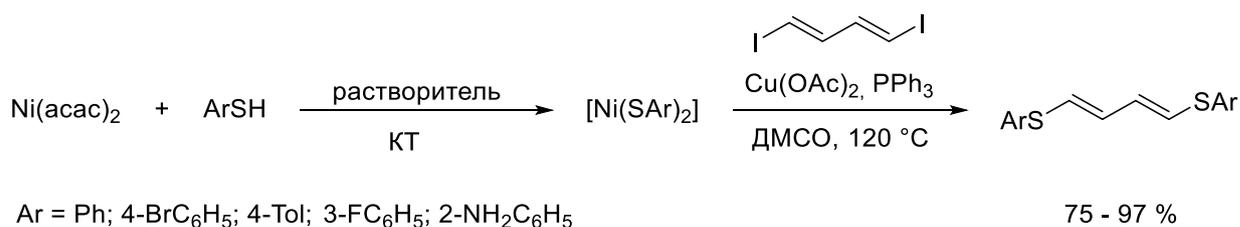


Схема 62. Синтез 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 с использованием тиолятов никеля (II).

Таким образом, количество работ, посвященных синтезу 1,4-дитиозамещенных бутадиенов, значительно меньше, чем для алкенов. При этом в процессе литературного поиска не было обнаружено работ по синтезу 1,4-дитиозамещенных бутадиенов без дополнительных заместителей.

1.3. Аддитивные технологии

В настоящее время к производственным процессам, в т.ч. к органическому синтезу, предъявляется ряд требований, таких как эффективность, экологичность и безопасность. Чтобы синтетические методики отвечали указанным требованиям, часто приходится усложнять синтетические процедуры. В случае необходимости изготовления нестандартного оборудования химикам приходится обращаться к специализированным службам, что повышает стоимость и время выполнения эксперимента. Альтернативой изготовлению классическими методами является создание реакционных сосудов по технологии аддитивного производства (т.н. трехмерная или 3D-печать). Кроме возможности изготовления деталей произвольной формы, 3D-печать минимизирует образование отходов

конструкционного материала. Благодаря возможности быстрого прототипирования и оптимизации геометрии изделий, 3D-печать открывает перспективы для быстрого и простого создания лабораторного оборудования любой конфигурации.

1.3.1. Обзор методов аддитивного производства

Процесс изготовления изделий при помощи 3D-печати состоит из следующих этапов (Рисунок 1): а) разработка 3D-модели с использованием систем автоматизированного проектирования (САПР) (Fusion); б) конвертирование файла 3D-модели в полигональный формат (напр., STL), который содержит информацию о геометрии; в) настройка параметров процесса 3D-печати и «слайсинг» - виртуальное разделение 3D-модели на слои, которые последовательно один за другим будут печататься принтером; г) изготовление модели с использованием 3D-принтера.

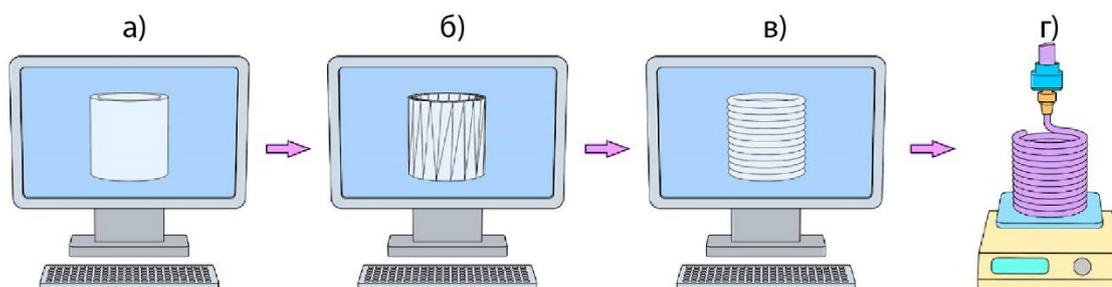


Рисунок 1. Последовательность этапов создания изделий при помощи 3D-печати: а) 3D-моделирование; б) перевод модель в полигональный формат; в) слайсинг; г) 3D-печать [11].

3D-печать находит широкое применение в таких сферах науки и техники, как биотехнологии, энергетика, оптика, медицина, фармацевтика [126,127] и т.д. Она позволяет создавать сложные изделия, изготовление которых традиционными методами было бы трудоемким и дорогостоящим. Растущее распространение 3D-печати связано с выпуском недорогих настольных 3D-принтеров. Безотходные, универсальные и недорогие технологии аддитивного производства позволяют быстро и точно изготавливать прототипы и функциональные детали.

В процессе 3D-печати объект печатается послойно, а каждый слой воспроизводит поперечное сечение цифровой модели на конкретной высоте.

Существует ряд методов 3D-печати, включающий как общепринятые и зарекомендовавшие себя технологии, так и новые, разрабатываемые в лабораториях. Все методы печати можно разделить на 2 категории:

- 1) Нанесение материала на плиту-основание в заданных точках, который впоследствии затвердевает;
- 2) Физическая/химическая обработка массы материала в заданных точках, приводящая к связыванию и затвердеванию.

На данный момент все методы 3D-печати, согласно стандарту ISO/ASTM52900-15, объединяются в 7 групп:

- 1) Струйная печать связующим веществом (Binder Jetting), которое селективно наносится в заданных точках на поверхность связываемого порошка;
- 2) Направленный перенос энергии (Direct Energy Deposition): порошок металла наносится соосно лучу лазера или электронному пучку, в результате чего наносимый металл наплавляется на нижележащий слой металла;
- 3) Экструзия материала (Material Extrusion): материал подается через сопло и наносится на поверхность столика в заданных точках;
- 4) Струйное нанесение материала (Material Jetting): нанесение материала осуществляется массивом сопел с последующей обработкой УФ или нагреванием;
- 5) Спекание порошка в заранее сформированном слое (Powder Bed Fusion);
- 6) Ламинирование листов (Sheet Lamination), в котором происходит связывание предварительно вырезанных слоев листового материала посредством склеивания или ультразвуковой обработки;
- 7) Фотополимеризация в ванне (Vat Photopolymerisation), заключающаяся в обработке сфокусированным лучом лазера жидкого фотополимера, что приводит к его сшиванию и затвердеванию.

Набор материалов, используемых для создания объектов посредством 3D-печати, отличается от метода к методу (Таблица 1).

Таблица 1. Материалы, используемые в различных методах 3D-печати.

Группа методов 3D-печати	Методы	Используемые материалы
Binder Jetting	Binder Jetting	Керамика, гипс, песок, металлы
Direct energy deposition	Прямое осаждение металла (DMD)	Металлы
	Лазерное формирование (LENS)	
	Лазерное осаждение металла (LMD)	
Material extrusion	Послойное наплавление (FFF)	Термопластичные полимеры и композиты на их основе
	Прямая экструзия материала (DIW)	Керамическая паста, гели с живыми клетками и т.д.
Material Jetting	Многоструйная печать (PolyJet и MJP)	Фотоотверждаемые полимеры в жидкой форме
	Наплавление с последующим фрезерованием слоя (DOD)	Воск
Powder bed fusion	Селективное лазерное спекание (SLS), селективное лазерное сплавление (SLM), электронно-лучевое сплавление (EBM)	Материалы в виде мелкодисперсного порошка: керамика, пластики, металлы, композиты, стекло.
Sheet Lamination	Селективное нанесение слоев (SDL)	Бумага
	Ультразвуковое аддитивное производство (UAM)	Металл
	Производство ламинированных изделий (LOM)	Бумага, пластик
Vat photopolymerization	Лазерная стереолитография (SLA), проекционная стереолитография (DLP)	Фотоотверждаемые смолы на основе акрилатов и эпоксидов.

1.3.2. Применение 3D-печати в органическом синтезе

3D-печать обладает широкими перспективами для применения в химии. Ключевыми достоинствами аддитивных технологий являются быстрое прототипирование и производство изделий сложной формы, создание которых классическими методами было бы дорогостоящим, трудо- и времязатратным. Таким образом, 3D-печать дает возможность быстрой оптимизации геометрии и создания не только реакторов уникального строения для органического синтеза [128,129], но и каталитических устройств [130,131] и сенсоров [132,133,134].

1.3.2.1. Разработка реакторов

Одним из пионеров в области применения 3D-печати в органической химии является Кронин, группа которого внесла большой вклад в развитие данного направления исследований. В его работе 2012 года сообщалось о создании посредством 3D-печати оборудования многократного использования, применимость которого была продемонстрирована в реакции синтеза гетероциклов на основе фенантридина (Схема 63) [135]. Важной особенностью являлось то, что катализатор и другие реагенты добавлялись в реактор в процессе 3D-печати, для чего печать на время останавливалась. Авторы описали создание специфического реактора, включающего 2 отсека для растворов, отсек для реакции и стекло для наблюдения за ходом процесса, с использованием модифицированного принтера и ацетоксисиликона в качестве полимера для печати.

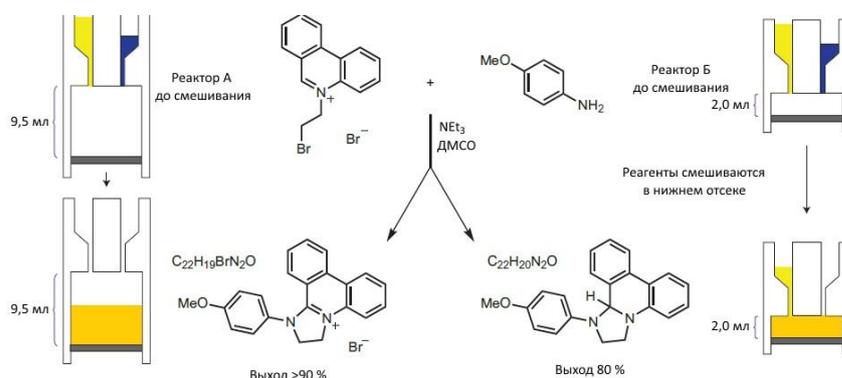


Схема 63. Устройство реактора для синтеза гетероциклов.

В первый отсек добавляли раствор 5-(2-бромэтил)фенантридинийбромида, во второй – раствор триэтиламина и 4-метоксианилина. Далее в реакционный отсек

вводили иглу, подключенную к источнику пониженного давления (насосу). Это приводило к переходу двух исходных растворов в реакционный отсек и началу реакции. Выход целевого продукта составлял больше 90 % через 21 ч реакции. В этой же работе был создан аналогичный по строению реактор, напечатанный композитом ацетоксисиликона и Pd/C, для каталитического гидрирования стирола. В данном случае в один отсек загружали раствор стирола в метаноле, в другой – триэтилсилан. Реакция в данном реакторе приводила к количественным выходам за 30 минут.

В 2013 г. Кронин опубликовал ряд работ, в которых сообщалось об усовершенствовании данного типа реакторов. Авторы разработали устройство, в котором были интегрированы реагенты, катализаторы, а также оборудование для очистки продукта [136,137]. Оно состояло из 4 кубов длиной 20,0 мм каждый, соединённых посредством каналов. Простое вращение устройства позволяет выполнить многостадийный синтез без каких-либо насосов при минимальных манипуляциях (Схема 64).

В качестве примера была проведена следующая последовательность реакций:

- 1) циклизация по Дильсу-Альдеру акролеина и замещенного циклопентадиена;
- 2) реакция с анилином с образованием имиона;
- 3) восстановление имиона водородом на Pd/C. Катализаторы (монтмориллонит K10 в первом реакторе и Pd/C в третьем) были добавлены в материал для печати. После очистки хроматографией выделенный выход составил 68%. Также была разработана герметичная версия данного реактора с небольшой хроматографической колонной для очистки. В данном случае все реагенты добавлялись в реактор в процессе печати.

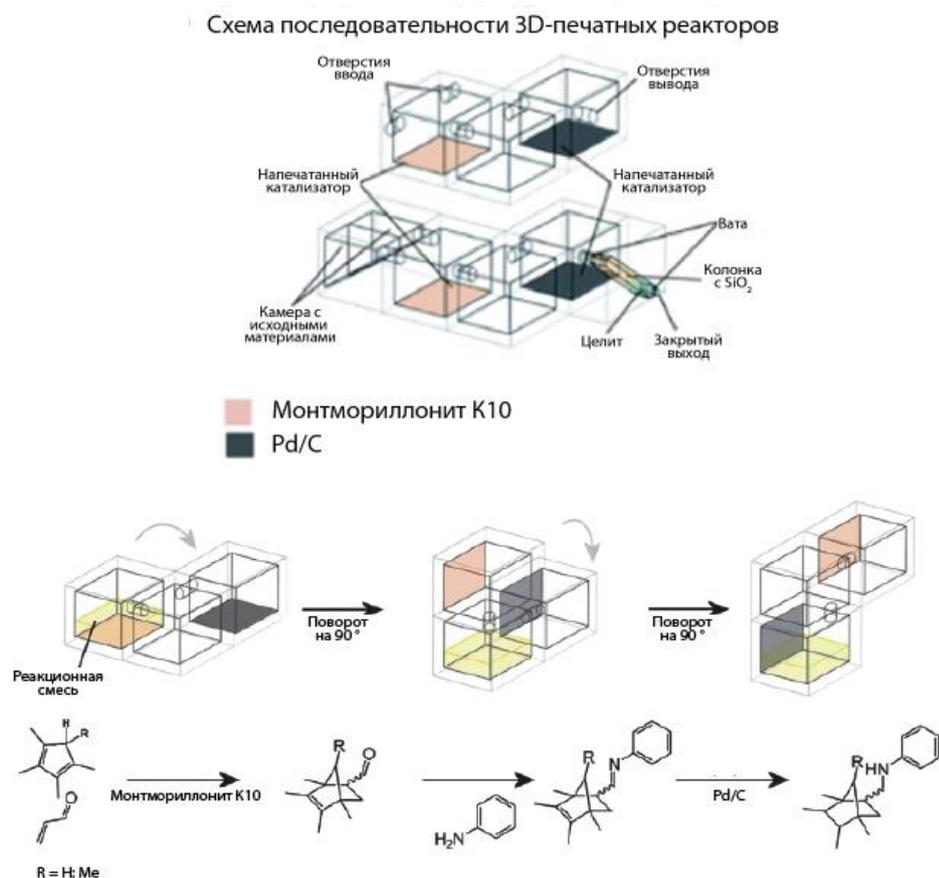


Схема 64. Устройство реактора для проведения многостадийных синтезов.

Позже Кронин с коллегами сообщил о создании герметичного монолитного гидротермального реактора из полипропилена для проведения реакций при повышенном давлении. Эффективность данного реактора была продемонстрирована в реакции синтеза металлоорганических каркасов (МОК) на основе меди и кадмия, которая проводилась при нагревании до температуры, превышающей температуру кипения растворителей [138]. Впоследствии автоклавы, изготовленные с помощью 3D-печати из полипропилена, были использованы для синтеза МОК на основе Zn [139]. Позже Кронин предложил концепцию получения МОК смешанного строения посредством смешения двух реакционных растворов, в которых протекал синтез различных МОК, в разные моменты времени [140]. Для этого были разработаны и напечатаны автоклавы с двумя ячейками, которые соединялись в верхней части. При переворачивании реактора содержимое двух ячеек смешивалось.

Через 2 года было сообщено о разработке автоматизированного робота для синтеза ибупрофена [141]. В данной работе использовался модифицированный 3D-принтер, способный печатать реактор и одновременно распределять реагенты с помощью шприцевых насосов, сопряженных с принтером (Рисунок 2). Реакции проводились при комнатной температуре в полипропиленовых сосудах в атмосфере воздуха. Первоначально был напечатан реактор в соответствии с дизайном, после чего реагенты вводились в реактор распределяющими иглами в соответствии с синтетической последовательностью. Процесс печати и многостадийного синтеза занял у авторов 24 ч. Общий выход конечного продукта составил 34 %.

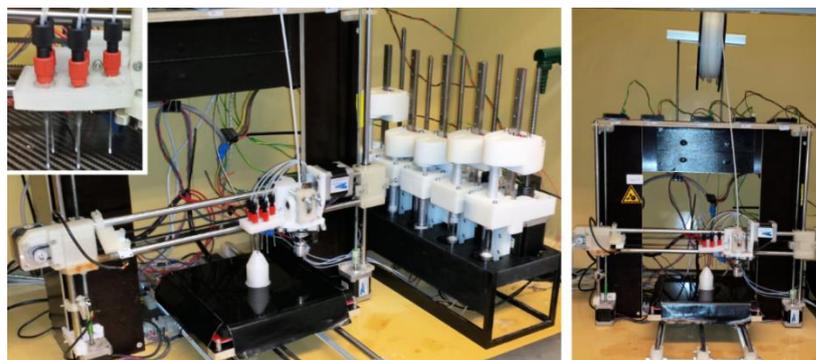


Рисунок 2. Фотография автоматической системы органического синтеза, сконструированной на базе FFF 3D-принтера.

Анаников с коллегами разработали фотореактор для проведения фоторедокс-каталитического присоединения тиолов к терминальным ацетиленам [142]. Фотореактор представлял собой крышку со светодиоидом, которой закрывалась виала с реакционным раствором (Схема 65). Таким образом, световое излучение попадало напрямую в раствор. В качестве фотокатализатора в реакции использовался Эозин Y. Это позволило получить целевые винилсульфиды с высокими выходами (64 – 91 %) и селективностью ($E : Z$ от 96 : 4 до 98 : 2).

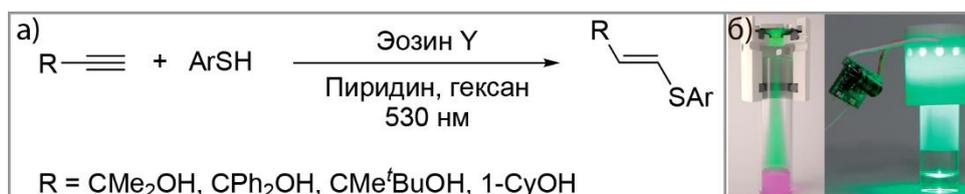


Схема 65. а) Фоторедокс-каталитическое гидротиирование алкинов, проведенное с использованием реактора; б) устройство реактора для проведения фотокаталитических процессов.

Хюбнер с коллегами показали возможность реализации герметичных колб и ампул посредством FFF-печати [143]. В качестве материала использовали АБС (акрилонитрил-бутадиен-стирол). Возможность использования напечатанных колб была продемонстрирована в реакции восстановления спиртов триметилалюминием. Реагенты загружали в колбу в процессе 3D-печати. По этой причине печать осуществлялась в перчаточной камере в инертной атмосфере. Целевые продукты были получены с выходами 44 – 69 %.

В дальнейшем Хюбнер показал, что для создания герметичных ЯМР-ампул в комбинации со спинером и кюветой применима 3D-печать полиамидом, «невидимым» в ЯМР-спектроскопии [144]. Такие ампула и кювета были использованы авторами для изучения реакции Соногаширы между арилгалогенидами и арилпропиновой кислотой посредством ЯМР и ИК-спектроскопии. Печать осуществлялась в перчаточной камере в инертной атмосфере. Реагенты были загружены в ампулу в процессе печати. Реакции, проведенные в напечатанной ампуле, показали высокие выходы (60 – 99%).

В 2018 году Кронин реализовал последовательность реакторов, изготовленных посредством FFF-печати, позволяющих осуществлять многостадийные синтезы с целью получения на выходе чистого выделенного продукта [145]. Эффективность предложенного устройства была показана на примере синтеза трех лекарственных препаратов (Схема 66). Выходы в полипропиленовых реакторах были ниже, чем с использованием стеклянного лабораторного оборудования.

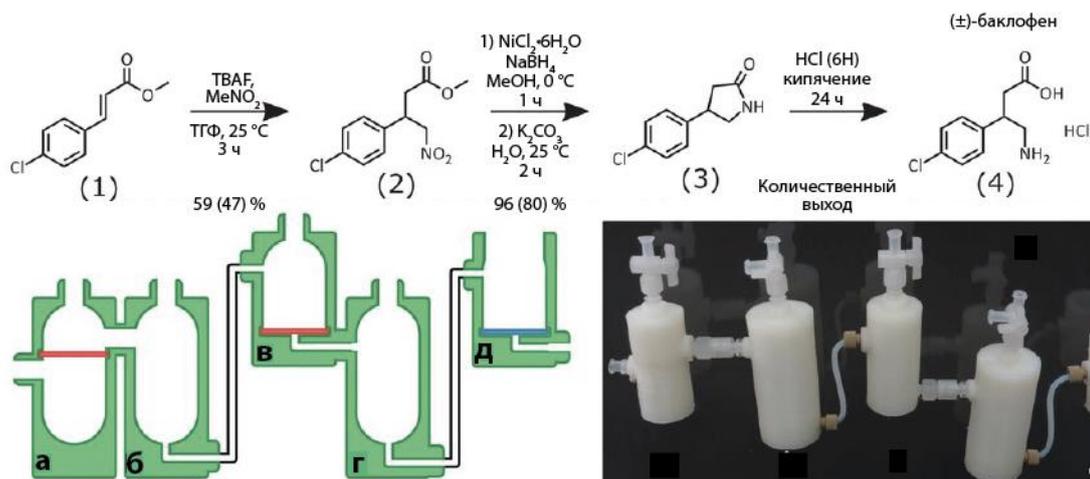


Схема 66. Последовательность реакторов для синтеза баклофена.

В последующей работе авторы продемонстрировали возможность 3D-печати последовательности аналогичных реакторов в формате одного картриджа [146], применимость которого была показана на примере синтезов сукцинимидил-4,4'-азипентаноата, трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0), перйодинана Десс-Мартина и полиоксиметалатных кластеров $\{P_8W_{48}\}$. Указанные синтезы включали по 2-3 последовательных реакции и процедуры фильтрования и экстракции. Ключевыми преимуществами применения указанных картриджей являются уменьшение времени проведения синтезов на 17 – 25 % и увеличение числа параллельных процессов, которые может одновременно проводить и обрабатывать один человек, по сравнению с классическими синтезами в стеклянной посуде.

1.3.2.2. Разработка проточных реакторов для проведения синтезов

Одним из развивающихся направлений применения 3D-печати в органической химии является разработка милли- и микрожидкостных реакторов для проведения синтезов в потоке. Преимуществами подобного подхода являются большая эффективность и меньшее время реакций. Именно в данном случае проявляются преимущества применения аддитивных технологий наиболее очевидным образом. В 2012 году Кронин с коллегами сообщили о первом примере синтеза дибензиламина, выполненного в полипропиленовом «миллижидкостном реакторе», изготовленном 3D-печатью методом FFF (Схема 67) [147]. Реактор с приблизительным объемом 270 мкл был снабжен тремя вводами и округлыми

каналами с внутренним диаметром 0,8 мм. В реактор подавали 1М раствор бензиламина и бензальдегида в метаноле со скоростью 5 мкл/мин при помощи шприцевого насоса, что приводило к проведению реакции в первой части реактора. Время реакции составляло 42 мин. Затем для восстановления имида в третий ввод вводили 1М раствор NaBH_3CN со скоростью 2,5 мкл/мин. Эффективность данного устройства была также продемонстрирована в синтезе третичных аминов посредством получения имида и его алкилирования.

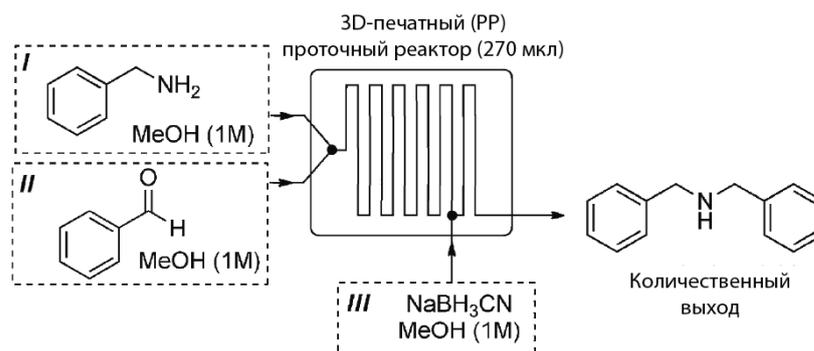


Схема 67. Синтез дибензиламина в напечатанном проточном реакторе.

В последующей работе было предложено использовать последовательность из двух аналогичных реакторов для синтеза вторичных аминов [148]. Это позволило повысить эффективность синтеза за счет уменьшения времени процесса: синтез имида из альдегида и амина в первом реакторе составлял 14 мин, а восстановление имида во втором реакторе – 7 минут. Соединения между двумя реакторами были реализованы с использованием ПТФЭ шлангов со стандартными ВЭЖХ-разъемами, что обеспечивает большую универсальность технологии трехмерной печати и возможность сопряжения со стандартным лабораторным оборудованием.

Кристи с коллегами провели сравнительный анализ различных методов 3D-печати для создания устройств химии в потоке (Рисунок 3) и показали возможность проведения реакции окисления карбонильных соединений гипохлоритом натрия в реакторах, напечатанных методом SLA [149]. Выходы соответствующих кислот в реакторе были выше, чем в стеклянных пробирках.

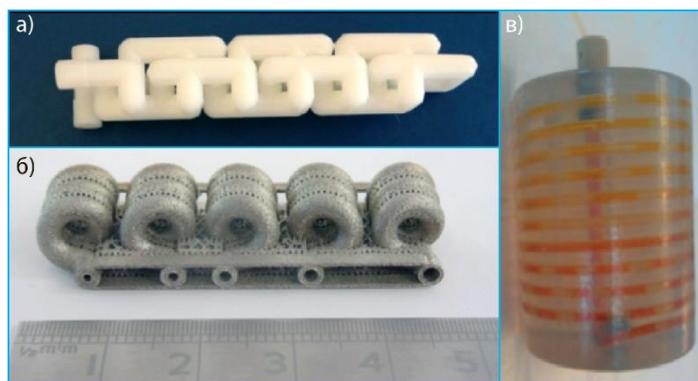


Рисунок 3. Схема проточных реакторов, напечатанных методами: а) FFF; б) SLM; B) SLA.

Впоследствии Кристи с коллегами разработали ряд многофункциональных жидкостных устройств с возможностью мониторинга реакции для синтеза гетероциклов [150]. В работе был реализован реактор со встроенной спектроскопической проточной ячейкой, напечатанной с использованием технологии SLA (каналы с круглым сечением, внутренний диаметр 1,5 мм, объем 2,8 мл) и расположенной в детекторе ВЭЖХ. Этот реактор, подключенный к реактору из нержавеющей стали емкостью 5 мл, был использован для оптимизации условий реакции семикарбазида ((*R*)-карвона) и ацетата натрия с образованием соответствующего семикарбазона.

В ряде работ в качестве материала для создания проточных реакторов используют нержавеющую сталь, преимуществами которой являются химическая устойчивость и высокая теплопередача, что особенно важно в случае кратковременных процессов [151, 152].

В работе [153] описан первый пример стереоселективного каталитического синтеза различных хиральных продуктов с использованием проточных реакторов, изготовленных с помощью 3D-печати. Первоначально для синтеза фармацевтически значимых (1*R*,2*S*)-метараминола, (1*R*,2*S*)-норэфедрина и (1*R*,2*S*)-метоксиамина ароматические альдегиды превращались в соответствующие нитроспирты по реакции Анри с нитроэтаном в присутствии ацетата меди и лиганда – производного аминопиридина, синтезированного из энантиомерной камфоры (Схема 68). Различные реакторы, отличающиеся геометрией, размером,

формой и размерами каналов, были реализованы с использованием настольного FFF 3D-принтера. В качестве материалов использовали УПС, ПЛА и нейлон. Затем с помощью гидрирования, катализируемого палладием, в потоке восстанавливали нитроспирты до аминоспиртов. На данном этапе для генерирования водорода использовали электролиз воды в специальном устройстве.

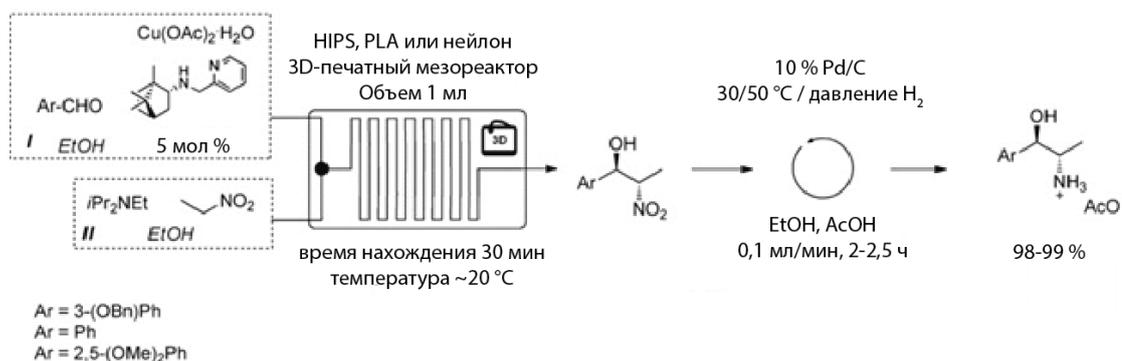


Схема 68. Схема синтеза аминоспиртов в проточном мезореакторе.

Хилтон с коллегами разработали 3D-печатную полипропиленовую колонку для синтеза замещенных анилинов, гетероциклов и бициклических структур (Схема 69) [154]. Данную колонку подключали к системе проведения реакций в потоке FlowSyn. Анилины получали по S_NAr -реакции фтораренов и аминов. Время реакции занимало всего 5 минут.

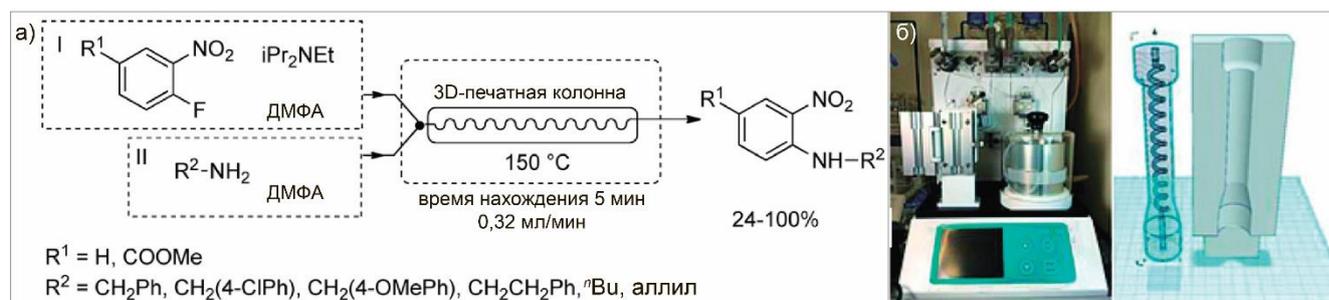


Схема 69. а) S_NAr -реакция фтораренов и аминов в потоке; б) устройство реактора для проведения реакций в потоке.

В работе [155] реализован микрожидкостной реактор посредством струйной 3D-печати. Каналы с диаметром 300 – 570 мкм были напечатаны на полидиметоксисилановой подложке из водорастворимого материала Pluronic F127 и инкапсулированы между слоями материала подложки. Данный реактор показал

высокую эффективность в реакции ацилирования аминов, проводимой под действием СВЧ-излучения.

3D-печать также дает возможность создания биореакторов. Так Рабе с коллегами сообщили об изготовлении реакторов для проведения реакций, катализируемых ферментами, посредством 3D-печати гидрогелем агарозы, смешанным с термостабильными эстеразой, алкогольдегидрогеназой и декарбоксилазой [156,157]. Другим подходом к созданию биореакторов является иммобилизация ферментов на поверхность напечатанного реактора [158].

Для проведения реакций в потоке важна не только разработка жидкостных устройств, но и наличие шприцевого насоса, подающего растворы в реактор и обеспечивающего их движение по каналам. В работе [159] показано, что альтернативой покупке насоса является применение 3D-печати. Насос был собран из напечатанных частей и приведен в действие при помощи шагового двигателя, контролируемого посредством платформы Arduino. Применимость насоса была продемонстрирована на примере гликозилирования глюкозы и ряда других реакций в потоке (Схема 70).

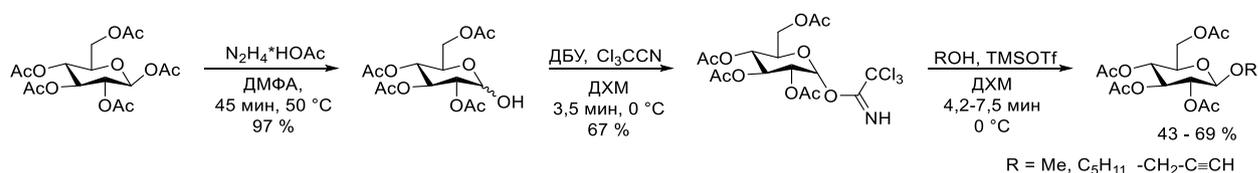


Схема 70. Гликозилирование глюкозы в потоке, проводимое с использованием напечатанных шприцевого насоса и реакторов.

В работе [160] авторы разработали проточный реактор посредством 3D-печати методом послойного наплавления из АБС, который впоследствии покрывали слоем металла посредством химической обработки поверхности напечатанного изделия с последующей гальванизацией Ni. Металлизация позволила исправить дефекты поверхности, обусловленные 3D-печатью (поры) и придать химическую устойчивость реактора к действию растворителей. Применимость реактора была продемонстрирована на примере ацилирования

n-гидроксианилина, трансферного гидрирования метилциннамата и ряда других реакций.

1.3.2.3. Разработка каталитических структур

3D-печать позволяет создавать каталитические структуры уникальных микро- и макростроения, которые позволяют проводить химические реакции с повышенной эффективностью. Ключевым преимуществом таких структур является возможность и удобство их рециклизации.

В работе [161] разработан пористый структурированный реактор, созданный при помощи SLS-печати из металла и покрытый слоем $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{ZnO}$ с нанесенными Pd наночастицами. Длина реактора составляла 200 мм, а пористость – 84 %. Применение данного реактора в реакции восстановления 2-метил-3-бутин-2-ола до соответствующего алкана в условиях без растворителя в потоке позволило получить продукты с более высокими выходами, селективностью и частотой оборота катализатора по сравнению с традиционными методами. Два года спустя Хорнунг сообщил о разработке каталитических статических смесителей, покрытых Ni(0) и Pt(0) в качестве катализаторов, для гидрирования в потоке алкенов, алкинов, нитрилов, нитро- и карбонильных соединений (Рисунок 4) [162,163,164,165], а также винилацетата [166]. Данные смесители были напечатаны методом SLS, после чего покрывались слоем катализаторов при помощи метода электролитического осаждения или холодного распыления. Впоследствии Хорнунг успешно применил аналогичный подход для проведения восстановительного аминирования карбонильных соединений [167].



Рисунок 4. Каталитический статический смеситель, покрытый Ni(0) и Pt(0).

Аналогичный метод печати был использован для создания проточного реактора из нержавеющей стали [168]. Данный реактор показал высокую эффективность в реакции дифторметилирования дифенилацетонитрила: время процесса составило 2 минуты, а выход – 81 %.

В 2016 году Сотело с сотрудниками сообщили о создании эффективного гетерогенного медного катализатора с возможностью многократного использования для проведения реакции Ульмана [169]. Система состояла из спеченного носителя Al_2O_3 , на котором был иммобилизован $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$. Смесь $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$ экструдировали через сопло диаметром 410 мкм. Таким образом авторы напечатали сетчатую структуру, которую затем нагревали и прокаливали при $1400\text{ }^\circ\text{C}$ 2 часа. В результате был получен катализатор с высокими механической прочностью, отношением поверхности к объему и пористостью (Схема 71). Катализатор использовали для синтеза N-арилзамещенных имидазолов, бензимидазолов и N-ариламидов с высокими выходами (78 – 94 %) и коротким временем реакции (2 – 4 ч). Катализатор сохранял высокую каталитическую активность после 10 циклов реакций.

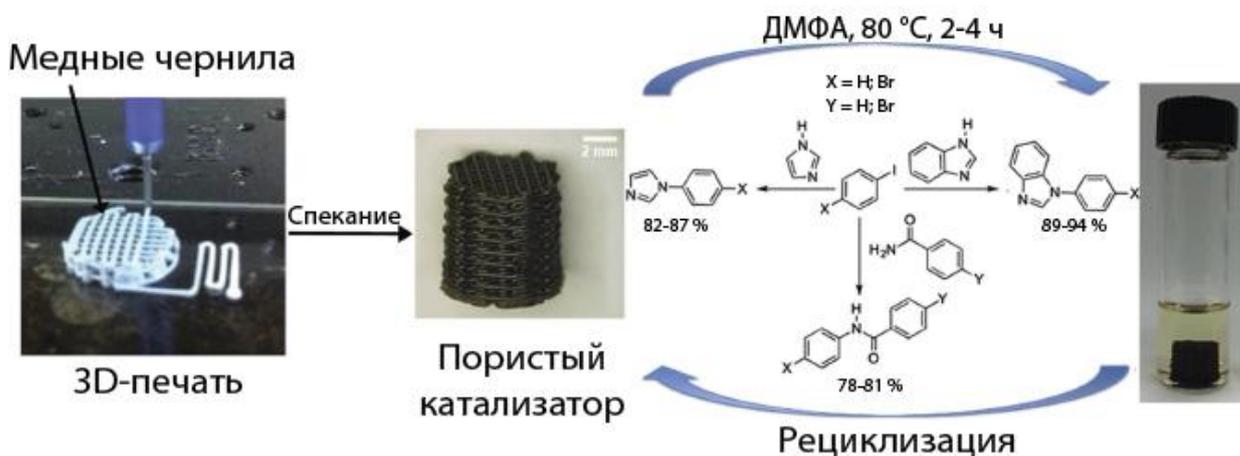


Схема 71. Напечатанный катализатор для проведения реакции Ульмана.

В последующем те же авторы напечатали аналогичную каталитическую структуру из Al_2O_3 и показали ее эффективность в реакциях Ганча и Биджинелли [170].

Аналогичным образом был получен катализатор – Cu и Pd, иммобилизованные на монолитном SiO₂ [171]. Медный катализатор показал высокую эффективность в реакции циклоприсоединения алкинов к азидам. Полученный продукт вступал в реакции кросс-сочетания (реакции Сузуки, Соногаширы, Стилле) в присутствии палладиевого катализатора с высокими выходами. Проведение двух указанных реакций одновременно также показало высокие выходы.

В последующей работе авторы использовали три катализатора (разработанный ранее Pd катализатор, магнитные наночастицы Fe₃O₄-Cu₂O и напечатанные полипропиленовые капсулы, содержащие Cu(II), загруженные на 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]-децен-5 на полистироле в качестве носителя) для быстрого однореакторного синтеза замещенных триазолов посредством последовательности реакций: азидирование по Чану-Ламу, азид-алкиновое циклоприсоединение и реакция Сузуки (Схема 72) [172]. Авторы также показали возможность рециклизации всех трех катализаторов.

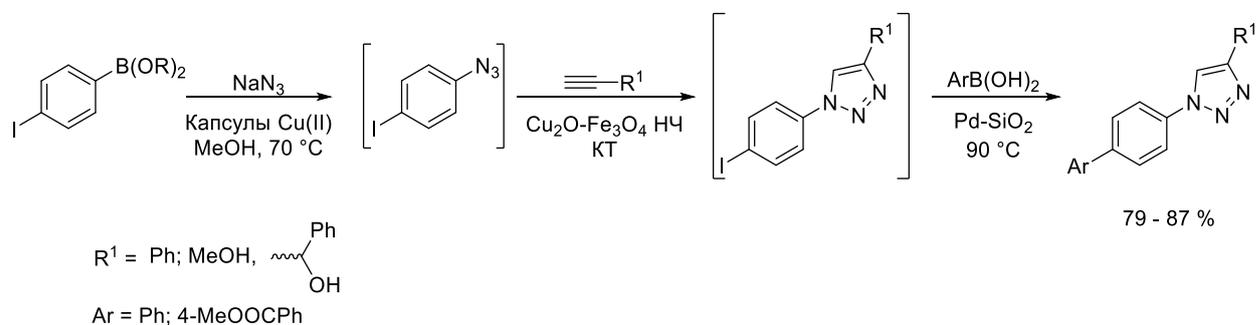


Схема 72. Синтез замещенных триазолов с использованием напечатанных Pd катализатора и полипропиленовых капсул, содержащих Cu(II), а также магнитных наночастиц Fe₃O₄-Cu₂O.

Авторы также показали возможность использования вышеописанных каталитических Pd структур в комбинации с напечатанными полипропиленовыми реакторами для проведения реакций Сузуки и Соногаширы с выходами 80-95 % [173].

Булатов с коллегами сообщили о разработке оболочки для магнитных якорьков, напечатанной при помощи селективного лазерного спекания смесью

полипропилена и иммобилизованных на SiO₂ наночастиц Pd [174]. Данная оболочка проявляла каталитическую активность в реакции Сузуки с незначительным падением выходов при рециклизации, что обусловлено личингом Pd в раствор.

3D-печать дает возможность создания и органокаталитических структур: в работе [175] авторы химически модифицировали фотополимерную смолу карбоксильными и аминогруппами, а также Cu (II). Эти материалы использовались для создания изделий методом SLA, которые впоследствии погружали в реакционные растворы. Данные материалы проявили каталитическую активность в реакциях Манниха (COOH), альдольной конденсации (NH₂) и азид-алкинового циклоприсоединения (Cu).

Хилтон с коллегами использовали схожую концепцию при разработке оболочки реактора для проведения органокаталитических реакций, однако в данном случае авторы использовали пропитку фотополимерной смолы *n*-толилсульфоновой кислотой (Схема 73) [176]. Устройство было напечатано методом SLA и успешно апробировано в реакции Манниха, однако диастереомерное отношение было невелико.

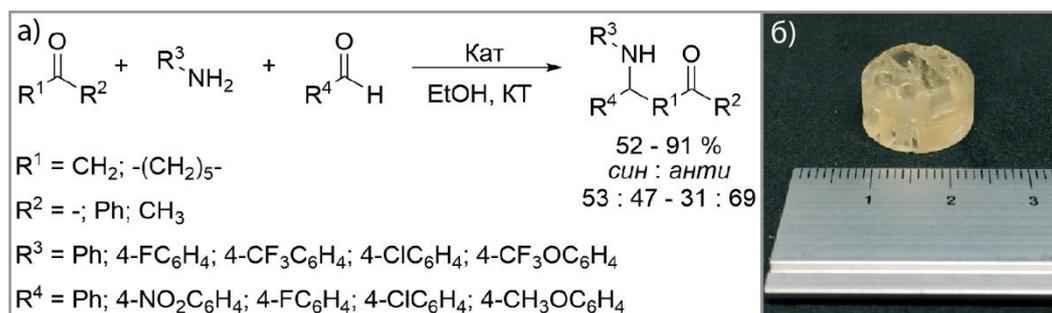


Схема 73. а) Реакция Манниха с использованием напечатанного катализатора, содержащего *n*-толилсульфоновую кислоту; б) фотография напечатанного катализатора.

Росси с коллегами в качестве реагента для пропитки фотополимерной смолы использовали тиомочевину (Схема 74) [177]. Указанным материалом (содержание тиомочевинны 10 – 15 масс. %) печатали изделия округлой и кубической форм с

отверстиями (ТМ-кат.), которые впоследствии использовались в реакции алкилирования N-метилиндола и позволяли получить продукт с выходами до 79 %.

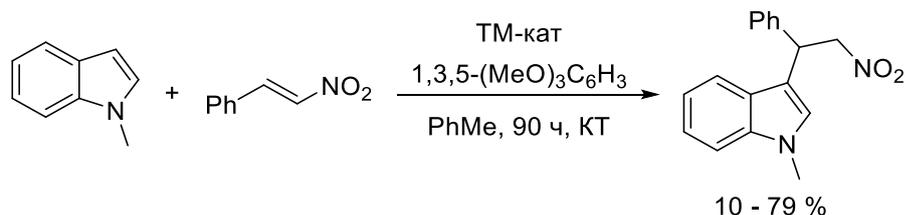


Схема 74. Алкилирование N-метилиндола с использованием напечатанного катализатора, содержащего тиомочевину.

1.4. Заключение

Таким образом, анализ литературы показал, что работы, посвященные S-функционализации ацетилена, встречаются крайне редко. Одной из причин этого является сложность работы с ним (газообразное состояние, необходимость специализированного оборудования и взрывоопасность). В то же время ацетилен имеет важное значение для органического синтеза ввиду своей доступности. Продукты тиолирования незамещенного ацетилена, а именно арил- и алкилтиоэтенy и бутадиены, являются перспективными мономерами для синтеза различных полимеров из-за низкой степени замещения двойной связи, что выгодно отличает их от продуктов тиолирования замещенных алкинов (терминальных и интернальных). По этим причинам актуальной задачей представляется разработка как методологии синтеза дитиозамещенных этиленов и бутадиенов-1,3 из ацетилена, так и оборудования для проведения синтезов с его участием, которое позволит повысить удобство и безопасность работы с ним. Особую ценность представляют атом-экономичные реакции, однако реализовать их потенциал можно только при достижении высокой селективности образования целевых продуктов.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Селективный синтез 1,2-бис(арилтио)этенон и 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3

На первом этапе была поставлена задача разработки методики эффективного присоединения диарилдисульфидов к ацетилену, поскольку в литературе на данный момент таковые отсутствуют.

2.1.1. Оптимизация условий получения 1,2-бис(арилтио)этенон

Изучение литературы показало, что металл-катализируемое присоединение дисульфидов к алкинам с наибольшей эффективностью протекает в расплаве без растворителя. Однако такой метод не подходит для проведения реакции с ацетиленом из-за отсутствия носителя ацетилена – растворителя. Поскольку при комнатной температуре и атмосферном давлении ацетилен является газом, самый простой путь введения его в реакционную среду – это преднасыщение растворителя C_2H_2 . Данный метод позволяет избежать необходимости применения дополнительного оборудования. Ввиду этого список растворителей для проведения реакции ограничен теми, в которых наблюдается высокая растворимость ацетилена. В ряде работ показано, что аналогичная реакция с замещенными ацетиленами протекает в MeCN, ДМФА, бензоле и ацетоне.

Для подбора растворителя для реакции была проведена оценка растворимости ацетилена в различных растворителях. В таблице 2 представлены значения концентраций ацетилена в растворах после 30 минут барботирования. Растворимость ацетилена в толуоле составила всего 0,02 моль/л, что делает его непригодным для реакции. В то же время растворимость ацетилена в других растворителях при 60 °C составила 0,1 моль/л.

Таблица 2. Оценка растворимости ацетилена в различных растворителях.

Растворитель	c(C ₂ H ₂) при 22 °С, моль/л ^a	c(C ₂ H ₂) при 60 °С, моль/л ^a
Ацетон	0,23	0,11
Ацетонитрил	0,22	0,13
ДМФА	0,20	0,08
Толуол	0,02	0,02

^a Концентрация ацетилена определена по данным ¹H ЯМР.

Для проведения эффективного селективного присоединения диарилдисульфидов к незамещенному ацетилену на первом этапе была проведена оптимизация параметров реакции.

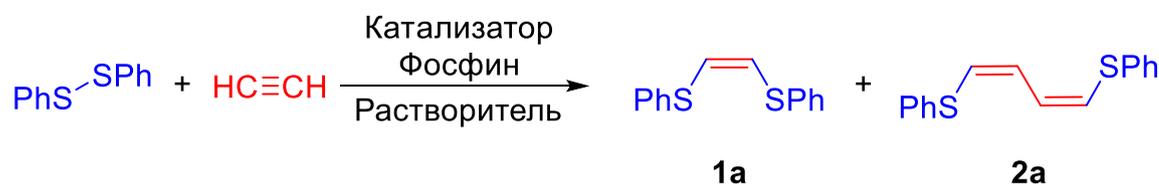


Схема 75. Модельная реакция присоединения дифенилдисульфида к ацетилену.

В качестве модельного субстрата для присоединения к ацетилену был выбран дифенилдисульфид (Схема 75). Преднасыщение растворителя проводили путем барботирования ацетилена в ледяной бане. При использовании ацетилацетоната никеля (II) в качестве катализатора без лиганда образования продуктов не наблюдалось. Было изучено влияние различных фосфиновых лигандов (моно- и бидентатных) на выходы и селективность образования продуктов. Результаты варьирования фосфинов представлены в таблице 3. Большинство лигандов показало крайне низкую эффективность в данной реакции. Наибольший выход **1a** удалось получить при использовании бис(дифенилфосфино)метана (dppm), однако в данном случае наблюдалось образование сложной смеси неидентифицированных продуктов, обуславливающее низкую селективность образования целевого этена. В случае трифенилфосфина наблюдалось конкурентное образование алкена **1a** и 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3 (**2a**).

Таблица 3. Влияние лигандов на выход продуктов реакции присоединения дифенилдисульфида к ацетилену.^a

Лиганд	Выход ^b 1a, %	Выход ^b 2a, %
-	0	0
P(2-Tol) ₃ , PMe ₂ Ph, PMePh ₂ , P(2-Tol)Cy ₂ , PCy ₃ , P(ⁱ PrO) ₃ , P(ⁿ C ₈ H ₁₇) ₃ , Cy ₂ PCH ₂ PCy ₂ , CyJohnPhos, Triphos	<5	<5
PPh ₃	29	2
P(4-Tol) ₃	32	3
P(4-ClPh) ₃	16	2
PPh(2-MeOPh) ₂	8	14
PPhCy ₂	2	11
dppm ^b	48	0

^a Условия проведения реакции: Ph₂S₂ (0,2 ммоль), Ni(асас)₂ (3 мол %), фосфин (30 мол %), преднасыщенный ацетиленом MeCN (1 мл), 60 °С, 3 ч. ^b Выход продукта определен по данным ¹H ЯМР. ^в Полная конверсия в сложную смесь продуктов.

На следующем этапе были проварьированы растворители для реакции с участием PPh₃ и dppm. Замена растворителя в случае бис(дифенилфосфино)метана на ДМФА и ацетон не привела к уменьшению количества побочных продуктов (Таблица 4). Наибольшая селективность в реакции с PPh₃ была получена в ацетонитриле (**1a** : **2a** = 10 : 1). В то же время проведение процесса в ДМФА позволило увеличить конверсию дифенилдисульфида и выход продукта **1a**, однако селективность реакции значительно понижается (**1a** : **2a** = 1,7 : 1).

Таблица 4. Влияние растворителей на выход продуктов реакции присоединения дифенидисульфида к ацетилену.^a

Лиганд	Растворитель	Конверсия Ph ₂ S ₂ , %	Выход ^b 1a, %	Выход ^b 2a, %
PPh ₃	Ацетонитрил	22	20	2
	Ацетон	22	18	4
	ДМФА	62	39	23
dppm ^b	Ацетонитрил	100	48	0
	Ацетон	100	29	0
	ДМФА	100	28	0

^a Условия проведения реакции: Ph₂S₂ (0,2 ммоль), Ni(асас)₂ (3 мол %), фосфин (30 мол %), преднасыщенный ацетиленом растворитель (1 мл), 60 °С, 3 ч. ^b Выход продукта определен по данным ¹H ЯМР. ^b Полная конверсия в сложную смесь продуктов.

Далее было изучено влияние температуры и времени реакции на выходы этена **1a**. Оптимизация проводилась с использованием лиганда PPh₃. В случае проведения реакции при 40 °С образования продукта не наблюдалось (Таблица 5). Повышение температуры до 80 °С привело к снижению выхода **1a**, что вероятно обусловлено уменьшением растворимости ацетилена в растворителе. Повышения выхода при 60 °С удалось добиться за счет увеличения времени реакции.

Таблица 5. Влияние температуры и времени реакции на выход продуктов.^a

Температура, °С	Время, ч	Выход ^b 1a, %	Выход ^b 2a, %
40	17	0	0
60	17	56	7
80	17	63	15
60	24	76	14

^a Условия проведения реакции: Ph₂S₂ (0,2 ммоль), Ni(асас)₂ (3 мол %), PPh₃ (30 мол %), преднасыщенный ацетиленом MeCN (1 мл). ^b Выход продукта определен по данным ¹H ЯМР.

Было изучено влияние основных добавок на модельную реакцию. Были проанализированы карбонаты цезия и калия, гидроксид и третбутилат калия, а также триэтиламин. Введение оснований приводило к ускорению реакции, однако значительно понижало селективность (Таблица 6).

Таблица 6. Влияние оснований на выход продуктов реакции присоединения дифенилдисульфида к ацетилену.^a

Основание	Выход ^b 1a, %	Выход ^b 2a, %
Cs ₂ CO ₃	62	38
KOH	27	16
^t BuOK	52	48
K ₂ CO ₃	59	41
K ₂ CO ₃ ^b	45	45
Et ₃ N	15	0
ДБУ	30	21
PhNMe ₂	24	2
Пиридин	18	0
1,8-бис(диметиламино)нафталин	17	1

^a Условия проведения реакции: Ph₂S₂ (0,2 ммоль), Ni(acac)₂ (3 мол %), PPh₃ (30 мол %), преднасыщенный ацетиленом MeCN (1 мл), основание (0,02 ммоль), 60 °C, 17 ч. ^b Выход продукта определен по данным ¹H ЯМР. ^b Реакция проведена в ДМФА в течение 3 ч.

Далее было изучено влияние количества трифенилфосфина на выход реакции (Таблица 7). Показано, что уменьшение количества лиганда приводит к понижению выхода реакции, в то время как увеличение не способствует повышению выхода целевого этена **1a**.

Таблица 7. Влияние количества PPh_3 на выход продуктов реакции.^a

Количество PPh_3 , мол %	Выход ^b 1a , %	Выход ^b 2a , %
12	3	2
21	11	3
30	19	1
60	19	1

^a Условия проведения реакции: Ph_2S_2 (0,2 ммоль), $Ni(acac)_2$ (3 мол %), PPh_3 , преднасыщенный ацетиленом MeCN (1 мл), 60 °С, 3 ч. ^b Выход продукта определен по данным 1H ЯМР.

Наилучшими условиями для синтеза 1,2-бис(арилтио)этена **1** были признаны следующие: $Ni(acac)_2$ (3 мол %) с PPh_3 (30 мол %) в MeCN (1 мл) при 60 °С. Реакцию проводили в герметичных пробирках с завинчивающимися крышками. В пробирку загружали все твердые вещества, после чего добавляли преднасыщенный ацетиленом ацетонитрил. Во избежание потери ацетилена и для получения лучших выходов пробирку сразу закрывали.

2.1.2. Оптимизация условий получения 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3

При изучении реакции синтеза **1a** наблюдалось конкурентное образование второго продукта - 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3 (**2a**). Была проведена оптимизация условий реакции образования **2a**. Варьирование лигандов показало, что применение дициклогексилфенилфосфина позволяет получать **2a** с наилучшей селективностью (Таблица 3). По этой причине все исследования реакции, приводящей к диеновому продукту, проводились именно с этим лигандом. Использование условий реакции, ранее оптимизированных для синтеза **1a**, привело к образованию смеси двух продуктов с общим выходом 10 % (**1a** : **2a** = 3 : 7). Был увеличен объем насыщенного C_2H_2 растворителя. При этом к реакционному сосуду присоединили шар с ацетиленом для создания повышенного давления. Такая модификация позволила значительно повысить выход **2a** до 41 % (Таблица 8). Замена ацетонитрила на ацетон привела к снижению выхода. При использовании ДМФА удалось добиться повышения выхода до 81%. Таким образом,

оптимальными условиями реакции синтеза 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3 **2a** являются $\text{Ni}(\text{acac})_2$ с PPhCu_2 в преднасыщенном ацетиленом ДМФА при повышенном давлении и 60 °С.

Таблица 8. Оптимизация синтеза 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3 (**2a**).^a

Растворитель	Объем, мл	Камера C_2H_2	Выход ^b 1a , %	Выход ^b 2a , %
Ацетонитрил	1	Нет	3	7
Ацетонитрил	3	Да	7	41
Ацетон	3	Да	2	15
ДМФА	3	Да	15	81

^a Условия проведения реакции: Ph_2S_2 (0,2 ммоль), $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (3 мол %), PPhCu_2 (30 мол %), преднасыщенный ацетиленом растворитель, 60 °С, 1 ч. ^b Выход продукта определен по данным ¹Н ЯМР.

Было изучено влияние количества дициклогексилфенилфосфина в реакции синтеза 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3 (Таблица 9). Уменьшение количества фосфина в реакции приводило к понижению выхода целевого диена **2a**.

Таблица 9. Влияние количества PPhCu_2 на выход продуктов реакции.^a

Количество PPhCu_2 , мол %	Выход ^b 1a , %	Выход ^b 2a , %
12	9	71
21	8	68
30	15	81

^a Условия проведения реакции: Ph_2S_2 (0,2 ммоль), $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (3 мол %), PPhCu_2 , преднасыщенный ацетиленом ДМФА (3 мл), 60 °С, 1 ч. ^b Выход продукта определен по данным ¹Н ЯМР.

В случае синтеза 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3 (**2a**) наилучшими условиями были признаны следующие: $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (3 мол %) с PPhCu_2 (30 мол %) в ДМФА (3 мл) при 60 °С и дополнительном давлении ацетилена.

Таким образом, из одних и тех же исходных реагентов (Ph_2S_2 и ацетилен) может быть селективно получен один из двух продуктов: 1,2-бис(фенилтио)этен

(**1a**) или 1,4-бис(фенилтио)бутадиен-1,3 (**2a**). Разработанные каталитические системы для селективного образования одного из двух продуктов имеют много общего (Схема 76). Их селективность определяется применяемым лигандом и давлением ацетилена. При использовании трифенилфосфина в ацетонитриле реакция переключается в направлении образования продукта **1a**. Для селективного образования **2a** необходимы замена PPh_3 на PPhCy_2 и избыток ацетилена. Использование ДМФА позволяет получить диеновый продукт с наибольшим выходом. Для успешного проведения обеих реакций необходимо применение преднасыщенных ацетиленом растворителей. Следует отметить, что синтез продукта **2a** проходит всего за 1 час.

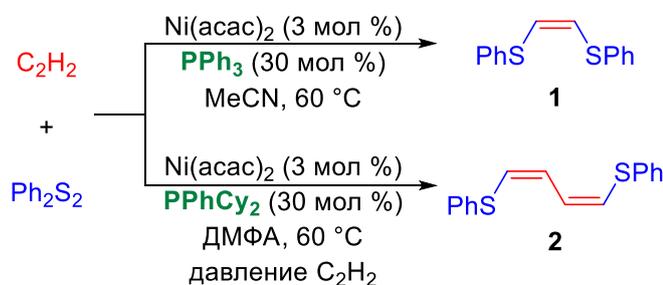


Схема 76. Переключение направления реакции присоединения диарилдисульфидов к ацетилену.

2.1.3. Селективный синтез 1,2-бис(арилтио)этенев

Универсальность разработанной методики синтеза 1,2-бис(арилтио)этенев **1** была продемонстрирована на примере ряда субстратов (Схема 77). Продукты были выделены с выходами от средних до высоких (до 85 %). Было обнаружено значительное влияние заместителей в ароматическом кольце диарилдисульфидов. Наибольшие выходы этенов наблюдались в случае использования *пара*-замещенных дисульфидов. Смещение заместителя в *орто*- или *мета*-положение приводит к снижению реакционной способности дисульфида. Например, 1,2-бис(4-толилтио)этен (**1б**) был получен с выходом 85 %, однако в случае с бис(3-толил)дисульфидом выход продукта (**1в**) составил всего 28 % даже через 6 дней реакции. Бис(2-толил)дисульфид в данную реакцию не вступал. Аналогичная тенденция наблюдается для бромзамещенных субстратов, где реакционная

способность дисульфидов понижается в ряду *пара*- >> *мета*- >> *орто*-бромфенилдисульфид (выходы продуктов **1г** >> **1д** > **1е**). Выходы продуктов с электронодонорными заместителями (**1б**, **1ж**) были выше, чем с электроноакцепторными (**1г**, **1з**).

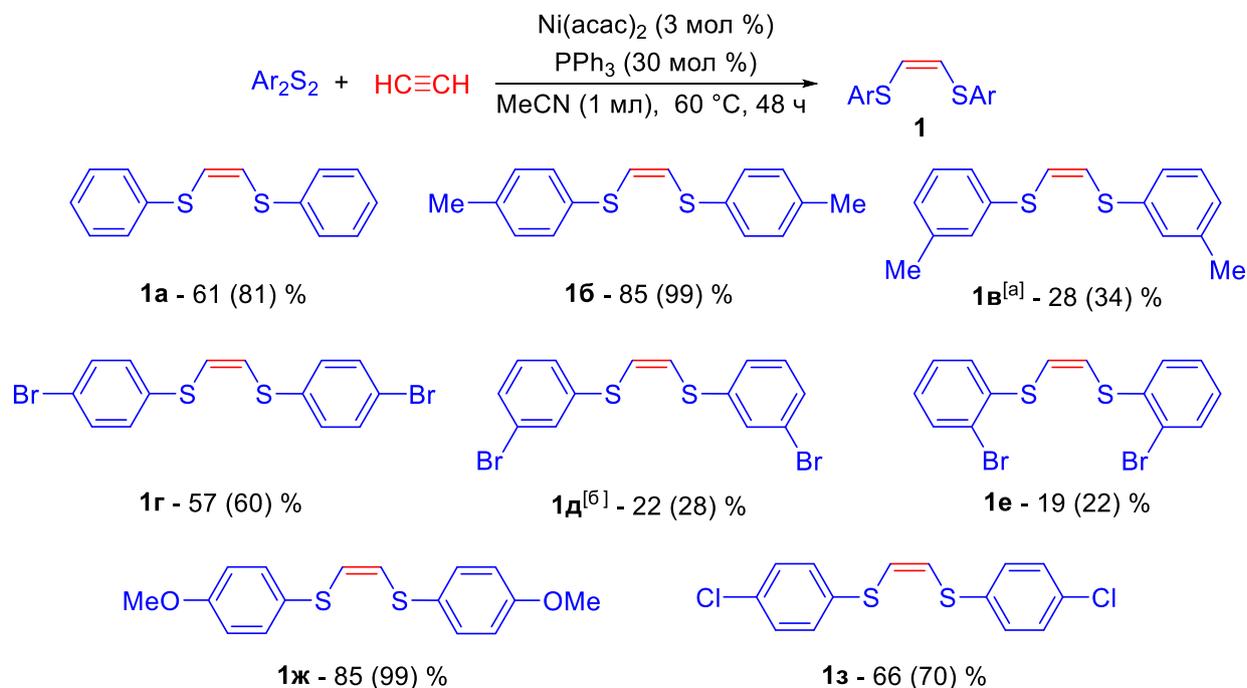


Схема 77. Синтез 1,2-бис(арилтио)этен. В скобках указан выход, определенный по данным ^1H ЯМР. ^аРеакцию проводили 6 дней. ^бРеакцию проводили в ацетоне из-за низкой растворимости дисульфида в ацетонитриле.

Молекулярная структура соединения **1ж** была установлена при помощи рентгеноструктурного анализа (РСА). Было показано, что 1,2-бис(4-метоксифенилтио)этен имеет *цис*-конфигурацию (Рисунок 5). Кроме того, для ряда продуктов была измерена константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) винильных протонов при ^{13}C . Полученное значение ($^3J_{\text{H-H}} = 8,2$ Гц) соответствует *цис*-конфигурации этена [178].

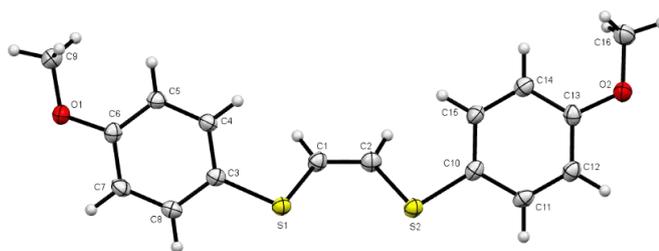


Рисунок 5. Структура соединения **1ж**, определенная методом РСА.

Для дифенилдисульфида было успешно проведено масштабирование методики до 1 ммоль. Продукт **1а** был выделен с выходом 74 % (выход по ^1H ЯМР составлял 82 %).

2.1.4. Селективный синтез 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3

Реакционная способность различных ароматических дисульфидов в реакции синтеза бутадиенов **2** представлены на схеме 78. Было изучено влияние метил-, бром-, хлор-, гидроксид- и метокси-заместителей в различных положениях ароматического кольца. Какого-либо заметного влияния электронных свойств заместителей в ароматическом кольце на реакционную способность дисульфида обнаружено не было. В то же время стерические эффекты, а именно положение заместителя в ароматическом кольце, в случае синтеза **2** были выражены еще сильнее по сравнению с синтезом **1**. Наибольшие выходы продуктов были получены при использовании *мета*-замещенных диарилдисульфидов (**2б**, **2г**). Смещение заместителя в *пара*-положение в общем случае приводило к более низким выходам диена (**2в**, **2д**). Присутствие заместителей в *орто*-положении приводит к значительному снижению выхода целевого продукта: при использовании бис(2-бромфенил)дисульфида выход бутадиена (**2е**) составил всего 28 %, а в случае бис(2-толил)дисульфида образования продукта вовсе не наблюдалось. Таким образом, реакционная способность дифенилдисульфидов падает в ряду *мета*- > *пара*- > *орто*-изомер. Интересен тот факт, что в чистом виде был выделен бутадиеновый продукт из бис(4-гидроксифенил)дисульфида (**2з**) с выходом 73 %, в то время как реакция в условиях синтеза этенов **1** с аналогичным дисульфидом не приводила к образованию целевого продукта. При этом реакции синтеза с бис(4-метоксифенил)дисульфидом позволили получить соответствующие этен (**1ж**) и бутадиен (**2и**) с выходами 85 % и 66 %.

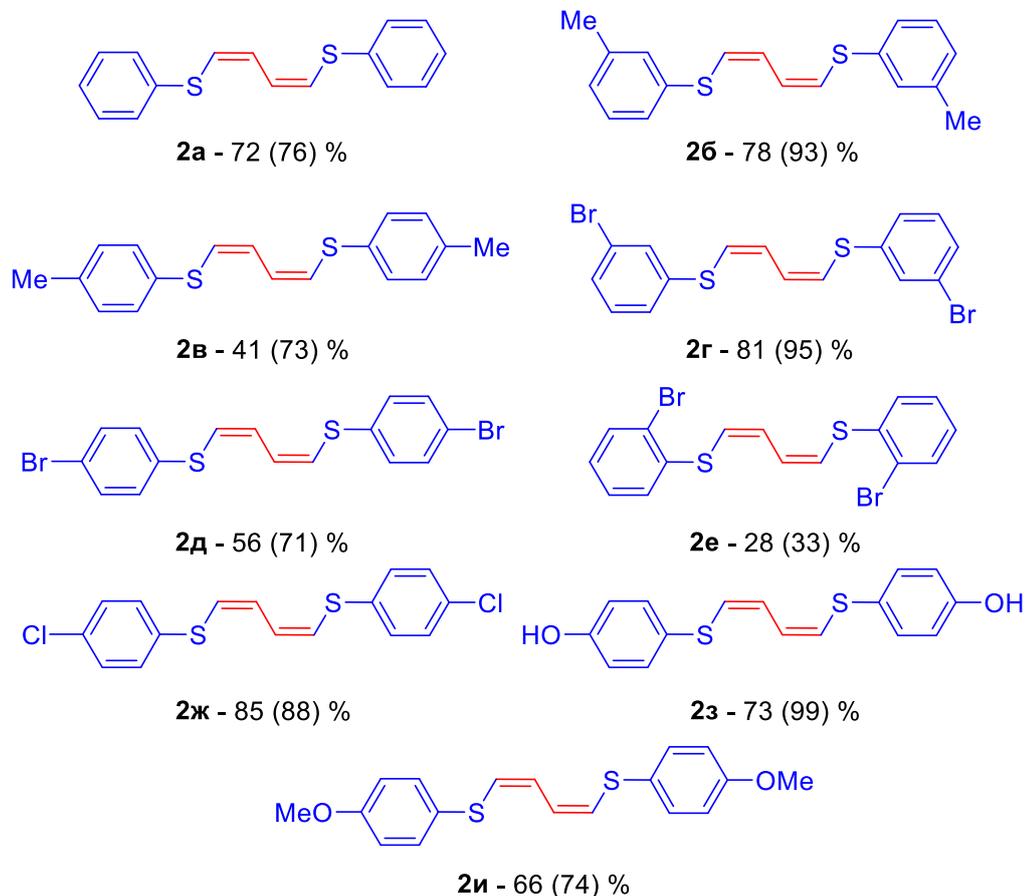
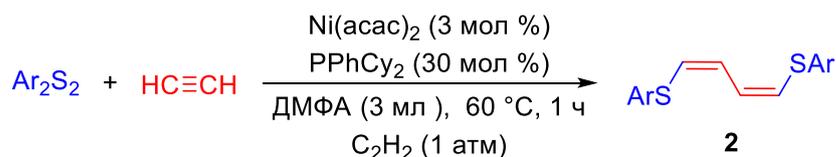


Схема 78. Синтез 1,4-бис(арилтио)замещенных бутадиенов.

Молекулярная структура соединения **2д** была подтверждена при помощи РСА. Было показано, что 1,4-бис(4-бромфенилтио)бутадиен-1,3 имеет *цис, цис*-конфигурацию бутадиенового фрагмента (Рисунок 6).

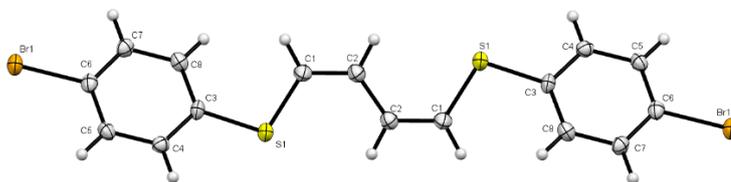


Рисунок 6. Структура соединения **2д**, определенная методом РСА.

Была проанализирована возможность масштабирования данного синтеза до 1 ммоль. Выход **2a** составил 64 % (83 % по ^1H).

Использование повышенного давления ацетилена требует соблюдения особых требований безопасности. Любой химический синтез с непосредственным участием газообразного C_2H_2 требует строгой оптимизации условий реакции и тщательного выбора катализатора. Например, следует избегать Ag, Cu и некоторых других загрязнителей, чтобы исключить образование взрывчатых ацетиленидов. Разработанный метод синтеза 1,4-бис(арилтио)-бутадиенов-1,3 требует надежного источника ацетилена, поэтому камера с относительно низким давлением ацетилена (1,05 атм) подключается непосредственно к пробирке. Однако удобным способом получения ацетилена в лаборатории является использование твердого ацетиленового реагента – CaC_2 – с прямым выделением C_2H_2 в реакционную смесь (Рисунок 7).

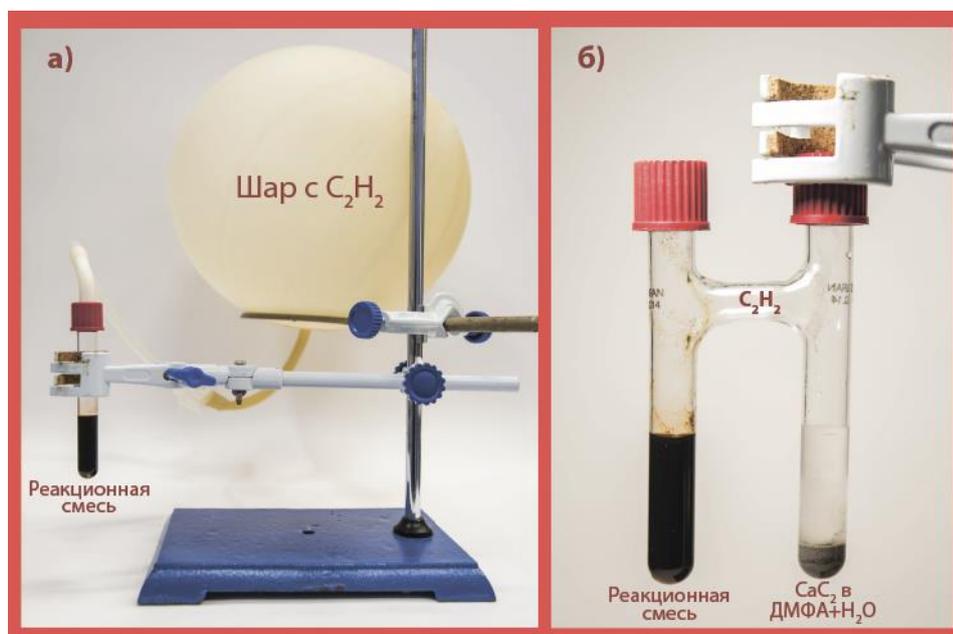


Рисунок 7. Проведение реакции синтеза 1,4-бис(арилтио)бутадиена-1,3 в избытке ацетилена: а) с использованием шара с ацетиленом; б) с использованием CaC_2 .

Применимость данного метода была продемонстрирована в синтезе **2a**. Для этого одно колено Н-образной пробирки были добавлены преднасыщенный растворитель и реагенты для реакции, а в другое – CaC_2 , ДМФА и вода. Давление ацетилена поддерживается непрерывным медленным высвобождением ацетилена

из карбидно-водяного отсека. В результате был получен целевой диен с хорошим выходом $2a : 1a = 69 : 6 \%$.

2.1.5. Исследование механизма реакции селективного синтеза

Z-1,2-бис(арилтио)этен

Обе описанные реакции катализируются ацетилацетонатом никеля (II) и протекают с одинаковыми субстратами. При этом главным инструментом переключения направления образования того или иного продукта при присоединении диарилдисульфида к ацетилену является смена лиганда. Применение трифенилфосфина приводит к медленному образованию этена **1**, в то время дициклогексилфенилфосфин способствует быстрому образованию бутадиена **2**. На следующем этапе была поставлена задача изучения механизмов, которые определяют исключительное образование продуктов **1** или **2**.

Изначально механистические исследования были сфокусированы на реакции дифенилдисульфида и ацетилена, катализируемого $Ni(acac)_2$ с PPh_3 в ацетонитриле. На первом этапе был проведен мониторинг реакции с использованием масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (МС-ИЭР), что позволило зафиксировать пики, соответствующие ионам $[PPh_3(SPh)]^+$ ($m/z = 371,1027$), $[PPh_3(SPh)C_2H_2]^+$ ($m/z = 397,1177$), $[PPh_3(SPh)(C_2H_2)_2]^+$ ($m/z = 423,1331$) и $[PPh_3(SPh)(C_2H_2)_3]^+$ ($m/z = 449,1484$). Таким образом, никаких никельсодержащих частиц в режиме положительных ионов обнаружено не было. Мониторинг реакций с использованием субстратов и лигандов, более склонных к ионизации ($(4-MeOC_6H_4)_2S_2$ и $(4-MeOC_6H_4)_3P$), показал аналогичные результаты.

Поскольку никельсодержащие соединения в растворе обнаружены не были посредством МС-ИЭР, а в ходе реакции образуется визуально заметная нерастворимая взвесь, то было сделано предположение о гетерогенной природе катализа в данной реакции. Было проведено дополнительное исследование поведения осадка с помощью жидкофазной сканирующей электронной микроскопии (Рисунок 8). Все компоненты реакции за исключением ацетилена были смешаны и впоследствии перемешивались при комнатной температуре в

течение 10 минут. Аликвоту полученной суспензии поместили в микрокапсулу со специальной мембраной, проницаемой для электронного пучка. В образце наблюдались присутствие частицы сферической формы с диаметром ~ 500 нм. Посредством энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС) установлено, что они состоят из Ni, S, C и небольших количеств P, в то время как однородные фоновые области образца, образованного фазой раствора, содержали C, S, P и следы Ni. На основании полученных результатов можно предположить, что до процесса катализа никель аккумулирован в твердой фазе в форме координационного полимера $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$. На первом этапе образования $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ ацетилацетонат никеля (II) реагирует с Ph_2S_2 , что приводит к формированию частиц $\text{Ni}(\text{SPh})_2$ в растворе. Вероятно, вначале Ni(II) восстанавливается до Ni(0) трифенилфосфином [71], после чего происходит окислительное присоединение Ph_2S_2 к Ni(0). Координация частиц $\text{Ni}(\text{SPh})_2$ друг к другу приводит к формированию фрагментов $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ со структурой полимера (Схема 79а).

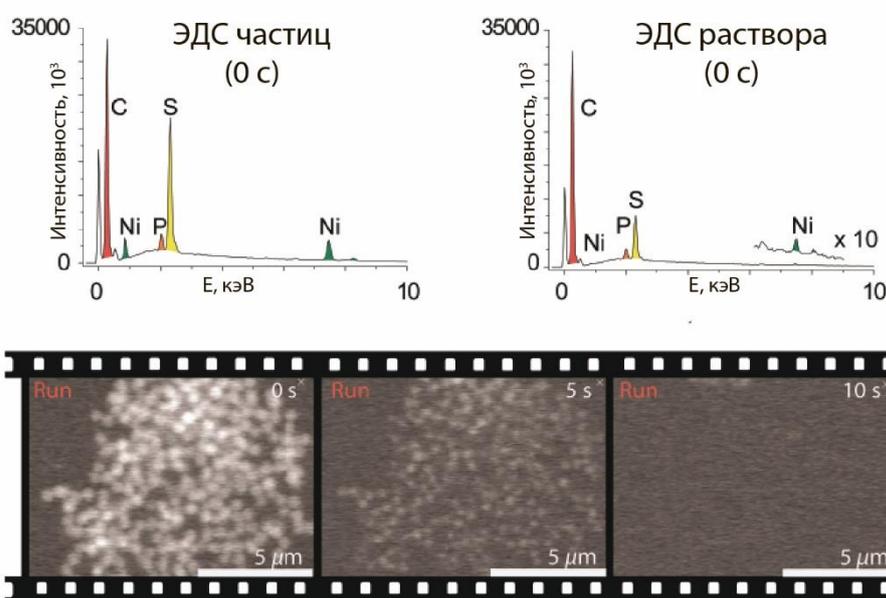


Рисунок 8. Изучение растворения тиофенолята никеля с помощью жидкофазной сканирующей электронной микроскопии.

Под действием электронного пучка при относительно высоких значениях плотности тока наблюдалось быстрое растворение частиц, сопровождающееся равномерным уменьшением их размера без заметного изменения формы. Таким

образом, интенсивный локальный нагрев тиофенолята никеля в присутствии фосфина и дисульфида приводит к переходу никельсодержащих частиц в раствор. Это является свидетельством вымывания катализатора (Схема 79б). Следует отметить, что в процессе мониторинга повторного осаждения катализатора не наблюдалось. Вероятно, данный процесс имеет место только в условиях каталитической реакции в присутствии ацетилена.

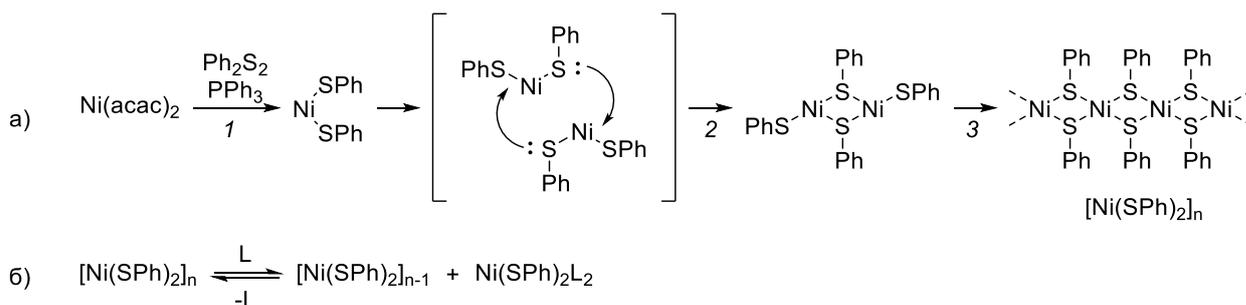


Схема 79. Образование никель-серасодержащих частиц: а) формирование координационного полимера $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ из $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (стадии: 1) восстановление $\text{Ni}(\text{acac})_2$ фосфиновым лигандом и реакция с Ph_2S_2 ; 2) координация SPh групп в μ_2 режиме; 3) формирование полимерных фрагментов посредством координации); б) обратимый личинг одноядерных $[\text{Ni}]$ -частиц из тиофенолята никеля (II) в присутствии избытка лиганда ($L = \text{PPh}_3$).

Чтобы продемонстрировать корреляцию между процессами в микрокапсуле в жидкофазной СЭМ и в пробирке в условиях реакции, был выделен осадок, сформированный в реакционной смеси за 3 ч при 60°C . При помощи СЭМ была изучена морфология изолированного осадка (Рисунок 9). Осадок состоит из сферических частиц с диаметром приблизительно 25 нм. Посредством ЭДС было установлено, что осадок состоит из никеля, серы и углерода, при этом фосфор отсутствует на поверхности частиц. Таким образом, образование $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ в каталитических условиях было независимо подтверждено исследованиями жидкой и твердой фаз с помощью СЭМ.

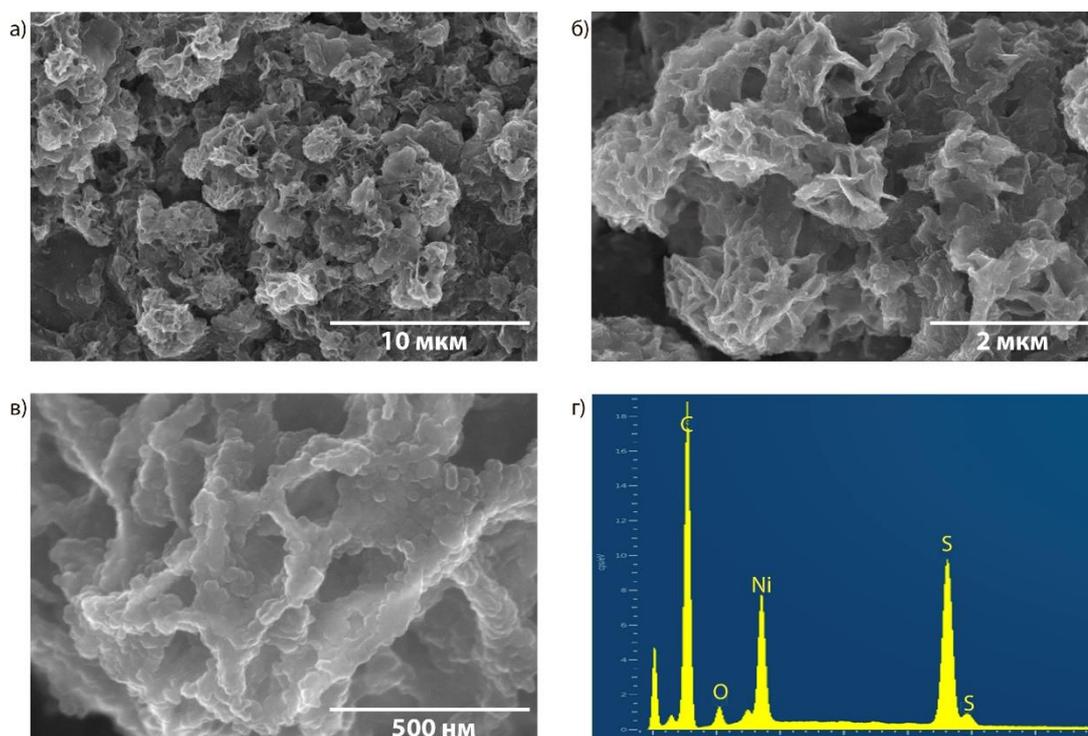


Рисунок 9. Изучение осадка с помощью СЭМ и ЭДС: а-в) микрофотографии осадка при разных увеличениях, г) спектр ЭДС поверхности осадка.

Частицы двух осадков – наблюдаемого в жидкофазной СЭМ и выделенного из реакционной смеси – имеют разные размеры. Для оценки влияния размера частиц был синтезирован $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ в условиях, аналогичных эксперименту жидкофазной СЭМ (Схема 80). Он был выделен в чистом виде. Посредством СЭМ и ЭДС были изучены его морфология и элементный состав (Рисунок 10а, в). При использовании полученного $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ в качестве модельной реакции выход целевого этена **1a** за 3 ч составил 20 %, что аналогично каталитической системе на основе $\text{Ni}(\text{acac})_2$. По окончании реакции с синтезированным $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ был выделен осадок и изучена его морфология: она слегка меняется (Рисунок 10б, г). Это может быть индикатором того, что в процессе катализа участвует только приповерхностный слой.

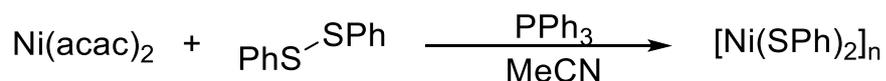


Схема 80. Синтез тиофенолята никеля $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$.

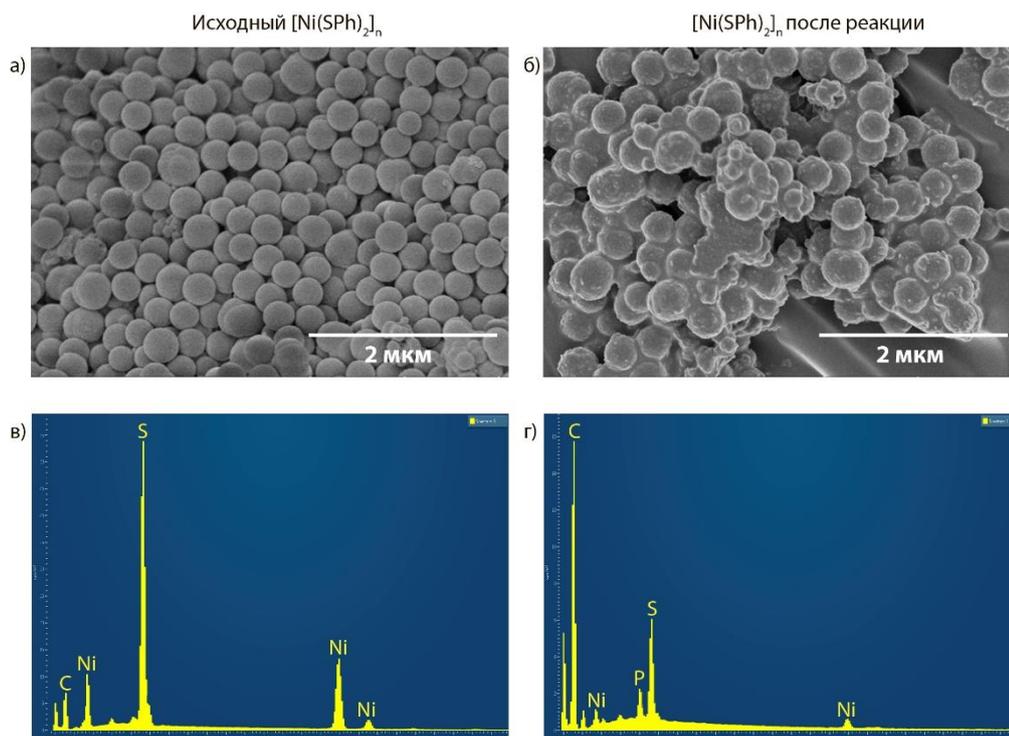


Рисунок 10. Исследование осадка до и после реакции: а) микрофотография исходного $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$, б) микрофотография осадка после реакции, в) элементный состав поверхности исходного $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$, г) элементный состав поверхности осадка после реакции.

Для оценки роли личинга в каталитической реакции был проведен тест на вымывание катализатора (Схема 81). Для этого через 3 ч реакции осадок отделили центрифугированием в горячем реакционном растворе. Выход этена **1a** в данной точке достиг значения 18 %. Маточный раствор отобрали во вторую пробирку, продули ацетиленом, закрыли и продолжили греть при 60 °С. По окончании эксперимента в растворе без осадка выход 1,2-бис(фенилтио)этена (**1a**) увеличился до 55 %. Это свидетельствует о том, что реакция катализируется растворенными никельсодержащими соединениями. К изолированному осадку добавили новую порцию реагентов, после чего полученную реакционную систему нагревали в течение 17 ч. Оценка каталитической активности осадка в модельной реакции показала высокую конверсию дифенилдисульфида в этен **1a** (78%).

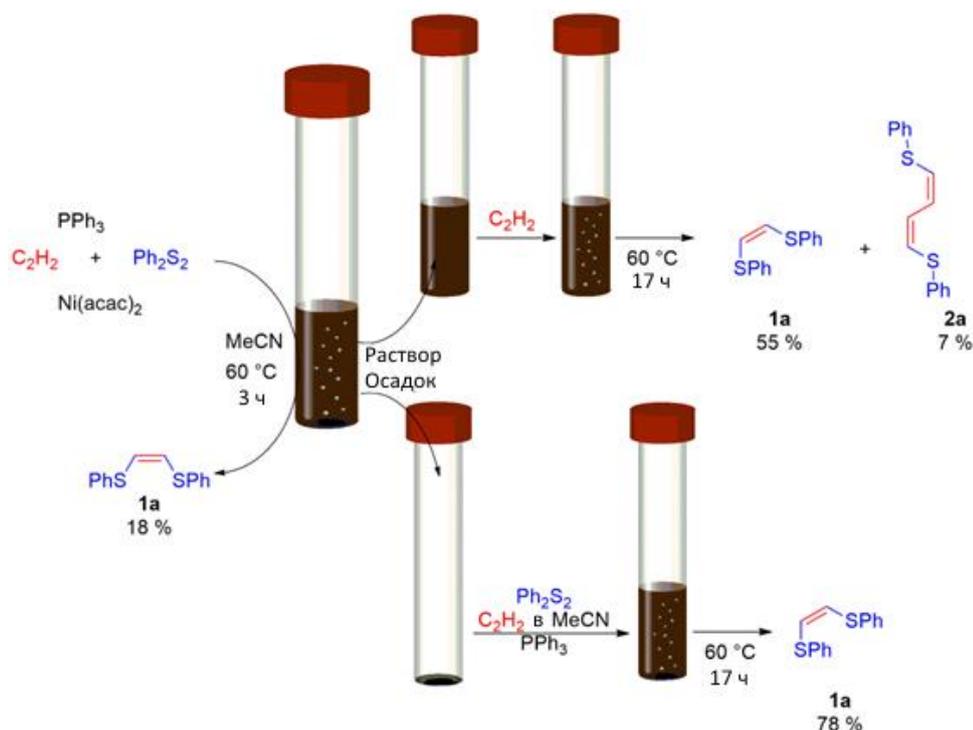


Схема 81. Тест на вымывание каталитически активных частиц из осадка.

Таким образом, на основании проведенных экспериментов можно сделать вывод о том, что реакция протекает с большей вероятностью в растворе, чем на поверхности осадка. Каталитически активные частицы переходят в раствор из твердой фазы за счет процесса вымывания, что вероятно происходит под действием трифенилфосфина.

Для более глубокого анализа процесса вымывания катализатора и роли тиолятов в реакции был проведен эксперимент, в котором участвовали 2 типа SAg групп: 4-BrC₆H₄S в составе тиофенолята никеля и 4-ClC₆H₄S в составе дисульфида. С помощью ЭДС и СЭМ исследования твердой фазы в растворе можно с легкостью зафиксировать обмен группами, содержащими различные галогены, между раствором и осадком. В качестве катализатора в реакции присоединения (4-ClC₆H₄S)₂ к ацетилену использовали свежеприготовленный комплекс [Ni(S-4-BrC₆H₄)₂]_n (Рисунок 11). Конверсия исходного дисульфида в соответствующий этен через 17 ч реакции достигла значения 54 %. Изучение морфологии показало полное изменение исходных двояковогнутых частиц в агломераты наночастиц тиофенолята никеля. Кроме того, было установлено полное

замещение Br на Cl на поверхности частиц. Полученные результаты служат подтверждением обратимости вымывания.

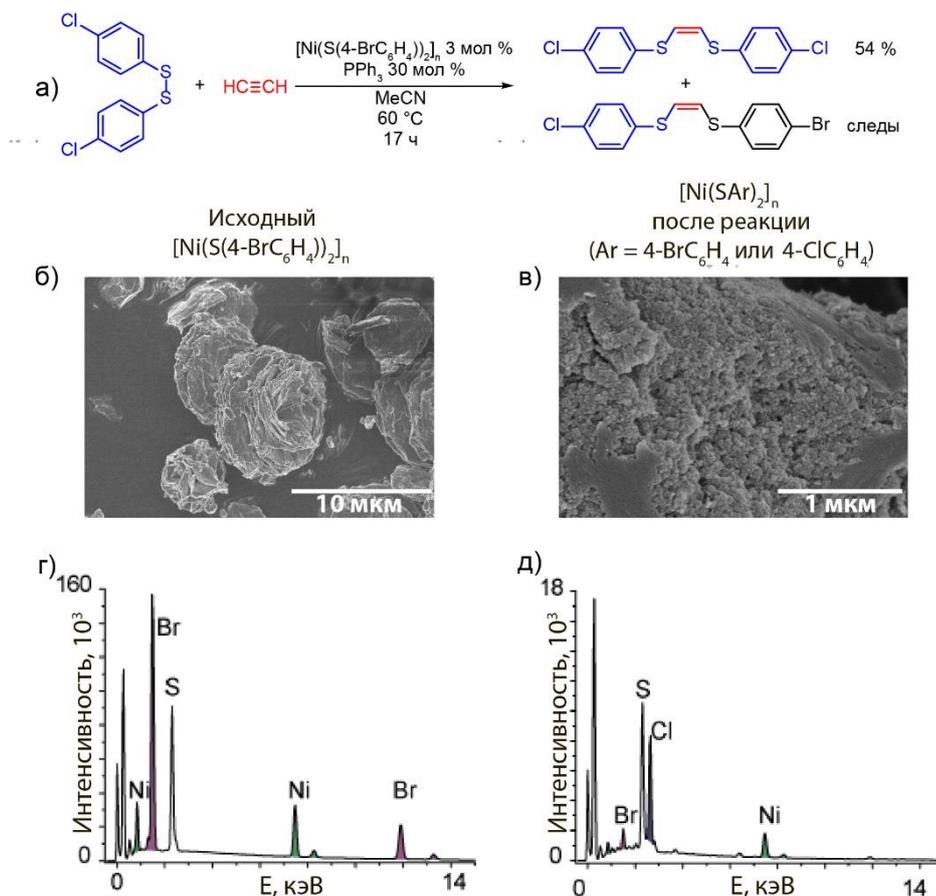


Рисунок 11. Изучение вымывания осадка: а) схема реакции, б) микрофотография исходного $[\text{Ni}(\text{S}(4\text{-BrC}_6\text{H}_4))_2]_n$, в) микрофотография осадка после реакции, г) элементный состав поверхности исходного $[\text{Ni}(\text{S}(4\text{-BrC}_6\text{H}_4))_2]_n$, д) элементный состав поверхности осадка после реакции.

На основании полученных экспериментальных результатов в комбинации с литературными данными [94] был предложен механизм реакции присоединения диарилдисульфидов к ацетилену (Схема 82). Предположительно сначала происходит восстановление металла до нульвалентного состояния с образованием интермедиата **3**, затем – стадия окислительного присоединения дисульфида. Это приводит к образованию интермедиата **4**, который находится в равновесии с координационным полимером $[\text{Ni}(\text{SAr})_2]_n$ (**4a**). С поверхности тиолята никеля **4a** под действием PPh_3 обратимо вымываются никельсодержащие частицы, что приводит к образованию $\text{Ni}(\text{SAr})_2(\text{PPh}_3)_2$ (**4**). Впоследствии в результате

модельная система позволяла регистрировать спектры продуктов в отрицательном режиме за счет SO_3^- группы в *para*-положении дисульфида.

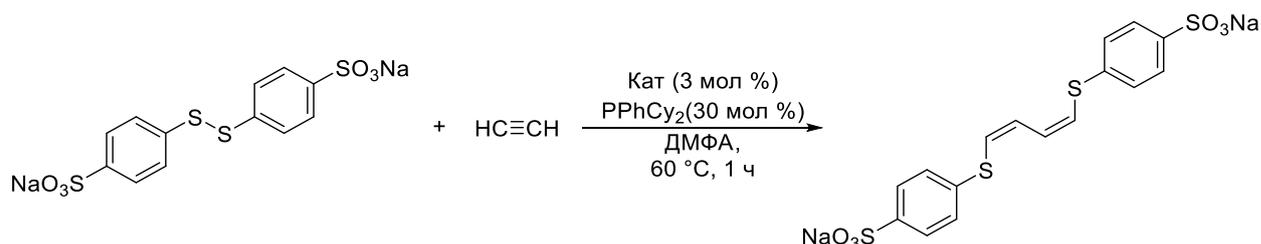


Схема 83. Присоединение $(4\text{-NaO}_3\text{SC}_6\text{H}_4)_2\text{S}_2$ к ацетилену.

Был проведен мониторинг реакции образования диена в ДМФА в присутствии дициклогексилфенилфосфина с отбором проб в следующих временных точках реакции: 0, 4, 8, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин.

В случае использования $\text{Ni}(\text{асас})_2$ в реакции наблюдается образование диена в качестве основного продукта, который достигает 100 % в терминах относительной интенсивности. При этом в системе наблюдается существенное количество не только алкена, но и олигомеров, содержащих от 3 до 7 звеньев C_2H_2 в цепочке (Рисунок 12). Через 1 час реакции выход целевого бутадиена-1,3, определенный по данным ЯМР-спектроскопии, составил 25 %.

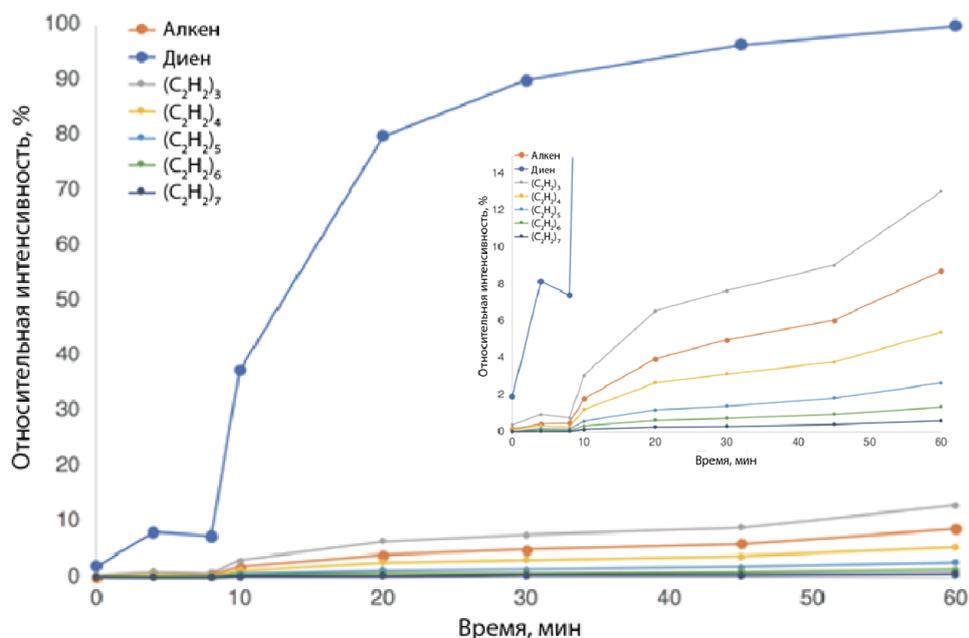


Рисунок 12. Зависимость относительной интенсивности продуктов реакции присоединения $(4\text{-NaO}_3\text{SC}_6\text{H}_4)_2\text{S}_2$ к ацетилену, катализируемого $\text{Ni}(\text{асас})_2$, от времени.

Зафиксировать интермедиаты реакции в данной системе не удалось, поэтому для сопоставления и сравнительного анализа была произведена замена никеля на палладий ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и Pd_2dba_3) при сохранении остальных условий реакции. Мониторинг обеих палладийсодержащих систем показал менее эффективное протекание реакции, однако в данных системах удалось зафиксировать интермедиаты присоединения дисульфида к палладию. В случае использования Pd_2dba_3 удалось зафиксировать следующие палладийсодержащие частицы: $[\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_6\text{PdS}_4]^{2-}$ ($m/z = 240,9123$), $[\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{PPdS}_4]^{2-}$ ($m/z = 378,0050$) и $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{PPdS}_4]^{2-}$ ($m/z = 391,0123$). Обнаруженные частицы вероятно соответствуют интермедиатам $[\text{Pd}(\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2]^{2-}$, $[(\text{PPhCy}_2)\text{Pd}(\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2]^{2-}$ и $[(\text{C}_2\text{H}_2)(\text{PPhCy}_2)\text{Pd}(\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2]^{2-}$ соответственно

С точки зрения эффективности протекания реакции, соединения $[\text{Pd}]$ намного медленнее катализируют модельную реакцию по сравнению с соединениями $[\text{Ni}]$. Однако важной особенностью является тот факт, что олигомеризация протекает заметно менее эффективно. Как в случае $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Рисунок 13), так и в случае Pd_2dba_3 (Рисунок 14) образование даже тримера не превышает 1%, а тетрамер наблюдается лишь в следовых количествах.

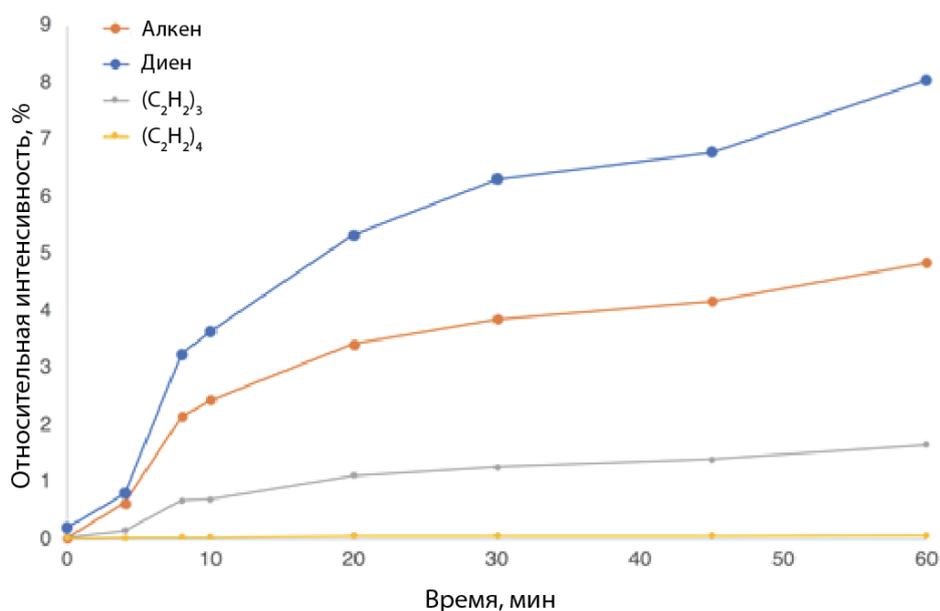


Рисунок 13. Зависимость относительной интенсивности продуктов реакции присоединения $(4\text{-NaO}_3\text{SC}_6\text{H}_4)_2\text{S}_2$ к ацетилену, катализируемой $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, от времени.

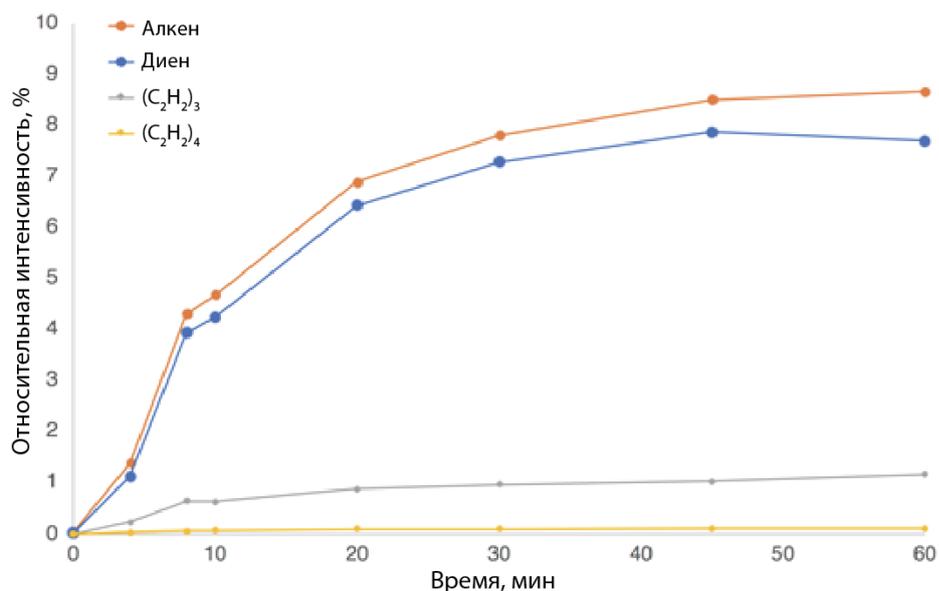


Рисунок 14. Зависимость относительной интенсивности продуктов реакции присоединения $(4\text{-NaO}_3\text{SC}_6\text{H}_4)_2\text{S}_2$ к ацетилену, катализируемой Pd_2dba_3 .

На основании полученных экспериментальных результатов в комбинации с литературными данными [121] был предложен механизм образования 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 (**2**). Предположительно каталитический цикл начинается с активации катализатора посредством двух стадий: восстановления Ni(II) до Ni(0) фосфином (**3'**) и окислительного присоединения Ar_2S_2 аналогично предыдущей реакции (Схема 84), в результате чего образуется $\text{Ni(SAr)}_2(\text{PPhCu}_2)_2$ (**4'**). В дальнейшем происходит координация ацетилена к металлу (**5'**) с последующим его внедрением по связи Ni-S . Это приводит к образованию интермедиата **6'**. Для более электронодонорного PPhCu_2 энергия связи Ni-P в никель-фосфиновом комплексе выше, чем для PPh_3 , вследствие чего осадок не образуется, и система остается гомогенной. Вероятно, из-за влияния лиганда устойчивость интермедиата **6'** повышается. Впоследствии происходит координация второй молекулы ацетилена к никелю (**7'**) и ее внедрение по связи Ni-C (**8'**), что приводит к образованию бис(арилтио)бутадиена-1,3 (**2**). В зависимости от используемого металла и лиганда меняется предпочтение стадий восстановительного элиминирования и повторного внедрения, что и объясняет различные продукты реакции.

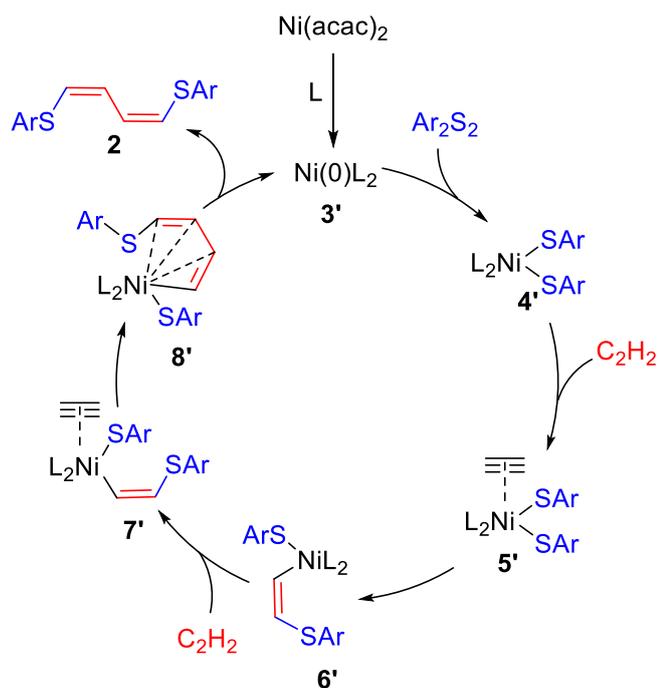


Схема 84. Предполагаемый механизм образования 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 (2) ($\text{L} = \text{PPhCu}_2$).

2.2. Применение металлоорганических каркасов как гетерогенных катализаторов присоединения диарилдисульфидов к ацетилену

Разработанную выше каталитическую систему ($\text{Ni}(\text{acac})_2/\text{PPh}_3$) для синтеза 1,2-бис(арилтио)этиленов можно отнести к классическим «металл-лиганд» в реакциях присоединения к алкинам. В настоящее время одним из важнейших направлений исследований в мире является поиск новых классов катализаторов с целью повышения эффективности синтезов. Одним из таких классов перспективных гетерогенных катализаторов являются металлоорганические каркасы (МОК) [179,180]. Наряду с каталитической активностью они обладают специфической сорбционной активностью по отношению к газам благодаря возможности регулирования размера пор. Возможность объединения каталитических и сорбционных свойств делает МОК привлекательными для применения в реакциях с газообразными реагентами. По этой причине была поставлена задача разработать катализатор на основе МОК для реакции присоединения диарилдисульфидов к ацетилену.

На первом этапе была синтезирована серия МОК из солей Ni(II) ($\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) и различных линкеров (терефталевая (BDC), 2,5-дигидрокситерефталевая (DOBDC), 1,3,5-бензолтрикарбоновая (BTC) и 2,5-фурандикарбоновая (FDCA) кислоты) с применением в ряде случаев добавок (бипиридин (bpy), 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан (DABCO)). Структура полученных осадков была охарактеризована при помощи рентгенофазового анализа (РФА). Среди синтезированных Ni-МОК наибольшую каталитическую активность в модельной реакции присоединения дифенилдисульфида к ацетилену проявили Ni(BDC), Ni(BTC)(DABCO) и 2 образца Ni(DOBDC), синтезированных без добавки и с добавкой DABCO, в присутствии которых выход целевого 1,2-бис(фенилтио)этена составил $>50\%$ (Таблица 10). Перед реакцией МОК активировали методом обмена растворителя, после чего выдерживали их в вакууме при нагревании. Применение другого традиционного метода активации МОК – сублимационного высушивания циклогексана, как и увеличение загрузки катализатора до 10% не привело к повышению выхода продукта. Использование же неактивированного МОК (выдержанного на воздухе) привело к снижению выхода до 15% .

Таблица 10. Анализ каталитической активности МОК в модельной реакции

$\text{NiX}_{2 \times n}\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{Y} + \text{Z} \longrightarrow \text{Ni-MOK}$ $\text{X} = \text{OAc, Cl, NO}_3; \text{Y} = \text{BDC, DOBDC, BTC, FDC}; \text{Z} = \text{bpy, DABCO}$					
№	МОК	Выход ^б 1a, %	№	МОК	Выход ^б 1a, %
1	Ni(BDC) (Ni-1)	59	7	Ni(DOBDC)' (Ni-4) ^г	15
2	Ni(BTC)(DABCO) (Ni-2)	65	8	Ni(BTC)	0
3	Ni(DOBDC) (Ni-3)	60	9	Ni(BDC)(DABCO) _{0,5}	0
4	Ni(DOBDC)' (Ni-4)	56	10	Ni(BTC)(bpy)	40
5	Ni(DOBDC) (Ni-3) ^б	38	11	Ni(FDCA)	49
6	Ni(DOBDC)' (Ni-4) ^б	37			

^а Условия проведения реакции: Ph₂S₂ (0,2 ммоль), Ni-МОК (3 мол %), PPh₃ (30 мол %), преднасыщенный ацетиленом MeCN (1 мл), 60 °С, 17 ч. ^б Выход продукта определен по данным ¹H ЯМР. ^в МОК активирован сублимационным высушиванием циклогексана. ^г МОК после хранения на воздухе.

Во всех экспериментах реакционная смесь оставалась гетерогенной, однако цвет осадка менялся со светло-желтого на темно-коричневый, что может свидетельствовать о формировании связи Ni-S. Анализ наиболее активных МОК (**Ni-1** – **Ni-4**) до и после реакции при помощи ЭДС показал появление серы на поверхности осадка. В процессе реакции морфология МОК значительно изменялась, на поверхности наблюдалось появление частиц округлой формы (Рисунок 15). Структурные фрагменты исходных МОК в осадке сохранились только в случае высокого соотношения Ni : S (**Ni-1** и **Ni-4**). Тест на вымывание, описанный ранее, показал значительное увеличение выхода продукта в растворе после удаления осадка в случае **Ni-1** – **Ni-3**. Удаление же **Ni-4** из реакционной смеси приводило к остановке катализа, подтверждая его гетерогенный характер. Несмотря на схожую морфологию и кристаллическую структуру **Ni-3** и **Ni-4**

показали отличающиеся результаты в тесте на вымывание. Единственное отличие заключается в добавлении DABCO при синтезе **Ni-4**, который вероятно приводит к появлению дефектов кристаллической структуры, обеспечивая дополнительные каталитически активные участки металла.

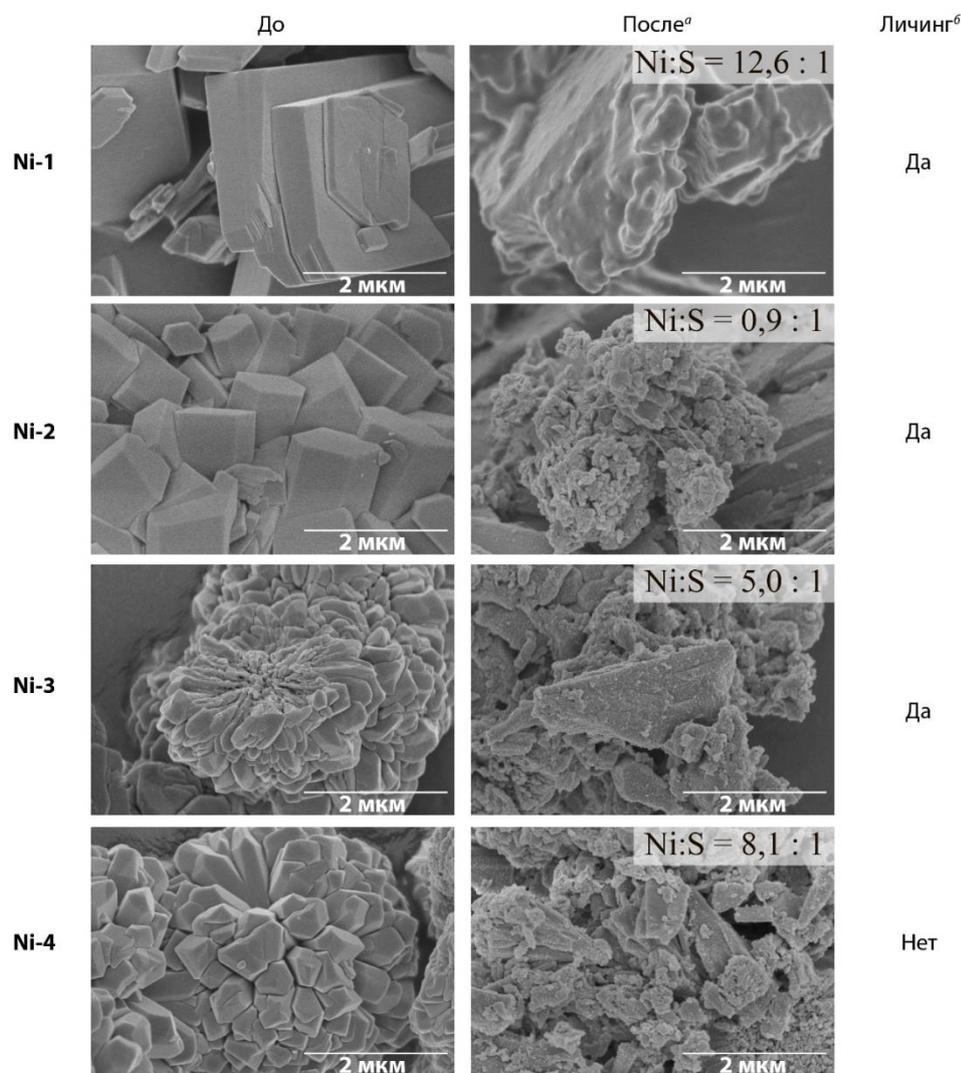


Рисунок 15. Микрофотографии СЭМ МОК до и после реакции.
^a Соотношение Ni : S определено по данным ЭДС. ^b Личинг каталитически активных частиц.

На рисунке 16а представлена порошковая дифрактограмма синтезированного **Ni-4**, содержащая все характерные полосы Ni-MOF-74 [181]. На дифрактограмме **Ni-4** после реакции наблюдаются все те же полосы, что говорит о сохранении кристаллической структуры МОК. ИК-спектр синтезированного **Ni-4** содержит характеристичные линии $\nu(\text{COO}) = 1559, 1410 \text{ см}^{-1}$ и $\nu(\text{OH}) = 1194 \text{ см}^{-1}$ (Рисунок

166); после реакции наблюдается появление полос при 3007, 1008, 740 и 690 см^{-1} , что вероятно обусловлено покрытием осадка фрагментами Ni-SPh и олигомерами ацетилена, образующимся в качестве побочных продуктов никелевого катализа [182].

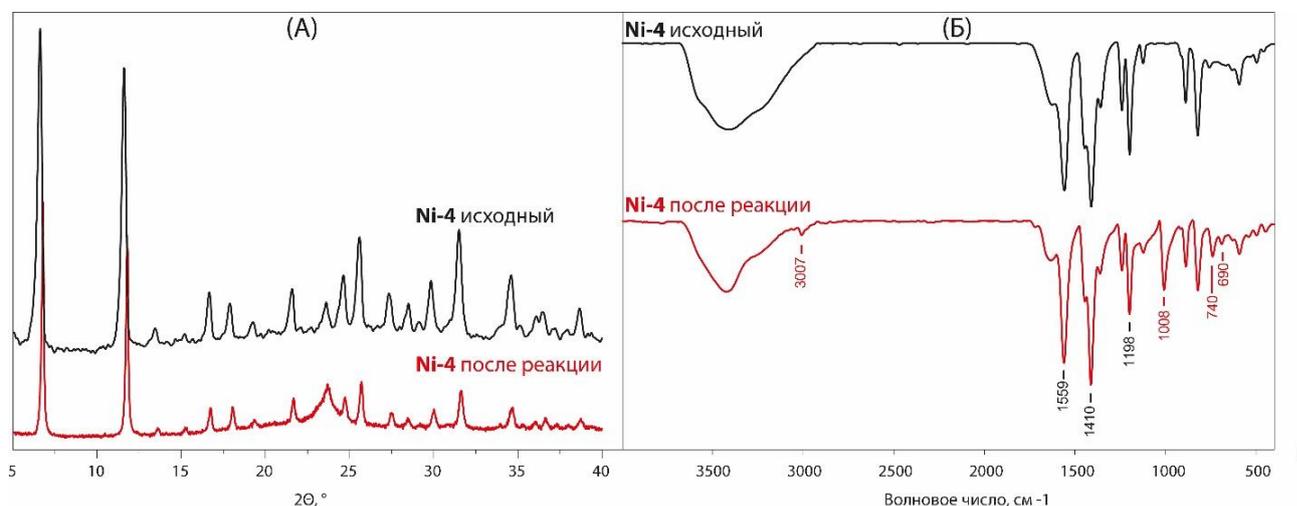


Рисунок 16. Анализ Ni-4 до и после реакции: а) РФА; б) ИК.

Рециклизация Ni-4 в 5 последовательных циклах реакции присоединения дифенилдисульфида к ацетилену при 60 $^\circ\text{C}$ в течение 48 ч показала интересный факт: конверсия дифенилдисульфида выросла с 83 % в первом цикле до ~ 100 % во втором-пятом циклах. СЭМ осадка после пятого цикла реакции показала отсутствие фрагментов, наблюдающихся в исходном Ni-4: образец состоит из частиц с размером 1 $\mu\text{м}$ и 80 ± 20 нм (Рисунок 17). ЭДС показала увеличение содержания серы на поверхности осадка в ходе 5 циклов: в исходном Ni-4 сера отсутствовала, после первого цикла соотношение Ni : S составило 89 : 11, а после пятого – уже 73 : 27. Таким образом, структура МОК модифицировалась серасодержащими фрагментами. При этом кристаллическая структура сохранилась.

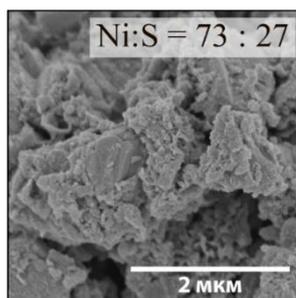


Рисунок 17. Микрофотография СЭМ Ni-4 после пяти циклов реакции.

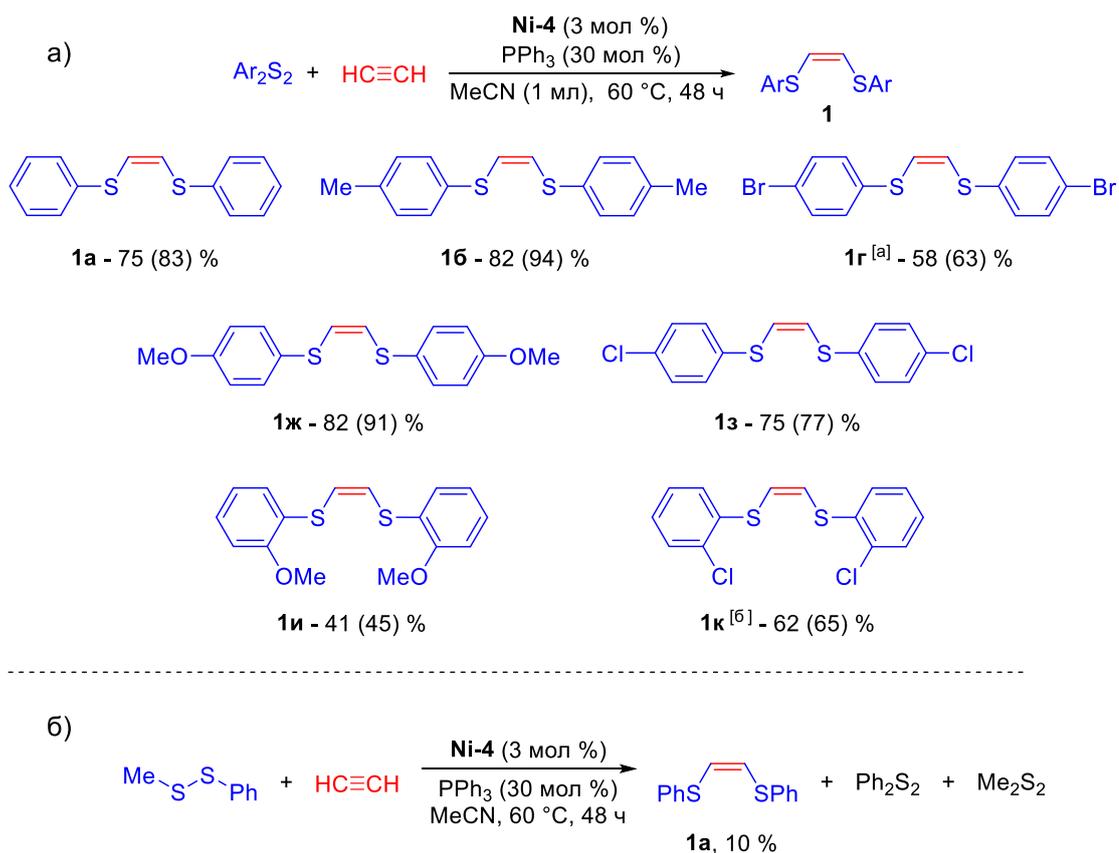


Схема 85. а) Синтез 1,2-бис(арилтио)этенев с использованием МОК **Ni-4**;
 б) реакция метилфенилдисульфида с ацетиленом. ^аРеакцию проводили в ацетоне.
^бРеакция сопровождалась образованием побочного продукта (*1Z, 3Z*)-1,4-бис((2-хлорфенил)тио)бутадиена-1,3 с выходом 30 (32) %.

Был изучен ряд диарилдисульфидов в реакции присоединения к ацетилену, катализируемой **Ni-4** (Схема 85). Выходы целевых 1,2-бис(арилтио)этенев, полученных из дифенилдисульфида (**1a**) и *para*-замещенных диарилдисульфидов (**1б**, **1ж**, **1з**), составили 77-94 %. В реакции с бис(4-бромфенил)дисульфидом в MeCN выход этена (**1г**) составил 47 %. Проведение реакции с указанным дисульфидом в ДМФА и ацетоне позволило увеличить выход до 56 и 63 % соответственно. Смещение заместителя в *орто*-положение приводило к понижению выходов продукта (**1и**, **1к**). В реакциях со всеми упомянутыми субстратами наблюдалось образование (*1Z, 3Z*)-1,4-бис(арилтио)бутадиена-1,3 (**1**) в качестве побочного продукта, а соотношение диен : алкен не превышало 1 : 10. В случае же бис(2-хлорфенил)дисульфида это соотношение составило 1 : 2. *Meta*-замещенные субстраты (бис(3-хлорфенил)- и бис(3-метоксифенил)- дисульфид) в

реакцию присоединения к ацетилену в указанных условиях не вступали. Конфигурацию ряда продуктов определили посредством измерения КССВ винильных протонов при ^{13}C . Полученное значение ($^3J_{\text{H-H}} = 8,2$ Гц) соответствует *цис*-конфигурации этена.

Введение в реакцию несимметричного метилфенилдисульфида показало интересный результат – образование в качестве продукта исключительно *Z*-1,2-бис(фенилтио)этена (**2a**). Кроме того, газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) показала формирование в реакционной смеси в качестве побочных продуктов Ph_2S_2 и Me_2S_2 , что вероятно является результатом катализируемого фосфином метатезиса дисульфидов [183,184]. Данное наблюдение позволяет установить роль фосфина в механизме реакции.

На основе экспериментальных данных был предложен механизм реакции (Схема 86). Катализ начинается с замещения краевых карбоксилатных групп на поверхности МОК SAr -группами, что приводит к образованию тиолированной формы МОК (**I**). Предполагается два пути участия фосфина в формировании комплекса (**I**): PPh_3 восстанавливает никель в исходном МОК, что способствует последующему присоединению диарилдисульфида, или координируется к Ar_2S_2 , приводя к ослаблению связи S-S , что способствует замещению карбоксилатов на поверхности МОК. Следует отметить, что, согласно данным РФА и ЭДС, замещение линкеров в исходном МОК происходит только на поверхности кристаллов без изменения внутренней структуры и без превращения МОК в координационный полимер $[\text{Ni}(\text{SAr})_2]_n$, что вместе с экспериментальным наблюдением метатезиса дисульфидов свидетельствует в пользу второго пути формирования комплекса **I**. Впоследствии молекулы ацетилена координируются к Ni центрам, приводя к образованию π -комплекса **II**. Далее происходит внедрение ацетилена по связи Ni-S , в результате чего образуется интермедиат **III**. На последнем этапе происходит элиминирование продукта с последующим присоединением новой молекулы дисульфида, и каталитический цикл замыкается.

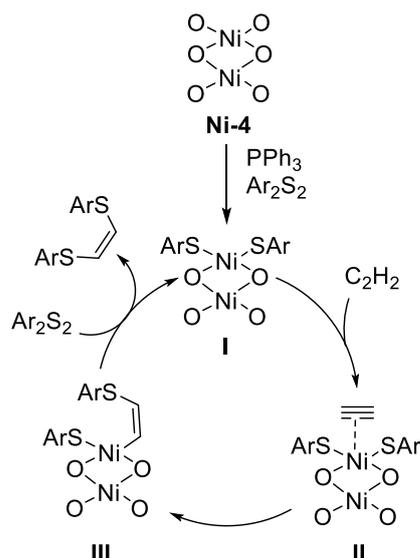


Схема 86. Механизм реакции присоединения диарилдисульфидов к ацетилену, катализируемой МОК Ni-4.

Таким образом, разработанная каталитическая система Ni-МОК/ PPh_3 универсальна и позволяет проводить присоединение различных диарилдисульфидов к ацетилену для получения 1,2-бис(арилтио)этинов с высокой эффективностью. Преимуществом Ni-МОК как катализатора является его истинная гетерогенность: реакция протекает на поверхности катализатора, не происходит вымывания каталитической активной частицы из МОК, а структура катализатора сохраняется. Это упрощает отделение Ni-МОК от продукта реакции. Кроме того, в процессе рециклизации активность катализатора после первого цикла повышается, а впоследствии сохраняется.

2.3. Разработка реактора для генерирования газов органического синтеза

Сложность работы с ацетиленом (газообразное состояние, взрывоопасность, необходимость специализированного оборудования для хранения и работы) ограничивает его применимость в органическом синтезе. Удобным источником ацетилена в лаборатории является карбид кальция, преимущества которого заключаются в простоте хранения и дозирования, а также достаточной чистоте получаемого газа. Синтетический потенциал CaC_2 изучен во множестве работ [185,186,187,188,189], в каждой из которых его использование сопряжено с добавлением воды. Однако присутствие карбида кальция, воды и гидроксида

кальция (второй продукт) в реакционной смеси несовместимо с большим количеством химических реакций, чувствительных к воде или основанию. Решить данную проблему можно, разделив в пространстве целевую реакцию и реакцию образования газа. Одним из вариантов решения данной проблемы является разработка компактного реактора генерирования ацетилена из карбида кальция *in situ* непосредственно в пространстве реакционного сосуда. Создание изделий классическими методами (фрезерование, сверление и т.д.) трудо- и времязатратно для создания изделий сложного внутреннего строения. 3D-печать обладает высоким потенциалом для применения в органическом синтезе благодаря возможности быстрого прототипирования и создания изделий сложного строения (реакторов), что значительно ускоряет оптимизацию геометрических параметров разрабатываемых изделий.

2.3.1. Анализ влияния технологии производства изделия на его устойчивость в растворителе

Метод послойного наплавления (Fused Filament Fabrication, или FFF) является наиболее привлекательным ввиду низкой стоимости 3D-принтеров и широкого ассортимента используемых материалов. В то же время не все применяемые термопласты пригодны для создания изделий, в случае которых предполагается прямой контакт с органическим растворителем, из-за низкой устойчивости полимерных материалов к воздействию растворителей. Так, в работе [190], посвященной изготовлению стандартного лабораторного оборудования методом послойного наплавления для органического синтеза, авторы проанализировали четыре материала и указали ряд устойчивости ПП>ПЛА>АБС>ПЭТГ. Кроме того, выходы выделенных продуктов реакций кросс-сочетания Сузуки между 4-бромтолуолом и фенилбороновой кислотой, а также гидротииолирования между тиофенолом и 2-метилбут-3-ин-2-олом были значительно ниже по сравнению со стеклянной посудой из-за частичного разрушения изделий, адсорбции на поверхности и проникновением раствора в поры материала. Изделия, созданные при помощи 3D-печати, отличаются от

созданных традиционными методами специфическим типом поверхности, в которой проявляются различные микроструктурные дефекты (поры, полости и заборы между слоями). В эти дефекты могут проникать молекулы растворителя, повышая таким образом площадь контакта и понижая устойчивость изделия к действию растворителя (Рисунок 18).

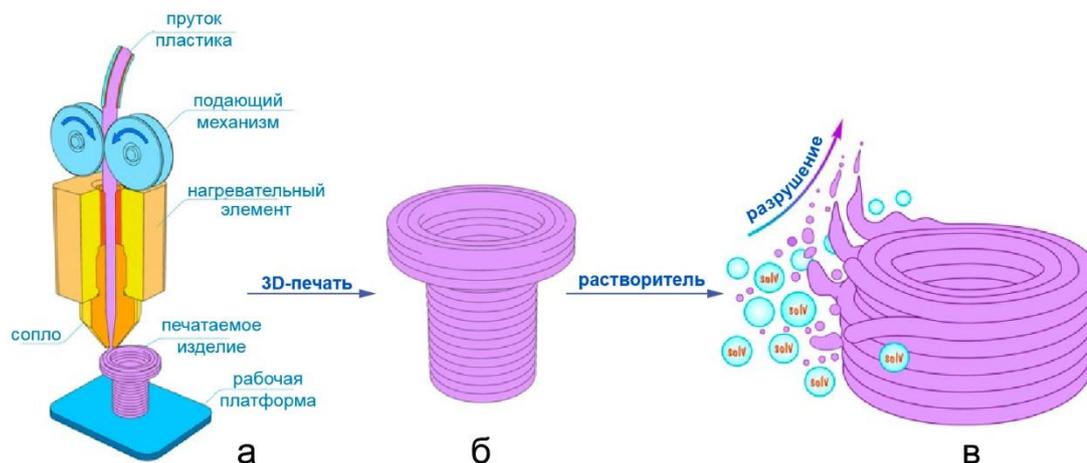


Рисунок 18. а) Принцип аддитивного производства на основе FFF; б) тестовая модель, изготовленная 3D-печатью методом FFF, демонстрирующая слоистую структуру; в) разрушение поверхности 3D-печати из-за взаимодействия с растворителем.

Для оценки вклада поверхностных микроструктурных дефектов был проведен сравнительный модельный эксперимент: цилиндр диаметром 2,85 мм и его точную копию, напечатанную методом FFF, имеющую такие же массу, геометрию и исходный материал (полилактид (PLA)), погрузили в хлористый метилен (ДХМ). Латунный цилиндр использовали в качестве индикатора целостности. При этом наблюдалось различное поведение изделий: деталь, изготовленная на 3D-принтере, быстрее теряла свою форму (Рисунок 19). Это доказывает, что техника производства существенно влияет на эксплуатационные качества получаемых изделий. Таким образом, таблицы устойчивости полимерных материалов (получаемых литьем) не применимы для изделий, созданных при помощи 3D-печати методом послойного наплавления.

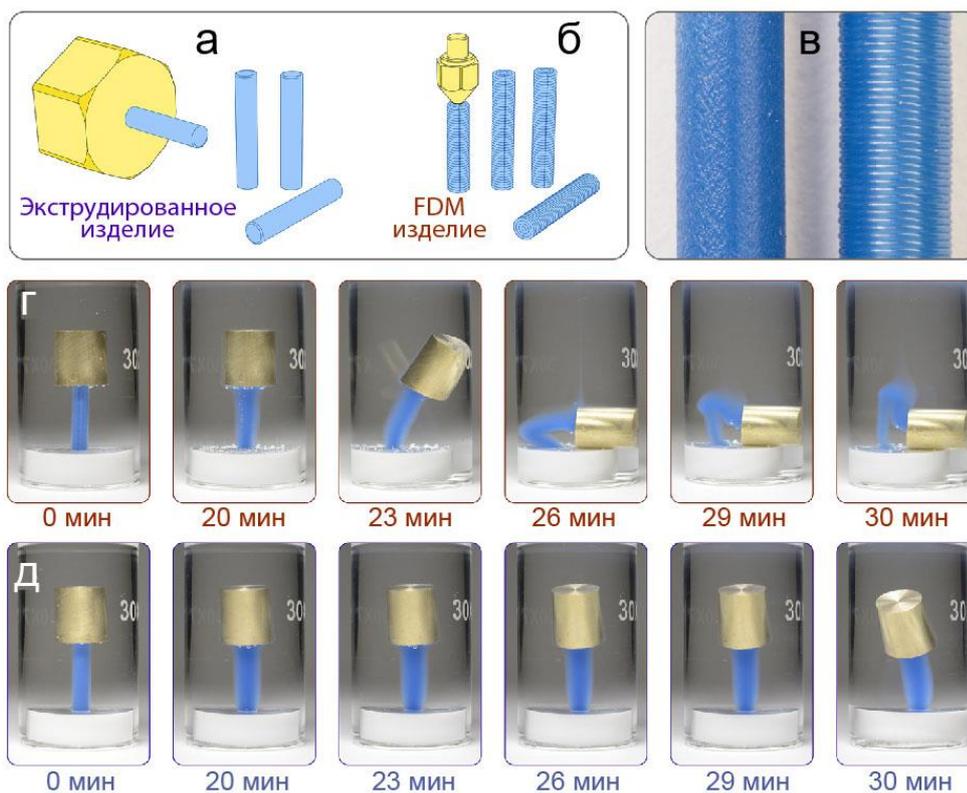


Рисунок 19. Испытание стабильности FFF-изделий в растворителе: а) детали из ПЛА изготовленные по стандартной технологии экструзии; б) детали из ПЛА, изготовленные с помощью FFF-печати; в) макрофотографии экструдированного (слева) и напечатанного (справа) изделий с одинаковым диаметром 2,85 мм; г) фотографии испытаний химической стойкости в ДХМ изделий, изготовленного на 3D-принтере, д) фотографии испытаний химической стойкости в ДХМ экструдированного изделия.

2.3.2. Анализ устойчивости материалов, применяемых в FFF печати, к воздействию растворителей

При разработке реактора для применения в органическом синтезе была поставлена задача поиска устойчивого материала, который бы не разрушился и не растворился в растворителе в ходе синтеза. Для оценки совместимости ряда термопластичных полимеров с различными органическими и неорганическими растворителями был разработан и применен простой тест. Для этого были напечатаны методом FFF модели одинаковой формы. Модель имела полуцилиндрическую часть, дно диаметром 10 мм и высоту 17 мм. Модели были

напечатаны из следующих материалов: ПЛА, ПЛА-Cu (ПЛА с тонко измельченной медью в качестве наполнителя), АБС (сополимер акрилонитрила, бутадиена и стирола), СБС (сополимер бутадиена и стирола), Кер (Ceramo, сополимер стирола и акрилонитрила с наполнителем из частиц керамики), УПС (ударопрочный полистирол), ПЭТГ (полиэтилентерефталат-гликоль), ПМ (Primalloy, эластомер), ПА (полиамид), ПА-С (полиамид с наполнителем из углеродных волокон), ПОМ (полиоксиметилен), ПП (полипропилен) и ПЭ (полиэтилен). Еще одна модель была напечатана при помощи стереолитографии из фотополимера (ФП) путем фотополимеризации.

В ходе эксперимента напечатанные модели ставили на дно бюкса. На модель помещали шарик, который использовался в качестве индикатора целостности структуры. Далее в бюксы приливали равные объемы растворителя, после чего осуществляли интервальную съемку в течение 20 ч. Растворители были выбраны по их актуальности для химической технологии (включая тонкий органический синтез, фармацевтику и лакокрасочную промышленность) и повседневной исследовательской лабораторной практики. Были проанализированы 12 растворителей: ДХМ, ацетон, этилацетат, толуол, этанол, тетрагидрофуран, диметилформамид, триэтиламин, ледяная уксусная кислота, водный раствор NaOH (1 М), водный раствор серной кислоты (0,5 М) и вода. Непрерывное давление шарика на изделие позволяло зафиксировать процессы разрушения. При отсутствии шарика четкое фиксирование потери механической прочности было бы затруднительно, в то время как при его наличии ясно наблюдается потеря структурной целостности.

На рисунке показаны репрезентативная серия снимков эксперимента для системы АБС-ДХМ (Рисунок 20а). В качестве количественного показателя была использована площадь пластикового изделия на изображении. Увеличение площади изделия во время эксперимента свидетельствует о процессах набухания или расслоения, в то время как уменьшение указывает на растворение тестируемого объекта. Были построены кривые изменения площади FFF-изделия в

процессе эксперимента (Рисунок 20б). Поведение кривой позволяет оценить устойчивость для различных материалов, в то время как характер изменений указывает на тип разрушения. Критерием полного разрушения изделия являлось падение шарика. Построенная кривая была перенесена на круговую диаграмму, на которой угол отображал время эксперимента, а радиус – площадь изделия (Рисунок 20в).

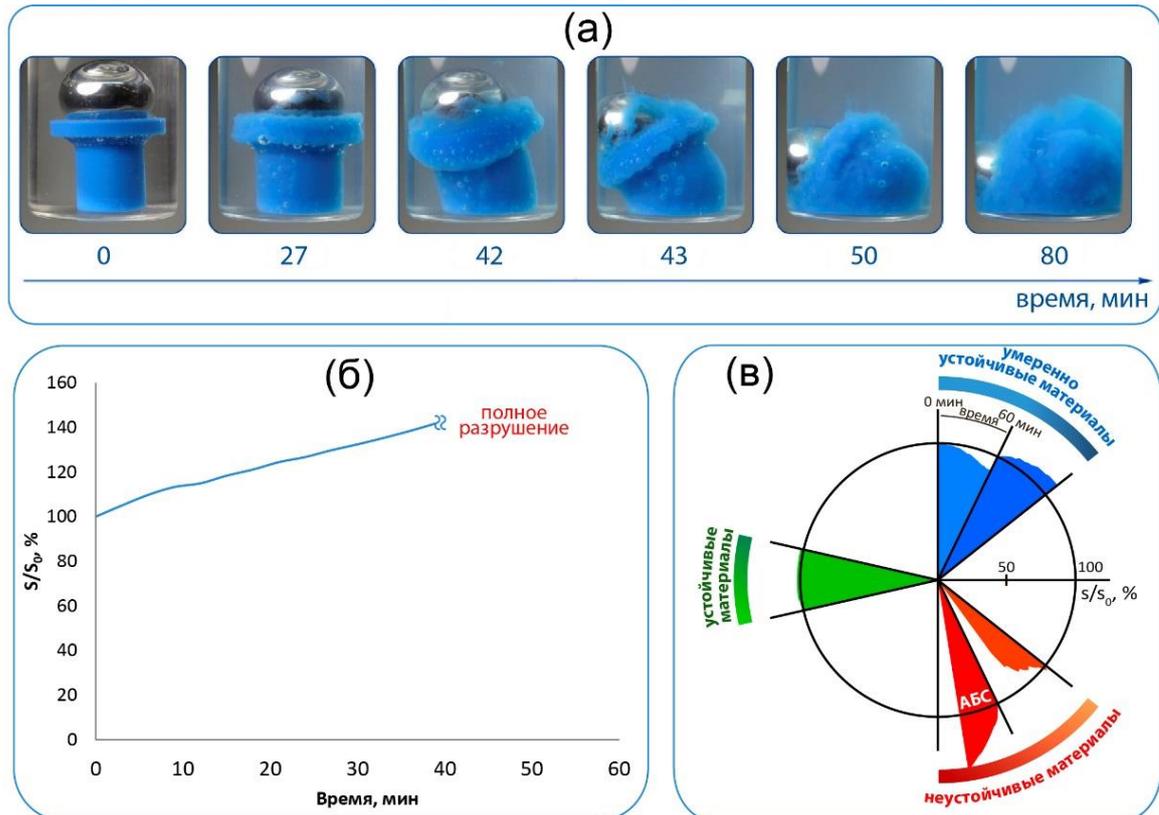


Рисунок 20. Пример разрушения изделия из АБС в ДХМ со стальным шариком в качестве индикатора целостности. а) серия снимков; б) соответствующая кривая, отражающая увеличение площади изделия из-за процесса разрушения на снимке (горизонтальная ось показывает время эксперимента, вертикальная ось показывает отношение фактических площадей к исходным); в) примеры представления на круговой диаграмме: АБС как нестабильный материал (красный), а также общие обозначения более стабильных материалов (синий и зеленый)

С помощью этого простого и эффективного метода была оценена устойчивость полимерных материалов, применяемых для FFF-печати. Данные,

приведенные на рисунке 21, показывают, что все тестируемые материалы химически устойчивы к воде, водным растворам кислоты и щелочи, а также к этанолу. Наибольшую химическую стойкость к органическим растворителям показали изделия из материалов ПП, ПЭ, ПОМ, ПА и ПА-С, тогда как наиболее популярные для FFF-печати материалы (ПЛА, АБС, СБС и УПС) оказались неустойчивы к органическим растворителям. В случае материалов с наполнителями, показавших низкую стойкость (ПЛА-Cu и Кер), в ряде растворителей наблюдалось растворение полимерной матрицы и высвобождение частиц наполнителя. В случае единственного материала с эластомерными свойствами – ПМ – наблюдалась умеренная устойчивость к ацетону, этилацетату и толуолу. Следует отметить, что, в отличие от других термопластов, ПМ подвергается набуханию в толуоле, увеличиваясь в размерах, но при этом сохраняя свою форму. ПЭТГ показал высокую устойчивость к ацетону и толуолу; он также был устойчив к этилацетату и ДХМ при кратковременном воздействии. Фотополимер был устойчив ко всем растворителям кроме ДХМ, воздействие которого в течение 20 часов приводило к разрушению изделия.

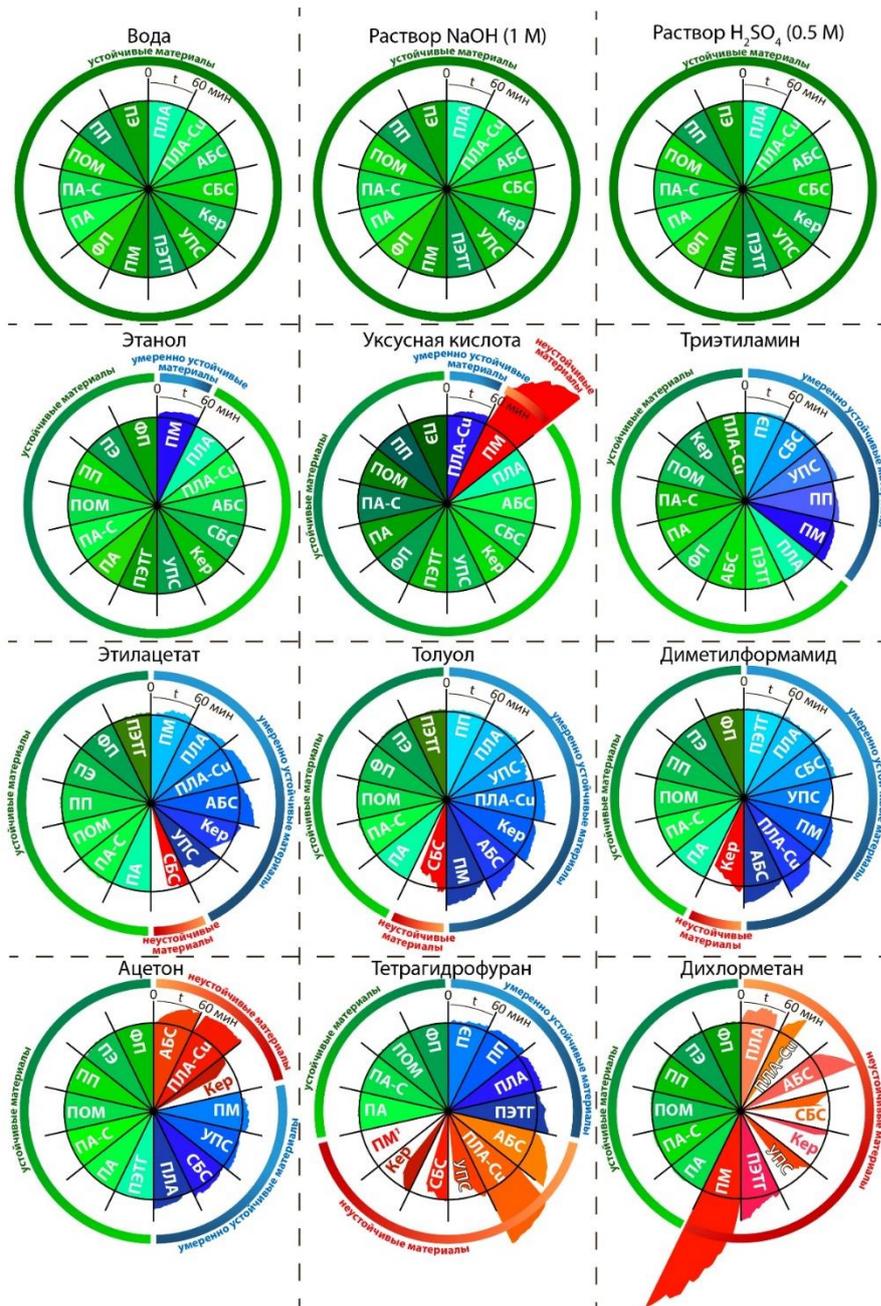


Рисунок 21. Круговые диаграммы изменения площади FFF-изделия под воздействием растворителей в течение 1 ч: (● – красный цвет) материал разрушается в ходе эксперимента ($\Delta S > 20$): теряет свою форму из-за растворения, дезинтеграции и/или расслоения; (● – синий цвет) материал проявляет умеренную устойчивость в ходе эксперимента ($\Delta S = 2-20\%$), наблюдается незначительное набухание или растворение внешних слоев при сохранении формы изделия; (● – зеленый цвет) материал устойчив в ходе эксперимента ($\Delta S < 2\%$): изделие сохраняет форму, растворения не наблюдается. ¹ Разрушение ПМ в ТГФ произошло за несколько секунд.

Таким образом, в соответствии с полученными результатами можно разделить проанализированные материалы по их химической устойчивости к органическим растворителям на 3 группы:

- 1) устойчивые к действию различных растворителей (ПП, ПЭ, ПОМ, ПА и ПА-С);
- 2) в основном устойчивые, но не стабильные в некоторых растворителях (ФП, ПЭТГ);
- 3) склонные к разрушению в большинстве органических растворителей (ПЛА, ПЛА-Сu, АБС, СБС, Кер, ПМ и УПС).

2.3.3. Анализ воздействия растворителей на микроструктуру изделий из устойчивых термопластов

Изделия из устойчивых материалов (ПП, ПОМ, ПА и ПА-С) были изучены с помощью СЭМ с целью определения влияния растворителей на микроструктуру изделий. Для этого был проведен анализ морфологии поверхности изделий в начале и через 20 ч эксперимента в ДХМ. ПОМ имеет на поверхности поры между и внутри слоев (Рисунок 22). Поверхность ПП текстурирована, имеет поры между слоями (Рисунок 23). В случае ПА наблюдались гладкая поверхность слоев и межслоевые поры (Рисунок 24). Напротив, волокна ПА-С текстурированы и имеют поры между и внутри слоев (Рисунок 25). Никаких признаков растворения не наблюдаются на микрофотографиях с полным сохранением морфологии поверхности и межслоевых пор.

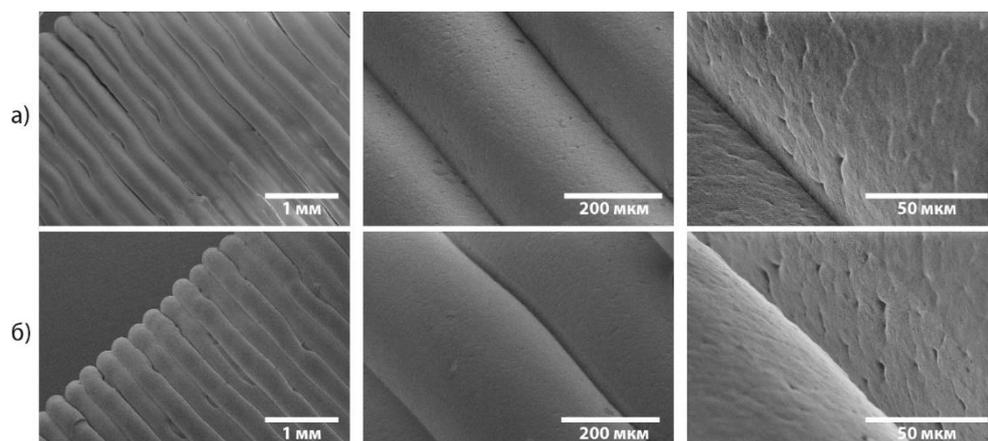


Рисунок 22. Микрофотографии СЭМ поверхности изделия, напечатанного из ПОМ, до (а) и после 20 ч обработки ДХМ (б) при разных увеличениях.

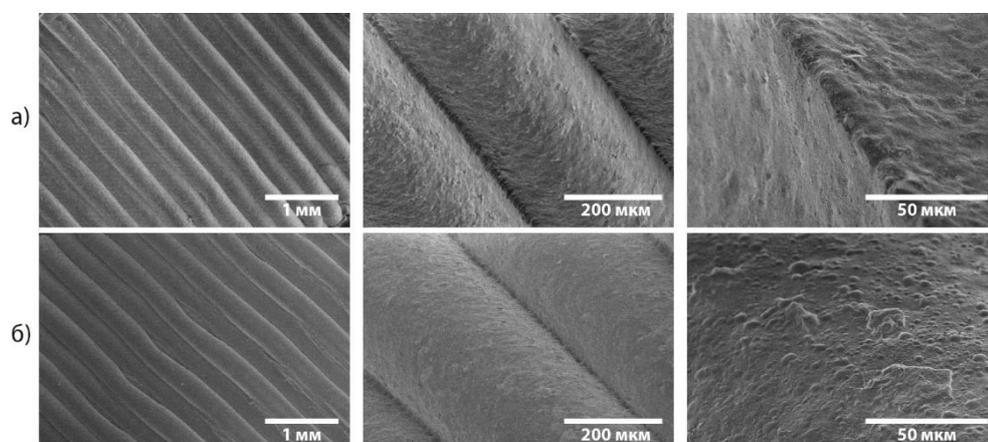


Рисунок 23. Микрофотографии СЭМ поверхности изделия, напечатанного из ПП, до (а) и после 20 ч обработки ДХМ (б) при разных увеличениях.

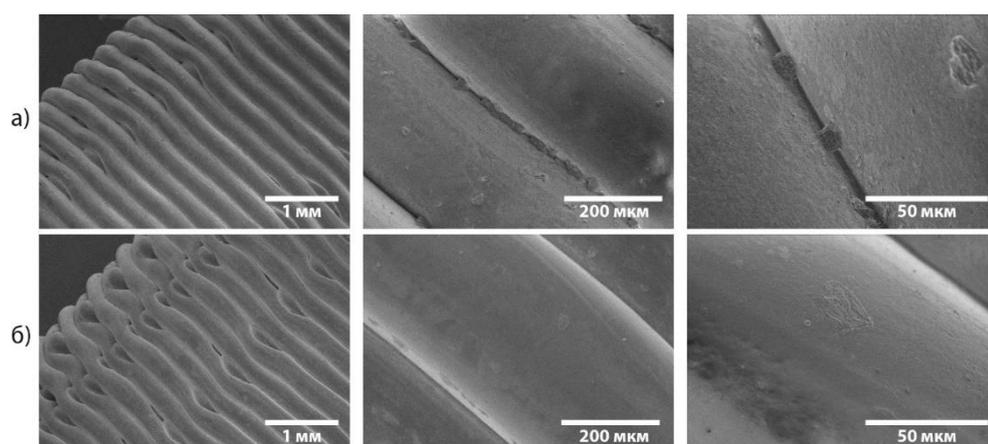


Рисунок 24. Микрофотографии СЭМ поверхности изделия, напечатанного из ПА, до (а) и после 20 ч обработки ДХМ (б) при разных увеличениях.

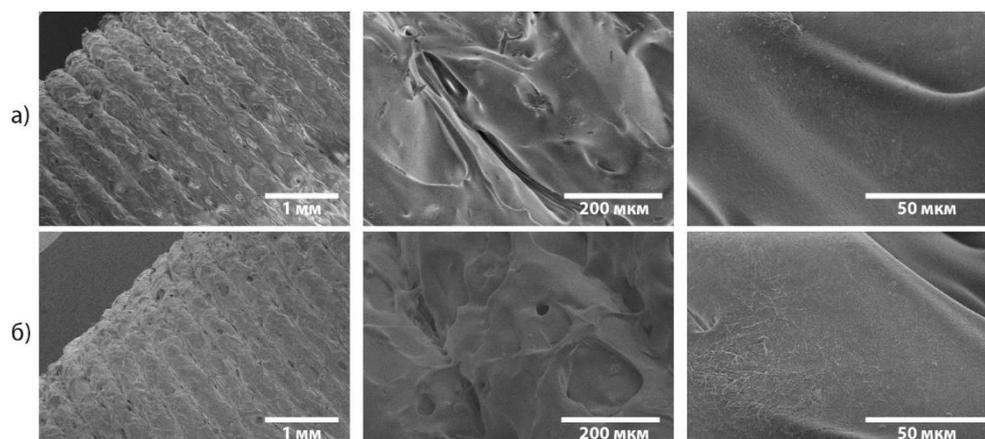


Рисунок 25. Микрофотографии СЭМ поверхности изделия, напечатанного из ПА-С, до (а) и после 20 ч обработки ДХМ (б) при разных увеличениях.

Таким образом, наиболее устойчивыми материалами являются ПП, ПЭ, ПОМ, ПА и ПА-С: в ходе экспериментов по оценке устойчивости изделия из этих материалов сохраняли структурную целостность, а морфология поверхности не изменялась.

Важным технологическим параметром при создании изделий методом FFF является усадка материала при печати – изменение формы или размеров напечатанного изделия, вызванное переходом нанесенного термопласта из вязкотекучего состояния в твердое. Усадка определяется свойствами используемого материала и может приводить к образованию большого количество дефектов в изделии, а также к значительной деформации. Среди устойчивых материалов ПЭ и ПОМ показали значительную степень усадки, ПА – в меньшей степени. ПА-С и ПП проявили наименьшую степень усадки по сравнению с другими устойчивыми материалами.

Таким образом, для разработки реактора были выбраны ПП и ПА-С ввиду высокой устойчивости по отношению к воздействию растворителей и низкой степени усадки при печати.

2.3.4. Дизайн реактора

Идея заключалась в создании компактного устройства для генерирования ацетилена и последующего введения его в реакции, которое позволило бы преодолеть проблемы работы с ацетиленом (использование газовых баллонов, в

которых газ находится под высоким давлением). Для компактности реактор должен помещаться в реакционный сосуд. Во избежание неконтролируемых утечек газа реактор должен обладать минимальным количеством стыков.

Реактор представляет собой полый цилиндр с боковым вырезом и днищем, в центре которого расположена трубка (Рисунок 26а). Высота реактора составляет 97 мм, внешний диаметр цилиндра – 25 мм, толщина стенки – 1,5 мм. Внутренний диаметр трубки составляет 3 мм, а толщина ее стенки – 2,15 и 3 мм у отрезков внутри и снаружи цилиндра, соответственно. На конце трубки имеется коническое расширение с диаметром 18 мм, которое имеет технологические отверстия с диаметром 1 мм. Внешний диаметр крышки немного меньше внутреннего диаметра реактора, что сделано во избежание сложностей из-за возможной усадки при помещении крышки в реактор.

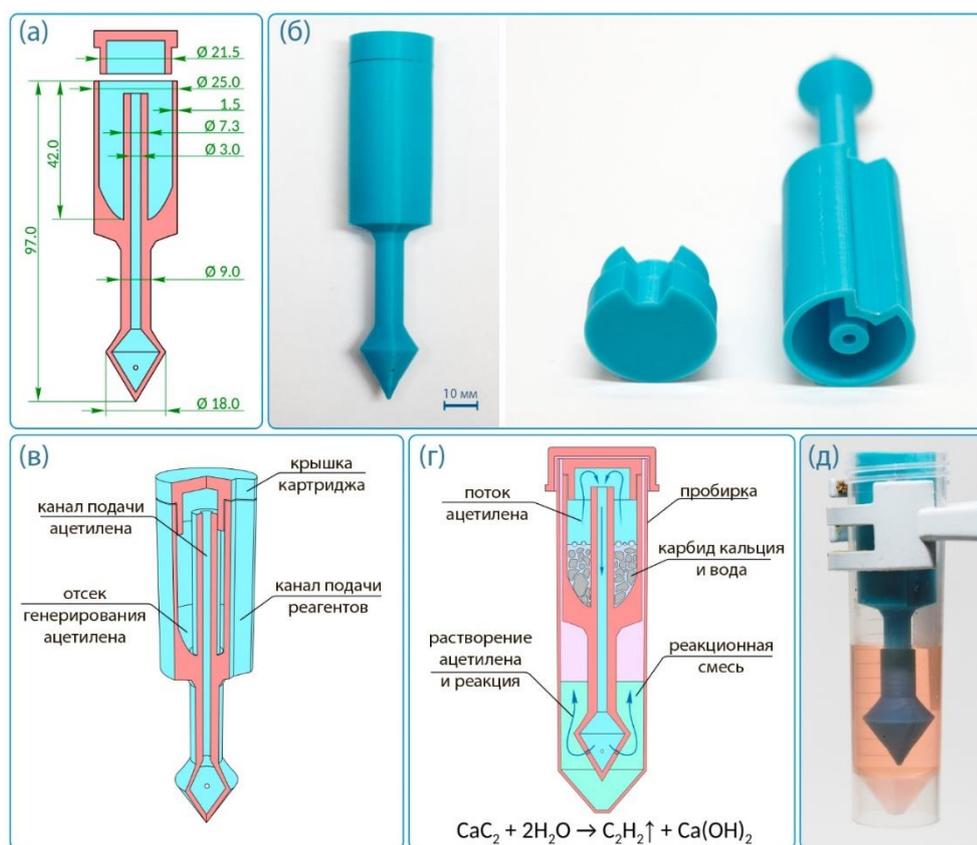


Рисунок 26. Реактор: а) чертеж реактора; б) фотография реактора, напечатанного из ПЛА; в) внутренняя структура реактора; г) принцип действия реактора; д) фотография готового к использованию реактора в пробирке.

Первый прототип реактора был напечатан из ПЛА (Рисунок 26б). Отверстия для выхода газа были просверлены в коническом расширении центральной трубки. Реактор состоит из отсека для генерирования ацетилена, который посредством канала подачи ацетилена соединен с распределителем газа (коническое расширение с отверстиями), и крышки (Рисунок 26в). Боковой вырез в отсеке позволяет загружать реагенты в реакционный сосуд без удаления реактора.

Вначале реагенты для образования газа ($\text{CaC}_2 + \text{H}_2\text{O}$) загружаются в отсек для генерирования ацетилена, после чего отсек сразу закрывают. Выделяющийся газ переходит из отсека через канал подачи ацетилена в распределитель и выходит через отверстия в нем (Рисунок 26г). Нижнюю часть реактора помещают в реакционную смесь для насыщения ее ацетиленом. Распределитель разделяет газовый поток на несколько, что повышает эффективность насыщения реакционной смеси.

Выходные отверстия расположены на высоте 5 мм, что позволяет предотвратить попадание реагентов из отсека генерирования газа в реакционный сосуд: в случае их попадания в канал подачи ацетилена они останутся в нижней части распределителя, не препятствуя выходу газа. Разработанный реактор помещается в пробирку и подает ацетилен непосредственно в реакционный раствор (Рисунок 26д).

2.3.5. Анализ эффективности и возможности модификации реактора.

Использование системы автоматизированного проектирования позволяет менять и адаптировать геометрические параметры реакторов для различных реакционных сосудов (колбы, пробирки и т.д.). На рисунке 27а представлены два реактора различной длины и диаметра, напечатанные из ПП, а также их комбинации с различными сосудами (Рисунок 27б-г). После добавления в отсек генерирования газов реагентов выделяющийся ацетилен барботируется через раствор внутри реакционного сосуда.

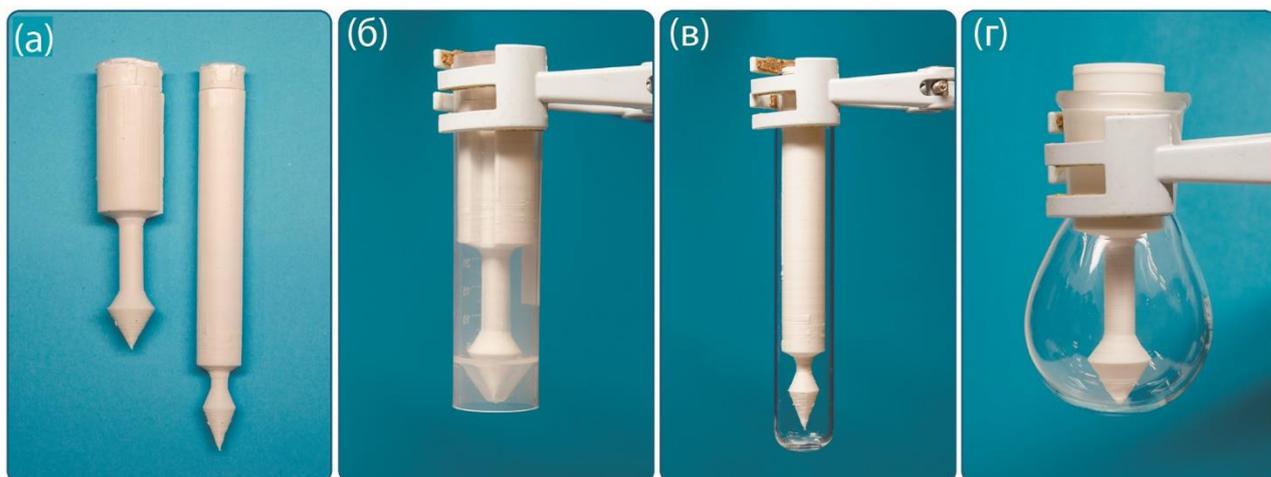


Рисунок 27. Реакторы для генерирования ацетилена, напечатанного из ПП: а) реакторы различных размеров; (б, в) фотографии реакторов в пробирках; г) фотографии реактора в колбе.

Для оценки эффективности реактора генерирования ацетилена в сравнении со стандартной методикой, связанной с использованием ацетилена из баллона, были проведены эксперименты по насыщению растворителя: ацетилен барботировали через ДМСО при комнатной температуре ($\sim 22\text{ }^{\circ}\text{C}$) в течение 20 мин, с использованием ацетилена из реактора и из баллона. Затем определяли концентрации ацетилена в растворителе при помощи ^1H ЯМР спектроскопии с использованием внутреннего стандарта. В обоих случаях наблюдались сопоставимые значения концентрации в пределах погрешности эксперимента (Таблица 11).

Следует отметить, что распределитель конической формы может быть неудобен в ряде случаев. 3D-печать позволяет создавать реакторы с распределителями различной формы для лучшего соответствия форме сосуда. Была проанализирована зависимость эффективности газораспределения от формы распределителя, для чего были напечатаны реакторы со сферическим и цилиндрическим распределителем, а также без него (Рисунок 28). Эксперименты по насыщению ДМСО показали одинаковые концентрации ацетилена во всех случаях (Таблица 11). Таким образом, форма распределителя может быть изменена в случае необходимости без потери в эффективности реактора.

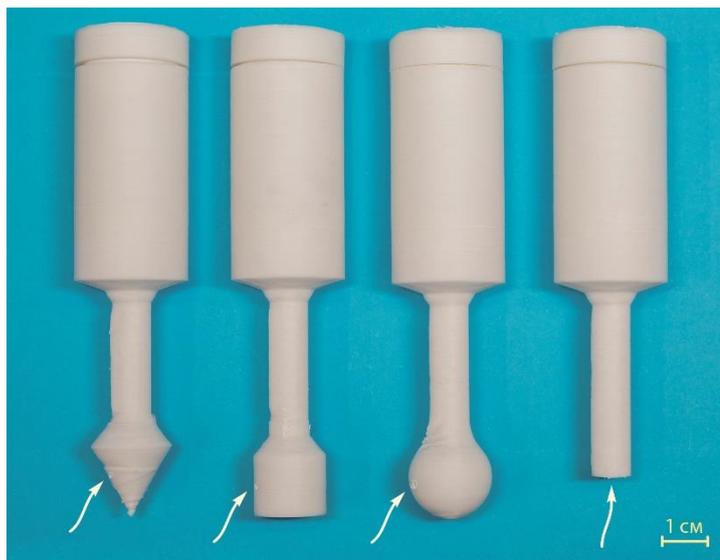


Рисунок 28. Реакторы с диспергаторами различной формы (стрелка указывает на отверстия для выхода газа).

Таблица 11. Концентрации ацетилена в ДМСО, насыщенном газом с использованием реакторов с распределителями различной формы

Распределитель	C (C ₂ H ₂), ммоль/мл
Конический	0,54±0,01
Цилиндрический	0,56±0,02
Сферический	0,56±0,04
Без распределителя	0,55±0,05
Ацетилен из баллона	0,47±0,12

Ввиду использования воды для генерирования ацетилена получаемый газ может быть влажным. Для некоторых реакций, особенно металл-катализируемых, присутствие воды может быть нежелательно. Чтобы интегрировать осушающий картридж в реактор, внутренний диаметр канала подачи ацетилена был увеличен с 3 до 5,3 мм при сохранении внешнего диаметра. Полученное пространство было заполнено осушающим агентом (гранулированный безводный CaCl₂). Эффективность осушения газа с использованием данного реактора была оценена в экспериментах по насыщению ДМСО, аналогичных выше описанным. По окончании барботирования содержание воды в растворителе определяли при помощи титратора Карла Фишера (Таблица 12). Эксперимент показал

эффективность осушающего картриджа. В случае необходимости диаметр и высота осушающего картриджа могут быть увеличены для большей эффективности осушения.

Таблица 12. Концентрация воды в ДМСО до и после насыщения ацетиленом.

Осушитель	ДМСО перед насыщением	Без осушителя	CaCl ₂	Ацетилен из баллона
ω (H ₂ O), масс. %	0,235±0,008	0,442±0,009	0,354±0,003	0,335±0,012

Неотъемлемой частью работы с газами является использование расходомера для контроля скорости потока газа. Аддитивные технологии позволяют реализовывать значительные модификации конструкции реактора для различных задач. В случае реактора с расходомером выделяющийся в отсеке генерирования газ переходит в центральный канал, соединенный с расходомером (Рисунок 29а-в). После выхода из расходомера газ возвращается в канал подачи ацетилена и впоследствии выходит через диспергатор в реакционный раствор. Поток газа несколько раз меняет направление своего движения, таким образом обеспечивая работоспособность расходомера. Канал расходомера имеет цилиндрическое сечение. В качестве индикатора потока используется сферический пластиковый поплавок. В данном случае реактор был напечатан из прозрачного материала для возможности визуального фиксирования положения поплавка. В качестве поплавка может быть использован готовый или напечатанный шар подходящего размера и массы. Во втором случае печатаются две полусферы, которые затем скрепляются. При этом поплавок получается полым, что делает возможным более тонкую настройку массы шара. Интегрированный расходомер позволяет осуществлять не только качественные, но и количественные измерения потока газа, для чего требуется предварительная калибровка с использованием внешнего компрессора (Рисунок 29г).

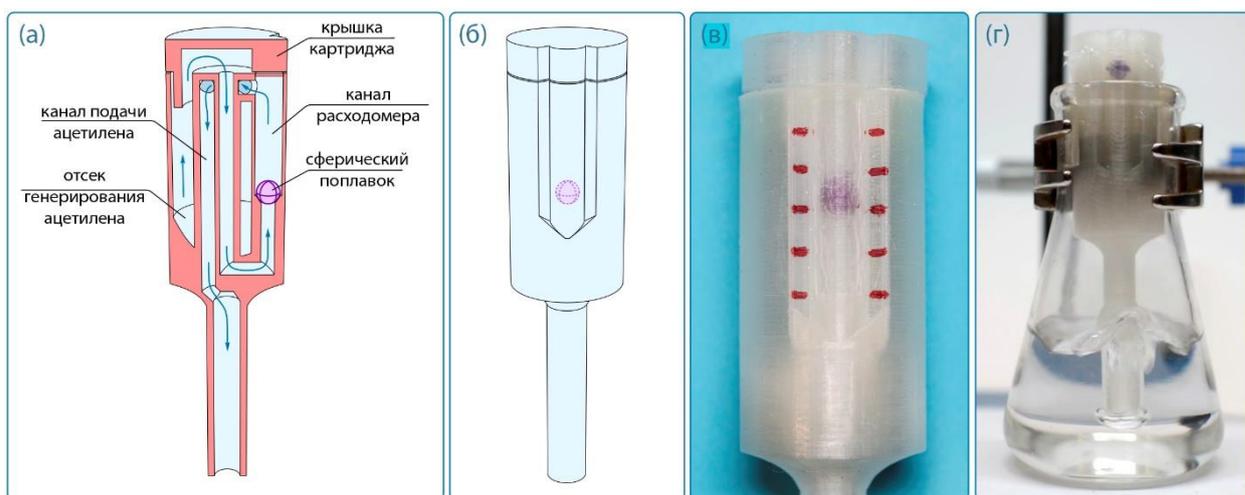


Рисунок 29. Реактор с интегрированным поплавковым расходомером: а) схема реактора; б) общий вид реактора; в) фотография реактора с поплавком в среднем положении; г) фотография реактора в работе.

2.3.6. Применение реактора для синтеза

1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 и 1,2-бис(арилтио)этенев

Важным аспектом применения реактора является скорость и время выделения газа в камере генерирования, что регулируется количеством и степенью дисперсности твердого реагента, а также концентрацией и скоростью добавления жидкого реагента. К примеру, в случае добавления воды к CaC_2 реакция выделения ацетилена протекает чрезвычайно интенсивно, что может привести к попаданию реакционной смеси из камеры генерирования газа в канал подачи ацетилена и впоследствии в реакционный сосуд. Для понижения интенсивности газовой выделению жидкий реагент (вода) разбавляется инертным по отношению к CaC_2 растворителем. Предварительная оптимизация реакции генерирования газа (количество CaC_2 и H_2O , концентрация H_2O) позволяет достичь того времени газовой выделению, которое необходимо для проведения того или иного синтеза.

Разработанный реактор был применен в реакции никель-катализируемого присоединения диарилдисульфидов к ацетилену. Перед реакцией растворитель в пробирке преднасыщали ацетиленом в ледяной бане с использованием реактора, напечатанного из ПП: для этого к CaC_2 добавляли смесь вода-ДМФА двумя порциями с интервалом 15 минут. Спустя 30 минут барботирования газа порцию

преднасыщенного ацетиленом растворителя приливали к твердым реагентам в пробирке. Синтез проводили аналогично выше описанной процедуре. В результате были получены целевые 1,2-бис(арилтио)этенy (1) с высокими выходами. На примере дифенилдисульфида было показано, что выход этена (1a) аналогичен таковому в реакции с использованием ацетилена из баллона (Схема 87).

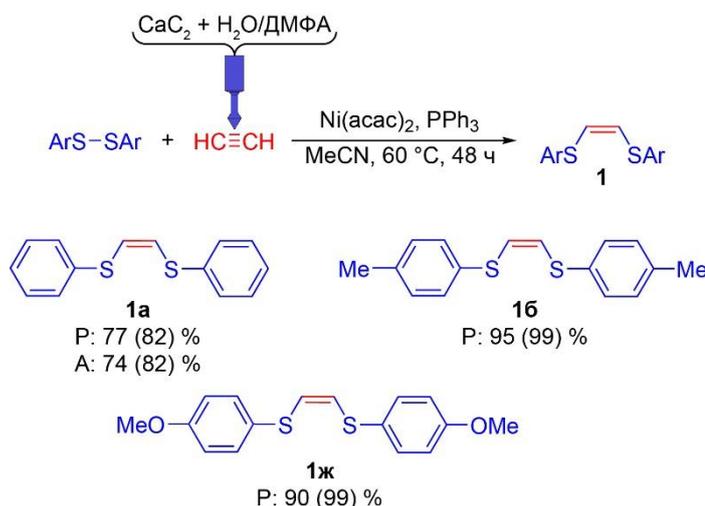


Схема 87. Синтез 1,2-бис(арилтио)этенy (1) с использованием ПП реактора (Р-реактор, А-ацетилен из баллона).

На следующем этапе реактор был апробирован в синтезе 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 (2). Через порцию растворителя в пробирке барботировали ацетилен с помощью реактора в течение 30 минут. Далее добавляли в пробирку оставшиеся реагенты, не удаляя реактор, и пробирку закрывали. Для успешного протекания данной реакции нужен не только растворитель, преднасыщенный ацетиленом, но и повышенное давление C_2H_2 , поэтому реактор в ходе реакции оставался в пробирке. Выходы целевых 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 (2) были сопоставимы с выходами в реакции с ацетиленом из баллона (Схема 88).

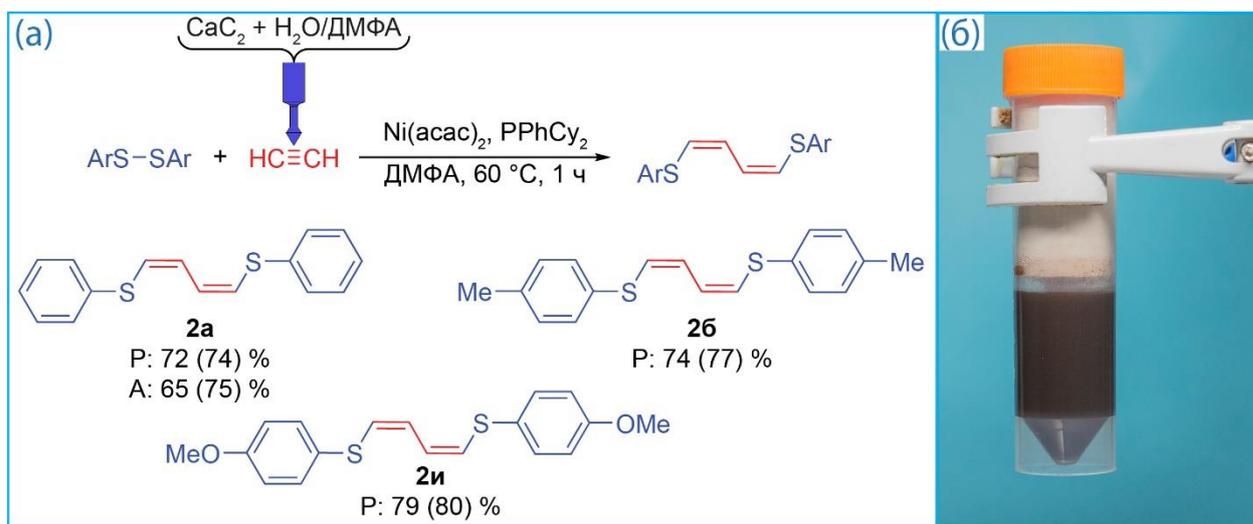


Схема 88. Синтез 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 (**2**) с использованием ПП реактора: а) продукты реакции (P-реактор, А-ацетилен из баллона); б) схема реакционной установки.

2.3.7. Применение реактора для проведения синтезов с другими газами

Конструкция реактора предполагает его универсальность для генерирования и других газов (CO₂, H₂ и т.д.). Водород и углекислый газ доступны в баллонах, однако для их использования, как и в случае с ацетиленом, требуется газовая линия, удовлетворяющая требованиям безопасности. Поэтому была поставлена задача оценить применимость реактора для генерирования ряда других газов с последующим их использованием в органическом синтезе.

На первом этапе была оценена применимость реактора для генерирования CO₂. Для получения CO₂ к порошку NaHCO₃ покапельно добавляли водный раствор H₂SO₄ в течение 1 ч с использованием шприцевого насоса через септу в просверленном в крышке отверстии. Применение методики в карбоксилировании *n*-бутилмагнийбромида позволило выделить валериановую кислоту с количественным выходом (Схема 89а).

Генерирование H₂ проводили при помощи реакции Zn с H₂SO₄. Водный раствор кислоты добавляли к гранулированному цинку одной порцией, что обеспечило умеренное газовыделение в течение ~1,5 ч. В качестве модельной реакции выбрано гидрирование этилциннамата, катализируемое Pd/C. Спустя 1,5 ч

реакции при 50 °С конверсия составила 68 %. Реакционная смесь из отсека генерирования газа была удалена, и добавлены новые порции Zn и кислоты. Реакцию продолжали еще 1,5 ч, что позволило получить целевой этил-3-фенилпропионат с количественным выходом (Схема 89б).

Добавление D₂O к карбиду кальция позволяет получать D-меченный ацетилен, который впоследствии может быть использован для синтеза меченых продуктов. Это было продемонстрировано в реакции синтеза 1,2-бис(арилтио)этинов-1,2-*d*₂, которая проводилась по аналогичной синтезу продуктов без дейтерия процедуре. D-замещенные продукты были получены с высокими выходами (87-94 %) и высокой степенью обогащения по дейтерию (более 98 %) (Схема 89в).

Генерирование D₂ осуществляли посредством добавления к Zn раствора D₂SO₄ в D₂O. Последующую реакцию дейтерирования этилциннамата проводили по аналогичной процедуре гидрирования. Реакция дейтерирования протекала значительно медленнее гидрирования: после 3 ч реакции конверсия составила только 50 %. Это, вероятно, обусловлено кинетическим изотопным эффектом. Проведение реакции в течение дополнительных 12 ч позволило достичь конверсии 81 % с обогащением по дейтерию 90 % (Схема 89г).

Таким образом, разработанный реактор представляет собой универсальное решение для генерирования различных газов, позволяющее упростить экспериментальную работу.

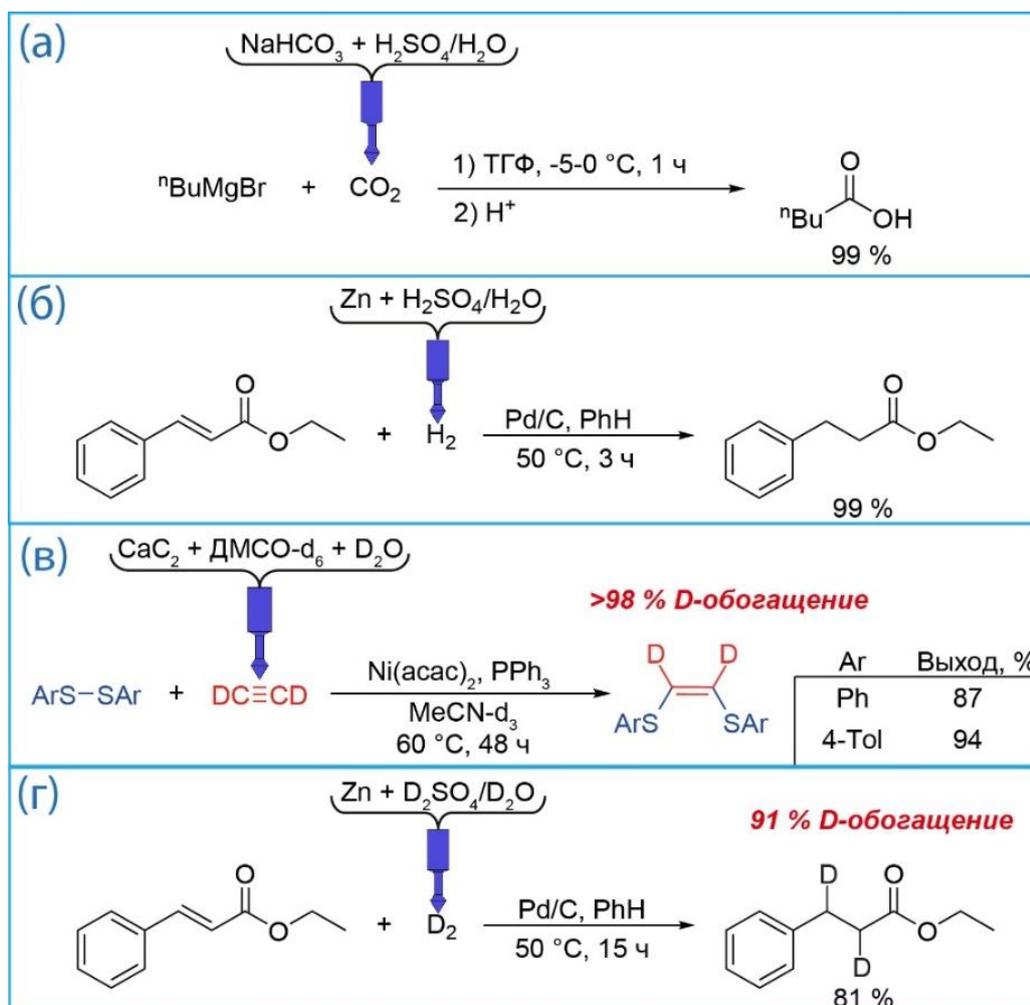


Схема 89. Реакции с газами, полученными с использованием реактора: а) карбоксилирование *n*-бутилмагнийбромида; б) гидрирование этилциннамата; в) никель-катализируемое присоединение диарилдисульфидов к C_2D_2 ; г) дейтерирование этилциннамата.

2.3.8. Изучение возможности многократного использования реактора

Реакторы, напечатанные из ПА-С и ПП, были также успешно протестированы в реакции винилирования. CaC_2 и ДМСО загружали в камеру образования ацетилен реактора, в качестве модельного субстрата использовали бензиловый спирт, а в колбу загружали KOH и KF (Схема 90).

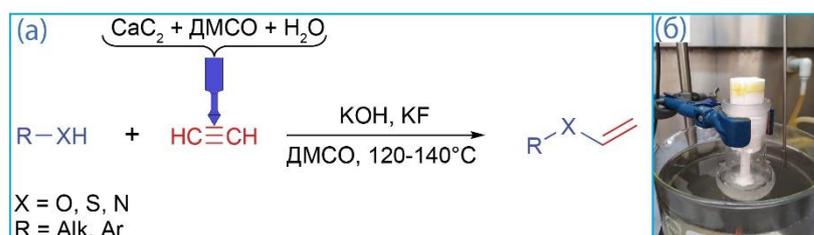


Схема 90. Винилирование: а) схема реакции; б) реакционная установка.

Несмотря на жесткие условия реакции, оба реактора оказались стабильными. Ни суперосновная среда, ни высокая температура не привели к видимому разрушению или расплавлению реакторов.

Реакторы из ПП оказались более стабильными по сравнению с реакторами из ПА-С. Реактор из нейлона выдержал 9 циклов реакции, однако после десятого цикла у него отломилась часть диспергатора. ПП реактор сохранял работоспособность в течение 15 циклов реакции винилирования при 80 – 140 °С, причем никаких признаков разрушения при этом не наблюдалось.

Жесткие условия реакций (60 – 140 °С), органические растворители и щелочь могли вызвать появление пор, деламинацию, т.е. значительно нарушить или полностью разрушить микроструктуру реакторов. Поверхность ПП и ПА-С реакторов была изучена при помощи СЭМ и ЭДС для анализа влияния условий реакции на микроструктуру реакторов и оценки возможности их многократного применения. Поверхность исходного ПП реактора была шероховатой с редкими порами между четко очерченными слоями (Рисунок 30). После реакции синтеза 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3 (**2a**) никаких изменений в морфологии поверхности обнаружено не было. ЭДС показала отсутствие Ni, S и P, т.е. адсорбции реагентов на поверхности ПП не происходит. В случае синтеза бензилвинилового эфира также не зафиксировано никаких признаков разрушения микроструктуры, однако на поверхности реактора наблюдалось появление налета органических веществ, KF и KOH.

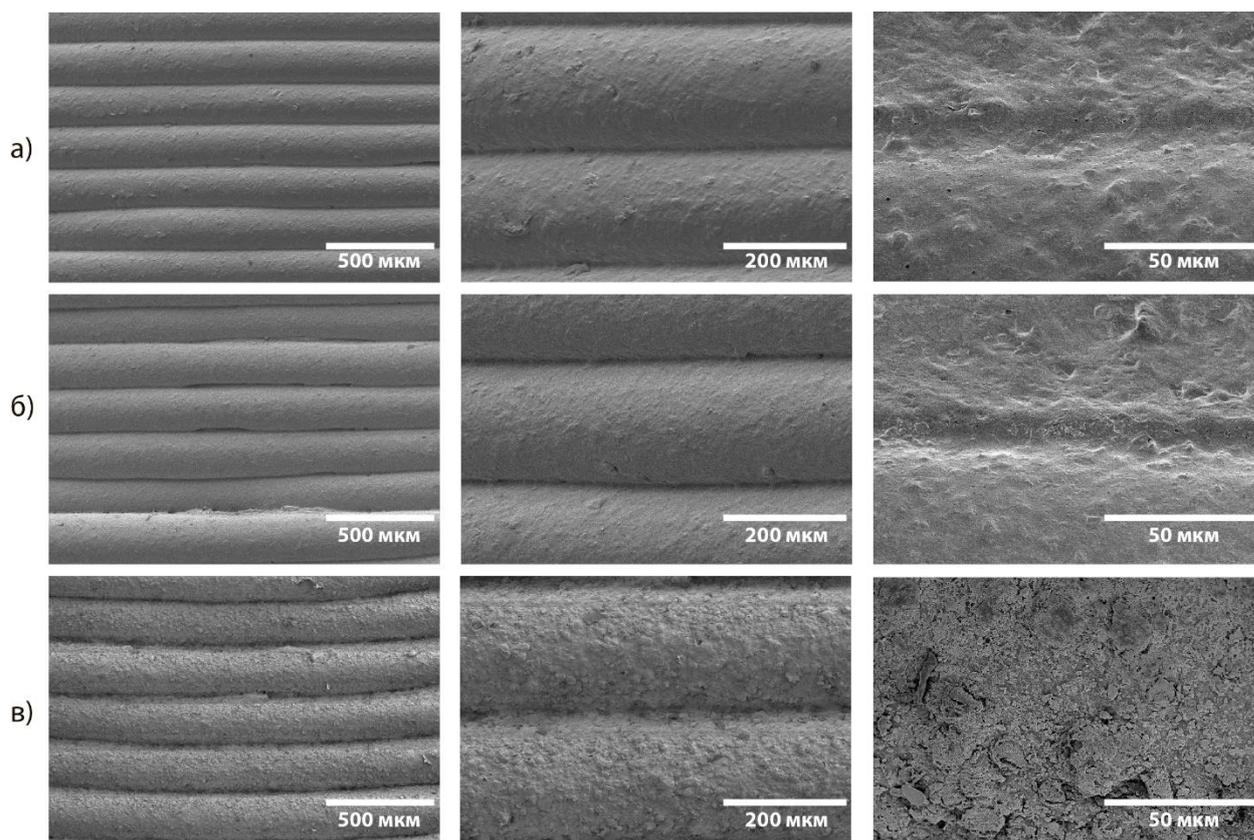


Рисунок 30. Микрофотографии СЭМ поверхности ПП реактора при различных увеличениях: а) до реакции; б) после 1 цикла реакции синтеза 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3 (общее время реакции 1 ч при 60 °С); в) после 5 циклов синтеза винилпроизводных (общее время реакции 5 ч при 130 °С).

Поверхность исходного ПА-С реактора была гладкой с порами между четко определенными слоями (Рисунок 31). После реакции винилирования было зафиксировано разрушение микроструктуры реактора: появилось множество трещин на поверхности, углеродные волокна вышли за пределы пластика. Несмотря на это макроструктура реактора осталась неизменной. ЭДС показал наличие калийсодержащих микрокристаллов на поверхности реактора.

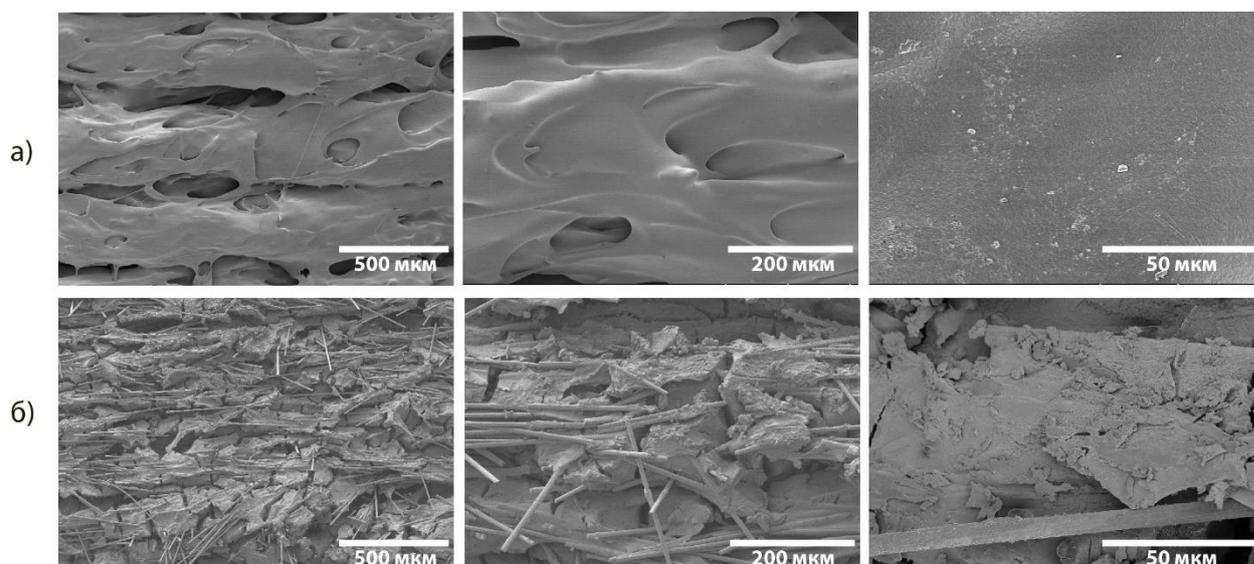


Рисунок 31. Микрофотографии СЭМ поверхности ПА-С реактора при различных увеличениях: а) до реакции; б) после 7 циклов синтеза винилпроизводных (общее время реакции 11 ч при 130 °С).

Таким образом, аддитивные технологии имеют широкие перспективы использования в химии. Возможность быстрого создания и оптимизации изделий сложной архитектуры открывает путь к разработке новых реакторов разнообразного строения для повышения эффективности и экологичности синтезов, что ограничивается только фантазией исследователя.

Разработанный реактор универсален и позволяет проводить синтезы с различными газами с высокой эффективностью, не загрязняя при этом реакционный раствор продуктами. Он является удобной, компактной и безопасной альтернативой применению газов из баллона. Благодаря возможностям 3D-печати геометрические параметры реактора могут быть адаптированы под различные реакционные сосуды. Устойчивость реактора к воздействию реакционных условий позволяет его использовать многократно. В случае продолжительных синтезов, длительность которых больше времени газовой выделения одного реактора, несколько реакторов с новыми порциями реагентов могут быть использованы один за другим.

2.4. Разработка металлического фотореактора

На следующем этапе была поставлена задача разработки реактора, который бы позволил осуществлять облучение светом пробирки с реакционной смесью при

нагревании для проведения фотохимических реакций. Внешняя металлическая оболочка (Рисунок 32) был изготовлен из нержавеющей стали марки РН1 при помощи 3D-печати методом селективного лазерного спекания (SLS) с использованием аппарата для спекания EOSINT M280. Использование технологии селективного лазерного спекания в данном случае позволило создать высококачественный металлический реактор. В центре реактора расположен цилиндрический канал с полусферическим дном для установки стандартных стеклянных пробирок с завинчивающимися крышками. В нижней части реактора расположен боковой цилиндрический канал для подачи светового излучения, пересекающий основной канал реактора. В реакторе могут быть установлены коммерчески доступные светодиоды. Реакторы могут быть собраны в массивы для проведения параллельных фотохимических экспериментов в одинаковых температурных условиях. Для изоляции светодиода от корпуса реактора (1) для предотвращения перегрева были использованы тефлоновые прокладки (2) и (4). Через крепление (3)-(7) можно подключить различные светодиоды с разной длиной волны (6), что позволяет заменить источник света за несколько секунд.

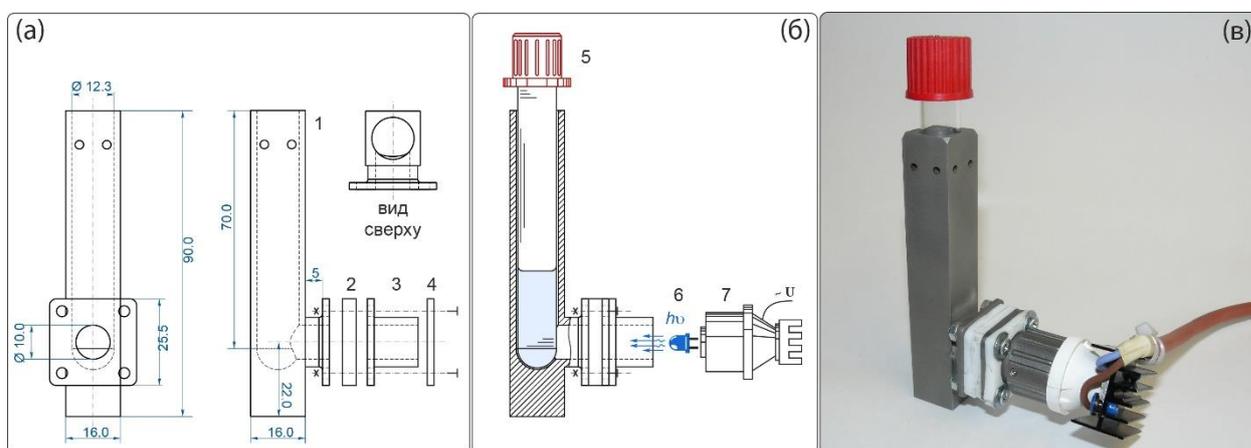


Рисунок 32. Фотореактор: а) схема с указанием основных размеров в миллиметрах; б) схема сборки фотореактора со светодиодом и пробиркой; в) фотография собранного реактора с подключенным светодиодом.

Для сравнительного анализа были изготовлены два реактора аналогичных размеров с использованием классических методов (резки/фрезерования/сварки) из алюминиевого сплава (I) и нержавеющей стали (II) (Рисунок 33). В случае реактора,

изготовленного с помощью 3D-печати (III), наблюдались более высокая размерная точность и лучшее качество поверхности, которые были достигнуты без дополнительной обработки.

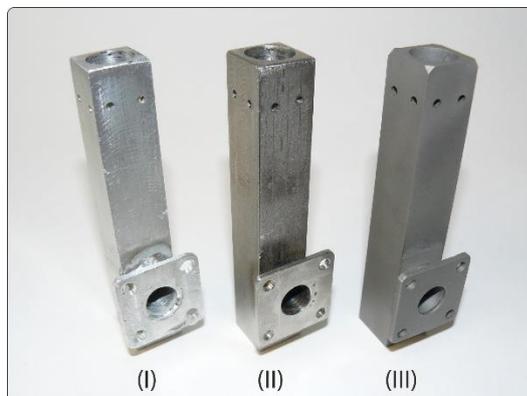


Рисунок 33. Фотографии реакторов, изготовленных традиционным методом резки/фрезерования/сварки из алюминиевого сплава (I) и нержавеющей стали (II), а также реактора, изготовленного из нержавеющей стали методом SLS 3D-печати (III).

Был проведен сравнительный анализ термостабилизации при использовании реакторов I, II и III (Рисунок 34) следующим образом: в фотореакторе нагревали пробирку с растворителем при определенной температуре и отслеживали его температуру в течение 2 часов. В случае реактора, напечатанного на 3D-принтере, температурная стабилизация оценивалась со включенным и выключенным светодиодом (III-вкл и III-выкл соответственно). Контрольный эксперимент был проведен в ДМФА при 90 °С. Менее точная термостабилизация наблюдалась в алюминиевом реакторе, стандартное отклонение температуры составило примерно 2,0 °С (I). В случае реакторов из стали (II и III) стандартное отклонение температуры составило менее 0,6 °С, т.е. термостабилизация была лучше.

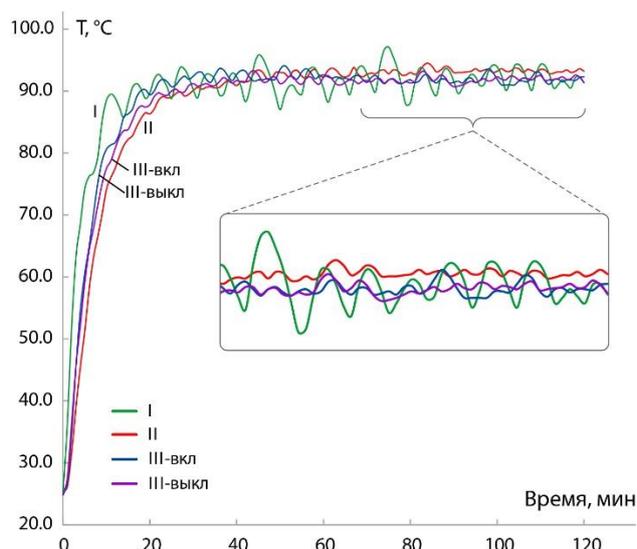


Рисунок 34. Контроль термостабилизации в течение 2 ч в растворе ДМФА при 90 °С для следующих фотореакторов: I – реактор из алюминиевого сплава и II – реактор из нержавеющей стали, изготовленные традиционным способом; III-выкл и III-вкл — реактор из нержавеющей стали, напечатанный на 3D-принтере, с выключенным и включенным светодиодом соответственно.

Разработанный реактор был применен для анализа влияния света на селективность реакций синтеза этенов и бутадиенов. Реакция присоединения дифенилдисульфида к ацетилену в условиях синтеза этенов показала сопоставимые результаты при облучении светом и в темноте (Таблица 13).

Таблица 13. Влияние света на результаты реакции синтеза этена.

$\text{Ph}_2\text{S}_2 + \text{HC}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{MeCN (1 мл), 60 °C, 3 ч}]{\text{Ni(acac)}_2 \text{ (3 мол \%)} \\ \text{PPh}_3 \text{ (30 мол \%)}} \text{PhS}-\text{CH}=\text{CH}-\text{SPh} + \text{PhS}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{SPh}$		
Свет ^a	Выход ^b 1a, %	Выход ^b 2a, %
+	25	4
-	28	4

^a Синий LED ($\lambda = 455 \text{ нм}$). ^b Выход определен по ^1H ЯМР с внутренним стандартом.

Эксперимент по синтезу этена в отсутствие света в течение 48 ч показал выход этена 82 %, что соотносится с ранними экспериментами по синтезу этена.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Общая информация

Синтезы проводились в атмосфере аргона/ацетилена. Дисульфиды (2-Tol)₂S₂, (3-Tol)₂S₂, (2-MeOC₆H₄)₂S₂, (3-MeOC₆H₄)₂S₂, (2-BrC₆H₄)₂S₂, (3-BrC₆H₄)₂S₂, (4-НОС₆H₄)₂S₂, (2-ClC₆H₄)₂S₂, (3-ClC₆H₄)₂S₂ получали по ранее опубликованной методике [191]. Остальные реагенты были получены из коммерческих источников. Растворители очищали в соответствии с опубликованными методами [192]. Химические сдвиги ¹H и ¹³C {¹H} на ЯМР-спектрах указаны относительно сигналов соответствующих растворителей, используемых в качестве внутреннего стандарта (δ (CDCl₃) = 7,26 м.д., δ (ацетон-*d*₆) = 2,05 м.д.). Выход продукта определяли при помощи ¹H ЯМР спектроскопии с использованием триметилфенилсилана в качестве внутреннего стандарта. Для выделения продуктов посредством хроматографии использовали силикагель марки Kieselgel 60 (0,040-0,063 мм).

ЯМР-спектры были зарегистрированы с помощью следующих ЯМР-спектрометров: 1) Bruker Fourier 300 HD при частотах 300.1 МГц для ¹H и 75.5 МГц для ¹³C; 2) Bruker Avance II 600 при частотах 600 МГц для ¹H и 150 МГц для ¹³C; 3) Bruker Avance DRX 500 при частотах 500 МГц для ¹H и 125 МГц для ¹³C (Bruker BioSpin AG, Швейцария).

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали с помощью масс-спектрометра Bruker maXis Q-TOF (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия), с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в режиме положительных ионов (напряжение на капилляр 4,5 кВ со смещением распылительной защиты -0,5 кВ.) с диапазоном сканирования *m/z* 50–1500. Внешняя калибровка масс-спектрометра выполнялась с использованием калибровочного раствора с низкой концентрацией (Agilent Technologies). Для анализируемых растворов в MeCN применяли прямой шприцевой ввод (скорость потока: 5 мкл/мин). Азот использовали как в качестве распыляющего газа (0,4 бар), так и в качестве газа-осушителя (4,0 л/мин, 200 °С). Все спектры регистрировались с частотой 1 Гц и обрабатывались с помощью программы Bruker Data Analysis 4.0.

Рентгенофазовый анализ проводили с помощью дифрактометра ДРОН-2 при следующих параметрах: диапазон $2\Theta=10-60^\circ$; скорость $1^\circ/\text{мин}$; излучение $\text{CuK}\alpha$ (30 кВ, 30 мА), фильтр Ni. Порошковая дифрактограмма **Ni-4** после реакции была зарегистрирована с помощью дифрактометра ARL X'TRA (Thermo Fisher Scientific) с гониометром $\Theta-\Theta$ (излучение $\text{CuK}\alpha$, 40 кВ, 40 мА) в диапазоне $2\Theta = 20-70^\circ$ со скоростью $1,2^\circ/\text{мин}$.

ИК-спектры были зарегистрированы с помощью ИК-спектрометра с Фурье-преобразованием Bruker Alpha-T. Перед анализом образцы спрессовывали с KBr.

ГХ-МС проводили с использованием газового хроматографа Agilent 7890A, оснащенного масс-селективным детектором Agilent 5975C (ионизация электронами, 70 эВ) и колонкой HP-5MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мм), и He в качестве газа носителя (скорость потока 1,0 мл/мин).

Микроструктуру образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии на электронном микроскопе Hitachi SU8000. Перед съемкой образец помещали на поверхность алюминиевого столика диаметром 25 мм, фиксировали при помощи двустороннего углеродного скотча и напыляли на него проводящий слой углерода толщиной 15 нм или металла (Pt/Pd, 80/20). Съемку изображений вели в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2 и 10 кВ и рабочем расстоянии 8 - 10 мм. Морфология образцов исследовалась с учетом поправки на поверхностные эффекты напыления проводящего слоя. Исследование образцов методом энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС) проводили с использованием энергодисперсионного рентгеновского спектрометра Oxford Instruments X-max 80 при ускоряющем напряжении 10 и 30 кВ и рабочем расстоянии 15 мм.

3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.1

Оптимизация реакции получения 1,2-бисарилтиоэтенон (таблицы 3-7)

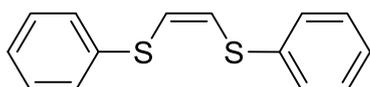
В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,006 ммоль, 1,5 мг), дифенилдисульфид Ph_2S_2 (0,2 ммоль, 43,7 мг), фосфин, магнитный якорек. Продули пробирку с реагентами аргоном. Растворитель продували в ледяной бане

ацетиленом в течение 30 мин. По окончании продувания добавили 1 мл растворителя в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли. Реакцию проводили при перемешивании. Время реакции, температура, растворитель, фосфин и основание (при его оптимизации), количество фосфина указаны в пп. 2.1.1. Выход продукта определяли при помощи ^1H ЯМР спектроскопии с использованием диоксана в качестве внутреннего стандарта.

Методика синтеза **Z-1,2-бис(арилтио)этен** (Схема 77)

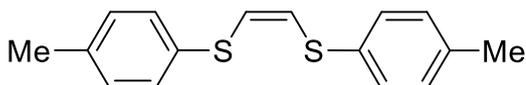
В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,006 ммоль, 1,5 мг), диарилдисульфид (0,2 ммоль), PPh_3 (0,06 ммоль, 15,7 мг), магнитный якорек. Продули пробирку с реагентами аргоном. MeCN продували в ледяной бане ацетиленом в течение 30 мин. По окончании продувания добавили 1 мл преднасыщенного ацетонитрила в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли. Реакции проводили при перемешивании и температуре 60°C в течение 48 ч. По окончании реакции упаривали растворитель на роторном испарителе. Продукты были выделены посредством флеш-хроматографии смесью гексан-ДХМ с градиентным элюированием.

(Z)-1,2-бис(фенилтио)этен (1a)

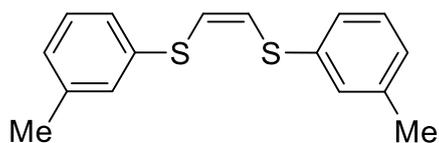


Выход 61 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 7.48 – 7.34 (м, 8H), 7.29 (т, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.70 (с, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ 135.98, 130.21, 129.84, 127.79, 125.49. Идентификация соединения (**1a**) проводилась согласно литературным данным.

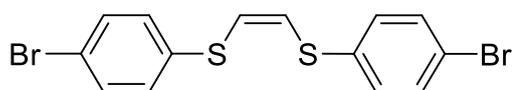
(Z)-1,2-бис(4-толилтио)этен (1б)



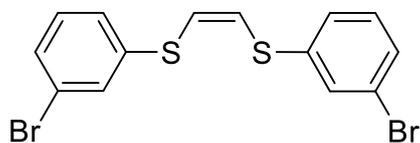
Выход 85 %. Желтый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 7.32 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H), 7.21 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H), 6.58 (с, 2H), 2.32 (с, 6H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 137.84, 132.48, 130.86, 130.26, 125.41, 20.97. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 378.9739, найдено 378.9758 ($\Delta = 5$ м. д.).

(Z)-1,2-бис(3-толилтио)этен (1в)

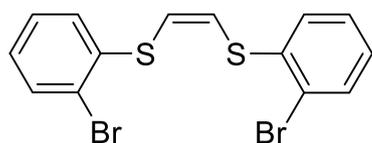
Выход 28 %. Желтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 7.30 – 7.20 (м, 6H), 7.15 – 7.07 (м, 2H), 6.67 (с, 2H), 2.34 (с, 6H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 140.06, 135.79, 130.32, 130.04, 128.57, 126.88, 125.32, 21.26. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}]^+$: 273.0766, найдено 273.0746 ($\Delta = 7.3$ м. д.).

(Z)-1,2-бис((4-бромфенил)тио)этен (1г)

Выход 57 %. Желтый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 7.45 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H), 7.26 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H), 6.49 (с, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 134.31, 132.39, 131.12, 125.35, 121.21. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 506.7636, найдено 506.7637 ($\Delta = 0.2$ м. д.).

(Z)-1,2-бис((3-бромфенил)тио)этен (1д)

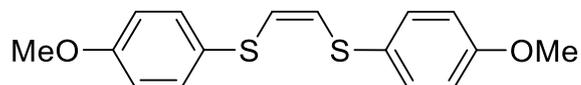
Выход 22 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 7.60 (т, $J = 1.9$ Гц, 2H), 7.51 – 7.41 (м, 4H), 7.35 (т, $J = 7.9$ Гц, 2H), 6.84 (с, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 138.37, 131.93, 131.74, 130.75, 128.42, 125.89, 123.53. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 506.7636, найдено 506.7629 ($\Delta = 1.4$ м. д.).

(Z)-1,2-бис((2-бромфенил)тио)этен (1е)

Выход 19 %. Светло-желтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 7.60 (дд, $J = 7.9, 1.4$ Гц, 2H), 7.40 (дд, $J = 7.9, 1.7$ Гц, 2H), 7.33 (ддд, $J = 7.9, 7.6, 1.4$ Гц, 2H), 7.12 (ддд, $J = 7.9, 7.3, 1.7$ Гц, 2H), 6.64 (с, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 136.53, 133.37, 130.03, 128.12, 126.23, 124.03. Сигналу 128.12 на

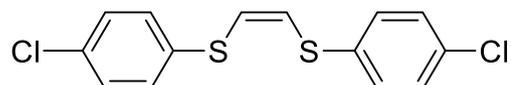
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектре соответствуют 2 атома ^{13}C (подтверждено ^1H - ^{13}C HSQC). МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 506.7636, найдено 506.7640 ($\Delta = 0.8$ м. д.).

(Z)-1,2-бис((4-метоксифенил)тио)этен (1ж)



Выход 85 %. Желтое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 7.38 (д, $J = 8.9$ Гц, 4H), 6.96 (д, $J = 8.9$ Гц, 4H), 6.43 (с, 2H), 3.81 (с, 6H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 160.42, 132.81, 126.33, 125.63, 115.81, 55.74. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 410.9637, найдено 410.9648 ($\Delta = 2.7$ м. д.).

(Z)-1,2-бис((4-хлорофенил)тио)этен (1з).



Выход 66 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 7.38 – 7.28 (м, 8H), 6.50 (с, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 133.64, 133.32, 130.94, 129.47, 125.38. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 418.8646, найдено 418.8648 ($\Delta = 0.5$ м. д.).

Масштабирование методики синтеза Z-1,2-бис(фенилтио)этена (1а)

В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,03 ммоль, 7,7 мг), дифенилдисульфид (1 ммоль, 218,3 мг), PPh_3 (0,3 ммоль, 78,7 мг), магнитный якорек. Продули пробирку с реагентами аргоном. MeCN продували в ледяной бане ацетиленом в течение 30 мин. По окончании продувания добавили 5 мл преднасыщенного ацетонитрила в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли. Реакцию проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 48 ч. По окончании реакции упаривали растворитель на ротормном испарителе. Продукт был выделен посредством флеш-хроматографии смесью гексан-ДХМ с градиентным элюированием. Выход **1а** составил 74 % (180 мг).

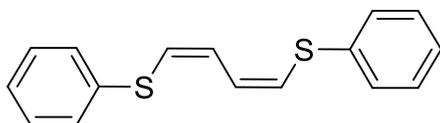
Оптимизация реакции получения Z,Z-1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 (таблицы 8, 9)

В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,006 ммоль, 1,5 мг), дифенилдисульфид Ph_2S_2 (0,2 ммоль, 43,7 мг), PPhCu_2 , магнитный якорек. Продули пробирку с реагентами аргоном. Растворитель продували в ледяной бане ацетиленом в течение 30 мин. По окончании продувания добавили 1-3 мл преднасыщенного растворителя в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли. В случае экспериментов с шаром с ацетиленом шар подсоединили к пробирке через переходник. Реакции проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 1 ч. Выход продукта определяли при помощи ^1H ЯМР спектроскопии с использованием диоксана в качестве внутреннего стандарта.

Методика синтеза *Z,Z*-1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 (схема 78)

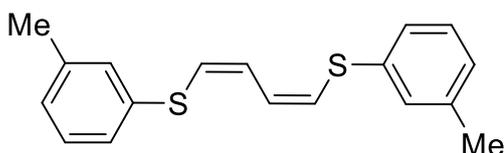
В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,006 ммоль, 1,5 мг), диарилдисульфид (0,2 ммоль), PPhCu_2 (0,06 ммоль, 16,4 мг), магнитный якорек. Продули пробирку с реагентами аргоном. ДМФА продували в ледяной бане ацетиленом в течение 30 мин. По окончании продувания добавили 3 мл преднасыщенного ДМФА в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли крышкой с переходником, соединенным с камерой с ацетиленом. Реакции проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 1 ч. По окончании реакции упаривали растворитель на ротормном испарителе. Продукты были выделены посредством флеш-хроматографии смесью гексан-ДХМ с градиентным элюированием.

(1*Z*,3*Z*)-1,4-бис(фенилтио)бута-1,3-диен (2а)



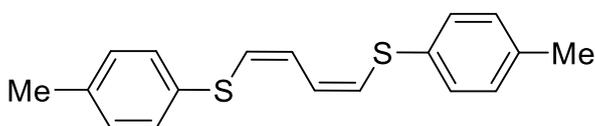
Выход 72 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 7.43 – 7.37 (м, 4H), 7.37 – 7.29 (м, 4H), 7.28 – 7.18 (м, 2H), 6.80 – 6.65 (м, 2H), 6.45 – 6.37 (м, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 135.69, 129.57, 129.27, 127.13, 126.97, 125.03. МСВР (МС-ИЭР) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 376.9582, найдено 376.9579 ($\Delta = 0.8$ м. д.).

(1*Z*,3*Z*)-1,4-бис(3-толилтио)бута-1,3-диен (2б)



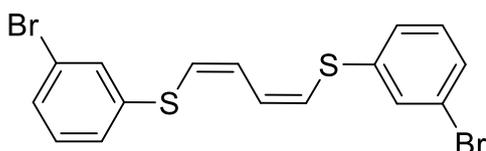
Выход 78 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 7.31 – 7.19 (м, 6H), 7.15 – 7.05 (м, 2H), 6.73 – 6.61 (м, 2H), 6.56 – 6.48 (м, 2H), 2.37 – 2.32 (м, 6H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 140.08, 135.85, 130.42, 130.04, 128.60, 127.80, 126.97, 124.97, 21.24. МСВР (МС-ИЭР) m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 404.9895, найдено 404.9893 ($\Delta = 0,5$ м. д.).

(1Z,3Z)-1,4-бис(4-толилтио)бута-1,3-диен (2в)



Выход 41 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 7.29 (д, $J = 8.0$ Гц, 4H), 7.14 (д, $J = 8.0$ Гц, 4H), 6.66 – 6.60 (м, 2H), 6.36 – 6.30 (м, 2H), 2.34 (с, 6H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 137.12, 132.05, 130.03, 127.81, 124.28, 21.19. Сигналу 130.03 на ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектре соответствуют 2 атома ^{13}C (подтверждено ^1H - ^{13}C HSQC). МСВР (МС-ИЭР) m/z рассчитано для $[\text{M}]^+$: 298.0844, найдено 298.0829 ($\Delta = 5$ м. д.).

(1Z,3Z)-1,4-бис((3-бромфенил)тио)бута-1,3-диен (2г)



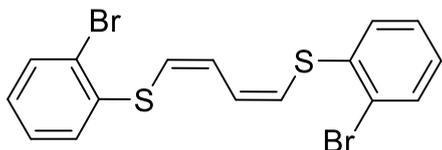
Выход 81 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 7.58 (т, $J = 1.8$ Гц, 2H), 7.51 – 7.40 (м, 4H), 7.35 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.83 – 6.72 (м, 2H), 6.68 – 6.56 (м, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 138.71, 131.92, 131.72, 130.67, 128.38, 126.78, 126.44, 123.51. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 532.7793, найдено 532.7788 ($\Delta = 0.9$ м. д.).

(1Z,3Z)-1,4-бис((4-бромфенил)тио)бута-1,3-диен (2д)



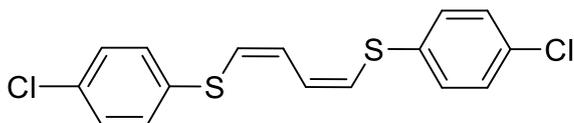
Выход 56 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_2Cl_2) δ , м. д.: 7.47 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H), 7.26 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H), 6.80 – 6.61 (м, 2H), 6.44 – 6.28 (м, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CD_2Cl_2) δ , м. д.: 135.34, 132.75, 131.32, 126.98, 125.94, 121.23. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 532.7793, найдено 532.7679 ($\Delta = 21$ м. д.).

(1Z,3Z)-1,4-бис((2-бромфенил)тио)бута-1,3-диен (2e)



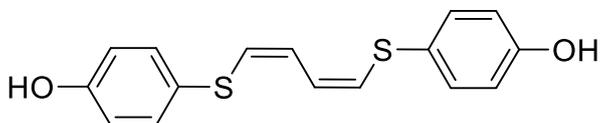
Выход 28 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 7.57 (дд, $J = 7.9, 1.0$ Гц, 2H), 7.37 – 7.27 (м, 4H), 7.14 – 7.05 (м, 2H), 7.00 – 6.89 (м, 2H), 6.43 – 6.31 (м, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 137.15, 133.21, 129.48, 128.15, 127.76, 127.69, 125.73, 123.41. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 532.7793, найдено 532.7790 ($\Delta = 0.6$ м. д.).

(1Z,3Z)-1,4-бис((4-хлорофенил)тио)бута-1,3-диен (2ж)



Выход 85 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 7.30 (с, 8H), 6.86 – 6.55 (м, 2H), 6.41 – 6.23 (м, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 134.12, 133.11, 130.79, 129.43, 126.87, 125.50. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 444.8803, найдено 446.8801 ($\Delta = 0.4$ м. д.).

(1Z,3Z)-1,4-бис((4-гидроксифенил)тио)бута-1,3-диен (2з)



Выход 73 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 8.61 (с, 2H), 7.33 – 7.27 (м, 4H), 6.90 – 6.84 (м, 4H), 6.54 – 6.42 (м, 2H), 6.39 – 6.28 (м, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 158.23, 133.37, 129.97, 124.77, 123.04, 117.24. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 408.9481, найдено 408.9494 ($\Delta = 3,2$ м. д.).

Реакции проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 1 ч. Выход диена, определенный при помощи ^1H ЯМР спектроскопии, составил 69 %.

Анализ частиц тиофенолята никеля при помощи сканирующей электронной микроскопии в жидкой фазе (Рисунок 8)

В пластиковую пробирку объемом 1,5 мл загрузили $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,006 ммоль, 1,5 мг), дифенилдисульфид Ph_2S_2 (0,2 ммоль, 43,7 мг), PPh_3 (0,06 ммоль, 15,7 мг). Далее к реагентам добавили ацетонитрил (1 мл). Полученную смесь перемешали при помощи вихревого миксера и отфильтровали через мембранный фильтр. Полученный желтый раствор выдержали при комнатной температуре (25 °С) в течение 10 мин до образования коричневой суспензии. Далее аликвоту суспензии (15 мкл) поместили в капсулу для жидкофазной электронной микроскопии Quantomix™ QX-102. Данные электронной микроскопии были получены с использованием фотодиодного детектора обратно рассеянных электронов, работающего в композиционном контрастном режиме. Видео, сделанное посредством СЭМ, были захвачены со встроенного настольного компьютера с использованием устройства Eriphan DVI2USB3.0 и программного обеспечения Eriphan Frame Grabber (версия 3.29.1.0). Скорость сканирования СЭМ составляла 2 кадра/мин. Исследование образцов методом рентгеновского микроанализа (EDS-SEM) проводили с использованием энергодисперсионного рентгеновского спектрометра Oxford Instruments X-max 80.

Изучение морфологии осадка после реакции (Рисунок 9)

В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,006 ммоль, 1,5 мг), дифенилдисульфид Ph_2S_2 (0,2 ммоль, 43,7 мг), PPh_3 (0,06 ммоль, 15,7 мг), магнитный якорек. Продули пробирку с реагентами аргоном. MeCN продували в ледяной бане ацетиленом в течение 30 мин. По окончании продувания добавили 1 мл преднасыщенного ацетонитрила в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли. Реакцию проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 3 ч. Затем осадок отделили от раствора центрифугированием. Маточный раствор

слили, осадок промыли 10 раз ацетонитрилом, после чего высушили. Осадок анализировали с помощью СЭМ и ЭДС.

Синтез тиофенолята никеля $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ (Схема 80)

В виалу загрузили $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,06 ммоль, 15,4 мг), дифенилдисульфид Ph_2S_2 (2 ммоль, 436,7 мг), PPh_3 (0,6 ммоль, 157,4 мг), магнитный якорек. Реагенты растворили в ацетонитриле (10 мл). Виалу закрыли. Синтез проводили при перемешивании и комнатной температуре в течение 1 ч. По окончании суспензию перенесли в пробирку. Затем осадок отделили от раствора центрифугированием. Далее декантировали маточный раствор и добавили порцию ацетонитрила (10 мл). Пробирку встряхнули, потом отцентрифугировали. Подобный цикл промывания повторили 10 раз. Затем осадок оставили на ночь на воздухе для высушивания. Осадок анализировали с помощью СЭМ и ЭДС.

Реакция синтеза Z-1,2-бис(фенилтио)этена с использованием $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ в качестве катализатора

В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ (0,006 ммоль, 1,7 мг), дифенилдисульфид Ph_2S_2 (0,2 ммоль, 43,7 мг), PPh_3 (0,06 ммоль, 15,7 мг), магнитный якорек. Добавили 1 мл преднасыщенного ацетиленом в ледяной бане ацетонитрила в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли. Реакцию проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 3 ч. Выход продукта определяли при помощи ^1H ЯМР спектроскопии с использованием диоксана в качестве внутреннего стандарта. Отделили осадок от раствора центрифугированием, раствор декантировали. Осадок промыли 10 раз ацетонитрилом и высушили на воздухе. Осадок анализировали с помощью СЭМ и ЭДС.

Тест на вымывание катализатора в реакции синтеза Z-1,2-бис(арилтио)этенa (Схема 81)

В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,006 ммоль, 1,5 мг), дифенилдисульфид Ph_2S_2 (0,2 ммоль, 43,7 мг), PPh_3 (0,06 ммоль, 15,7 мг), магнитный якорек. Продули пробирку с реагентами аргоном. MeCN продували в

ледяной бане ацетиленом в течение 30 мин. По окончании продувания добавили 1 мл преднасыщенного ацетонитрила в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли. Реакцию проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 3 ч. Отобрали аликвоту для определения выхода продукта посредством ^1H ЯМР спектроскопии с использованием диоксана в качестве внутреннего стандарта. Далее пробирку с реакционным раствором отцентрифугировали. Маточный раствор перенесли в новую пробирку с магнитным якорьком, продули раствор ацетиленом в течение 1 минуты при комнатной температуре и закрыли. Далее реакцию проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение еще 17 ч.

Осадок после центрифугирования (через 3 ч реакции) промыли MeCN 10 раз и высушили. Завинчивающуюся пробирку продули аргоном. Добавили в нее 1,7 мг осадка (0,006 ммоль $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$), дифенилдисульфид Ph_2S_2 (0,2 ммоль, 43,7 мг), PPh_3 (0,06 ммоль, 15,7 мг), магнитный якорек. Добавили 1 мл преднасыщенного ацетиленом в ледяной бане ацетонитрила в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли. Реакцию проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 17 ч.

В обоих случаях выход продукта определяли при помощи ^1H ЯМР спектроскопии с использованием диоксана в качестве внутреннего стандарта.

Изучение реакции ацетилена с бис(*n*-хлорофенил)дисульфидом, катализируемой $[\text{Ni}(4\text{-BrSPh})_2]_n$ (Рисунок 11)

Синтез $[\text{Ni}(4\text{-BrSPh})_2]_n$ осуществляли по опубликованной ранее методике.

В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили $[\text{Ni}(4\text{-BrSPh})_2]_n$ (0,006 ммоль, 2,6 мг), бис(*n*-хлорофенил)дисульфид (0,2 ммоль, 57,4 мг), PPh_3 (0,06 ммоль, 15,7 мг), магнитный якорек. Добавили 1 мл преднасыщенного ацетиленом в ледяной бане ацетонитрила в пробирку с реагентами, пробирку быстро закрыли. Реакцию проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 17 ч. Выход продукта определяли при помощи ^1H ЯМР спектроскопии с использованием диоксана в качестве внутреннего стандарта и ГХ-МС. Пробирку отцентрифугировали. Отделили осадок от раствора, промыли 10 раз

ацетонитрилом и высушили на воздухе. Морфология осадка до и после реакции была изучена посредством СЭМ и ЭДС.

Мониторинг реакции присоединения $(4\text{-NaSO}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{S}_2$ к ацетилену, катализируемой $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (Рисунок 12)

Н-образную пробирку продули аргоном. Добавили в одно колено пробирки $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0,006 ммоль, 1,5 мг), $(4\text{-NaSO}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{S}_2$ (0,2 ммоль, 84,5 мг), PPhCu_2 (0,06 ммоль, 16,4 мг), магнитный якорек. Продули пробирку с реагентами аргоном. ДМФА продували в ледяной бане ацетиленом в течение 30 мин. По окончании продувания добавили 3 мл преднасыщенного ДМФА в колено с реагентами, быстро закрыли крышкой с отверстием, закрытым септой. Второе колено крышкой с переходником к шару с ацетиленом. Реакцию проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 1 ч. Через 0, 4, 8, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин реакции при помощи шприца через септу, не открывая пробирки, отбирали аликвоту реакционного раствора и анализировали посредством МСВР (МС-ИЭР). Регистрация масс-спектра осуществлялась на масс-спектрометре MaXis (Bruker Daltonik GmbH). По окончании реакции выход продукта определен при помощи ^1H ЯМР спектроскопии с использованием триметилфенилсилана в качестве внутреннего стандарта и составил 25 %.

Мониторинг реакции присоединения $(4\text{-NaSO}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{S}_2$ к ацетилену, катализируемой солями Pd

Н-образную пробирку продули аргоном. Добавили в одно колено пробирки $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,006 ммоль, 1,3 мг) или $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0,003 ммоль, 3,1 мг), $(4\text{-NaSO}_3\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{S}_2$ (0,2 ммоль, 84,5 мг), PPhCu_2 (0,06 ммоль, 16,4 мг), магнитный якорек. Продули пробирку с реагентами аргоном. ДМФА продували в ледяной бане ацетиленом в течение 30 мин. По окончании продувания добавили 3 мл преднасыщенного ДМФА в колено с реагентами, быстро закрыли крышкой с отверстием, закрытым септой. Второе колено крышкой с переходником к шару с ацетиленом. Реакцию проводили при перемешивании и температуре 60 °С в течение 1 ч. Через 0, 4, 8, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин реакции при помощи шприца

через септу, не открывая пробирки, отбирали аликвоты реакционного раствора и анализировали посредством МСВР (МС-ИЭР). Регистрация масс-спектра осуществлялась на масс-спектрометре MaXis (Bruker Daltonik GmbH).

3.3. Экспериментальная часть к разделу 2.2

Синтез металлорганических каркасов (МОК)

Синтез Ni(BDC) (Ni-1). Ni-1 был синтезирован по ранее опубликованной методике [193]. $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,5 ммоль, 436,2 мг) растворяли в деионизированной воде (6 мл). К полученному раствору добавляли раствор терефталевой кислоты (H_2BDC , 0,5 ммоль, 83,1 мг) в ДМФА (6 мл). Полученную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 100 °С в течение 24 часов. После этого реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Полученный синий осадок Ni(BDC) отфильтровывали и трижды промывали ДМФА и деионизированной водой. Затем осадок высушивали в вакууме при 50 °С в течение суток. Выход Ni(BDC) составил 42% (47,6 мг).

Синтез Ni(BTC)(DABCO) (Ni-2). Смесь 1,3,5-бензолтрикарбоновой кислоты (H_3BTC , 0,5 ммоль, 105 мг), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,5 ммоль, 145 мг) и DABCO (0,5 ммоль, 56 мг) растворили в ДМФА (10 мл) и нагревали в герметично закрытой пробирке при 130 °С в течение 3 суток. После этого реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Полученный зеленый осадок отфильтровали и промыли ДМФА (3 раза по 10 мл) и хлороформом (3 раза по 10 мл) с интервалом 1 день. Полученный МОК активировали высушиванием в вакууме при комнатной температуре в течение одного дня.

Синтез Ni(DOBDC) (Ni-3). Ni-3 синтезирован по ранее опубликованной методике [194]. В пробирке из толстостенного стекла растворили $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2,3 ммоль, 572 мг) в воде (17,5 мл). К полученному раствору добавили 2,5-дигидрокситерефталевую кислоту (H_2DOBDC , 1,2 ммоль, 232 мг), растворенную в ТГФ (17,5 мл). Пробирку закрыли, смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, после чего нагревали при 120 °С в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Полученный ярко-

желтый осадок Ni(DOBDC) отфильтровали и трижды промыли ТГФ в течение двух дней, после чего высушивали в вакууме при комнатной температуре в течение одного дня. Выход Ni(DOBDC) составил 81 % (475 мг).

Синтез Ni(DOBDC) (Ni-4). В пробирке из толстостенного стекла растворили Ni(OAc)₂·4H₂O (2,3 ммоль, 572 мг) в воде (17,5 мл). К полученному раствору добавили 2,5-дигидрокситерефталевую кислоту (H₂DOBDC, 1,2 ммоль, 232 мг), растворенную в ТГФ (10 мл), и DABCO (1.15 ммоль, 130 мг), растворенный в ТГФ (7,5 мл). Пробирку закрыли, смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, после чего нагревали при 120 °С в течение 24 ч. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры. Полученный светло-коричневый осадок Ni(DOBDC) отфильтровали и трижды промыли ТГФ (3 раза по 10 мл), после чего высушили в вакууме при комнатной температуре в течение двух дней. Выход Ni-4 составил 57 % (337 мг).

Синтез Ni(BDC)(DABCO)_{0,5}. Синтез проводили по ранее опубликованной методике [195]. Ni(NO₃)₂·6H₂O (1,2 ммоль, 375 мг) растворили в ДМФА (3 мл). К полученному раствору добавили H₂BDC (1,5 ммоль, 247 мг), растворенный в ДМФА (5 мл), и DABCO (1,2 ммоль, 135 мг), растворенный в ДМФА (2 мл). Полученную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 120 °С в течение 4 дней. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Светло-зеленый осадок Ni(BDC)(DABCO)_{0,5} отфильтровали и промыли ДМФА. Затем осадок выдержали в хлороформе (40 мл) в течение 6 часов и отфильтровали. Вымачивание/фильтрование повторили два раза. Затем осадок был высушен в вакууме при комнатной температуре в течение суток. Выход Ni(BDC)(DABCO)_{0,5} составил 99 % (524 мг).

Синтез Ni(BTC). Синтез проводили по ранее опубликованной методике [196]. Смесь H₃BTC (0,5 ммоль, 105 мг) и Ni(NO₃)₂·6H₂O (0,5 ммоль, 145 мг) растворили в ДМФА (10 мл) и нагревали в герметично закрытой пробирке при 130 °С в течение 3 дней. После этого реакционную смесь охладил до комнатной температуры. Образовавшийся зеленый осадок отфильтровали и промыли ДМФА

(3 раза по 10 мл) в течение одного дня. Затем осадок выделили и высушили в вакууме при 50 °С в течение 24 часов. Выход Ni(BTC) составил 30 % (88 мг).

Синтез Ni(BTC)(bpy). Синтез проводили по ранее опубликованной методике [196]. Смесь H_3BTC (0,5 ммоль, 105 мг), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,5 ммоль, 145 мг) и 4,4'-бипиридина (0,5 ммоль, 79 мг) растворили в ДМФА (10 мл) и нагревали в герметично закрытой пробирке при 130 °С в течение 3 суток. Образовавшийся осадок отфильтровали и промыли ДМФА (3 раза по 10 мл) в течение одного дня. Затем осадок выделили и высушили в вакууме при 50 °С в течение 24 часов. Выход Ni(BTC)(bpy) составил 70 % (288 мг).

Синтез Ni(FDCA). $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,46 ммоль, 109 мг) растворили в 2 мл ДМФА. Полученный раствор смешивали с 2,5-фурандикарбоновой кислотой (H_2FDCA , 0,31 ммоль, 48 мг), растворенной в ДМФА (4 мл). Полученную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 100 °С в течение 24 часов. После этого реакцию смесь охладили до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровали и промыли ДМФА (3 раза по 5 мл) в течение одного дня, после чего высушили в вакууме при 50 °С в течение 24 часов.

Синтезированные МОК были охарактеризованы при помощи РФА (Рисунок 35).

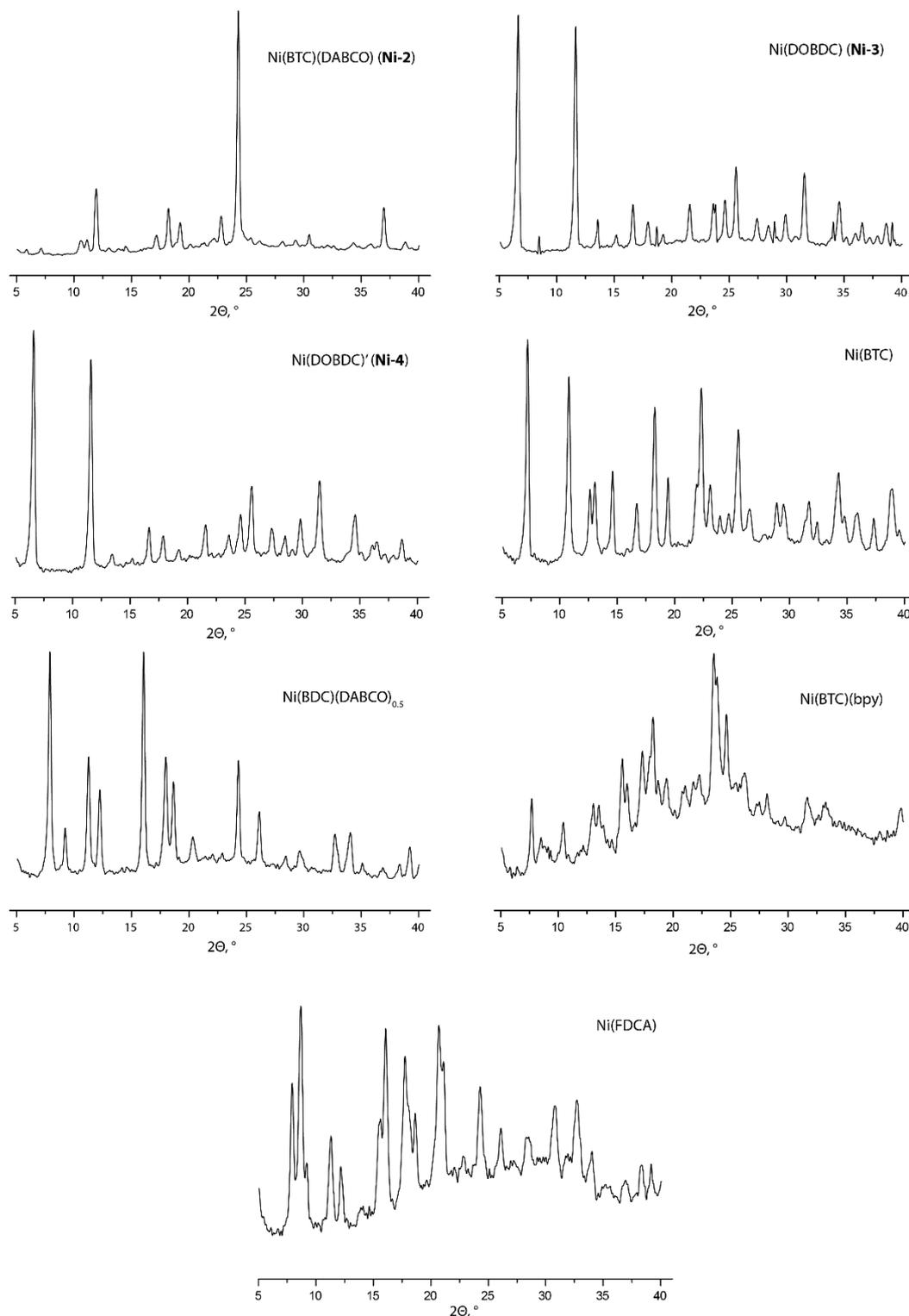


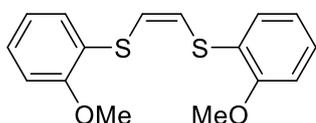
Рисунок 35. Порошковые дифрактограммы синтезированных Ni-МОК.

Методика синтеза 1,2-бис(арилтио)этиленов, катализируемого Ni-4 (Схема 85)

В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили диарилдисульфид (0,2 ммоль), Ni-4 (0,006 ммоль, 2,2 мг) и PPh_3 (0,06 ммоль, 15,7 мг). Пробирку продули

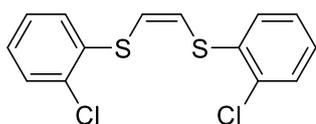
аргоном, затем к реагентам добавили преднасыщенный ацетиленом MeCN (1 мл) и пробирку закрыли. Реакцию проводили при 60 °С и перемешивании в течение указанного времени. По окончании реакции упаривали растворитель на роторном испарителе. Продукты были выделены посредством флеш-хроматографии смесью гексан-ДХМ с градиентным элюированием. Выходы составили: для (Z)-1,2-бис(фенилтио)этена (**1а**) – 75 %; для (Z)-1,2-бис(4-толилтио)этена (**1б**) – 82 %; для (Z)-1,2-бис((4-бромфенил)тио)этена (**1г**) – 58 %; для (Z)-1,2-бис((4-метоксифенил)тио)этена (**1ж**) – 82 %; для (Z)-1,2-бис((4-хлорофенил)тио)этена (**1з**) – 75 %.

(Z)-1,2-бис((2-метоксифенил)тио)этен (1и)



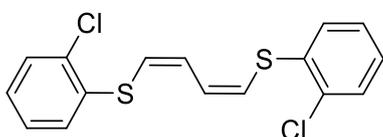
Выход 41 %. Светло-желтый порошок. ¹H ЯМР (300 МГц, Ацетон-*d*₆) δ, м. д.: 7.35 (дд, *J* = 7.7, 1.6 Гц, 2H), 7.30 – 7.22 (м, 2H), 7.06 – 6.94 (м, 4H), 6.68 (с, 2H), 3.89 (с, 6H). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, Ацетон-*d*₆) δ, м. д.: 157.79, 129.88, 128.79, 125.30, 124.31, 122.12, 112.07, 56.25. МСВР (МС-ИЭР): *m/z* рассчитано для [M+Ag]⁺: 410.9637, найдено 410.9636 (Δ = 0.2 м. д.).

(Z)-1,2-бис((4-хлорофенил)тио)этен (1к)



Выход 62 %. Бесцветное масло. ¹H ЯМР (300 МГц, Ацетон-*d*₆) δ, м. д.: 7.56 – 7.47 (м, 4H), 7.39 (тд, *J* = 7.6, 1.6 Гц, 2H), 7.31 (тд, *J* = 7.6, 1.6 Гц, 2H), 6.88 (с, 2H). ¹³C {¹H} ЯМР (75 МГц, Ацетон-*d*₆) δ, м. д.: 134.88, 133.57, 130.77, 130.46, 128.99, 128.81, 126.28. МСВР (МС-ИЭР): *m/z* рассчитано для [M+Ag]⁺: 418.8646, найдено 418.8654 (Δ = 1.9 м. д.). Синтез продукта **1к** сопровождался образованием побочного продукта **2к**.

(1Z,3Z)-1,4-бис((4-хлорофенил)тио)бута-1,3-диен (2к)



Выход 30 %. Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 7.53 – 7.45 (м, 4H), 7.39 (тд, $J = 7.6$, 1.5 Гц, 2H), 7.30 (тд, $J = 7.6$, 1.8 Гц, 2H), 7.00 – 6.88 (м, 2H), 6.64 – 6.53 (м, 2H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м. д.: 135.37, 133.39, 130.70, 130.30, 128.86, 128.83, 127.74, 126.08. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 444.8803, найдено 444.8811 ($\Delta = 1.8$ м. д.).

Реакцию присоединения метилфенилдисульфида к ацетилену анализировали с помощью ГХ-МС.

3.4. Экспериментальная часть к разделу 2.3

3D-печать тестовой модели для изучения устойчивости материалов к воздействию растворителей

Модели печатали методом послойного наплавления с использованием 3D-принтера Picaso 3D Designer Pro 250 с коэффициентом экструзии $K=0,9$ (за исключением эксперимента по варьированию K).

Таблица 15. Параметры 3D-печати изделий для анализа устойчивости материалов.

Материал	$T_э$, °C	$T_{ст}$, °C	Охлаждение, %
АБС	230	100	0
СБС	230	80	20
ПЛА	220	60	40
ПЛА-Cu	220	60	40
ПА	245	100	0
ПА-С	245	100	0
ПП	230	80	20
ПЭТГ	240	80	20
УПС	230	50	20
ПОМ	230	100	0
Кер	255	100	20
ПМ	235	80	0

Для печати использовали пруток пластика с диаметром 1,75 мм. Печать ненаполненными материалами осуществляли при высоте слоя 0,2 мм с использованием сопла с диаметром 0,3 мм. Для печати наполненными термопластами использовали сопло с диаметром 0,5 мм и высоту слоя 0,35 мм. Параметры печати (температуры экструдера и стола, охлаждение) указаны в таблице 15. Степень внутреннего заполнения во всех случаях составляла 100 %.

Печать полиэтиленом проводили в усложненном режиме: первые 10 слоев печатали при 250 °С без охлаждения, а начиная с 11 слоя – при 230 °С с охлаждением 50 % и температуре стола 100 °С.

Копии прутков пластика с диаметром 2,85 мм печатали при различных коэффициентах экструзии, используя сопло с диаметром 0,3 мм.

Анализ химической устойчивости материалов (рисунки 23, 24)

Тестовую модель помещали в бюкс с внешним диаметров 30 мм и высотой 70 мм. На модель помещали стальной (в экспериментах с органическими растворителями) или стеклянный (в экспериментах с водой, уксусной кислотой и растворами NaOH и H₂SO₄). Стальной шарик имел вес 11,9 г и диаметр 14,3 мм, стеклянный – 5,7 ± 0,3 г и 16,1 ± 0,4 мм. В бюкс аккуратно приливали 20 мл растворителя и закрывали крышкой. Тестовые модели, напечатанные из различных материалов, в растворителе фотографировали в автоматическом режиме каждые 6 секунд в течение 1 ч с использованием фотокамеры Nikon D610 с объективом AF-S Micro NIKKOR 60 мм. Параметры съемки: диафрагменное число f/4, ISO 400, выдержка 1/200 с. По окончании экспериментов площадь изделия на фотографиях определяли с использованием САПР. Устойчивость изделий анализировали по изменению площади изделия на фотографии по сравнению с исходной.

Печать реактора из полипропилена (ПП)

3D-печать осуществляли с использованием прутка пластика с диаметром 1,75 мм при следующих параметрах: коэффициент экструзии 0,98, высота слоя 0,2 мм, диаметр сопла 0,3 мм, температуры экструдера и стола 235 и 80 °С

соответственно. Ввиду низкой адгезии ПП к материалу стола 3D-печать осуществляли на ПП пластине толщиной 3 мм.

Печать реактора из угленаполненного нейлона (ПА-С)

3D-печать осуществляли с использованием прутка пластика с диаметром 1,75 мм при следующих параметрах: коэффициент экструзии 0,8, высота слоя 0,35 мм, диаметр сопла 0,5 мм, температуры экструдера и стола 245 и 100 °С соответственно. Интенсивность охлаждения составляла 60 %. Для повышения адгезии ПА-С к столу использовали клей Picaso.

Анализ эффективности реактора и осушающего картриджа (таблицы 11, 12)

В полипропиленовую пробирку добавили ДМСО (15 мл). В отсек генерирования ацетилена добавили гранулированный CaC_2 (~2-4 мм, 3 г). К карбиду кальция прилили смесь ДМФА/ H_2O (4/3 мл) двумя порциями с интервалом 10 минут. Реактор закрыли крышкой, покрытой силиконовой смазкой, и поместили в пробирку. Барботировали ацетилен через растворитель 20 минут при комнатной температуре. Концентрацию ацетилена определяли при помощи ^1H ЯМР спектроскопии с использованием триметилфенилсилана в качестве внутреннего стандарта. Для анализа эффективности осушающего картриджа проводили анализ содержания воды в ДМСО до и после продувания с использованием титратора Карла Фишера Mettler Toledo C10S.

Синтез 1,2-бис(арилтио)этиленов с использованием реактора (Схема 87)

В пробирку с завинчивающейся крышкой добавили Ar_2S_2 (1 ммоль), $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (3×10^{-2} ммоль, 7,7 мг) и PPh_3 (3×10^{-1} ммоль, 78,7 мг). В отсек генерирования ацетилена реактора добавили гранулированный CaC_2 (~2-4 мм, 3 г) и смесь ДМФА/ H_2O (2/1,5 мл). Реактор закрыли крышкой, покрытой силиконовой смазкой, и поместили в пробирку с MeCN , опущенную в ледяную баню. Спустя 15 минут в отсек генерирования ацетилена добавляли вторую порцию смеси ДМФА/ H_2O (2/3,5 мл). Спустя 30 минут барботирования ацетилена 5 мл преднасыщенного MeCN добавили в стеклянную пробирку с твердыми реагентами. Пробирку закрыли.

Реакционную смесь нагревали при 60 °С с перемешиванием в течение 48 ч. По окончании реакции упаривали растворитель на роторном испарителе. Продукты были выделены посредством флеш-хроматографии смесью гексан-ДХМ с градиентным элюированием. Выходы составили: для (Z)-1,2-бис(фенилтио)этена (**1а**) 77 %, для (Z)-1,2-бис(4-толилтио)этен (**1б**) 95 %, (Z)-1,2-бис((4-метоксифенил)тио)этен (**1ж**) 90 %.

Синтез 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 с использованием реактора (Схема 88)

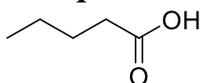
Резьба полипропиленовой пробирки была покрыта тефлоновой лентой. Пробирку продули аргоном, затем в нее добавили Ni(acac)₂ (3×10⁻² ммоль, 7,7 мг) и ДМФА (15 мл). В отсек генерирования ацетилена реактора добавили гранулированный CaC₂ (~2-4 мм, 3 г), ДМФА (4 мл) и воду (3 мл). Реактор закрыли крышкой, покрытой силиконовой смазкой, и поместили в пробирку, опущенную в ледяную баню. После 20-30 минут барботирования ацетилена в пробирку добавляли раствор PPhCu₂ (3×10⁻¹ ммоль, 82,2 мг) и Ar₂S₂ (1 ммоль) в 1 мл ДМФА, не удаляя реактор. Затем крышку реактора удаляли для выравнивания давления в пробирке и отсеке генерирования ацетилена, пробирку закрывали. Пробирку нагревали в течение 1 ч при 60 °С. Реактор в процессе нагревания оставался в пробирке для обеспечения повышенного давления ацетилена. По окончании реакции упаривали растворитель на роторном испарителе. Продукты были выделены посредством флеш-хроматографии смесью гексан-ДХМ с градиентным элюированием. Выходы составили: для (1Z,3Z)-1,4-бис(фенилтио)бута-1,3-диена (**2а**) 72 %; для (1Z,3Z)-1,4-бис(4-толилтио)бута-1,3-диена (**2в**) 74 %; для (1Z,3Z)-1,4-бис((4-метоксифенил)тио)бута-1,3-диена (**2и**) 79 %.

Карбоксилирование *n*-бутилмагнийбромида с использованием реактора (Схема 89а)

В двугорлую колбу (50 мл) в токе аргоном прилили осушенный ТГФ (25 мл) и раствор *n*-бутилмагнийбромида в ТГФ (0,7 моль/л, 7,5 мл). Колба была закрыта резиновой септой и помещена в ледяную баню. Ко второму горлу колбы была

подключена латексная камера для аккумуляции непрореагировавшего газа. В отсек генерирования газа ПП реактора без диспергатора добавили порошок NaHCO_3 (3 г). Реактор закрыли крышкой, покрытой силиконовой смазкой. В крышке предварительно просверлили отверстие и закрыли его резиновой пробкой. К нижней части реактора подсоединили через шланг иглу, конец которой опустили в раствор реактива Гриньяра. В камеру генерирования газа покапельно добавляли водный раствор серной кислоты (25 мас. %, 6 мл) через резиновую пробку в крышке с использованием шприцевого насоса в течение 1 ч. Реакцию проводили при перемешивании. По окончании реакции в реакционную смесь добавили 30 г льда, затем – покапельно добавили водный раствор HCl (18 мас. %, 20 мл). Продукт был выделен при помощи экстракции диэтиловым эфиром (3×50 мл) и последующего упаривания растворителя.

Валериановая кислота (3)



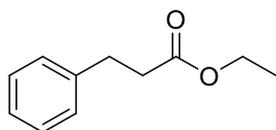
Выход 99 %. Бесцветная жидкость с резким запахом. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 11.59 (с, 1H), 2.37 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.77 – 1.51 (м, 2H), 1.54 – 1.25 (м, 2H), 0.94 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). ^{13}C { ^1H } ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 180.70, 33.96, 26.86, 22.30, 13.76. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}-\text{nH}]^-$: 101.0606, найдено 101.0606 ($\Delta = 2.0$ м. д.).

Гидрирование этилциннамата с использованием реактора (Схема 89б)

В колбу объемом 50 мл и размером шлифа 29 добавили невосстановленный Pd/C (5 % Pd , 0,267 г), бензол (40 мл) и этилциннамат (2,5 ммоль, 0,441 г). Содержимое колбы перемешивали в течение 5 мин при 50 °С. В отсек генерирования газа ПП реактора добавили гранулированный Zn (2 г) и водный раствор серной кислоты (30 % мас., 6 мл) одной порцией, после чего реактор закрыли и поместили в колбу. Реакцию проводили при 50 °С и перемешивании. Выделение газа длилось ~90 мин. По окончании газовой выделенной удалили реакционную смесь из отсека генерирования газа и добавили новые порции Zn и раствора H_2SO_4 . Реакцию продолжали дополнительные 90 мин. По окончании

реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Продукт был выделен при помощи фильтрования через селит и последующего упаривания растворителя из фильтрата.

Этил-3-фенилпропионат (4)

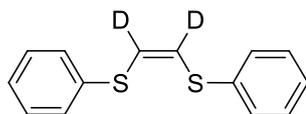


Выход 99 %. Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 7.54 – 7.06 (м, 5H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.18 – 2.86 (м, 2H), 2.68 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 172.96, 140.68, 128.55, 128.38, 126.31, 60.46, 36.03, 31.07, 14.28. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 179.1067, найдено 179.1065 ($\Delta = 1,1$ м. д.).

Синтез меченых 1,2-бис(арилтио)этинов с использованием реактора (Схема 89в)

Процедуру преднасыщения MeCN-d_3 дейтероацетиленом C_2D_2 осуществляли следующим образом: в отсек генерирования газа добавили порошок CaC_2 (1,5 г) и DMCO-d_6 (2 мл). Реактор закрыли крышкой с отверстием, в которое вставлена силиконовая пробка, и поместили MeCN-d_3 . В отсек генерирования газа покапельно (в течение 30 мин) добавили D_2O при помощи шприца. Преднасыщение растворителя проводили в ледяной бане. Спустя 30 минут барботирования ацетилена 5 мл преднасыщенного MeCN-d_3 добавили в стеклянную пробирку с твердыми реагентами. Пробирку закрыли. Реакционную смесь нагревали при 60°C с перемешиванием в течение 48 ч. По окончании реакции упаривали растворитель на роторном испарителе. Продукт был выделен посредством флеш-хроматографии смесью гексан-ДХМ с градиентным элюированием.

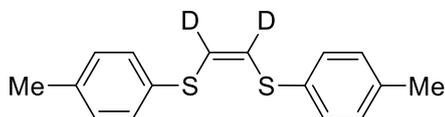
Z-1,2-бис(фенилтио)этен-1,2- d_2 (5a)



Выход 87 %. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м.д.: 7.47 – 7.35 (м, 8H), 7.33 – 7.25 (м, 2H), 6.70 (с, следы H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м.д.: 135.96,

130.21, 129.80, 127.77. Интенсивность сигналов C-D фрагментов в ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектре слишком мала из-за спин-спинового взаимодействия C и D. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 352.9551, найдено 352.9559 ($\Delta = 2,3$ м. д.).

Z-1,2-бис(4-толилтио)этен-1,2-d₂ (5б)

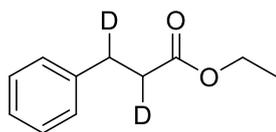


Выход 94 %. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ , м.д.: 7.38 – 7.29 (м, 4H), 7.24 – 7.16 (м, 4H), 2.32 (с, 6H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, Ацетон- d_6) δ , м.д.: 137.82, 132.46, 130.86, 130.24, 20.97. Интенсивность сигналов C-D фрагментов в ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектре слишком мала из-за спин-спинового взаимодействия C и D. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 380.9864, найдено 380.9852 ($\Delta = 3,1$ м. д.).

Дейтерирование этилциннамата с использованием реактора (Схема 89г)

Синтез этил-3-фенилпропионата-2,3- d_2 проводили аналогично синтезу этил-3-фенилпропионата-2,3 кроме процедуры генерирования газа. Для получения D_2 в отсек генерирования газа к гранулированному Zn (2 г) добавляли одной порцией раствор D_2SO_4 в D_2O (30 мас. %, 6 мл). Выделение газа длилось ~90 мин. По окончании газовой выделению удалили реакционную смесь из отсека генерирования газа и добавили новые порции Zn и раствора D_2SO_4 . Реакцию продолжали дополнительные 90 мин. Затем раствор из отсека генерирования газа был отобран, профильтрован и добавлен обратно. Реакцию проводили еще 12 ч. По окончании реакции конверсию и степень насыщения продукта ^2D определяли при помощи ^1H ЯМР-спектроскопии.

Этил-3-фенилпропионат-2,3-d₂ (6)



Выход 81 %. Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 7.38 – 7.20 (м, 5H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.03 – 2.92 (м, 1H), 2.68 – 2.61 (м, 1H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 172.98, 140.63, 128.56, 128.38,

126.31, 60.46, 35.67 (т, $J_{C-D} = 16,8$ Гц), 30.69 (т, $J_{C-D} = 16,8$ Гц), 14.29. МСВР (МС-ИЭР): m/z рассчитано для $[M+nH]^+$: 181.1192, найдено 181.1191 ($\Delta = 0.6$ м. д.).

3.5. Экспериментальная часть к разделу 2.4

Изготовление фотореактора

Металлический фотореактор был изготовлен с помощью системы лазерного спекания EOSINT M280 с использованием Yb-волоконного лазера для спекания металлического порошка. Реактор изготовлена из нержавеющей стали РН1 (толщина слоя 20 мкм), обладающей высокой коррозионной стойкостью. В процессе 3D-печати внутри центрального канала реактора была сформирована металлическая поддержка, которую затем механически удаляли.

ВЫВОДЫ

1. Разработана и оптимизирована каталитическая система для эффективного присоединения диарилдисульфидов к ацетилену. Показано, что выбор оптимальных лиганда и растворителя позволяет переключать направление реакции в сторону селективного образования одного из двух продуктов: бис(арилтио)замещенных этена и бутадиена-1,3. С использованием разработанной каталитической системы был синтезирован ряд *Z*-1,2-бис(арилтио)этен и *Z,Z*-1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3.

2. С помощью механистических исследований установлены факторы, влияющие на селективность реакций. Показано, что обе реакции включают стадии активации катализатора, координации алкинов и элиминирования продукта. При этом синтез диена включает прямое образование каталитически активных частиц в гомогенных условиях, тогда как синтез этена включает образование нерастворимого комплекса $[\text{Ni}(\text{SAr})_2]_n$ и личинг каталитически активных частиц под действием PPh_3 . Использование PPhCu_2 делает возможными координацию и внедрение второй молекулы ацетилена, что приводит к образованию бутадиена-1,3.

3. Разработан гетерогенный катализатор на основе никельсодержащего МОК для селективного синтеза *Z*-1,2-бис(арилтио)этен. Показано, что в процессе катализа Ni-МОК не подвергается личингу, его внутренняя структура не изменяется, а реакция присоединения диарилдисульфидов к ацетилену протекает на поверхности катализатора. Катализатор может быть рециклизован не менее 5 раз без потери активности.

4. Проанализирована устойчивость термопластичных материалов, применяемых в 3D-печати, по отношению широкому к ряду растворителей. Показано, что наиболее устойчивыми и подходящими материалами для изготовления реакторов в органическом синтезе являются ПП, ПОМ, ПА, ПА-С, ПЭ.

5. С использованием САПР был разработан простой, компактный и удобный реактор для генерирования газообразного ацетилена. Реактор был изготовлен посредством 3D-печати из ПП и ПА-С. Применение реактора показало высокую эффективность в реакциях никель-катализируемого присоединения

диарилдисульфидов к ацетилену. Показана возможность использования реактора для получения других газов с последующим использованием в органическом синтезе. Показано, что реактор может быть использован многократно с охранением функциональных характеристик.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

i – изо;

n – нормальный;

t – трет;

Ac – ацил;

асас – ацетилацетонат;

AIBN – динитрил азобисизомасляной кислоты;

Alk – алкил;

Ar – арил;

bpy – 4,4'-бипиридин;

Bu – бутил;

SuJohnPhos – (2-бифенил)дициклогексилфосфин;

DABCO – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан;

DMEDA – 1,2-диметилэтилендиамин;

drpm – бис(дифенилфосфино)метан;

drpf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;

Et – этил;

FFF – 3D-печать методом послойного наплавления;

Me – метил;

Ph – фенил;

PO – пропиленоксид;

Pr – пропил;

Pu – пиридин;

TBAF – фторид тетрабутиламмония;

Tol – толил;

Triphos – фенилбис(дифенилфосфиноэтил)фосфин;

АБС – сополимер акрилонитрил-бутадиен-стирол;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

д – дублет;

ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

ДМАА – диметилацетамид;

ДМФА – диметилформаид;

ДМЭ – 1,2-диметоксиэтан;

ДТББ – 4,4'-ди-трет-бутилбифенил;

ДХМ – хлористый метилен;

ИК – инфракрасный;

Кер – Ceram, сополимер стирола и акрилонитрила с наполнителем из частиц керамики;

КТ – комнатная температура;

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия;

МС-ИЭР – масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением;

м – мультиплет;

МОК – металлоорганический каркас;

МСВР – масс-спектрометрия высокого разрешения;

ПА – полиамид;

ПА-С – полиамид с наполнителем из углеродных волокон;

ПЛА – полилактид;

ПЛА-Cu – полилактид, наполненный частицами меди;

ПМ – Primalloy, термопластичный материал с эластомерными свойствами;

ПОМ – полиоксиметилен;

ПП – полипропилен;

ПТФЭ – политетрафторэтилен;

ПЭ – полиэтилен;

ПЭТГ – полиэтилентерефталатгликоль;

РСА – рентгеноструктурный анализ;

РФА – рентгенофазовый анализ;

с – синглет;

САПР – система автоматизированного проектирования;

СБС – сополимер бутадиен-стирол;

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия;

т – триплет;

ТГФ – тетрагидрофуран;

УПС – ударопрочный полистирол;

УФ – ультрафиолетовое излучение;

ФП – фотополимер;

ЭДС – энергодисперсионная спектроскопия;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает огромную благодарность научному руководителю, академику РАН Ананикову Валентину Павловичу за предоставленную тему работы и поддержку в научной работе.

Особая благодарность:

- к.х.н. Дегтяревой Е.С., к.х.н. Гордееву Е.Г., к.х.н. Кашину А.С. за совместную работу, полезные научные дискуссии и поддержку;
- К.х.н. Кучерову Ф.А. и к.х.н. Ромашову Л.В. за плодотворные дискуссии и ценные советы;
- к.х.н. Бурыкиной Ю.В, к.х.н Еремину Д.Б. и инж. Ильюшенко В.В. за регистрацию масс-спектров и ценные советы;
- инж.-иссл. Фахрутдинову А.Н. и асп. Куликовской Н.С. за регистрацию спектров ЯМР и ценные советы;
- д.х.н. Мишину И.В. за регистрацию рентгеновских порошковых дифрактограмм;
- всему коллективу лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов (№ 30) ИОХ РАН за дружескую поддержку, создание рабочей обстановки и помощь в работе;
- своим учителям: д.х.н. Лебедевой О.Е., к.х.н. Глухаревой Н.А., Зориной Н.Н. и Романенко Г.С.;
- а также своим родным и друзьям.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

-
1. Dunbar K. L., Scharf D. H., Litomska A., Hertweck C. Enzymatic Carbon-Sulfur Bond Formation in Natural Product Biosynthesis // *Chem. Rev.* - 2017 - Т. 117. - № 8. - С. 5521-5577.
 2. Boyd D. A. Sulfur and Its Role In Modern Materials Science // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2016 - Т. 55. - № 50. - С. 15486-15502.
 3. Kultys A. Sulfur-Containing Polymers // In: *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* / Ed. by Ebewe R.O. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2010.
 4. Kalck P. Sulfur in Catalysis // in *Appl. Homog. Catal. with Organomet. Compd.* / Ed. by Cornils B., Herrmann W.A., Beller M., Paciello R., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017, С. 1557–1578.
 5. Inal S., Rivnay J., Suiu A. O., Malliaras G. G., McCulloch I. Conjugated Polymers in Bioelectronics // *Acc. Chem. Res.* - 2018 - Т. 51. - № 6. - С. 1368-1376.
 6. Beletskaya I. P., Ananikov V. P. Transition-metal-catalyzed C-S, C-Se, and C-Te bond formation via cross-coupling and atom-economic addition reactions // *Chem. Rev.* - 2011 - Т. 111. - № 3. - С. 1596-1636.
 7. Dondoni A., Marra A. Metal-Catalyzed and Metal-Free Alkyne Hydrothiolation: Synthetic Aspects and Application Trends // *Eur. J. Org. Chem.* - 2014 - Т. 2014. - № 19. - С. 3955-3969.
 8. Degtyareva E. S., Burykina J. V., Fakhrutdinov A. N., Gordeev E. G., Khrustalev V. N., Ananikov V. P. Pd-NHC Catalytic System for the Efficient Atom-Economic Synthesis of Vinyl Sulfides from Tertiary, Secondary, or Primary Thiols // *ACS Catal.* - 2015 - Т. 5. - № 12. - С. 7208-7213.
 9. Capel A. J., Rimington R. P., Lewis M. P., Christie S. D. R. 3D printing for chemical, pharmaceutical and biological applications // *Nat. Rev. Chem.* - 2018 - Т. 2. - № 12. - С. 422-436.
 10. Hartings M. R., Ahmed Z. Chemistry from 3D printed objects // *Nat. Rev. Chem.* - 2019 - Т. 3. - № 5. - С. 305-314.

-
11. Gordeev E. G., Ananikov V. P. Widely accessible 3D printing technologies in chemistry, biochemistry and pharmaceuticals: applications, materials and prospects // *Russ. Chem. Rev.* - 2020 - T. 89. - № 12. - C. 1507-1561.
 12. Nkepan G., Pogula P. K., Bio M., You Y. Synthesis and singlet oxygen reactivity of 1,2-diaryloxyethenes and selected sulfur and nitrogen analogs // *Photochem. Photobiol.* - 2012 - T. 88. - № 3. - C. 753-759.
 13. Saravanakumar G., Lee J., Kim J., Kim W. J. Visible light-induced singlet oxygen-mediated intracellular disassembly of polymeric micelles co-loaded with a photosensitizer and an anticancer drug for enhanced photodynamic therapy // *Chem. Commun.* - 2015 - T. 51. - № 49. - C. 9995-9998.
 14. Baugh S. D., Yang Z., Leung D. K., Wilson D. M., Breslow R. Cyclodextrin dimers as cleavable carriers of photodynamic sensitizers // *J. Am. Chem. Soc.* - 2001 - T. 123. - № 50. - C. 12488-12494.
 15. Li J., Huang J., Lyu Y., Jiang Y., Xie C., Pu K. Photoactivatable Organic Semiconducting Pro-nanoenzymes // *J. Am. Chem. Soc.* - 2019 - T. 141. - № 9. - C. 4073-4079.
 16. Dariva C. G., Coelho J. F. J., Serra A. C. Near infrared light-triggered nanoparticles using singlet oxygen photocleavage for drug delivery systems // *J. Control. Release.* - 2019 - T. 294. - C. 337-354.
 17. Erbas-Cakmak S., Akkaya E. U. Cascading of molecular logic gates for advanced functions: a self-reporting, activatable photosensitizer // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2013 - T. 52. - № 43. - C. 11364-11368.
 18. Lee J., Park J., Singha K., Kim W. J. Mesoporous silica nanoparticle facilitated drug release through cascade photosensitizer activation and cleavage of singlet oxygen sensitive linker // *Chem. Commun.* - 2013 - T. 49. - № 15. - C. 1545-1547.
 19. Erbas-Cakmak S., Akkaya E. U. Toward singlet oxygen delivery at a measured rate: a self-reporting photosensitizer // *Org. Lett.* - 2014 - T. 16. - № 11. - C. 2946-2949.
 20. Rotaru A., Mokhir A. Nucleic acid binders activated by light of selectable wavelength // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2007 - T. 46. - № 32. - C. 6180-6183.

-
21. Ryu C. K., Park R. E., Ma M. Y., Nho J. H. Synthesis and antifungal activity of 6-arylamino-phthalazine-5,8-diones and 6,7-bis(arylthio)-phthalazine-5,8-diones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2007 - T. 17. - № 9. - C. 2577-2580.
22. Ryu C. K., Kim Y. H., Im H. A., Kim J. Y., Yoon J. H., Kim A. Synthesis and antifungal activity of 6,7-bis(arylthio)-quinazoline-5,8-diones and furo[2,3-f]quinazolin-5-ols // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2012 - T. 22. - № 1. - C. 500-503.
23. Doering M., Ba L. A., Lilienthal N., Nicco C., Scherer C., Abbas M., Zada A. A., Coriat R., Burkholz T., Wessjohann L., Diederich M., Batteux F., Herling M., Jacob C. Synthesis and selective anticancer activity of organochalcogen based redox catalysts // *J. Med. Chem.* - 2010 - T. 53. - № 19. - C. 6954-6963.
24. Gómez C., Maciá B., Yus M. DTBB-catalysed lithiation of 1,2-bis(phenylsulfanyl)ethene: does 1-lithio-2-phenylsulfanylene really exist? // *Tetrahedron.* - 2005 - T. 61. - № 39. - C. 9325-9330.
25. Chen J., Chen S., Xu X., Tang Z., Au C. T., Qiu R. Nickel-Catalyzed Regioselective Cleavage of C(sp²)-S Bonds: Method for the Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Alkenes // *J. Org. Chem.* - 2016 - T. 81. - № 8. - C. 3246-3255.
26. Hullaert J., Winne J. M. (5,6-Dihydro-1,4-dithiin-2-yl)methanol as a Versatile Allyl-Cation Equivalent in (3+2) Cycloaddition Reactions // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2016 - T. 55. - № 42. - C. 13254-13258.
27. Delgado E., Hernández E., Nievas Á., Martín A., Recio M. J. Formation of multifunctional ligands by nucleophilic addition of alcohols and thiols to the alkyne groups in compound C₅H₅FeC₅H₄C≡CSC≡CH: Reactivity studies // *J. Organomet. Chem.* - 2010 - T. 695. - № 3. - C. 446-452.
28. Rahman M. M., Nomoto A., Younus M., Ogawa A. Palladium-Catalyzed Dithiolation of Platinum(II) Alkynylarylacetylides with Diphenyl Disulfide Leading to Construction of π -Conjugated Systems with Platinum and Thio Groups // *Eur. J. Inorg. Chem.* - 2014 - T. 2014. - № 16. - C. 2613-2617.
29. Fogeron T., Todorova T. K., Porcher J.-P., Gomez-Mingot M., Chamoreau L.-M., Mellot-Draznieks C., Li Y., Fontecave M. A Bioinspired Nickel(bis-dithiolene) Complex

- as a Homogeneous Catalyst for Carbon Dioxide Electroreduction // ACS Catal. - 2018 - T. 8. - № 3. - C. 2030-2038.
30. Fogeron T., Retailleau P., Chamoreau L. M., Li Y., Fontecave M. Pyranopterin Related Dithiolene Molybdenum Complexes as Homogeneous Catalysts for CO₂ Photoreduction // Angew. Chem. Int. Ed. - 2018 - T. 57. - № 52. - C. 17033-17037.
31. Heiba E.-A. I., Dessau R. M. Free-radical addition of organic disulfides to acetylenes // J. Org. Chem. - 1967 - T. 32. - № 12. - C. 3837-3840.
32. Benati L., Montecvecchi P. C., Spagnolo P. Free-radical reactions of benzenethiol and diphenyl disulphide with alkynes. Chemical reactivity of intermediate 2-(phenylthio)vinyl radicals // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. - 1991 - № 9. - C. 2103.
33. Potapov V. V., Amosova S. V., Belozerova O. V., Yarosh O. G., Gendin D. V., Voronkov M. G. Thermal addition of diphenyl disulfide to ethynyltrimethylsilane in the presence of dimethyl diselenide // Russ. J. Gen. Chem. - 2003 - T. 73. - № 8. - C. 1323.
34. Endo T., Torii N., Takata T., Yokozawa T., Koizumi T. The First Polycondensation through a Free Radical Chain Process // J. Am. Chem. Soc. - 1997 - T. 119. - № 37. - C. 8718-8719.
35. Werstiuk N. H., Klys A., Warkentin J. Pyrolysis of 2-methoxy-5,5-dimethyl-2-methylthio- 2,5-dihydro[1,3,4]oxadiazole studied with photoelectron spectroscopy and DFT calculations □ He(I) photoelectron spectrum of methoxy(methylthio)carbene // Can. J. Chem. - 2006 - T. 84. - № 4. - C. 546-554.
36. Fujie S., Matsumoto K., Suga S., Nokami T., Yoshida J.-i. Addition of ArSSAr to carbon-carbon multiple bonds using electrochemistry // Tetrahedron. - 2010 - T. 66. - № 15. - C. 2823-2829.
37. Matsumoto K., Shimazaki H., Sanada T., Shimada K., Hagiwara S., Suga S., Kashimura S., Yoshida J.-i. Electrogenenerated Acid (EGA)-catalyzed Addition of Diaryl Disulfides to Carbon-Carbon Multiple Bonds // Chem. Lett. - 2013 - T. 42. - № 8. - C. 843-845.
38. Matsumoto K., Sanada T., Shimazaki H., Shimada K., Hagiwara S., Fujie S., Ashikari Y., Suga S., Kashimura S., Yoshida J.-i. The Addition of ArSSAr to Alkenes: The

Implications of a Cationic Chain Mechanism Initiated by Electrogenerated $\text{ArS}(\text{ArSSAr})^+$ // *Asian J. Org. Chem.* - 2013 - Т. 2. - № 4. - С. 325-329.

39. Flynn J., Badiger V. V., Truce W. E. The Products of the Reactions of Sodium *t*-Butylmercaptide with Vinyl Chloride, Vinylidene Chloride, and *cis*- and *trans*-Dichloroethylenes-1,2 // *J. Org. Chem.* - 1963 - Т. 28. - № 9. - С. 2298-2302.

40. Trofimov B. A. New Reactions and Chemicals Based on Sulfur and Acetylene // *Sulfur rep.* - 1983 - Т. 3. - № 3. - С. 83-114.

41. Гусарова, Н.К.; Трофимов, Б.А.; Атавин, А.С.; Амосова, С.В.; Гусаров, А.В. Реакция органических дисульфидов с ацетиленом. V. Исследование влияния условий проведения реакции на выход и соотношение аддуктов // *ЖОрХ* - 1971 - Т. 7. - № 7. - С. 1780-1783.

42. Трофимов, Б.А.; Гусарова, Н.К.; Атавин, А.С.; Амосова, С.В.; Гусаров, А.В.; Казанцева, Н.И.; Калабин, Г.А. Реакция органических дисульфидов с ацетиленом. IX. Влияние строения дисульфидов и ацетиленов // *ЖОрХ* - 1973 - Т. 9. - № 1. - С. 8-14.

43. Levanova E. P., Nikonova V. S., Rosentsveig I. B., Russavskaya N. V., Albanov A. I., Korchevin N. A. Synthesis of unsaturated organochalcogen compounds proceeding from dichloroethenes and organyl dichalcogenides // *Russ. J. Org. Chem.* - 2017 - Т. 53. - № 8. - С. 1186-1190.

44. Levanova E. P., Vakhrina V. S., Grabel'nykh V. A., Rozentsveig I. B., Russavskaya N. V., Albanov A. I., Klyba L. V., Korchevin N. A. Chalcogenation of 1,4-dichlorobut-2-yne with organic dichalcogenides in the system hydrazine hydrate–KOH // *Russ. Chem. Bull.* - 2016 - Т. 64. - № 9. - С. 2083-2089.

45. Moro A. V., Nogueira C. W., Barbosa N. B., Menezes P. H., da Rocha J. B., Zeni G. Highly stereoselective one-pot procedure to prepare bis- and tris-chalcogenide alkenes via addition of disulfides and diselenides to terminal alkynes // *J. Org. Chem.* - 2005 - Т. 70. - № 13. - С. 5257-5268.

-
46. Xia X., Zou K. B., Li R. X., Zhang Z. Y., Shao L. L., Fang D. W., Xu X. H. Study of cesium hydroxide-catalyzed reactions of diaryl disulfides and ditellurides with terminal acetylenes // *Acta Chim. Sin.* - 2008 - T. 66. - № 14. - C. 1749-1752.
47. Zou K. B., Yin X. H., Liu W. Q., Qiu R. H., Li R. X., Shao L. L., Li Y. H., Xu X. H., Yang R. H. Stereoselective Synthesis of (Z)-1,2-Diarylthio-1-alkene via the Reaction of Diaryl Disulfides with Terminal Alkynes Catalyzed by Cesium Hydroxide // *Synth. Commun.* - 2009 - T. 39. - № 14. - C. 2464-2471.
48. Nishiyama Y., Ohnishi H., Koguma Y. Cesium Salt-Catalyzed Addition of Diphenyl Dichalcogenides to Alkynes: Selective Synthesis of Bis- and Mono(phenylchalcogeno)alkenes // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* - 2009 - T. 82. - № 9. - C. 1170-1174.
49. Tazaki M., Kumakura M., Nagahama S., Takagi M. S-S Bond cleavage of polymerization resistant 1,2-dithiolanes by acetylides: intrinsic reactivity of enzyme-bound lipoic acid toward stable, localized carbanions // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* - 1995 - № 17. - C. 1763-1764.
50. Tan P., Yin X., Yu A., Qiu R., Peng L., Xu X., Zhao Y., Tang R. Highly Stereoselective Synthesis of 1,2-Diorganothio-1-alkenes via Hydrothiolation of Alkynyl Sulfides Catalyzed by Cesium Hydroxide // *Chin. J. Chem.* - 2011 - T. 29. - № 4. - C. 765-768.
51. Shermolovich Y. G., Timoshenko V. M., Musyanovich R. Y., Povolotsky M. I., Pirozhenko V. V., Markovsky L. N. 1-(Alkylthio)-polyfluoroalkynes. Reactions with mercaptans and thermal transformations // *Heteroat. Chem.* - 1998 - T. 9. - № 2. - C. 151-154.
52. Björlo O., Verkruijsse H. D., Brandsma L. A Convenient Preparative Method for Z-bis(Alkylthio)alkenes Based on Phase-Transfer Catalysis // *Synth. Commun.* - 1992 - T. 22. - № 11. - C. 1563-1565.
53. Björlo O., Verkruijsse H. D., Brandsma L. A Convenient Procedure for the Synthesis of Z-bis(Alkylthio)ethenes // *Synth. Commun.* - 1991 - T. 21. - № 18-19. - C. 1967-1970.

54. Yoshimatsu M., Matsuura Y., Gotoh K. A Novel 3,4-Bis(sulfenyl)- or 4-Selenenyl-3-sulfenylpenta-2,4-dienylation of Aldehydes Using 4-Ethoxy-1,2-bis(sulfenyl)- or 1-Selenenyl-2-sulfenyl-buta-1,3-dienyl Lithiums // *Chem. Pharm. Bull.* - 2003 - Т. 51. - № 12. - С. 1405-1412.
55. Liu B., Alegre-Requena J. V., Paton R. S., Miyake G. M. Unconventional Reactivity of Ethynylbenziodoxolone Reagents and Thiols: Scope and Mechanism // *Chem. Eur. J.* - 2020 - Т. 26. - № 11. - С. 2386-2394.
56. Егоров Д. М., Бабушкина А. А., Питерская Ю. Л., Догадина А. В. Эффективный метод синтеза диалкил-Z-1,2-бис[(1,5-R-1H-имидазол-2-ил)сульфанил]этиленфосфонатов // *ЖОХ.* - 2020 - Т. 90. - № 6. - С. 975-979.
57. Usugi S., Yorimitsu H., Shinokubo H., Oshima K. Disulfidation of alkynes and alkenes with gallium trichloride // *Org. Lett.* - 2004 - Т. 6. - № 4. - С. 601-603.
58. Sartori G., Neto J. S., Pesarico A. P., Back D. F., Nogueira C. W., Zeni G. Bis-vinyl selenides obtained via iron(III) catalyzed addition of PhSeSePh to alkynes: synthesis and antinociceptive activity // *Org. Biomol. Chem.* - 2013 - Т. 11. - № 7. - С. 1199-1208.
59. Yamagiwa N., Suto Y., Torisawa Y. Convenient method for the addition of disulfides to alkenes // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2007 - Т. 17. - № 22. - С. 6197-6201.
60. Casola K. K., Back D. F., Zeni G. Iron-Catalyzed Cyclization of Alkynols with Diorganyl Diselenides: Synthesis of 2,5-Dihydrofuran, 3,6-Dihydro-2H-pyran, and 2,5-Dihydro-1H-pyrrole Organoselanyl Derivatives // *J. Org. Chem.* - 2015 - Т. 80. - № 15. - С. 7702-7712.
61. Silveira C. C., Cella R., Vieira A. S. Stereoselective synthesis of vinylic (Z)-vic-bis(arylchalcogenides) // *J. Organomet. Chem.* - 2006 - Т. 691. - № 26. - С. 5861-5866.
62. Nishiyama H., Tomita I. Synthesis of π -Conjugated Polymer Possessing Mercapto-Substituted 1,3-Butadiene-1,4-diyl Units by Reaction of Regioregular Organometallic Polymer Having Titanacyclopentadiene Moieties in the Main Chain // *Macromol. Chem. Phys.* - 2010 - Т. 211. - № 20. - С. 2248-2253.

-
63. Kita Y., Okuno T., Tohma H., Akai S., Matsumoto K. Preparation of bis(arylthio)iodobenzene and reaction with 1-alkynes. A novel route to 1,2-bis(arylthio)alkenes // *Tetrahedron Lett.* - 1994 - T. 35. - № 17. - C. 2717-2720.
64. Manarin F., Roehrs J. A., Prigol M., Alves D., Nogueira C. W., Zeni G. Regio- and stereoselective synthesis of vinyl sulfides via PhSeBr-catalyzed hydrothiolation of alkynes // *Tetrahedron Lett.* - 2007 - T. 48. - № 28. - C. 4805-4808.
65. Riduan S. N., Ying J. Y., Zhang Y. Carbon dioxide mediated stereoselective copper-catalyzed reductive coupling of alkynes and thiols // *Org. Lett.* - 2012 - T. 14. - № 7. - C. 1780-1783.
66. Yang Y., Rioux R. M. Highly stereoselective anti-Markovnikov hydrothiolation of alkynes and electron-deficient alkenes by a supported Cu-NHC complex // *Green Chem.* - 2014 - T. 16. - № 8. - C. 3916-3925.
67. Kuniyasu H., Ogawa A., Sato K., Ryu I., Kambe N., Sonoda N. The first example of transition-metal-catalyzed addition of aromatic thiols to acetylenes // *J. Am. Chem. Soc.* - 1992 - T. 114. - № 14. - C. 5902-5903.
68. Kondoh A., Yorimitsu H., Oshima K. Palladium-catalyzed anti-hydrothiolation of 1-alkynylphosphines // *Org. Lett.* - 2007 - T. 9. - № 7. - C. 1383-1385.
69. Ogawa A., Ikeda T., Kimura K., Hirao T. Highly Regio- and Stereocontrolled Synthesis of Vinyl Sulfides via Transition-Metal-Catalyzed Hydrothiolation of Alkynes with Thiols // *J. Am. Chem. Soc.* - 1999 - T. 121. - № 22. - C. 5108-5114.
70. Shoai S., Bichler P., Kang B., Buckley H., Love J. A. Catalytic Alkyne Hydrothiolation with Alkanethiols using Wilkinson's Catalyst // *Organometallics.* - 2007 - T. 26. - № 24. - C. 5778-5781.
71. Ananikov V. P., Gayduk K. A., Starikova Z. A., Beletskaya I. P. Ni(acac)₂/Phosphine as an Excellent Precursor of Nickel(0) for Catalytic Systems // *Organometallics.* - 2010 - T. 29. - № 21. - C. 5098-5102.
72. Malyshev D. A., Scott N. M., Marion N., Stevens E. D., Ananikov V. P., Beletskaya I. P., Nolan S. P. Homogeneous Nickel Catalysts for the Selective Transfer of a Single

-
- Arylthio Group in the Catalytic Hydrothiolation of Alkynes // *Organometallics*. - 2006 - T. 25. - № 19. - C. 4462-4470.
73. Lee C. F., Liu Y. C., Badsara S. S. Transition-metal-catalyzed C-S bond coupling reaction // *Chem. Asian J.* - 2014 - T. 9. - № 3. - C. 706-722.
74. Lee C. F., Basha R. S., Badsara S. S. Engineered C-S Bond Construction // *Top. Curr. Chem. (Z)*. - 2018 - T. 376. - № 3. - C. 25.
75. Benson S. W. Thermochemistry and kinetics of sulfur-containing molecules and radicals // *Chem. Rev.* - 1978 - T. 78. - № 1. - C. 23-35.
76. Cristau H. J., Chabaud B., Labaudiniere R., Christol H. Synthesis of vinyl selenides or sulfides and ketene selenoacetals or thioacetals by nickel(II) vinylation of sodium benzeneselenolate or benzenethiolate // *J. Org. Chem.* - 1986 - T. 51. - № 6. - C. 875-878.
77. Kuniyasu H., Ogawa A., Miyazaki S., Ryu I., Kambe N., Sonoda N. Palladium-catalyzed addition and carbonylative addition of diaryl disulfides and diselenides to terminal acetylenes // *J. Am. Chem. Soc.* - 1991 - T. 113. - № 26. - C. 9796-9803.
78. Ogawa A. Activation and reactivity of Group 16 inter-element linkage—transition-metal-catalyzed reactions of thiols and selenols // *J. Organomet. Chem.* - 2000 - T. 611. - № 1-2. - C. 463-474.
79. Ananikov V. P., Beletskaya I. P. Mechanistic study of addition of diphenyldichalcogenides to the acetylenic triple bond // *Dokl. Chem.* - 2003 - T. 389. - № 4-6. - C. 81-86.
80. Ananikov V. P., Kabeshov M. A., Beletskaya I. P. Mechanistic study and catalyst design for PhSSPh addition reaction to alkyne triple bond // *Dokl. Chem.* - 2003 - T. 390. - № 1-3. - C. 112-114.
81. Ananikov V. P., Kabeshov M. A., Beletskaya I. P., Aleksandrov G. G., Eremenko I. L. Mechanistic study of palladium catalyzed S–S and Se–Se bonds addition to alkynes // *J. Organomet. Chem.* - 2003 - T. 687. - № 2. - C. 451-461.
82. Ananikov V. P., Beletskaya I. P. Palladium-catalyzed addition of disulfides and diselenides to alkynes under solvent free conditions // *Org. Biomol. Chem.* - 2004 - T. 2. - № 3. - C. 284-287.

-
83. Ananikov V. P., Beletskaya I. P. Solvent-free palladium-catalyzed addition of diaryl dichalcogenides to alkynes // *Russ. Chem. Bull.* - 2004 - T. 53. - № 3. - C. 561-565.
84. Ananikov V. P., Orlov N. V., Beletskaya I. P. Palladium-catalyzed activation of E-E and C-E bonds in diaryl dichalcogenides (E = S, Se) under microwave irradiation conditions // *Russ. Chem. Bull.* - 2005 - T. 54. - № 3. - C. 576-587.
85. Ananikov V. P., Kabeshov M. A., Beletskaya I. P., Khrustalev V. N., Antipin M. Y. New Catalytic System for S-S and Se-Se Bond Addition to Alkynes Based on Phosphite Ligands // *Organometallics*. - 2005 - T. 24. - № 6. - C. 1275-1283.
86. Beletskaya I., Ananikov V., Kabeshov M. The First Example of Polymer-Supported Palladium Catalyst for Stereoselective S-S Bond Addition to Terminal Alkynes // *Synlett*. - 2005 - T. 2005. - № 06. - C. 1015-1017.
87. Li J., Liu J., Cai M. Addition of diaryl disulfides to terminal alkynes catalysed by an MCM-41-supported bidentate phosphine palladium(0) complex // *J. Chem. Res.* - 2009 - T. 2009. - № 10. - C. 616-618.
88. Cai M., Wang Y., Hao W. Palladium-catalyzed addition of diaryl disulfides and diselenides to terminal alkynes in room temperature ionic liquids // *Green Chem.* - 2007 - T. 9. - № 11. - C. 1180-1184.
89. Antonello S., Benassi R., Gavioli G., Taddei F., Maran F. Theoretical and electrochemical analysis of dissociative electron transfers proceeding through formation of loose radical anion species: reduction of symmetrical and unsymmetrical disulfides // *J. Am. Chem. Soc.* - 2002 - T. 124. - № 25. - C. 7529-7538.
90. Gareau Y., Orellana A. Palladium Catalyzed Reaction of Bis(triisopropylsilyl)disulfide with Acetylenes // *Synlett*. - 1997 - T. 1997. - № 7. - C. 803-804.
91. Gareau Y., Tremblay M., Gauvreau D., Juteau H. Preparation and reactivity studies of 1,2-bis-triisopropylsilylsulfanyl-alkenes // *Tetrahedron*. - 2001 - T. 57. - № 27. - C. 5739-5750.

-
92. Arisawa M., Yamaguchi M. Addition Reaction of Dialkyl Disulfides to Terminal Alkynes Catalyzed by a Rhodium Complex and Trifluoromethanesulfonic Acid // *Org. Lett.* - 2001 - T. 3. - № 5. - C. 763-764.
93. Arisawa M., Kozuki Y., Yamaguchi M. Rhodium-catalyzed regio- and stereoselective 1-seleno-2-thiolation of 1-alkynes // *J. Org. Chem.* - 2003 - T. 68. - № 23. - C. 8964-8967.
94. Ananikov V. P., Gayduk K. A., Beletskaya I. P., Khrustalev V. N., Antipin M. Y. Remarkable ligand effect in Ni- and Pd-catalyzed bithiolation and bissenation of terminal alkynes: solving the problem of stereoselective dialkyldichalcogenide addition to the C triple chemical bond *C Bond* // *Chem. Eur. J.* - 2008 - T. 14. - № 8. - C. 2420-2434.
95. Ananikov V. P., Gayduk K. A., Orlov N. V., Beletskaya I. P., Khrustalev V. N., Antipin M. Y. Two distinct mechanisms of alkyne insertion into the metal-sulfur bond: combined experimental and theoretical study and application in catalysis // *Chem. Eur. J.* - 2010 - T. 16. - № 7. - C. 2063-2071.
96. Safin D. A., Babashkina M. G., Bolte M., Hahn F. E. Highly efficient $[\text{Ni}\{\text{iPrHNC}(\text{S})\text{NP}(\text{S})(\text{OiPr})_2\text{-1,3-N,S}'\}_2]/\text{PR}_3$ ($\text{R}_3 = \text{Me}_3, \text{Me}_2\text{Ph}$) complexes for the generation of Ni(0) for catalysis // *Dalton Trans.* - 2011 - T. 40. - № 18. - C. 4806-4809.
97. Babashkina M. G., Safin D. A., Garcia Y. Influence of the coordination mode in $[\text{Ni}\{\text{RC}(\text{S})\text{NP}(\text{S})(\text{OiPr})_2\}_2]$ for the formation of nickel-containing nanoparticles // *Dalton Trans.* - 2012 - T. 41. - № 8. - C. 2234-2236.
98. Ananikov V. P., Gayduk K. A., Beletskaya I. P., Khrustalev V. N., Antipin M. Y. Catalyst Leaching as an Efficient Tool for Constructing New Catalytic Reactions: Application to the Synthesis of Cyclic Vinyl Sulfides and Vinyl Selenides // *Eur. J. Inorg. Chem.* - 2009 - T. 2009. - № 9. - C. 1149-1161.
99. Li J., Li C., Ouyang L., Li C., Yang S., Wu W., Jiang H. Palladium-Catalyzed Regioselective Three-Component Cascade Bithiolation of Terminal Alkynes // *Adv. Synth. Catal.* - 2018 - T. 360. - № 6. - C. 1138-1150.
100. Gonçalves L. C. C., Victória F. N., Lima D. B., Borba P. M. Y., Perin G., Savegnago L., Lenardão E. J. CuI/glycerol mediated stereoselective synthesis of 1,2-bis-chalcogen

alkenes from terminal alkynes: synthesis of new antioxidants // *Tetrahedron Lett.* - 2014 - T. 55. - № 38. - C. 5275-5279.

101. Xu H., Gu S., Chen W., Li D., Dou J. TBAF-mediated reactions of 1,1-dibromo-1-alkenes with thiols and amines and regioselective synthesis of 1,2-heterodisubstituted alkenes // *J. Org. Chem.* - 2011 - T. 76. - № 8. - C. 2448-2458.

102. Wu H., Chen W., Xu H., Chen J. Stereoselective Synthesis of (Z)-1,2-Dithio-1-alkenes via Copper-Catalyzed Thiolation of (Z)-2-Bromovinyl Sulfides // *Synthesis.* - 2012 - T. 44. - № 03. - C. 380-388.

103. Beletskaya I. P., Ananikov V. P. Transition-metal-catalyzed C-S, C-Se, and C-Te bond formation via cross-coupling and atom-economic addition reactions // *Chem. Rev.* - 2011 - T. 111. - № 3. - C. 1596-1636.

104. Ananikov V. P., Zalesskiy S. S., Beletskaya I. P. Catalytic (Ni, Pd, Pt, Rh and Au) and Non-Catalytic Reactions for Atom- Economic Carbon-Sulfur, Carbon-Selenium and Carbon-Tellurium Bonds Formation // *Curr. Org. Synth.* - 2011 - T. 8. - № 1. - C. 2-52.

105. Богданова, А.В., Шостаковский, М.Ф., Плотникова Г.И. Взаимодействие диацетиленов с этилмеркаптаном и некоторые свойства полученных соединений. 1958, Доклады АН СССР. Т. 120. № 2. 301-304

106. Koreeda M., Yang W. Chemistry of 1,2-Dithiins. Synthesis of the Potent Antibiotic Thiarubrine A // *J. Am. Chem. Soc.* - 1994 - T. 116. - № 23. - C. 10793-10794.

107. Koreeda M., Wang Y. Novel Synthesis of 3,6-Disubstituted 1,2-Dithiin Molecules Involving a Direct Oxidative Deprotection–Cyclization Sequence from 1,4-Bis(tert-butylthio)-1,3-butadiene Precursors // *J. Org. Chem.* - 1997 - T. 62. - № 3. - C. 446-447.

108. Bierer D. E., Dener J. M., Dubenko L. G., Gerber R. E., Litvak J., Peterli S., Peterli-Roth P., Truong T. V., Mao G., Bauer B. E. Novel 1,2-Dithiins: Synthesis, Molecular Modeling Studies, and Antifungal Activity // *J. Med. Chem.* - 1995 - T. 38. - № 14. - C. 2628-2648.

109. Schroth W., Dunger S., Billig F., Spitzner R., Herzsich R., Vogt A., Jende T., Israel G., Barche J., Ströhl D., Sieler J. 1,2-Dithiines and precursors, XVI: Synthesis, structure,

and reactivity of non-anellated 1,2-dithiines // *Tetrahedron*. - 1996 - T. 52. - № 39. - C. 12677-12698.

110. Schroth V., Spitzner R., Bruhn C. 1,2-dithiins and precursors. 18. 3,6-bis(p-dimethylaminophenyl)-1,2-dithiin versus 3,4-bis(p-dimethylaminophenyl)-1,2-dithiete - A mechanistic probe for the photoinduced behavior of the 1,2-dithiin system // *Eur. J. Org. Chem.* - 1998 - T. 1998. - № 11. - C. 2365-2371.

111. Schroth W., Billig F., Reinhold G. Eine Synthese von 1,4-disubstituierten Buta-1,3-diinen aus 1,4-Diketonen (via Vinylsulfoniumsalze nach Gosselck) // *Zeitschrift für Chemie*. - 1969 - T. 9. - № 6. - C. 229-230.

112. Block E., Guo C., Thiruvazhi M., Toscano P. J. Total Synthesis of Thiarubrine B [3-(3-Buten-1-ynyl)-6-(1,3-pentadiynyl)-1,2-dithiin], the Antibiotic Principle of Giant Ragweed (*Ambrosia trifida*) // *J. Am. Chem. Soc.* - 1994 - T. 116. - № 20. - C. 9403-9404.

113. Block E., Birringer M., He C. 1,2-Dichalcogenins: Simple Syntheses of 1,2-Diselenins, 1,2-Dithiins, and 2-Selenathiin // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 1999 - T. 38. - № 11. - C. 1604-1607.

114. Block E., Birringer M., DeOrazio R., Fabian J., Glass R. S., Guo C., He C., Lorance E., Qian Q., Schroeder T. B., Shan Z., Thiruvazhi M., Wilson G. S., Zhang X. Synthesis, Properties, Oxidation, and Electrochemistry of 1,2-Dichalcogenins // *J. Am. Chem. Soc.* - 2000 - T. 122. - № 21. - C. 5052-5064.

115. Block E., Tries F., He C., Guo C., Thiruvazhi M., Toscano P. J. Perthio- and perseleno-1,3-butadienes, -but-1-ene-3-yne, and -[3]-cumulenes: one-step syntheses from 1,4-dilithio-1,3-butadiyne // *Org. Lett.* - 2003 - T. 5. - № 8. - C. 1325-1327.

116. Lara R. G., Soares L. K., Jacob R. G., Schumacher R. F., Perin G. Selective Synthesis of (Z)-Chalcogenoenynes and (Z,Z)-1,4-bis-Chalcogenbuta-1,3-dienes Using PEG-400 // *J. Braz. Chem. Soc.* - 2016 - T. 27. - № 11. - C. 2046-2054.

117. Chandrasekaran S., Venkateswarlu C. Hydrochalcogenation of Symmetrical and Unsymmetrical Buta-1,3-diyne with Diaryl Dichalcogenides: Facile Entry to (Z)-1-

(Organylchalcogeno)but-1-en-3-yne Derivatives // *Synthesis*. - 2014 - T. 47. - № 03. - C. 395-410.

118. Li Y., Wu J., Li H., Sun Q., Xiong L., Yin G. Highly regio- and stereoselective synthesis of bis-sulfanyl substituted conjugated dienes by copper–palladium cooperative catalysis // *Org. Chem. Front.* - 2021 - T. 8. - № 3. - C. 628-634.

119. Sugoh K., Kuniyasu H., Sugae T., Ohtaka A., Takai Y., Tanaka A., Machino C., Kambe N., Kurosawa H. A Prototype of Transition-Metal-Catalyzed Carbothiolation of Alkynes // *J. Am. Chem. Soc.* - 2001 - T. 123. - № 21. - C. 5108-5109.

120. Kuniyasu H., Takekawa K., Yamashita F., Miyafuji K., Asano S., Takai Y., Ohtaka A., Tanaka A., Sugoh K., Kurosawa H., Kambe N. Insertion of Alkynes into an ArS–Pt Bond: Regio- and Stereoselective Thermal Reactions, Facilitation by “o-Halogen Effect” and Photoirradiation, Different Alkyne Preferences Depending on the Ancillary Ligand, and Application to a Catalytic Reaction // *Organometallics*. - 2008 - T. 27. - № 18. - C. 4788-4802.

121. Ananikov V. P., Orlov N. V., Kabeshov M. A., Beletskaya I. P., Starikova Z. A. Stereodefined Synthesis of a New Type of 1,3-Dienes by Ligand-Controlled Carbon–Carbon and Carbon–Heteroatom Bond Formation in Nickel-Catalyzed Reaction of Diaryldichalcogenides with Alkynes // *Organometallics*. - 2008 - T. 27. - № 16. - C. 4056-4061.

122. Ananikov V. P., Hazipov O. V., Beletskaya I. P. 1,4-Diiodo-1,3-dienes: versatile reagents in organic synthesis // *Chem. Asian J.* - 2011 - T. 6. - № 2. - C. 306-323.

123. Trostyanskaya I. G., Titskiy D. Y., Anufrieva E. A., Borisenko A. A., Kazankova M. A., Beletskaya I. P. Cross-coupling of E,E-1,4-diiodobuta-1,3-diene with nucleophiles catalyzed by Pd or Ni complexes: a new route to functionalized dienes // *Russ. Chem. Bull.* - 2001 - T. 50. - № 11. - C. 2095-2100.

124. Trostyanskaya I. G., Maslova E. N., Kazankova M. A., Beletskaya I. P. Transition metal-catalyzed cross-coupling of 1,4-diiodobutadienes with thiols—A novel route to 1,4-bis(R-sulfanyl)buta-1,3-dienes // *Russ. J. Org. Chem.* - 2008 - T. 44. - № 1. - C. 24-30.

-
125. Kashin A. S., Degtyareva E. S., Eremin D. B., Ananikov V. P. Exploring the performance of nanostructured reagents with organic-group-defined morphology in cross-coupling reaction // *Nat. Commun.* - 2018 - T. 9. - № 1. - C. 2936.
126. Narkevich I. A., Flisyuk E. V., Terent'eva O. A., Semin A. A. Additive Manufacturing Technologies for Pharmaceuticals // *Pharm. Chem. J.* - 2018 - T. 51. - № 11. - C. 1025-1029.
127. Chen G., Xu Y., Chi Lip Kwok P., Kang L. Pharmaceutical Applications of 3D Printing // *Addit. Manuf.* - 2020 - T. 34. - C. 101209.
128. Rossi S., Puglisi A., Benaglia M. Additive Manufacturing Technologies: 3D Printing in Organic Synthesis // *ChemCatChem.* - 2018 - T. 10. - № 7. - C. 1512-1525.
129. Parra-Cabrera C., Achille C., Kuhn S., Ameloot R. 3D printing in chemical engineering and catalytic technology: structured catalysts, mixers and reactors // *Chem. Soc. Rev.* - 2018 - T. 47. - № 1. - C. 209-230.
130. Zhou X., Liu C.-j. Three-dimensional Printing for Catalytic Applications: Current Status and Perspectives // *Adv. Funct. Mater.* - 2017 - T. 27. - № 30. - C. 1701134.
131. Hurt C., Brandt M., Priya S. S., Bhatelia T., Patel J., Selvakannan P. R., Bhargava S. Combining additive manufacturing and catalysis: a review // *Catal. Sci. Technol.* - 2017 - T. 7. - № 16. - C. 3421-3439.
132. Zhang J., Chen L., Shen B., Wang Y., Peng P., Tang F., Feng J. Highly transparent, self-healing, injectable and self-adhesive chitosan/polyzwitterion-based double network hydrogel for potential 3D printing wearable strain sensor // *Mater. Sci. Eng. C.* - 2020 - T. 117. - C. 111298.
133. Manzanares Palenzuela C. L., Pumera M. (Bio)Analytical chemistry enabled by 3D printing: Sensors and biosensors // *Trends Anal. Chem.* - 2018 - T. 103. - C. 110-118.
134. Han T., Kundu S., Nag A., Xu Y. 3D Printed Sensors for Biomedical Applications: A Review // *Sensors.* - 2019 - T. 19. - № 7.
135. Symes M. D., Kitson P. J., Yan J., Richmond C. J., Cooper G. J. T., Bowman R. W., Vilbrandt T., Cronin L. Integrated 3D-printed reactionware for chemical synthesis and analysis // *Nat. Chem.* - 2012 - T. 4. - № 5. - C. 349-354.

-
136. Kitson P. J., Symes M. D., Dragone V., Cronin L. Combining 3D printing and liquid handling to produce user-friendly reactionware for chemical synthesis and purification // *Chem. Sci.* - 2013 - T. 4. - № 8. - C. 3099-3103.
137. Kitson P. J., Glatzel S., Chen W., Lin C. G., Song Y. F., Cronin L. 3D printing of versatile reactionware for chemical synthesis // *Nat. Protoc.* - 2016 - T. 11. - № 5. - C. 920-936.
138. Kitson P. J., Marshall R. J., Long D., Forgan R. S., Cronin L. 3D Printed High-Throughput Hydrothermal Reactionware for Discovery, Optimization, and Scale-Up // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2014 - T. 53. - № 47. - C. 12723-12728.
139. Denisov G. L., Primakov P. V., Korlyukov A. A., Novikov V. V., Nelyubina Y. V. Solvothermal Synthesis of the Metal-Organic Framework MOF-5 in Autoclaves Prepared by 3D Printing // *Russ. J. Coord. Chem.* - 2020 - T. 45. - № 12. - C. 836-842.
140. Lin C. G., Zhou W., Xiong X. T., Xuan W., Kitson P. J., Long D. L., Chen W., Song Y. F., Cronin L. Digital Control of Multistep Hydrothermal Synthesis by Using 3D Printed Reactionware for the Synthesis of Metal-Organic Frameworks // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2018 - T. 57. - № 51. - C. 16716-16720.
141. Kitson P. J., Glatzel S., Cronin L. The digital code driven autonomous synthesis of ibuprofen automated in a 3D-printer-based robot // *Beilstein J. Org. Chem.* - 2016 - T. 12. - C. 2776-2783.
142. Zalesskiy S. S., Shlapakov N. S., Ananikov V. P. Visible light mediated metal-free thiol-yne click reaction // *Chem. Sci.* - 2016 - T. 7. - № 11. - C. 6740-6745.
143. Lederle F., Kaldun C., Namyslo J. C., Hübner E. G. 3D-Printing inside the Glovebox: A Versatile Tool for Inert-Gas Chemistry Combined with Spectroscopy // *Helv. Chim. Acta.* - 2016 - T. 99. - № 4. - C. 255-266.
144. Lederle F., Meyer F., Kaldun C., Namyslo J. C., Hübner E. G. Sonogashira coupling in 3D-printed NMR cuvettes: synthesis and properties of aryl-naphthylalkynes // *New J. Chem.* - 2017 - T. 41. - № 5. - C. 1925-1932.

-
145. Kitson P. J., Marie G., Francoia J. P., Zalesskiy S. S., Sigerson R. C., Mathieson J. S., Cronin L. Digitization of multistep organic synthesis in reactionware for on-demand pharmaceuticals // *Science*. - 2018 - T. 359. - № 6373. - C. 314-319.
146. Zalesskiy S. S., Kitson P. J., Frei P., Bubliauskas A., Cronin L. 3D designed and printed chemical generators for on demand reagent synthesis // *Nat. Commun.* - 2019 - T. 10. - № 1. - C. 5496.
147. Kitson P. J., Rosnes M. H., Sans V., Dragone V., Cronin L. Configurable 3D-Printed millifluidic and microfluidic 'lab on a chip' reactionware devices // *Lab Chip*. - 2012 - T. 12. - № 18. - C. 3267-3271.
148. Dragone V., Sans V., Rosnes M. H., Kitson P. J., Cronin L. 3D-printed devices for continuous-flow organic chemistry // *Beilstein J. Org. Chem.* - 2013 - T. 9. - C. 951-959.
149. Capel A. J., Edmondson S., Christie S. D., Goodridge R. D., Bibb R. J., Thurstans M. Design and additive manufacture for flow chemistry // *Lab Chip*. - 2013 - T. 13. - № 23. - C. 4583-4590.
150. Capel A. J., Wright A., Harding M. J., Weaver G. W., Li Y., Harris R. A., Edmondson S., Goodridge R. D., Christie S. D. 3D printed fluidics with embedded analytic functionality for automated reaction optimisation // *Beilstein J. Org. Chem.* - 2017 - T. 13. - C. 111-119.
151. Gutmann B., Köckinger M., Glotz G., Ciaglia T., Slama E., Zadavec M., Pfanner S., Maier M. C., Gruber-Wölfler H., Oliver Kappe C. Design and 3D printing of a stainless steel reactor for continuous difluoromethylations using fluoroform // *React. Chem. Eng.* - 2017 - T. 2. - № 6. - C. 919-927.
152. Maier M. C., Lebl R., Sulzer P., Lechner J., Mayr T., Zadavec M., Slama E., Pfanner S., Schmölzer C., Pöchlauer P., Kappe C. O., Gruber-Woelfler H. Development of customized 3D printed stainless steel reactors with inline oxygen sensors for aerobic oxidation of Grignard reagents in continuous flow // *React. Chem. Eng.* - 2019 - T. 4. - № 2. - C. 393-401.

-
153. Rossi S., Porta R., Brenna D., Puglisi A., Benaglia M. Stereoselective Catalytic Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients in Homemade 3D-Printed Mesoreactors // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2017 - T. 56. - № 15. - C. 4290-4294.
154. Rao Z. X., Patel B., Monaco A., Cao Z. J., Barniol-Xicotà M., Pichon E., Ladlow M., Hilton S. T. 3D-Printed Polypropylene Continuous-Flow Column Reactors: Exploration of Reactor Utility in SNAr Reactions and the Synthesis of Bicyclic and Tetracyclic Heterocycles // *Eur. J. Org. Chem.* - 2017 - T. 2017. - № 44. - C. 6499-6504.
155. Hur D., Say M. G., Diltemiz S. E., Duman F., Ersöz A., Say R. 3D Micropatterned All-Flexible Microfluidic Platform for Microwave-Assisted Flow Organic Synthesis // *ChemPlusChem.* - 2018 - T. 83. - № 1. - C. 42-46.
156. Maier M., Radtke C. P., Hubbuch J., Niemeyer C. M., Rabe K. S. On-Demand Production of Flow-Reactor Cartridges by 3D Printing of Thermostable Enzymes // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2018 - T. 57. - № 19. - C. 5539-5543.
157. Peng M., Mittmann E., Wenger L., Hubbuch J., Engqvist M. K. M., Niemeyer C. M., Rabe K. S. 3D-Printed Phenacrylate Decarboxylase Flow Reactors for the Chemoenzymatic Synthesis of 4-Hydroxystilbene // *Chem. Eur. J.* - 2019.
158. Peris E., Okafor O., Kulcinskaja E., Goodridge R., Luis S. V., Garcia-Verdugo E., O'Reilly E., Sans V. Tuneable 3D printed bioreactors for transaminations under continuous-flow // *Green Chem.* - 2017 - T. 19. - № 22. - C. 5345-5349.
159. Neumaier J. M., Madani A., Klein T., Ziegler T. Low-budget 3D-printed equipment for continuous flow reactions // *Beilstein J. Org. Chem.* - 2019 - T. 15. - C. 558-566.
160. Kucherov F. A., Romashov L. V., Ananikov V. P. Development of 3D+G printing for the design of customizable flow reactors // *Chem. Eng. J.* - 2022 - T. 430. - C. 132670.
161. Elias Y., Rudolf von Rohr P., Bonrath W., Medlock J., Buss A. A porous structured reactor for hydrogenation reactions // *Chem. Eng. Proc.* - 2015 - T. 95. - C. 175-185.
162. Avril A., Hornung C. H., Urban A., Fraser D., Horne M., Veder J. P., Tsanaktsidis J., Rodopoulos T., Henry C., Gunasegaram D. R. Continuous flow hydrogenations using novel catalytic static mixers inside a tubular reactor // *React. Chem. Eng.* - 2017 - T. 2. - № 2. - C. 180-188.

-
163. Hornung C. H., Nguyen X., Carafa A., Gardiner J., Urban A., Fraser D., Horne M. D., Gunasegaram D. R., Tsanaktsidis J. Use of Catalytic Static Mixers for Continuous Flow Gas–Liquid and Transfer Hydrogenations in Organic Synthesis // *Org. Process Res. Dev.* - 2017 - T. 21. - № 9. - C. 1311-1319.
164. Gardiner J., Nguyen X., Genet C., Horne M. D., Hornung C. H., Tsanaktsidis J. Catalytic Static Mixers for the Continuous Flow Hydrogenation of a Key Intermediate of Linezolid (Zyvox) // *Org. Process Res. Dev.* - 2018 - T. 22. - № 10. - C. 1448-1452.
165. Hornung C. H., Singh S., Saubern S. Additive Layer Manufacturing of Catalytic Static Mixers for Continuous Flow Reactors // *Johnson Matthey Technol. Rev.* - 2018 - T. 62. - № 3. - C. 350-360.
166. Nguyen X., Carafa A., Hornung C. H. Hydrogenation of vinyl acetate using a continuous flow tubular reactor with catalytic static mixers // *Chem. Eng. Proc.* - 2018 - T. 124. - C. 215-221.
167. Genet C., Nguyen X., Bayatsarmadi B., Horne M. D., Gardiner J., Hornung C. H. Reductive aminations using a 3D printed supported metal(0) catalyst system // *J. Flow Chem.* - 2018 - T. 8. - № 2. - C. 81-88.
168. Gutmann B., Köckinger M., Glotz G., Ciaglia T., Slama E., Zadavec M., Pfanner S., Maier M. C., Gruber-Wölfler H., Oliver Kappe C. Design and 3D printing of a stainless steel reactor for continuous difluoromethylations using fluoroform // *React. Chem. Eng.* - 2017 - T. 2. - № 6. - C. 919-927.
169. Tubío C. R., Azuaje J., Escalante L., Coelho A., Guitián F., Sotelo E., Gil A. 3D printing of a heterogeneous copper-based catalyst // *J. Catal.* - 2016 - T. 334. - C. 110-115.
170. Azuaje J., Tubío C. R., Escalante L., Gómez M., Guitián F., Coelho A., Caamaño O., Gil A., Sotelo E. An efficient and recyclable 3D printed α -Al₂O₃ catalyst for the multicomponent assembly of bioactive heterocycles // *Appl. Catal. A Gen.* - 2017 - T. 530. - C. 203-210.
171. Díaz-Marta A. S., Tubío C. R., Carbajales C., Fernández C., Escalante L., Sotelo E., Guitián F., Barrio V. L., Gil A., Coelho A. Three-Dimensional Printing in Catalysis:

Combining 3D Heterogeneous Copper and Palladium Catalysts for Multicatalytic Multicomponent Reactions // *ACS Catal.* - 2017 - T. 8. - № 1. - C. 392-404.

172. Sanchez Diaz-Marta A., Yanez S., Tubio C. R., Barrio V. L., Pineiro Y., Pedrido R., Rivas J., Amorin M., Guitian F., Coelho A. Multicatalysis Combining 3D-Printed Devices and Magnetic Nanoparticles in One-Pot Reactions: Steps Forward in Compartmentation and Recyclability of Catalysts // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* - 2019 - T. 11. - № 28. - C. 25283-25294.

173. Díaz-Marta A. S., Yañez S., Lasorsa E., Pacheco P., Tubío C. R., Rivas J., Piñeiro Y., Gómez M. A. G., Amorín M., Guitián F., Coelho A. Integrating Reactors and Catalysts through Three-Dimensional Printing: Efficiency and Reusability of an Impregnated Palladium on Silica Monolith in Sonogashira and Suzuki Reactions // *ChemCatChem.* - 2020 - T. 12. - № 6. - C. 1762-1771.

174. Bulatov E., Lahtinen E., Kivijärvi L., Hey-Hawkins E., Haukka M. 3D Printed Palladium Catalyst for Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reactions // *ChemCatChem.* - 2020 - T. 12. - № 19. - C. 4831-4838.

175. Manzano J. S., Weinstein Z. B., Sadow A. D., Slowing I. I. Direct 3D Printing of Catalytically Active Structures // *ACS Catal.* - 2017 - T. 7. - № 11. - C. 7567-7577.

176. Penny M. R., Hilton S. T. Design and development of 3D printed catalytically-active stirrers for chemical synthesis // *React. Chem. Eng.* - 2020 - T. 5. - № 5. - C. 853-858.

177. Rossi S., Puglisi A., Raimondi L. M., Benaglia M. Stereolithography 3D-Printed Catalytically Active Devices in Organic Synthesis // *Catalysts.* - 2020 - T. 10. - № 1. - C. 109.

178. Badertscher M., Bühlmann P., Pretsch E. Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data / Badertscher M., Bühlmann P., Pretsch E. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg., 2009. – 433 c.

179. Liu J., Chen L., Cui H., Zhang J., Zhang L., Su C. Y. Applications of metal-organic frameworks in heterogeneous supramolecular catalysis // *Chem. Soc. Rev.* - 2014 - T. 43. - № 16. - C. 6011-6061.

-
180. Kousik S., Velmathi S. Engineering Metal–Organic Framework Catalysts for C–C and C–X Coupling Reactions: Advances in Reticular Approaches from 2014–2018 // *Chem. Eur. J.* - 2019 - T. 25. - № 72. - C. 16451-16505.
181. Zhao Z., Zuhra Z., Qin L., Zhou Y., Zhang L., Tang F., Mu C. Confinement of microporous MOF-74(Ni) within mesoporous γ -Al₂O₃ beads for excellent ultra-deep and selective adsorptive desulfurization performance // *Fuel Process. Technology.* - 2018 - T. 176. - C. 276-282.
182. Shirakawa H., Ikeda S. Infrared Spectra of Poly(acetylene) // *Polymer Journal.* - 1971 - T. 2. - № 2. - C. 231-244.
183. Caraballo R., Rahm M., Vongvilai P., Brinck T., Ramstrom O. Phosphine-catalyzed disulfide metathesis // *Chem. Commun.* - 2008 - № 48. - C. 6603-6605.
184. Dmitrenko O., Thorpe C., Bach R. D. Mechanism of S_N2 disulfide bond cleavage by phosphorus nucleophiles. Implications for biochemical disulfide reducing agents // *J. Org. Chem.* - 2007 - T. 72. - № 22. - C. 8298-8307.
185. Hosseini A., Schreiner P. R. Synthesis of Exclusively 4-Substituted beta-Lactams through the Kinugasa Reaction Utilizing Calcium Carbide // *Org. Lett.* - 2019 - T. 21. - № 10. - C. 3746-3749.
186. Yu Y., Huang W., Chen Y., Gao B., Wu W., Jiang H. Calcium carbide as the acetylide source: transition-metal-free synthesis of substituted pyrazoles via [1,5]-sigmatropic rearrangements // *Green Chem.* - 2016 - T. 18. - № 24. - C. 6445-6449.
187. Gao L., Li Z. Synthesis of aromatic terminal allenes and aliphatic terminal alkynes from hydrazones using calcium carbide as an acetylene source // *Org. Chem. Front.* - 2020 - T. 7. - № 4. - C. 702-708.
188. Fu R., Li Z. Direct Synthesis of 2-Methylbenzofurans from Calcium Carbide and Salicylaldehyde p-Tosylhydrazones // *Org. Lett.* - 2018 - T. 20. - № 8. - C. 2342-2345.
189. Kaewchangwat N., Sukato R., Vchirawongkwin V., Vilaivan T., Sukwattanasinitt M., Wacharasindhu S. Direct synthesis of aryl substituted pyrroles from calcium carbide: an underestimated chemical feedstock // *Green Chem.* - 2015 - T. 17. - № 1. - C. 460-465.

-
190. Gordeev E. G., Degtyareva E. S., Ananikov V. P. Analysis of 3D printing possibilities for the development of practical applications in synthetic organic chemistry // *Russ. Chem. Bull.* - 2017 - T. 65. - № 6. - C. 1637-1643.
191. Zeynizadeh B. Oxidative Coupling of Thiols to Disulfides with Iodine in Wet Acetonitrile // *J. Chem. Res.* - 2019 - T. 2002. - № 11. - C. 564-566.
192. Armarego W.L.F. Purification of Laboratory Chemicals: 6'th edition / Armarego W.L.F. – Oxford: Elsevier inc., 2009. – 752 c.
193. Ahsan M. A., Jabbari V., Imam M. A., Castro E., Kim H., Curry M. L., Valles-Rosales D. J., Noveron J. C. Nanoscale nickel metal organic framework decorated over graphene oxide and carbon nanotubes for water remediation // *Sci. Total Environ.* - 2020 - T. 698. - C. 134214.
194. Nguyen H. T. T., Doan D. N. A., Truong T. Unprecedented salt-promoted direct arylation of acidic sp² C-H bonds under heterogeneous Ni-MOF-74 catalysis: Synthesis of bioactiveazole derivatives // *J. Mol. Catal. Chem.* - 2017 - T. 426. - C. 141-149.
195. Nijem N., Veyan J. F., Kong L., Li K., Pramanik S., Zhao Y., Li J., Langreth D., Chabal Y. J. Interaction of molecular hydrogen with microporous metal organic framework materials at room temperature // *J. Am. Chem. Soc.* - 2010 - T. 132. - № 5. - C. 1654-1664.
196. Gao C., Liu S., Xie L., Ren Y., Cao J., Sun C. Design and construction of a microporous metal–organic framework based on the pillared-layer motif // *CrystEngComm.* - 2007 - T. 9. - № 7. - C. 545-547.