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

на правах рукописи

БОРКОВСКАЯ ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ СЕЛЕКТИВНОГО ГИДРОТИОЛИРОВАНИЯ АЛКИНОВ С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЧИСТЫХ МЕТОДИК

02.00.15 – Кинетика и катализ

ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени кандидата химических наук

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

Москва 2019

ВВЕДЕНИЕ
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ11
1.1 Катализируемое комплексами переходных металлов присоединение тиолов к алкинам11
1.1.1 Катализируемое комплексами переходных металлов присоединение тиолов к алкинам по правилу Марковникова в гетерогенных условиях
1.1.2 Катализируемое комплексами Rh присоединение тиолов к алкинам по правилу Марковникова в гомогенных условиях
1.1.3 Катализируемое комплексами Ni и Pd присоединение тиолов к алкинам по правилу Марковникова в гомогенных условиях
1.1.4 Катализируемое присоединение гетероароматических тиолов к алкинам по правилу Марковникова
 1.2 Синтез тиозамещенных сопряженных бутадиенов и их применение в реакции Дильса-Альдера
1.3 Оценка влияния химического процесса на окружающую среду
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 50
2.1 Общие сведения
2.2 Методики экспериментов
2.2.1 Экспериментальная часть к разделу 3.1 51
2.2.2 Экспериментальная часть к разделу 3.2
2.2.3 Экспериментальная часть к разделу 3.3 56
2.2.4 Экспериментальная часть к разделу 3.4 57
2.3 Характеристика полученных соединений 59

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
3.1. Катализируемое халькогенидными комплексами металлов присоединение
ароматических тиолов к алкинам68
3.1.1 Синтез халькогенидных комплексов металлов
3.1.2 Катализируемое тиофенолятными комплексами Ni, Co и Cu присоединение
ароматических тиолов к алкинам72
3.1.3 Катализируемое нанесенными тиофенолятными комплексами никеля
присоединение ароматических тиолов к алкинам74
3.2. Катализируемое дикетонатными комплексами палладия присоединение
ароматических тиолов к алкинам79
3.2.1 Сравнение катализаторов на основе 1,3-дикетонатных комплексов Pd в
модельной реакции
3.2.2 Оптимизация условий для катализируемого Pd(hfpd) ₂ присоединения тиолов
к алкинам
3.2.3 Исследование синтетического потенциала катализируемого Pd(hfpd) ₂
присоединения тиолов к алкинам
3.2.4 Изучение механизма катализируемоого Pd(hfpd) ₂ присоединения тиолов к
алкинам
3.3. Разработка экологически чистой методики гидротиолирования алкинов96
3.3.1 Оценка Е-фактора различных методов очистки веществ
3.3.1 Оценка Е-фактора различных методов очистки веществ
 3.3.1 Оценка Е-фактора различных методов очистки веществ
 3.3.1 Оценка Е-фактора различных методов очистки веществ

3.4.1 Подбор условий для дегидратации винилсульфида с третичной спиртовой
группой105
3.4.2 Дегидратация винилсульфидов с третичной спиртовой группой и
различными заместителями при сере108
3.4.3 Дегидратация и реакция Дильса-Альдера в одной реакционной колбе 109
ВЫВОДЫ 111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ114
Приложение 1
Приложение 2
Приложение 3
Приложение 4
Приложение 5
Приложение 6
Приложение 7
Приложение 8
Приложение 9

введение

Актуальность проблемы

Реакции формирования связи С-S являются важнейшим способом синтеза серасодержащих молекул различной сложности [1–4], которые находят широкое применение во многих сферах человеческой жизнедеятельности [5–7]. В области органической химии ключевая роль сераорганических соединений заключается в их использовании в качестве лигандов, катализаторов и реагентов [8–10].

Одной из наиболее перспективных реакций образования связи С-S является присоединение тиолов к алкинам – реакция гидротиолирования. Основное преимущество этой реакции заключается в 100 % атомной эффективности. Продуктами присоединения одной молекулы тиола к терминальному алкину являются винилсульфиды различного строения. Многие биологически активные молекулы и важные синтетические интермедиаты [3, 11–15] содержат в себе винилсульфидный фрагмент. Кроме того, винилсульфиды используют для построения полимерных материалов с уникальными свойствами [16–18].

Винилсульфиды со спиртовой группой являются удобными предшественниками для синтеза серазамещенных сопряженных диенов, что открывает возможность построения более сложных молекул по реакциям циклоприсоединения и циклизации. Причем, наличие тиоэфирной группы в ряде случаев приводит к повышению селективности [19, 20]. По этой причине актуальным направлением является поиск эффективных методов синтеза винилсульфидов и тиозамещенных диенов.

Атом-экономичные реакции имеют важное значение для разработки экологически чистых методик, но в полной мере воспользоваться потенциалом атомэкономичной реакции можно только при достижении высокой селективности. Присоединение тиолов к алкинам может проходить селективно по правилу Марковникова или против него с использованием комплексов металлов в качестве гомогенных и гетерогенных катализаторов. Большинство исследований сосредоточено на гомогенном катализе, в котором катализатор проявляет высокую активность и селективность, но трудоемко отделяется от целевого продукта и не подвергается регенерации.

Альтернативой гомогенному катализу является гетерогенный катализ. Катализатор в данном случае может быть легко отделен от реакционной смеси фильтрованием [21]. Дизайн гетерогенных катализаторов, сохраняющих свою активность после выделения, является востребованным направлением современной химии.

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

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

В последнее время не только для анализа экологических рисков химических производств, но и при разработке новых синтетических подходов необходимо задумываться над последствиями прямого и опосредованного воздействия на окружающую среду [22–28]. Для оценки оптимальности процесса с экологической точки зрения используют общепринятые величины: *атом-экономичность* и *фактор окружающей среды (Е-фактор)* [29]. Эти показатели помогают оценить воздействие химического процесса на окружающую среду с точки зрения количества отходов.

Цель и задачи работы

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

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

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

Научная новизна и практическая значимость работы

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

Продемонстрировано изменение селективности и выходов продуктов присоединения тиолов к алкинам с использованием комплекса [Ni(SPh)₂]_n в качестве катализатора при добавлении в систему материалов, которые используются в качестве подложек для получения нанесенных гетерогенных катализаторов. Присутствие в реакционной смеси подложек увеличивает образование продуктов присоединения против правила Марковникова по некаталитическому пути.

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

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

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

Разработан новый путь синтеза перспективных синтетических блоков – 2тиозамещенных сопряженных диенов. Они могут быть получены дегидратацией винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу. С использованием оксида фосфора (V) в качестве дегидрирующего агента получены диены с различными ароматическими заместителями при сере, многие из которых не были описаны ранее. Кроме того, проведены реакции дегидратации/Дильс-Альдера с винилсульфидом в одну реакционную стадию.

<u>Личный вклад соискателя</u>

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

Степень достоверности и апробация работы

Строение и состав соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и масс-спектрометрии с

ионизацией электрораспылением (ESI-MS) и химической ионизацией (CI-MS). Морфология была исследована гетерогенных катализаторов сканирующей электронной микроскопией с полевой эмиссией (FE-SEM), элементный состав энергодисперсионным рентгеновским микроанализом подтвержден (EDX) И элементным анализом. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analytics), а также полные тексты статей и книг.

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

Объем и структура работы

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

9

<u>Благодарности</u>

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Катализируемое комплексами переходных металлов присоединение тиолов к алкинам

Гидротиолирование алкинов может инициироваться радикалами [30–33], кислотами [34] и основаниями [35, 36], или катализироваться комплексами переходных металлов [1, 37, 38]. В зависимости от условий реакции присоединение одной молекулы тиола к алкину может проходить по правилу Марковникова с образованием разветвленного винилсульфида **M**, или против правила Марковникова с образованием линейных продуктов *транс-* и *цис*-конфигураций (*E*-**AM** и *Z*-**AM** соответственно) (Схема 1). Линейные винилсульфиды синтезируют различными способами [39–41], в то время как продукты присоединения по правилу Марковникова образуются с высокой селективностью и высокими выходами только в каталитичсеких реакциях. В данном обзоре внимание уделено именно получению винилсульфидов разветвленного строения с использованием комплексов переходных металлов.



Схема 1. Реакция присоединения тиолов к алкинам.

Большинство исследований сосредоточено на гомогенном катализе, в котором катализатор проявляет высокую активность и селективность. Комплексы металлов на молекулярном уровне могут быть хорошо охарактеризованы, что позволяет

устанавливать зависимость стерео- и региоселективности реакции от используемого в данной реакции катализатора. Несмотря на свои положительные свойства, гомогенный катализ имеет ряд недостатков, заключающихся в трудоемком отделении ОТ реакционной смеси, загрязнении катализатора a также продуктов металлсодержащими частицами, что накладывает ограничения в использовании данных процессов в промышленности. Пока не удастся достигнуть крайне низких загрузок катализатора, загрязнение продуктов металлическими частицами остается важной проблемой химических производств, особенно В области синтеза препаратов. Альтернативой гомогенному лекарственных катализу является гетерогенный катализ. Катализатор в данном случае может быть легко отделен от фильтрованием [21]. Однако, в большинстве реакционной смеси случаев гетерогенные катализаторы имеют более низкую активность, по сравнению с гомогенными аналогами, а также могут частично вымываться в реакционную среду (личинг) [42, 43].

1.1.1 Катализируемое комплексами переходных металлов присоединение тиолов к алкинам по правилу Марковникова в гетерогенных условиях

Присоединение тиолов к алкинам систематически изучалось лишь в последние десятилетия, что объясняется широко распространенным ранее мнением о том, что серасодержащие субстраты сильно связываются с переходными металлами, препятствуя катализу [44–46]. Первый прорыв в области совершил А. Ogawa с коллегами в 1992 году, проверив комплексы никеля, палладия, платины и родия в роли катализаторов в реакции присоединения тиофенола к октину-1. Было обнаружено, что Pd(OAc)₂ катализирует присоединении ароматических тиолов к терминальным алкинам с образованием продуктов присоединения по правилу Марковникова **M** с отличными выходами (Таблица 1, строка 1). При использовании комплексов PdCl₂(PhCN)₂, Pd(PPh₃)₄ и Pt(PPh₃)₄ основным продуктом был алкен **UM**, полученный изомеризацией разветвленного винилсульфида **M** (Таблица 1, строки 2-4). Резкое

изменение селективности наблюдалось при использовании комплекса RhCl(PPh)₃, образовывалась смесь изомеров с преобладанием линейного изомера **AM** *E*-конфигурации (Таблица 1, строка 5) [47].

<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ ───── + PhSH				
$\begin{array}{cccc} n-C_6H_{13} & CH_3 \\ \checkmark & \\ SPh \end{array} + n-C_5H_{11} & SPh \end{array} + n-C_6H_{13} \\ \qquad & \\ SPh \end{array} $				
М ИМ АМ			l	
№ п/п	Катализатор	Выход М , %	Выход ИМ, %	Выход АМ, %
1	$Pd(OAc)_2$	85	<1	<1
2	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	2	73	0
3	Pd(PPh ₃) ₄	1	45	4
4	Pt(PPh ₃) ₄	2	80	18
5	Rh(PPh ₃) ₃ Cl	14	23	52 ^a
${}^{a}E/Z = 98/2$				

Таблица 1. Каталитическое присоединение тиофенола к октину-1 [47].

В процессе эквимолярной реакции $Pd(OAc)_2$ с PhSH образуется темнокоричневый осадок, а также выделяется уксусная кислота. На основании данного наблюдения авторы сделали вывод об образовании активной формы катализатора в виде нерастворимого сульфидного комплекса палладия и впервые предположили механизм катализируемой комплексом палладия реакции присоединения тиола к алкину (Схема 2). На первом этапе происходит взаимодействие $Pd(OAc)_2$ с ArSH, которое приводит к образованию сульфидного комплекса палладия [$Pd(SAr)_2$]_mL_n и выделению уксусной кислоты. Далее алкин координируется ацетиленовым фрагментом к металлу, за чем следует внедрение алкина в комплекс с разрывом связи Pd-S. На последнем этапе происходит образование продукта за счет протонолиза еще одной молекулой тиола с одновременной регенерацией активной формы катализатора.



Схема 2. Механизм катализируемого Pd(OAc)₂ присоединения арилтиола к алкину [47].

В катализатора $Pd(PhCN)_2Cl_2$ случае использования в качестве ЛЛЯ гидротиолирования алкинов происходит образование коричневого осадка, который отдельно. С помощью элементного было удалось синтезировать анализа подтверждено образование сульфидного комплекса [PdCl(SPh)(PhSH)]_n. Полученный комплекс проявил среднюю каталитическую активность в реакции присоединения тиофенола к октину-1 (Схема 3), где образовалось 42 % продукта присоединения по правилу Марковникова с последующей изомеризацией ИМ. Примечательно, что комплекс также проявил высокую каталитическую активность В реакции изомеризации продукта присоединения по правилу Марковникова М, которая проходила с количественным выходом (Схема 3) [48].

Ранние исследования, посвященные изучению каталитических систем на основе комплексов переходных металлов для гидротиолирования алкинов с получением продукта присоединения по правилу Марковникова описаны в работах [49–51].



Схема 3. Каталитическое присоединение тиофенола к октину-1 и изомеризация продукта M с $[PdCl(SPh)(PhSH)]_n$ [48].

Авторы работы [52] впервые продемонстрировали, что каталитические системы на основе никеля способны эффективно катализировать присоединение тиофенола к октину-1 по правилу Марковникова. В присутствии каталитических количеств фосфинового комплекса никеля и кислоты Ph₂P(O)OH образуется соответствующий винилсульфид с высоким выходом уже при комнатной температуре (Схема 4).

Схема 4. Каталитическое присоединение тиофенола к октину-1 с Ni(PPh₂Me)₄ [52].

Другой пример региоселективного присоединения тиофенола к терминальным алкинам с использованием соли никеля был описан в работе [53], где исследовалась каталитическая активность различных хлоридных комплексов переходных металлов в модельной реакции тиофенола и гептина-1 в толуоле при 120 °C. В случае использования соли платины каталитический продукт присоединения по правилу Марковникова **М** не образовывался (Таблица 2, строка 3), и для солей никеля и палладия преобладающими продуктами являлись линейные винилсульфиды **AM** (Таблица 2, строки 1 и 4). Лишь для комплекса RuCl₃ были отмечены сравнимые выходы продуктов каталитического (**M**+**иM**, 29 %) и некаталитического (**AM**, 41 %)

путей реакции (Таблица 2, строка 2). Несмотря на скромные выходы, было отмечено важное преимущество хлоридных комплексов перед фосфиновыми, а именно отсутствие побочной реакции образования бис(фенилтио)алкенов при использовании фосфиновых комплексов палладия [48]. Направление реакции присоединения сильно меняется при добавлении каталитических количеств Et₃N. Основным продуктом во всех случаях с выходами 73-86 % является продукт присоединения по правилу Марковникова **M** (Таблица 2, строки 1-4).

Таблица 2. Каталитическое присоединение тиофенола к гептину-1 с хлоридными комплексами переходных металлов [53].

<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ → + PhSH 1 экв. 2 экв. <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CH ₃ + <i>n</i> -C ₄ H ₀ + <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ ←					
	> SPn M	им AM			-n
	Выход, %				
№ п/п	Катализатор	без Et ₃ N		c Et ₃ N ^a	
		М+ИМ	AM	М+ИМ	AM
1	PdCl ₂	20	65	73	4
2	RuCl ₃	29	41	83	10
3	K ₂ PtCl ₄	0	90	75	12
4	NiCl ₂	15	75	84	11
aj	^а 1 экв. Еt ₃ N на один хлорид ион.				

Авторы решили сконцентрировать внимание на исследовании никелькатализируемого присоединения тиолов к алкинам. Было отмечено, что некаталитическое радикальное протекание реакции с образованием линейных

добавлением Стоит *у*-терпинена. продуктов подавлялось отметить, ЧТО каталитическая система на основе NiCl₂ не чувствительна к следовым количествам воды, а реакция присоединения тиофенола к гептину-1 приводит к образованию разветвленного винилсульфида в ряде органических растворителей: хлороформе, диоксане, гексане, толуоле, ТГФ, ацетонитриле. В реакции было использовано оптимальное для данного случая соотношение алкин:тиол = 1:2 для подавления полимеризации алкина. Для уменьшения изомеризации по двойной связи продукта присоединения по правилу Марковникова с помощью ЯМР-мониторинга удалось найти оптимальное время реакции для каждой пары субстратов. После подбора всех условий было проведено присоединение тиофенола к различным алкинам. Хороших выходов и селективности удалось достичь с уже упомянутым гептином-1 и алкинами, содержащими гетероатом (Схема 5, Б-Ж), а с более активированными алкинами (Схема 5, 3 и И) не удалось достигнуть высокой региоселективности, основным продуктом был линейный винилсульфид АМ.

NiCl₂ 3 мол. %, Et₃N 10 мол. % n-C6H13 + n-C₆H₁₃ SPh 0.5 экв. ү-терпинен R-== + PhSH SPh СН₃СІ или толуол 80-100 °С 2-6 ч AM М 1 экв. 2 экв. M:AM R = R = M:AM 95 %^a 18.0:1.0 A n-C₅H₁₁ E C₆H₁₀OH 75 % 7.0:1.0 Б CH₂NMe₂93 % 7.7:1.0 **Ж** (CH₂)₃CN 95 % 13.3:1.0 B CH₂OMe 85 % 8.6:1.0 3 Ph 27 % 0.3:1.0 **r** CH₂SPh 93 % 7.7:1.0 N COOMe 100 % 0:1.0

Схема 5. Катализируемое NiCl₂ присоединение тиофенола к алкинам. ^аВыходы по ¹Н ЯМР [53].

Авторы высказали предположения о роли Et₃N в протекании реакции: основание может помогать генерировать частицы SPh⁻, которые в последствии заменяют лиганды катализатора. Аналогичный процесс был описан ранее для реакции присоединения дисульфидов к алкинам с хлоридными комплексами палладия в

качестве катализатора [54]. В данном случае происходит образованием каталитически активного сульфидного комплекса $[Ni(SPh)_2]_n$ (тиофенолят никеля), осадок которого образуется в процессе реакции. Другая возможная роль Et_3N – координация к металлу в качестве лиганда [55].

Дальнейшее исследование каталитических систем на основе Ni привело к открытию новой наноразмерной каталитической системы. Было продемонстрировано, 2 мол. % $Ni(acac)_2$ что использование (acac = aцетилацетонат)В качестве предшественника гетерогенной активной формы катализатора приводит к высоким выходам 75-98 % и селективному образованию продукта по правилу Марковникова в присоединения ароматических тиолов к алкинам при невысоких реакции температурах 20-40 °C без использования органического растворителя. Исследуемая в работе [56] каталитическая система проявляет толерантность к активированным функциональным группам в алкине, таким как –OMe, –COOMe и –Ph, а также может масштабироваться до 50 грамм продукта.

Для исследования механизма были проведены стехиометрические реакции: выделен и охарактеризован комплекс [Ni(SPh)₂]_n, реакция гидротиолирования алкина с которым привела к выходу продукта присоединения по правилу Марковникова 95 %. Предполагаемый механизм процесса включает в себя образование наноразмерных частиц [Ni(SPh)₂]_n, внедрение алкина по связи Ni-S и протонолиз тиолом с образованием продукта присоединения по правилу Марковникова приводит к регенерации катализатора (Схема 6) [56].

Было обнаружено, что комплексы [Ni(SPh)₂]_n, полученные из различных предшественников обладают разной активностью. Для этого были проведены исследования катализаторов сканирующей электронной микроскопией (СЭМ) и спектроскопией ЯМР. Была показана зависимость между каталитической активностью и размером частиц [56, 57], наиболее эффективным катализатором оказались сферические частицы размером 300±90 нм.

18



Схема 6. Предполагаемый механизм катализируемого Ni(acac)₂ присоединения арилтиола к алкину [56].

Позже было показано, что образующийся *in situ* наноразмерный комплекс палладия $[Pd(SAlk)_2]_n$ катализирует селективное присоединение алифатических тиолов к терминальным алкинам с образованием продукта присоединения по правилу Марковникова. Разветвленные винилсульфиды образуются с высокой селективностью (до 99:1) и многие функциональные группы толерантны к условиям реакции [58].

Стоит отметить, что среди описанных гетерогенных каталитических систем для гидротиолирования алкинов с образованием продукта присоединения по правилу Марковникова ни одина не была использован в нескольких циклах реакции.

1.1.2 Катализируемое комплексами Rh присоединение тиолов к алкинам по правилу Марковникова в гомогенных условиях

Одним из самых распространенных металлов в гомогенном каталитическом гидротиолировании алкинов является родий. В зависимости от окружения металла (природы лигандов и их стерических характеристик) гидротиолирование алкинов может проходить через четыре каталитических пути, которые приводят к образованию продукта присоединения по правилу Марковникова или против [59–67]. Каталитический цикл для комплексов родия начинается с окислительного

присоединения тиола с образованием гидрид-тиолятных производных металла, в отличие от ранее описанных гетерогенных каталитических систем на основе Ni и Pd, где происходит замещение лигандов на тиолят ионы. На следующем этапе происходит координация алкина и последующее внедрение по связям Rh-S или Rh-H (Схема 7).



Схема 7. Гидротиолирование алкинов комплексами Rh в качестве катализаторов.

В 2005 году группа J. Love расширила применение гидротиолирования алкинов на тиолы с алкильными заместителями с использованием комплекса родия Tp*Rh(PPh₃)₂ (Tp* – гидротрис(3,5-диметилпиразолил)борат) [65]. Связь S-H прочнее у алкантиолов, чем у ароматических аналогов, чем объясняется неэффективность ранее изучаемых систем в реакциях присоединения алифатических тиолов к алкинам [68]. Несмотря на это, было выдвинуто предположение, что электроннодонорные металлокомплексы могут активировать связь S-H в алкантиоле. Для проверки гипотезы была проведена реакция гидротиолирования фенилацетилена бензилтиолом в присутствии комплекса родия с пирозолилборатом в качестве лигада, которая привела к образованию продукта присоединения по правилу Марковникова **М** с

высокими выходом и селективностью (Схема 8). Также данная каталитическая система была проверена в реакциях с другими алифатическими тиолами и алкинами. Разветвленные винилсульфиды образовывались с хорошими выходами, однако в некоторых случаях были получены линейные изомеры **AM** (Схема 8). Кроме того, в реакции с октином-1 образовывалось не только некоторое количество линейного винилсульфида, но и происходила изомеризация двойной связи разветвленного продукта (Схема 8).



Схема 8. Катализируемое Тр*Rh(PPh₃)₂ присоединение алифатических тиолов к алкинам. ^аСоотношение М:АМ=19:1. ^бСоотношение М:АМ=12:1, изомеризация двойной связи (2:1 соотношение М к изомеру ИМ) [65].

С другой стороны, в реакциях с ароматическими тиолами снижалась селективность, количество продукта присоединения против правила Марковникова E-конфигурации было значительно выше. Применимость реакции гидротиолирования с использованием катализатора Tp*Rh(PPh₃)₂ изучена на различных алкинах и тиолах несущие такие функциональные группы, как нитрил, амин, галоген и силан. Более того, в гидротиолирование успешно вступали стерически затрудненные алкины и тиолы [69–71]. Спектроскопические исследования не предоставили полную картину

механизма описанной реакции, но подтвердили селективное внедрение алкина по связи Rh-S.

Позже было проведено широкое изучение механизма каталитической системы на основе комплекса Tp*Rh(coe)(MeCN) (сое = циклооктен) в реакции присоединения тиофенола к бензил- и фенилацетилену (Схема 9) [66]. На первой стадии происходит присоединение двух молекул тиола с высвобождением молекулы водорода и образование дитиолятного комплекса родия, который далее выступает в качестве каталитически активной частицы. Координация алкина и внедрение по связи Rh-S с образованию последующим протонолизом тиолом приводит К продукта присоединения по правилу Марковникова (Схема 9). Представленный механизм рентгеноструктурного подтверждают данные анализа для выделенных интермедиатов.



Схема 9. Предполагаемый механизм катализируемого Tp*Rh(coe)(MeCN) гидротиолирования алкинов [66].

Популярным направлением в последние десятилетия стало изучение каталитических систем для гидротиолирования алкинов на основе *N*-гетероциклических карбеновых (NHC) комплексов металлов, которые могут направлять присоединение тиолов к алкинам как по правилу Марковникова [59, 72– 75] так и против него [76, 77]. Комплексы переходных металлов, содержащие NHC-лиганды имеют несколько важных преимуществ, таких как высокая термическая стабильность, повышенная устойчивость к влиянию кислорода и воды, а также выраженные σ-донорные свойства, приводящие стабилизации К реакционноспособных препятствуя комплексов металлов, гетерогенизации катализатора [78-81]. Было показано, что NHC-лиганды подходят для улучшения каталитической активности, в частности, замещение типичных вспомогательных лигандов, таких как фосфины, на NHC-доноры способствовало улучшению характеристик каталитических систем [82, 83].

Авторы работы [59] сравнили каталитическую активность В реакции гидротиолирования различных **NHC-комплексов** Rh алкинов вида [Rh(NHC)(olefin)Cl], а также их димерных аналогов и катализатор Уилкинсона RhCl(PPh₃)₃, который ранее проявил активность в гидротиолировании алкинов против правила Марковникова [48]. Чтобы узнать, как замена фосфиновых лигандов повлияет на стерео- и региоселективность, с выбранными комплексами была проведена модельная реакция присоединения тиофенола к фенилацетилену. Основным продуктом в реакции с RhCl(PPh₃)₃ был линейный винилсульфид AM Е-конфигурации при неполной конверсии исходных субстратов (Таблица 3, строка 1). При замене одного фосфинового лиганда на NHC группу региоселективность гидротиолирования фенилацетилена меняется, соотношение продуктов М:АМ составляет 47:53 (Таблица 3, строка 2). Катализатор RhCl(IPr)(cod) (IPr = 1,3-бис(2,6диизопропилфенил)имидазол-2-карбен, cod = циклооктадиен-1,5) без фосфиновых лигандов приводит к очень низкой конверсии 18 % (Таблица 3, строка 3). Димерный комплекс **Rh1** катализирует присоединение тиофенола к фенилацетилену с полной конверсией и соотношением продуктов 33:67 (М:Е-АМ) (Таблица 3, строка 4), в то время как в аналогичной реакции с комплексом Rh2, несущим пиридиновый фрагмент, основным продуктом является разветвленный винилсульфид М (Таблица 3,

строка 5). Добавление к комплексу **Rh1** разного количества пиридина меняет региоселективность катализатора. Вероятно, что на промежуточной стадии образуется комплекс **Rh2**, который катализирует присоединение тиола преимущественно по правилу Марковникова (Таблица 3, строки 6-7). Контрольные тесты без использования катализатора и с добавлением 20 мол. % пиридина приводят продукта присоединения против правила Марковникова образованию К Z-конфигурации с небольшими конверсиями 37 % и 13 % соответственно.

Таблица 3. Катализируемое [Rh] присоединение тиофенола к фенилацетилену [59].

$ \begin{array}{c} & \\ & \\ 1 \text{ 3KB.} \end{array} + PhSH \\ & 1 \text{ 3KB.} \end{array} \xrightarrow{2 \text{ MOR. \% KATARJUSATOPA}}_{C_6D_6, 25 \text{ °C } 0.5-24 \text{ Y}} \qquad \qquad$					
№ п/п	Катализатор	Конверсия, %	Соотношение М:Е-АМ		
1	RhCl(PPh ₃) ₃	80	8:92		
2	RhCl(IPr)(PPh) ₂	99	47:53		
3	RhCl(IPr)(η ² -cod)	18	32:68		
4	Rh1	99	33:67		
5	Rh2	99	89:11		
6	Rh1 + 1 экв. пиридина	99	88:12		
7	Rh1 + 10 экв. пиридина	99	94:6		

Для определения роли пиридина в каталитическом процессе, он был заменен на другое основание Et₃N, что привело к падению региоселективности. Используя данные спектроскопии ЯМР при низких температурах и теоретические расчеты, авторы делают выводы о комплексном взаимном влиянии NHC-лиганда, пиридина и гидридного лиганда в промежуточном моноядерном комплексе, что приводит к внедрению алкина по связи Rh-S и последующему образованию разветвленного винилсульфида (Схема 10, **A**) [55,84,85].

Аналогичные биядерные комплексы родия вида [Rh(μ -OH)(NHC)(η^2 -olefin)]₂ с гидроксильными мостиками В сочетании пиридином С также проявили каталитическую активность в реакции присоединения тиолов к алкинам с образованием преимущественно разветвленного винилсульфида в мягких условиях [74]. Авторы предположили улучшение селективности образования продукта присоединения по правилу Марковникова за счет введения в молекулу катализатора основных групп, что препятствовало бы образованию гидридных комплексов. Однако промежуточный моноядерный тиолятный комплекс Rh(I), не обладает каталитической активностью и превращается в гидридный-бистиолятный комплекс Rh(III), который обладает схожей селективностью, как и описанный ранее комплекс с хлоридным заместителем (Схема 10, Б).

Следующая попытка улучшить селективность образования продукта присоединения по правилу Марковникова в катализируемой комплексом родия реакции гидротиолирования алкинов заключалась во введение в катализатор вместо пиридинового фрагмента N-донорного бидентатного лиганда с хелатирующими свойствами, который мог бы лучше стабилизировать систему [64]. В качестве лиганда был выбран 8-оксихинолин, который широко изучен в литературе в этой роли [86–89]. Был синтезирован ряд комплексов Rh(IPr)(η^2 -olefin){ κ^2 -O,N-(C₉H₆NO)}, которые проявили хорошую каталитическую активность в реакции присоединения тиофенола к фенилацетилену с образованием разветвленного винилсульфида. Изучение

стехиометрических реакций исходного комплекса с тиофенолом, фенилацетиленом и пиридином совместно с теоретическими расчетами показывает, что на первом этапе происходит присоединение тиола с образованием ненасыщенного тиолятного комплекса Rh(III) с последующим внедрением по связи Rh-H (Схема 10, **B**) и восстановительным элиминированием с образованием продукта присоединения по правилу Марковникова. В дополнение селективность была увеличена добавлением пиридина, который препятствует восстановительному элиминированию с образованием минированием с образованием с образованием с образованием с расстановительному з добавлением пиридина, который препятствует восстановительному з лиминированию с образованием линейного винилсульфида.

Основываясь на существующих на TOT момент данных 0 TOM, что электронодонорные NHC-лиганды стабилизируют промежуточные интермедиаты в каталитическом цикле и контролируют координацию субстратов к металлическому центру, а наличие хелатного основного лиганда влияет на равновесие димерной и мономерной форм катализатора, авторы работы [75] исследовали потенциал карбеновых комплексов родия с пиридин-2-метилатным и карбонильным лигандами. Последний препятствует выступать В роли π -акцептора, который может Синтезированный окислительному присоединению тиола. комплекс $Rh{\kappa^2-O,N-[2-(OCH_2)C_5H_5N]}(IPr)(CO)$ приводит к образованию разветвленных винилсульфидов в реакции гидротиолирования алкинов с высокой селективностью без добавок пиридина. Каталитический цикл в данном случае проходит через образование активного комплекса Rh(I) без окислительного присоединения, депротонирование тиола происходит засчет основного метилатного лиганда, и через отрыв N,О-лиганда с координацией алкина в это положение. На следующем этапе происходит миграция алкина по связи Rh-S, координация еще одной молекулы тиола (Схема 10, Γ) и образование разветвленного винилсульфида.



Схема 10. Предполагаемые механизмы гидротиолирования алкинов с использованием различных комплексов Rh в качестве катализаторов [59,64,74,75].

В работах, посвященных исследованию механизмов реакций, катализируемых биядерными комплексами Rh, предполагают в некоторых случаях совместное положительное влияние двух металлов на скорость и селективность превращений [90–92]. Разработка новых биядерных катализаторов родия продолжилась синтезом комплексов с различными гидрофильными фосфиновыми лигандами L вида [Rh(µ-X)(CO)(L)]₂, в которых в качестве мостиковых групп X выступали тиофенильные, пиразольные и 7-азаиндольные группы [60]. В реакции присоединения бензилтиола к фенилацетилену все комплексы проявили высокую каталитическую активность с

загрузками в 2 мол. %, выходы разветвленного винилсульфида составили более 87 % с селективностью >90:10 (**М:АМ**). Стоит отметить, что гидрофильные фосфиновые группы в катализаторе позволяют проводить реакцию в системе растворителей ТГФ-вода. Наилучших результатов удалось достичь при использовании комплекса [Rh(μ -SPh)(CO)(PPh₂C₆H₄-3-COOH)]₂, выход составил 96 % с селективностью 97:3 (**М:АМ**), поэтому на следующем этапе с ним была проведена реакция гидротиолирования алкинов с другими субстратами в аналогичных условиях. В реакции были опробованы замещенные фенилацетилены, этинилоксибензол и *тет*раацетилен, а также тиолы с пропильным, циклопентильным, фенильным и тетраацетилглюкозным заместителями (Схема 11), выходы разветвленных винилсульфидов составили 80-98 %.



Схема 11. Присоединение тиолов к терминальным алкинам, катализируемое Rh(I)-фосфиновым комплексом [60].

Использование системы растворителей ТГФ-вода позволяет регенерировать катализатор без значительной потери активности до 5 раз. Основываясь на

кинетических данных, авторы предполагают, что каталитически активной частицей является димерный комплекс, но лишь один атом металла участвует в превращении; увеличение загрузки катализатора приводит к пропорциональному увеличению выходов. Предположительный каталитический цикл реакции гидротиолирования алкинов с использованием комплексов $[Rh(\mu-X)(CO)(L)]_2$ начинается с присоединения тиола к катализатору и координации алкина, затем следует внедрение алкина по связи Rh-S и восстановительное элиминирование с образованием разветвленного винилсульфида (Схема 12).



Схема 12. Механизм гидротиолирования алкинов с использованием $[Rh(\mu-SPh)(CO)(PPh_2C_6H_4-3-COOH)]_2$ в качестве катализаторов [60].

Альтернативный способ контроля региоселективности гидротиолирования алкинов, катализируемого комплексами Rh, заключается в использовании C,N,C-пинцерных лигандов с мезоионными карбеновыми фрагментами [62]. Эти лиганды стали каркасом для стабильного на воздухе комплекса [Rh^I(CNC)(µ²-O₂)], который стал прекурсором катализатора для региоселективного гидротиолирования алифатических алкинов алкилтиолами по правилу Марковникова, однако при использовании арилтиолов и ароматических алкинов региоселективность менялась.



Ar = 2,4,6-триметилфенил

Схема 13. Присоединение тиолов к терминальным алкинам катализируемое пинцерным комплексом Rh [62].

Впоследствии было высказано предположение, что менее жесткая структура с бидентатными лигандами с боковым атомом азота может иметь преимущества, например, в качестве активирующего тиол основания, а также в качестве направляющей группы при координации алкина. В связи с этим, были синтезированы катионные и нейтральные электронно-донорные комплексы Rh(I) с TRZ-лигандами (TRZ = 1,2,3-триазол-5-илиден), функционализированными N-донорными группами [63]. Спектроскопические исследования и теоретические расчеты демонстрируют, что нейтральные амидные комплексы [Rh(TRZ-NBoc)(LL)] (LL = cod или (CO)₂) действительно способствуют активации тиола, через его депротонирование и разрыв связи N-донорной группы и металла, после чего происходит координация алкина (Схема 14).



Схема 14. Начальные стадии механизма катализируемого комплексом Rh(I) с TRZ-лигандом гидротиолирования алкина [63].

Каталитический цикл комплексов родия сильно зависит от окружения металла, электронных и стерических свойств лигандов. Рациональная разработка исходного комплекса, предшествующего каталитически активным тиолятным частицам, позволяет управлять региоселективностью в реакции гидротиолирования алкинов.

Хорошо известно, что существует огромная флуктуация стоимости предшественников катализаторов различных металлов. Родиевые соли являются самыми дорогими, палладий находится в средней категории, а соединения никеля представляют собой доступный вариант катализаторов (Таблица 4).

Таблица 4. Стоимость хлоридов никеля, палладия и родия в Sigma Aldrich на первый квартал 2019 года.

№ п/п	Соединение, чистота	Стоимость 1 ммоль, \$
1	NiCl ₂ , 98 %	0.3
2	PdCl ₂ , 99 %	31.5
3	RhCl ₃ , 98 %	174.8

Следует отметить, что в дополнение к источнику металла, лиганды могут внести значительный вклад в стоимость используемого катализатора. Кроме того, в случае гомогенного катализа, в отличие от металлов, лиганд в большинстве случаев нельзя регенирировать, а также многие лиганды коммерчески недоступны и для их получения требуется несколько дополнительных синтетических стадий. Таким образом, несмотря на достижения в области гидротиолирования с использованием комплексов родия, молекулярная сложность используемых лигандов и высокая стоимость родия препятствуют широкому использованию данных каталитических систем.

1.1.3 Катализируемое комплексами Ni и Pd присоединение тиолов к алкинам по правилу Марковникова в гомогенных условиях

Комплексы никеля и палладия были успешно использованы в гомогенном каталитическом присоединении тиолов к алкинам. Одно из исследований Ni-катализируемого гидротиолирования алкинов с получением разветвленного винилсульфида было посвящено комплексам никеля с электрононасыщенными NHC-лигандами, которые в отличие от ранее изученных комплексов никеля позволяют проводить реакцию в гомогенной среде [72].

Продемонстрировано, что каталитическая активность комплексов никеля различается в зависимости от NHC-лигандов, входящих в состав комплекса (Таблица 5). Наиболее эффективным катализатором реакции присоединения тиофенола к гептину-1 оказался комплекс CpNi(IMes)Cl (Cp = циклопентадиен, IMes = N,N'-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазо-2-улиден), при использовании которого образовалось 66 % разветвленного винилсульфида **M** за 6 ч при проведении реакции в толуоле при 60 °C с добавкой 6 мол. % Et₃N.

Авторами работы были опробованы различные условия реакции: растворители, соотношения алкин:тиол, количество катализатора, а также наличие добавки Et₃N. Система с оптимизированными условиями приводит к хорошим выходам 61-87 % разветвленных винилсульфидов с высокой селективностью (от 26:1 до 31:1) с использованием 1 мол. % комплекса никеля.

Для изучения каталитического цикла данной реакции были синтезированы и изучены комплексы, предположительно образующиеся на первой стадии замещения хлорид ионов на сульфидную группу. Мониторинг реакции спектроскопией ¹Н ЯМР показал важную роль Et₃N, присутствие которого ускоряет обмен хлорида на сульфид. Чтобы подтвердить участие полученных комплексов в каталитической реакции, было проведено присоединение тиофенола к гептину-1 с использованием CpNi(IMes)(SPh).

Данный комплекс продемонстрировал сравнимую с хлоридным комплексом активность.

$n-C_{5}H_{11} = + PhSH \xrightarrow{6 \text{ мол. }\% \text{ Et}_{3}N}{1 \text{ экв. } 1.5 \text{ экв.}} \xrightarrow{6 \text{ мол. }\% \text{ Et}_{3}N} M = M AM$					
IMes	SIMes	IPr 🗸	SIPr		
№ п/п	Катализатор	Выход М , %	Выход АМ, %		
1	CpNi(IMes)Cl	66	8		
2	CpNi(SIMes)Cl	54	9		
3	CpNi(IPr)Cl	28	10		
4	CpNi(SIPr)Cl	21	10		

Таблица 5. Влияние NHC-лиганда на катализируемое CpNi(NHC)Cl присоединение тиофенола к гептину-1 [72].

Кроме того, авторы изучили влияние электронных свойств заместителей в арилтиолах на выход разветвленного винилсульфида в реакции гидротиолирования алкинов. Было показано, что порядок активности в представленной реакции обратен кислотным свойствам арилтиолов (p-NO₂C₆H₄SH>C₆H₅SH>p-MeOC₆H₄SH).

Вероятный каталитический цикл присоединения арилтиолов к алкинам с участием CpNi(NHC)Cl предложен на Схема 15. На первой стадии происходит замещение хлорид иона на SAr, за тем следует внедрение алкина по связи Ni-S. Взаимодействие образовавшегося интермедиата с арилтиолом приводит к продукту присоединения по правилу Марковникова и регенерации катализатора (Схема 15).



Схема 15. Механизм катализируемого CpNi(NHC)Cl присоединения арилтиола к алкину [72].

Исследование R. Gerber и C. French [93] было направлено на изучение нового катализатора $[P(NC_5H_{10})(C_6H_{11})_2]_2PdCl_2$ для селективного образования линейных винилсульфидов Z-конфигурации. Реакция протекает при 120 °C в N,N-диметилпирролидоне (NMP) с добавкой NaOH в присутствии лишь 0.05 мол. % комплекса палладия. Такие небольшие количества катализатора для реакции гидротиолирования алкинов ранее не были использованы, средние загрузки катализатора для комплексов палладия составляют от 1 мол. % до 3 мол. % [48, 73].

При использовании алкинов с ароматическими заместителями и различных тиолов с хорошей регио- и стереоселективностью образуются линейные винилсульфиды Z-конфигурации. С другой стороны, если присоединение происходит к алифатическому терминальному алкину октину-1, региоселективность реакции меняется и основным продуктом становится разветвленный винилсульфид M (Схема 16).



Схема 16. Катализируемое $[P(NC_5H_{10})(C_6H_{11})_2]_2PdCl_2$ гидротиолирование октина-1 [93].

Основываясь на ряде наблюдений, авторы утверждают, что гидротиолирование с комплексом $[P(NC_5H_{10})(C_6H_{11})_2]_2PdCl_2$ проходит в гомогенных условиях. При протекании реакции не наблюдается индукционного периода, который соответствует образованию металлических частиц [94, 95], ~70 % продуктов образуется за первые минуты. Кроме того, добавки металлической ртути или поли(4-винилпиридина) в реакционную смесь в качестве ингибиторов каталитически активных наночастиц палладия не влияют на скорость реакции или выход продукта [96]. Анализ растворов спектроскопией УФ- и видимого диапазона не показал наличия наночастиц палладия [97].

Предположительный механизм гидротиолирования алкинов в случае катализа комплексом $[P(NC_5H_{10})(C_6H_{11})_2]_2PdCl_2$ объясняет различное поведение алкинов с ароматическими и алифатическими заместителями (Схема 17). На первой стадии в обоих случаях происходит окислительное присоединение к Pd(0), образованному взаимодействием исходного комплекса со щелочью. На следующем этапе для алифатических алкинов предпочтительно внедрение по связи Pd-S (Схема 17, левый

цикл), тогда как тиол производит нуклеофильную атаку координированного на палладии алкина с ароматической группой (Схема 17, правый цикл). Восстановительное элиминирование или протонолиз еще одной молекулой тиола приводит на следующем этапе к образованию соответствующего продукта присоединения по правилу Марковникова **М** или против **AM**.



Схема 17. Возможный механизм катализируемого $[P(NC_5H_{10})(C_6H_{11})_2]_2PdCl_2$ гидротиолирования ароматических и алифатических алкинов [93].

Еще один пример каталитического гидротиолирования алкинов с комплексом NHС-лигандами. палладия заключается В использовании комплекса С С (IMes)Pd(acac)Cl В качестве катализатора удается провести селективное присоединение третичных, вторичных и первичных алкилтиолов и арилтиолов к алкинам по правилу Марковникова с хорошими выходами с загрузками 1 мол. % катализатора [73]. Реакция присоединения пентантиола к гептину-1 с (IMes)Pd(acac)Cl условиях привела к наибольшим выходам В различных разветвленного винилсульфида, когда реакция проводилась без растворителя с добавкой 4 мол. % Еt₃N и 1 экв. *у*-терпинена. С оптимизированными условиями были синтезированы и выделены в индивидуальном виде 39 различных винилсульфидов с выходами 46-98 %.
Для определения каталитически активной формы был отдельно синтезирован по реакции замещения хлоридного и ацетилацетонатного фрагментов комплекс [(IMes)Pd(SPh)₂]₂. Структура полученного комплекса подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (PCA). Присоединение тиофенола к 2-метилбут-3-ин-2-олу с использованием [(IMes)Pd(SPh)₂]₂ в качестве катализатора приводит к образованию разветвленного винилсульфида с выходом 99 %.

С помощью дополнительных кинетических экспериментов было показано, что образующийся после замещения тиофенолом комплекс может существовать в мономерной и димерной формах, но лишь мономерная участвует в каталитическом цикле. Теоретические расчеты, проведенные в работе [73], проясняют механизм первой которого образование реакции, на стадии происходит комплекса $(IMes)Pd(SPh)_2$. За тем к полученному интермедиату координируется алкин с дальнейшим внедрением по связи Pd-S и дополнительной координацией серы атомом металла, что хорошо согласуется с литературными данными [41,93,98] (Схема 18). На последней стадии происходит протонолиз молекулой тиола с высвобождением разветвленного винилсульфида (Схема 18).

Следует отметить, что на данный момент только фосфиновые и NHC-комплексы никеля и палладия участвуют в гомогенном катализе реакции гидротиолирования алкинов с образованием продукта присоединения по правилу Марковникова. Выраженные электронодонорные свойства и пространственное строение фосфиновых и NHC-лигандов способствуют стабилизации молекулярных комплексов и препятствуют гетерогенизации системы [99–101].



Схема 18. Механизм катализируемого (IMes)Pd(acac)Cl гидротиолирования алкинов [73].

1.1.4 Катализируемое присоединение гетероароматических тиолов к алкинам по правилу Марковникова

Различные свойства гетероароматических тиолов В сравнении с ароматическими тиолами вынуждают отдельно разрабатывать методы селективного присоединения к алкинам. Так в 2012 году авторам [102] удалось провести селективное присоединение гетероароматических тиолов к ароматическим алкинам по правилу Марковникова с использованием 10 мол. % In(OTf)₃ в качестве катализатора. Ранее было известно, что внутримежмолекулярное И гидротиолирование олефинов с In(OTf)₃ проходит с образованием продукта по правилу Марковникова [103]. При замене гетероароматических тиолов на ароматические и алифатические тиолы присоединение происходит против правила

Марковникова в тех же условиях. В катализируемой In(OTf)₃ реакции гидротиолирования фенилацетилена были проверены тиолы с циклическими и ациклическими алифатическими заместителями, а также ароматические тиолы с донорными и акцепторными группами: во всех случаях образовывалась смесь *E*- и *Z*-винилсульфидов с хорошими выходами (Схема 19).



Схема 19. Катализируемое In(OTf)₃ гидротиолирование ароматических алкинов [103].

Хотя в работе не было проведено детальное изучение механизма реакции гидротиолирования алкинов, высказаны предположения, что в случае алкил- и арилтиолов на первой стадии образуется алкинилид индия из алкина и катализатора [104], который в последствии реагирует с тиолом с образование продукта присоединения против правила Марковникова. С другой стороны, при использовании гетероароматических тиолов вначале, вероятно, происходит образование сульфидного комплекса индия.

Позже было обнаружено, что добавка сокатализатора к Pd(OAc)₂ приводит к селективному присоединению гетероароматических тиолов к ароматическим алкинам по правилу Марковникова. В работе [105] в реакции фенилацетилена с пиридин-2-тиолом в ксилене при 120 °C в качестве добавок к Pd(OAc)₂ были опробованы Cu(OAc)₂ и Cu(OTf)₂. Реакция без использования сокатализатора с 10 мол. % Pd(OAc)₂ приводит к образованию разветвленного винилсульфида с выходом 26 % (Таблица 6, строка 1). Добавки по 5 мол. % Cu(OAc)₂ и Cu(OTf)₂

повышают выходы до 44 % и 55 % соответственно (Таблица 6, строки 2 и 3). Проведение реакции в атмосфере азота с меньшим количеством Pd(OAc)₂ и Cu(OTf)₂ в качестве сокатализатора приводят к образованию продукта присоединения по правилу Марковникова с выходом 76 % (Таблица 6, строка 4).

Таблица 6.	Каталитическое	присоединение	гетероароматических	тиолов	К
ароматическим ал	кинам [105].				

Ar — + Катализатор Ar — + Китализатор Ксилен 120 °С – Ксилен 120 °С – Ксилен 120 °С – К 1.2 экв. 1 экв.				
№ п/п	Катализатор	Сокатализатор	Выход, %	
1	Pd(OAc) ₂ 10 мол. %	_	26	
2	Pd(OAc) ₂ 10 мол. %	Cu(OAc) ₂ 5 мол. %	44	
3	Pd(OAc) ₂ 10 мол. %	Cu(OTf) ₂ 5 мол. %	55	
4 ^a	Pd(OAc) ₂ 2 мол. %	Cu(OTf) ₂ 5 мол. %	76	
^а Реакция в атмосфере N ₂				

С оптимизированными условиями в реакции гидротиолирования с Pd(OAc)₂/ Cu(OAc)₂ были опробованы различные тиолы и алкины. Было показано, что электронодонорные заместители в бензольном кольце алкина приводят к большим выходам, чем электроноакцепторные, а также аналогичный эффект наблюдается у заместителей в реакции с пиридин-4-тиолом. В реакции тиофенола с фенилацетиленом в таких же условиях не наблюдалось образование целевого продукта присоединения по правилу Марковникова.

Основываясь на литературных и экспериментальных данных, авторы предполагают, что Cu(OAc)₂ может координироваться к алкину образуя π -комплекс, который далее взаимодействует с сульфидным комплексом палладия.

1.2 Синтез тиозамещенных сопряженных бутадиенов и их применение в реакции Дильса-Альдера

Тиозамещенные перспективными сопряженные диены являются синтетическими блоками для построения более сложных молекул. Сульфидная группа может участвовать контроле региоселективности реакциях В В циклоприсоединения, а также влиять на свойства полимеров полученных из тиозамещенных бутадиенов. В данной части обзора внимание уделено синтезу 2тиозамещенным 1,3-бутадиенов, которые являются менее устойчивыми, чем аналоги с заместителями в 1,4 положениях.

Впервые 2-тиозамещенный 1,3-бутадиен был получен в работе [106], в которой продемонстрировали, что алкильные и арильные сульфанилхлориды присоединяются к 2,5-дигидротиофен-1,1-диоксиду в ТГФ с хорошими выходами при низких температурах. Продукты присоединения при нагревании с триэтиламином в ДМСО образуют 3-арил или 3-алкилтио-тиолен-1,1-диоксиды, которые в свою очередь при нагревании с *трет*-бутилпирокатехином высвобождают SO₂ с образованием 2-тиозамещенных бутадиенов-1,3 (Схема 20, (1)). Реакция Дильса-Альдера полученных диенов с малеиновым ангидридом приводит к образованию циклических продуктов с хорошими выходами 63–80 % (Схема 20, (2)). Впоследствии было предложено использовать в реакции Дильса-Альдера непосредственно тиозамещенные тиолен-1,1 диоксиды [107].



Схема 20. Получение 2-тиозамещенных бутадиенов-1,3 из 2,5-дигидротиофен-1,1-диоксида (1) и их реакция с малеиновым ангидридом (2).

Позже описанную методику применили к метилзамещенному 2,5дигидротиофен-1,1-диоксиду и сульфанилхлориду с фенильным заместителем [108]. Полученный с выходами 75-85 % в зависимости от загрузок 3-метил-2фенилтиобутадиен-1,3 исследовали в реакции Дильса-Альдера с метилвинилкетоном, метилакрилатом и акрилонитрилом, в качестве катализатора использовали хлорид цинка. Выходы тиозамещенных циклогексенов составили 65-74 % с высокой селективностью (Схема 21).



Схема 21. Реакция Дильса-Альдера 3-метил-2-фенилтиобутадиена-1,3 [108].

Б. Трост разработал 2-алкокси-3-С коллегами метод синтеза алкил(арил)тиобутадиенов-1,3 циклобутанона. Ha первой ИЗ стадии 2-бромциклобутанон реагирует с тиолятом натрия, затем происходит метилирование промежуточного продукта, после нагревания которого образуется 2-метокси-3фенилтиобутадиен-1,3 с количественным выходом (Схема 22) [19].

$$\begin{array}{c}
1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{2. (CH_{3}O)_{2}SO_{2}, T\Gamma\Phi-\mathcal{A}M\Phi A, -78 ^{\circ}C - 0 ^{\circ}C}_{Br} & \underbrace{MeO}_{PhS} & \underbrace{\Delta}_{PhS} & \underbrace{MeO}_{PhS} \\
 & \underbrace{46 \%}_{99 \%} & \underbrace{46 \%}_{99 \%} & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{80}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{46 \%}_{S} & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 ^{\circ}C, 1 \\
 & \underbrace{1. PhSNa, DMF, 0 \\$$

Схема 22. Получение 3-метокси-2-фенилтиобутадиена-1,3 из 2бромциклобутанона [19].

Вскоре 2-метокси-3-фенилтиобутадиен-1,3 был использован в реакции Дильса-Альдера с различными диенофилами [20]. Так как в молекуле диена присутствуют две группы фенилтио- и метокси-, которые по-разному могут диенофила, было ориентировать присоединение интересно изучить региоселективность реакций Дильса-Альдера с использованием несимметричных молекул. Соотношения образующихся продуктов демонстрируют, что сульфидная группа обладает большим влиянием в реакции циклоприсоединения (Таблица 7, строки 1, 2 и 5). При замене фенилсульфидной группы на *p*-хлорфенилсульфидную повышается индукционный эффект бензольного кольца и тем самым понижается электронная плотность на cepe ee региоселективность И влияние на циклоприсоединения, соотношения продуктов резко меняются (Таблица 7, строка 3). Аналогичный эффект наблюдается при использовании 2'-пиримидила в качестве заместителя при сере (Таблица 7, строка 4). При замещении метокси группы на ацетильную авторы смогли добиться повышения селективности до 50:1 в реакции с метилвинилкетоном, снизив влияние кислорода.

$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$				
№ п/п	R	Ar	Соотношение 1:2	Выход (1+2), %
1	CN	Ph	4:1	63
2	C(O)CH ₃	Ph	4:1	75
3	C(O)CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	1:1.5	a
4	C(O)CH ₃	2'-пиримидил	1:1.3	_a
5	CO ₂ CH ₃	Ph	4:1	65
^а Нет данных о выходах.				

Таблица 7. Реакция Дильса-Альдера с 2-метокси-3-фенилтиобутадиеном-1,3 [20].

Т. Cohen с коллегами опубликовал синтез фенилтиозамещенных 1,3-диенов через отщепление молекул тиофенола от 1,1,3-три(фенилтио)бутана в присутствии трифлата Cu(I) и диизопропиламина (Схема 23) [109]. 2-фенилтио-бутадиен-1,3 получается по предложенной методике с выходом 76 % после перегонки.

Схема 23. Получение 2-фенилтиобутадиена-1,3 [109].

Взаимодействие 1,4-дихлорбутина-2 с диалкилборатом и бутилтиомагний бромидом с последующей обработкой холодной водой приводит к 2-бутилтиобутадиену-1,3 с выходом 86 %, однако побочные продукты препятствуют выделению вещества в чистом виде хроматографией или перегонкой [110, 111]. Модифицированная методика заключается в добавлении к реакционной смеси бутиллития, но в таком случае выход продукта падает до 78 % (Схема 24).

Схема 24. Получение 2-бутилтио-бутадиена-1,3 [110, 111].

Используя многостадийный подход, предложенный Т.W. Kwon, могут быть получены 2-фенилтио-3-алкил-1,3-бутадиены из 1-фенилтиоциклопропана [112]. На первой стадии происходит его взаимодействие с бутиллитием и соответствующим альдегидом с образованием спиртов (Схема 25, а). Затем в раствор бромоводорода добавляют полученные спирты и избыток тиофенола, после чего происходит образование циклобутанов с двумя тиофенильными заместителями (Схема 25, б). Далее авторы использовали описанный Т. Cohen метод элиминирования тиофенола с использованием трифлата меди для получения тиозамещенных циклобутенов (Схема 25, в) [109]. 2-фенилтио-3-алкил-1,3-бутадиены были получены молекулярной перегонкой при 450 °C (Схема 25, г).



a) *n*-BuLi, RCHO; б) 48 % HBr, ZnBr₂, изб. PhSH; в) Cu(OTf)₂, EtN(*i*-Pr)₂; г) 450 °C

Схема 25. Получение 2-фенилтио-3-алкил-1,3-бутадиенов из фенилтиоциклопропана [112].

Большинство описанных в данном разделе методов получения 2тиозамещенных 1,3-диенов являются неэффективными: в ряде случаев берутся большие избытки реагентов, а также атом-экономичность реакций меньше 100 %. Как уже было отмечено ранее, в настоящее время предпочтение отдается процессам с минимальными количествами отходов и побочных продуктов, разработка которых остается актуальной задачей.

Один из атом-экономичных способов получения 2-тиозамещенных 1,3-диенов основан на использовании в качестве исходных соединений тиозамещенных алленов, которые более реакционноспособны, чем незамещенные аналоги [113, 114]. Так, взаимодействие 1-метил-1-метилтио-пропандиена-1,2 с альдегидами в присутствии кислоты Льюиса приводит к образованию соответствующих 2,3-дизамещенных диенов с хорошими выходами (Схема 26). Описанная методика была распространена на присоединение к алленам оснований Шиффа, однако реакция не была распространена на аллены с другими заместителями при сере.



Схема 26. Получение 3-алкил-2-тиозамещенных 1,3-диенов из алленов [113,114].

Другим атом-экономичным методом синтеза 2-тиозамещенных 1,3-диенов является катализируемое 2 мол % Pd(OAc)₂ присоединение тиофенола к сопряженным енинам [115]. Гидротиолирование проходит селективно по тройной связи по правилу Марковникова с хорошими выходами. Продукт 3-метил-2-фенилтио-бутадиен-1,3 образуется с выходом 72 % (Схема 27) [115].

Схема 27. Получение 3-метил-2-фенилтио-бутадиен-1,3 по реакции гидротиолирования сопряженного енина [115].

Обзор методов получения 2-тиозамещенных диенов-1,3 показал незначительное количество методов, которые могут быть привлекательными с точки зрения принципа атом-экономичности и экологических потребностей настоящего времени. Также стоит отметить небольшое разнообразие заместителей при сере в получаемых 2-тиозамещенных диенах-1,3.

1.3 Оценка влияния химического процесса на окружающую среду

Фактор окружающей среды или экологический фактор был введен Р. Шелдоном для оценки отходов при синтезе индивидуальных соединений [116-118]. Величина Ефактора определяется как отношение массы всех отходов производства к массе целевого продукта. В отходы производства входят не только побочные продукты, но и все вспомогательные материалы, используемые в синтезе, такие как растворители, силикагель и др. Таким образом, расчет значения Е-фактора для процесса позволяет оценить степень использования сырья и количество образующихся отходов. Основные расчеты E-фактора (EF) учитывают загрузки сырья и реагентов, но исключают воду и подразумевают регенерацию растворителей на 90% (1.1). Для оценки эффективности процессов, отходы которых не подвергались рециклингу, используют дополнительно значения полного E-фактора (cEF) и простого E-фактора (sEF), которые рассчитывают по уравнениям (1.2) и (1.3) При расчете sEF учитываются все компоненты, используемые для полного синтеза, кроме растворителей и воды, в то время как значение cEF учитывает абсолютно все отходы процесса.

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

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

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

В качестве примеров Р. Шелдон проанализировал Е-факторы в различных отраслях промышленности (Таблица 8) [27]. Естественно, что чем больше Е-фактор, тем менее «зеленой» является реакция или процесс. Величина Е-фактора может изменяться в очень широком диапазоне для различных отраслей промышленности. Из приведенной таблицы видно, что чем сложнее вещество необходимо получить, тем выше становится величина Е-фактора. Максимальное значение достигается для процессов синтеза лекарственных препаратов.

Отрасль	Производство, т	Е-фактор
Очистка нефти	$10^{5}-10^{6}$	0,1
Крупнотоннажная химия	$10^4 - 10^6$	1-5
Тонкий органический синтез	10 ³ -10 ⁴	5-50
Фармацевтическая промышленность	10 ¹ -10 ³	25-100

Таблица 8. Величина Е-фактора в различных отраслях промышленности.

Благодаря тому, что в значении Е-фактора учитываются выход продукта, стехиометрия реакции, использование различных добавок и веществ для очистки индивидуальных соединений, эта величина является хорошей первичной оценкой экологичности процесса.

Присоединение тиолов К алкинам является примером важным атом-экономичной реакции, представляющей перспективный путь к молекулам, функционализированным серой: биологически активным веществам, полезным синтетическим интермедиатам и предшественникам для новых материалов. Рассмотрение литературы показало, что нет примеров анализа Е-фактора для реакций присоединения. Более того, ранее не проводилась целенаправленная оптимизация методик с целью минимизации отходов реакций присоединения. Расчет Е-фактора может продемонстрировать, насколько реализован потенциал атом-экономичной реакции с экологической стороны. Таким образом, оценка и оптимизация количества отходов различных синтетических методик присоединения тиолов к алкинам становится актуальной и важной задачей современной органической химии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Общие сведения

Постановка ЯМР экспериментов

Одномерные ЯМР спектры были зафиксированы на спектрометре Bruker DRX500 и Bruker Avance II 600 с рабочей частотой 500,1 и 600,1, 125,8 и 150,9 МГц для ядер ¹H, ¹³C соответственно. Для спектров ¹H и ¹³C {¹H} в качестве внутреннего стандарта был использован диоксан (¹H) и сигналы растворителя (¹³C и ¹H). Ошибка определения выхода по ЯМР спектрам не превышает 2 %.

Регистрация масс-спектров высокого разрешения

Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker maXis Q-TOF методом электрораспылительной ионизации или химической ионизации. Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 В) ионах. Диапазон сканирования масс – m/z 50-3000 Да, калибровка – внешняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод растворов вещества в ацетонитриле (Merck, HPLC Grade), скорость потока 3 мкл/мин. Газраспылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180°С.

Методика исследования микроструктуры

Микроструктуру образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) на электронном микроскопе Hitachi SU8000. Перед съемкой порошкообразные образцы наносили на поверхность алюминиевого столика диаметром 25 мм, после чего покрывали их проводящим слоем углерода толщиной ~8 нм при помощи метода термического напыления с использованием установки Cressington 208 Carbon.

Съемку изображений вели в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2 кВ и величине рабочего отрезка 4-5 мм. Морфология

образцов исследовалась с учетом поправки на поверхностные эффекты напыления проводящего слоя. Рентгеновский микроанализ проводили с использованием энергодисперсионного рентгеновского спектрометра (EDX) Oxford Instruments Xmax 80.

2.2 Методики экспериментов

2.2.1 Экспериментальная часть к разделу 3.1

Синтез тиофенолятных комплексов металлов [M(SPh)_m]_n

В пробирку поместили ацетилацетонат металла M(acac)_x (2×10⁻⁴ моль) и 1 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали до полного растворения, а затем добавляли 20-кратный мольный избыток тиофенола (4×10⁻³ моль, 0,441 г) по отношению к ацетилацетонату никеля. Перемешивание продолжали в течение 10 минут при комнатной температуре, в ряде случаев происходило выпадение осадка или изменение цвета раствора (Таблица 9). Полученные осадки, отделяли центрифугированием, промывали ацетоном (2 раза по 4 мл), петролейным эфиром (3 раза по 4 мл) и высушивали при пониженном давлении.

$M(acac)_x$	Цвет раствора М(acac) _x	Цвет раствора M(acac) _x + PhSH	Осадок [M(SPh) _m] _n
Ni(acac) ₂	зеленый	б/ц	коричневый
V(acac) ₃	зеленый	зеленый	нет
Mn(acac) ₃	бордовый	бордовый	нет
Fe(acac) ₃	коричневый	коричневый	нет
Co(acac) ₃	зеленый	зеленый	нет

Таблица 9. Реакция ацетилацетонатов металлов с тиофенолом в дихлорметане.

Cu(acac) ₂	синий	б/ц	желтый
VO(acac) ₂	синий	синий	нет
Cr(acac) ₃	фиолетовый	фиолетовый	нет
Co(acac) ₂	бордовый	коричневый	темно- коричневый
Zr(acac) ₄	бесцветный	бесцветный	нет

Катализируемое халькогенидными комплексами Ni, Co и Cu присоединение тиофенола (2a) к алкину (1a)

В пробирку поместили ацетилацетонат металла $M(acac)_x$ (2×10⁻⁵ моль) и 2метилбут-3-ин-2-ол (10⁻³ моль, 0.084 г) и перемешивали ~15 мин при комнатной температуре. Полученную суспензию охладили ледяной баней, после чего добавили тиофенол (2×10⁻³ моль, 0.221 г) и перемешивали (температура и время указаны в Таблица 11). Выходы продуктов **3a** и **4a** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

Катализируемая [Ni(SPh)₂]_n реакция гидротиолирования алкина (1а) в присутствии различных подложек

В пробирке растворили ацетилацетонат никеля (2×10^{-5} моль, 0.005 г) в 1 мл хлороформа, добавили 2-метилбут-3-ин-2-ол (10^{-3} моль, 0.084 г) и 20 мг подложки (Таблица 12) и перемешивали ~15 мин при комнатной температуре. Полученную суспензию охладили ледяной баней, после чего добавили тиофенол (2×10^{-3} моль, 0.221 г) и перемешивали 30 мин при 40 °C. Выходы продуктов **3а** и **3а'** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

Катализируемая [Ni(SPh)₂]_n реакция гидротиолирования алкина (1а) в присутствии различных подложек с регенерацией катализатора

В пробирке растворили ацетилацетонат никеля (2×10⁻⁵ моль, 0.005 г) в 1 мл хлороформа, добавили 2-метилбут-3-ин-2-ол (10⁻³ моль, 0.084 г) и подложку (масса в расчете на 10 масс. % ацетилацетонат никеля) (Таблица 13) и перемешивали

~15 мин при комнатной температуре. Полученную суспензию охладили ледяной баней, после чего добавили тиофенол (2×10^{-3} моль, 0.221 г) и перемешивали 30 мин при 40 °C. Выходы продуктов **3а** и **3а'** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

Осадки в реакционной смеси отделяли центрифугированием, промывали ацетоном (2 раза по 4 мл), петролейным эфиром (3 раза по 4 мл), высушивали при пониженном давлении и использовали в качестве катализатора с новой порцией аналогичных количеств реагентов.

2.2.2 Экспериментальная часть к разделу 3.2

ЯМР-мониторинг модельной реакции присоединения тиофенола (2a) к алкину (1a) с различными 1,3-дикетонатными комплексами Pd

В ЯМР-ампулу добавили аликвоту раствора комплекса палладия в толуоле, содержащую 6×10^{-7} моль комплекса, 2-метилбут-3-ин-2-ол (6×10^{-4} моль, 0.050 г) и необходимое количество толуола- d^8 , чтобы объем раствора был ~0.6 мл. Полученную смесь нагревали до 90 °C и поддерживали нагретой ~ 1 ч, после чего были добавлены γ -терпинен (6×10^{-4} моль, 0.082 г) и тиофенол (6×10^{-4} моль, 0.066 г) и ампулу погрузили в ЯМР-спектрометр нагретый до 90 °C с целью регистрации спектров для построения кинетической кривой зависимости концентрации **За** от времени.

Оптимизация последовательности добавления pearentoв в Pd(hfpd)₂ катализируемом присоединении тиофенола (2a) к алкину (1a)

а) Без дополнительного перемешивания Pd(hfpd)₂ с одним из реагентов

К 1 мл раствора Pd(hfpd)₂ (10^{-5} моль) в ТГФ добавили один из реагентов (10^{-3} моль), после чего добавили второй реагент (10^{-3} моль). Полученная реакционная смесь перемешивалась 1 ч при 70 °C. Выходы продуктов **За** и **За'** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

б) С дополнительным перемешиванием Pd(hfpd)₂ с одним из реагентов

К 1 мл раствора Pd(hfpd)₂ (10⁻⁵ моль) в ТГФ добавили один из реагентов (10⁻³ моль) и перемешивали 1 ч при 70 °С, после чего добавили второй реагент (10⁻³ моль).

Полученная реакционная смесь перемешивалась еще 1 ч при 70 °С (Таблица 15). Выходы продуктов **За** и **За'** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

Оптимизация растворителей в Pd(hfpd)₂ катализируемом присоединении тиофенола (2a) к алкину (1a) при 70 °C

К 1 мл раствора Pd(hfpd)₂ (10⁻⁵ моль) добавили 2-метилбут-3-ин-2-ол (10⁻³ моль, 0.084 г) и перемешивали 1 ч при 70 °C, после чего добавили тиофенол (10⁻³ моль, 0.110 г). Полученная реакционная смесь перемешивалась еще 1 ч при 70 °C (Таблица 16). Выходы продуктов **3a** и **3a'** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

Оптимизация растворителей в Pd(hfpd)₂ катализируемом присоединении тиофенола (2a) к алкину (1a) при 90 °C

К 1 мл раствора Pd(hfpd)₂ (10⁻⁵ моль) добавили 2-метилбут-3-ин-2-ол (10⁻³ моль, 0.084 г) и перемешивали 1 ч при 90 °C, после чего добавили тиофенол (10⁻³ моль, 0.110 г). Полученная реакционная смесь перемешивалась еще 1 ч при 90 °C (Таблица 17). Выходы продуктов **3a** и **3a'** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

Оптимизация времени реакции в Pd(hfpd)₂ (0.1 мол. %) катализируемом присоединении тиофенола (2а) к алкину (1а)

К 1 мл раствора Pd(hfpd)₂ (10⁻⁶ моль) в толуоле добавили 2-метилбут-3-ин-2-ол (10⁻³ моль, 0,084 г) и перемешивали 1 ч при 90 °С, после чего добавили тиофенол (10⁻³ моль, 0.110 г) и γ -терпинен (10⁻³ моль, 0.136 г). Полученная реакционная смесь перемешивалась от 1 до 24 ч при 90 °С (Таблица 18). Выходы продуктов **3a** и **3a'** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

Оптимизация загрузок катализатора и температуры в Pd(hfpd)₂ катализируемом присоединении тиофенола (2a) к алкину (1a)

К 1 мл раствора Pd(hfpd)₂ (от 10^{-6} до 10^{-7} моль) в толуоле добавили 2-метилбут-3-ин-2-ол (10^{-3} моль, 0.084 г) и перемешивали 1 ч при 90 °C, после чего добавили тиофенол (10^{-3} моль, 0,110 г) и γ -терпинен (10^{-3} моль, 0.136 г). Полученная реакционная смесь перемешивалась 24 ч (Таблица 19). Выходы продуктов **3а** и **3а'** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

Pd(hfpd)₂ катализируемое присоединение тиолов (3) к алкину (1а)

К 1 мл раствора Pd(hfpd)₂ (от 10^{-6} моль) в толуоле добавили 2-метилбут-3-ин-2ол (10^{-3} моль, 0.084 г) и перемешивали 1 ч при 90 °С, после чего добавили соответствующий тиол (10^{-3} моль) и γ -терпинен (10^{-3} моль, 0.136 г). Полученная реакционная смесь перемешивалась 24 ч при 140 °С (Схема 29). Выходы продуктов винилсульфидов **3** оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

После окончания реакции смесь отфильтровали через слой Celite с ДХМ в качестве элюента. Продукты в чистом виде выделяли флэш-хроматографией на силикагеле с градиентом элюентов ПЭ:ЭА с добавкой 5 мкл Et₃N на 300 мл элюента. После отсушки растворителей выход винилсульфидов **3** был рассчитан на основании количества исходного 2-метилбут-2-ин-2-ола. Строение продуктов подтверждено ¹H, ¹³C и ¹⁹F ЯМР и ESI-MS.

Pd(hfpd)₂ катализируемое присоединение тиофенола (2a) к алкинам (1)

К 1 мл раствора Pd(hfpd)₂ (от 10^{-6} моль) в толуоле добавили алкин (10^{-3} моль) и перемешивали 1 ч при 90 °C, после чего добавили тиофенол (10^{-3} моль, 0,110 г) и γ -терпинен (10^{-3} моль, 0.136 г). Полученная реакционная смесь перемешивалась 24 ч при 140 °C (Схема 29). Выходы продуктов винилсульфидов (**3**) оценивали по спектрам ¹Н ЯМР.

После окончания реакции смесь отфильтровали через слой Celite с ДХМ в качестве элюента. Продукты в чистом виде выделяли флэш-хроматографией на силикагеле с градиентом элюентов ПЭ:ЭА с добавкой 5 мкл Et₃N на 300 мл элюента. После отсушки растворителей выход винилсульфидов **3** был рассчитан на основании количества исходного алкина. Строение продуктов подтверждено ¹H, ¹³C и ESI-MS.

2.2.3 Экспериментальная часть к разделу 3.3

Катализируемое Ni(acac)₂ присоединение тиофенола (За) к алкину (1а) с очисткой перегонкой

В пробирку поместили Ni(acac)₂ (3×10^{-4} моль, 0.077 г) и 2-метилбут-3-ин-2-ол (1.5×10^{-2} моль, 1.262 г) и перемешивали при комнатной температуре ~10 мин. Затем, продули пробирку аргоном, охладили ледяной баней до ~ 5 °C, добавили тиофенол (3×10^{-2} , 3.305 г), закрыли крышкой и оставили перемешиваться на 30 мин при 40 °C.

Реакционную смесь перенесли в систему для перегонки, промыв пробирку 0.5 мл ацетона. Продукт **За** в чистом виде был получен в виде желтого масла после перегонки при 2.2 мбар (Ткип. ~105 °C).

Катализируемое Pd(OAc)₂ присоединение тиофенола (За) к алкину (1а) с очисткой перегонкой

В пробирку поместили Pd(OAc)₂ (3×10^{-4} моль, 0.067 г) и 2-метилбут-3-ин-2-ол (1.5×10^{-2} моль, 1.262 г) и перемешивали при комнатной температуре ~10 мин. Продули пробирку аргоном, добавили тиофенол (1.5×10^{-2} , 1.653 г), закрыли крышкой и оставили перемешиваться на 20 ч при 70 °C.

Реакционную смесь перенесли в систему для перегонки, промыв пробирку 0.5 мл ацетона. Продукт **3a** в чистом виде был получен в виде желтого масла после перегонки при 0.5 мбар (Ткип. ~80 °C).

Катализируемое (IMes)Pd(acac)Cl присоединение тиофенола (3a) к алкину (1a) с очисткой перегонкой

В пробирку поместили (IMes)Pd(acac)Cl (1.5×10^{-4} моль, 0.082 г) и 2-метилбут-2-ин-2-ол (1.5×10^{-2} моль, 1.262 г), продули пробирку аргоном, добавили Et₃N (6×10^{-4} моль, 0.061 г), γ -терпинен (1.5×10^{-2} моль, 2.043 г) и тиофенол (1.5×10^{-2} , 1.653 г), закрыли крышкой и оставили перемешиваться на 18 ч при 50 °C. Реакционную смесь перенесли в систему для перегонки, промыв пробирку 0.5 мл ацетона. Продукт **За** в чистом виде был получен в виде желтого масла после перегонки при 2.0 мбар (Т_{кип}. ~100 °C).

Катализируемое Pd(hfpd)₂ присоединение тиофенола (3а) к алкину (1а) с очисткой перегонкой

В пробирку поместили Pd(hfpd)₂ (1.5×10^{-5} моль, 0.008 г) и 2-метилбут-3-ин-2-ол (1.5×10^{-2} моль, 1.262 г) и перемешивали 1 ч при 90 °C. Добавили γ -терпинен (1.5×10^{-2} моль, 2.043 г), тиофенол (1.5×10^{-2} , 1.653 г), закрыли крышкой и оставили перемешиваться на 24 ч при 140 °C.

Реакционную смесь перенесли в систему для перегонки, промыв пробирку 0.5 мл ацетона. Продукт **За** в чистом виде был получен в виде желтого масла после перегонки при 0.5 мбар (Т_{кип.} ~80 °C).

2.2.4 Экспериментальная часть к разделу 3.4

Дегидратация винилсульфида (3а) с P₂O₅ с использованием разных оснований и растворителей

В пробирку поместили оксид фосфора (V) (2×10^{-3} моль, 0.284 г), добавили 1 мл растворителя и перемешивали ~15 мин. К реакционной смеси добавили раствор винилсульфида **За** (1×10^{-3} моль, 0.194 г) и основания (1×10^{-3} моль) в 0.5 мл растворителя. Реакционная смесь перемешивалась 1 ч при 50 °C (Таблица 27).

После завершения реакции смесь нейтрализовали добавлением 10 мл насыщенного раствора карбоната калия и экстрагировали продукт 3*10 мл петролейного эфира. Органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали через Celite, используя петролейный эфир как элюент, и упарили растворитель при пониженном давлении.

Дегидратация винилсульфидов (3) с P₂O₅ и Et₃N в ДМФА

Винилсульфиды 3k, 3n-3q были синтезированы по литературной методике [73].

В пробирку поместили оксид фосфора (V) (2×10^{-3} моль, 0.284 г), добавили 1 мл ДМФА и перемешивали ~15 мин. К реакционной смеси добавили раствор винилсульфида **3** (1×10^{-3} моль) и триэтиламина (1×10^{-3} моль, 0.101 г) в 0.5 мл ДМФА, цвет поменялся со светло-желтого до темно-красного. Реакционная смесь перемешивалась 1 ч при 50 °C.

<u>Метод А:</u> После завершения реакции смесь нейтрализовали добавлением 10 мл насыщенного раствора карбоната калия и экстрагировали продукт 3*10 мл петролейного эфира. Органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали через Celite, используя петролейный эфир как элюент, и упарили растворитель при пониженном давлении. После отсушки растворителя выход 2-тиозамещенных 1,3-диенов (**4**) был рассчитан на основании количества исходного винилсульфида (**3**). Строение продуктов подтверждено ¹H, ¹³C ЯМР и масс-спектрометрией.

<u>Метод В:</u> Продукт дегидратации **За** с выходом 56 % получаем перегонкой реакционной смеси (1 мбар, ~78°С).

Дегидратация и реакция Дильса-Альдера в одной реакционной колбе

В пробирку поместили оксид фосфора (V) (2×10^{-3} моль, 0.284 г), добавили 1 мл ДМФА и перемешивали ~15 мин. К реакционной смеси добавили раствор винилсульфида **3** (1×10^{-3} моль) и триэтиламина (1×10^{-3} моль, 0.101 г) в 0.5 мл ДМФА, цвет поменялся со светло-желтого до темно-красного. Реакционная смесь перемешивалась ~10 мин при 50 °C, после чего добавили раствор *N*-фенилмалеимида (3×10^{-3} моль, 0.520 г) в 1 мл ДМФА.

После завершения реакции смесь нейтрализовали добавлением 10 мл насыщенного раствора карбоната калия и экстрагировали продукт 3*10 мл этилацетата. Органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали через Celite, используя петролейный эфир как элюент, и упарили растворитель при пониженном давлении. Продукт (**6**) в

58

чистом виде выделяли флэш-хроматографией на силикагеле с градиентом элюентов ПЭ:ЭА. После отсушки растворителей выход рассчитан на основании количества исходного винилсульфида (**3a**). Строение продукта (**6**) подтверждено ¹H, ¹³C и ESI-MS.

2.3 Характеристика полученных соединений

Элементный анализ тиофенолятных комплексов металлов

*[CuSPh]*_n: Рассчитано для C₆H₅CuS: C, 41.73; H, 2.92; S 18.56. найдено: C, 40.83; H, 2.85; S: 18.32.

*[CoSPh]*_n: Рассчитано для C₆H₅CoS: C, 42.87; H, 3.00; S 19.07. найдено: C, 42.96; H, 3.35; S: 18.68.

Характеристика винилсульфидов (3), полученных по Pd(hfpd)₂ катализируемой реакции присоединения тиолов к 2-метилбут-2-ин-2-олу (1а)

¹Н и ¹³С ЯМР спектры соединений **3а**, **3b**, **3d**, **3h-3m** соответствуют литературным данным [73]. Все винилсульфиды, полученные в данной работе представляют собой масла от светло-желтого до коричневого.

2-метил-3-(фенилтио)бут-3-ен-2-ол (**3**а)

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.52–7.44 (м, 2H), 7.39 – 7.27 (м, 3H), 5.47 (д, J = 0.6 Гц, 1H), 4.73 (д, J = 0.6 Hz, 1H), 2.16 (ш. с, 1H), 1.52 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 153.91, 132.76, 132.64, 128.38, 127.09, 109.82, 73.08, 28.76. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₄OSAg⁺ 300.9811, найдено 300.9801 ($\Delta = 3.3$ м.д.).

2-метил-3-(орто-толилтио)бут-3-ен-2-ол (**3b**)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.50 (д, *J* = 7.4 Гц, 1Н), 7.28 (д, *J* = 4.0 Гц, 2Н), 7.23–7.16 (м, 1Н), 5.27 (с, 1Н), 4.30 (с, 1Н), 2.41 (с, 3Н), 1.99 (ш. с, 1Н), 1.55 (с, 6Н).

¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 154.27, 142.16, 136.07, 131.65, 130.91, 129.22, 126.96, 106.61, 74.11, 29.94, 20.51. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₆OSAg⁺ 314.9967, найдено 314.9969 (Δ = 0.6 м.д.).

2-метил-3-(мета-толилтио)бут-Зен-2-ол (3с)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.33–7.19 (м, 3H), 7.11 (д, J = 7.2 Гц, 1H), 5.45 (с, 1H), 4.73 (с, 1H), 2.34 (с, 3H), 2.08 (ш. с, 1H), 1.52 (с, 6H). ¹³C{1H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 155.02, 139.23, 134.27, 133.35, 130.74, 129.22, 128.99, 110.53, 74.07, 29.80, 21.36. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₆OSAg⁺ 314.9967, найдено 314.9975 ($\Delta = 2.5$ м.д.).

2-метил-3-(пара-толилтио)бут-3-ен-2-ол (3d)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.37 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.16 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 5.38 (с, 1H), 4.63 (с, 1H), 2.35 (с, 3H), 2.02 (ш. с, 1H), 1.51 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 155.76, 138.49, 134.28, 130.26, 129.75, 109.18, 74.04, 29.87, 21.32. ESI-MS m/z: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₇OS⁺ 209.0995, найдено 209.0997 (Δ = 1.0 м.д.).

3-((2,4-диметилфенил)тио)-2-метилбут-3-ен-2-ол (**3**е)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.38 (д, *J* = 7.8 Гц, 1Н), 7.11 (с, 1Н), 7.01 (д, *J* = 7.8 Гц, 1Н), 5.21 (с,1Н), 4.24 (с, 1Н), 2.35 (д, *J* = 11.0 Гц, 6Н), 1.96 (ш. с, 1Н), 1.55 (с,6Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ ppm: 154.79, 142.25, 139.52, 136.47, 131.83, 127.79, 105.44, 74.06, 29.99, 21.28, 20.42. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₃H₁₈OSAg⁺ 329.0124, найдено 329.0131 (Δ = 2.1 м.д.).

3-((2-фторфенил)тио)-2-метилбут-3-ен-2-ол (**3f**)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.56 – 7.45 (м, 1Н), 7.40 – 7.29 (м, 1Н), 7.18 – 7.05 (м, 2Н), 5.40 (с,1Н), 4.61 (с, 1Н), 1.99 (ш. с, 1Н), 1.54 (с, 6Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 162.35 (д, J = 248.6 Гц), 153.48, 136.49, 130.88 (д, J = 8.0 Гц), 124.92 (д, J = 3.9 Hz), 116.35 (д, J = 22.8 Hz), 109.60, 74.14, 29.76. ¹⁹F ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ м.д.: -107.30 – -107.41 (м). ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₃FOSAg⁺ 318.9717, найдено 318.9713 ($\Delta = 1.3$ м.д.).

3-((3- фторфенил)тио)-2-метилбут-3-ен-2-ол (**3g**)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.35 – 7.13 (м, 3H), 6.97 (м, 1H), 5.61 (д, J = 0.5 Гц, 1H), 4.93 (д, J = 0.5 Гц, 1H), 2.03 (ш. с, 1H), 1.50 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 163.02 (д, J = 249.0 Гц), 153.44, 136.83, 130.55 (д, J = 8.4 Гц), 128.12 (д, J = 3.1 Гц), 119.25 (д, J = 22.5 Гц), 114.81 (д, J = 21.2 Гц), 113.85, 74.20, 29.66. ¹⁹F ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ м.д.: -112.20 (тд, J = 8.7, 6.1 Гц). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₄FOS⁺ 211.0587, найдено 211.0578 ($\Delta = 4.3$ м.д.).

3-((4-фторфенил)тио)-2-метилбут-3-ен-2-ол (**3h**)

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.49 – 7.40 (м, 2H), 7.05 (м, 2H), 5.38 (с, 1H), 4.57 (с, 1H), 2.00 (ш. с, 1H), 1.51 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 163.02 (д, *J* = 248.7 Гц), 155.82, 136.41 (д, *J* = 8.3 Гц), 128.53 (д, *J* = 3.3 Гц), 116.65 (д, *J* = 21.9 Гц), 109.19, 74.05, 29.89. ¹⁹F ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ м.д.: -113.02 – -113.14 (м). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₄FOS⁺ 211.0587, найдено 211.0579 (Δ = 3.8 м.д.).

3-((4-хлорофенил)тио)-2-метилбут-3-ен-2-ол (3i)

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.43 – 7.36 (м, 2H), 7.35 – 7.28 (м, 2H), 5.48 (с, 1H), 4.73 (с, 1H), 1.98 (ш. с, 1H), 1.50 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 154.65, 134.80, 134.31, 132.55, 129.62, 111.43, 74.12, 29.79. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₃ClOSAg⁺ 334.9421, найдено 334.9411 (Δ = 3.0 м.д.).

3-((4-бромфенил)тио)-2-метилбут-3-ен-2-ол (**3j**)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.50 – 7.42 (м, 2H), 7.36 – 7.29 (м, 2H), 5.50 (д, J = 0.5 Гц, 1H), 4.77 (д, J = 0.5 Гц, 1H), 1.98 (ш. с, 1H), 1.50 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 154.39, 134.89, 133.24, 132.56, 122.32, 111.88, 74.13, 29.77. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₃BrOSAg⁺ 378.8916, найдено 378.8921 ($\Delta = 1.3$ м.д.).

3-((3-метоксифенил)тио)-2-метилбут-3-ен-2-ол (**3l**)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.25 (т, *J* = 7.9 Гц, 1Н), 7.09 – 6.98 (м, 2Н), 6.84 (дд, *J* = 8.3, 2.5 Гц, 1Н), 5.51 (с, 1Н), 4.84 (с, 1Н), 3.80 (с, 3Н), 2.07 (ш. с, 1Н), 1.51 (с,

6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 160.17, 154.29, 135.13, 130.14, 125.46, 118.37, 113.92, 111.88, 74.12, 55.45, 29.76. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₆O₂SAg⁺ 330.9946, найдено 330.9953 (Δ = 2.1 м.д.).

2-метил-3-(фенилселил)бут-3-ен-2-ол (**3m**)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.65 – 7.54 (м, 2H), 7.35 – 7.28 (м, 3H), 5.73 (д, J = 0.8 Гц, 1H), 4.95 (д, J = 0.9 Гц, 1H), 2.02 (ш. с, 1H), 1.51 (с, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 153.44, 135.16, 129.82, 129.50, 128.11, 114.07, 74.70, 29.92. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₄OSeAg⁺ 348.9254, найдено 348.9258 ($\Delta = 1.1$ м.д.).

Характеристика винилсульфидов (3), полученных по Pd(hfpd)₂ катализируемой реакции присоединения тиофенола (2а) к алкинам

¹Н и ¹³С ЯМР спектры соединений **3n**, **3q-t** соответствуют литературным данным [47, 56, 119].

3-метил-2-(фенилтио)пент-1-ен-3-ол (**3n**)

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.54 – 7.44 (м, 2H), 7.40 – 7.30 (м, 3H), 5.39 (д, J = 0.6 Гц, 1H), 4.71 (д, J = 0.4 Гц, 1H), 1.91 (ш. с, 1H), 1.88 – 1.69 (м, 1H), 1.46 (с, 3H), 0.92 (т, J = 7.4 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 153.69, 134.22, 133.41, 129.43, 128.31, 110.65, 76.60, 34.16, 27.70, 8.32. ESI-MS m/z: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₇OS⁺ 209.0995, найдено 209.0998 ($\Delta = 1.4$ м.д.).

3,5-диметил-2-(фенилтио)гекс-1-ен-3-ол (30)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.52 – 7.45 (м, *J* = 8.5, 2.4 Гц, 2H), 7.40 – 7.30 (м, 3H), 5.42 (д, *J* = 0.5 Гц, 1H), 4.68 (с, 1H), 1.89 – 1.59 (м, 4H), 1.48 (с, 3H), 0.99 (дд, *J* = 6.5, 2.1 Гц, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 154.64, 134.26, 133.44, 129.45, 128.34, 110.04, 76.97, 49.93, 29.20, 24.69, 24.61. ESI-MS m/z: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₄H₂₁OS⁺ 237,1308, найдено 237,1305 (Δ = 1.3 м.д.).

3,4,4-триметил-2-(фенилтио)пент-1-ен-3-ол (3р)

¹Н ЯМР (300 Гц, CDCl₃) δ м.д.: 7.50 – 7.41 (м, 2H), 7.38 – 7.28 (м, 3H), 5.37 (д, *J* = 0.4 Гц, 1H), 4.95 (с, 1H), 2.16 (с, 1H), 1.49 (ш. с, 3H), 1.07 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (75

МГц, CDCl₃) δ м.д.: 152.93, 134.90, 133.32, 129.41, 127.97, 115.34, 80.29, 38.50, 26.17, 24.78. ESI-MS m/z: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₄H₂₁OS⁺ 237,1301, найдено 237,1291 (Δ = 4.2 м.д.).

1-(1-(фенилтио)винил)циклгексан-1-ол (3q)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.52 – 7.42 (м, 2H), 7.40 – 7.28 (м, 3H), 5.50 (с, 1H), 4.79 (с, 1H), 2.01 – 1.39 (м, 10H), 1.26 (м, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 155.16, 134.15, 133.51, 129.37, 127.95, 111.74, 74.81, 37.02, 25.60, 22.10. ESI-MS m/z: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₄H₁₉OS⁺ 235,1151, найдено 235,1149 (Δ = 0.9 м.д.).

(3,3-диметилбут-1-ен-2-ил)(фенил)сульфид **(3r)**

В связи с затруднительным отделением винилсульфида $3\mathbf{r}$ от γ -терпинена в чистом виде продукт $3\mathbf{r}$ был выделен полупрепаративной ВЭЖХ (HPLC).

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.53 – 7.45 (м, 2H), 7.36 – 7.27 (м, 3H), 5.24 (с, 1H), 4.62 (с, 1H), 1.26 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 157.46, 134.79, 133.86, 129.27, 127.78, 109.73, 38.22, 29.95. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₆SAg⁺ 299.0018, найдено 299.0026 (Δ = 2.7 м.д.).

фенил(1-фенилвинил)сульфид (3s)

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.71 – 7.58 (м, 2H), 7.44 – 7.37 (м, 2H), 7.34 – 7.20 (м, 6H), 5.67 (с, 1H), 5.31 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 144.68, 138.91, 133.97, 132.11, 129.19, 128.61, 128.43, 127.45, 127.31, 115.96. ESI-MS m/z: [M+Ag]⁺ вычисленное для C₁₄H₁₂SAg⁺ 318.9705, найдено 318.9706 (Δ = 0.3 м.д.).

Характеристика 2-тиозамещенных 1,3-диенов (4), полученных дегидратацией соответствующих винилсульфидов (3)

¹Н и ¹³С ЯМР спектры соединения **За** соответствуют литературным данным [108, 115]. Все 2-тиозамещенных 1,3-диены **4**, полученные в данной работе представляют собой масла от светло-желтого до коричневого.

(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)(фенил)сульфид (4а)

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 7.36 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.29 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 7.22 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 1.98 (s, 3H).

¹³С{¹H} ЯМР (126 MHz, CDCl₃) δ, м.д.: 144.31, 140.92, 134.86, 131.43, 129.14, 127.11, 117.45, 116.84, 21.34. CI-MS *m/z*: [M–H]⁻ вычисленное для C₁₁H₁₁S 175.0576, найдено 175.0566 (Δ 5.7 м.д.).

(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)(р-толил)сульфид (**4d**)

¹Н ЯМР (500 МГц,CDCl₃) δ, м.д.: 7.29 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.14 (д, *J* = 7.9 Гц), 5.55 (с, 1H), 5.49 (с, 1H), 5.10 (м, 2H), 2.34 (с, 3H), 1.99 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 145.16, 141.03, 137.59, 132.50, 130.54, 130.03, 116.31, 115.38, 21.47, 21.27. CI-MS *m*/*z*: [M–H]⁻ вычисленное для C₁₂H₁₃OS 189.0732, найдено 189.0727 (Δ 2.6 м.д.).

(4-метоксифенил)(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)сульфид (4р)

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 7.37 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.89 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 5.52 (с, 1H), 5.38 (с, 1H), 5.08 (с, 1H), 4.85 (с, 1H), 3.81 (с, 3H), 1.98 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 159.87, 146.41, 141.17, 135.56, 123.80, 115.65, 114.96, 112.62, 55.45, 21.63 CI-MS *m*/*z*: [M–H][–] вычисленное для C₁₂H₁₃OS 205.0682, найдено 205.0675 (Δ 3.4 м.д.).

(4-хлорфенил)(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)с (**4i**)

¹Н ЯМР (500 МГц,CDCl₃) δ, м.д.: 7.26 (с, 4Н), 5.61 (с, 1Н), 5.51 (с, 1Н), 5.31 (с, 1Н), 5.09 (с, 1Н), 1.97 (с, 3Н). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 143.80, 140.67, 133.63, 133.05, 132.31, 129.30, 118.47, 117.20, 21.28. CI-MS *m/z*: [M–H][–] вычисленное для C₁₁H₁₀ClS 209.0186, найдено 209.0178 (Δ 3.8 м.д.).

(4-фторфенил)(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)сульфид (**4h**)

¹Н ЯМР (500 МГц,CDCl₃) δ, м.д.: 7.39-7.34 (м, 2H), 7.05-6.99 (м, 2H), 5.51 (с, 1H), 5.50 (с, 1H), 5.09 (с, 2H), 1.97 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 163.50, 161.53, 145.08, 140.90, 134.42, 134.36, 129.37, 116.54, 116.48, 116.30, 115.77, 21.44. CI-MS *m*/*z*: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₂FS 195.0638, найдено 195.0641 (Δ 1.5 м.д.).

(4-бромфенил)(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)сульфид (4j)

¹H ЯМР (500 МГц,CDCl₃) δ, м.д.: 7.41 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.19 (д, J = 8.5 Γц, 2H), 5.63 (c, 1H), 5.51 (c, 1H), 5.35 (c, 1H), 5.09 (c, 1H), 1.97 (c, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц,

CDCl₃) δ, м.д.: 143.54, 140.62, 134.45, 132.37, 132.20, 120.93, 118.95, 117.32, 21.26. CI-MS *m*/*z*: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₂BrS 254.9838, найдено 256.9840 (Δ 0.8 м.д.).

(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)(т-толил)сульфид (4с)

¹Н ЯМР (500 МГц,CDCl₃) δ, м.д.: 7.23-7.14 (м, 3H), 7.06 (д, *J* = 7.2 Гц), 5.56 (с, 1H), 5.56 (с, 1H), 5.23 (с, 1H), 5.09 (с, 1H), 2.33 (с, 3H), 1.99 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 144.55, 141.03, 138.95, 134.42, 132.21, 128.99, 128.69, 128.09, 116.96, 116.68, 21.38. CI-MS *m*/*z*: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₅S 191.0889, найдено 191.0888 (Δ 0.1 м.д.).

(3-метоксифенил)(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)сульфид (41)

¹Н ЯМР (500 МГц,CDCl₃) δ , м.д.: 7.21 (т, *J* = 8 Гц, 1Н), 6.94 (д, *J* = 7.6 Гц, 1Н), 6.89 (т, *J* = 2 Гц, 1Н), 6.77 (дд, *J* = 8.2, 2.4 Гц, 1Н), 5.62 (с, 1Н), 5.55 (с, 1Н), 5.34 (с, 1Н), 5.09 (с, 1Н), 3.79 (с,1Н), 1.99 (с, 1Н). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 160.03, 143.85, 140.91, 136.29, 129.89, 123.27, 118.34, 116.99, 116.17, 112.89, 55.38, 21.30. CI-MS *m*/*z*: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₅OS 207.0838, найдено 207.0839 (Δ 0.0 м.д.).

(3-хлорфенил)(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)сульфид (4n)

¹Н ЯМР (500 МГц,CDCl₃) δ, м.д.: 7.29-7.26 (м, 1Н), 7.23-7.14 (м, 3Н), 5.70 (с, 1Н), 5.53 (с, 1Н), 5.46 (с, 1Н), 5.10 (с, 1Н), 1.99 (с, 3Н). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МНz, CDCl₃) δ, м.д.: 141.83, 139.50, 136.72, 133.78, 129.05, 128.75, 127.17, 125.78, 119.43, 116.65, 20.20. CI-MS *m*/*z*: [M–H][–] вычисленное для C₁₁H₁₀ClS 209.0187, найдено 209.0186 (Δ 0.5 м.д.).

(3-бромфенил)(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)сульфид (40)

¹Н ЯМР (500 МГц,CDCl₃) δ, м.д.: 7.45-7.41 (м, 1Н), 7.35-7.30 (м, 1Н), 7.25-7.20 (м, 1Н), 7.14 (т, *J* = 7.9 Гц, 1Н), 5.69 (с, 1Н), 5.53 (с, 1Н), 5.45 (с, 1Н), 5.10 (с, 1Н), 1.99 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 141.87, 139.49, 136.98, 131.61, 129.35, 128.68, 127.68, 121.88, 119.36, 116.64, 20.21. CI-MS *m/z*: [M–H][–] вычисленное для C₁₁H₁₀BrS 252.9681, найдено 252.9683 (Δ 0.8 м.д.).

(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)(о-толил)сульфид (4b)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 7.38-7.32 (м, 1H), 7.26-7.13 (м, 3H), 5.53 (с, 1H), 5.44 (с, 1H), 5.10 (м, 1H), 4.87 (м, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.00 (с, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (101

МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 144.09, 141.07, 140.47, 133.61, 132.97, 130.59, 128.10, 126.74, 116.04, 114.07, 21.49, 20.43. CI-MS *m*/*z*: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₅S 191.0889, найдено 191.0896 (Δ 3.7 м.д.).

(2-метоксифенил)(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)сульфид (4k)

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 7.26-7.18 (м, 2H), 6.94-6.85 (м, 2H), 5.59 (с, 1H), 5.57 (с, 1H), 5.24 (м, 1H), 5.09 (м, 1H), 3.88 (с, 1H), 2.01 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 157.69, 142.90, 140.79, 132.31, 128.42, 123.12, 121.29, 117.57, 116.76, 110.98, 56.03, 21.30. CI-MS *m/z*: [M+H]⁺ вычисленное для C₁₂H₁₅OS 207.0838, найдено 207.0840 (Δ 1.0 м.д.).

(2-этилгексил)(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)сульфид (4q)

Дополнительная очистка флэш-хроматографией на силикагеле с градиентом элюентов ПЭ:ЭА.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 5.43 (c, 1H), 5.35 (c, 1H), 5.07-0.04 (м, 1H), 5.03 (c, 1H), 2.65 (д, *J* = 6.3 Гц, 2H), 1.97 (c, 3H), 1.65-1.51 (м, 1H), 1.49-1.18 (м, 8H), 0.99-0.80 (м, 6H). ¹³C{¹H} ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 145.62, 142.12, 115.09, 109.60, 38.62, 36.45, 32.78, 28.96, 25.95, 23.10, 21.64, 14.22, 10.93.

(3-метилбута-1,3-диен-2-ил)(фенил)селенид (4т)

¹Н ЯМР (300 МГц, ацетон-*d*₆) δ, м.д.: 7.58 – 7.48 (м, 2Н), 7.42 – 7.32 (м, 3Н), 5.94 (с, 1Н), 5.49 (с, 1Н), 5.40 (с, 1Н), 5.17 (м, 1Н), 2.03 (с, 3Н). ¹³C{¹H} ЯМР (75 МГц, ацетон-*d*₆) δ, м.д.: 143.84, 143.35, 135.09, 131.52, 131.04, 129.23, 120.86, 118.79, 21.87. СІ-МЅ *m*/*z*: [М+Н]⁺ вычисленное для C₁₁H₁₂Se 225.0177, найдено 225.0186. (Δ 4.0 м.д.).

Характеристика продукта дегидратации/Дильса-Альдера (6)

5-метил-2-фенил-6-(фенилтио)-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-изоиндол-1,3(2H)дион (**6**)

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.48 (т, *J* = 7.7 Гц, 2Н), 7.40 (т, *J* = 7.5 Гц, 1Н), 7.28 – 7.23 (м, 2Н), 7.23 – 7.16 (м, 5Н), 3.33 – 3.19 (м, 2Н), 2.81 (дд, *J* = 15.3, 3.2 Гц, 1Н), 2.72 (дд, *J* = 15.6, 2.7 Гц, 1Н), 2.61 – 2.51 (м, 2Н), 2.09 (с, 3Н). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 178.59, 177.96, 139.62, 134.59, 132.10, 130.47, 129.27, 129.15, 128.71, 126.83, 126.45, 124.55, 40.48, 39.95, 31.85, 31.46, 21.89. ESI-MS *m/z*: [M+H]⁺ вычисленное для C₂₁H₂₀NO₂S 350.1209, найдено 350.1200 (Δ 2.6 м.д.).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Катализируемое халькогенидными комплексами металлов присоединение ароматических тиолов к алкинам

Ключевой особенностью большинства реакций гидротиолирования алкинов с использованием соединений палладия и никеля является активная форма катализатора, представляющая собой халькогенидный комплекс металла. Данные комплексы могут участвовать в гомогенном катализе в виде кластеров, либо в виде наночастиц в гетерогенном катализе. В предыдущих работах было показано, что полимерные нерастворимые координационные полимеры палладия и никеля состава $[M(SR)_m]_n$ проявили активность в реакциях присоединения тиолов к алкинам по правилу Марковникова в качестве наноразмерного катализатора [58, 72]. Однако данные катализаторы не были регенерируемыми, что, вероятно, связано с агломерацией частиц в процессе выделения катализатора. Решением проблемы могли бы благодаря стать нанесенные каталитические системы дополнительной стабилизации наноразмерных частиц тиолятных комплексов за счет взаимодействия с подложкой.

На сегодняшний день актуальной задачей является поиск регенерируемых гетерогенных каталитических систем для гидротиолирования алкинов с образованием продукта присоединения по правилу Марковникова, так как среди описанных катализаторов ни один не был использован в нескольких циклах реакции. Для создания таких систем гетерогенные активные формы катализатора могут быть нанесены на различные органические и неорганические подложки [21]. Другим способом создания гетерогенных каталитически активных каталитически является ковалентное связывание каталитически активных гомогенных комплексов металлов с

гетерогенными материалами через лиганды или функциональные группы на поверхности носителя [21,120].

3.1.1 Синтез халькогенидных комплексов металлов

На первом этапе стояла задача получить различные тиофенолятные комплексы металлов целью дальнейшего изучения применимости С ИХ В реакции гидротиолирования алкинов. Ацетилацетонаты металлов являются относительно доступными источниками металла, которые в большинстве случаев хорошо растворяются в органических растворителях. В литературе описан простой синтез $[Ni(SPh)_2]_n$ по реакции взаимодействия ацетилацетоната никеля с избытком тиофенола [56]. После добавления тиофенола к раствору ацетилацетоната никеля в хлористом метилене при комнатной температуре сразу выпадает осадок. Было установлено, что осадок представляет собой халькогенидный комплекс состава $[Ni(SPh)_2]_n$. Используя данную методику мы провели синтез тиофенолятных комплексов других металлов из соответствующих ацетилацетонатов.

В реакции с тиофенолом в дихлорметане (ДХМ) нами были использованы Ni(acac)₂, V(acac)₃, Mn(acaca)₃, Fe(acac)₃, Co(acac)₃, Cu(acac)₂, VO(acac)₂, Cr(acac)₃, Co(acac)₂, Zr(acac)₄. Ацетилацетонаты Cd и Zn оказались нерастворимыми в органических растворителях. Выпадение осадков наблюдалось лишь с использованием солей Ni, Co и Cu, которые в дальнейшем были выделены из реакционной смеси (Таблица 10). Реакция с остальными соединениями не привела к образованию нерастворимых комплексов.

Комплекс $[Ni(SPh)_2]_n$ был получен с выходом 95 %, он представляет собой темно-коричневый порошок, состав которого подтвержден элементным анализом, на один атом металла приходится две сульфидные группы, как и в ранее опубликованной работе [37].

М(acac) ₂ + PhSH				
№ п/п	Исходное соединение металла	Продукт	Выход продукта, %	
1	Ni(acac) ₂	$[Ni(SPh)_2]_n$	95	
2	Cu(acac) ₂	[CuSPh] _n	45	
3	Co(acac) ₂	$[\operatorname{Co}(\operatorname{SPh})_2]_n$	59	

Таблица 10. Взаимодействие ацетилацетонатов металлов с тиофенолом.

При взаимодействии тиофенола с ацетилацетонатом меди выпадает желтый осадок, элементный анализ которого свидетельствует об образовании комплекса состава [CuSPh]_n (Рисунок 1). Ранее тиофенолятный комплекс меди был получен из оксида меди, охарактеризован и успешно использован в качестве катализатора в реакции образования связи C-S в диарилсульфидах [121, 122].



Рисунок 1. Фотография мгновенного образования тиофенолятного комплекса Си при взаимодействии Cu(acac)₂ и PhSH.

Реакция тиофенола с $Co(acac)_2$ приводит к образованию мелкодисперсного темно-бордового осадка, элементный анализ которого соответствует формуле $[Co(SPh)_2]_n$. На один атом кобальта приходится две сульфидные группы аналогично тиофенолятному комплексу никеля.



Рисунок 2. Полученные SEM микрофотографии и данные EDX комплексов [M(SPh)_m]_n.

Полученные тиофенолятные комплексы были исследованы сканирующей электронной микроскопией (SEM). Элементный состав комплексов [M(SPh)_m]_n дополнительно подтвержден энергодисперсионным рентгеновским микроанализом (EDX) (Рисунок 2).

На микрофотографиях [Ni(SPh)₂]_{*n*} можно явно наблюдать структуры размером в несколько сотен нанометров, которые образуют более крупные агломераты (Рисунок 2). Тиофенолят кобальта не обладает единообразной морфологией, можно выделить несколько типов различных структур, диаметр которых от 200 до 400 нм, а также более мелкие фрагменты порядка 100 нм (Рисунок 2). На микрофотографиях [CuSPh]_{*n*} наблюдается аморфная форма полученного соединения, нельзя выделить субъединицы определенной морфологии или структуры. Однако на поверхности можно отметить присутствие фрагментов, размеры которых сотни нанометров (Рисунок 2).

3.1.2 Катализируемое тиофенолятными комплексами Ni, Co и Cu присоединение ароматических тиолов к алкинам

Реакция присоединения тиофенола (**2a**) к 2-метилбут-3-ин-2-олу (**1a**) проведена с ацетилацетонатами Ni, Co и Cu для сравнения каталитической активности соответствующих тиофенолятных комплексов, образующихся *in situ*. Продуктами данной реакции являются разветвленный винилсульфид (**3a**) и линейные винилсульфиды Z и *E*-конфигураций (**3a**') (Таблица 11).

Ранее реакция была проведена с использованием 2 мол. % Ni(acac)₂ и двукратного избытка тиофенола: было показано, что активной формой катализатора действительно является именно тиофенолят никеля. Продукт присоединения по правилу Марковникова **3a** образуется с выходом 80 % при проведении реакции при 40 °C 30 мин (Таблица 11, строка 1) [56]. Соединения Со и Си не проявили каталитическую активность в аналогичных условиях (Таблица 11, строки 2 и 3). При повышении температуры до 100 °C и увеличении времени реакции до 4 ч, соединение
кобальта проявило каталитическую активность в реакции присоединения тиофенола к 2-метилбут-3-ин-2-олу и привело к образованию разветвленного винилсульфида с выходом 58 %. В данном случае также происходило образование линейных винилсульфидов, выход которых составил 10 % (Таблица 11, строка 4). В реакциях с комплексами меди не наблюдается присоединения тиофенола по тройной связи, что может быть связано с тем, что соединения меди катализируют окислительное сочетание молекул тиофенола друг с другом [123, 124].

Таб	Таблица 11. Катализируемая $[M(SPh)_m]_n$ реакция гидротиолирования алкина.				
$\equiv \langle OH + PhS-H \rangle$		2 мол. % M(acac) ₂	H SPh Ph	NS H	
	та 2а 1 экв. 2 экв.		34	Sa	
Мо п/п	Предшественник		Выход продукт	ов (¹ Н ЯМР), %	
JN≌ 11/11	катализатора	условия реакции	3 a	3a'	
1	Ni(acac) ₂	40 °С; 30 мин	80	0	
2	Cu(acac) ₂	40 °С; 30 мин	0	0	
3	$Co(acac)_2$	40 °С; 30 мин	0	0	
4	Cu(acac) ₂	100 °С; 4 ч	0	15	
5	Co(acac) ₂	100 °С; 4 ч	58	10	

На данный момент существует лишь несколько примеров катализируемых соединениями кобальта реакций образования связи С-S. Несмотря на то, что соединение кобальта впервые было использовано в каталитическом присоединении тиола к алкину, селективнось реакции невысокая для рассмотрения данной системы в перспективного нанесенного на подложку катализатора, качестве поэтому дальнейшие исследования проводились с комплексом никеля.

3.1.3 Катализируемое нанесенными тиофенолятными комплексами никеля присоединение ароматических тиолов к алкинам

Для каталитически активных гетерогенных металлсодержащих частиц может быть использовано большое количество носителей: органических (в основном органические полимеры), неорганических (углеродные материалы, диоксид кремния, цеолиты, оксиды металлов и т. д.) и гибридных органических/неорганических (в основном привитые диоксиды кремния) [21].

Влияние соединений, которые рассматривались как потенциальные подложки для получения нанесенных тиолятных комплексов металлов, на выходы продуктов в реакции присоединения тиофенола к 2-метилбут-3-ин-2-олу было исследовано путем добавления небольшого количества в реакционную смесь. В качестве подложек рассматривали диатомит, активированный уголь, микрокристаллическую целлюлозу (90 и 50 мкм), сульфид молибдена, графит, оксид алюминия, силикагель (15-40 мкм). Перечисленные соединения были добавлены в количестве 20 мг на 84 мг алкина (~1:4) при проведении реакции гидротиолирования с комплексом никеля в качестве катализатора (Таблица 12).

При проведении реакции без добавления подложки основным продуктом является разветвленный винилсульфид с селективностью 97:3 (**3a**:**3a**') при полной конверсии алкина. Присутствие в реакционной смеси активированного угля и оксида алюминия существенно снижает селективность реакции до 63:37 и 64:36 соответственно. Наилучшая селективность в реакции присоединения тиофенола к алкину в экспериментах с присутствием подложек была отмечена в реакциях с добавлением графита и силикагеля, отношение продуктов **3a**:**3a**' составило более 98:2 (Таблица 12). Данные соединения были выбраны для дальнейшего нанесения тиофенолята никеля с целью получения регенирируемого катализатора для гидротиолирования алкинов по правилу Марковникова.

Таблица 12. Катализируемая [Ni(SPh)₂]_{*n*} реакция гидротиолирования алкина с присутствием различных подложек.

C	2 мол. % Ni(a подложка 2 СНСІ ₃ 40 °C 3	асас) ₂ Омг 30 мин H SPh +	PhS H	
1a	2a	3a	3a'	
1 экв.	2 экв.	,		
№ п/п	Подложка	Селективность 3а:3а' (¹ Н ЯМР)	Выход (ГХМС), %	
1	_a	97:3	100	
2	Диатомит	87:13	87	
3	Акт. уголь	63:37	100	
4	Целлюлоза 90 мкм	90:10	84	
5	MoS_2	83:17	90	
6	Графит	100:0	84	
7	Al ₂ O ₃	64:36	80	
8	Силикагель (15-40 мкм)	98:2	86	
9	Целлюлоза 50 мкм	94:6	70	
^а Реакция проводилась без растворителя.				

Существует несколько подходов к созданию нанесенных катализаторов, один из которых основан на сильном взаимодействии носителя и металла. Для осуществления такого подхода необходимы лиганды, способные связываться с носителем, либо химическая функционализация самого носителя, что предполагает дополнительные синтетические стадии. С другой стороны, существуют стратегии «мягкой» иммобилизации, в которых не требуется модификация каталитического комплекса и материала носителя. В ряде случаев отсутствие сильного взаимодействия

в нанесенном катализаторе не приводит к отделению катализатора от подложки в процессе использования [120].

В данной работе мы использовали подход «мягкой» иммобилизации. Процесс $[Ni(SPh)_2]_n$ можно представить в следующей последовательности: нанесения ацетилацетонат никеля в количестве 10 масс. % $[Ni(SPh)_2]_n$ относительно подложки растворяется в алкине, добавляется подложка, все тщательно перемешивается, после чего добавляется тиофенол. Данный процесс считали нулевым циклом реакции, а выделенный нанесенный комплекс [Ni(SPh)₂]_n был использован в последующих циклах реакции присоединения тиофенола к 2-метилбут-3-ин-2-олу. При повторном использовании тиофенолята никеля как без присутствия подложек, так и с ними конверсия алкина в реакции гидротиолирования снижается в 3 раза (Таблица 13).

идротиолирования алкина в присутствии различных подложек.					
\equiv \langle OH + Ph	5 мол. S–H 40 °(% Ni(acac) ₂ мас. % [Ni(SPh) ₂] _л С 30 мин	H SPh + Ph	S H	
1а 2 1 экв. 2 э	а жв.		3a	3a'	
Подложка		Выход 3а + 3а' ((¹ H <i>Я</i> МР), %		
(10 масс. % кат.)	0 цикл	1 цикл	2 цикл	3 цикл	
_	100	30	17	13	

Таблица 13 Проверка регенерируемости катализатора [Ni(SPh)₂]_n в реакции

Нанесенные на силикагель и графит комплексы $[Ni(SPh)_2]_n$ после всех циклов были исследованы сканирующей электронной микроскопией (FE-SEM) с целью изменения морфологии (Рисунок 3 и Рисунок 4). изучения После анализа микрофотографий образцов был сделан вывод, что средний размер частиц

33

29

5

9

9

6

100

100

Силикагель

Графит

тиофенолятных комплексов никеля остается неизменным и составляет в случае присутствия силикагеля ~170 нм, а для графита ~150 нм. Средний размер частиц тиофенолята никеля в системе без подложек порядка 250 нм.



Рисунок 3. SEM микрофотография и распределение элементов в данной области (EDX) [Ni(SPh)₂]_n/графит образующихся в реакции присоединения тиофенола к 2-метилбут-3-ин-2-олу.



Рисунок 4. SEM микрофотография и распределение элементов в данной области (EDX) [Ni(SPh)₂]_n/силикагель образующихся в реакции присоединения тиофенола к 2-метилбут-3-ин-2-олу.

Стоит отметить, что свободные частицы тиофенолята никеля присутствуют во всех образцах, как без наличия подложек, так и с ними, что вероятно связано со слабым взаимодействие тиофенолята никеля с силикагелем и графитом. Основываясь на данных сканирующей электронной микроскопии и картах распределения элементов (Рисунок 3 и Рисунок 4), можно сделать вывод. ЧТО системы $[Ni(SPh)_2]_n$ /графит и $[Ni(SPh)_2]_n$ /силикагель представляют собой механическую смесь. Вероятно, что вследствие отсутствия связывания тиофенолятных комплексов с поверхностью носителей, не произошла необходимая стабилизация каталитически активных гетерогенных частиц для осуществления регенерации каталитической системы.

3.2. Катализируемое дикетонатными комплексами палладия присоединение ароматических тиолов к алкинам

Одним из перспективных подходов по созданию эффективной каталитической системы на основе комплексов металлов является поиск катализаторов с высокой активностью, которая позволила бы снизить используемое количество металла. Обычные условия реакции включают загрузку катализатора в несколько мольных процентов, что слишком много для практического использования в химической промышленности. Только за счет снижения загрузок катализатора эти реакции станут экономически привлекательными безопасными. При И достижении уровня 0.01 мол. % цена катализатора в случае содержащих палладий соединений становится сопоставима с затратами на регенерацию катализатора. Более того, загрузки в 0.001 мол. % достаточны для устранения токсичности, в этом случае содержание катализатора будет сопоставимо с требованиями для примесей палладия в лекарствах [125, 126].

В литературе выдвигались предположения 0 «коктейльной природе катализатора», при которой в системе находится несколько форм катализатора и только одна каталитически активна [42, 43]. В разных случаях активной формой могут кластеры выступать молекулярные комплексы, металла ИЛИ наночастицы определенных размеров и морфологии. Известно, что гомогенные катализаторы в более большинстве случаев эффективны, чем гетерогенные аналоги. При использовании солей палладия, таких как Pd(OAc)₂ или PdCl₂, в процессе реакции образовывался нерастворимый комплекс $[Pd(SR)_2]_n$, который являлся каталитически активной формой в реакциях гидротиолирования алкинов. С другой стороны, если каталитически активной частицей является гомогенный тиолятный комплекс металла, образование нерастворимых полимерных частиц тиолятного комплекса отрицательно влияет на эффективность каталитической системы. В данной части работы было решено подобрать лиганд, который будет стабилизировать активную форму катализатора на основе палладия в гомогенной реакции, предотвращая образование гетерогенных малоактивных тиофенолятных комплексов [Pd(SR)₂]_n. Проведение реакции с комплексами палладия в гомогенной среде может позволить увеличить эффективность процесса гидротиолирования алкинов и снизить загрузки. Для этого в качестве лигандов в комплексах палладия было решено опробовать различные 1,3дикетонаты. Данные лиганды могут быть функционализированы различными группами с целью изменения электронных свойств, что объясняет их широкое использование в гомогенном катализе [127–129]. Введение электроноакцепторных заместителей в хелатный ацетиллацетонатный фрагмент комплексов палладия может усилить связь металл–лиганд, тем самым способствуя лучшей координации алкина к металлу и предотвращению образования нерастворимых полимерных тиолятных комплексов $[Pd(SR)_2]_n$.

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

Реакции присоединения ароматических тиолов к алкинам проведены с комплексами Pd^{II} с ацетилацетонатом (acac), 3-ацетил-(ацетилацетонатом) (acpd), трифторацетилацетонатом (tfpd) и гексафторацетилацетонатом (hfpd) для определения зависимости каталитической активности от структуры комплекса (Pucyhok 5).



Рисунок 5. Строение 1,3-дикетонатных комплексов Pd^{II}.

В качестве модельной реакции было выбрано присоединение тиофенола (**2a**) к 2-метилбут-3-ин-2-олу (**1a**), продуктами которого являются разветвленный винилсульфид (**3a**) и линейные винилсульфиды *Z* и *E*-конфигураций (**3a'**) (Схема 28).



Схема 28. Модельная реакция присоединения тиофенола к 2-метилбут-3-ин-2олу. Комплексы Pd нагревали с алкином перед реакцией 1 ч при 90 °С.

С использованием в качестве катализаторов $Pd(acac)_2 Pd(acpd)_2$, $Pd(tfpd)_2$, $Pd(hfpd)_2$ и $Pd(OAc)_2$ проведен ¹Н ЯМР-мониторинг модельной реакции в толуоле- d_8 при 90 °C (Схема 28). Начальные скорости реакции рассчитывали, учитывая образование продукта **За**. Кинетическая кривая для $Pd(OAc)_2$ лежит значительно ниже

сравнению с другими кривыми. Начальная скорость составляет всего по 2.77 мкмоль/мин, и только 7 % продукта За образуется за первые 20 минут реакции (Рисунок 6, Таблица 14). Комплексы $Pd(acpd)_2$ И $Pd(tfpd)_2$ обеспечивают приблизительно в 2 раза большую начальную скорость реакции (Рисунок 6) и **3**a (Таблица 14). Лучшие аналогичные выходы продукта каталитические характеристики наблюдались для комплекса Pd(hfpd)₂ с начальной скоростью 7.92 мкмоль/мин, что немного выше, чем для Pd(acac)₂ (7.56 мкмоль/мин) (Рисунок 6). Сравнение выходов продукта За в модельной реакции через 20 минут и через 3 часа показало, что наиболее эффективным катализатором также является Pd(hfpd)₂, с использованием которого за 3 часа достигается выход 90 % (Таблица 14).



Рисунок 6. Кинетические кривые для процессов образования продукта **За** в модельной реакции гидротиолирования с использованием различных комплексов Pd.

No =/-	Drova			Выход 3а , %	•	
JN≌ 11/11	Бремя	$Pd(acac)_2$	Pd(acpd) ₂	Pd(tfpd) ₂	Pd(hfpd) ₂	Pd(OAc) ₂
1	20 мин	12	7	7	14	7
2	3 ч	72	57	65	90	9

Таблица 14. Выход продукта 3а в модельной реакции гидротиолирования.

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

Комплекс Pd(hfpd)₂, содержащий 1,3-дикетонатный фрагмент с наиболее выраженными электроноакцепторными свойствами, показал лучшую каталитическую активность и самую высокую селективность среди изученных на предыдущем этапе комплексов. Дальнейшая оптимизация условий реакции гидротиолирования алкинов для разработки максимально эффективной каталитической системы была сосредоточена на этом комплексе.

Рd(hfpd)₂ растворяли в ТГФ и использовали загрузки 1 мол. % в реакции присоединения тиофенола к 2-метилбут-3-ин-2-олу в мольном соотношении 1:1. В первой серии экспериментов реагенты добавляли в двух разных последовательностях. После 1 часа перемешивания при 70 °C результаты были одинаковые: конверсия алкина составила 53 %, выход продукта 3a - 30 %, что соответствует селективности 4:3 для образования продуктов 3a:3a' соответственно.

Во второй серии экспериментов комплекс $Pd(hfpd)_2$ предварительно нагревали при перемешивании с одним из реагентов (2-метилбут-3-ин-2-олом (**1a**) или тиофенолом (**2a**)) в ТГФ при 70 °С в течении 1 часа. Предварительно сформированные агломераты $[Pd(SPh)_2]_n$ в реакции комплекса палладия и тиофенола после взаимодействия с алкином приводили к конверсии равной 46 % с выходом продукта **3а** лишь 14 % (селективность 7:16 = **3a**:**3a**') (Таблица 15). При обратном добавлении реагентов на первом этапе предположительно происходит образование промежуточного комплекса в результате координации 2-метилбут-3-ин-2-ола (1а) к палладию, взаимодействие которого с тиофенолом (2а) приводит к лучшей селективности: выход продукта 3а составил 35 % при конверсии алкина равной 39 % (селективность 9:1 = 3a:3a') (Таблица 15). Следует отметить, что добавление 1а к раствору комплекса Pd(hfpd)₂ приводит к изменению цвета от бледно-оранжевого до темно-оранжевого. Таким образом, предварительное взаимодействие комплекса палладия с алкином приводит к активации металла, что было использовано во всех последующих экспериментах с Pd(hfpd)₂.

Таблица 15. Конверсия реагентов и выходы продукта **За** в катализируемой Pd(hfpd)₂ реакции гидротиолирования при разной последовательности добавления реагентов.

1 3	а1 мол. % Pd(hfpd) ₂ + мквТГФ 70 °С 1 чТГ	В 1 экв. Ф 70 °С 1 ч ⊢	OH + SPh + 3a	PhS ⁻¹ H 3a'
№ п/п	A/B	Конверсия, %	Выход 3а , %	Селективность, 3а:За'
1	PhSH (2a) / алкин (1a)	46	14	7:16
2	Алкин (1а) / PhSH (2а)	39	35	9:1

На следующем этапе были протестированы различные растворители в тех же условиях: 1 мол. % Pd(hfpd)₂, 70 °C, 1 ч. Было обнаружено, что образование продукта присоединения по правилам Марковникова **3a** с высокой селективностью наблюдаются при использовании $T\Gamma\Phi$, толуола, ДХМ, хлороформа и пентана (Таблица 16). Интересно отметить, что использование насыщенных углеводородов (пентан, гексан, циклогексан) приводит к совершенно различным выходам и селективности реакции присоединения тиофенола (**2a**) к 2-метилбут-3-ин-2-олу (**1a**). Метанол был исключен из списка потенциальных растворителей, несмотря на

селективность более 100:1, из-за нестабильности комплексов Pd^{II} в метаноле, вследствие чего образуется заметное количество Pd⁰ (черный осадок) [130].

№ п/п	Растворитель	Конверсия, %	Выход 3а , %	Селективность, 3а:За'	
1	ΤΓΦ	39	35	9:1	
2	Толуол	72	68	17:1	
3	Бензол	68	45	2:1	
4	Ацетонитрил	50	27	1:1	
5	Метанол	7	7	>100:1	
6	ДХМ	31	31	>100:1	
7	Хлороформ	86	82	22:1	
8	Этилацетат	64	33	1:1	
9	Пентан	56	50	9:1	
10	Гексан	74	22	2:7	
11	Циклогексан	81	44	6:5	
12	_	71	51	5:2	
^а Соотношение 1а : 2а = 1:1, 1 мол. % Pd(hfpd) ₂ , 70 °C, 1 ч.					

Таблица 16. Влияние растворителя на выход продукта **3а** и селективность в катализируемой $Pd(hfpd)_2$ реакции гидротиолирования при 70 °C^a.

Повышение температуры реакции приводит к более высоким выходам и улучшению селективности для большинства растворителей кроме ДХМ (Таблица 17). Для дальнейшей оптимизации количества загрузок катализатора в качестве растворителя был выбран толуол, использование которого привело к наилучшим результатам, а именно выход продукта **3a** составил 95 % с селективностью 32:1 (Таблица 17).

№ п/п	Растворитель	Конверсия, %	Выход 3а , %	Селективность, 3а:За'
1	Хлороформ	91	87	23:1
2	Толуол	98	95	32:1
3	Пентан	95	89	15:1
4	ДХМ	67	65	30:1
5	ΤΓΦ	49	46	18:1
^а Соотношение 1а : 2а =1:1, 1 мол. % Pd(hfpd) ₂ , 90 °C, 1 ч.				

Уменьшение загрузок катализатора до 0.1 мол. % приводит к уменьшению выхода каталитического продукта присоединения по правилу Марковникова **3a** и соответственно увеличению выходов продуктов присоединения против правила Марковникова **3a'** (Таблица 18). Учитывая чувствительность реакции присоединения тиолов к алкинам к присутствию радикалов, было принято решение добавлять в реакционную смесь радикальную ловушку – γ -терпинен. Этот шаг приводит к улучшению каталитических характеристик системы. При использовании 0.1 мол.% Pd(hfpd)₂ с добавкой одного экв. γ -терпинена за 1 час выход продукта **3a** составил 58 % с высокой селективностью (29:1). Повышение времени реакции до 24 часов позволяет достигнуть более высокой конверсии алкина 94 % с соотношением продуктов **3a:3a'** = 93:1 (Таблица 18).

Таблица 18. Влияние времени реакции и добавки *у*-терпинена на выход продукта **За** и селективность в катализируемой Pd(hfpd)₂ реакции гидротиолирования^а.

№ п/п	Время, ч	<i>ү</i> -терпинен	Конверсия, %	Выход 3а , %	Селективность, 3а:3а'
1	1	—	74	13	1:5
2	1	+	60	58	29:1
3	3	+	93	90	30:1
4	24	+	94	93	93:1
^а Соотношение 1а : 2а =1:1, 0.1 мол. % Pd(hfpd) ₂ , толуол 90 °С					

Стоит отметить, что использование низких загрузок катализатора в комбинации с электронно-донорными лигандами позволяет сохранять реакционную смесь в гомогенном состоянии, после завершения реакции не наблюдается выпадение осадка. загрузкой 0.05 мол. % Pd(hfpd)₂ гидротиолирование проходит с хорошей С селективностью, но высокого выхода продукта За 83 % удается достигнуть только за 24 часа при высоких температурах (Таблица 19). При минимальных загрузках 0.01 мол. % образование продукта присоединения по правилу Марковникова За наблюдалось с использованием добавки 10 мол. % Еt₃N. Вероятно, что амин участвует в процессе депротонирования тиола, а протонированный аммониевый катион [Et₃NH]⁺ может облегчать стадию протонолиза (механизм каталитического цикла обсуждается ниже). Оба фактора стимулируют обмен лигандов в координационной сфере металла, тем самым увеличивая скорость реакции и делая каталитическую систему более эффективной. При 90 °С выходы реакции достаточно низкие, но повышение температуры до 110 °C и далее до 140 °C приводит к хорошим выходам продукта За (60 % и 50 % соответственно). Несмотря на жесткие условия реакции и катализатора, реакция низкие загрузки приводит К OCHOBHOMV продукту присоединения по правилу Марковникова (соотношение 3a:3a' = 5:2) (Таблица 19).

Следует отметить, что изомеры могут быть разделены с использованием хроматографии и изомер **3a** может быть получен в индивидуальном виде. При проведении реакции в атмосфере аргона при 140 °C, селективность повышалась до 50:1 с выходом продукта **3a** 40%.

На данный момент загрузки катализатора 0.01 мол. % – наименьший показатель количества катализатора для реакции присоединения тиола к алкину, в которой доминирующим продуктов является продукт присоединения по правилу Марковникова. В данной работе демонстрируется принципиальная возможность проведения каталитического процесса с 0.01 мол. % катализатора.

Таблица 19. Выходы продукта **3а** в реакции гидротиолирования с различными загрузками катализатора Pd(hfpd)₂^a.

17	1	<u> </u>		
	Мол %	Выход За , %		
№ п/п	$Pd(hfpd)_2$	90 °C	110 °C	140 °C
		24 ч	24 ч	24 ч
1	0.1	93	94	95
2	0.05	31	84	83
3	0.01 ⁶	16	60 ^в	50 ^r
^а Соотношение 1а : 2а =1:1, 1 экв. <i>ү</i> -терпинена, толуол. ⁶ Добавка10 мол. % Еt ₃ N.				
^в Селективность 2:1 (3а:4а). ^г Селективность 5:2 (3а:3а').				

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

Для подтверждения практической применимости реакции гидротиолирования алкинов с Pd(hfpd)₂ в качестве катализатора использовали загрузки 0.1 мол. %, что является существенным улучшением за счет десятикратного уменьшения обычных загрузок катализатора в данных реакциях. В оптимизированных условиях при температуре 140 °C и времени реакции 24 часа с добавкой 1 экв. *γ*-терпинена в толуоле было проведено присоединение различных тиолов к алкинам. Большая часть

реакций приводит к хорошим или даже отличным выходам продукта присоединения по правилу Марковникова с высокой селективностью.



Схема 29. Катализируемое Pd(hfpd)₂ присоединение тиолов к 2-метилбут-2-ин-2-олу. На схеме указаны выходы продуктов **3**, определенные по спектрам ¹Н ЯМР, и выделенные выходы (в скобках). На схеме указана селективность образования винилсульфидов **3**:**3**'.

Каталитическая система отличается высокой толерантностью к ряду тиолов (Схема 29). Метильная группа в арилтиоле в основном уменьшает выходы винилсульфидов (45-84 % для **3b**, **3c**, **3e** в сравнении с **3a** 93 %).

Электроноакцепторные галогеновые заместители в разных положениях бензольного кольца арилтиола обеспечивают хорошие выходы соответствующих винилсульфидов **3f-j** (73-93 %). Напротив, электронодонорные метоксильные заместители в бензольном кольце арилтиола отрицательно влияют на выходы винилсульфидов **3k** и **3l** (35 % и 45 % соответственно). Присоединение строго не ограничивается только тиолами, например, фенилселенол также реагирует с алкином **1a** с образованием продукта **3m** с выходом 98 % (Схема 29).



Схема 30 Катализируемое Pd(hfpd)₂ присоединение тиофенола (2а) к алкинам. На схеме указаны выходы продуктов 3, определенные по спектрам ¹Н ЯМР, и выделенные выходы (в скобках). На схеме указана селективность образования винилсульфидов 3:3'. ^а Добавка 10 мол. % Et₃N.

Использование алкинов с объемными заместителями с пропаргиловой спиртовой группой привели к почти количественным выходам (**3n-q**) (Схема 30). Присоединение тиофенола (**2a**) к *трет*-бутилацетилену (**1r**) приводит к выходу 98 %

винилсульфида **3r** с добавкой 10 мол. % Et₃N. Гидротиолирование фенилацетилена (**1s**) и триметилсилилацетилена (**1t**) проходит с умеренными выходами 57 % и 31 % и более низкой селективностью 3:1 и 2:1 соответственно (Схема 30). Таким образом, разработанная каталитическая система показала отличную селективность в большинстве превращений с незначительным или низким содержанием побочных продуктов присоединения против правила Марковникова.

3.2.4 Изучение механизма катализируемоого Pd(hfpd)₂ присоединения тиолов к алкинам

Рассмотрение реакционных смесей во время проведения и после окончания модельной реакции гидротиолирования алкинов с использованием 1,3-дикетонатных комплексов палладия в качестве катализаторов (Схема 28) показало, что только катализируемая Pd(hfpd)₂ проходит без образования осадка (Рисунок 7).



Рисунок 7. Фото реакционных смесей с использованием 1,3-дикетонатных комплексов Pd.

Использование комплексов $Pd(acpd)_2$, $Pd(tfpd)_2$, and $Pd(acac)_2$ способствует образованию агломератов тиофенолятных комплексов вида $[Pd(SPh)_2]_n$, которые были исследованы методом сканирующей электронной микроскопией (Рисунок 8).



Рисунок 8. SEM микрофотографии и данные EDX осадков $[Pd(SPh)_2]_n$, образующихся из Pd(acac)₂ (A и Γ), Pd(acpd)₂ (Б и Д), Pd(tfpd)₂ (В и Е).

Элементный состав комплексов $[Pd(SPh)_2]_n$ был подтвержден энергодисперсионным рентгеновским микроанализом (EDX) (Рисунок 8). Образование осадка при использовании Pd(acac)₂ происходит мгновенно, в то время как в реакциях с Pd(acpd)₂ и Pd(tfpd)₂ осадок выпадает значительно медленнее. Конечные количества осадков после реакций одинаковые и соответствует формуле $[Pd(SPh)_2]_n$.

Описанный процесс может свидетельствовать о каталитической системе «коктейльного» типа, для которой характерно образование различных типов металлсодержащих частиц. Имеется в виду, что молекулярные комплексы могут катализировать реакцию в гомогенной фазе, а после замещения 1,3-дикетонатных фрагментов (5 и 6) агломерируют в нерастворимые тиолятные комплексы (7) (Схема 31). Отсутствие нерастворимых частиц указывает на протекание гомогенного катализа. Следует отметить, что в литературе известно присоединение тиолов к алкинам под действием каталитических систем «коктейльного» типа [42, 98]. Предположительно, комплексы палладия с гексафторацетилацетонатными лигандами предпочтительно катализируют присоединение тиолов к алкинам в гомогенных условиях за счет регулирования растворимости каталитических частиц.



Схема 31. Равновесие между различными формами [Pd] в реакционной смеси.

Для подтверждения гомогенного характера протекающих реакций были проведены стандартные испытания на тип каталитической системы, а также тесты на вымывание активных частиц, которые подтвердили характер исследуемой реакции. Во-первых, было проведено горячее фильтрование реакционных смесей, полученных с использованием комплексаов Pd(acac)₂ и Pd(hfpd)₂ через 15 мин после начала реакции. Дальнейшее нагревание фильтратов привело к увеличению выхода продукта **За** до 55 % только в случае использования Pd(hfpd)₂ (Таблица 20).

Таблица 20. Гој	рячее фильтро	ование реакцио	энных смесей	c	использованием
$Pd(acac)_2$ и $Pd(hfpd)_2$.					

Droug	Выход 3а , %			
Бремя	Р	Р		
МИН				
ч (фильтрат)				
ч (без фильтрования)				

Кроме того, было проведено горячее центрифугирование и декантация реакционных смесей, полученных с использованием комплексов $Pd(acac)_2$ и $Pd(hfpd)_2$ через 15 мин после начала реакции. К осадку, полученному в реакции с $Pd(acac)_2$, после декантации добавили новую порцию реагентов и за 3 часа выход винилсульфида **3a** достиг 36 %, а нагревание раствора за аналогичное время не привело к повышению выхода целевого продукта. В реакции с $Pd(hfpd)_2$ видимого осадка не образовалось, дальнейшее нагревание раствора привело к высокому выходу **3a** 92 % (Таблица 21).

Проведенные тесты на тип каталитической системы продемонстрировали, что каталитически активные комплексы палладия остаются в гомогенной форме при использовании в качестве катализатора Pd(hfpd)₂.

Prova	Выход 3а , %			
Бремя	$Pd(acac)_2$	Pd(hfpd) ₂		
15 мин	4	10		
3 ч (с осадком)	36	Нет осадка		
3 ч (раствор)	4	92		

Таблица 21. Горячее центрифугирование реакционных смесей с использованием $Pd(acac)_2$ и $Pd(hfpd)_2$.

Вероятно, реакция начинается с активации предшественника каталитически активной формы, а именно, 1,3-дикетонатного комплекса палладия за счет координации алкина (Схема 32). Добавление тиофенола к координированному комплексу 8 инициирует каталитический цикл путем замещения ацетилацетонатного фрагмента на группу SAr (9). На следующем этапе происходит внедрение алкина по связи Pd–S (10), после чего следует протонолиз по связи Pd–C интермедиата 10 еще одной молекулой тиола с образованием продукта присоединения по правилу Марковникова 3 и регенерацией активного комплекса 9. В то же время замещение 1,3-дикетонатного лиганда в комплексе 5 может привести к образованию нерастворимых полимерных частиц [Pd(SAr)₂]_n (7) (Схема 32).

Характер системы сильно зависит от типа используемого 1,3-дикетонатного лиганда. Применение в качестве лигандов асас, асрd и tfpd приводит к осаждению палладиевых частиц **7** и протеканию реакции в гетерогенных условиях. По сравнению с другими лигандами hfpd обладает более высоким сродством к палладию в комплексах и смещает динамическое равновесие в гомогенные условия (Схема 31). Несмотря на то, что частицы $[Pd(SAr)_2]_n$ не были обнаружены в видимых количествах для системы с использованием $Pd(hfpd)_2$, образование некоторого количества кластеров/агломератов нельзя исключать полностью. Тем не менее, стабилизация гомогенных условий реакции оказала положительных эффект на эффективность каталитической системы.



Схема 32. Предполагаемый механизм катализируемого 1,3-дикетонатными комплексами палладия присоединения ароматических тиолов к алкинам.

3.3. Разработка экологически чистой методики гидротиолирования алкинов

Ранее было отмечено, что для количественной оценки экологичности химических производств используется фактор окружающей среды Е-фактор. Расчет значения Е-фактора для процесса позволяет оценить степень использования сырья и количество образующихся отходов. Е-фактор любой синтетической процедуры может быть рассчитан по формулам (1.1) и (1.2). Однако, расчеты для опубликованных методик в большинстве случаев невозможны из-за неполного описания экспериментальных данных, особенно стадии выделения продуктов в чистом виде. Так, в случае получения винилсульфидов по реакции гидротиолирования алкинов и их очистки колоночной хроматографией, авторы могут не упомянуть количество силикагеля и растворителей, полагаясь на распространенность данного метода разделения веществ в лабораторной практике. Однако, подобные опущения делают расчет Е-фактора литературных методик гидротиолирования алкинов неточным. Поэтому, важным этапом определения экологически предпочтительного метода выделения веществ в чистом виде является оценка Е-фактора для различных методов. Данный анализ позволит в дальнейшем модифицировать методики гидротиолирования отходов в синтезе и выделении винилсульфидов.

3.3.1 Оценка Е-фактора различных методов очистки веществ

Наиболее распространенными методами очистки веществ являются колоночная хроматография и флэш-хроматография, экстракция и перегонка. Для оценки значений были проанализированы стандартные экспериментальные данные. Естественно, что величины Е-фактора могут отличаться в зависимости от использованных растворителей, типа силикагеля и др., поэтому более корректное значение должно быть вычислено отдельно для конкретного случая.

Колоночная хроматография чаще всего используется для выделения продуктов реакции гидротиолирования алкинов, так как позволяет получить чистые продукты из сложных смесей с минимальными потерями. С другой стороны, в хроматографии используется большое количество растворителей и силикагеля, что резко увеличивает общее количество отходов. сЕF колоночной хроматографии зависит от массы наполнителя колонки, в частном случае силикагеля, и массы растворителей (3.1).

97

$$cEF_{\rm xpoмatorpaфии} = \frac{m_{\rm смеси} + m_{\rm силикагеля} + m_{\rm pactворителя} - m_{\rm продукта}}{m_{\rm продукта}}$$
(3.1)

Масса силикагеля обычно в 20-100 раз превышает массу образца [131], а масса элюента меняется и во многом зависит от выбранного растворителя и его плотности [132,133]. Основываясь на здравом смысле, предпочтение стоит отдавать наименее токсичным растворителям, которые способны нанести наименьший вред окружающей среде [134,135]. Рассчитанные диапазоны сЕF для колоночной хроматографии приведены в Таблица 22.

N⁰	Macca	Macca	Объем	Macca	$\Delta EE (r/r)^{B}$
п/п	смеси (мг)	силикагеля (г) ^а	элюента (мл)	элюента (г) ^б	CEF (171)
1	100	6	100	65 – 90	710 - 960
2	400	24	200	130 - 180	385 - 510
3	900	54	400	260 - 361	349 - 461
4	1600	96	600	390 - 541	304 - 398
5	2500	150	1000	650 - 902	320 - 420

Таблица 22. Оценка сЕГ для колоночной хроматографии.

^аСредняя масса силикагеля в 60 раз больше массы смеси. ^бНижний предел соответствует чистому ПЭ (плотность 0.65 г/мл), верхний предел соответствует чистому ЭА (плотность 0.90 г/мл). ^вСчитаем, что масса продукта равна массе исходной смеси.

Можно ожидать, что сЕF колоночной хроматографии будет находится в диапазоне от 304 до 960, а для образцов с небольшими массами может быть еще выше.

Флэш-хроматография представляет собой модифицированную процедуру разделения веществ, которая основана на том же принципе, но с использованием дополнительного давления и нанесении каждой порции растворителя на «сухую» колонку [132]. Данный вид хроматографии несколько уступает классическому варианту в эффективности разделения, но в большом ряде случаев его вполне

достаточно. Также стоит отметить, что флэш-хроматография позволяет разделять образцы массой до 100 г [131, 136]. сЕГ для флэш-хроматографии рассчитывается аналогично колоночной хроматографии по уравнению 1.3 с некоторыми допущениями (Таблица 23).

№ п/п	Масса смеси (мг)	Масса силикагеля (г) ^а	Средний объем фракций (мл)	Масса элюента (г) ^б	сЕ F (г/г) ^с
1	100	15	10	98 – 135	1130 - 1500
2	400	15	15	146 - 203	403 - 545
3	900	30	20	195 – 271	250 - 334
4	1600	100	25	244 - 338	215 - 274
5	2500	100	35	341 - 474	176 – 230
^а Средняя масса силикагеля в 60 раз больше массы смеси. ⁶ Среднее количество					
фракций 15, нижний предел соответствует чистому ПЭ (плотность 0.65 г/мл),					
верхний предел соответствует чистому ЭА (плотность 0.90 г/мл). ^в Считаем, что					
масса продукта равна массе исходной смеси.					

Таблица 23. Оценка сЕГ для флэш-хроматографии.

Сравнивая записи в Таблица 22 и Таблица 23, можно увидеть различные значения сЕF в зависимости от количества образца. Представленные значения следует рассматривать как грубую первичную оценку количества отходов в ходе выделения вещества в чистом виде. Более точные значения могут варьироваться в зависимости от того, какое конкретное соединение подвергалось очистке.

Выделение продукта из реакционной смеси в некоторых случаях может проходить путем экстракции органических соединений, хотя чаще всего ее комбинируют с другими методами. Экстракция основана на разной растворимости соединения в несмешивающихся растворителях с разделением фаз. cEF экстракции включает массу растворителей, чаще всего это вода и гидрофобный растворитель (ПЭ, ЭА, ДЭЭ, толуол или ДХМ) (3.2).

$$cEF_{\rm экстракции} = \frac{m_{\rm смеси} + m_{\rm воды} + m_{\rm растворителя} - m_{\rm продукта}}{m_{\rm продукта}}$$
(3.2)

Экстракция требует избытка органического растворителя, например, для экстракции 1 г соединения из 20 мл воды необходимо 30 мл растворителя, в котором данное соединение имеет растворимость в 10 раз больше, чем в воде [133]. Соответственно для рассматриваемого примера сЕГ экстракции варьируется от 40 для ПЭ (плотность 0.65 г/мл) до 60 для ДХМ (плотность 1.33 г/мл).

Перегонка является еще одним эффективным методом разделения веществ, который позволяет получать чистые вещества в разных количествах без использования дополнительных веществ. В данном случае единственными отходами, вносящими вклад в сЕГ перегонки, являются потери продукта при перегонке (3.3). В идеальном случае сЕГ перегонки стремится к нулю.

$$cEF_{\text{перегонки}} = \frac{m_{\text{смеси}} - m_{\text{продукта}}}{m_{\text{продукта}}}$$
(3.3)

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

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

Согласно литературным данным и проведенным исследованиям разветвленный винилсульфид **3a** может быть синтезирован по атом-экономичной катализируемой комплексами переходных металлов реакции присоединения тиола **2a** к алкину **1a**. Высокая селективность присоединения по правилу Марковникова и высокие выходы в данной реакции наблюдаются для четырех каталитических систем: Ni(acac)₂ [37, 56],

Pd(OAc)₂[47, 98], (IMes)Pd(acac)Cl [73] и Pd(hfpd)₂. Основываясь на описанных методиках синтеза и выделения винилсульфида **За** с упомянутыми каталитическими системами, были рассчитаны sEF и cEF для различных процедур получения продукта (Таблица 24) с целью определения наиболее предпочтительной с точки зрения минимизации отходов.

Таблица 24. Сравнение значений Е-фактора для методик синтеза **3а** с. использованием хроматографии или экстракции/перегонки для очистки продукта.

≡					
	1a	2a	3a		
№ п/п	Катализатор	Метод очистки 3а	Выход 3а , %	sEF (г/г) ^a	cEF (г/г) ^a
1	Ni(acac) ₂	Экстракция + перегонка	55	~1.0	~94
2	Ni(acac) ₂		78	~0.3	~506
3	Pd(OAc) ₂	Vaccororativa	85	~0.2	~688
4	(IMes)Pd(acac)Cl	хроматография	91	~0.8	~1667
5	Pd(hfpd) ₂		90	~1.3	~901
^а Значения sEF и cEF для Ni(acac) ₂ , Pd(OAc) ₂ и (IMes)Pd(acac)Cl были рассчитаны					
согласно опубликованным литературным методикам, для Pd(hfpd) ₂ согласно					
методике в Разделе 2.2.2, Приложение 1-5					

Использование хроматографии для выделения винилсульфида **3a** приводит к высоким значениям cEF от 505.8 в случае использования Ni(acac)₂ до 1672.0 при проведении гидротиолирования с (IMes)Pd(acac)Cl (Таблица 24, строки 2-5). Несмотря на наименьший выход продукта (55 % по сравнению с 78 – 91 %), наиболее экологически предпочтительной методикой из опубликованных в литературе является катализируемая Ni(acac)₂ реакция (cEF≈94), где винилсульфид **3a** выделяют экстракцией и перегонкой (Таблица 24, строка 1). Причины такого различия

заключаются в методе выделения продукта: при хроматографии выделяется больше отходов по сравнению с экстракцией и перегонкой, и даже более высокие выходы чистого продукта не компенсируют отрицательный экологический эффект. Для дальнейшей оценки эффективности каталитической системы рассчитаны значения sEF, которые не учитывают используемые растворители и воду. Значительная разница между cEF и sEF демонстрирует сильное влияние использования растворителей (Таблица 24).

На следующем этапе, чтобы избежать чрезмерного потребления растворителей, были проведены реакции присоединения тиола 2а к алкину 1а с упомянутыми системами, после которых для выделения продукта За была использована перегонка реакционной смеси без дополнительных манипуляций, таких как фильтрование катализатора или экстракция. Такая оптимизация процесса очистки позволила значительно уменьшить значения cEF (Таблица 25). Однако не все каталитические системы устойчивы к сильному нагреву в процессе перегонки. Например, дополнительный нагрев реакционной смеси с [Ni(SPh)₂], образующимся в реакции из Ni(acac)₂, приводит к полимеризации винилсульфида, что снижает выход продукта 3a(Таблица 25, строка 1). В остальных случаях выходы целевого продукта За в чистом виде после перегонки составили 66-75 %. Это немного ниже значений с использованием хроматографии, что связано с потерями продукта в процессе перегонки небольших количеств веществ. Тем не менее, снижение количества используемых веществ для получения соединения За в индивидуальном виде и тем самым снижение значений cEF делает данные процедуры предпочтительными с точки зрения экологических характеристик и компенсирует потерю в выходах. Использование перегонки вместо хроматографии резко уменьшает значения сЕГ для всех исследованных каталитических систем: от 506 до 3.1 для Ni(acac)₂, от 688 до 0.8 для Pd(OAc)₂, от 901 до 1.5 для Pd(hfpd)₂ и от 1667 до 1.5 для (IMes)Pd(acac)₂ (сравнение Таблица 24 и Таблица 25).

№ п/п	Катализатор	Выход 3а, %	sEF (г/г)	cEF (г/г)	
1	Ni(acac) ₂	43	~2.7	~3.1	
2	Pd(OAc) ₂	66	~0.6	~0.8	
3	(IMes)Pd(acac)Cl	75	~1.3	~1.5	
4	Pd(hfpd) ₂	75	~0.8	~1.5	
^а Значения sEF и cEF для Ni(acac) ₂ , Pd(OAc) ₂ и (IMes)Pd(acac)Cl и Pd(hfpd) ₂					
были рассчитаны согласно методикам в Разделе 2.2.2, Приложение 6-9.					

Таблица 25. Сравнение значений Е-фактора для методик синтеза **За** с использованием перегонки для очистки продукта.

Рассчитанные в данной работе значения sEF и cEF для каталитического получения винилсульфида **3a** в чистом виде явно демонстрируют влияние этапа выделения/очистки целевого продукта на возможность применения химического процесса с экологической точки зрения.

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

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

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

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

3.4. Дегидратация винилсульфидов для получения тиозамещенных сопряженных диенов

Сопряженные диены – перспективный класс соединений, которые могут быть использованы как синтетические блоки для построения более сложных молекул с Синтез практическим значением. разветвленных винилсульфидов путем региоселективного присоединения тиолов к алкинам, содержащим третичную спиртовую группу, с последующей дегидратацией является удобным атомэкономичным способом получения 2-тиозамещенных 1,3-диенов с минимальным побочных веществ. Донорная сульфидная группа количеством проявляет ориентирующий эффект в реакциях циклоприсоединения и циклизации, тем самым повышая селективность процессов. Кроме того можно окислить серу, тем самым получить диены С электроноакцепторными заместителями, предоставляя дополнительные возможности для дальнейшей функционализации. Таким образом, дальнейшее исследование было направлено на поиск наилучших условий для дегидратации винилсульфида с третичной спиртовой группой, синтез тиозамещенных сопряженных диенов с различными заместителями при сере, а также на применение полученных диенов в реакции Дильса-Альдера.

3.4.1 Подбор условий для дегидратации винилсульфида с третичной спиртовой группой

Для определения приемлемой системы для дегидратации винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу, были опробованы типичные дегидратирующие агенты, используемые в литературе [137–141]. Использование фосфорил-, тионил- и метансульфонилхлоридов, органических и неорганических кислот и амберлист-15 приводит к высокой конверсии исходного винилсульфида **3a** (Таблица 26, строки 1-7), однако максимальный выход диена 4a составляет лишь 27 % при использовании мезилхлорида (MsCl) в Et₃N. Хорошую дегидратирующую способность проявил пентаоксид фосфора, реакция с которым в ДМФА приводит к селективному образованию диена **4a** с выходом 61 % (Таблица 26, строка 8).

На следующем этапе с целью определения наиболее эффективных условий получения тиозамещенного 1,3-диена 4а, было изучено влияние основания в реакции дегидратации 3а с P_2O_5 в ДМФА (Таблица 27, строки 1-4). Использование пиридина неожиданно снизило выход 4а до 6 %, в то время как добавка сильного основания ДБУ (1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен) привела к снижению выхода лишь до 43 %. Наконец, использование в качестве основания Et₃N позволило увеличить выход целевого продукта 4а до 98 % при количественной конверсии исходного винилсульфида 3а (Таблица 27, строка 4). В реакции с P_2O_5 и Et₃N были опробованы несколько растворителей. Использование ДМСО приводит к сложной смеси побочных продуктов, выход 4а составляет лишь 25 % при конверсии 80 % (Таблица 27, строка 5)., а реакция в N-метилпироллидоне, ацетонитриле и этиловом спирте не приводит к образованию 1,3-диена 4а. Реакция без растворителя протекает в гетерогенных условиях и приводит к образованию 11 % желаемого продукта.

≕ → ≕ SPh SPh					
		3a 4a			
№ п/п	Реагент	Условия	Конверсия 3а , %	Выход 4а , % ^а	
		3 экв., ДМФА, 0 °С, 2 ч	92	0	
1	1 POCl ₃	1 экв., ДМФА, Еt ₃ N 1 экв. 50 °С, 1 ч	90	10	
		3 экв., ДХМ, С5Н5N 10 экв., 25 °С, 4 ч	55	13	
2	2 5001	1 экв., ДМФА, Еt ₃ N 1 экв. 50 °С, 1 ч	87	12	
	50012	3 экв., ДХМ _, С ₅ Н ₅ N 10 экв., 0 °С, 2 ч	84	0	
3	НСООН	10 экв., ДХМ, 25 °С, 3 ч	100	0	
4	CF ₃ COOH	10 экв., ДХМ, 0 °С, 1,5 ч	100	0	
5	HCl	10 мол.% в СНСl ₃ , 25 °С, 2 ч	100	0	
6	MsCl	3 экв., Еt ₃ N 7 экв., 0 °С, 0.5 ч	95	27	
7	Амберлист	10 мол.%, 80 °С, 4 ч	100	0	
8	P_2O_5	2 экв., ДМФА, 50 °С, 1 ч	61	61	
^а Выход 4а определен по спектрам ¹ Н ЯМР.					

Таблица 26. Подбор реагента для дегидратации винилсульфида 3а.

Для поиска альтернативы для токсичного органического растворителя ДМФА в качестве растворителей были опробованы различные ионные жидкости, в связи с Продукт **3**a возможность регенерации. дегидратации винилсульфида ИХ образовывался в случае присутствия в ионной жидкости сульфатного аниона. При (ЕМІМ – 1-этил-3-метилимидазол) использовании [EMIM]SO₄Me В качестве выхода 1,3-тиозамещенного диена 44 %, что не растворителя удалось достичь

достаточно для рассмотрения данного способа дегидратации винилсульфидов с третичной спиртовой группой в более крупных масштабах, либо в многостадийном процессе.

$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$				
	За		4a	
№ п/п	Растворитель	Основание	Конверсия 3а , %	Выход 4а , % ^а
1	ДМФА	-	61	61
2	ДМФА	C_5H_5N	6	6
3	ДМФА	ДБУ	50	43
4	ДМФА	Et ₃ N	100	98
5	ДМСО	Et ₃ N	80	25
6 ⁶	_	Et ₃ N		
^а Выход 4а определен по спектрам ¹ Н ЯМР. ⁶ Время реакции 3 ч.				

Таблица 27. Влияние основания и растворителя на дегидратацию За с Р₂О₅.

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

На следующем этапе оценено влияния способа выделения продуктов в чистом виде на сЕF дегидратации винилсульфидов. Для этого были проведены два эксперимента, в которых для выделения диена **4a** использовали экстракцию (метод A) и перегонгку (метод Б). Значение сЕF для дегидратации и выделения 1,3-тиозамещенного диена из винилсульфида **3a** экстракцией составило 318 г/г, для

синтеза с последующим выделением продукта перегонкой – 20.2 г/г. Чистота выделенного диена **4a** в обоих случаях составила >95%.

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

С подобранными оптимальными условиями была проведена дегидратация различных винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу (Схема 33).



Схема 33. Дегидратация винилсульфидов с третичной спиртовой группой и различными заместителями при сере с использованием системы на основе P₂O₅. На схеме указаны выделенные выходы 2-тиозамещенных-1,3-диенов. ^аВыход по спектру ¹Н ЯМР.
Различные заместители в ароматическом кольце при сере, такие как метил, метоксильная группа и галогены в *орто- мета-* и *пара-* позициях не оказывают значительного влияния на выходы в реакции дегидратации винилсульфидов **3**, диены **4b–4j** были получены с выходами 83–96 % с использованием экстракции на стадии очистки (Схема 33). В отличие от арилзамещенных диенов, диен с алифатическим 2этилгексильным заместителем **4q** образовался с выходом 74 % при полной конверсии исходного винилсульфида **3q**, а дополнительная очистка диена колоночной хроматографией привела к резкому уменьшению выхода до 27 % (Схема 33). Данное наблюдение подтверждает неустойчивость диенов и их высокую реакционную способность. Кроме того, была проведена дегидратация винилселенида **3m**, выход диена **3m** составил 69 % (Схема 33).

3.4.3 Дегидратация и реакция Дильса-Альдера в одной реакционной колбе

Сопряженные диены с сульфидным заместителем представляют собой полезные синтетические блоки для построения шестичленного цикла по реакции Дильса-Альдера. Один из вариантов упрощения проведения реакции дегидратации винилсульфидов и последующей реакции циклоприсоединения состоит в исключении выделения диена на промежуточной стадии в чистом виде, т.е. проведении двух стадий в одном реакционном сосуде. Такой способ является крайне удобным ввиду неустойчивости 2-тиозамещенных 1,4-диенов.

Описанный подход был успешно осуществлен с использованием винилсульфида **3a** и диенофила **5** (Схема 34). Вся процедура включала в себя на первой стадии описанную ранее дегидратацию с последующим добавлением диенофила. Выход продукта **6** после выделения колоночной хроматографией составил 74 %.



Схема 34. Дегидратация винилсульфида и реакция Дильса-Альдера без выделения продукта на промежуточной стадии. На схеме указан выделенный выход продукта и выход по спектру ¹Н ЯМР в скобках.

Стоит отметить, что данный подход, а именно дегидратация и реакция Дильса-Альдера в одну реакционную стадию, является удобным способом синтеза замещенного шестичленного цикла, ввиду неустойчивости 2-тиозамещенных 1,4диенов.

выводы

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

5. Разработан метод синтеза 2-тиозамещенных сопряженных диенов из винилсульфидов, содержащих третичную спиртовую группу, по реакции дегидратации с оксидом фосфора (V); выходы диенов с различными ароматическими заместителями при сере составили 83-96 %. Проведены дегидратация винилсуфида и реакция Дильса-Альдера в одну реакционную стадию, выход продукта составил 74 %.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ас – ацетил;

Асас – ацетилацетонат;

Alk – алкил;

Ar – арил;

Cod – циклооктадиен-1,5;

Сое – циклооктен;

CI – химическая ионизация;

Су – циклогексил;

Ср – циклопентадиенил

EDX – энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия;

ЕМІМ – 1-этил-3-метилимидазол;

ESI – ионизация электрораспылением;

HRMS – масс-спектрометрия высокого разрешения;

IMes – N,N'-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазо-2-улиден;

IPr – N,N'-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазо-2-улиден;

Ms – мезил, метансульфонил;

NHC – N-гетероциклический карбеновый лиганд;

NMP – N-метилпирролидон;

Ру – пиридин;

SEM – сканирующая электронная микроскопия;

Тр* – гидротрис(3,5-диметилпиразолил)борат;

TRZ – 1,2,3-триазол-5-илиден;

ДБУ – диазабициклоундецен;

ДХМ – дихлорметан;

ДХЭ-1,2-дихлорэтан;

ДЭЭ – диэтиловый эфир;

ПЭ – петролейный эфир;

РСА – рентгеноструктурный анализ;

ТГФ – тетрагидрофуран;

ЭА – этилацетат;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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. – V. 111. – № 3. – P. 1596–1636.
- Shen C., Zhang P., Sun Q., Bai S., Hor T.S.A., Liu X. Recent advances in C–S bond formation via C–H bond functionalization and decarboxylation // Chem. Soc. Rev. 2015. V. 44. № 1. P. 291–314.
- Liu H., Jiang X. Transfer of sulfur: from simple to diverse // Chem. An Asian J. 2013.
 V. 8 № 11. P. 2546–2563.
- Pan X.Q., Zou J.-P., Yi W., Zhang W. Recent advances in sulfur- and phosphorouscentered radical reactions for the formation of S-C and P-C bonds // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – № 40. – P. 7481–7529.
- Palego L., Betti L., Giannaccini G. Sulfur metabolism and sulfur-containing amino acids: I- molecular effectors // Biochem. Pharmacol. Open Access. – 2015. – V. 4. – № 7. – P. 1–8.
- Kim S., Kim D.-B., Jin W., Park J., Yoon W., Lee Yu., Kim S., Lee S., Kim S., Lee O.-H., Shin D., Yoo M. Comparative studies of bioactive organosulphur compounds and antioxidant activities in garlic (Allium sativum L.), elephant garlic (Allium ampeloprasum L.) and onion (Allium cepa L.) // Nat. Prod. Res. 2018. V. 32. № 10. P. 1193–1197.
- Singh R., Raghuvanshi D.S., Singh K.N. Regioselective hydrothiolation of alkynes by sulfonyl hydrazides using organic ionic base-Brønsted acid // Org. Lett. 2013. V. 15. № 16. P. 4202–4205.
- Mellah M., Voituriez A., Schulz E. Chiral sulfur ligands for asymmetric catalysis // Chem. Rev. – 2007. – V. 107. – № 11. – P. 5133–5209.
- Dénès F., Schiesser C.H., Renaud P. Thiols, thioethers, and related compounds as sources of C-centred radicals // Chem. Soc. Rev. 2013. V. 42. № 19. P. 7900–7942.

- Arisawa M., Yamaguchi M. Transition-metal-catalyzed synthesis of organosulfur compounds // Pure Appl. Chem. – 2008. – V. 80. – № 5. – P. 993–1003.
- Lo J.C., Gui G., Yabe Yu., Pan C.M., Baran P.S. Functionalized olefin cross-coupling to construct carbon-carbon bonds // Nature. – 2014. – V. 516. – № 7531. – P. 343–348.
- Cui Y., Floreancig P.E. Synthesis of sulfur-containing heterocycles through oxidative carbon-hydrogen bond functionalization // Org. Lett. 2012. V. 14. № 7. P. 1720–1723.
- Liu T., Zhao X., Lu L., Cohen T. Readily prepared 3-chloro-1-(phenylthio)propene, a versatile three-carbon annulating agent // Org. Lett. 2009. V. 11. № 20. P. 4576–4579.
- Quinet C., Sampoux L., Markó I.E. Base-catalysed intramolecular hydroamination of vinyl sulfiles // European J. Org. Chem. – 2009. – № 11. – P. 1806–1811.
- Kiemele E.R., Wathier M., Bichler P., Love J.A. Total synthesis of K777: successful application of transition-metal-catalyzed alkyne hydrothiolation toward the modular synthesis of a potent cysteine protease inhibitor // Org. Lett. 2016. V. 18. № 3. P. 492–495.
- Leicht H., Göttker-Schnetmann I., Mecking S. Stereoselective copolymerization of butadiene and functionalized 1,3-dienes with neodymium-based catalysts // Macromolecules. – 2017. – V. 50. – № 21. – P. 8464–8468.
- Liu J., Lam J.W.Y., Jim C.K.W., Ng J.C.Y., Shi J., Su H., Yeung K.F., Hong Yu., Faisal M., Yu Y., Wong K.S., Tang B.Z. Thiol-yne click polymerization: regio- and stereoselective synthesis of sulfur-rich acetylenic polymers with controllable chain conformations and tunable optical properties // Macromolecules. – 2011. – V. 44. – № 1. – P. 68–79.
- Picard-Lafond A., Morin J.F. Low-temperature synthesis of carbon-rich nanoparticles with a clickable surface for functionalization // Langmuir. – 2017. – V. 33. – № 22. – P. 5385–5392.
- 19. Trost B.M., Bridges A.J. New synthetic reagents. 2-Methoxy-3-phenylthiobuta-1,3-

diene. A novel annelating agent // J. Am. Chem. Soc. – 1976. – V. 98. – № 16. – P. 5017–5019.

- Trost B.M., Vladuchick W.C., Bridges A.J. Sulfur as a regiochemical control element. Cycloadditions of 2-alkoxy(acyloxy)-3-alkyl(aryl)thiobuta-1,3-dienes // J. Am. Chem. Soc. – 1980. –V. 102. – № 10. – P. 3554–3572.
- Lamblin M., Nassar-Hardy L., Hierso J.-C., Fouquet E., Felpin F.-X. Recyclable heterogeneous palladium catalysts in pure water: sustainable developments in Suzuki, Heck, Sonogashira and Tsuji-Trost reactions // Adv. Synth. Catal. 2010. V. 352. № 1. P. 33–79.
- Náray-Szabó G., Mika L.T. Conservative evolution and industrial metabolism in green chemistry // Green Chem. – 2018. – V. 20. – № 10. – P. 2171–2191.
- Clarke C.J., Tu W.-C., Levers O., Brohl A., Hallett J. Green and sustainable solvents in chemical processes // Chem. Rev. – 2018. – V. 118. – № 2. – P. 747–800.
- 24. Dicks A.P. Teaching reaction efficiency through the lens of green chemistry: should students focus on the yield, or the process? // Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry. – 2018. – V. 13. – P. 27–31.
- 25. Curzons A.D., Constable D.J.C., Mortimer D.N., Cunningham V.L. So you think your process is green, how do you know? Using principles of sustainability to determine what is green a corporate perspective // Green Chem. 2001. V. 3. № 1. P. 1–6.
- 26. Tobiszewski M., Marć M., Galuszka A., Namieśnik J. Green chemistry metrics with special reference to green analytical chemistry // Molecules. 2015. V. 20. № 6. P. 10928–10946.
- 27. Sheldon R.A. The E Factor: fifteen years on // Green Chem. 2007. V. 9. № 12. –
 P. 1273.
- Sheldon R.A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design // Chem. Soc. Rev. - 2012. - V. 41. - № 4. - P. 1437–1451.
- 29. Trost B. The atom economy a search for synthetic efficiency // Science. -1991. V.

254. – № 5037. – P. 1471–1477.

- Lo Conte M., Pacifico S., Chambery A., Marra A., Dondoni A. Photoinduced addition of glycosyl thiols to alkynyl peptides: use of free-radical thiol-yne coupling for posttranslational double-glycosylation of peptides // J. Org. Chem. – 2010. – V. 75. – № 13. – P. 4644–4647.
- 31. Chun S., Chung J., Park J.E., Chung Y.K. Hydrothiolation of alkenes and alkynes catalyzed by 3,4-dimethyl-5-vinylthiazolium iodide and poly(3,4-dimethyl-5vinylthiazolium) iodide // ChemCatChem. – 2016. – V. 8. – № 15. – P. 2476–2481.
- 32. Wang H., Lu Q., Chiang C.-W., Luo Y., Zhou J., Wang G., Lei A. Markovnikov-selective radical addition of S-nucleophiles to terminal alkynes through a photoredox process // Angew. Chemie Int. Ed. 2017. V. 56. № 2. P. 595–599.
- Zalesskiy S.S., Shlapakov N.S., Ananikov V.P. Visible light mediated metal-free thiol–yne click reaction // Chem. Sci. – 2016. – V. 7. – № 11. – P. 6740–6745.
- Kuciński K., Pawluć P., Marciniec B., Hreczycho G. Highly selective hydrothiolation of unsaturated organosilicon compounds catalyzed by scandium(III) triflate // Chem. A Eur. J. 2015. V. 21. № 13. P. 4940–4943.
- Truong V.X., Dove A.P. Organocatalytic, regioselective nucleophilic "click" addition of thiols to propiolic acid esters for polymer-polymer coupling // Angew. Chemie Int. Ed. 2013. Vol. 52. № 15. P. 4132–4136.
- 36. Kumar R., Saima, Shard A., Andhare N.H., Richa, Sinha A.K. Thiol-ene "click" reaction triggered by neutral ionic liquid: the "ambiphilic" character of [hmim]Br in the regioselective nucleophilic hydrothiolation // Angew. Chemie Int. Ed. 2015. V. 54. № 3. P. 828–832.
- 37. Ananikov V.P., Zalesskiy S.S., Orlov N.V., Beletskaya I.P. Nickel-catalyzed addition of benzenethiol to alkynes: formation of carbon–sulfur and carbon–carbon bonds // Russ. Chem. Bull. 2006. V. 55. № 11. P. 2109–2113.
- 38. Lowe A.B. Thiol-yne 'click'/coupling chemistry and recent applications in polymer and materials synthesis and modification // Polymer. 2014. V. 55. № 22. P.

5517-5549.

- 39. Dondoni A., Marra A. Metal-catalyzed and metal-free alkyne hydrothiolation: synthetic aspects and application trends // European J. Org. Chem. 2014. V. 2014. № 19. P. 3955–3969.
- 40. Lowe A.B., Hoyle C.E., Bowman C.N. Thiol-yne click chemistry: a powerful and versatile methodology for materials synthesis // J. Mater. Chem. 2010. V. 20. № 23. P. 4745–4750.
- Castarlenas R., Giuseppe A.D., Pérez-Torrente J.J., Oro L.A. The emergence of transition-metal-mediated hydrothiolation of unsaturated carbon-carbon bonds: a mechanistic outlook // Angew. Chemie Int. Ed. – 2013. – V. 52. – № 1. – P. 211–222.
- Eremin D.B., Ananikov V.P. Understanding active species in catalytic transformations: from molecular catalysis to nanoparticles, leaching, "cocktails" of catalysts and dynamic systems // Coord. Chem. Rev. 2017. V. 346. P. 2–19.
- 43. Ananikov V.P., Beletskaya I.P. Toward the ideal catalyst: from atomic centers to a "cocktail" of catalysts // Organometallics. 2012. V. 31. № 5. P. 1595–1604.
- 44. Hegedus L.L., McCabe R.W. Catalyst poisoning // Catal. Rev. 1981. V. 23. № 3.
 P. 377–476.
- 45. Hurtado P., Ordóñez S., Sastre H., Díez F.V. Combustion of methane over palladium catalyst in the presence of inorganic compounds: inhibition and deactivation phenomena // Appl. Catal. B Environ. 2004. V. 47. № 2. P. 85–93.
- 46. Ordóñez S., Paredes J.R., Díez F. V. Sulphur poisoning of transition metal oxides used as catalysts for methane combustion // Appl. Catal. A Gen. 2008. V. 341. № 1–2. P. 174–180.
- 47. Kuniyasu H., Ogawa A., Sato K.-I., Ryu I., Kambe N., Sonoda N. The first example of transition-metal-catalyzed addition of aromatic thiols to acetylenes // J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. № 14. P. 5902–5903.
- 48. 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. – V. 121. – № 22. – P. 5108–5114.

- 49. Alonso F., Beletskaya I.P., Yus M. Transition-metal-catalyzed addition of heteroatomhydrogen bonds to alkynes // Chem. Rev. – 2004. – V. 104. – № 6. – P. 3079–3159.
- 50. Kondo T., Mitsudo T. Metal-catalyzed carbon–sulfur bond formation // Chem. Rev. 2000. V. 100. № 8. P. 3205–3220.
- 51. Ogawa A. Activation and reactivity of group 16 inter-element linkage transition-metal-catalyzed reactions of thiols and selenols // J. Organomet. Chem. 2000. V.
 611. № 1–2. P. 463–474.
- 52. Han L.-B., Zhang C., Yazawa H., Shimada S. Efficient and selective nickel-catalyzed addition of H−P(O) and H−S bonds to alkynes // J. Am. Chem. Soc. 2004. V. 126. № 16. P. 5080–5081.
- 53. Ananikov V.P., Malyshev D.A., Beletskaya I.P., Aleksandrov G.G., Eremenko I.L. Nickel(II) chloride-catalyzed regioselective hydrothiolation of alkynes // Adv. Synth. Catal. – 2005. – V. 347. – № 15. – P. 1993–2001.
- 54. Ananikov V.P., Malyshev D.A., Beletskaya I.P., Aleksandrov G.G., Eremenko I.L.
 Palladium and platinum catalyzed hydroselenation of alkynes: Se–H vs Se–Se addition to C≡C bond // J. Organomet. Chem. 2003. V. 679. № 2. P. 162–172.
- 55. Kamiya I., Nishinaka E., Ogawa A. Palladium(II) acetate in pyridine as an effective catalyst for highly regioselective hydroselenation of alkynes // J. Org. Chem. 2005.
 V. 70. № 2. P. 696–698.
- 56. Ananikov V.P., Orlov N. V., Beletskaya I.P. Efficient and convenient synthesis of βvinyl sulfides in nickel-catalyzed regioselective addition of thiols to terminal alkynes under solvent-free conditions // Organometallics. – 2006. – V. 25. – № 8. – P. 1970– 1977.
- 57. Beletskaya I.P., Ananikov V.P. Unusual influence of the structures of transition metal complexes on catalytic C–S and C–Se bond formation under homogeneous and heterogeneous conditions // European J. Org. Chem. 2007. V. 2007. № 21. P. 3431–3444.

- 58. Ananikov V.P., Orlov N. V., Beletskaya I.P., Khrustalev V.N., Antipin M.Yu., Timofeeva T.V. New approach for size- and shape-controlled preparation of Pd nanoparticles with organic ligands. Synthesis and application in catalysis // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – № 23. – P. 7252–7253.
- 59. Di Giuseppe A., Castarlenas R., Pérez-Torrente J.J., Crucianelli M., Polo V., Sancho R., Lahoz F.J., Oro L.A. Ligand-controlled regioselectivity in the hydrothiolation of alkynes by rhodium N-heterocyclic carbene catalysts // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134. № 19. P. 8171–8183.
- Kankala S., Nerella S., Vadde R., Vasam C.S. Synthesis of markovnikov vinyl sulfides via dinuclear Rh(I)-phosphine catalyzed hydrothiolation of alkynes in aqueous media // RSC Adv. 2013. V. 3. № 45. P. 23582.
- Palacios L., Artigas M.J., Polo V., Lahoz F.J., Castarlenas R., Pérez-Torrente J.J., Oro L.A. Hydroxo–rhodium–N-heterocyclic carbene complexes as efficient catalyst precursors for alkyne hydrothiolation // ACS Catal. 2013. V. 3. № 12. P. 2910–2919.
- Kleinhans G., Guisado-Barrios G., Liles D.C., Bertrand G., Bezuidenhout D.I. A rhodium(I)–oxygen adduct as a selective catalyst for one-pot sequential alkyne dimerization-hydrothiolation tandem reactions // Chem. Commun. 2016. V. 52. № 17. P. 3504–3507.
- 63. Strydom I., Guisado-Barrios G., Fernández I., Liles D.C., Peris E., Bezuidenhout D.I. A hemilabile and cooperative N-donor-functionalized 1,2,3-triazol-5-ylidene ligand for alkyne hydrothiolation reactions // Chem. A Eur. J. 2017. V. 23. № 6. P. 1393–1401.
- 64. Palacios L., Di Giuseppe A., Artigas M.J., Polo V., Lahoz F.J., Castarlenas R., Pérez-Torrente J.J., Oro L.A. Mechanistic insight into the pyridine enhanced α-selectivity in alkyne hydrothiolation catalysed by quinolinolate–rhodium(I)–N-heterocyclic carbene complexes // Catal. Sci. Technol. – 2016. – V. 6. – № 24. – P. 8548–8561.
- 65. Cao C., Fraser L.R., Love J.A. Rhodium-catalyzed alkyne hydrothiolation with

aromatic and aliphatic thiols // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – № 50. – P. 17614–17615.

- Misumi Y., Seino H., Mizobe Y. Addition of benzenethiol to terminal alkynes catalyzed by hydrotris(3,5-dimethylpyrazolyl)borate–Rh(III) bis(thiolate) complex: mechanistic studies with characterization of the key intermediate // J. Organomet. Chem. 2006. V. 691. № 14. P. 3157–3164.
- 67. Shoai S., Bichler P., Kang B., Buckley H., Love J.A. Catalytic alkyne hydrothiolation with alkanethiols using Wilkinson's catalyst // Organometallics. 2007. V. 26. № 24. P. 5778–5781.
- Bordwell F.G., Zhang X.-M., Satish A.V., Cheng J.-P. Assessment of the importance of changes in ground-state energies on the bond dissociation enthalpies of the O-H bonds in phenols and the S-H Bonds in thiophenols // J. Am. Chem. Soc. 1994. V. 116. № 15. P. 6605–6610.
- Yang J., Sabarre A., Fraser L.R., Patrick B.O., Love J.A. Synthesis of 1,1-disubstituted alkyl vinyl sulfides via rhodium-catalyzed alkyne hydrothiolation: scope and limitations // J. Org. Chem. 2009. V. 74. № 1. P. 182–187.
- Fraser L.R., Bird J., Wu Q., Cao C., Patrick B.O., Love J.A. Synthesis, structure, and hydrothiolation activity of rhodium pyrazolylborate complexes // Organometallics. 2007. V. 26. № 23. P. 5602–5611.
- 71. Sabarre A., Love J. Synthesis of 1,1-disubstituted olefins via catalytic alkyne hydrothiolation/Kumada cross-coupling // Org. Lett. 2008. V. 10. № 18. P. 3941–3944.
- 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. V. 25. № 19. P. 4462–4470.
- 73. 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. – V. 5. – N_{2} 12. – P. 7208–7213.

- Palacios L., Artigas M.J., Polo V., Lahoz F.J., Castarlenas R., Pérez-Torrente J.J., Oro L.A. Hydroxo–rhodium–N-heterocyclic carbene complexes as efficient catalyst precursors for alkyne hydrothiolation // ACS Catal. 2013. V. 3. № 12. P. 2910–2919.
- 75. Palacios L., Meheut Y., Galiana-Cameo M., Artigas M.J., Di Giuseppe A., Lahoz F.J., Polo V., Castarlenas R., Pérez-Torrente J.J., Oro L.A. Design of highly selective alkyne hydrothiolation Rh^I-NHC catalysts: carbonyl-triggered nonoxidative mechanism // Organometallics. – 2017. –V. 36. – № 11. – P. 2198–2207.
- 76. Delp S.A., Munro-Leighton C., Coj L.A., Ramírez M.A., Gunnoe T.B., Petersen J.L., Boyle P.D. Addition of S-H bonds across electron-deficient olefins catalyzed by welldefined copper(I) thiolate complexes // Inorg. Chem. – 2007. – V. 46. – № 7. – P. 2365–2367.
- 77. Corma A., González-Arellano C., Iglesias M., Sánchez F. Efficient synthesis of vinyl and alkyl sulfides via hydrothiolation of alkynes and electron-deficient olefins using soluble and heterogenized gold complexes catalysts // Appl. Catal. A Gen. 2010. V. 375. № 1. P. 49–54.
- 78. Trnka T.M., Grubbs R.H. The development of L₂X₂=RuCHR olefin metathesis catalysts: an organometallic success story // Acc. Chem. Res. 2001. V. 34. № 1. P. 18–29.
- Hillier A.C., Lee H.M., Stevens E.D., Nolan S.P. Cationic iridium complexes bearing imidazol-2-ylidene ligands as transfer hydrogenation catalysts // Organometallics. 2001. V. 20. № 20. P. 4246–4252.
- 80. Dorta R., Stevens E.D., Scott N.M., Costabile C., Cavallo L., Hoff C.D., Nolan S.P. Steric and electronic properties of N-heterocyclic carbenes (NHC): a detailed study on their interaction with Ni(CO)₄ // J. Am. Chem. Soc. 2005. V. 127. № 8. P. 2485–2495.

- Díez-González S., Marion N., Nolan S.P. N-heterocyclic carbenes in late transition metal catalysis // Chem. Rev. – 2009. – V. 109. – № 8. – P. 3612–3676.
- 82. Ho C.-Y., He L. Catalytic intermolecular tail-to-tail hydroalkenylation of styrenes with α olefins: regioselective migratory insertion controlled by a nickel/N-heterocyclic carbene // Angew. Chemie Int. Ed. 2010. V. 49. № 48. P. 9182–9186.
- Malik H.A., Sormunen G.J., Montgomery J. A general strategy for regiocontrol in nickel-catalyzed reductive couplings of aldehydes and alkynes // J. Am. Chem. Soc. 2010. V. 132. № 18. P. 6304–6305.
- 84. Ye X., Liu G., Popp B.V., Stahl S.S. Mechanistic studies of Wacker-type intramolecular aerobic oxidative amination of alkenes catalyzed by Pd(OAc)₂/Pyridine // J. Org. Chem. 2011. V. 76. № 4. P. 1031–1044.
- Emmert M.H., Cook A.K., Xie Y.J., Sanford M.S. Remarkably high reactivity of Pd(OAc)₂/pyridine catalysts: Nondirected C-H oxygenation of arenes // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. V. 50. № 40. P. 9409–9412.
- 86. Di Giuseppe A., Castarlenas R., Pérez-Torrente J.J., Lahoz F.J., Polo V., Oro L.A. Mild and selective H/D exchange at the β position of aromatic α-olefins by Nheterocyclic carbene-hydride-rhodium catalysts // Angew. Chemie Int. Ed. – 2011. – V. 50. – № 17. – P. 3938–3942.
- 87. Di Giuseppe A., Castarlenas R., Pérez-Torrente J.J., Lahoz F.J., Oro L.A. Hydriderhodium(III)-N-heterocyclic carbene catalysts for vinyl-selective H/D exchange: a structure-activity study // Chem. A Eur. J. – 2014. – V. 20. – № 27. – P. 8391–8403.
- Kondo M., Kochi T., Kakiuchi F. Rhodium-catalyzed anti-Markovnikov intermolecular hydroalkoxylation of terminal acetylenes // J. Am. Chem. Soc. 2011.
 V. 133. № 1. P. 32–34.
- 89. Sakai K., Kochi T., Kakiuchi F. Rhodium-catalyzed intermolecular [2+2] cycloaddition of terminal alkynes with electron-deficient alkenes // Org. Lett. 2013.
 V. 15. № 5. P. 1024–1027.
- 90. Guanipa Q. V.J., Melean L.G., Alonzo M.M., Gonzalez A., Rosales M., Lopez-Linares

F., Baricelli P. Evaluation of the catalytic activity of the water-soluble organometallic complex $[Rh(\mu-Pz)(CO)(TPPTS)]_2$ in the hydroformylation of short-chain olefins in a refinery's naphtha cut // Appl. Catal. A Gen. – 2009. – V. 358. – No 1. – P. 21–25.

- 91. Patureau F.W., de Boer S., Kuil M., Meeuwissen J., Breuil P.-A.R., Siegler M.A., Spek A.L., Sandee A.J., de Bruin B., Reek J.N.H. Sulfonamido–phosphoramidite ligands in cooperative dinuclear hydrogenation catalysis // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131. № 19. P. 6683–6685.
- 92. Baricelli P.J., López-Linares F., Bruss A., Santos R., Lujano E., Sánchez-Delgado R.A. Biphasic hydroformylation of olefins by the new binuclear water soluble rhodium complex [Rh(μ-Pz)(CO)(TPPTS)]₂ // J. Mol. Catal. A Chem. 2005. V. 239. № 1–2. P. 130–137.
- 93. Gerber R., Frech C.M. Alkyne hydrothiolation catalyzed by a dichlorobis(aminophosphine) complex of palladium: selective formation of cisconfigured vinyl thioethers // Chem. A Eur. J. 2012. V. 18. № 29. P. 8901–8905.
- 94. Watzky M.A., Finke R.G. Transition metal nanocluster formation kinetic and mechanistic studies. A new mechanism when hydrogen is the reductant: slow, continuous nucleation and fast autocatalytic surface growth // J. Am. Chem. Soc. – 1997. – V. 119. – № 43. – P. 10382–10400.
- 95. Widegren J.A., Bennett M.A., Finke R.G. Is it homogeneous or heterogeneous catalysis? Identification of bulk ruthenium metal as the true catalyst in benzene hydrogenations starting with the monometallic precursor, Ru(II)(η⁶-C₆Me₆)(OAc)₂, plus kinetic characterization of the heterogeneous nucleation, then autocatalytic surface-growth mechanism of metal film formation // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125. № 34. P. 10301–10310.
- 96. Yu K., Sommer W., Weck M., Christopher W.J. Silica and polymer-tethered Pd–SCSpincer complexes: evidence for precatalyst decomposition to form soluble catalytic species in Mizoroki-Heck chemistry // J. Catal. 2004. – V. 226. – № 1. – P. 101–110.

- 97. Creighton J.A., Eadon D.G. Ultraviolet–visible absorption spectra of the colloidal metallic elements // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1991. V. 87. № 24. P. 3881–3891.
- 98. Ananikov V.P., Orlov N.V., Zalesskiy S.S., Beletskaya I.P., Khrustalev V.N., Morokuma K., Musaev D.G. Catalytic adaptive recognition of thiol (SH) and selenol (SeH) groups toward synthesis of functionalized vinyl monomers // J. Am. Chem. Soc. - 2012. – V. 134. – № 15. – P. 6637–6649.
- 99. Clavier H., Nolan S.P. Percent buried volume for phosphine and N-heterocyclic carbene ligands: steric properties in organometallic chemistry // Chem. Commun. 2010. V. 46. № 6. P. 841.
- 100. Froese R.D.J., Lombardi C., Pompeo M., Rucker R.P., Organ M.G. Designing Pd–Nheterocyclic carbene complexes for high reactivity *and* selectivity for cross-coupling applications // Acc. Chem. Res. – 2017. – V. 50. – № 9. – P. 2244–2253.
- 101. Fleckenstein C.A., Plenio H. Sterically demanding trialkylphosphines for palladium-catalyzed cross coupling reactions—alternatives to PtBu₃ // Chem. Soc. Rev. 2010.
 V. 39. № 2. P. 694–711.
- 102. Sarma R., Rajesh N., Prajapati D. Indium(III) catalysed substrate selective hydrothiolation of terminal alkynes // Chem. Commun. – 2012. – V. 48. – № 33. – P. 4014–4016.
- 103. Weïwer M., Coulombel L., Duñach E. Regioselective indium(III) trifluoromethanesulfonate-catalyzed hydrothiolation of non-activated olefins // Chem. Commun. – 2006. – № 3. – P. 332–334.
- 104. Zani L., Bolm C. Direct addition of alkynes to imines and related C=N electrophiles: a convenient access to propargylamines // Chem. Commun. – 2006. – № 41. – P. 4263– 4275.
- 105. Ma H., Ren X., Zhou X., Ma C., He Y., Huang G. Palladium and copper co-catalyzed Markovnikov hydrothiolation of terminal olefins and alkynes // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – № 44. – P. 6022–6029.

- 106. Gundermann K.-D., Holtmann P. Synthesis of 2-alkylthio- and 2-arylthio-1,3butadienes // Angew. Chemie Int. Ed. – 1966. – V. 5. – № 7. – P. 668–668.
- 107. Chou S.-S.P., Liou S.-Y., Tsai C.-Y. The Diels-Alder reaction of dienes derived from substituted 3-(phenylthio)-3-sulfolenes // J. Chinese Chem. Soc. – 1988. – V. 35. – № 5. – P. 379–386.
- 108. Proteau P.J., Hopkins P.B. Sulfur-directed Diels-Alder reactions. Synthesis of 1,5disubstituted cyclohexene derivatives // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – № 1. – P. 141–143.
- 109. Cohen T., Mura A.J., Shull J.D.W., Fogel E.R., Ruffner R.J., Falck J.R. Removal of sulfur groups from molecules by copper(I). Preparation of sulfur-substituted 1,3-dienes for the Diels-Alder reaction // J. Org. Chem. – 1976. – V. 41. – № 19. – P. 3218–3219.
- 110. Hoshi M., Masuda Y., Arase A. Syntheses of 2-*t*-alkylbuta-1,3-dienes and 2-alkylthiobuta-1,3-dienes from 1,4-dichlorobut-2-yne *via* alkenylboranes // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987. № 21. P. 1629-1631.
- 111. Hoshi M., Arase A. Synthesis of 2-substituted buta-1,3-dienes from 1,4-dichlorobut-2-yne *via* organoboranes // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1993. V. 1. № 22. P. 2693-2700.
- 112. Kwon T.W., Smith M.B. Preparation and reactions of 1,1-di(phenylthio)cyclobutane derivatives from 1-(phenylthio)-1-cyclopropane carbinols // Synth. Commun. 1992.
 V. 22. № 15. P. 2273–2285.
- 113. Hayashi Y., Shibata T., Narasaka K. Ene reaction of allenyl sulfides with aldehydes and schiffs bases catalyzed by lewis acids // Chem. Lett. 1990. V. 19. № 9. P. 1693–1696.
- 114. Hojo M., Murakami C., Aihara H., Tomita K., Miura K., Hosomi A. Ene preference in the reaction of allenylmethylsilanes with hetero-double bonds mediated by a Lewis acid // J. Organomet. Chem. – 1995. – V. 499. – № 1–2. – P. 155–157.
- 115. Baeckvall J.-E., Ericsson A. Palladium-catalyzed regioselective addition of thiophenol to conjugated enynes. Efficient syntheses of 2-(phenylsulfinyl) and 2-(phenylsulfonyl)

1,3-dienes // J. Org. Chem. – 1994. – V. 59. – № 20. – P. 5850–5851.

- 116. Sheldon R.A. The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability // Green Chem. $-2017. - V. 19. - N_{2} 1. - P. 18-43.$
- 117. Sheldon R.A. E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey // Chem. Commun.
 2008. № 29. P. 3352–3365.
- 118. Roschangar F., Sheldon R.A., Senanayake C.H. Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry – the Green Aspiration LevelTM concept // Green Chem. – 2015. – V. 17. – № 2. – P. 752–768.
- 119. Velasco N., Virumbrales C., Sanz R., Suárez-Pantiga S., Fernández-Rodríguez M.A. General synthesis of alkenyl sulfides by palladium-catalyzed thioetherification of alkenyl halides and tosylates // Org. Lett. – 2018. – V. 20. – № 10. – P. 2848–2852.
- 120. Barbaro P., Liguori F. Heterogenized homogeneous catalysts for fine chemicals production. // Springer. – 2010. – P. 65–121.
- 121. Panova Y.S., Kashin A.S., Vorobev M.G., Degtyreva E.S., Ananikov V.P. Nature of the copper-oxide-mediated C–S cross-coupling reaction: leaching of catalytically active species from the metal oxide surface // ACS Catal. – 2016. – V. 6. – № 6. – P. 3637–3643.
- 122. Johnson M.W., Hannoun K.I., Tan Y., Fu G.C., Peters J.C. A mechanistic investigation of the photoinduced, copper-mediated cross-coupling of an aryl thiol with an aryl halide // Chem. Sci. – 2016. – V. 7. – № 7. – P. 4091–4100.
- 123. Molaei S., Tamoradi T., Ghadermazi M., Ghorbani-Choghamarani A. Cu (II) and Cd (II) anchored functionalized mesoporous SBA-15 as novel, highly efficient and recoverable heterogeneous catalysts for green oxidative coupling of thiols and C-S cross-coupling reaction of aryl halides // Polyhedron. 2018. V. 156. P. 35–47.
- 124. Nikoorazm M., Ghorbani-Choghamarani A., Noori N. Preparation and characterization of functionalized Cu(II) Schiff base complex on mesoporous MCM-41 and its application as effective catalyst for the oxidation of sulfides and oxidative coupling of thiols // J. Porous Mater. – 2015. – Vol. 22. – № 4. – P. 877–885.

- 125. Roy D., Uozumi Y. Recent advances in palladium-catalyzed cross-coupling reactions at ppm to ppb molar catalyst loadings // Adv. Synth. Catal. 2018. V. 360. № 4. P. 602–625.
- 126. Farina V. High-turnover palladium catalysts in cross-coupling and heck chemistry: a critical overview // Adv. Synth. Catal. 2004. V. 346. № 13–15. P. 1553–1582.
- 127. Sonehara T., Murakami S., Yamazaki S., Kawatsura M. Iron-catalyzed intermolecular hydrothiolation of internal alkynes with thiosalicylic acids, and sequential intramolecular cyclization reaction // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – № 16. – P. 4299– 4302.
- 128. Mishra S., Daniele S. Metal-organic derivatives with fluorinated ligands as precursors for inorganic nanomaterials // Chem. Rev. 2015. V. 115. № 16. P. 8379–8448.
- 129. Condorelli G.G., Malandrino G., Fragalà I.L. Engineering of molecular architectures of β-diketonate precursors toward new advanced materials // Coord. Chem. Rev. – 2007. – V. 251. – № 13–14. – P. 1931–1950.
- Burton P.D., Boyle T.J., Datye A.K. Facile, surfactant-free synthesis of Pd nanoparticles for heterogeneous catalysts // J. Catal. 2011. V. 280. № 2. P. 145–149.
- Casey M., Leonard J., Lygo B., Procter G. Advanced practical organic chemistry // Springer US. – 1990. – P. 141–187.
- 132. Still W.C., Kahn M., Mitra A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution // J. Org. Chem. – 1978. – V. 43. – № 14. – P. 2923–2925.
- 133. Pavia D.L., Lampman G.M., Kriz G.S., Engel R.G. Introduction to organic laboratory techniques, a microscale approach // Saunders College Publishing. – Edition 2. – 1995.
- 134. Byrne F.P., Jin S., Paggiola G., Petchey T.H.M., Clark J.H., Farmer T.J. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides // Sustain. Chem. Process. – 2016. – V. 4. – № 1. – P. 1–24.
- 135. Taygerly J.P., Miller L.A., Yee A., Peterson E.A. A convenient guide to help select

replacement solvents for dichloromethane in chromatography // Green Chem. – 2012. – V. 14. – № 11. – P. 3020–3025.

- 136. Pedersen D., Rosenbohm C. Dry column vacuum chromatography // Synthesis. 2004.
 V. 2001. № 16. P. 2431–2434.
- 137. Gross T.D., Chou S., Bonneville D., Gross R.S., Wang P., Campopiano O., Ouellette M., Zook S.E., Reddy J.P., Moree W.J., Jovic F., Chopade S. Chemical development of NBI-75043 . Use of a flow reactor to circumvent a batch-limited metal-halogen exchange reaction // Org. Process Res. Dev. 2008. V. 12. № 5. P. 929–939.
- 138. Almohaywi B., Iskander G., Yu T.T., Bhadbhade M., Black D.S., Kumar N. Coppermediated Chan-Evans-Lam *N*-arylation of 5-methylene-4-aryl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one derivatives // Tetrahedron Lett. – 2018. – V. 59. – № 9. – P. 811–814.
- 139. Dethe D.H., Erande R.D., Ranjan A. Biomimetic total syntheses of flinderoles B and C // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133. № 9. P. 2864–2867.
- 140. Han S., Yue B., Yan L. Improving the performances of poly(vinylphosphonic acid) by compositing or copolymerization with poly(4-(α-methyl)vinyl-1*H*-1,2,3-triazole) // Electrochim. Acta. 2014. V. 138. P. 256–263.
- 141. Hu Y., Li N., Li G., Wang A., Cong Y., Wang X., Zhang T. Solid acid-catalyzed dehydration of pinacol derivatives in Ionic liquid: simple and efficient access to branched 1,3-dienes // ACS Catal. – 2017. – V. 7. – № 4. – P. 2576–2582.

Расчет Е-фактора для литературной методики катализируемого Ni(acac)₂ гидротиолирования с выделением продукта экстракцией и перегонкой (Таблица 24, строка 1) [56]

	Реактив	Mw, г/моль	D, г/мл	Экв. реагента	n, моль	т, г	
RI	1	84.12		1	0.01	0.84	
акц	PhSH	110.17		2	0.02	2.20	
Pe	Ni(acac) ₂	256.9		0.02	0.0002	0.05	
Я	Силикагель					2.5 ^[a]	
	CH ₂ Cl ₂		1.33			53.20	
акци	Гексан		0.66			13.20	
кстр	NaOH	40			0.125	5	
Œ	Вода	18.02				24.63 ^[6]	
	Na ₂ SO ₄	142.04			0.0007	0.09 ^[b]	
Масса продукта 2а после экстракции 1.55 г Масса продукта 2а после перегонки 1.07 г							
^[а] Количество силикагеля основано на загрузках силикагеля в 60 мл фильтровальных воронках (sigmaaldrich.com № CHR104860). ^[б] Масса воды для 5 М раствора NaOH рассчитана с учетом d (5M NaOH) = 1.185 г/мл. ^[в] Растворимость воды в CH ₂ Cl ₂ равна 0.198 г / 100 г и растворимость							
воды в	гексане равна	0.099 г / 100 г.					

$$EF = \frac{0.84 + 2.20 + 0.05 + 2.5 + 53.2 \times 0.1 + 13.2 \times 0.1 + 5 + 0.09 - 1.07}{1.07} = 15$$

$$cEF = \frac{0.84 + 2.20 + 0.05 + 2.5 + 53.2 + 13.2 + 5 + 24.63 + 0.09 - 1.07}{1.07} = 94$$

$$sEF = \frac{0.84 + 2.20 + 0.05 - 1.55}{1.55} = 1$$

Расчет Е-фактора для литературной методики катализируемого Ni(acac)₂ гидротиолирования с выделением продукта хроматографией (Таблица 24, строка 2) [37]

	Реактив	Mw, г/моль	Экв. реагента	n, моль	т, г		
БI	Ni(acac) ₂	256.9	0.02	0.0001	0.026		
akılı	1	84.12	1	0.005	0.42		
Pe	PhSH	110.17	1	0.005	0.55		
Хромат ографи я	Силикагель ^[а]				58.2		
	Элюент				326 [6]		
Масса продукта 2а после флеш-хроматографии 0.76 г							
^[а] Масса силикагеля в 60 раз больше массы образца [131,132]. ^[б] Количество элюента основано							
на данных	на данных Таблица 22. Средний объем элюента (V(ПЭ)/V(ЭА) = 1:1) ~ 420 мл (Плотность						
приняли р	авной 0.78 г/мл).						

$$EF = \frac{0.026 + 0.42 + 0.55 + 58.2 + 326 * 0.1 - 0.76}{0.76} = 120$$
$$cEF = \frac{0.026 + 0.42 + 0.55 + 58.2 + 326 - 0.76}{0.76} = 506$$
$$sEF = \frac{0.026 + 0.421 + 0.551 - 0.760}{0.760} = 0.3$$

Расчет Е-фактора для литературной методики катализируемого Pd(OAc)₂ гидротиолирования с выделением продукта хроматографией (Таблица 24, строка 3) [47]

	Реактив	Mw, г/моль	Экв. реагента	n, моль	m, Γ	
Реакция	1	84.12	1	0.001	0.084	
	PhSH	110.17	1	0.001	0.110	
	Pd(OAc) ₂	224.5	0.02	0.00002	0.0045	
	ΤΓΦ				0.445	
Хроматограф ия	Силикагель				0.1 ^[a]	
	ΤΓΦ				0.445	
	Силикагель ^[6]				11.64	
	Элюент ^[в]				101	

Масса продукта 2а после флеш-хроматографии 0.165 г

^[а]Количество силикагеля взято с учетом личного опыта фильтрования 0.5 мл раствора через пипетку Пастера со слоем силикагеля ~ 1 см. ^[6]Масса силикагеля в 60 раз больше массы образца [131,132]. ^[в]Количество элюента основано на данных Таблица 22 Средний объем элюента (V(ПЭ)/V(ЭА) = 1:1) ~ 131 мл (Плотность приняли равной 0.78 г/мл).

$$EF = \frac{0.084 + 0.110 + 0.0045 + 0.445 \times 0.1 + 0.1 + 0.445 \times 0.1 + 11.64 + 101 \times 0.1 - 0.1651}{0.1651} = 133$$

$$cEF = \frac{0.084 + 0.110 + 0.0045 + 0.445 + 0.1 + 0.445 + 11.64 + 101 - 0.1651}{0.1651} = 688$$

$$sEF = \frac{0.0841 + 0.1102 + 0.0045 - 0.1651}{0.1651} = 0.2$$

Расчет Е-фактора для методики катализируемого Pd(hfpd)₂ гидротиолирования с выделением продукта флэш-хроматографией (Таблица 24, строка 4)

	Реактив	Mw, г/моль	Экв. реагента	n, моль	т, г	
	Pd(hfpd) ₂	522.54	0.001	10-6	0.0005	
RI	Толуол				0.867	
акц	<i>ү</i> -терпинен	136.23	1	0.001	0.136	
Pe	1	84.12	1	0.001	0.084	
	PhSH	110.17	1	0.001	0.110	
Масса реакционной смеси с 2а 0.181 г						
лэш- иатогра	- 2a	194.29		9.3*10 ⁻⁴	0.181	
	Силикагель ^[а]				19.8	
р Ф	- Элюент ^[б]				137	
Масса продукта 2а после флеш-хроматографии 0.175 г						
^[а] Масса силикагеля в 60 раз больше массы образца [131,132]. ^[б] Количество элюента						
основано на данных Таблица 22. Средний объем элюента (V(ПЭ)/V(ЭА) = 1:1) ~ 177 мл						
(Плот	тность приняли ра	вной 0.78 г/мл).				

$$EF = \frac{0.0005 + 0.867 * 0.1 + 0.136 + 0.084 + 0.11 + 19.8 + 137 * 0.1 - 0.175}{0.175}$$
$$= 193$$

$$cEF = \frac{0.0005 + 0.867 + 0.136 + 0.084 + 0.11 + 19.8 + 137 - 0.175}{0.175} = 901$$
$$sEF = \frac{0.0005 + 0.136 + 0.084 + 0.11 - 0.181}{0.181} = 1.3$$

Расчет Е-фактора для методики катализируемого (IMes)Pd(acac)Cl гидротиолирования с выделением продукта флэш-хроматографией (Таблица 24, строка 5) [73]

	Реактив	Mw, г/моль	Экв. реагента	n, моль	т, г		
	(IMes)Pd(acac)Cl	546.42	0.01	0.5×10 ⁻⁵	0.0027		
KI	Et ₃ N	101.19	0.04	2×10 ⁻⁵	0.002		
акці	<i>ү</i> -терпинен	136.23	1	0.0005	0.066		
Pe	1	84.12	1	0.0005	0.042		
	PhSH	110.17	1	0.0005	0.055		
	Масса реакционной смеси с 2а после реакции 0.091 г						
υ	z 2a	194.29			0.091		
-]	Силикагель				0.1 ^[a]		
TICIL	ПЭ				3.5		
Ф	Силикагель ^[6]				15 ^[6]		
2	Элюент ^[б]				128		
Масса продукта 2а после флеш-хроматографии 0.088 г							
^[а] Количество силикагеля взято с учетом личного опыта фильтрования 0.5 мл раствора через							
пипетку Пастера со слоем силикагеля ~ 1 см. ^[b] Количество элюента основано на данных							
Таблица 22. Средний объем элюента (V(ПЭ)/V(ЭА) = 1:1) ~ 165 мл (Плотность приняли							
равн	ой 0.78 г/мл.						

$$EF = \frac{0.0027 + 0.002 + 0.066 + 0.042 + 0.055 + 0.1 + 3.5 * 0.1 + 15 + 128 * 0.1 - 0.088}{0.088} = 322$$

$$cEF = \frac{0.0027 + 0.0020 + 0.066 + 0.0421 + 0.0551 + 0.1 + 3.5 + 15 + 128 - 0.088}{0.088} = 1667$$

$$sEF = \frac{0.0027 + 0.002 + 0.002 + 0.066 + 0.042 + 0.055 - 0.091}{0.091} = 0.8$$

Расчет Е-фактора для методики (см. Раздел 2.2.2) катализируемого Ni(acac)₂ г<u>идротиолирования с выделением продукта перегонкой (Таблица 25, строк</u>а 1)

	Реактив	Mw, г/моль	Экв. реагента	n, моль	m, г		
н	Ni(acac) ₂	256.9	0.02	0.0003	0.077		
какци	1	84.12	1	0.015	1.262		
Ч	PhSH	110.18	2	0.03	3.305		
Перегонка	Ацетон ^[а]				0.458		
Масса продукта 2а после перегонки 1.253 г							
^[а] Для н	^[а] Для предотвращения дополнительных потерь продукта был использован ацетон при						
перено	переносе реакционной смеси в дистилляционную колбу.						

$$EF = \frac{0.077 + 1.262 + 3.305 + 0.458 * 0.1 - 1.253}{1.253} = 2.7$$
$$cEF = \frac{0.077 + 1.262 + 3.305 + 0.458 - 1.253}{1.253} = 3.1$$
$$sEF = \frac{0.077 + 1.262 + 3.305 - 1.253}{1.253} = 2.7$$

Расчет Е-фактора для методики (см. Раздел 2.2.2) катализируемого Pd(OAc)₂ гидротиолирования с выделением продукта перегонкой (Таблица 25, строка 2)

	Реактив	Mw, г/моль	Экв. реагента	n, моль	т, г		
Ркакция	1	84.12	1	0.0150	1.262		
	PhSH	110.18	1	0.0150	1.653		
	Pd(OAc) ₂	224.5	0.02	0.0003	0.067		
Перегонка	Ацетон ^[а]				0.458		
Масса продукта 2а после перегонки 1.923 г							
^[а] Для предотвращения дополнительных потерь продукта был использован ацетон при переносе реакционной смеси в дистилляционную колбу.							

$$EF = \frac{0.067 + 1.262 + 1.653 + 0.458 * 0.1 - 1.923}{1.923} = 0.6$$
$$cEF = \frac{0.067 + 1.262 + 1.653 + 0.458 - 1.923}{1.923} = 0.8$$
$$sEF = \frac{0.067 + 1.262 + 1.653 - 1.923}{1.923} = 0.6$$

Расчет Е-фактора для методики (см. Раздел 2.2.2) катализируемого Pd(hfpd)₂ гидротиолирования с выделением продукта перегонкой (Таблица 25, строка 3)

	Реактив	Mw, г/моль	Экв. реагента	n, моль	т, г		
	Pd(hfpd) ₂	522.54	0.001	0.000015	0.008		
К	у-терпинен	136.23	1	0.015	2.043		
какци	1	84.12	1	0.015	1.262		
Р	PhSH	110.17	1	0.015	1.653		
	Толуол				0.867		
Масса реакционной смеси с 2а после реакции 2.710 г							
онка	2a	194.29			2.710		
Перел	Ацетон ^[а]				0.458		
Масса продукта 2а после перегонки 2.186 г							
^[а] Для предотвращения дополнительных потерь продукта был использован ацетон при переносе реакционной смеси в дистилляционную колбу.							

$$EF = \frac{0.008 + 2.043 + 1.262 + 1.653 + 0.867 * .1 + 0.458 * 0.1 - 2.186}{2.186} = 1.3$$
$$cEF = \frac{0.008 + 2.043 + 1.262 + 1.653 + 0.867 + 0.458 - 2.186}{2.186} = 1.9$$
$$sEF = \frac{0.008 + 1.262 + 1.653 + 2.043 - 2.186}{2.186} = 0.8$$

Расчет Е-фактора для методики (см. Раздел 2.2.2) катализируемого (IMes)Pd(acac)Cl гидротиолирования с выделением продукта перегонкой (Таблица 25, строка 4)

	Реактив	Mw, г/моль	Экв. реагента	n, моль	т, г		
	(IMes)Pd(acac) Cl	546.42	0.01	0.00015	0.082		
	Et ₃ N	101.19	0.04	0.0006	0.061		
сция	у-терпинен	136.23	1	0.015	2.043		
Peak	1	84.12	1	0.015	1.262		
	PhSH	110.17	1	0.015	1.653		
		194.29					
	Масса реакционной смеси с 2а после реакции 2.739 г						
онка	2a	194.29			2.739		
Ilepero	Ацетон ^[а]				0.458		
		194.29					
	Масса продукта 2а после перегонки 2.186 г						
^[а] Для предотвращения дополнительных потерь продукта был использован ацетон при переносе реакционной смеси в дистилляционную колбу.							

$$EF = \frac{0.082 + 0.061 + 2.043 + 1.262 + 1.653 + 0.458 * 0.1 - 2.186}{2.186} = 1.4$$

$$cEF = \frac{0.082 + 0.061 + 2.043 + 1.262 + 1.653 + 0.458 - 2.186}{2.186} = 1.5$$

$$sEF = \frac{0.082 + 0.061 + 2.043 + 1.262 + 1.653 - 2.186}{2.186} = 1.3$$