

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) по теме
«Селективный синтез серозамещенных алкенов и диенов из ацетилена с применением металлокомплексного катализа и 3D-печати»

04.06.01 – «Химические науки»

02.00.03 — «Органическая химия»

Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Исполнитель:

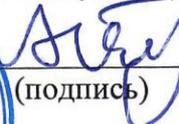
Ерохин Кирилл Сергеевич



(подпись)

Научный руководитель:

член-корр. РАН, д.х.н., Анаников В.П.



(подпись)

Заведующий лабораторией:

член-корр. РАН, д.х.н., Анаников В.П.



(подпись)



Москва 2018 г.

Формирование связи C-S в молекулах органических соединений является одним из важнейших направлений современных исследований. Такие соединения находят широкое применение в материаловедении, промышленности и фармацевтике. Наиболее распространенными способами формирования связи C-S являются кросс-сочетание и присоединение к алкенам и алкинам. В обоих методах высокие выходы продуктов и селективность обеспечиваются при применении металлокомплексного катализа. С точки зрения атомной эффективности реакции присоединения являются более предпочтительными, поскольку все атомы реагентов входят в состав продукта. К настоящему времени разработано большое количество каталитических систем для присоединения тиолов к алкинам (Схема 1), в то время как реакции присоединения дисульфидов остаются менее изученными (Схема 2). При этом дисульфиды имеют ряд преимуществ по сравнению с тиолами: они не летучи, не окисляются на воздухе и не имеют сильного запаха.

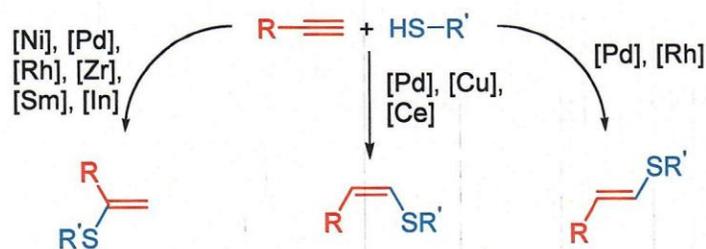


Схема 1. Присоединение тиолов к алкинам

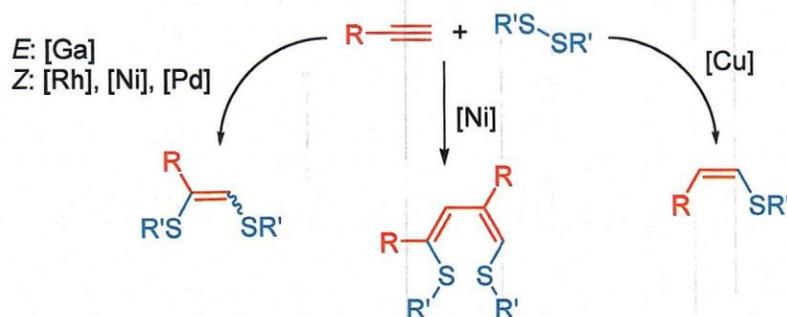


Схема 2. Присоединение дисульфидов к алкинам

Ацетилен является простейшим представителем в ряду алкинов. Он важен для органического синтеза благодаря его доступности, он может быть получен как промышленным способом из углеводородного сырья, так и в лабораторных условиях из карбида кальция. В настоящее время работы, посвященные C-S функционализации ацетилена, встречаются в литературе крайне редко. Это обусловлено сложностью работы с ним, а именно его газообразным состоянием, необходимостью дополнительного оборудования и потенциальной взрывоопасностью.

В качестве модельной реакции было выбрано присоединение дифенилдисульфида к ацетилену с образованием целевого продукта 1,2-бис(фенилтио)этена **1a**.

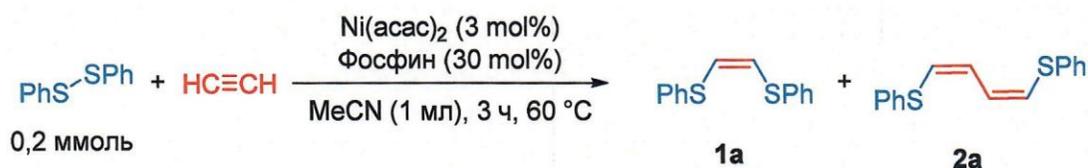


Схема 3. Модельная реакция присоединения дифенилдисульфида к ацетилену.

На первом этапе было проведено варьирование лигандов, что позволило оценить их эффективность в реакции. Большинство лигандов показало крайне низкую эффективность катализа данной реакции (Таблица 1). Использование DPPM позволило получить хороший выход целевого этена. Однако реакция с данным фосфином показала низкую селективность и сопровождалась образованием смеси неидентифицированных продуктов. В случае трифенилфосфина наблюдалось конкурентное образование алкена и диена. С точки зрения выхода и селективности лучшими были признаны трифенилфосфин и DPPM. С ними и продолжили оптимизацию.

Таблица 1. Варьирование лигандов в модельной реакции^а.

Лиганд	Выход ^б 1а, %	Выход ^б 2а, %
-	0	0
P(<i>o</i> -Tol) ₃ , PPhMe ₂ , PPh ₂ Me, P(<i>o</i> -Tol)Cy ₂ , PCy ₃ , P(<i>n</i> -C ₈ H ₁₇) ₃ , (<i>изо</i> -PrO) ₃ P, Cy ₂ PMePCy ₂ CyJohnPhos, Triphos	<5	<5
PPh ₃	29	2
P(<i>p</i> -Tol) ₃	32	3
DPPM ^в	48	0
P(<i>o</i> -MeOPh) ₂ Ph	8	14
PPhCy ₂	2	11
P(<i>p</i> -ClPh) ₃	16	2

^а Условия проведения реакции: Ph₂S₂ (0,2 ммоль), Ni(асас)₂ (3 мол %), фосфин (30 мол %), преднасыщенный ацетиленом MeCN (1 мл), 60 °С, 3 ч. ^б Выход продукта оценен по ¹H ЯМР. ^в Образование смеси сложно идентифицируемых продуктов.

На следующем этапе были проварьированы растворители для реакции с участием PPh₃ и DPPM. Ввиду ограниченной растворимости ацетилена, были выбраны растворители с высокой растворимостью ацетилена. Замена растворителя в случае DPPM на ДМФА и ацетон не привела к уменьшению количества побочных продуктов (Таблица 2). Наибольшая селективность в

реакции с PPh_3 была получена в ацетонитриле. В то же время проведение процесса в ДМФА приводит к повышению конверсии дифенилдисульфида и выхода продукта **1a**, однако селективность реакции значительно понижается.

Таблица 2. Варьирование растворителей в модельной реакции^a.

Лиганд	Растворитель	Конверсия ^b Ph_2S_2 , %	Выход ^b 1a , %	Выход ^b 2a , %
PPh_3	Ацетонитрил	22	20	2
	Ацетон	22	18	4
	ДМФА	62	39	23
DPPM ^b	Ацетонитрил	100	48	0
	Ацетон	100	29	0
	ДМФА	100	28	0

^a Условия проведения реакции: Ph_2S_2 (0,2 ммоль), $Ni(acac)_2$ (3 мол %), фосфин (30 мол %), преднасыщенный ацетиленом растворитель (1 мл), 60 °С, 3 ч. ^b Выход продукта оценен по 1H ЯМР. ^в Полная конверсия в сложную смесь продуктов.

Далее были проанализированы влияние температуры и времени реакции на выходы этена. Оптимизация проводилась с использованием лиганда трифенилфосфина. Понижение температуры реакции до 40 °С привело к нулевому выходу (Таблица 3). Повышение температуры до 80 °С привело к снижению селективности. Повышения выхода при 60 °С удалось добиться за счет увеличения времени реакции.

Таблица 3. Варьирование температуры и времени модельной реакции^a.

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

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

При варьировании лигандов наблюдалось конкурентное образование второго продукта 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3. Было проведено изучение этого альтернативного пути протекания реакции, приводящего к 2а. Увеличение объема преднасыщенного растворителя а также обеспечение повышенного давления позволило повысить выход до 41% (). При использовании ДМФА удалось добиться хорошего выхода 81%.

Таблица 4. Оптимизация реакции получения 1,4-бис(фенилтио)бутадиена-1,3^a 2а.

Растворитель	Объем, мл	Давление C ₂ H ₂	Выход ^b 1а, %	Выход ^b 2а, %
Ацетонитрил	1	Нет	3	7
Ацетонитрил	3	Да	7	41
Ацетон	3	Да	2	15
ДМФА	3	Да	15	81

^a Условия проведения реакции: Ph₂S₂ (0,2 ммоль), Ni(асас)₂ (3 мол %), PPhCu₂ (30 мол %), преднасыщенный ацетиленом растворитель, 60 °С, 1 ч. ^b Выход продукта оценен по ¹H ЯМР.

Таким образом, в процессе поиска оптимальных условий для проведения присоединения дифенилдисульфида к ацетилену, катализируемого $\text{Ni}(\text{acac})_2$, наблюдалось конкурентное образование двух различных продуктов: 1,2-бис(арилтио)этена (**1**) и 1,4-(бисарилтио)бутадиена-1,3 (**2**). Правильный подбор каталитической системы, а именно лиганда и растворителя, позволяет направить присоединение дисульфида к ацетилену в сторону селективного образования одного из продуктов.

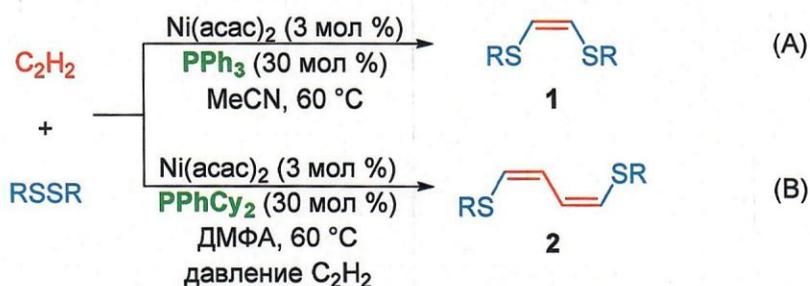


Схема 4. Оптимизированные методики синтеза этенов (**1**) и диенов (**2**).

С использованием оптимизированной методики были проварьированы дисульфиды в реакции синтеза этенов. Продукты были выделены с выходами от средних до высоких. В данном случае направляющее влияние заместителя в ароматическом кольце арилдисульфидов значительно. Наибольшие выходы этенов наблюдались в случае пара-замещенных дисульфидов. Смещение заместителя в орто- или мета-положение приводит к критическому понижению реакционной способности дисульфида. Выходы продуктов с электронодонорными заместителями были выше, чем с электроноакцепторными. Все вещества были выделены и охарактеризованы методами ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

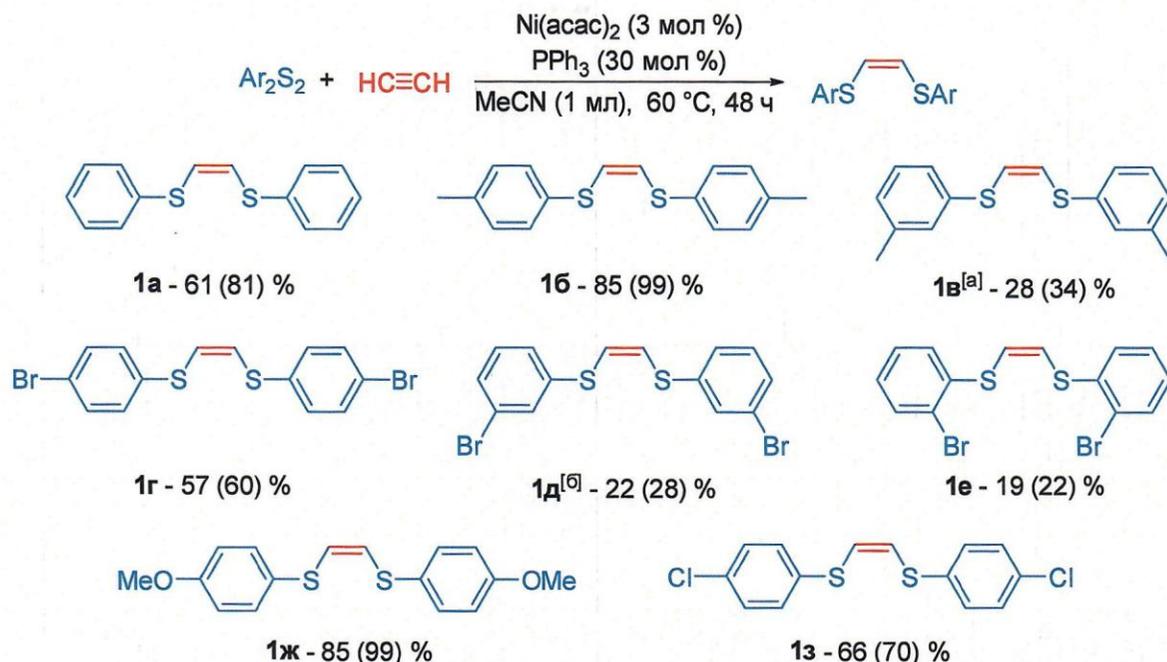


Схема 5. Варьирование ароматических дисульфидов в реакции синтеза 1,2-бис(арилтио)этиенов. ^aРеакцию проводили 6 дней. ^bРеакцию проводили в ацетоне из-за низкой растворимости дисульфида в ацетонитриле.

Молекулярная структура соединения **1ж** была проанализирована при помощи рентгеноструктурного анализа (РСА). Было показано, что 1,2-бис(4-метоксифенилтио)этен имеет *цис*-конфигурацию (Рисунок 1).

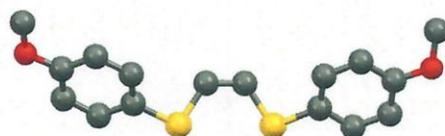


Рисунок 1. Структура соединения **1ж**, определенная методом рентгеноструктурного анализа.

В случае варьирования диарилдисульфидов в реакции синтеза диенов продукты были выделены с выходами от средних до высоких (Схема 6). Стерические эффекты были выражены еще сильнее в случае синтеза **2** по сравнению с синтезом **1**. Наибольшие выходы были получены при использовании мета-замещенных фенилдисульфидов. Смещение заместителя в пара-положение в общем случае приводило к более низким выходам

диенового продукта. Присутствие заместителей в орто-положении для реакции было губительно. Все вещества были выделены и охарактеризованы методами ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

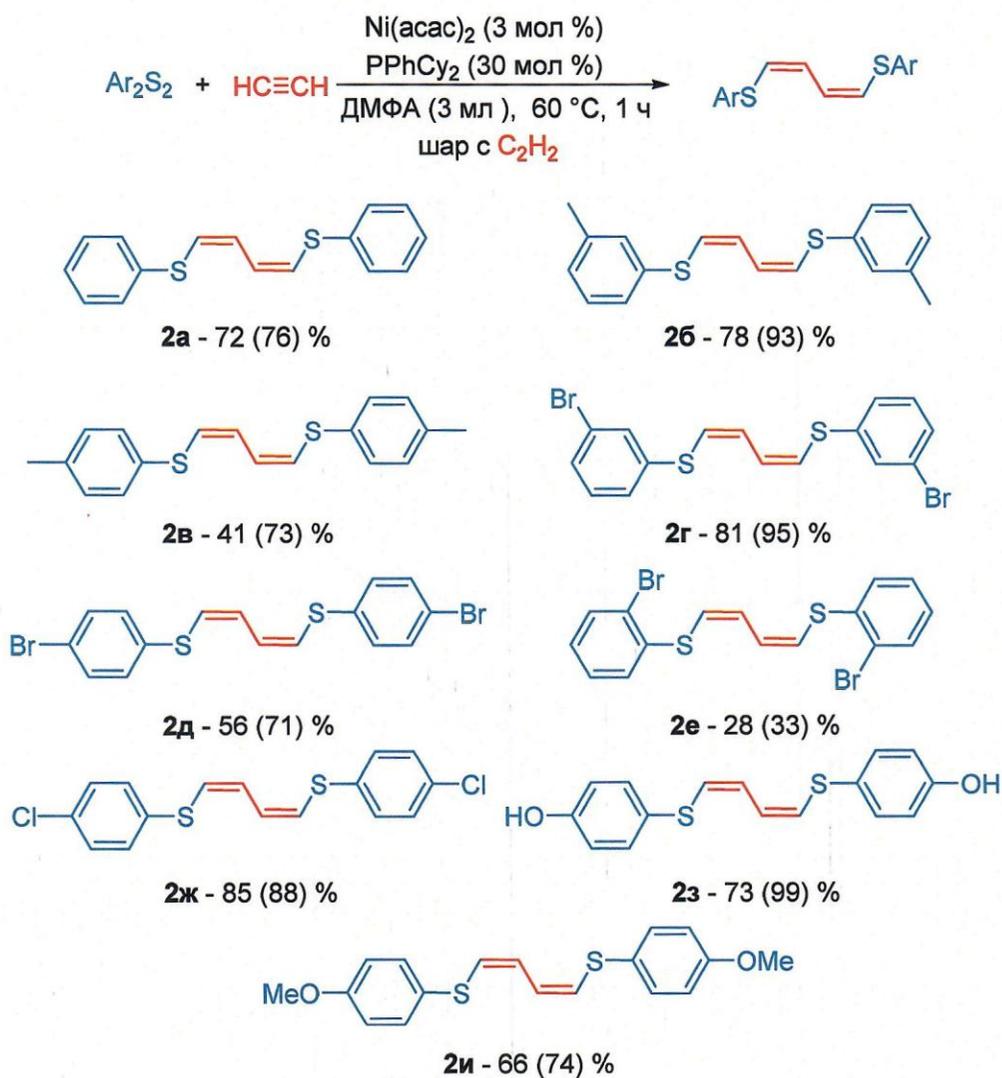


Схема 6. Варьирование ароматических дисульфидов в реакции синтеза 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3.

Молекулярная структура соединения **2д** была проанализирована при помощи рентгеноструктурного анализа (РСА). Было показано, что 1,2-бис(4-метоксифенилтио)этен имеет *цис*, *цис*-конфигурацию (Рисунок 2).

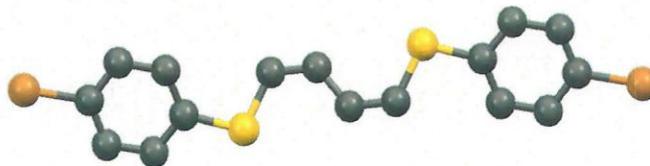


Рисунок 2. Структура соединения **2д**, определенная методом рентгеноструктурного анализа.

На следующем этапе проведено изучение механизма реакции синтеза алкена. Данная реакция носит гетерогенный характер, поскольку в ходе нее образуется нерастворимая взвесь. Был проведен тест на вымывание каталитически активных частиц из осадка (Схема 7). Для этого через 3 часа реакции, когда выход этена достиг 18%, реакцию отфильтровали, пробарботировали ацетиленом и продолжили греть еще 17 часов. Это привело к повышению выхода алкена и диена. Отфильтрованный осадок добавили к новой порции реагентов и также грели 17 ч, что привело к образованию алкена.

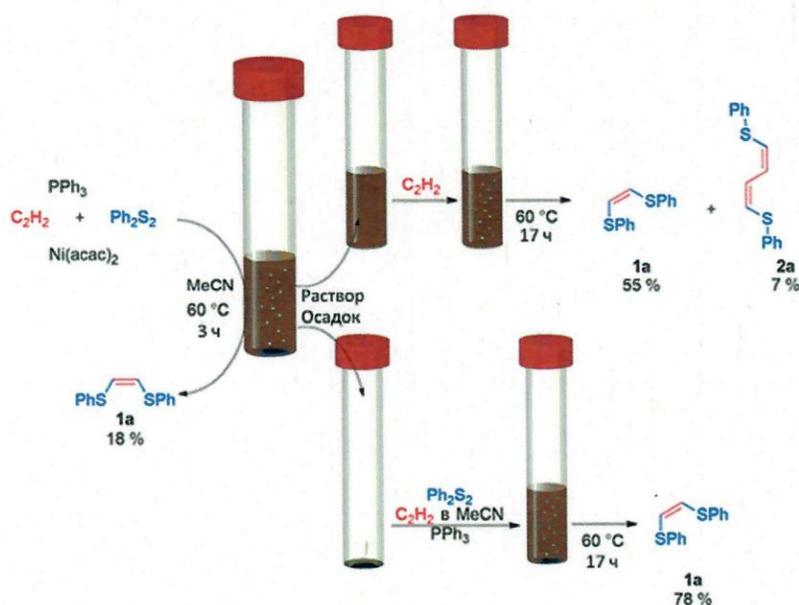


Схема 7. Тест на вымывание каталитически активных частиц из осадка.

Посредством сканирующей электронной микроскопии была изучена морфология осадка, который представляет собой агломераты частиц.

Элементный состав был определен при помощи энергодисперсионного анализа. Показано, что в состав входят Ni, S, C, однако фосфор отсутствовал.

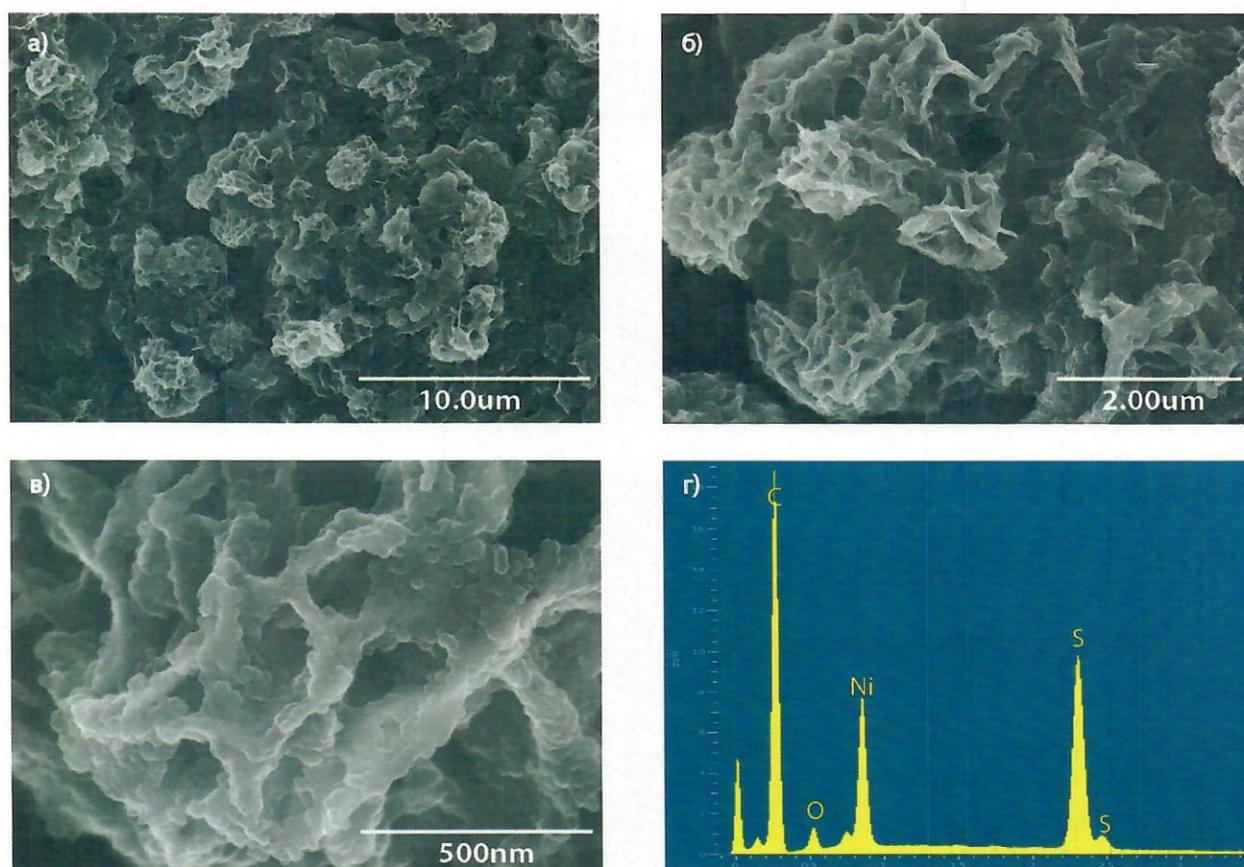


Рисунок 3. Изучение осадка с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ): а-в – микрофотографии СЭМ, г – энергодисперсионный анализ осадка.

Для проверки предположения, что данный осадок является тиофенолятом никеля, тиофенолят был синтезирован отдельно в условиях, аналогичных реакционным (Схема 8).



Схема 8. Синтеза тиолята никеля $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$.

Сканирующая электронная микроскопия показала, что осадок представляет собой частицы шарообразной формы, в состав которого входят Ni, S и C. Каталитическая активность синтезированного тиофенолята была

проверена в реакции синтеза алкена и было показано, что он так же способен катализировать данную реакцию (Схема 9).

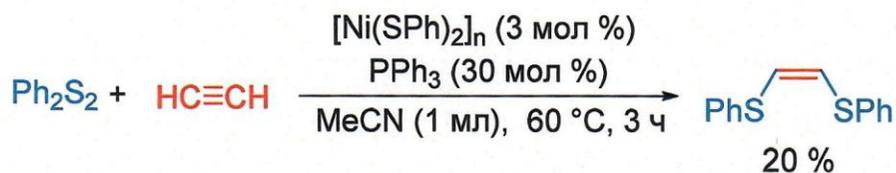


Схема 9. Модельная реакция, катализируемая тиолятом никеля $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$.

Было проведено дополнительное исследование образования частиц тиофенолята никеля $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$ с помощью жидкофазной сканирующей электронной микроскопии. Все компоненты реакции за исключением ацетилена были смешаны и впоследствии перемешивались при комнатной температуре в течение 10 минут. В микрокапсулу с мембраной, проницаемой для электронного пучка, поместили аликвоту полученной суспензии. В образце наблюдалось присутствие сферических частиц диаметром ~500 нм (Рисунок 4), которые состоят из никеля, серы, углерода, в то время как однородные фоновые области образца, образованного фазой раствора, содержали углерод, серу, фосфор и следы никеля.

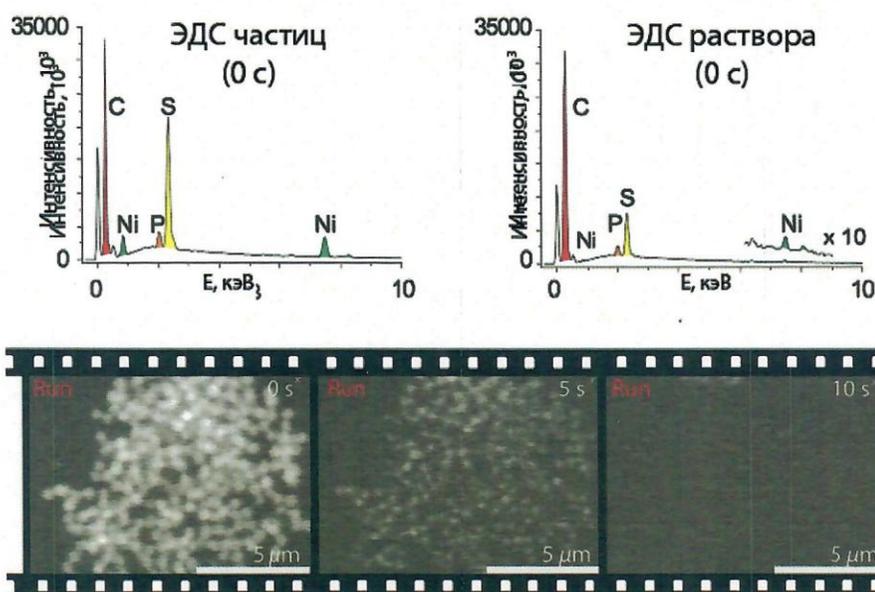


Рисунок 4. Изучение механизма растворения тиолята никеля посредством жидкофазной помощи сканирующей электронной микроскопии.

Полученные результаты позволяют предположить, что до процесса катализа никель аккумулирован в твердой фазе в форме координационного полимера $[\text{Ni}(\text{SPh})_2]_n$. Под действием электронного пучка наблюдалось быстрое растворение частиц при относительно высоких значениях плотности тока. Через 10 секунд облучения наблюдалось полное исчезновение частиц. В процессе растворения частиц происходило постепенное равномерное уменьшение их размера без заметного изменения формы. Это можно рассматривать, как прямое свидетельство вымывания катализатора. В процессе мониторинга посредством жидкофазного СЭМ повторного осаждения катализатора не наблюдалось. Вероятно, данный процесс происходит только в условиях каталитической реакции в присутствии ацетилена.

Для более глубокого анализа процесса вымывания катализатора и роли тиолятов в реакции был проведен эксперимент, в котором участвовали 2 типа SAr групп: *para*- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{S}$ в составе тиофенолята никеля и *para*- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{S}$ в

составе дисульфида. С помощью ЭДС можно зафиксировать обмен группами, содержащими различные галогены, между раствором и осадком. В реакции присоединения (*para*-ClC₆H₄S)₂ к ацетилену использовали в качестве катализатора свежеприготовленный комплекс [Ni(*Sp*-BrC₆H₄)₂]_n, который имел характеристичную морфологию – частицы, похожие на эритроциты (Рисунок 5). Через 17 ч конверсия исходного дисульфида в соответствующий этен достигла значения 54 %, также наблюдалось образование следов смешанного этена. Изучение морфологии и состава осадка показало полное изменение формы исходных «эритроцитов» в агломераты наночастиц тиолята никеля с полным замещением Br на Cl на поверхности. Полученные результаты служат подтверждением идеи обратимости вымывания.

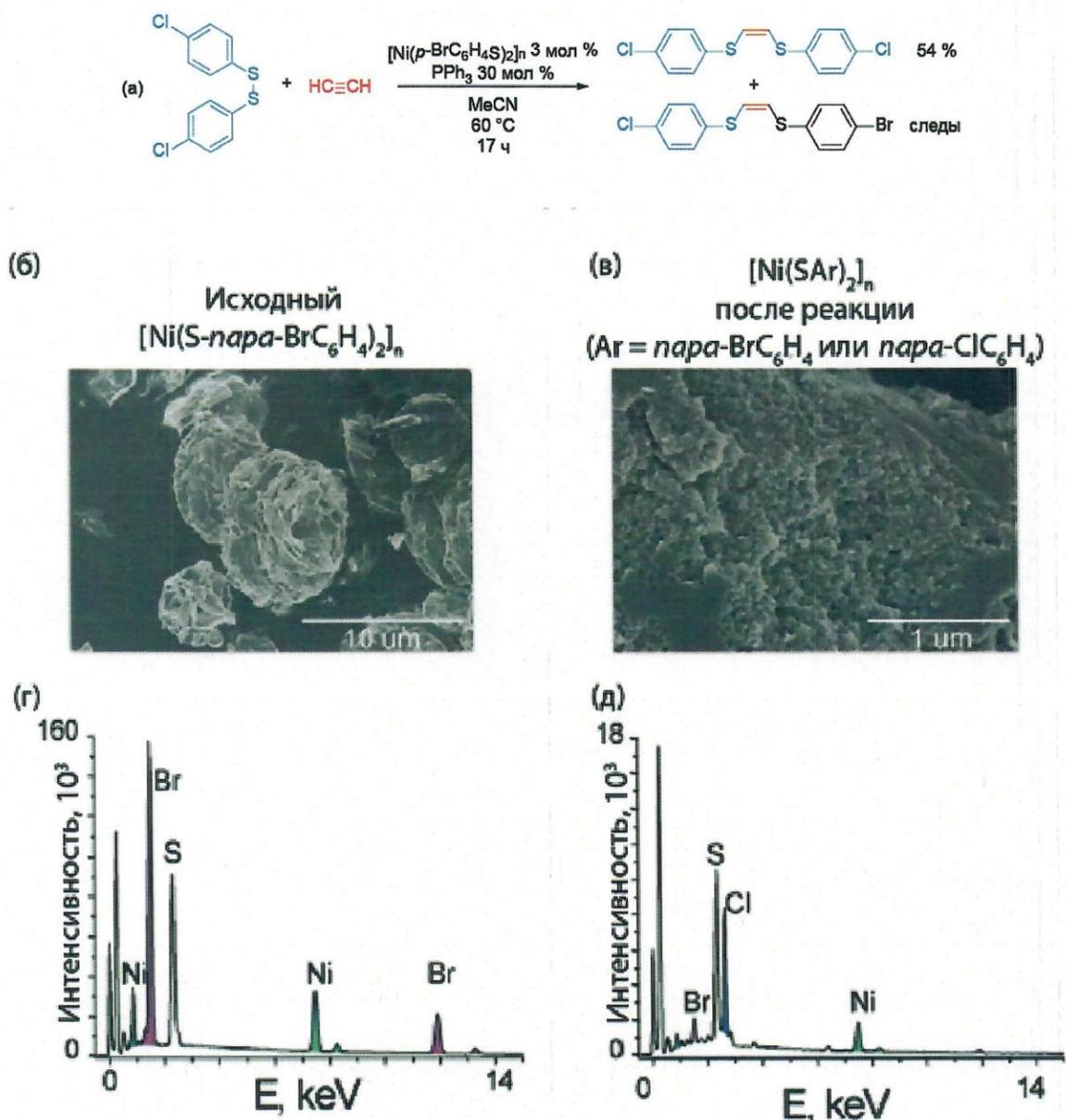


Рисунок 5. Изучение вымывания осадка: а – схема реакции, б – микрофотография исходного $[\text{Ni}(\text{S-}i\text{para-BrC}_6\text{H}_4)_2]_n$, в - микрофотография осадка после реакции, г – элементный состав поверхности исходного $[\text{Ni}(\text{S-}i\text{para-BrC}_6\text{H}_4)_2]_n$, д – элементный состав поверхности осадка после реакции.

На следующем этапе для изучения механизма реакции была осуществлена попытка изучения механизма реакции посредством масс-спектрометрии с электрораспылением. В режиме положительных ионов Ni-содержащих частиц зафиксировано не было, поэтому было решено провести эксперимент с использованием масс-спектрометрии в отрицательном режиме ионов с $(i\text{para-NaO}_3\text{SC}_6\text{H}_4)_2\text{S}_2$. Данная модельная система позволяла

регистрировать спектры продуктов в отрицательном режиме за счет SO_3^- группы в *пара*-положении дисульфида (Схема 10. Реакция для изучения механизма образования 1,4-бис(арилтио)бутадиена-1,3 посредством масс-спектрометрии в режиме отрицательных ионов.).

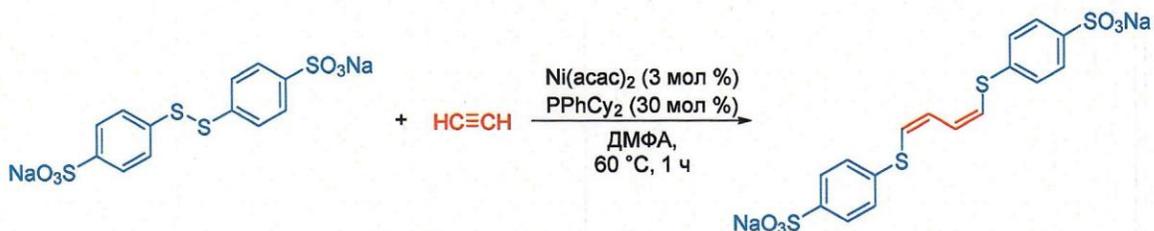


Схема 10. Реакция для изучения механизма образования 1,4-бис(арилтио)бутадиена-1,3 посредством масс-спектрометрии в режиме отрицательных ионов.

В случае использования ацетилацетоната никеля, реакция протекает с заметным образованием основного продукта – диена, который в терминах относительной интенсивности достигает 100% (Рисунок 6. Кинетические кривые образования продуктов реакции Ni-катализируемого присоединения (*пара*- $\text{NaO}_3\text{SC}_6\text{H}_4$)₂S₂ к ацетилену в присутствии PPhCu_2). При этом в системе наблюдается существенное количество не только алкена, но и олигомеров, содержащих от 3 до 7 ацетиленов в цепочке.

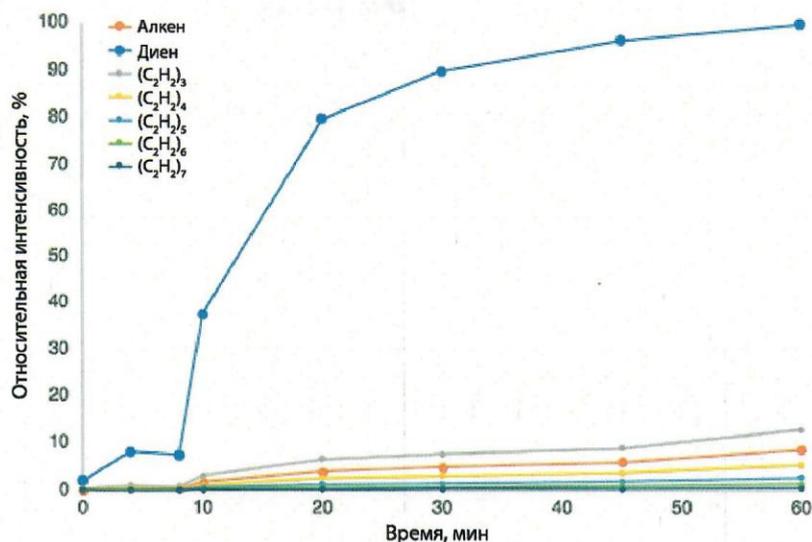


Рисунок 6. Кинетические кривые образования продуктов реакции Ni-катализируемого присоединения (*para*-NaO₃SC₆H₄)₂S₂ к ацетилену в присутствии PPhCu₂.

Зафиксировать интермедиаты реакции в данной системе не удалось, по этой причине была произведена замена ацетилацетоната никеля на ацетат Pd при сохранении остальных условий реакции. Это позволило зафиксировать продукт окислительного присоединения дисульфида к Pd, продукт присоединения 1 молекулы фосфина к нему и продукт координации ацетилена к полученной частице.

На основании полученных данных был предложен каталитический цикл реакций. Каталитический цикл начинается с активации катализатора фосфином (Схема 11). В дальнейшем происходит координация ацетилена к никелю с последующим его внедрением по связи Ni-S. Это приводит к образованию интермедиатов **5** и **5'**. В случае менее электронодонорного лиганда PPh₃ интермедиат **5'** более склонен к элиминированию бис(арилтио)этена **1**. В тоже время для PPhCu₂ скорость стадии элиминирования ниже, что обуславливает большее время жизни интермедиата **5**. В результате реакции наблюдается внедрение второй

молекулы ацетилена по связи Ni-C, что приводит к образованию бис(арилтио)бутадиена-1,3 **2**.

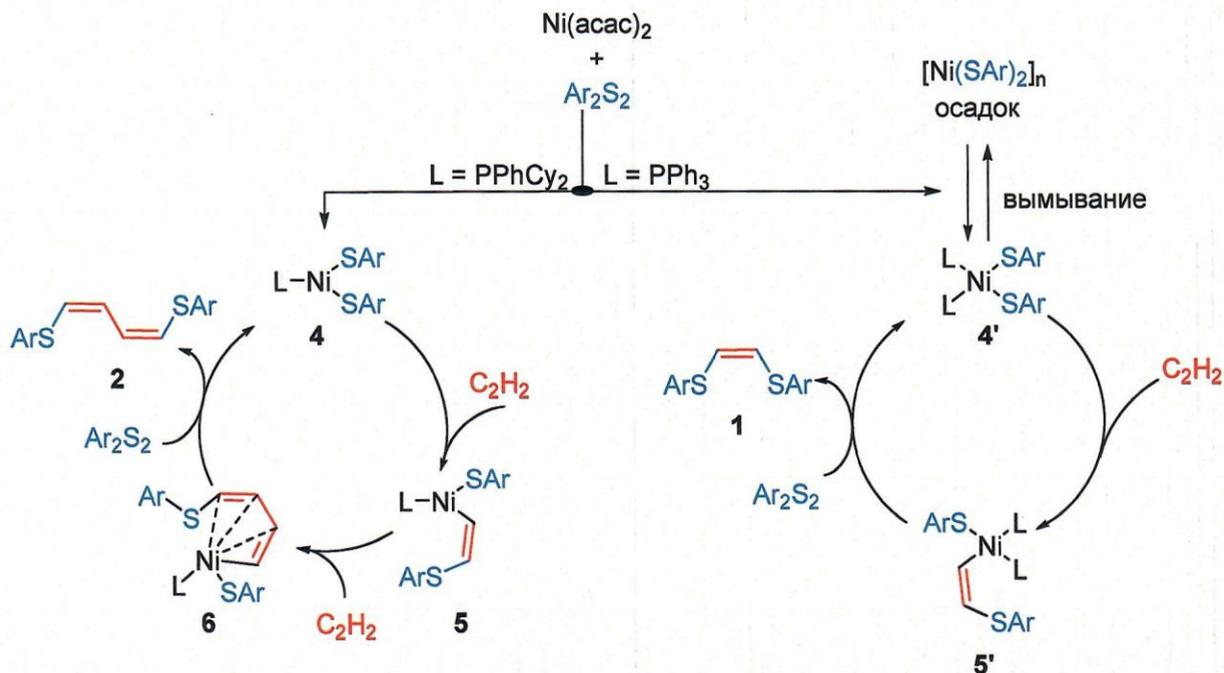


Схема 11. Предполагаемый механизм конкурентного образования бис(арилтио)-замещенных этена и бутадиена

В экспериментах по синтезу диена повышенное давление ацетилена обеспечивалось прямым подключением к реакционной смеси латексного шара, наполненного ацетиленом. Однако удобным способом получения ацетилена в лаборатории является использование твердого ацетиленового реагента – CaC_2 с прямым выделением C_2H_2 в реакционную смесь. В доказательство применимости данного метода для селективного синтеза **2a** из карбида кальция был проведен эксперимент в H-образной пробирке (Рисунок 7). В одно колено были добавлены реагенты для реакции, а в другое – CaC_2 , ДМФА и вода. Давление ацетилена непрерывно поддерживается медленным высвобождением ацетилена из карбидно-водяного отсека. В результате был получен целевой диен с выходом 69 %.

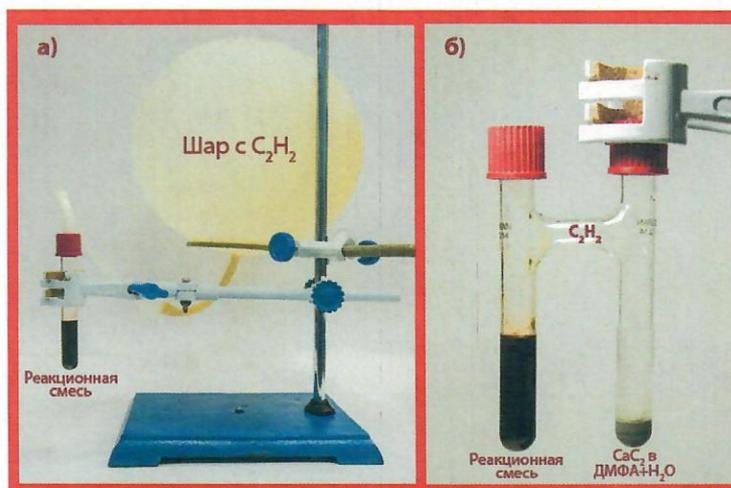
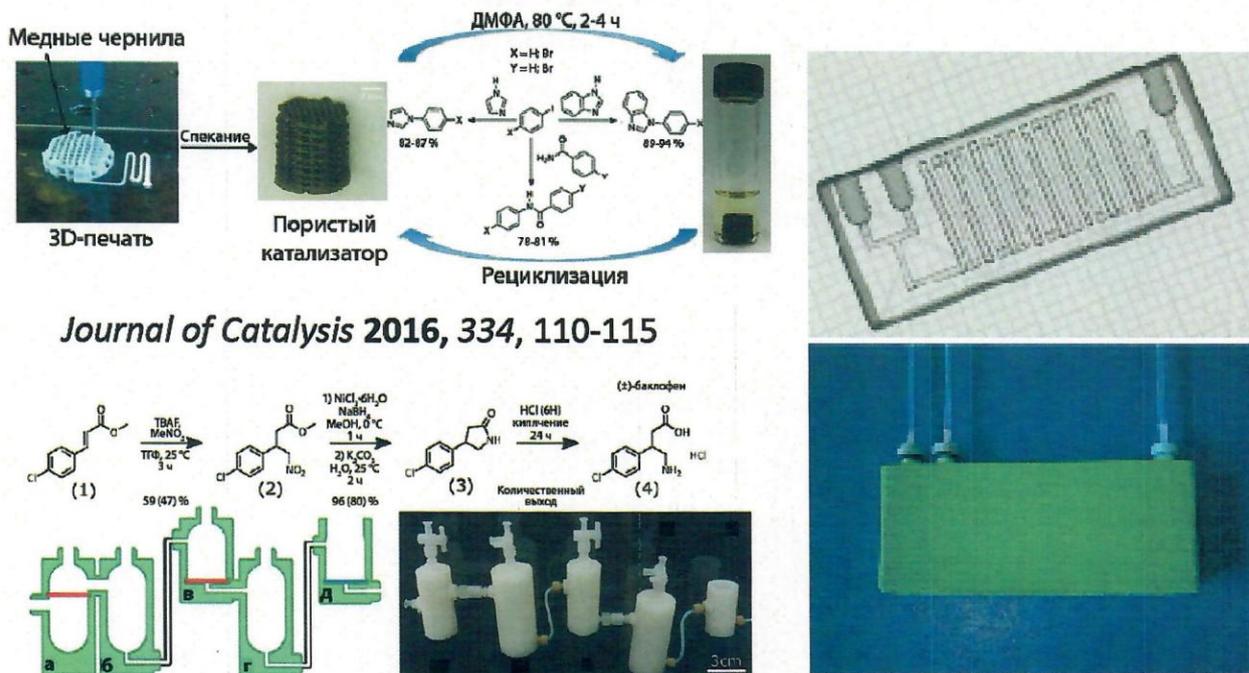


Рисунок 7. Проведение реакции синтеза 1,4-бис(арилтио)бутадиена-1,3 под повышенным давлением: а) с использованием латексного шара с ацетиленом; б) с использованием CaC₂.

Применение 3д-печати является новой и бурно развивающейся областью органической химии. Благодаря возможности быстрого прототипирования она позволяет создавать устройства любой сложности. Так, за последние 5 лет показано, она может быть применена для печати катализаторов, реакторов и микрожидкостных устройств, которые позволяют проводить как отдельные органические реакции, так и многостадийные синтезы с высокой эффективностью (Рисунок 8).



Science 2018, 359 (6373), 314-319

Рисунок 8. Примеры использования 3D-печати в органической химии.

Одним из распространённых методов 3D-печати является послойное наплавление термопластичного материала. Пластик проходит через сопло, переходя в вязкотекучее состояние, после чего наносится на поверхность столика (Рисунок 9).

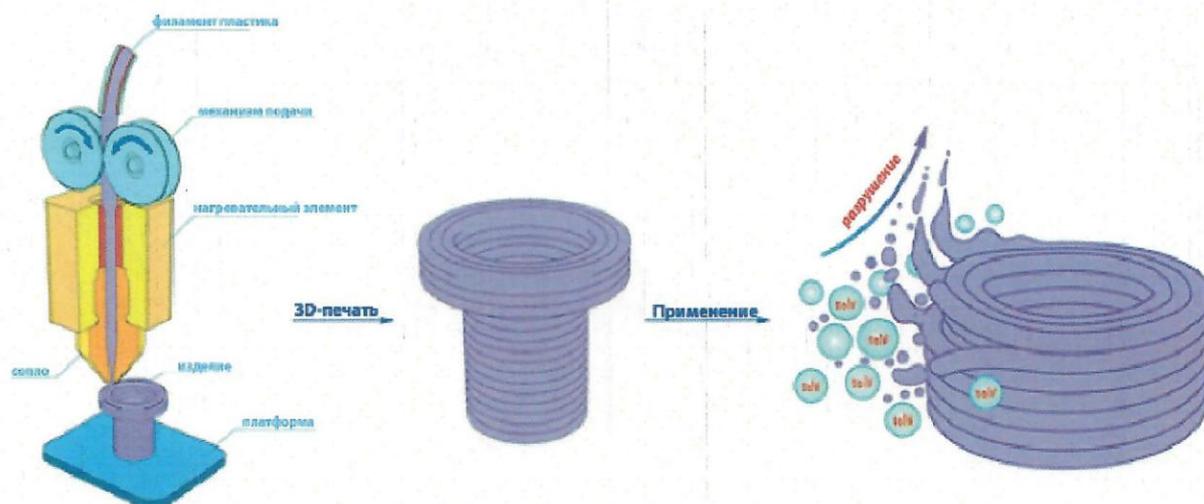


Рисунок 9. Схема печати методом послойного наплавления.

Был проведен анализ устойчивости изделий, созданных методом послойного наплавления из ряда материалов, к ряду органических и неорганических растворителей. В качестве индикатора целостности изделия использовался шарик (Рисунок 10).



Рисунок 10. Фотографии эксперимента по определению устойчивости изделия, созданного методом послойного наплавления, к растворителю.

На основании этого была составлена таблица устойчивости материалов. Все материалы оказались устойчивы к воде, водным растворам кислоты и щелочи, а также к этанолу. Устойчивость к органическим растворителям наблюдалась только в случае полипропилена, полиэтилена, нейлона и полиоксиметилена.

Таблица 5. Качественный анализ стабильности FDM-изделий из различных материалов в органических и неорганических жидких средах:

(●) материал стабилен в течение экспериментального времени, т.е. форма детали не изменяется; растворения наружных слоев материала не происходит; (●) материал нестабилен в течение экспериментального времени, наблюдается изменение формы изделия, происходит растворение (Р), дезинтеграция (ДИ) или/и расслоение (РЛ) детали; (●) материал умеренно устойчив в течение экспериментального времени: наблюдается набухание (Н) или небольшое растворение наружных слоев, форма детали не изменяется.

	PLA	PLA-Cu	ABS	SBS	Ceramo	HIPS	PETG	Primalloy	PE	Nylon	Nylon-C	POM	PP
ДХМ	Р	ДИ	НРЛ	Р	ДИ	Р	Р	Н	Р				
Ацетон	РЛ	РЛ	НРЛ	Р	ДИ	Р		Н					
Этилацетат	НРЛ	НРЛ	НРЛ	Р	ДИ	Р	Р	Н					
Толуол	НРЛ	НРЛ	НРЛ	Р	ДИ	Р		Н					
Этанол													
Кислота													
Щелочь													
Вода													

Реакция синтеза диенов имеет 2 требования для успешного прохождения: реагенты должны растворяться в преднасыщенном ацетиленом растворителе и необходимо повышенное давление ацетилена. Был разработан реактор, позволяющий выполнить оба требования. В качестве источника ацетилена использовался карбид кальция. Данный реактор включал в себя камеру для генерации ацетилена и канал вывода газа в раствор. На Рисунок 11 представлен прототип картриджа, напечатанный из полилактида, для испытания в воде.

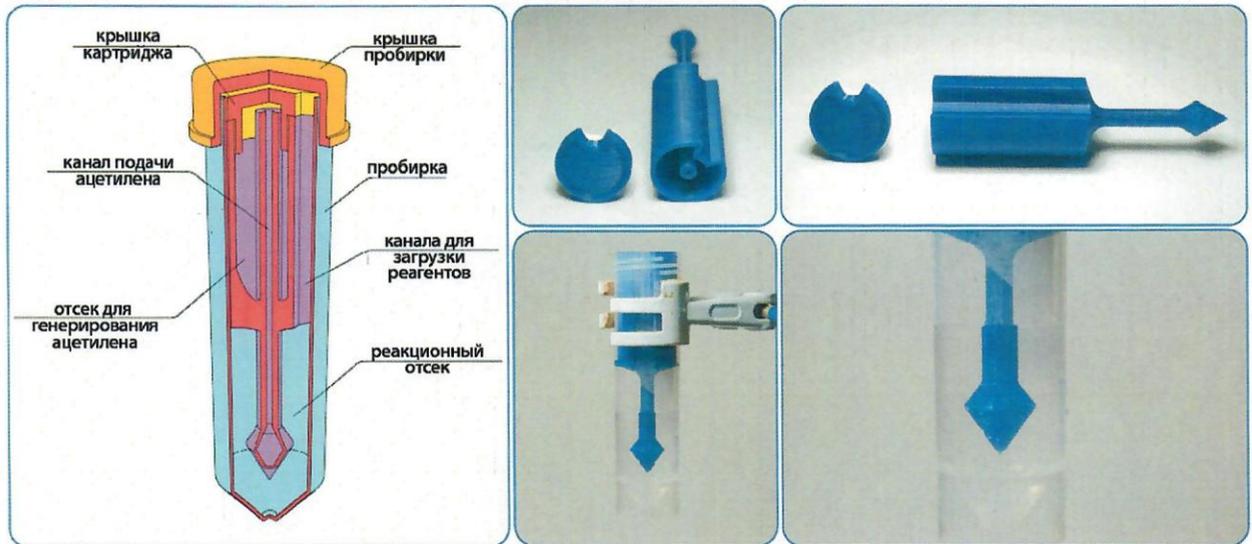


Рисунок 11. Разработка реактора для генерации ацетилена из CaC_2 .

В качестве материала для создания картриджа был выбран полипропилен ввиду удобства печати им. Данный картридж был протестирован в реакции синтеза диена. Были получены высокие выходы диенов.

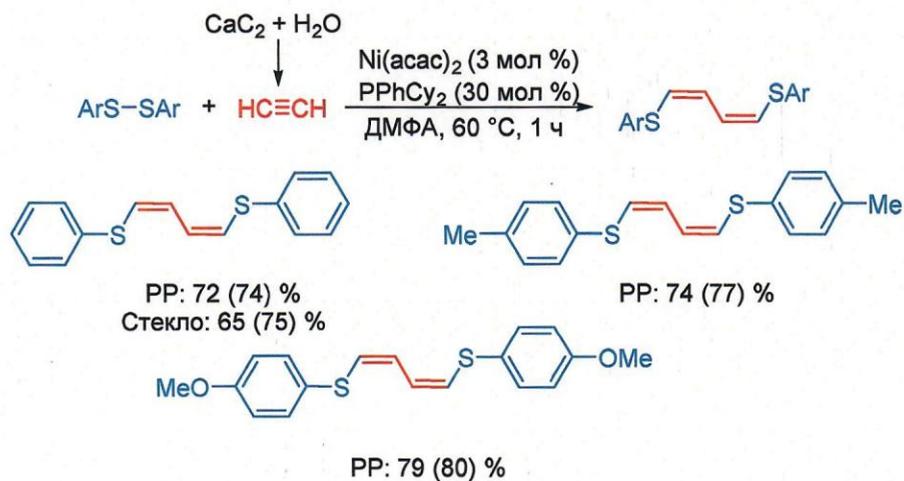


Схема 12. Варьирование ароматических дисульфидов в реакции синтеза 1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 с использованием разработанного реактора.

По микрофотографиям поверхности картриджа видно, что его морфология не претерпевает изменений в ходе реакции. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае элементного анализа поверхности.

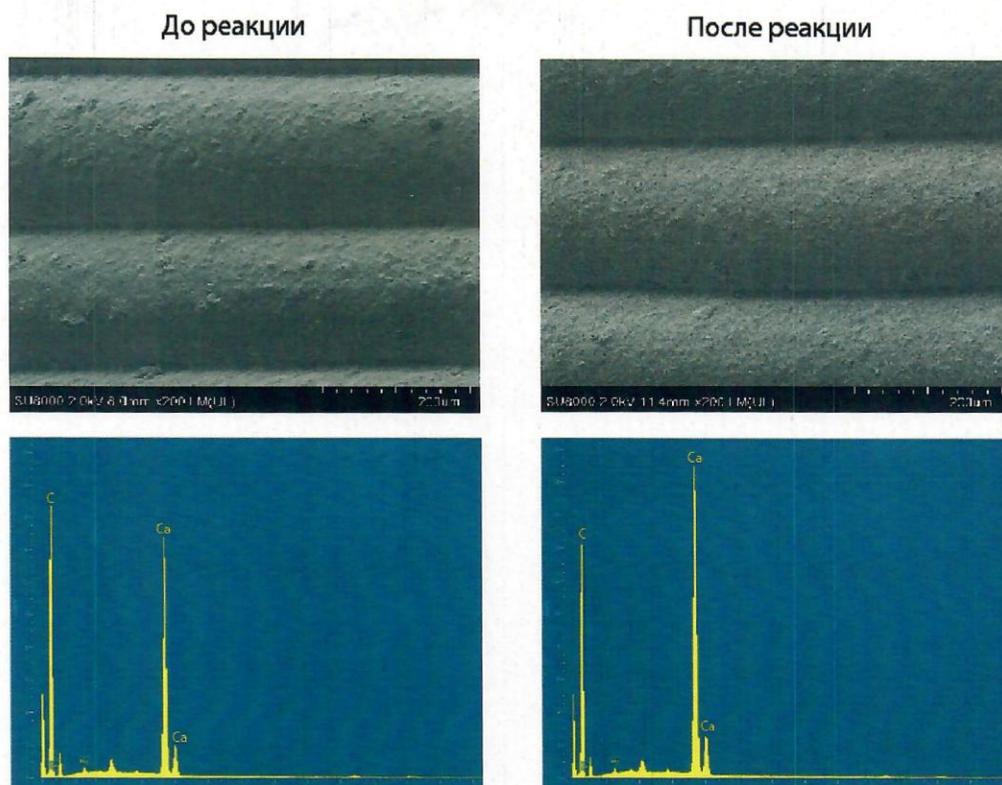


Рисунок 12. Микрофотографии СЭМ и элементный состав поверхности реактора до и после реакции.

Таким образом, на основании проделанной работы были сделаны следующие выводы:

- 1) Предложена и оптимизирована методика получения диенов и алкенов по реакции Ni-катализируемого присоединения дисульфидов к ацетилену.
- 2) Показано, что выбор оптимальной каталитической системы (лиганда и растворителя) позволяет переключать направление реакции присоединения дисульфидов к ацетилену.
- 3) С использованием разработанной методики был синтезирован ряд Z-1,2-бис(арилтио)этенa и Z,Z-1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3 с выходами от средних до высоких.

- 4) На основании экспериментальных данных предложен механизм конкурентного образования бис(арилтио)замещенных этенов и диенов.
- 5) Проанализирована устойчивость изделий, созданных с использованием метода послойного наплавления из различных материалов, по отношению к ряду органических и неорганических растворителей. Показано, что наиболее устойчивыми и подходящими в целях органического синтеза материалами являются POM, Nylon, Nylon-C, PP, PE.
- 6) Разработан и реализован посредством 3D-печати реактор для проведения реакций с участием ацетилена с использованием CaC_2 в качестве его источника.
- 7) Показана высокая эффективность реакторов реакции синтеза Z,Z-1,4-бис(арилтио)бутадиенов-1,3.